



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N°265

**L'évolution de l'épidémiologie
Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn
Tofail
Sur dix ans (2010-2019).**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE **29/09/2022**
PAR

Mr. Aboubaker AOURIR

Né le 02 Juin 1994 à Tiznit

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Épidémiologie - Bactéries multi résistantes - Prévalence - Résistance

JURY

Mr. S.ZOUHIR

Professeur de Microbiologie-Virologie

Mme K.ZAHLANE

Professeur de Microbiologie-Virologie

L.ARSALANE

Mme Professeur de Microbiologie-Virologie

.

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدِّقَ وَاللَّهُ الْعَظِيمِ

(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 dès 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	Anesthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie-réanimation	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
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	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie 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	Ophthalmologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMACHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	LOUHAB Nissrine	Neurologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
BELKHOUS 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 mrabih rabou	Pédiatrie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumato-orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie- 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	Ophthalmologie
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
BOURRAHOUE Aïcha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE 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	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE 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	Anesthésie-réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- 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 FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie- virologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL IDRISSE SLITINE	Pédiatrie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

Nadia			
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie- 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	Anesthésie-réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MARGAD Omar	Traumato-orthopédie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MESSAOUDI Redouane	Ophthalmologie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique	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	Anesthésie-réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie-mycologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-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 Rabiya	Pédiatrie
ABDELFTTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	FDIL Naima	Chimie de coordination bio-organique
ABOULMAKARIM	Biochimie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique

Siham			
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI 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	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCI Asmae	Microbiologie- virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MAOUJOUR 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
ELATIQUI 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	Anesthésie-réanimation		

Liste Arrêtée Le 03/03/2022



DÉDICACES



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



Je dédie cette thèse

*À ma très chère maman AABBAS Khadija,
Pour ta bonté, ta tendresse, tes prières et ta bénédiction qui
m'ont été d'un grand secours.*

*À mon très cher père AOURLI Lyazid
qui a toujours été pour moi, l'exemple de l'honnêteté, de la
persévérance et de la loyauté,*

*À mes très chers sœurs Jamila, et Amina
je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments
d'amour envers vous. Puisse l'amour et la fraternité nous
unissent à jamais. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, et
d'être comblé de bonheur. Merci d'être toujours présentes à
mes côtés et de m'avoir continuellement encouragé.*

*À ma chère grand-mère,
Merci pour ta confiance et tes
prières, que Dieu te bénisse et te
garde.*

À toute la famille AOURLI et la famille AABBAS...

*À tous mes amis et collègues
Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur et de réussite.
Aux personnes que j'ai côtoyées au cours de mon parcours médical dans
les différents services sans distinction.*

Et

À tous ceux à qui ma réussite tient à cœur !



REMERCIEMENTS



A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE JURY, LE

PROFESSEUR ZOUHAIK SAID

Qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je vous exprime par ces quelques mots mon profond respect et ma reconnaissance de m'avoir permis de réaliser ce travail.

Je vous remercie infiniment pour votre aide ainsi que votre disponibilité et votre soutien tout au long de cette expérience enrichissante.

A MON MAITRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE, LE

PROFESSEUR ZAHLANE KAWTAR

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail de thèse.

Merci chère professeur pour votre disponibilité et pour vos conseils précieux.

Vous étiez toujours pour moi un modèle à suivre en raison de votre modestie et votre dévouement envers vos étudiants.

Veillez croire à l'expression de ma profonde Reconnaissance et de mon grand respect.

A MON MAITRE ET JUGE.

LE PROFESSEUR ARSALANE LAMIAE

*Je suis très honoré que vous ayez accepté de siéger dans cet honorable
jury.*

Je vous exprime mes sincères remerciements et mon profond respect



Liste des tableaux et des figures



Liste des figures

Figure n° 1. Test de synergie en bouchon de champagne	- 8 -
Figure n° 2. Test de hodge modifié (entérobacteriecloacae)	- 10 -
Figure n° 3. Test de détection des EPC	- 11 -
Figure n° 4. algorithme de criblage des entérobactéries productrices de carbapénèmes	- 12 -
Figure n° 5. Prévalence globale des BMR	- 15 -
Figure n° 6. Répartition des BMR selon le sexe	- 15 -
Figure n° 7. Répartition de la résistance par types de bactéries	- 16 -
Figure n° 8. Distribution des BMR selon les services de provenance	- 18 -
Figure n° 9. Distribution des BMR selon type d'infection	- 20 -
Figure n° 10. Taux de multirésistance au sein des espèces	- 21 -
Figure n° 11. L'évolution des BMR de l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2019 exprimée en %.-	22
-	
Figure n° 12. Répartition globale des BLSE selon les espèces bactériennes	- 23 -
Figure n° 13. Répartition globale des BLSE selon le type d'infection	- 26 -
Figure n° 14. L'évolution des E.BLSE au niveau de l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2019	- 27 -
Figure n° 15. Répartition globale des E.C selon les espèces bactériennes	Erreur ! Signet non défini.
Figure n° 16. L'évolution des E.C au niveau de l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2019	- 31 -
Figure n° 17. L'évolution de l' <i>A. baumannii</i> Résistants à l'Imipénème de 2010 à 2019	- 32 -
Figure n° 18. L'évolution Pseudomonas résistant à la ceftazidime et à l'imipénème (PARC, PARI) de 2010 à 2019	- 33 -
Figure n° 19. L'évolution <i>Staphylocoque aureus</i> résistant à la meticilline de 2010 à 2019	- 34 -
Figure n° 20. L'évolution de la résistance l'ensemble des BMR à l'exception des entérobactéries à l'hôpital IBN TOFAIL de 2010 à 2019	- 34 -
Figure n° 21. Profil de résistance des entérobactéries E.BLSE	- 35 -
Figure n° 22. Profil de résistance des entérobactéries E.C	- 36 -
Figure n° 23. Profil de résistance de l' <i>Acinetobacter baumannii</i> multirésistant	- 37 -
Figure n° 24. Profil de résistance du Staphylococcus aureus résistant à la Meticilline	- 38 -
Figure n° 25. Profil de résistance du <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirésistant	- 39 -
Figure n° 26. Les deux types de la résistance bactérienne aux antibiotiques	- 43 -
Figure n° 27. Différents mécanismes de résistance des bactéries	- 45 -
Figure n° 28. L'évolution globale des BMR dans notre étude	- 56 -

Figure n° 29. Répartition des différents BMR isolées à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech entre 2015 et 2016 [61]	- 57 -
Figure n° 30. Composition des BMR isolées du CHU Hassan II de Fès [65]	- 58 -
Figure n° 31. Composition des BMR isolées à l'HIT de 2010 à 2014 [71]	- 59 -
Figure n° 32. Composition des BMR isolées dans le service de Réanimation selon l'étude de HMA en 2010 [72]	- 60 -
Figure n° 33. Distribution des BMR selon type d'infection	- 63 -
Figure n° 34. Distribution des BMR selon les espèces et le site infectieux à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech [61]	- 64 -
Figure n° 35. L'évolution des E.BLSE dans notre étude	- 65 -
Figure n° 36. Répartition des quatre espèces d'E.BLSE (Réseau BMR Raisin).France 2002-2014 [80]	- 66 -
Figure n° 37. L'évolution des E.C dans notre étude	- 68 -
Figure n° 38. Évolution du nombre de signalements d'infections nosocomiales et d'entérobactéries productrices de carbapénèmases entre 2002 et 2015 [94]	- 69 -
Figure n° 39. Évolution des E.C selon les années selon le centre national de référence [82]- 69 -	- 69 -
-	
Figure n° 40. Evolution du SARM dans notre étude	- 71 -
Figure n° 41. Evolution du <i>S. Aureus</i> Méricilline résistant à l'HMA entre 2015 et 2021.[96]	- 71 -
Figure n° 42. Evolution de la prévalence du SARM, EBLSE, EC3GR, entre 2009 et 2018 en milieu de réanimation, CHU Lyon [97]	- 72 -
Figure n° 43. Densité d'incidence des SARM des EBLSE pour 1000 journées d'hospitalisation entre 2002 et 2014 dans les établissements de santé français [98]	- 73 -
Figure n° 44. Evolution de la prévalence de l'ABRI dans notre étude	- 74 -
Figure n° 45. Evolution de la prévalence de l'ABRI isolées à l'HMA de Marrakech [96]	- 75 -
Figure n° 46. Evolution de la prévalence des ABRI entre 2008 et 2014 dans l'étude chinoise [102]	- 76 -
Figure n° 47. L'évolution Pseudomonas résistant à la ceftazidime et à l'imipénème (PARC, PARI) dans notre étude	- 77 -
Figure n° 48. Evolution de la prévalence des PARI entre 2008 et 2014 dans l'étude chinoise [102]	- 78 -
Liste des tableaux	
Tableau I. Les services originaires des souches bactériennes	- 6 -
Tableau II. Répartition des BMR selon les services d'isolement	- 17 -
Tableau III. Répartition des BMR selon le type d'infection et la nature des prélèvements durant la période 2010-2019	- 19 -
Tableau IV. Répartition selon les espèces des entérobactéries BLSE	- 23 -
Tableau V. Répartition des E.BLSE selon les services d'isolement	- 24 -
Tableau VI. Répartition des E.BLSE selon le type d'infection et la nature des prélèvements	- 25 -
Tableau VII. Répartition selon les espèces des entérobactéries E.C	- 28 -
Tableau VIII. Répartition des E.C selon les services d'isolement	- 29 -

Tableau IX. Répartition des E.C selon la le type d'infection et la nature des prélèvements-	30 -
Tableau X. Comparaison de la prévalence des BMR	- 55 -
Tableau XI. Comparaison de répartition des BMR selon les services hospitaliers	- 61 -
Tableau XII. Comparaison de la répartition des E.C selon le germe isolé	- 67 -



ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations :

ABRI	: Acinetobacter Baumanii résistant à l'imipénème
AK	: Amikacine
AMC	: Amoxicilline acide clavulanique
AMIN	: Aminosides
ATB	: Antibiotiques
ATCC	: American Type Culture Collection
BGN	: Bactérie gram négatif
BHR	: Bactérie hautement résistante
BMR	: Bactérie multi résistante
BPR	: Bactéries pan résistantes
C3G	: Céphalosporine de troisième génération
CAESAR	: Réseau de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Asie centrale et en Europe orientale
CARBA	: Carbapénèmes
CARD	: Cardiologie
CASFM	: Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie
CAZ	: Ceftazidime
CCV	: Chirurgie cardiovasculaire
CDC	: Centre de prévention et du contrôle des maladies
CHP	: Chirurgie Plastique
CHV	: Chirurgie Viscérale
CIP	: Ciprofloxacine
CISI	: Clinical and laboratory standards institute
CMF	: Chirurgie Maxillo-faciale
CRO	: Ceftriaxone
CS	: Colistine
DECH	: Déchocage
DER	: Dermatologie
E. coli	: Escherichia coli
E.BLSE	: Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi
E.C	: Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes

END	: Endocrinologie
ERT	: Ertapénème
EUCAS	: Centre européen de prévention et du control des maladies
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FAO	: Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
FDA	: Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux
FLUO	: Fluroquinolones
FMC	: Formation Médicale Continue
G-E	: Gastrologie-entérologie
GENT	: Gentamicine
HIT	: Hôpital Ibn Tofail
H-O	: Hématologie-oncologie
IMP	: Impénème
LEV	: Levofloxacin
MH	: Mueller-Hinton
M-I	: Médecine interne
MOX	: Moxifloxacin
NCH	: Neurochirurgie
NEP	: Néphrologie
NEU	: Neurologie
OIE	: Organisation mondiale pour la santé animale
OMS	: Organisation mondiale de la santé
OPH	: Ophtalmologie (OPH)
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
PAMR	: Pseudomonas aeruginosa multirésistant
PARC	: Pseudomonas aeruginosa résistant à la céftazidime



PLAN



PLAN

INTRODCUTION

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'études	- 5 -
II. Lieu et période de l'étude	- 5 -
III. Services originaires des souches	- 5 -
IV. Etude de la sensibilité aux antibiotiques et détection des bactéries multi-résistantes (BMR)	- 7 -
1. Choix des souches bactériennes	- 7 -
2. Tests phénotypiques à la recherche des BMR	- 8 -
V. L'analyse statistique	- 13 -

RESULTATS

I. Résultats de la résistance bactérienne	- 15 -
1. Prévalence globale des BMR	- 15 -
2. Répartition des BMR selon le sexe	- 15 -
3. La répartition selon la nature des BMR isolées :	- 16 -
4. Répartition des BMR isolées selon les services de provenance des prélèvements :	- 17 -
5. Prévalence des BMR selon le type d'infection et la nature des produits pathologiques	- 18 -
6. Taux de multi résistance au sein des espèces	- 20 -
7. L'évolution globale des BMR	- 21 -
8. L'évolution des entérobactéries	- 22 -
8.1. E.BLSE	- 22 -
8.2. E.C	- 27 -
9. L'évolution de la résistance du reste de bactéries à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2019:	- 31 -
9.1 Evolution de l'A. baumannii résistant à l'Imipénème:	- 31 -
9.2 Evolution du Pseudomonas résistant à la ceftazidime et à l'imipénème (PARC, PARI) :	- 32 -
9.3 Evolution du Staphylocoque aureus résistant à la meticilline (SARM) :	- 33 -
II. Profil de résistance aux antibiotiques	- 35 -
1. Entérobactéries BLSE	- 35 -
2. Entérobactéries productives de carbapenemase	- 36 -
3. Acinetobacter baumannii résistant à l'Imipénème	- 36 -
4. Staphylocoque aureus résistant à la Meticilline	- 37 -
5. Pseudomonas aeruginosa multiresistant :	- 38 -

DISCUSSION

I. Rappels	- 41 -
1. L'antibiorésistance	- 41 -
1.1. Définition	- 41 -
1.2. Mécanismes génétiques de l'antibiorésistance	- 41 -
1.3. Mécanismes biochimiques de l'antibiorésistance	- 44 -
II. Les bactéries multirésistantes	- 48 -
1. Définition :	- 48 -
2. Principales bactéries multirésistantes :	- 50 -
2.1. Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE)	- 50 -
2.2. Les entérobactéries productrices des carbapénèmases :	- 51 -

2.3.	Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM)	- 52 -
2.4.	Pseudomonas aeruginosa multirésistant :	- 53 -
2.5.	Acinetobacter baumannii résistant à l'Imipénème	- 53 -
III.	Discussion des résultats	- 54 -
1.	Prévalence globale des BMR isolées :	- 54 -
2.	Evolution des BMR isolées entre 2010 et 2019 :	- 55 -
3.	La répartition selon la nature des BMR isolées :	- 57 -
4.	La répartition des BMR isolées selon les services hospitaliers :	- 61 -
5.	La répartition des BMR selon type d'infection	- 62 -
6.	La répartition des BMR isolées selon la nature des espèces bactériennes : -	64 -
6.1.	E.BLSE	- 64 -
6.2.	E.C	- 66 -
6.3.	Staphylocoque aureus :	- 70 -
6.4.	Acinetobacter baumannii	- 73 -
6.5.	Pseudomonas aeruginosa	- 76 -
7.	Les Co-résistances aux antibiotiques des BMR isolées	- 79 -
	RECOMMANDATIONS	
	CONCLUSION	
	RESUMES	
	BIBLIOGRAPHIE	



INTRODUCTION



L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

Les bactéries sont dites multirésistantes aux antibiotiques (BMR) lorsque, du fait de l'accumulation de résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutiques (résistance à au moins 3 familles d'antibiotiques) [1].

La résistance bactérienne aux antibiotiques représente l'une des plus grandes menaces pour la santé humaine à l'échelle mondiale. Au terme des six dernières décennies d'utilisation des antibiotiques, la majorité des bactéries pathogènes ont atteint des niveaux alarmants de résistance vis-à-vis de nombreux antibiotiques. De telles infections entraînent souvent une augmentation du nombre de décès, d'hospitalisations, et une augmentation des échecs thérapeutiques et la persistance des pathogènes pharmaco résistants. En plus de l'impact économique qui est très considérable, lié principalement à l'augmentation du nombre et la durée d'hospitalisation des patients atteints par ce type d'infections [2] [3] [4] [5].

Dans les structures de soins, particulièrement en réanimation, le phénomène de multi résistance bactérienne aux antibiotiques prend une ampleur gravissime en raison de la prise en charge lourde des patients admis, et surtout de la morbidité et de la mortalité attribuée à ces infections.

L'émergence des BMR est favorisée par la pression de sélection antibiotique et par la transmission croisée. Cela constitue un réel problème de santé publique mondial [6].

L'épidémiologie des infections à BMR varie considérablement d'un service à l'autre, d'un hôpital à un autre et d'une région à l'autre. Actuellement, les BMR qui font l'objet d'une surveillance particulière sont: les entérobactéries sécrétrices de Béta-lactamase à spectre étendu (E.BLSE), les entérobactéries productrices de carbapénémases (E.C), *l'Acinetobacter baumannii*

multi résistant, le *Staphylococcus aureus* résistant à la métiline (SARM), et le *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant.

Face à la gravité du problème de la multi résistance, plusieurs études à travers le monde sont régulièrement réalisées. Un plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antibiotiques a été mis en place [7]. Dans le cadre de la surveillance et de la lutte contre l'émergence et la dissémination des BMR, on a procédé à la réalisation de cette étude rétrospective des différents prélèvements biologiques provenant de différents services pendant une période de dix ans au sein de laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Ibn Tofail de Marrakech afin de décrire la distribution et l'évolution de la résistance bactérienne selon les services prescripteurs au cours des années.



MATERIELS ET METHODES



I. Type d'études

Il s'agit d'une étude mono centrique rétrospective descriptive menée au laboratoire de Bactériologie-Virologie et à la pharmacie de l'hôpital Ibn Tofail (HIT) du CHU Mohammed VI de Marrakech entre le 01 janvier 2010 au 31 décembre 2019.

II. Lieu et période de l'étude

L'étude a porté sur les données de résistances bactériennes de l'ensemble des services médicaux, chirurgicaux et de réanimations de l'hôpital Ibn Tofail (Tableau I.).

La durée d'étude s'étalait du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2019 soit sur une période de 10 ans.

A noter que le service d'hématologie oncologie a été transféré au CHU Mohammed VI dès la fin de 2011 et aussi les services médicaux et les services :(ORL), (URO), (CCV), (TRA), (RMC) dès le début 2015. Les urgences quant à eux ils se sont délocalisés mars 2019.

III. Services originaires des souches

Les prélèvements ont été adressés par les différents services de l'hôpital à savoir:

Tableau I. Les services originaires des souches bactériennes

Services médicaux	<ul style="list-style-type: none">- Cardiologie (CARD)- Endocrinologie (END)- Hématologie-oncologie (H-O)- Gastrologie-entérologie (G-E)- Dermatologie (DER)- Néphrologie (NEP)- Médecine interne (M-I)- Neurologie (NEU)- Rhumatologie (RHU)
Services chirurgicaux	<ul style="list-style-type: none">- Oto-rhino-laryngologie (ORL)- Chirurgie cardiovasculaire (CCV)- Maxillo-faciale (CMF)- Viscérale (CHV)- Traumatologie A et B (TRA) (TRB)- Ophtalmologie (OPH)- Plastique (CHP)- Neurochirurgie (NCH)- Urologie (URO)
Services de réanimation	<ul style="list-style-type: none">- Réanimation médicale et chirurgicale (RMC)- Déchoquage (DECH)
Service externe	

IV. Etude de la sensibilité aux antibiotiques et détection des bactéries multi-résistantes (BMR)

1. Choix des souches bactériennes

Dans ce travail, nous avons inclus l'ensemble des bactéries multirésistantes isolées des prélèvements, à visée diagnostique, envoyés au laboratoire des analyses médicales à partir des différents services qui étaient 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, selon la nature du prélèvement.

La sensibilité aux antibiotiques a été déterminée par la méthode de diffusion des disques en milieu gélosé, selon les recommandations du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CASFM/ EUCAST 2010/ 2019)[8].

Les bactéries incluses dans notre étude étaient celles qui étaient hautement résistantes et étaient considérées par l'OMS comme étant de priorité 1 ou 2 c'est-à-dire comme étant des bactéries hautement critiques (priorité 1) et de haute priorité (priorité 2)[9] soit :

- Les Entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (E.BLSE)
- Les Entérobactéries productrices de carbapénémases (E.C)
- *L'Acinetobacter baumannii* résistant à l'Imipénème (ABRI)
- Le *Pseudomonas aeruginosa* résistant à l'Imipénème (PARI)
- Le *Staphylocoque aureus* résistant à la meticilline (SARM)

Nous avons étendu la liste au *Pseudomonas Aeruginosa* résistant à la ceftazidime (PARC)

Les autres bactéries hautement résistantes telles que l'Entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) ou aux glycopeptides (ERG) et les BGN résistants à la colistine n'ont pas été isolées durant notre période d'étude.

2. Tests phénotypiques à la recherche des BMR

2.1 Détection des E-BLSE:

La présence d'une E. BLSE a été confirmée par des méthodes qualitatives qui consistent en l'utilisation de la méthode du « double disque » sur l'antibiogramme standard : disque de C3G et un disque contenant de l'amoxicilline acide clavulanique (AMC) distants

de 30 mm des disques de céphalosporine. La présence d'une BLSE s'exprime par l'apparition d'une synergie en « bouchon de champagne »[8].(Figure n° 1)

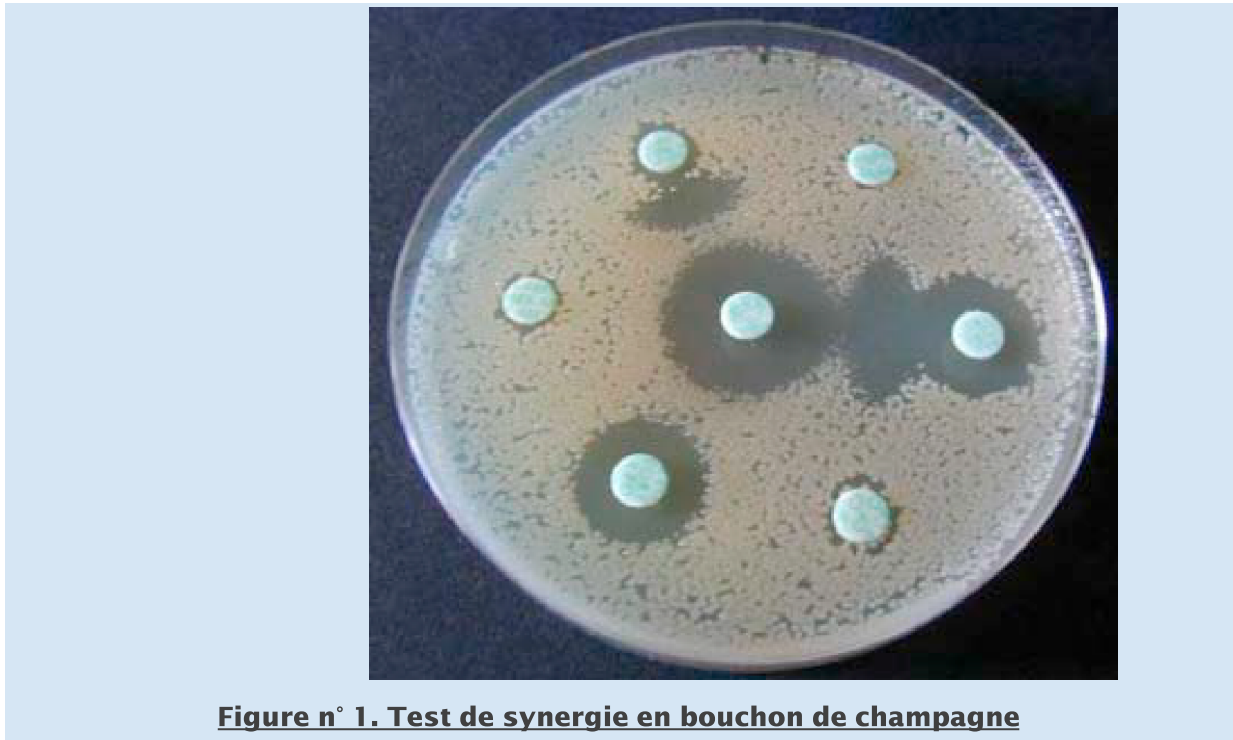


Figure n° 1. Test de synergie en bouchon de champagne

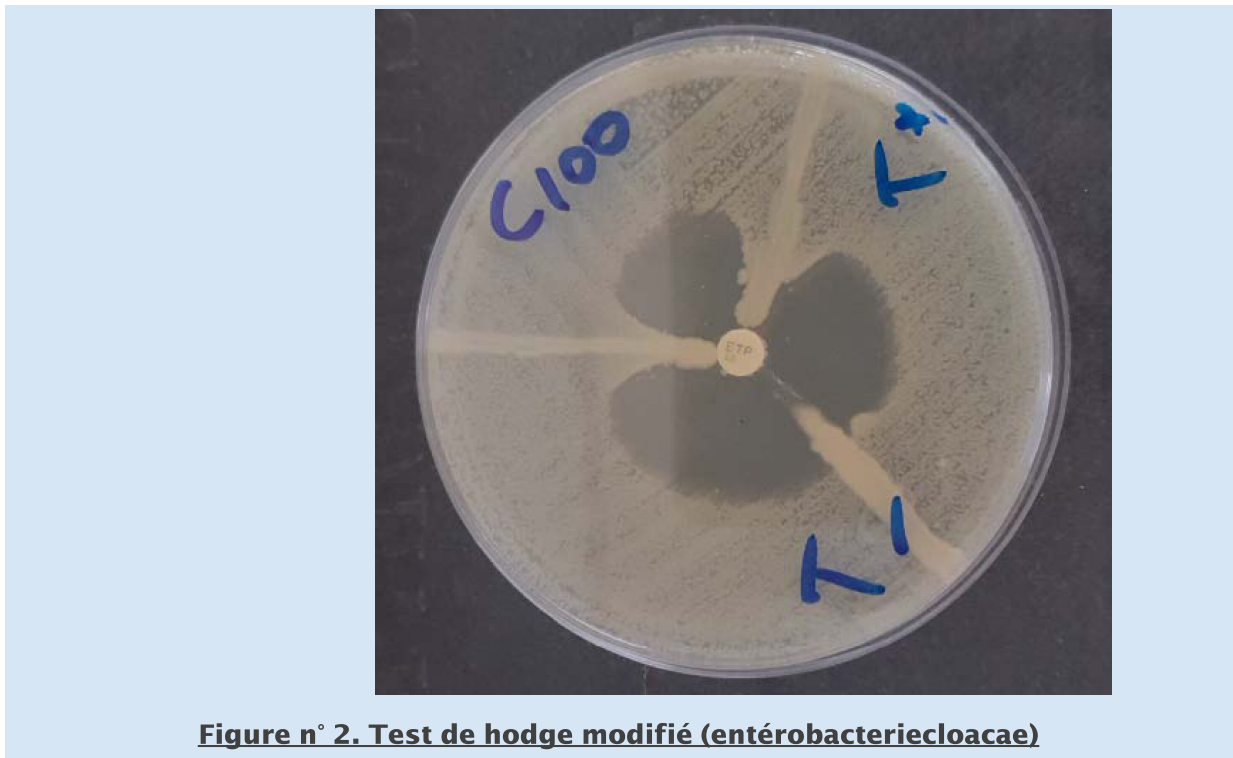
2.2 Détection des EC

On dispose à ce jour de plusieurs techniques phénotypiques pour détecter les carbapénèmases chez les entérobactéries.

La détection phénotypique des carbapénèmases a été entreprise selon trois approches: test d'inhibition, test de Hodge modifié et test de criblage des souches d'EPC.

- **Test d'inhibition à la cloxacilline:** en testant 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 carbapénémase 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.

- **Le test de Hodge modifié:** ce test repose sur l'utilisation d'un disque d'ertapénème et la souche de référence sensible E. coli ATCC ensemencée par écouvillonnage sur gélose Mueller-Hinton (MH). Les souches test suspectées de produire une carbapénémase 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 d'une carbapénémase [8].(Figure n° 2).



- **Test de criblage des souches d'EPC :** Ce test repose sur l'utilisation de ces 3 antibiotiques suivants (ticarcilline + acide clavulanique, témocilline, imipénème ou méropénème) qui doivent être testés dans l'antibiogramme standard [8]. (Figure n° 3 et Figure n° 4).

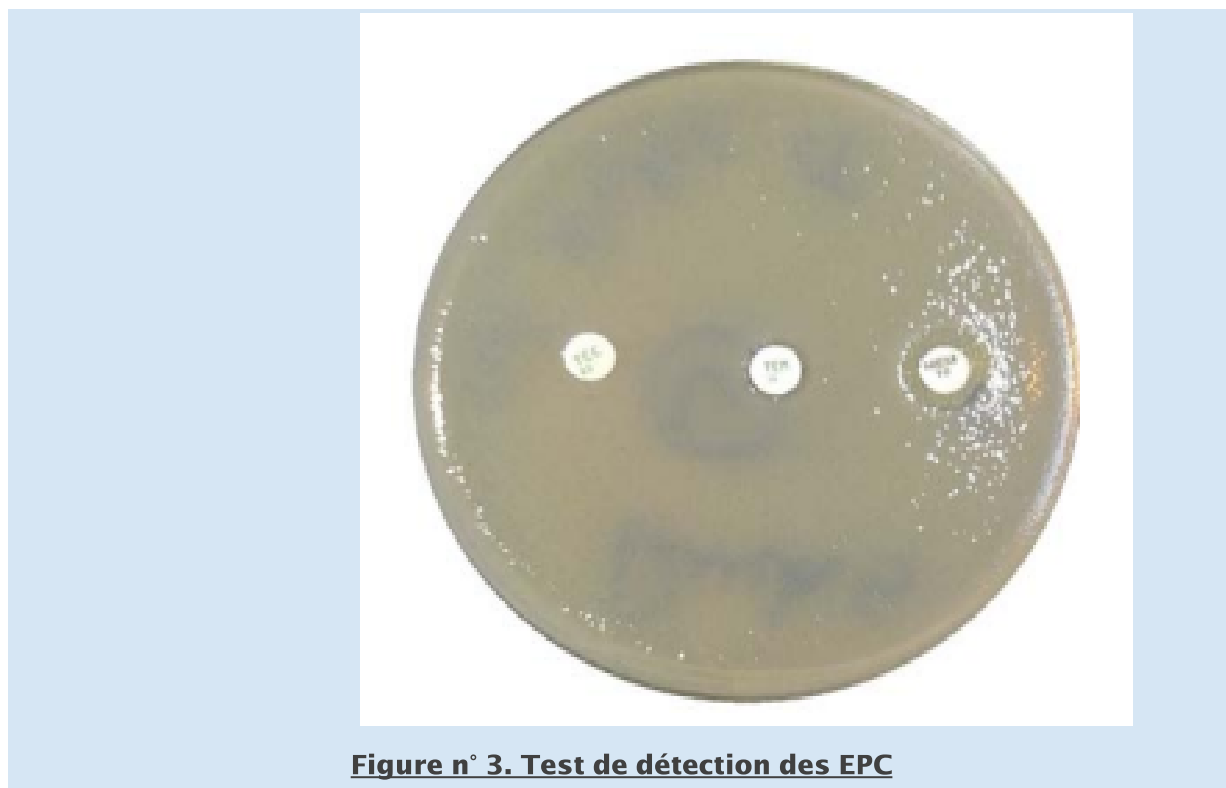


Figure n° 3. Test de détection des EPC

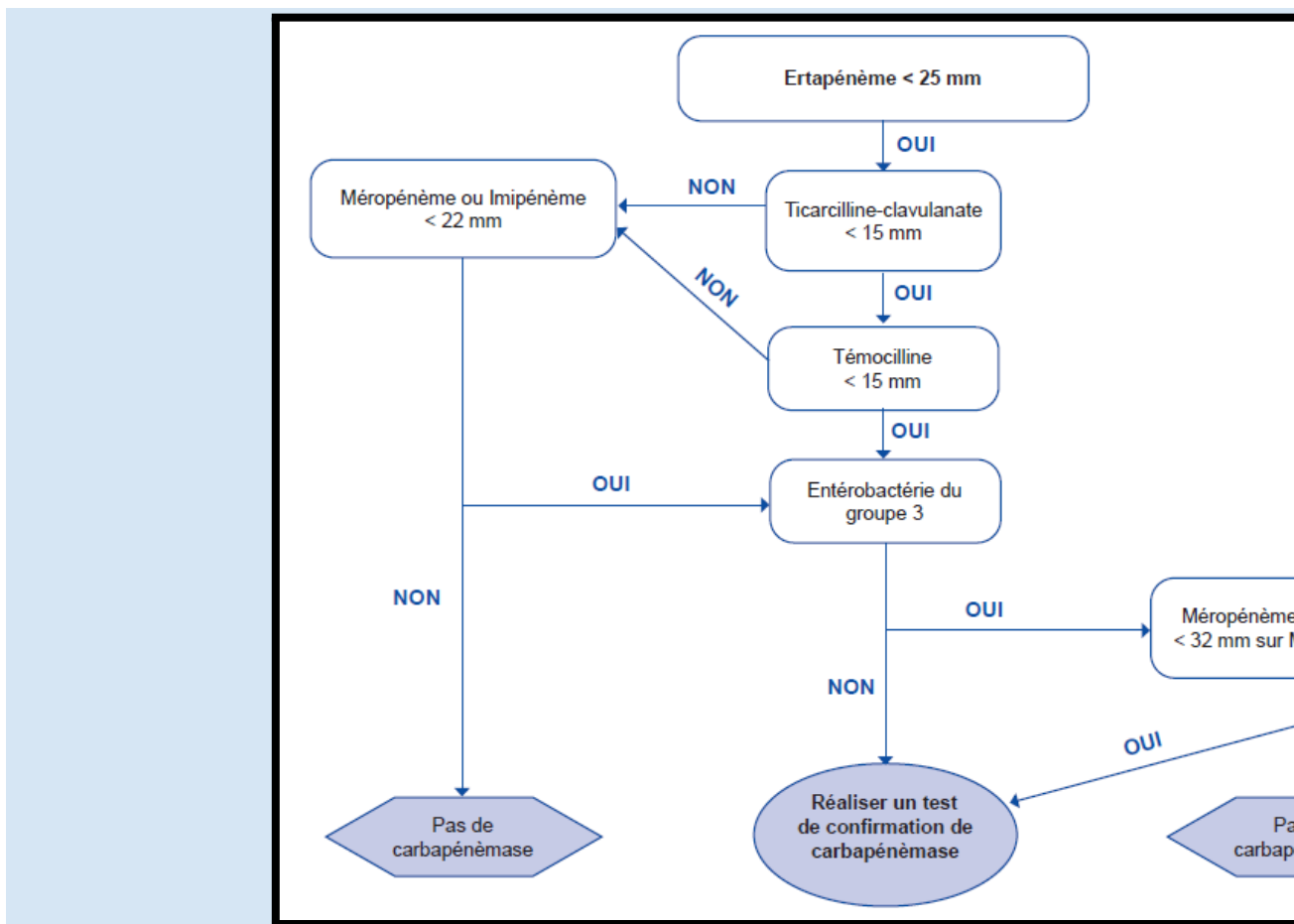


Figure n° 4. algorithme de criblage des entérobactéries productrices de carbapénémases

2.3 Détection des SARM

La résistance des staphylocoques est recherchée à l'aide d'un disque de céfoxitine (30µg) dans les conditions standards de l'antibiogramme. Les souches présentant un diamètre ≥ 27 sont sensibles tandis que celles présentant un diamètre < 25 sont résistantes [8].

Les souches de staphylocoques résistantes à la céfoxitine ou possédant un gène mec additionnel (mecA, mecC) ou exprimant une PLP2 additionnelle (PLP2a) après induction par une bêta-lactamine, doivent être interprétées résistantes à toutes les bêta-lactamines (pénicillines associées ou non à un inhibiteur de bêta-lactamase, céphalosporines et carbapénèmes), sauf à la ceftaroline et au ceftobiprole qui possèdent une activité sur les staphylocoques résistants à l'oxacilline mais leur activité doit être testée séparément [8].

2.4 La détection des autres bactéries

Pour les autres bactéries, leur résistance a directement été détectée sur le milieu de MH par rapport à l'ATB visé dans notre étude. Pour le *Pseudomonas spp* et l'*Acinetobacter spp*, leur résistance était constatée devant toute diminution des diamètres critiques à l'Imipénème selon les recommandations établies par le CASFM et l'EUCAST [8].

V. L'analyse statistique

Nos données de résistance ont été saisies sur le logiciel Excel. Nous avons utilisé de nombreux moyens de mesures de ces paramètres comportant ainsi des pourcentages, ratios, variations, médianes, incidences et coefficient de corrélation de Spearman.



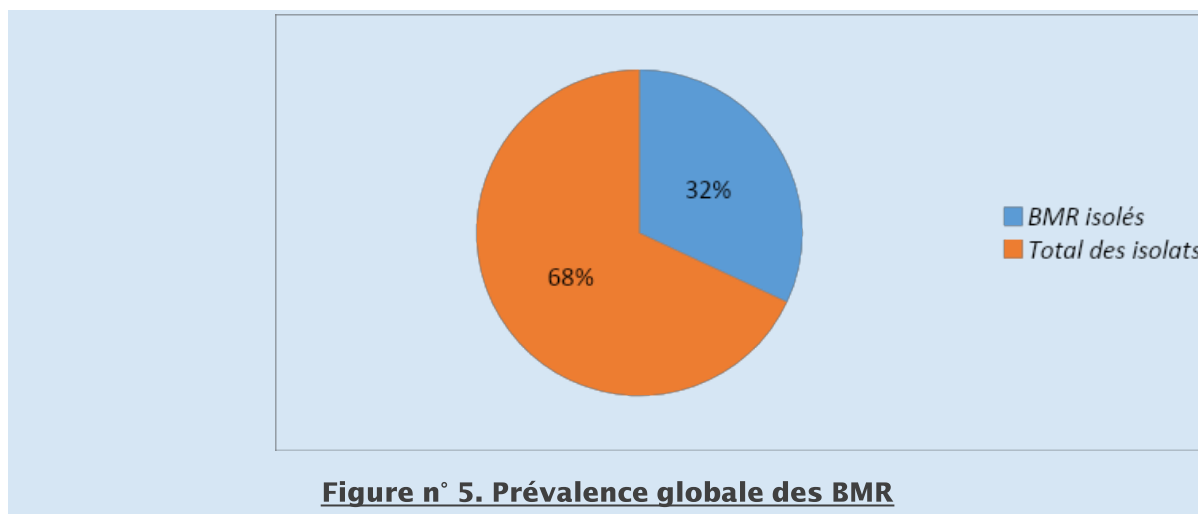
RESULTATS



I. Résultats de la résistance bactérienne

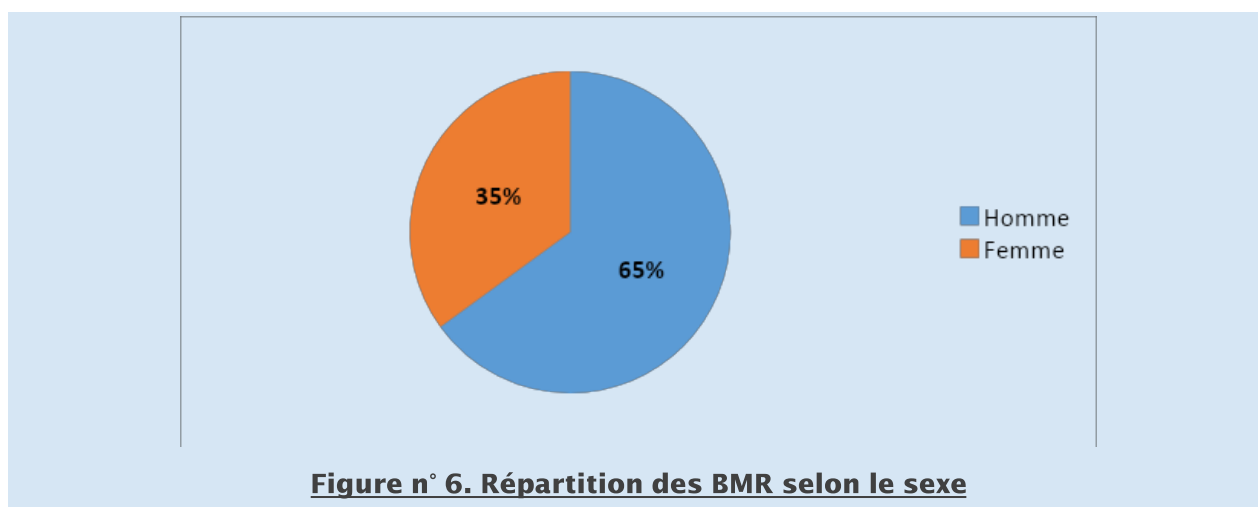
1. Prévalence globale des BMR

Sur les 7166 bactéries isolées entre 2010 et 2019, le nombre des BMR retrouvé était de 2293 soit 32% de l'ensemble des germes isolés durant cette période (Figure n° 5).



2. Répartition des BMR selon le sexe

Dans notre étude, la majorité des patients infectés par une BMR est masculine avec un sexe ratio H/F: 1.84 (Figure n° 6)



3. La répartition selon la nature des BMR isolées :

Les principales BMR isolées sont les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu 44.05% (n=1010), suivies par *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème 25.25% (n=579), les Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes 16.14% (n=370), puis vient le *Staphylocoque aureus* résistant à la méticilline 7.24% (n=166), et enfin les Pseudomonas résistants à l'imipénème 3.27% (n=75) et à la céftazidime 4.06% (n=93) (Figure n° 7).

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

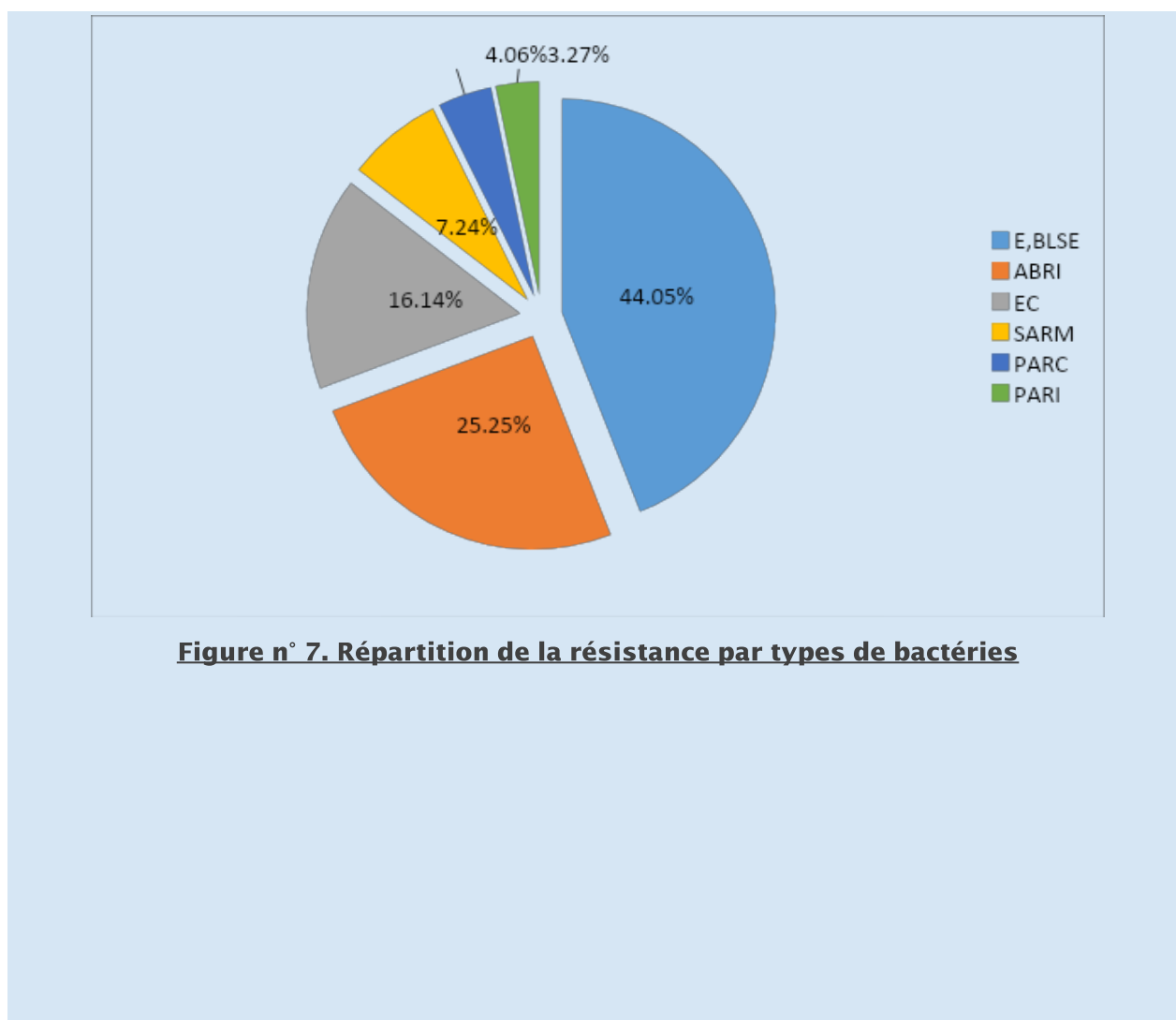


Figure n° 7. Répartition de la résistance par types de bactéries

4. Répartition des BMR isolées selon les services de provenance des prélèvements :

Les services de réanimation ont été à l'origine de la majorité des BMR identifiées (40.34%), suivi par les services de chirurgie (36.02%), les services de médecine (13.30%) puis les externes (10.38%) (Tableau II)

Tableau II. Répartition des BMR selon les services d'isolement

S ervices	Nombre et Pourcentage			
	e	e	0	e

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

	2010-2015	2015-2018	2019	2010-2019
Réanimation	30	78	7	25 (40.34%)
Services de chirurgie	97	27	9	26 (36.02%)
Services de médecine	05			05 (13.30%)
Externes	12	1		37 (10.34%)
Total	927	68	0	293 (10.0%)

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

En réanimation, l'ABRI est le plus fréquemment isolées à 39.78%, puis l'E.BLSE à 34.70%. Dans les autres services c'est les entérobactéries multirésistantes qui occupent la première place (Figure n° 8).

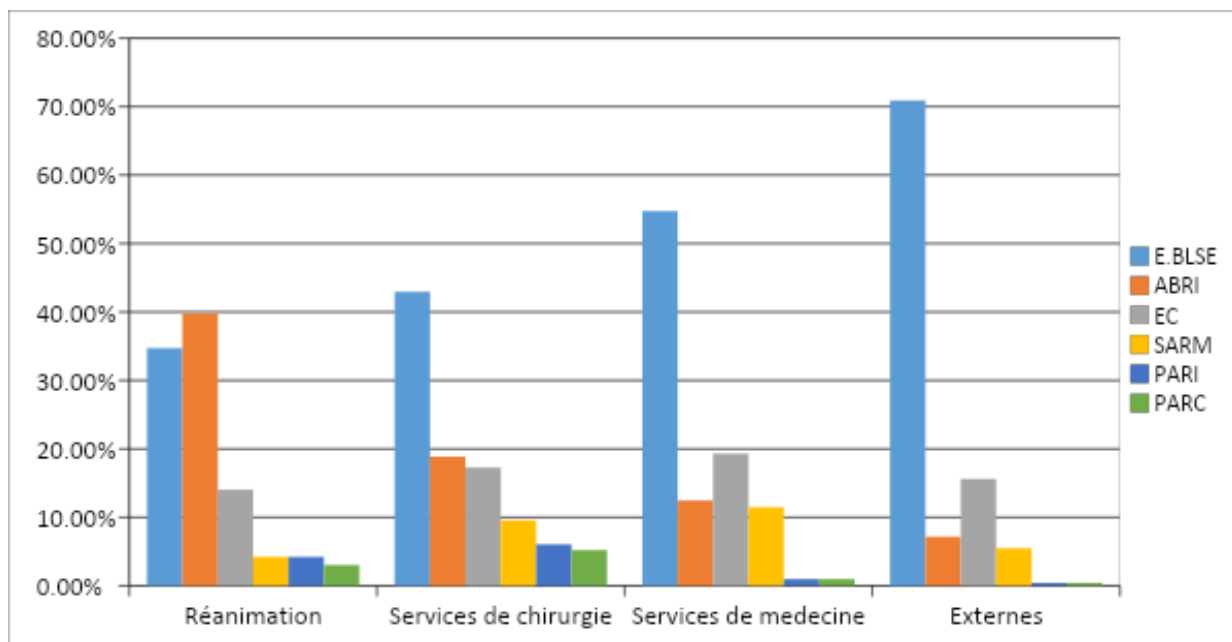


Figure n° 8. Distribution des BMR selon les services de provenance

5. Prévalence des BMR selon le type d'infection et la nature des produits pathologiques

Sur l'analyse des prélèvements réalisés entre 2010 et 2019 et répartis selon le type d'infection et de prélèvement (Tableau III):

- Les infections de la peau et tissus mous occupent la première place avec un taux d'environ 34.76% ;
- Les infections urinaires occupent la deuxième place avec un taux d'environ 23.86% ;
- Les infections broncho-pulmonaires occupent la troisième place avec un taux d'environ 17.58% ;
- Les infections liées aux hémocultures (bactériémies) occupent la quatrième place avec un taux d'environ 11.21%;
- Les infections sur KT occupent la cinquième place avec un taux d'environ 7.06%;
- Les liquides de ponctions et les infections sur matériels occupent la dernière place avec des taux respectivement à 2.83%et 2.70%.

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

Tableau III. Répartition des BMR selon le type d'infection et la nature des prélèvements durant la période 2010-2019

Type d'infection	Types de prélèvements	Prélèvements positifs à BMR	pourcentage
Peau+ Tissu mou	Ecouvillons-Biospies-Pus	797	47,6%
Infection urinaire	ECBU	547	38,6%
Infection broncho-pulmonaire	PDP-Aspirations bronchiques-Expectorations-Crachats-KTb	403	75,8%
Bactériémie	Hémocultures	257	12,1%

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

			%
Infection sur KTV	-	1 62	.0 6 %
Liquides de ponctions	LCR -LAR-LASC -L pleurale	6 5	.8 3 %
Infection sur matériel	Sondes-Drains	6 2	.7 0 %
Total	-	2 293	0 0 %

L'E.BLSE a été isolé principalement dans les infections urinaires à 72.02%, ainsi que dans les infections de la peau et tissus mous à 37.39%, les hémocultures, les infections broncho-pulmonaires, et les autres sites (KTV-Liquides de ponctions-Infection sur matériel). L'ABRI a été retrouvé au niveau de la plupart des sites infectieux mais principalement dans les infections broncho-pulmonaires à 56.08%. L'EC a été isolé au niveau des infections de la peau et tissus mous à 19.57% et les bactériémies à 19.46%. Le SARM a été retrouvé dans les infections de la peau et tissus mous et les hémocultures à 12%.

Le PARI a été isolé en une grande partie dans les infections de la peau et tissus mous à 6.15%, ainsi que dans les infections broncho-pulmonaires à 5.21%. Le PARC a été retrouvé principalement dans les infections de la peau et tissus mous 4.64%, et les autres sites à 4.15%. (Figure n° 9).

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

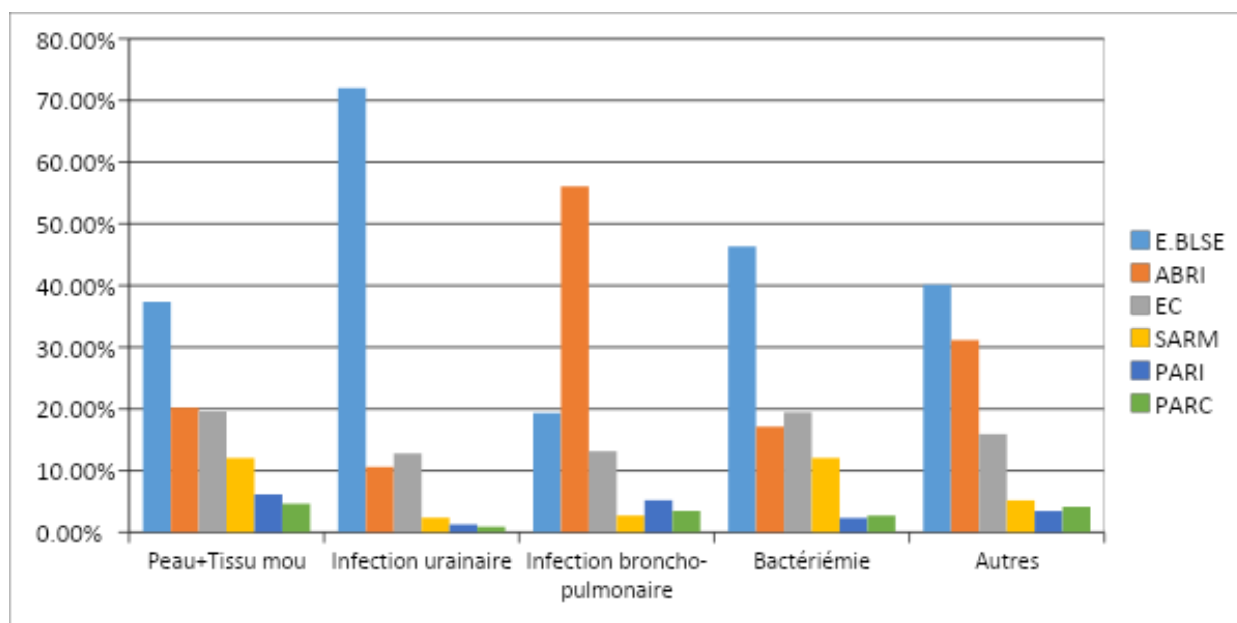
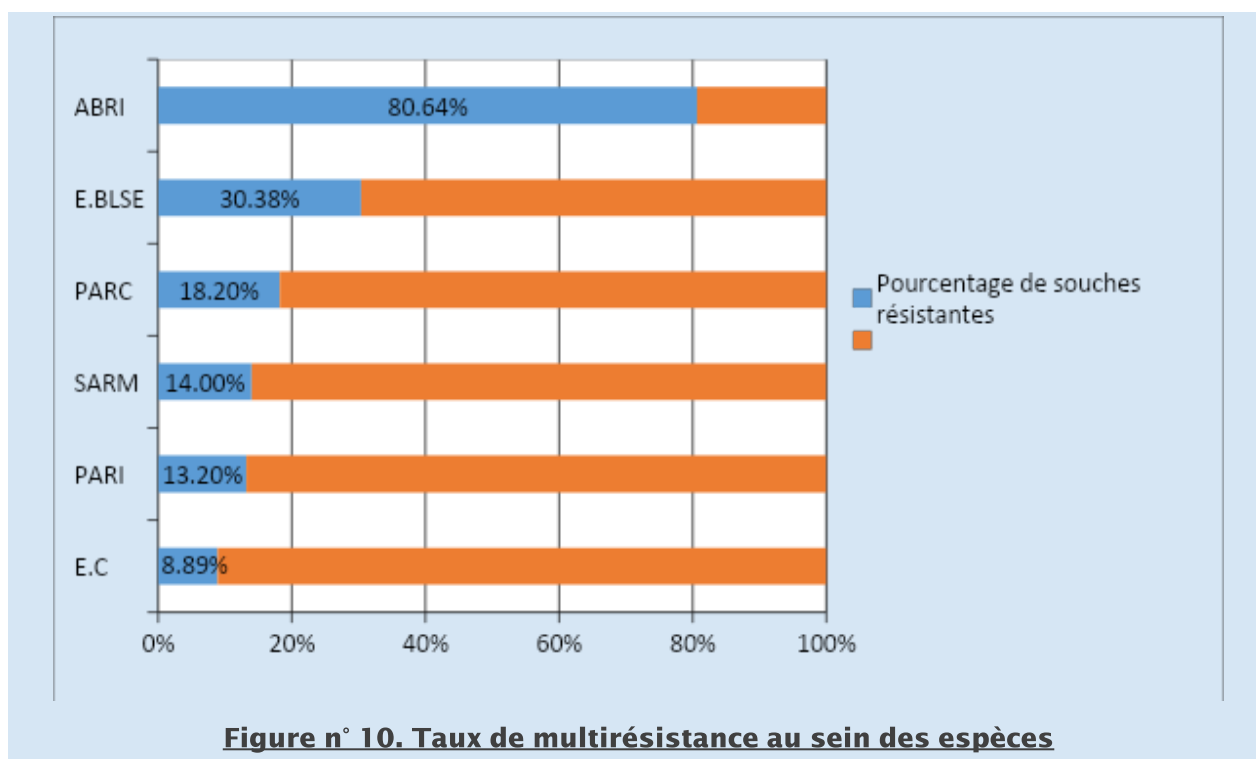


Figure n° 9. Distribution des BMR selon type d'infection

6. Taux de multi résistance au sein des espèces

L'Acinetobacter baumannii résistant à l'Impipénème a présenté le taux de résistance le plus élevé (80.64%), suivi des entérobactéries productrices de bêtalactamases (30.38%), le *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la céftazidime (18.20%), le *Staphylococcus aureus* résistant à la Mécicilline (14%), le *Pseudomonas aeruginosa* résistant à l'imipénème (13.20%), et enfin les entérobactéries productrices de carbapénemases (8.89%) (Figure n° 10).

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)



7. L'évolution globale des BMR

Rappelons que les BMR incluses dans notre étude sont les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (E.BLSE), les entérobactéries productrices de carbapénémases (E.C), le *Staphylocoque aureus* résistant à la méticilline (SARM), le *Pseudomonas* résistant à la ceftazidime et à l'imipénème (PARC, PARI) ainsi que *l'Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème (ABRI).

L'évolution qu'a connue l'ensemble de ces BMR dans notre étude au niveau des services de l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2019 est répartie grossièrement en deux grandes phases :

- Phase 1: augmentation de l'isolement des BMR de 2010 à 2016.
- Phase 2 : diminution de l'isolement des BMR de 2016 à 2019.

Considérant la première phase, l'isolement des BMR a connu une nette augmentation de 2010 à 2016 de l'ordre de +11.8% avec un pic en 2016. Lors de la deuxième phase, cette diminution est de l'ordre de -16.99%. (Figure n° 11).

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

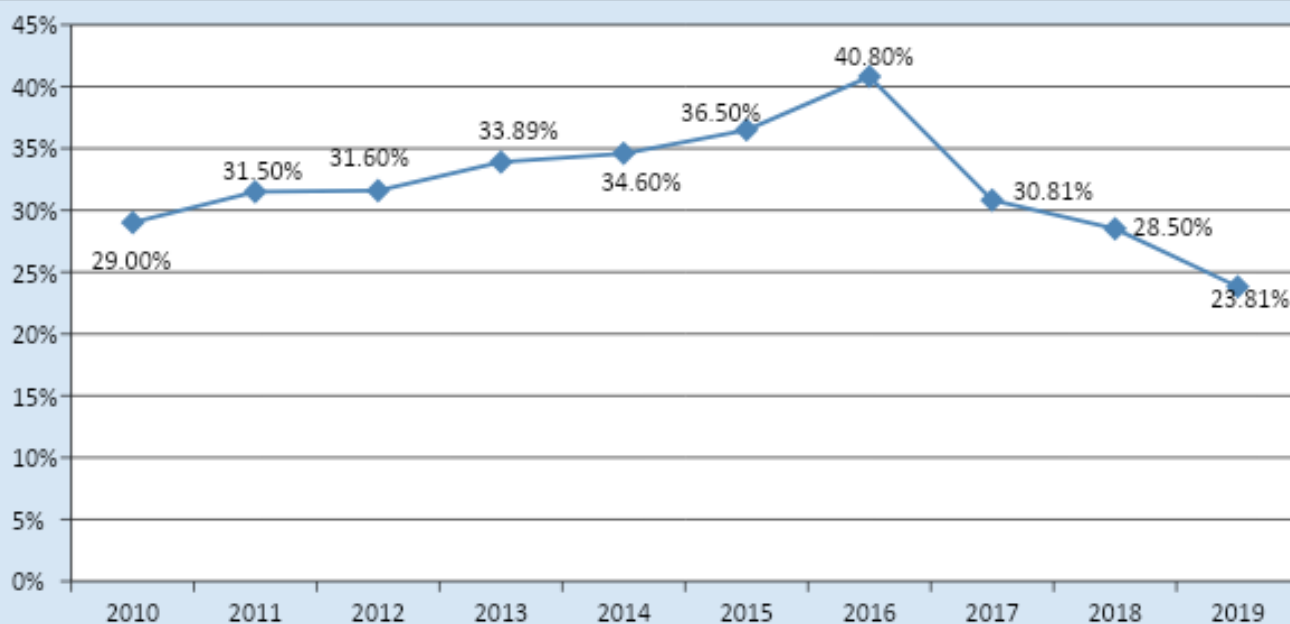


Figure n° 11. L'évolution des BMR de l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2019 exprimée en %.

8. L'évolution des entérobactéries

8.1. E.BLSE

a. Répartition selon les espèces des entérobactéries BLSE:

La répartition des E.BLSE selon les espèces bactériennes a révélé la prédominance de *kleibssella pneumoniae* qui représente 42.48%, suivi d'*E.Coli* 22.48%, les autres entérobactéries (*Proteus*, *providencia* *Citrobacter*, *Morganella* et autres BGN) 19.80%, puis *l'enterobacter cloacea* 15.45%. (Tableau IV et Figure n° 12).

Tableau IV. Répartition selon les espèces des entérobactéries BLSE

Bactéries	Nom	Pourcentage
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	427	42.28%
<i>E.coli</i>	227	22.48%

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

<i>Enterobacter cloacae</i>	156	15.45%
Autres souches	200	19.80%
Total	1010	100%

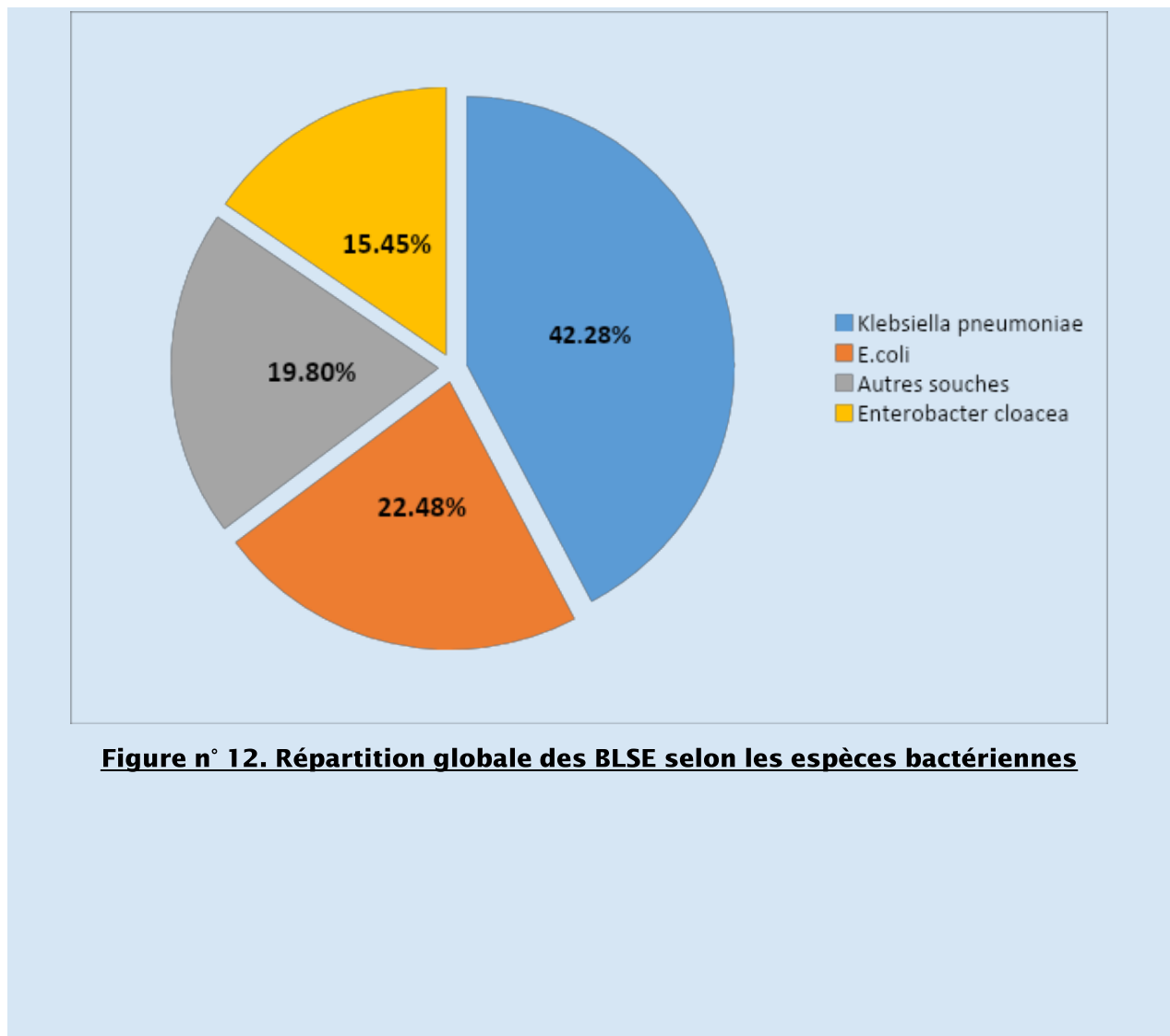


Figure n° 12. Répartition globale des BLSE selon les espèces bactériennes

b. Répartition des E.BLSE selon les services d'isolement:

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

Les E.BLSE ont été retrouvés dans les différents secteurs d'activité à l'HIT ; avec une prédominance manifeste au niveau des services de chirurgie 34.73%, suivi par les services de réanimation avec 32.18%, les externes 16.97%, puis les services de médecine avec 16.09%.(Tableau V).

Tableau V. Répartition des E.BLSE selon les services d'isolement

Service	Nombre et Pourcentage			
	2010-2019	2015-2018	2019	Total (100%)
Services de chirurgie	26	19	3	54 (34.73%)
Réanimation	25	0	3	21 (32.18%)
Externes	53	2	1	68 (16.97%)
Services de médecine	67		1	67 (16.09%)
Total	71	21	8	1010 (100%)

c. Répartition des E.BLSE selon le type d'infection et la nature des prélèvements:

La répartition des E.BLSE selon le type d'infection a révélé la prédominance des souches au niveau des infections urinaires 39.01%, suivie par les infections de la peau et tissus mous 30.10%, les bactériémies qui représentent 11.87%, les infections broncho-pulmonaires qui représentent 7.72%, les infections sur KT qui représentent 6.04% et 5.34% pour le reste des prélèvements (Tableau VI et Figure n° 13).

Tableau VI. Répartition des E.BLSE selon le type d'infection et la nature des prélèvements

Type d'infection	Types de prélèvements	Prélèvements positifs à BMR	Pourcentage
Infection urinaire	ECBU	394	90,1%
Peau+ Tissu mou	Ecouillons-Biopsies-Pus-	304	10,0%
Bactériémie	Hémocultures	119	1,78%

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

				%
Inf ection broncho-p ulmonaire	PDP-Aspiratio ns bronchiques-Expecto rations-Crachats-KTb	7 8		. 7 2 %
Inf ection sur KTV	-	6 1		. 0 4 %
Inf ection sur matériel	Sondes-Drain s	2 8		. 7 7 %
Liq uides de ponctions	LCR -LAR-LAS C-L pleurale	2 6		. 5 7 %
To tal	-	1 010		0 0 %

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

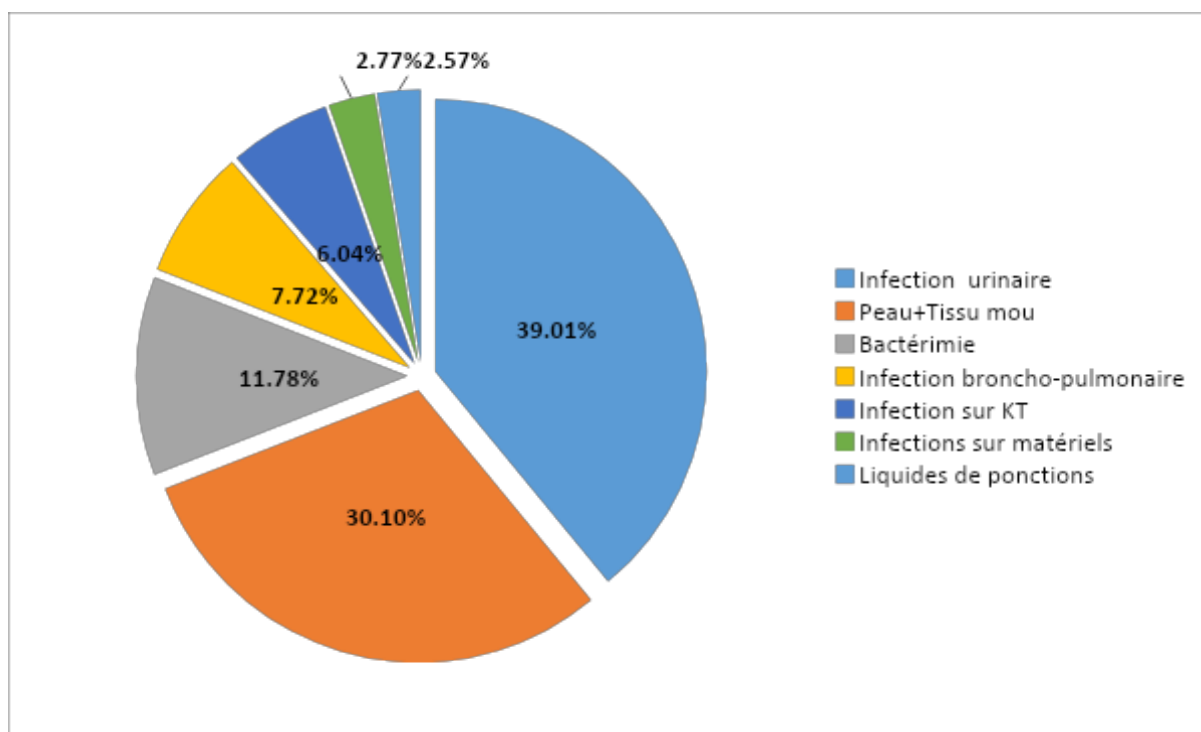


Figure n° 13. Répartition globale des BLSE selon le type d'infection

d. L'évolution des E.BLSE selon les années d'études:

Les Entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu (E.BLSE) constituent la majeure partie des BMR isolées à hauteur de 44.05%. L'isolement des E.BLSE a tout d'abord augmenté de 2010 à 2016 de l'ordre +14.24%. On estime que depuis le début 2010 à la fin de 2016, le nombre des E.BLSE a été multiplié par 1.59 soit une augmentation de 53.38 %, suivi d'une diminution continue à des grandes vitesses jusqu'à la fin 2019 avec un pourcentage d'environ 15.25%. (Figure n° 14).

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

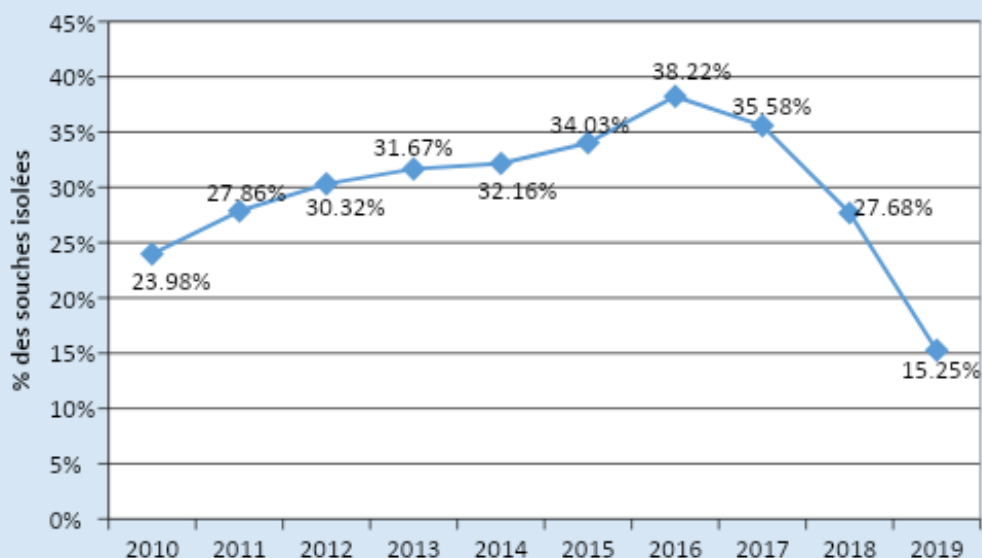


Figure n° 14. L'évolution des E.BLSE au niveau de l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2019

8.2. E.C

a. Répartition des E.C selon les espèces bactériennes:

La répartition des E.C selon les espèces bactériennes a révélé la prédominance de *kleibssella pneumoniae* qui représente 36.22%, suivi des autres entérobactéries (*Proteus*, *providencia* *Citrobacter*, *Morganella* et autres BGN) 26.22%, *E. Coli* 18.92%, puis *Enterobacter cloacae* 18.65%. (Tableau VII et **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**)

Tableau VII. Répartition selon les espèces des entérobactéries E.C

Bactéries		
		0

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

		u r c e n t a g e
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		6. 2 2 %
<i>E.coli</i>		8. 9 2 %
<i>Enterobacter cloacae</i>		8. 6 5 %
Autres souches		6. 2 2 %

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

Total			0
			0
			%

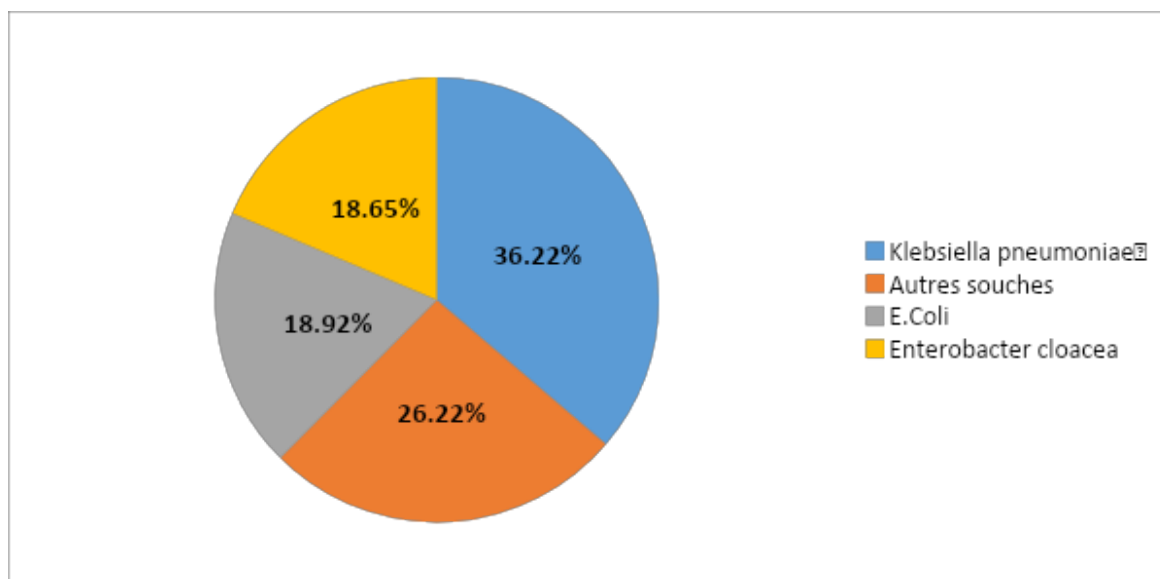


Figure n° 15. Répartition globale des E.C selon les espèces bactérienne

b. Répartition des E.C selon les services d'isolement:

Les services de chirurgies ont été à l'origine de la majorité des E.C avec 37.57%, suivi par les services de réanimation 36.49%, les services de médecine 15.95%, puis les externes avec 10.00%.(Tableau VIII).

Tableau VIII. Répartition des E.C selon les services d'isolement

S ervice s	Nombre et Pourcentage			
	e 201	e 20	0	e

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

	0-2015	15-2018	19	2010-2019
S ervices de chirurgie	05	9		139 (37.57%)
R éanimation	10	5		135 (36.49%)
S ervices de médecine	9			59 (15.95%)
E xternes	3			37 (10.00%)
T otal	07	7		370 (100%)

c. Répartition des E.C selon le type d'infection et la nature des prélèvements:

La répartition des E.C selon le type d'infection a révélé la prédominance des souches au niveau des infections de la peau et tissus mous 40.81%, suivie par les infections urinaires 18.92%, les infections broncho-pulmonaires qui représentent 14.32%, les bactériémies qui représentent 13.51%, les infections sur KT qui représentent 6.22% et 6.21% pour le reste des prélèvements (Tableau IX).

Tableau IX. Répartition des E.C selon la le type d'infection et la nature des prélèvements

Type d'infection	Types de prélèvements	ré lè ve m e n t s p o s i t i f s à B M R	our cen tag e
Pea u+ Tissu mou	Ecouvillons-Biop sies-Pus	51	0.81 %
Infe ction urinaire	ECBU	0	8.92 %
Infe ction broncho-p ulmonaire	PDP-Aspirations bronchiques-Expectora tions-Crachats-KTb	3	4.32 %
Bac tériémie	Hémocultures	0	3.51 %
	-	3	.22%

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

Infection sur KTV			
Liquides de ponctions	LCR -LAR-LASC-L pleurale	2	.24%
Infection sur matériel	Sondes-Drains	1	.97%
Total	-	70	00%

d. L'évolution des E.C selon les années d'études:

Les Entérobactéries productrices de carbapénémases (E.C) constituent 16.14% des BMR isolées. L'isolement des E.C a connu une fluctuation avec une moyenne de 10.58% entre 2010 jusqu'à 2016, suivi d'une diminution continue et importante des isolats en 2018 avec un pourcentage arrivant jusqu'à 4.02%, puis une augmentation dans l'année qui suit. (Figure n° 16).

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

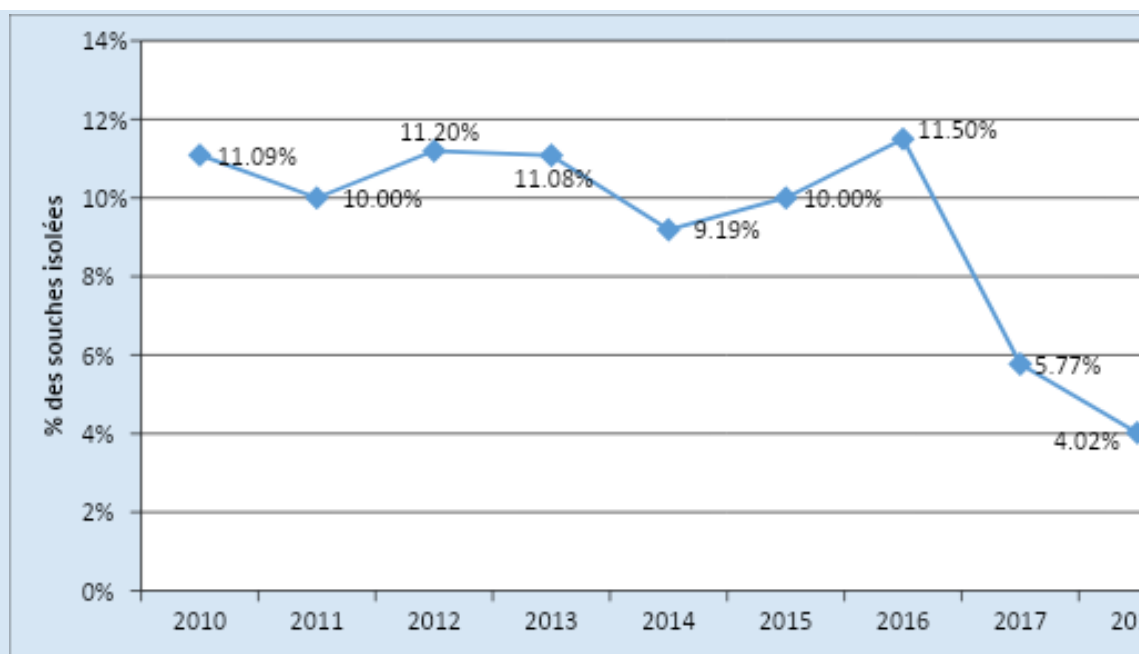


Figure n° 16. L'évolution des E.C au niveau de l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2019

9. L'évolution de la résistance du reste de bactéries à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2019:

9.1 Evolution de l'*A. baumannii* résistant à l'Imipénème:

Le nombre des *A. baumannii* Résistants à l'Imipénème entre janvier 2010 et décembre 2019 étaient de 579 souches avec : 35 ont été isolées en 2010, 29 en 2011, 54 en 2012, 154 en 2013, 98 en 2014, 103 en 2015, 47 en 2016, 33 en 2017, 24 en 2018, et 14 en décembre 2019. Une nette diminution des *A. baumannii* Résistants à l'Imipénème a été notée depuis 2018 jusqu'à 68.57% en 2018, puis une réascension dans l'année qui suit. (Figure n° 17).

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

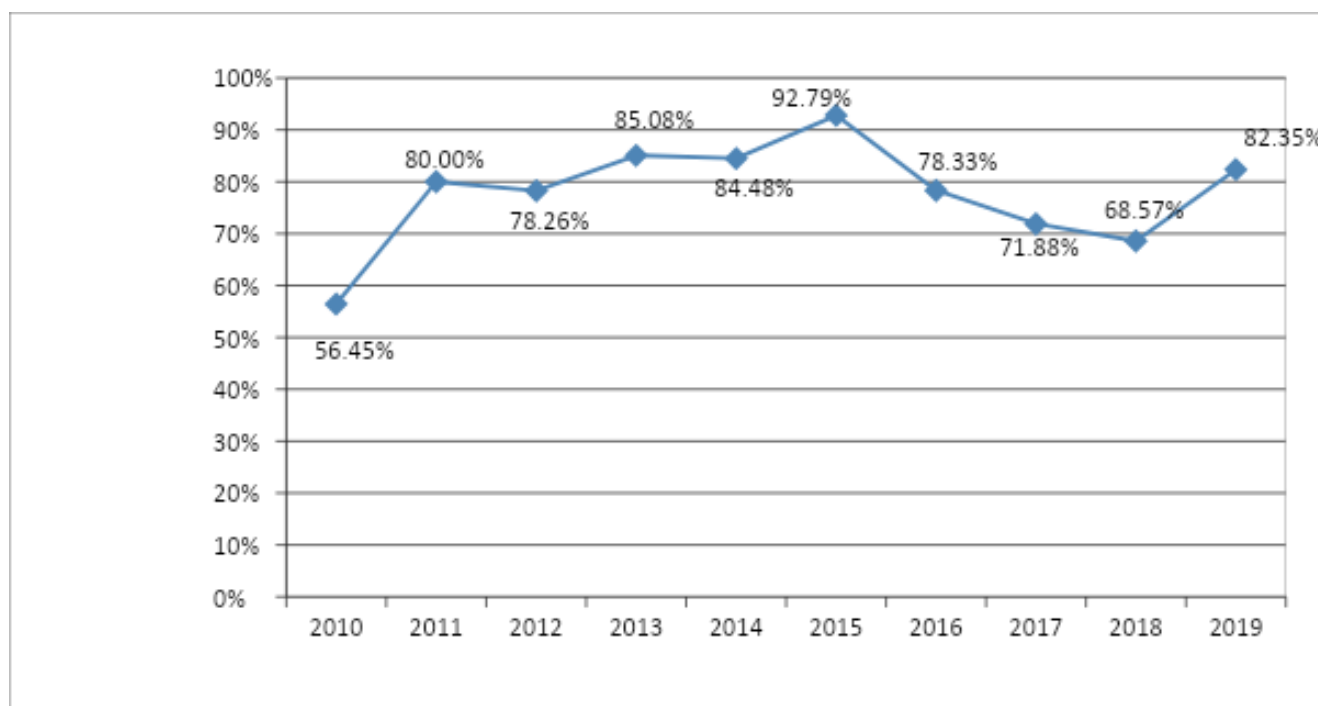


Figure n° 17. L'évolution de l'A. baumannii Résistants à l'Imipenème de 2010 à 2019

9.2 Evolution du Pseudomonas résistant à la ceftazidime et à l'imipenème (PARC, PARI) :

Le nombre des PARC isolés était de 93 : 17 en 2010, 8 en 2011, 4 en 2012, 12 en 2013, 20 en 2014, 18 en 2015, 10 en 2016, 3 en 2017, 1 en 2018, 0 en 2019. Une nette augmentation a été remarquée avec un pic en 2016 suivie d'une diminution continue et importante jusqu'à 2019. (Figure n° 18)

Le nombre des PARI isolés était de 75 : 11 en 2010, 12 en 2011, 2 en 2012, 10 en 2013, 16 en 2014, 11 en 2015, 7 en 2016, 2 en 2017, 2 en 2018, 2 en 2019. Une nette augmentation a été remarquée avec un pic en 2016, suivi d'une diminution à 2018, puis une réascension dans l'année qui suit. (Figure n° 18).

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

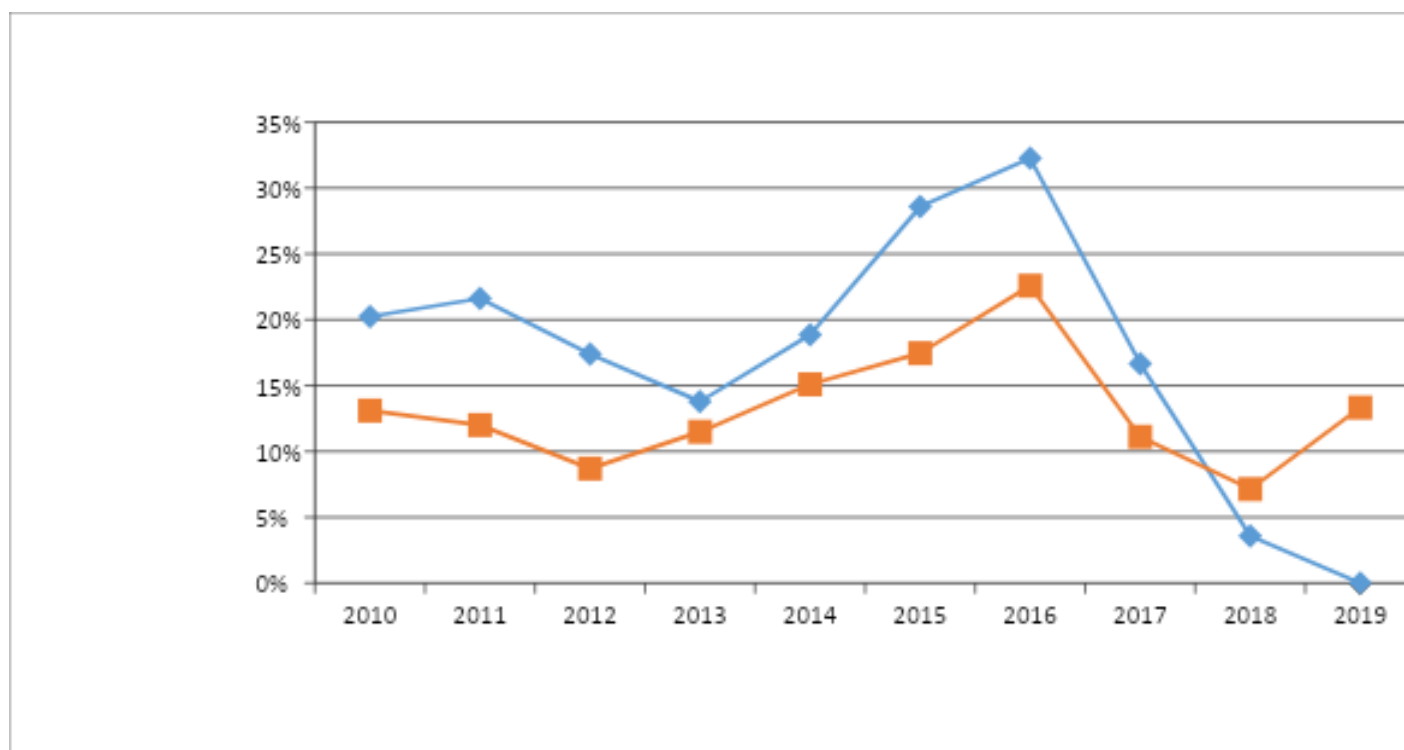


Figure n° 18. L'évolution Pseudomonas résistant à la ceftazidime et à l'imipenème (PARC, PARI) de 2010 à 2019

9.3 Evolution du Staphylocoque aureus résistant à la meticilline (SARM) :

Parmi les 166 SARM isolés : 25 en 2010, 11 en 2011, 33 en 2012, 29 en 2013, 23 en 2014, 18 en 2015, 8 en 2016, 13 en 2017, 6 en 2018, 0 en 2019. (Figure n° 19).

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

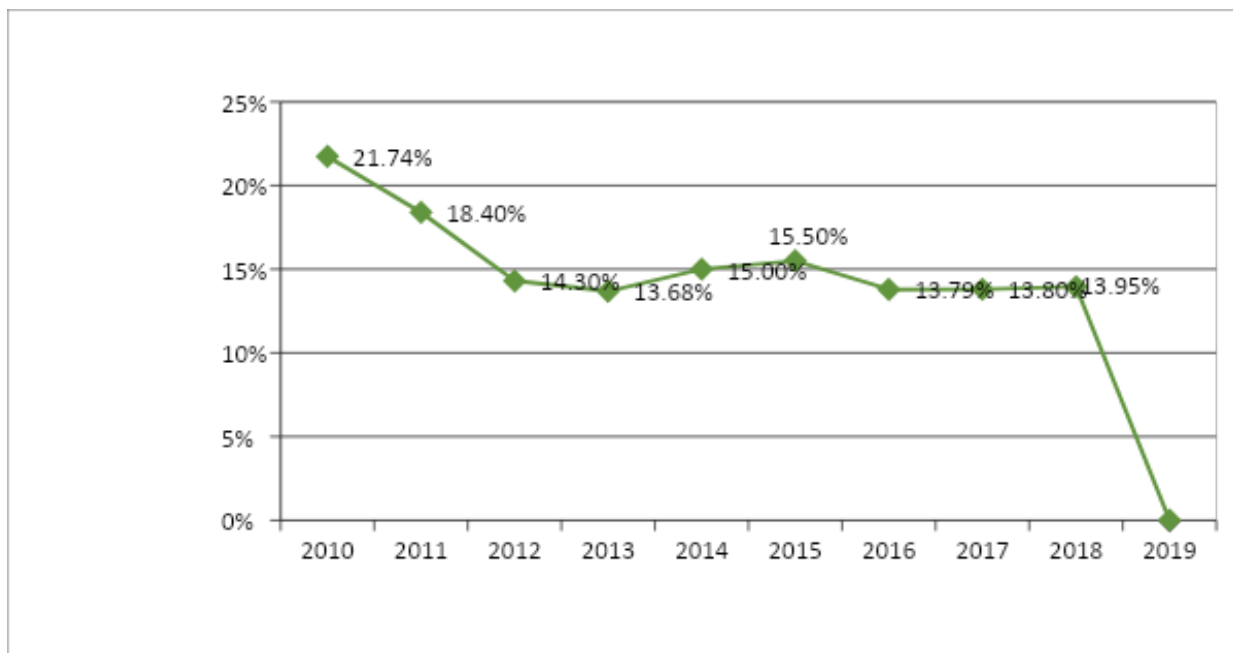


Figure n° 19. L'évolution Staphylocoque aureus résistant à la meticilline de 2010 à 2019

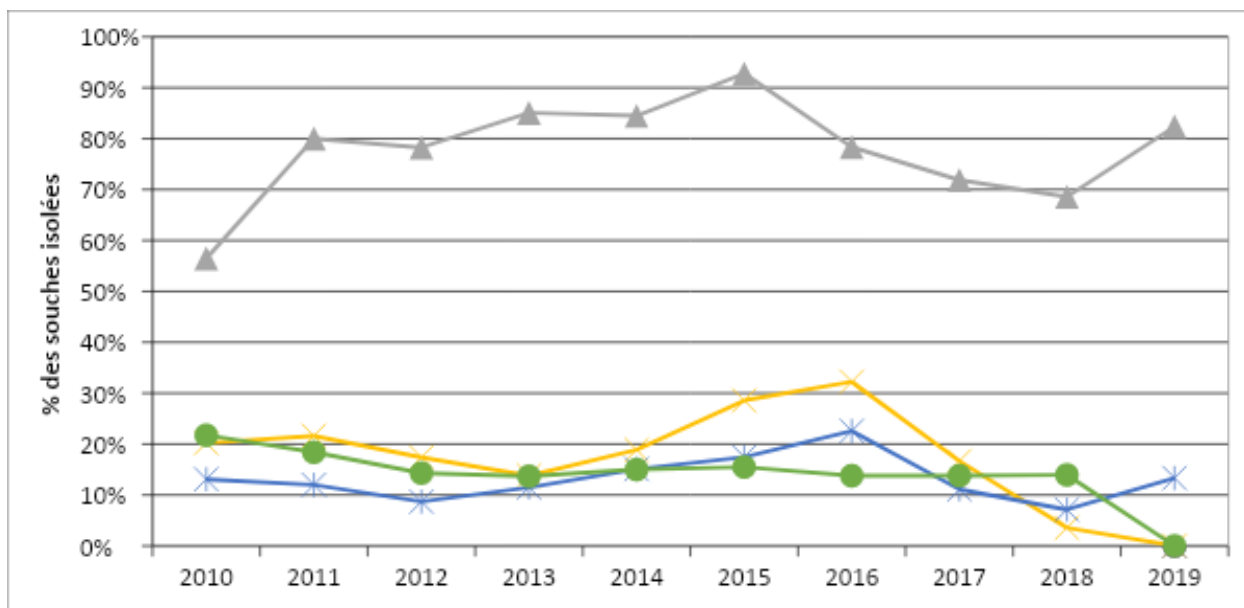


Figure n° 20. L'évolution de la résistance l'ensemble des BMR à l'exception des entérobactéries à l'hôpital IBN TOFAIL de 2010 à 2019

II. Profil de résistance aux antibiotiques

1. Entérobactéries BLSE

L'étude de résistance des entérobactéries BLSE a révélé un taux de résistance aux ATB de 30.38%; avec un taux de résistance de 29% à l'Imipenème, 19% à l'Amikacine, 54% à la Gentamicine, 64% à la Tobramycine, 87% aux fluoroquinolones, 64% l'association Triméthoprime- Sulfaméthoxazol. Toutes les souches étaient sensibles à la Colistine. (Figure n° 21).

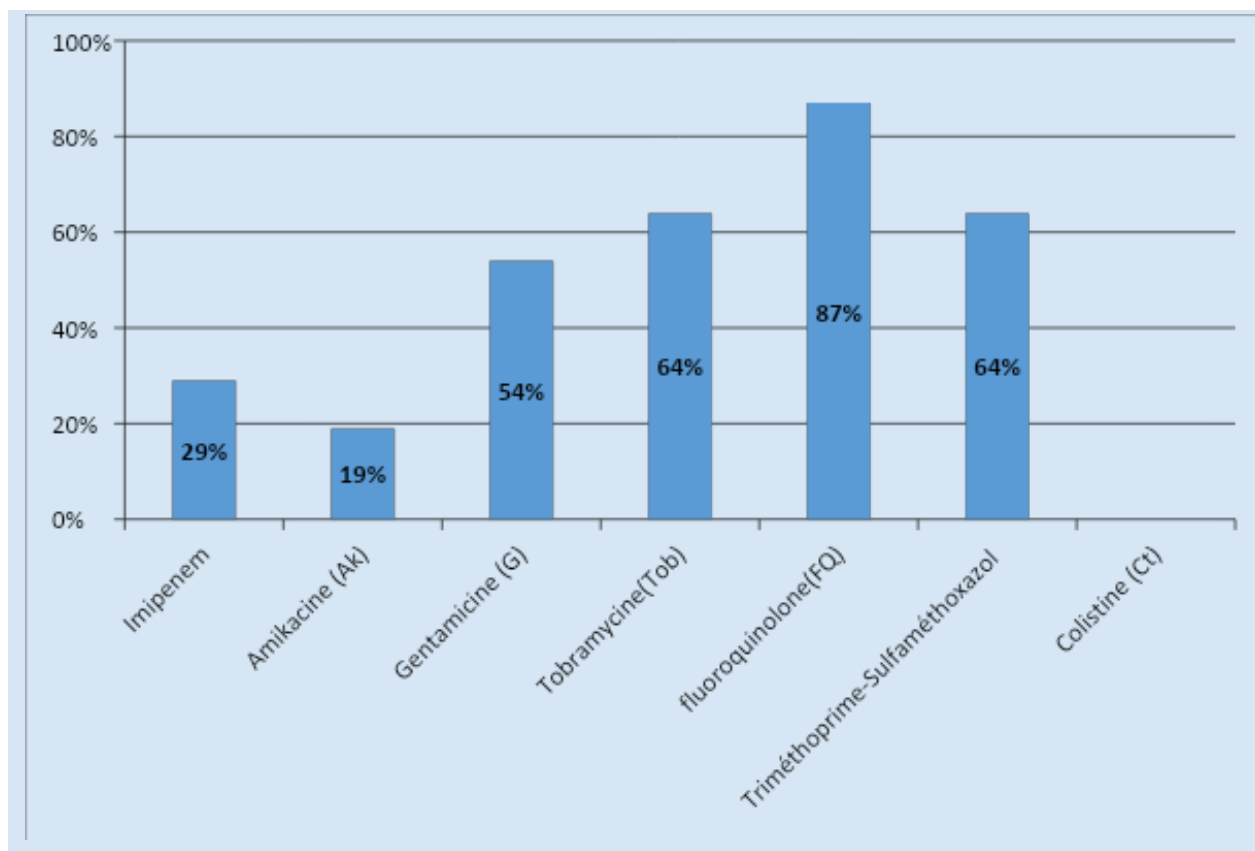


Figure n° 21. Profil de résistance des entérobactéries E.BLSE

2. Entérobactéries productives de carbapénémase

Entérobactéries productrices de carbapénémase ont présentés un taux de résistance de 33% à l'Amikacine, 32% à la Gentamicine, 80% aux fluoroquinolones, 44% à l'association Triméthoprime-Sulfaméthoxazol, 95% à la Fosfomycine. Toutes les souches étaient sensibles à la Colistine (Figure n° 22)

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

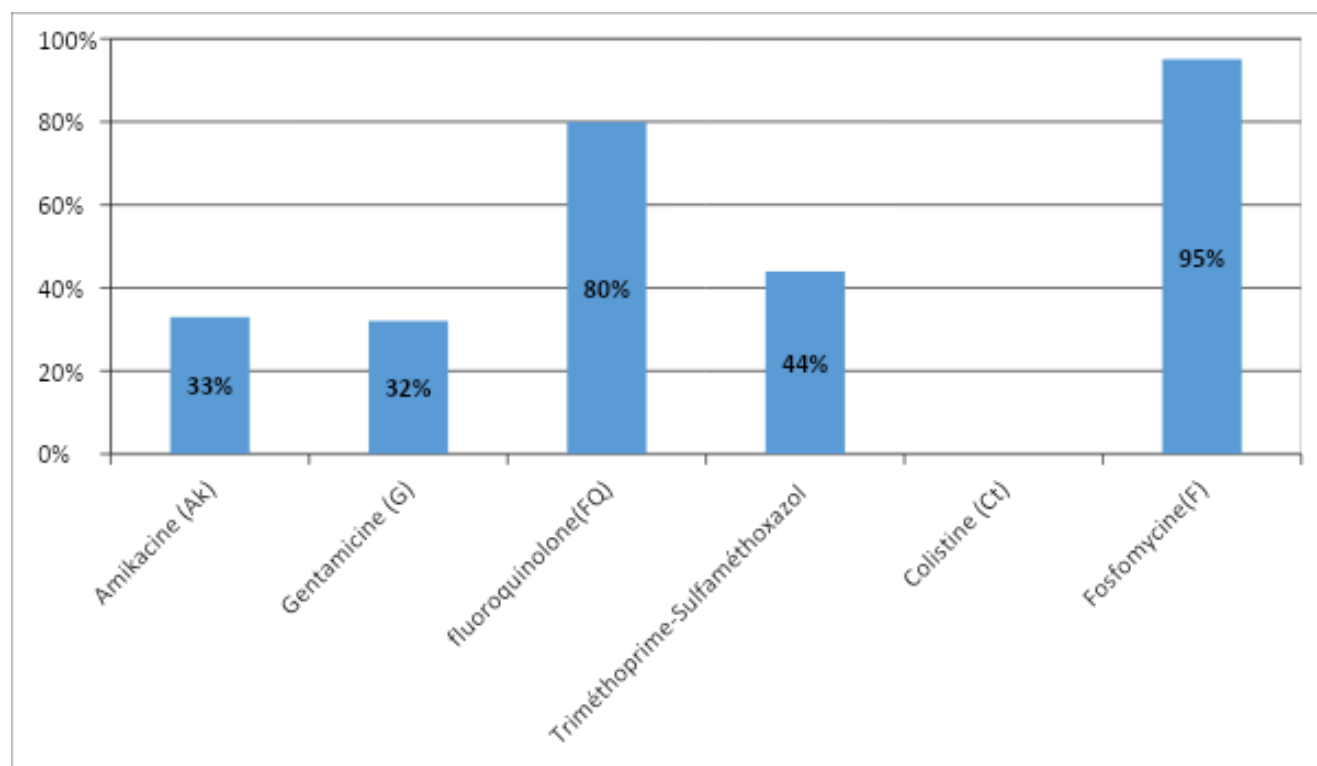


Figure n° 22. Profil de résistance des entérobactéries E.C

3. Acinetobacter baumannii résistant à l'Imipénème

Le taux de résistance de *Acinetobacter baumannii* à l'Imipénème a été de 80% à la Gentamicine, 80% aux fluoroquinolones, et 80% à l'Amikacine. Toutes les souches étaient sensibles à la Colistine (Figure n° 23).

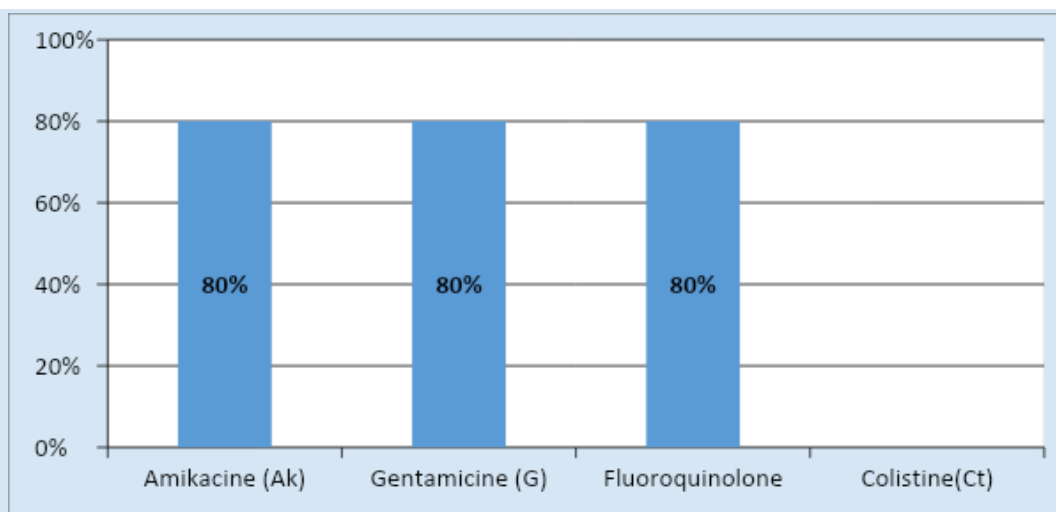


Figure n° 23. Profil de résistance de l'Acinetobacter baumannii multirésistant

4. Staphylocoque aureus résistant à la Méricilline

Le taux de résistance du *Staphylococcus aureus* à la Méricilline est de 14%, avec un taux de résistance de : 52% à la Gentamicine, 49% au Kanamycine, 48% à l'Erythromycine, 21% à la pristinamycine, 50% à l'association Triméthopri-me-Sulfaméthoxazol, 30% à l'Acide Fusique, ,0% à la teicoplanine et à la vancomycine (Figure n° 24).

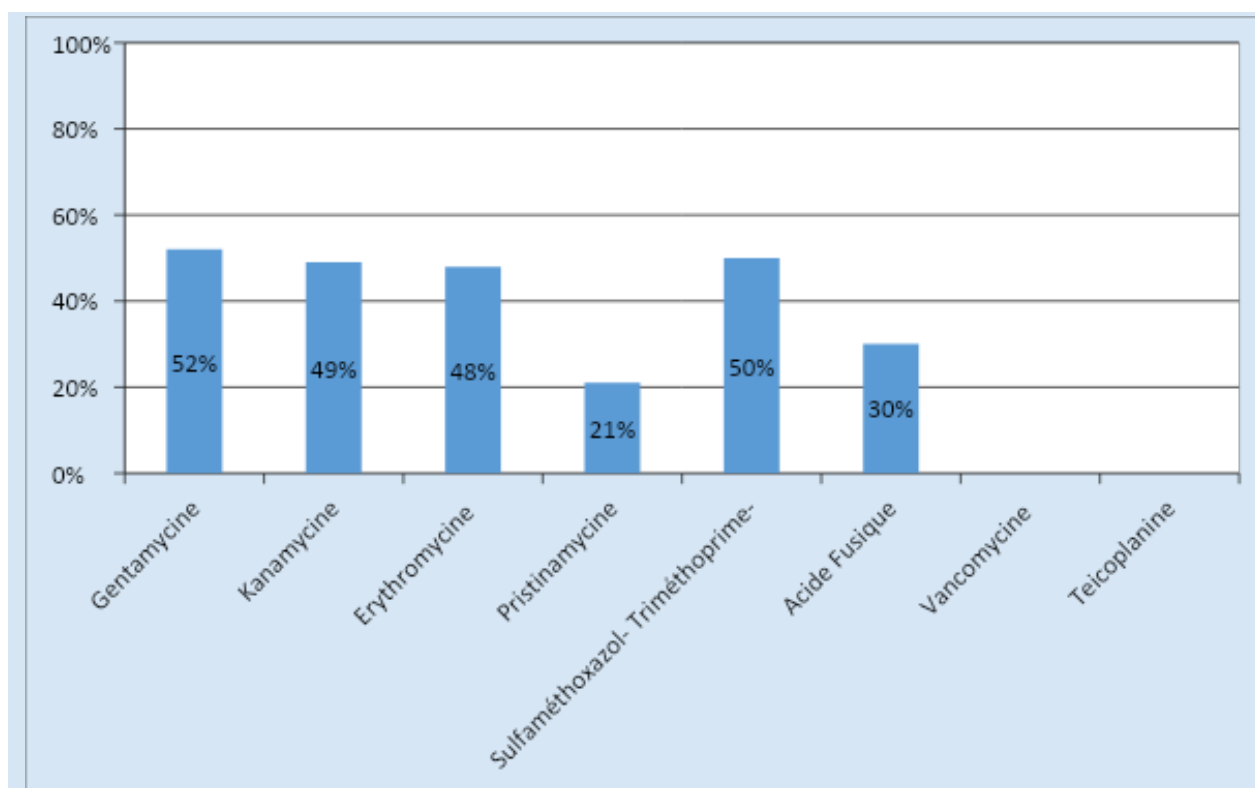


Figure n° 24. Profil de résistance du Staphylococcus aureus résistant à la Méricilline

5. Pseudomonas aeruginosa multiresistant :

Le taux de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à la Céfazidime était de 18.20% et a l'imepèneme à 13.20% avec un taux de résistance de : 13% à l'imipeneme, ,40% à l'Amikacine, 28% à la Gentamicine, et 35% aux fluoroquinolone. Toutes les souches étaient sensibles à la Colistine (Figure n° 25).

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

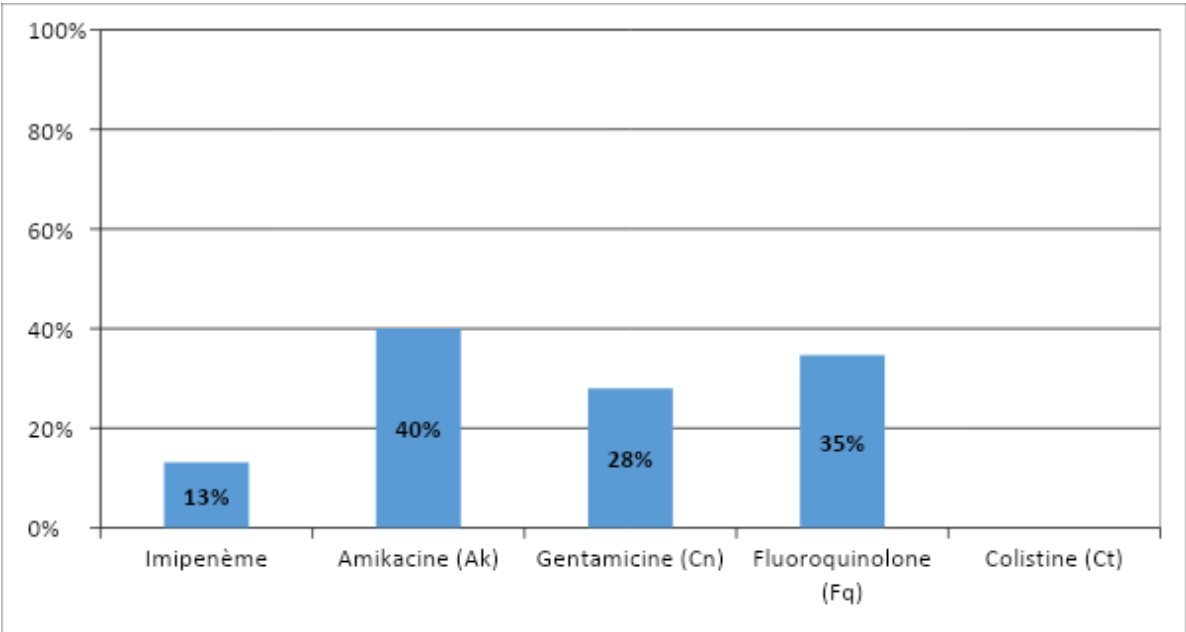


Figure n° 25. Profil de résistance du *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant



DISCUSSION



I. Rappels

1. L'antibiorésistance

1.1. Définition

La résistance bactérienne est la capacité des bactéries à résister aux effets des antibiotiques ou des biocides qui sont censés les tuer ou les contrôler. L'évolution vers la résistance des bactéries aux antibiotiques caractérise la fin du XXème siècle.

Le terme résistance multiple (RM) ou multi-résistance est utilisé lorsqu'une souche bactérienne est résistante à plusieurs antimicrobiens ou classes d'antimicrobiens différents [10].

Les bactéries « à résistance croisée » sont celles qui ont développé des méthodes de survie qui sont efficaces contre différents types de molécules antimicrobiennes présentant des mécanismes d'action similaires.

1.2. Mécanismes génétiques de l'antibiorésistance

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 la résistance aux antibiotiques, la résistance intrinsèque et la résistance acquise [11]. On parle également de résistance croisée et de co résistance.

a. La résistance naturelle

La résistance naturelle ou intrinsèque d'une espèce ou d'un genre est une caractéristique innée, stable appartenant à l'ensemble des souches de cette espèce ou de ce genre. Elle est transmissible à la descendance car portée par le chromosome (transmission verticale) mais elle n'est pas ou peu transmissible sur un mode horizontal (d'une bactérie à l'autre au sein d'une même espèce ou entre espèces différentes). La résistance naturelle définit le phénotype sauvage de l'espèce. Les mécanismes sont variés : absence de cible, production d'enzymes inactivatrices de l'antibiotique, absence d'accès à la cible [12]

b. La résistance acquise :

N'est présente que chez certaines souches de la même espèce ou du même genre. Dans certains cas, elle peut concerner la grande majorité de ces souches comme la production de pénicillinase chez le *staphylococcus aureus* qui intéresse plus de 90 % des souches.

Sur le plan génétique, la résistance peut être acquise par deux voies totalement distinctes : soit des mutations dans le génome on parlera alors de transmission verticale à la descendance, c'est un phénomène rare, spécifique qui affecte un antibiotique ou une famille des antibiotiques qui ont le même mécanisme d'action (Figure n° 26).

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

Soit, la résistance peut survenir également suite à l'acquisition d'une information génétique étrangère, en provenance d'autres bactéries. Il s'agit d'une acquisition d'ADN extrachromosomique le plus souvent un plasmide, et qui peut porter un ou plusieurs gènes de résistance. Ce transfert horizontal de la résistance peut se faire entre les bactéries de la même espèce ou des espèces différentes selon trois mécanismes différents : dont la transduction (avec un bactériophage comme vecteur), la transformation (capture d'ADN nu par la bactérie) et la conjugaison (transfert de plasmide d'une bactérie à une autre de la même espèce ou d'espèce différente).

Les résistances plasmidiques peuvent concerner plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques. Elles représentent le mécanisme de résistance le plus répandu, soit 80 % des résistances acquises [12].

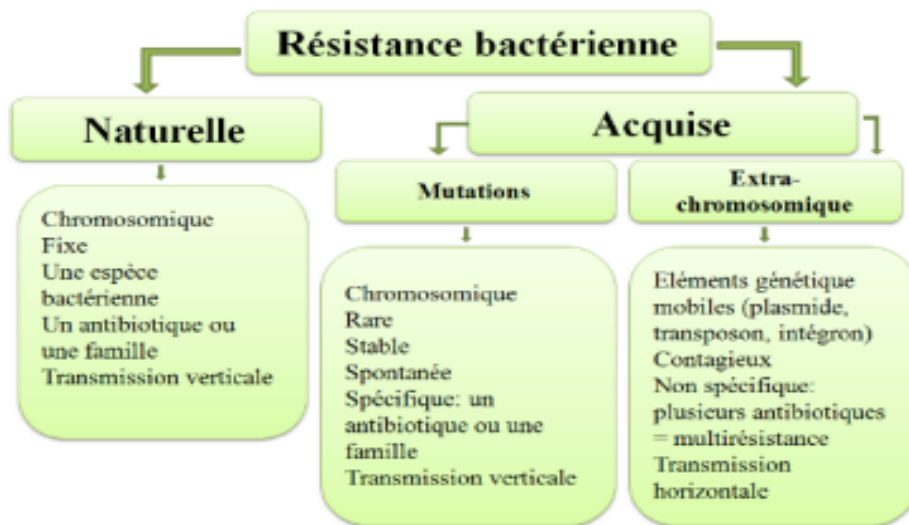


Figure n° 26. Les deux types de la résistance bactérienne aux antibiotiques

c. La résistance croisée :

La résistance croisée correspond à la résistance à tous les membres d'une classe d'antibiotique, due à un seul mécanisme de résistance, elle est de niveau variable selon les antibiotiques. 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 fluoroquinolones. La conséquence majeure de la résistance croisée est la sélection croisée: n'importe quel antibiotique de la classe peut sélectionner des bactéries résistantes à tous les autres membres

d. La Co-résistance:

Dans la co-résistance, plusieurs mécanismes de résistance sont associés chez la même bactérie. Chacun confère (par résistance croisée) la résistance à une classe d'antibiotiques, ce qui entraîne un large phénotype résistant de la bactérie hôte.

Là encore, la conséquence de cette organisation génétique est la co-sélection : dans ce cas, une classe d'antibiotiques à laquelle la bactérie est résistante pourra sélectionner la résistance à des classes d'antibiotiques non reliées. Ceci est observé fréquemment chez le pneumocoque, les souches résistantes à la Pénicilline G sont beaucoup plus fréquemment résistantes aux autres classes des antibiotiques [11].

1.3. Mécanismes biochimiques de l'antibiorésistance

Les antibiotiques agissent sur les bactéries en inhibant des fonctions physiologiques précises, telles que : la synthèse de la paroi, la réplication et la transcription de l'ADN, la synthèse protéique ou encore la respiration cellulaire. Pour exercer leur action, ils doivent se lier à des cibles spécifiques le plus souvent intra cellulaires.

En réponse à la pression de sélection des antibiotiques, les bactéries ont développé, tant sur le plan biochimique que génétique, de nombreux mécanismes conférant la résistance à la bactérie hôte, ainsi que sa capacité de transmission à d'autres bactéries.

Ces micro-organismes combinent notamment des mécanismes qui leur permettent de résister simultanément à diverses classes d'antibiotiques et de devenir ainsi multi résistantes et qui sont le reflet de l'évolution et de l'adaptation du monde microbien envers les agresseurs que sont les antibiotiques.

Les mécanismes de résistance principalement invoqués sont : la modification de la cible de l'antibiotique, la production d'enzymes, et l'efflux. Il en existe d'autres, mais leur importance est toutefois moins cruciale pour les agents pathogènes que l'on rencontre dans la pratique courante [13] [14] (Figure n° 27).

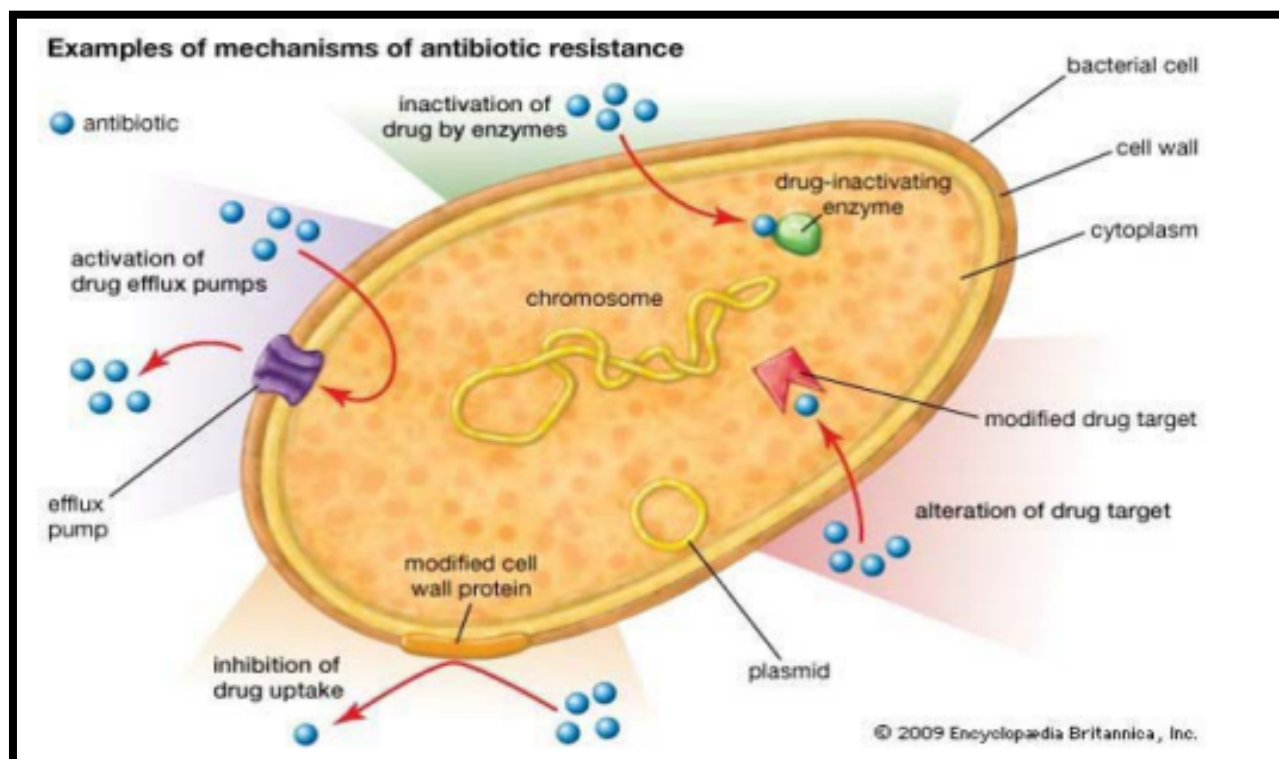


Figure n° 27. Différents mécanismes de résistance des bactéries

a. Modification de la cible de l'antibiotique :

Elle se produit lorsqu'un antibiotique donné ne peut plus se lier à la cible sur laquelle il agit habituellement.

• Enzymatique :

Un mécanisme fréquemment utilisé par les bactéries pour se soustraire à l'action des antibiotiques, revient à produire des enzymes qui, en modifiant les cibles cellulaires, leur font perdre leur affinité pour les agents anti infectieux.

Plus récemment, un processus de modification enzymatique du ribosome a été mis en évidence chez des bactéries résistantes aux Aminosides. La méthylation de l'ARN 16S par des enzymes codées par des gènes plasmidiques localisés dans des transposons s'est avéré la aussi, prévenir la fixation des antibiotiques sur leur cible, et abolir totalement leur action anti microbienne. La résistance de haut niveau résultant de cette modification constitue une menace potentielle pour l'avenir des Aminosides, car elle affecte la presque totalité des membres de cette importante famille thérapeutique, et tend à diffuser au sein des espèces à Gram négatif [15] [16].

• Mutationnelle :

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

La résistance aux antibiotiques peut résulter de mutations spontanées qui en introduisant des substitutions d'acides aminés, ou de bases nucléiques dans les cibles moléculaires, leur font perdre leur affinité pour les agents anti microbiens. De nombreux exemples ont été rapportés dans la littérature pour différentes familles d'antibiotiques.

La sensibilité aux bêtalactamines peut être diminuée par des mutations ou des réarrangements génétiques touchant les PLP ou PBP (Penicillin Binding Protein). Cette résistance a été largement documentée chez le Pneumocoque, *Haemophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis* [17] [18].

La production d'une PLP supplémentaire, nommée PLP 2a , chez les staphylocoques résistants à la Méticilline constitue le mécanisme majeur de résistance de ces bactéries aux bêtalactamines .

b. Inactivation enzymatique de l'antibiotique :

Un des mécanismes de résistance les plus répandus et des plus efficaces consiste, pour les bactéries à modifier la structure même de l'antibiotique de façon à lui faire perdre sa capacité à se lier à sa cible cellulaire, et par voie de conséquence à l'inhiber. Il repose sur la production d'enzymes dont l'origine peut être intrinsèque (gène chromosomique appartenant à l'espèce) ou extrinsèque (gène transmis par des plasmides ou des transposons).

Les classes d'antibiotiques visées par ces enzymes sont : les Bêtalactamines, les Macrolides-Lincosamides-Streptogramines (MLS), les Aminosides et les Phénicolés [13] [19] [20].

- **Les bêtalactamases :**

Les bêtalactamases sont des enzymes d'inactivation de type sérine (classes A, C et D) ou métallo enzymes (classe B) dont les substrats sont des bêtalactamines.

La production de bêtalactamase est un mécanisme que l'on retrouve aussi bien chez les bactéries à Gram positif que Gram négatif, il s'agit du mode de résistance le plus courant. Le support génétique qui code pour ces enzymes est soit d'origine plasmidique soit chromosomique.

L'inactivation enzymatique (perte de l'activité antibiotique) survient lors de l'ouverture du cycle bêtalactame (structure de base des bêtalactamines). Ainsi l'hydrolyse du cycle bêtalactame empêche les bêtalactamines de se fixer de façon covalente sur le site actif des enzymes impliquées dans la synthèse de la paroi, les protéines liant les pénicillines (PLP).

Plusieurs centaines de bêtalactamases ont été identifiées chez diverses espèces bactériennes. Ces enzymes peuvent être classées en fonction de leur spectre d'activité (pénicilline, oxacilline, céphalosporines, carbapénèmes), ou leur séquence en acides aminés, c'est la classification d'Ambler qui est la plus utilisée en pratique [21] [22].

- **Inactivation enzymatique des aminosides :**

L'inactivation enzymatique des Aminosides est le mécanisme de résistance le plus souvent observé, Il permet d'expliquer la résistance de plus de 95% des souches d'Entérobactéries résistantes aux aminosides, de 95% des souches d'*Acinetobacterspp*, de 50% des souches de *Pseudomonas aeruginosa* et de 95% des souches de bactéries à Gram positif [22] [23].

Les Aminosides peuvent ainsi perdre leur capacité à se fixer sur leur cible : le ribosome, lorsque certaines de leurs fonctions sont modifiées par des enzymes bactériennes spécifiques. Certaines de ces enzymes sont acquises par les bactéries pathogènes à l'occasion des échanges génétiques avec des espèces environnementales. D'autres, en revanche, ont une origine intrinsèque [19] [20] [24] [25].

c. Efflux actif :

Il s'agit d'un processus de transport membranaire assez répandu dans le monde vivant pour maintenir l'homéostasie cellulaire, et qui consiste à refouler de façon active les agents nocifs dans le milieu extérieur.

Ces systèmes d'efflux encore appelés « pompes » ont été mis en évidence dans les années 80, chez des souches d'*E.coli* résistantes à la Tétracycline. Depuis, de très nombreux autres transporteurs ont été identifiés chez presque toutes les espèces bactériennes. Certains d'entre eux sont intrinsèques, d'autres apportés par des éléments génétiques mobiles [25] [26].

a. Diminution de la perméabilité membranaire :

A l'exception des Polymixines et des Aminosides, les antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram négatif traversent la membrane externe par diffusion passive à travers les porines. La diminution quantitative ou qualitative au niveau de ces porines peut freiner la pénétration intra cellulaire des agents anti microbiens, et conférer de ce fait, un bas niveau de résistance à plusieurs familles d'antibiotiques [27].

La résistance du *Pseudomonas aeruginosa* aux Carbapénèmes offre l'exemple le plus typique et le plus fréquent de la résistance dite par imperméabilité membranaire [28].

II. Les bactéries multirésistantes

1. Définition :

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

Les bactéries sont dites multi-résistantes aux antibiotiques (BMR) lorsque, du fait de l'accumulation de résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutiques [29].

Un simple parcours des données de la littérature médicale et scientifique nous conduit à une évidence, l'absence de définition universelle ou consensuelle de la notion de multi résistance aux antibiotiques.

De nouveaux termes ont été introduits pour décrire la magnitude de la multirésistance : "Multidrug resistant" [MDR], "Extensively drug-resistant" [XDR] et "pandrug resistant" [PDR] ; ces termes présentent différentes nuances du spectre de la multi-résistance aux antibiotiques qui va d'une définition minimale (résistance à au moins trois classes majeures d'antibiotiques) en passant par un niveau intermédiaire (notion d'ultra-résistance, résistance à tous les antibiotiques à l'exception d'une ou deux classes) jusqu'à un niveau maximal (résistance à toutes les classes d'antibiotiques) [13].

Cette question de la disparité des définitions des BMR se pose particulièrement pour *A.baumannii* et *P.aeruginosa* [30] [31]. En effet, cela complique considérablement la comparaison de l'épidémiologie de ces BMR dans les différentes régions du globe. Les auteurs plaident pour une harmonisation de la définition de ces termes, notamment du terme "pan-résistant" ou "totorésistant" (résistance à tous les antibiotiques ± la colistine selon les auteurs). Actuellement pour ces deux bactéries la définition du terme multi résistant la plus souvent utilisée correspond à la résistance à au moins trois des cinq classes d'antibiotiques suivantes :

- Céphalosporines anti-pyocyaniques (Ceftazidime ou Céfépime),
- Carbapénèmes antipyocyaniques (Imipénème ou Méropénème),
- Pipéracilline-Tazobactam ou Ticarcilline-Acide clavulanique ou pour *A.baumannii* Ampicilline-Sulbactam,
- Fluoroquinolones (Ciprofloxacine ou Lévofloxacine),
- Aminoglycosides (Gentamicine ou Tobramycine ou Amikacine).

Toutefois, avec l'augmentation de l'utilisation des Polymyxines (Colistine) et peut-être de la Tigécycline, cette définition devra intégrer ces autres molécules.

2. Principales bactéries multirésistantes :

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

Les entérobactéries forment une vaste famille de bacilles à Gram négatif regroupés en plusieurs genres et espèces. Tous ces bactéries ont en commun leur localisation préférentielle au niveau du système digestif, d'où leur appellation « entérobactéries » [32].

Ces bactéries occupent une place importante en pathologie humaine et constituent plus de 80% des germes isolés au laboratoire de Biologie médicale.

La fréquence, la gravité des infections communautaires ou nosocomiales dont ces bactéries peuvent être responsables (septicémies, infections nosocomiales, méningites...), traduisent des difficultés de prise en charge liées principalement à leur résistance aux antibiotiques.[33]

Les entérobactéries sont en effet, capables de produire des enzymes inactivant les bêtalactamines, y compris celles de large spectre comme les céphalosporines de 3ème génération.[34]

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

À ce jour de nombreuses BLSE (> 230) ont été décrites à travers le monde représentant un problème majeur de santé publique.[35]

Les souches productrices de BLSE sont en effet, souvent associées à des épidémies nosocomiales, notamment en unités de soins intensifs et s'accompagnent fréquemment d'une multi résistance aux différentes classes thérapeutiques.[36]

Les infections causées par ces bactéries sont généralement associées à une morbidité et une mortalité élevée, à une prolongation de la durée de l'hospitalisation et à une augmentation des coûts de traitement.[37]

Par ailleurs, jusqu'aux années 2000, la diffusion des entérobactéries productrices de BLSE concernait essentiellement le milieu hospitalier. Mais aujourd'hui, ces bactéries sont de plus en plus isolées même en milieu communautaire.[38]

2.2. Les entérobactéries productrices des carbapénèmases :

Les Carbapénèmes sont une classe d'antibiotiques appartenant à la famille des Bêtalactamines et ayant le spectre d'activité antimicrobienne le plus large, les molécules de cette famille actuellement commercialisées sont : l'Imipénème, l'Ertapénème, le Méropénème et le Doripénème ; Ils sont actifs sur la plupart des bacilles à Gram négatif notamment les Entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*.

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

Les carbapénémases sont des bêtalactamases ayant une activité hydrolytique vis à vis des Carbapénèmes [39]. L'émergence de ces enzymes est décrite de façon croissante dans le monde entier et constitue un réel problème pour la santé publique, les Carbapénèmes représentant très souvent les dernières molécules actives de l'arsenal thérapeutique pour combattre les bactéries multirésistantes.

2.3. Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM)

Les staphylocoques sont des bactéries sphériques aérobie-anaérobie facultative a gram positif, très résistantes dans le milieu extérieur et peu exigeantes en culture.

S. Aureus, communément appelé staphylocoque doré, est un staphylocoque à coagulase positive. C'est une bactérie commensale de la peau et des muqueuses dont la niche principale est la fosse nasale. La colonisation est définie comme le portage asymptomatique de la bactérie et concerne 30% à 50% de la population générale au niveau nasal.[40]

Staphylococcus aureus est une bactérie d'intérêt majeur en raison de sa capacité à causer un large éventail d'infections et de son aptitude à s'adapter à différentes conditions environnementales [41] [42].

Elle présente de nombreuses résistances vis-à-vis des antibiotiques. Les souches résistantes à la méticilline sont notamment responsables d'infections nosocomiales et engendrent une augmentation des coûts associés aux soins [43]

Les premières souches de *S. aureus* résistants à la pénicilline ont été identifiées quelques années après l'introduction de la pénicilline en thérapeutique humaine, puis ont rapidement diffusé en communauté [44] [45].

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

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

mec A » qui fait partie d'un élément génétique mobile appelé « staphylococcal cassette chromosome » (SCC mec) intégré dans le chromosome [46].

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

2.4. Pseudomonas aeruginosa multirésistant :

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie à Gram négatif ubiquitaire environnementale présente dans les sols, les plantes, les habitats aqueux et les environnements humides. L'acquisition du pathogène, fréquente dans les structures de soins, est due à sa présence dans les sources d'eaux, mais aussi potentiellement dans les solutions aqueuses, les équipements de ventilation mécanique, les nébuliseurs réutilisables, etc... Par ailleurs, la transmission entre patients ou manuportée par le biais des soins qui leur sont prodigués est un facteur non négligeable [47] [48]

Si la sévérité des infections nosocomiales à *P. aeruginosa* est conditionnée par la virulence propre à l'espèce et par les comorbidités des patients concernés, elle dépend également de la capacité du pathogène à accumuler les mécanismes de résistance aux antibiotiques et des difficultés thérapeutiques qui en résultent. En plus de la résistance naturelle, *P. aeruginosa* se singularise par son aptitude à développer une résistance à pratiquement toutes les molécules antibiotiques disponibles en thérapeutique, et auxquelles il est exposé. La multirésistance est complexe et repose avant tout sur l'accumulation de plusieurs mécanismes [49] [50]

Il résiste naturellement aux aminopénicillines, les céphalosporines de 1ère, 2ème ou 3ème génération (Céfotaxime, Ceftriaxone), les anciennes fluoroquinolones (Péfloxacine, Norfloxacin), mais aussi les Tétracyclines, le Cotrimoxazole, et les Phénicolés. La résistance acquise fait appel à tous les processus de résistance connus, imperméabilité membranaire, inactivation enzymatique, mutation de cible et efflux actif [51] [52] [53].

2.5. Acinetobacter baumannii résistant à l'Imipénème

L'Acinetobacter baumannii, est un coccobacille à Gram négatif non fermentaire, fréquemment résistant à de nombreux antibiotiques et qui est responsable des épidémies d'infections nosocomiales le plus souvent dans des services accueillant des patients fragilisés (réanimation). Il peut persister longtemps dans l'environnement hospitalier et sa transmission est manuportée. La multirésistance aux antibiotiques chez *A.baumannii* notamment aux

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

Carbapénèmes (considérées comme le traitement de choix des infections impliquant ce germe) limite les possibilités thérapeutiques.

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine de cette résistance aux Carbapénèmes ; l'inactivation enzymatique des Carbapénèmes est le mécanisme le plus fréquent de la résistance aux Carbapénèmes chez l'*A.baumannii* [54]. Elle est liée le plus souvent à l'acquisition des enzymes à propriétés de carbapénémases.

Les carbapénémases souvent impliquées sont essentiellement des enzymes particulières à cette espèce (oxacillinases de types OXA23, OXA40, OXA 58). Et la résistance aux Carbapénèmes associe souvent la production d'une carbapénémase à une imperméabilité membranaire [55] [56]. L'implication de systèmes d'efflux naturels ou acquis dans la multirésistance aux antibiotiques chez *A. baumannii* est de plus en plus étudiée et rapportée [57] [58].

III. Discussion des résultats

1. Prévalence globale des BMR isolées :

Au Maroc, un réseau national de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques vient d'être installé en 2022, qui n'existait pas entre 2010 et 2019. Les différentes structures hospitalières rapportent la recrudescence des BMR en milieu hospitalier pour toutes les espèces bactériennes mais à des degrés variables selon les villes et les services [59] [60].

Dans notre étude le nombre total de BMR isolées étaient 2293 entre janvier 2010 et décembre 2019, sur un nombre total de bactéries isolées qui étaient de 7166, soit une prévalence de 32%.

Concernant la prévalence des BMR (32%), Une étude sur les BMR à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech entre l'année 2015 et 2016 a rapporté une prévalence de 16% [61], une étude sur les BMR au service de réanimation du CHU de Marrakech a rapporté une prévalence de 20% [62]. Une autre étude sur les BMR aux services de pédiatrie au niveau du CHU de Marrakech a rapporté une prévalence de 25,5% [63]. La prévalence dans une étude tunisienne est de (15,3%) ; sauf qu'il s'agit d'une étude incluant uniquement les hémocultures [64].(Tableau X).

Dans une étude faite dans le cadre d'un travail de thèse au niveau du CHU Hassan II de Fès en 2012, à propos des bactéries multi-résistantes, la prévalence des BMR était de 11,8%, soit 420 BMR sur un nombre total de bactéries isolées de 3559.[65]

Tableau X. Comparaison de la prévalence des BMR

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

	notre étude	M A M a r r a k e c h [6 1]	H U d e M a r r a k e c h [6 2]	t u d e T u n i s i e n n e [6 4]	H U H a s s a n I l d e F è s 2 0 1 2 [6 5]
P révalence des BMR	2 %	6 %	0 %	5 . 3 %	1 . 8 %

La prévalence des BMR retrouvé dans notre étude était distinctivement la plus élevée, en comparaison avec les données de la littérature.

2. Evolution des BMR isolées entre 2010 et 2019 :

Sur une période de 10 ans du janvier 2010 jusqu'à décembre 2019, on remarque une augmentation progressive de la prévalence des BMR avec un pic de fréquence en 2016 de l'ordre de 40.80%, suivi d'une diminution continue et importante avec un pourcentage arrivant jusqu'à 23.81% en 2019 (Figure n° 28), ceci peut être dû à :

- le départ de plusieurs services qui concentrent les BMR vers le CHU Mohammed 6 (certains services de réanimations, les services de médecines, le service de la chirurgie plastique).

- le travail d'équipe entre l'hygiéniste et le service de réanimation et le laboratoire de l'hôpital sur les facteurs de risque d'acquisition d'infections nosocomiales et la surveillance de l'environnement du patient pour essayer de diminuer la prévalence des BMR [66].

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

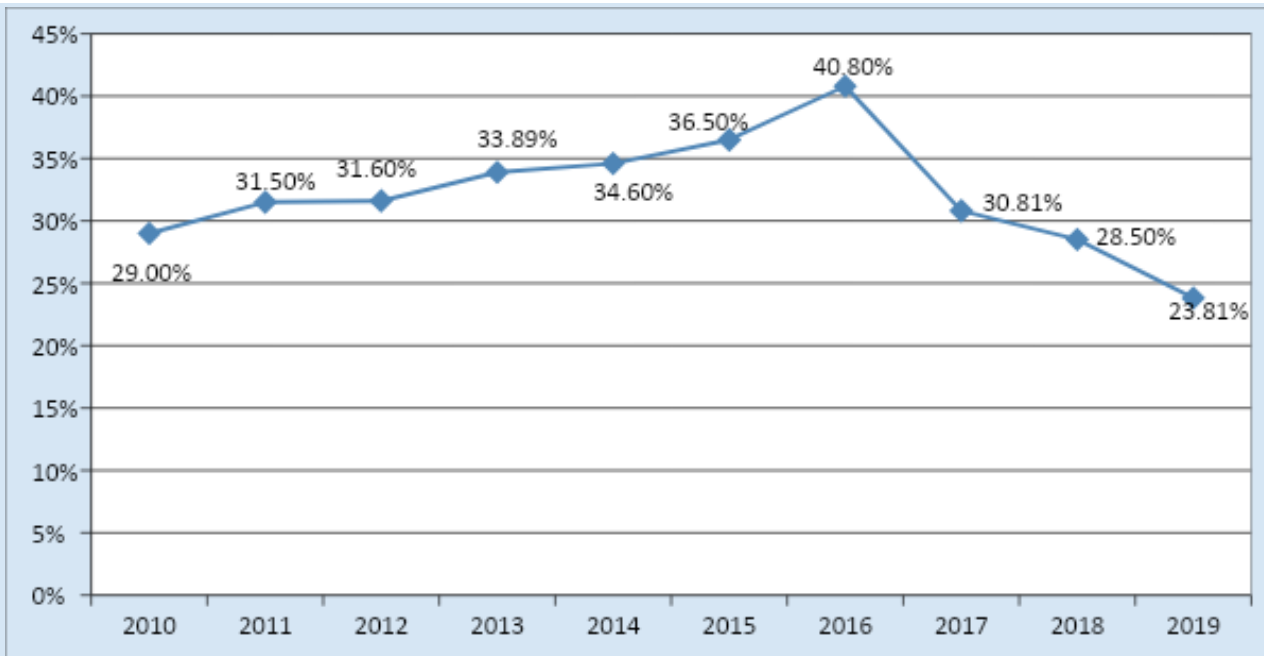


Figure n° 28. L'évolution globale des BMR dans notre étude

Les données de la littérature rapportent une tendance générale vers l'augmentation des résistances bactériennes sur les dernières années. En effet, les rapports publiés par l'OMS, dressent un tableau très complet de la résistance actuelle aux antibiotiques, à travers des données provenant de 114 pays. Il fait état de la présence de bactéries de plus en plus difficiles à traiter avec les antibiotiques qui atteint désormais des proportions dangereuses dans toutes les régions du monde [1] [67] [68] [69] [70].

L'épidémiologie de la résistance bactérienne est très variable d'une année à une autre au sein de la même structure hospitalière selon nos habitudes de prescription et nos pratiques d'hygiène. Ceci impose une surveillance continue et régulière de l'écologie bactérienne, pour suivre les tendances, détecter l'émergence de nouvelles résistances et évaluer l'efficacité de nos programmes de lutte contre les infections nosocomiales. Le milieu hospitalier représentant en effet, la niche écologique idéale pour l'émergence de la résistance et sa dissémination.

3. La répartition selon la nature des BMR isolées :

D'une manière générale, au sein des BMR isolées durant la période entre 2010 et 2019, au niveau du laboratoire de l'HIT, c'était les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu *E.BLSE* qui ont dominé le profil de ces BMR avec un nombre de 1010 soit un pourcentage de 44.05% (prédominé par le *K. pneumoniae*, (n=427) soit 42.10%), suivi par *A. Baumannii* résistant à l'imipénème avec un nombre de 579 soit un pourcentage de 25.25%,

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

puis les Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (n=370) soit 16.14% et le *SARM* (n=166) soit 7.24% ,enfin les *Pseudomonas* résistants à l'imipénème 3.27% (n=93) et à la céftazidime 4.06% (n=75).

Dans une étude à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech entre 1er Janvier 2015 au 31 Décembre 2016. La tendance des résultats était conforme avec les données de notre étude, dont les *E.BLSE* étaient les BMR les plus fréquemment isolées (n=140) soit 65.11%, puis *l'Acinetobacter baumannii* résistant à l'Imipénème (n=56) soit 26.04%, *Staphylococcus aureus* résistants à la Méricilline (n=15) soit 6.97%, et le *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la Céftazidime (n=04) soit 1.86%. (Figure n° 29) [61]

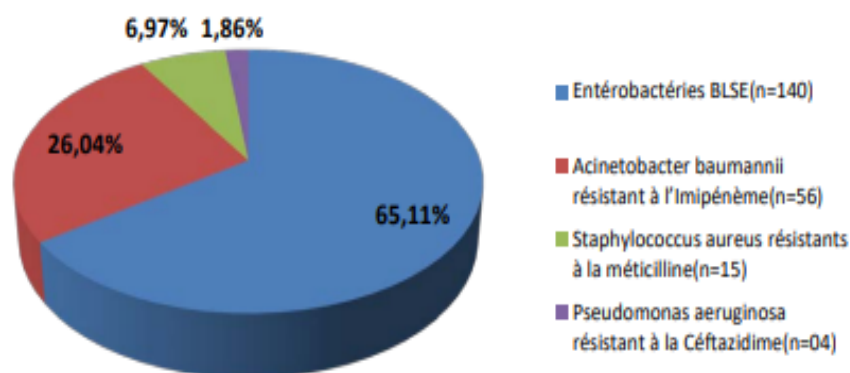


Figure n° 29. Répartition des différents BMR isolées à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech entre 2015 et 2016 [61]

Dans une étude marocaine, faite au CHU Hassan II de Fès, la répartition était presque conforme avec celle de l'étude précédente, dont Les entérobactéries BLSE étaient les BMR les plus fréquemment isolées (n=199), suivi de *l'acinetobacter baumannii* résistant à l'Imipénème (n=163), le *pseudomonas aeruginosa* résistant à la Céftazidime (n=38), et enfin le *Staphylocoques aureus* résistants à la méricilline (n=18). (Figure n° 30) [65]

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

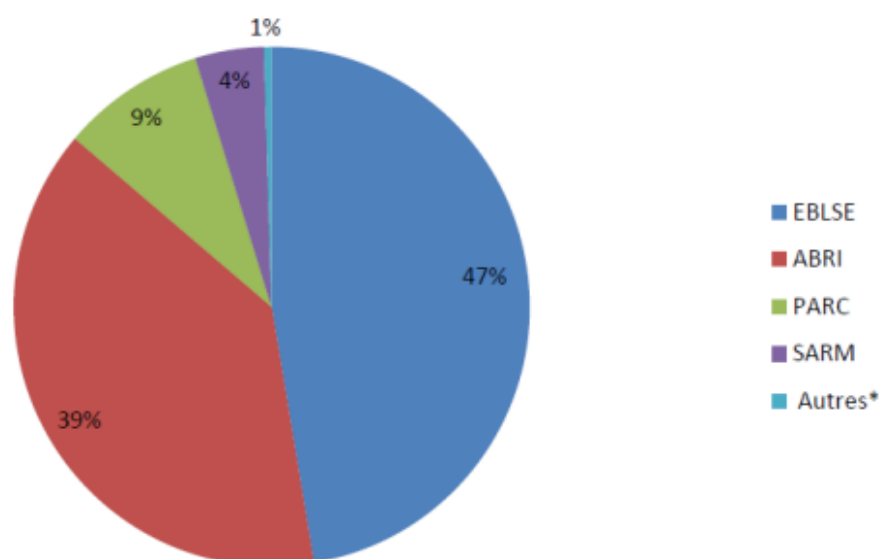


Figure n° 30. Composition des BMR isolées du CHU Hassan II de Fès [65]

Dans étude menée au laboratoire de Bactériologie-Virologie de l'hôpital Ibn Tofail (HIT) entre le 01 janvier 2010 au 31 décembre 2014. la répartition était presque conforme avec notre étude ,dont les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu les plus fréquemment isolées 32%, suivies par *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème 29%, les Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes 20%, vient le *Staphylocoque aureus* résistant à la méticilline 8% et enfin les Pseudomonas résistants à la ceftazidime 6% et à l'imipénème 5%.(Figure n° 31) [71]

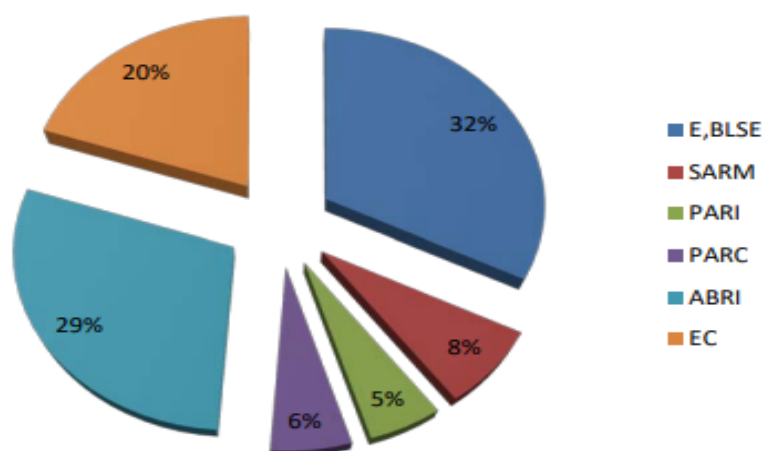


Figure n° 31. Composition des BMR isolées à l'HIT de 2010 à 2014 [71]

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

Dans une autre étude marocaine, faite à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, la composition des BMR la tendance des résultats n'était pas conforme avec les données de notre étude, dont les *Acinetobacter sp* étaient les bactéries les plus fréquemment isolées (n=40) suivi des entérobactéries (productrices de BLSE n=26, et sécrétrices de céphalosporinases hyperproduites n= 8 « H CASE »), le *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la Céfotaxime (n=6), et enfin les *Staphylococcus aureus* résistants à la métiline SARM (n=4) [79] (Figure n° 32) [72]

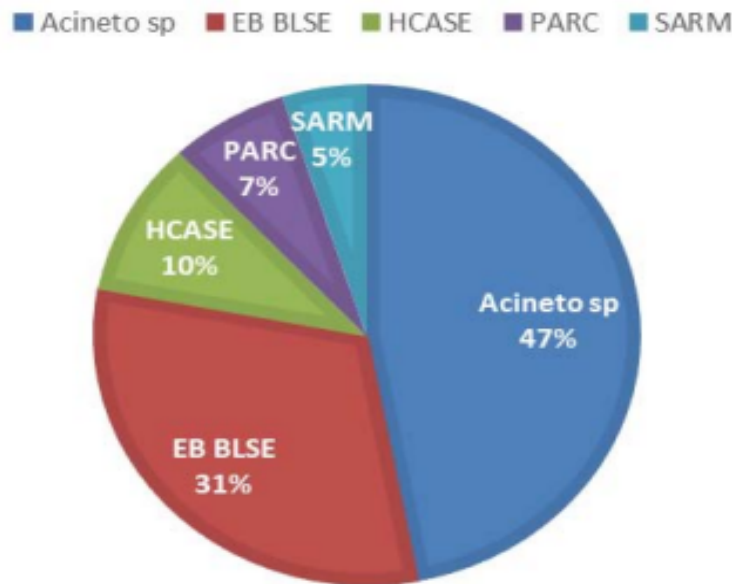


Figure n° 32. Composition des BMR isolées dans le service de Réanimation selon l'étude de HMA en 2010 [72]

Dans une étude indienne, la tendance des résultats n'était pas conforme avec les données de notre étude, dont les entérobactéries productrices de B-lactamases à large spectre et productrices de carbapénèmases étaient les dominantes, parmi les BMR isolées avec un nombre de 53 soit 41% (à prédominance *K. pneumoniae* n=25 soit 19%), suivi par le SARM n=38 soit 29%, puis le *Pseudomonas aeruginosa* n=29 soit 22%, et enfin *A.baumannii* avec un nombre de 8 soit 6%.[73]

La problématique actuelle de la multi résistance est posée par la multi résistance observée chez les bacilles à Gram négatif notamment *A. baumannii*, les Entérobactéries, et à moindre fréquence le *P. aeruginosa*. Les déterminants importants sont les bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) et les carbapénèmases, qui peuvent s'associer au sein d'une même souche générant ainsi une pan résistance aux antibiotiques [74]

4. La répartition des BMR isolées selon les services hospitaliers :

Dans notre étude la répartition des BMR par service a montré leurs prédominances dans Les services de réanimation qui ont constitué la provenance de (40.34%) des isolats de BMR, suivi par les services de chirurgie (36.02%), les services de médecine (13.30%), et les externes (10.26%) (Tableau XI).

Dans une étude à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, les résultats étaient conformes avec les notre. Les services de réanimation viennent aussi en tête des services à l'origine des BMR avec (43,29%), puis les services de chirurgie (15,46%), et les services de médecine (09,27%)[61].

Dans l'étude marocaine du CHU Hassan II de Fès, la réanimation vient aussi en tête des services à l'origine des BMR avec (45%), suivi par les services de chirurgie (19%), puis les services de médecine (14%) [65]

Dans l'étude indienne, les résultats n'étaient pas totalement conformes avec les notre, où les services de chirurgie représentaient la provenance de la majeure partie des BHR isolés avec une proportion de (28,1%), suivi par les unités de réanimation (17,8%), puis les services de médecine (15%) [73]

Tableau XI. Comparaison de répartition des BMR selon les services hospitaliers

	o t r e é t u d e	MA Marra kech 015 [61]	HU Hass an II Fès 2012 [65]	n d e 2 0 1 4 [7 3]
es servi ces	0 . 3	3.29%	5%	7.

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

de réanimation	4 %			8 %
des services de chirurgie	6 · 0 2 %	5.46%	9%	8. 1 %
des services de médecine	3 · 3 0 %	9.27%	4%	5 %

Le risque élevé d'infections à germe multi résistant ou hautement résistant en réanimation, semble être associé à des procédures invasives chez des sujets aux défenses immunitaires amoindries, ainsi qu'à la pression de sélection exercée par une prescription fréquente d'antibiotiques à large spectre [75].

5. La répartition des BMR selon type d'infection

Selon les données de cette étude, Les E.BLSE ont dominé le profil de ces infections représentant ainsi les espèces majoritaires tout site infectieux confondu ce qui concorde avec les études européennes.[1] [76] [77]; Ils ont été isolé principalement dans les infections urinaires à 72.02. L'ABRI a été retrouvé au niveau de la plupart des sites infectieux mais principalement dans les infections broncho-pulmonaires à 56.08%. L'EC a été isolé principalement au niveau des infections de la peau et tissus mous à 19.57% et les bactériémies à 19.46%.Le SARM a été retrouvé principalement dans les infections de la peau et tissus mous et les hémocultures à 12%.

Le PARI a été isolé en une grande partie dans les infections de la peau et tissus mous à 6.15% ainsi que dans les infections broncho-pulmonaires à 5.21%.le PARC a été retrouvé principalement dans les infections de la peau et tissus mous 4.64%, et les autres sites à 4.15% (Figure n° 33).

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

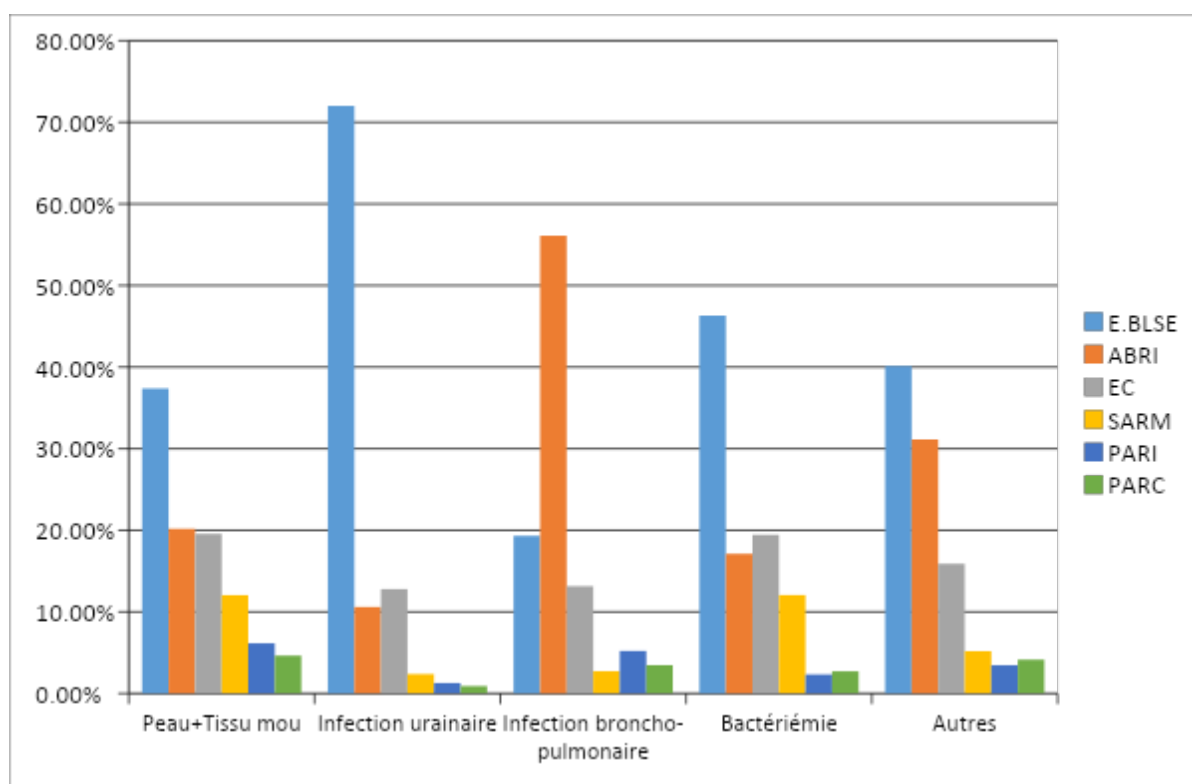


Figure n° 33. Distribution des BMR selon type d'infection

Dans une étude à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, les résultats étaient conformes avec les nôtres.

L'E.BLSE a été isolé principalement dans les urines à 95,55%. L'EC a été isolé exclusivement au niveau des suppurations à 13%.

L'ABMR a été principalement retrouvé dans les infections broncho-pulmonaires à 93%.

Le SARM a été essentiellement responsable, des infections suppurées à 39%.

Le PAMR a été retrouvé en grande partie dans les PDP. (Figure n° 34) [61]

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

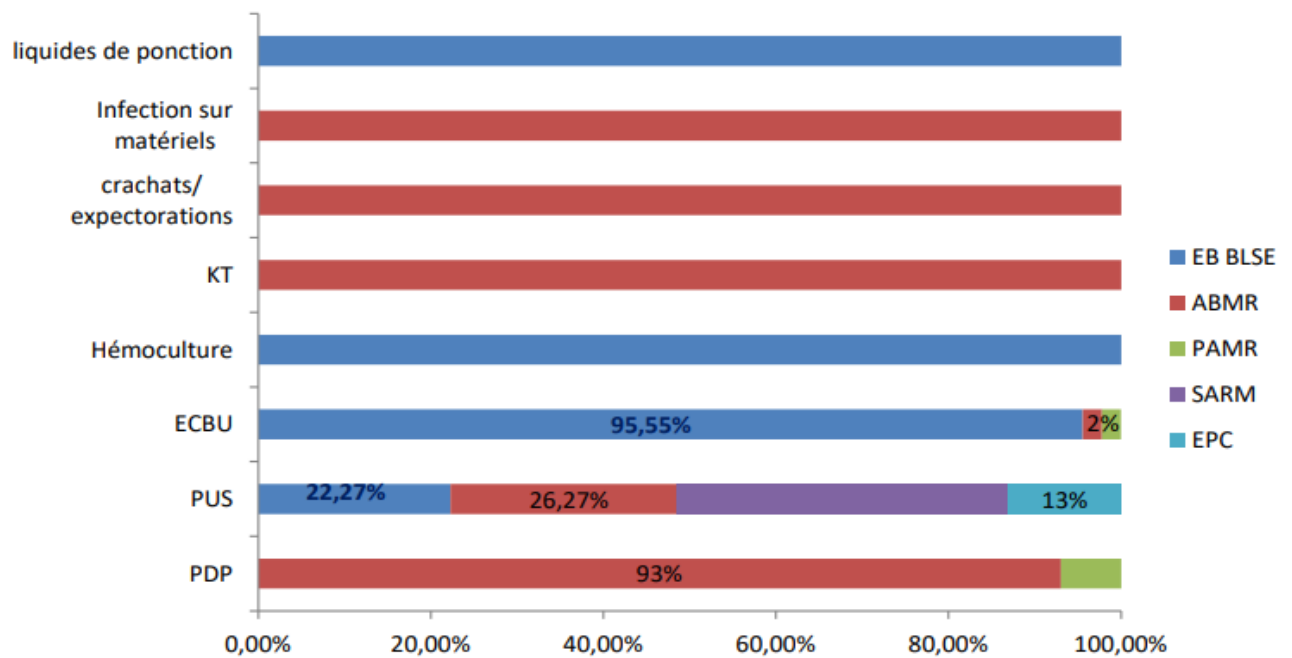


Figure n° 34. Distribution des BMR selon les espèces et le site infectieux à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech [61]

6. La répartition des BMR isolées selon la nature des espèces bactériennes :

La problématique actuelle de la multi résistance est posée par la multi résistance observée chez les bacilles à Gram négatif notamment les entérobactéries dont les déterminants importants sont les bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) et les carbapénémases, qui peuvent s'associer au sein d'une même souche [78].

6.1.E.BLSE

Les BMR étaient prédominées par les entérobactéries productrices de bêtalactamases, l'entérobactérie la plus fréquemment isolée était *kleibssella pneumoniae* 42.48% suivi de *l'E.coli* 22.48%, les autres entérobactéries (*Proteus, providencia Citrobacter, Morganella* et autres BGN) 19.80%, puis *l'enterobacter cloacea* 15.45%.

Ces résultats étaient différents de ceux trouvés dans une étude a été menée au laboratoire de l'HMA de Marrakech de 2010 à 2013. Sur les 2563 entérobactéries isolées, les *E.BLSE* ont représenté 13%. *L'E.coli* reste l'espèce bactérienne la plus fréquente au sein des Entérobactéries avec un taux d'isolement de 65%, suivie de *Klebsiella pneumoniae* 18% [79].

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

Une étude au laboratoire de microbiologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech pour établir le profil épidémiologique des BMR du 1er Janvier 2010 au 31 Décembre 2016. La répartition était presque conforme avec celle de l'étude précédente, dont Les entérobactéries BLSE, étaient essentiellement représentées par *Escherichia coli* 44.20% suivi par *Klebsiella pneumoniae* 32.60%, et *Enterobacter cloacae* 21%.[61]

Sur une période de 10 ans du janvier 2010 jusqu'à décembre 2019, on remarque une augmentation continue de la prévalence des souches des E.BLSE avec un pic de fréquence en 2016 de l'ordre de 38.22% puis une diminution continue à des grandes vitesses jusqu'à la fin 2019 avec une prévalence de 15.25%.(Figure n° 35)

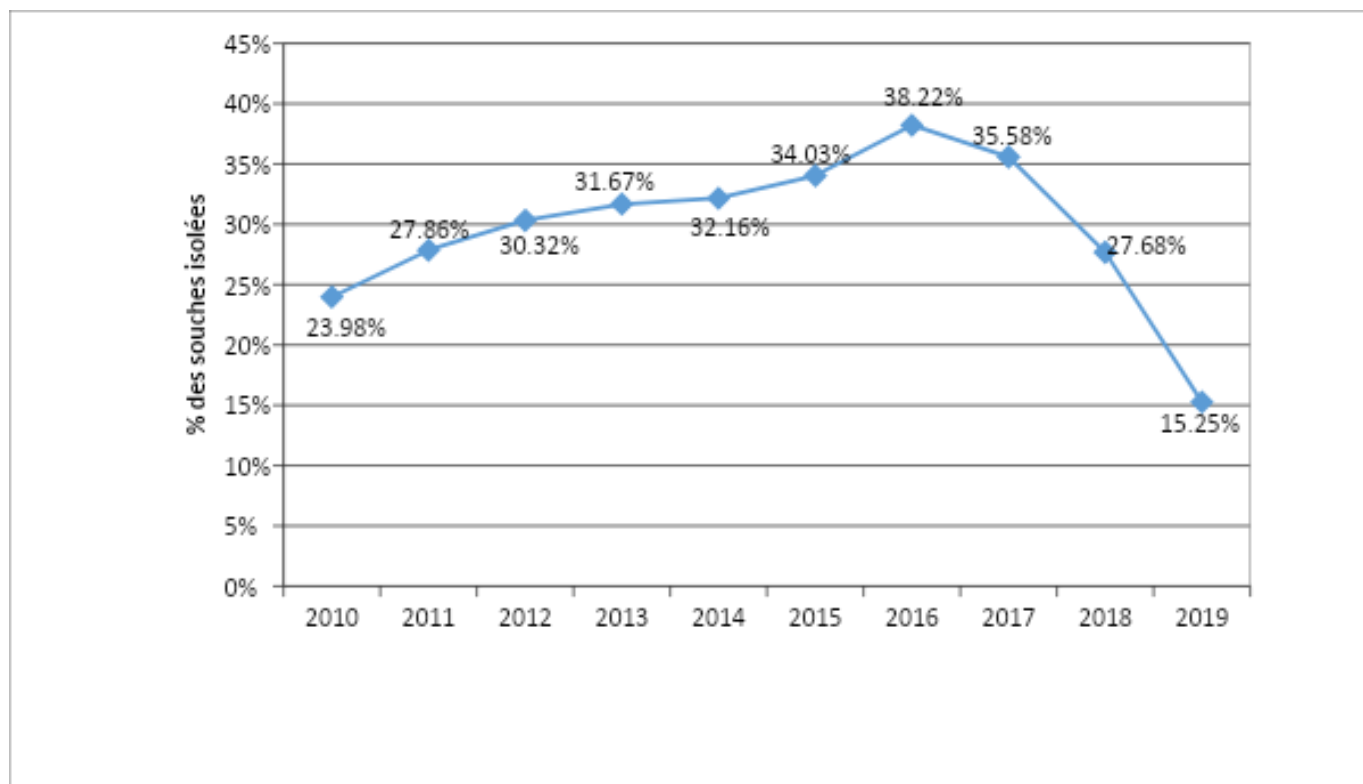


Figure n° 35. L'évolution des E.BLSE dans notre étude

Les réseaux de surveillance de la résistance bactérienne maghrébins et européens qui font état d'une augmentation de l'incidence des EB RC3G [80] En effet, ces EB RC3G par production de BLSE constituent une vraie menace à l'échelle mondiale et sont endémiques un peu partout dans l'Afrique du nord notamment dans les pays du Maghreb et en Europe [68] [76]. Les données des réseaux de surveillance des BMR (EARS) concernant les EB RC3G, rapportent que leur fréquence est en augmentation continue depuis 2002 avec une prédominance d'*Escherichia coli*. (Figure n° 36) [1] [80] [76].

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

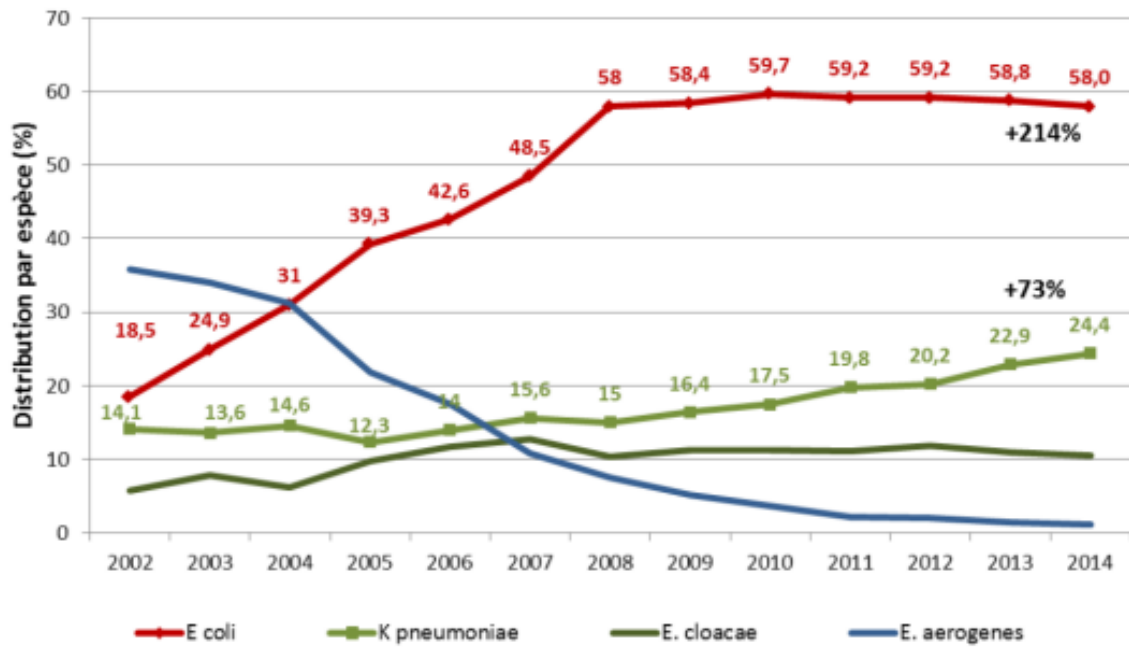


Figure n° 36. Répartition des quatre espèces d'E. coli (Réseau BMR Raisin), France 2002-2014 [80]

6.2.E.C

Notre étude montre bien que le *K. pneumoniae* est le germe le plus isolé à l'hôpital Ibn Tofail de Marrakech avec un taux de 36.22%, suivi des autres entérobactéries (*Proteus*, *Providencia*, *Citrobacter*, *Morganella* et autres BGN) 26.22%, l'*E. Coli* 18.92%, puis l'*Enterobacter cloacae* 18.65%.

La plupart des études de la littérature rapporte que *klebsiella pneumoniae* est le 1er germe le plus isolé dans l'ensemble des E.C avec un taux plus important que le nôtre. (Tableau XII)

Tableau XII. Comparaison de la répartition des E.C selon le germe isolé

	l e b s i e l		n t e r o b a
--	---------------------------------	--	---------------------------------

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

	I a n e u m o n i a e %		c t e r l o a c a e %
Notre étude	6 . 2 2		8 . 6 5
E.C Hôpital Ibn Tofail 15-21 [81]	7		9
Laurent D,France 2018 [82]	3 . 2		0
Akel.z 2014 [83]	4 . 8		. 2
El Mahi F 2013 [84]	5 . 3 2		. 7 3

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

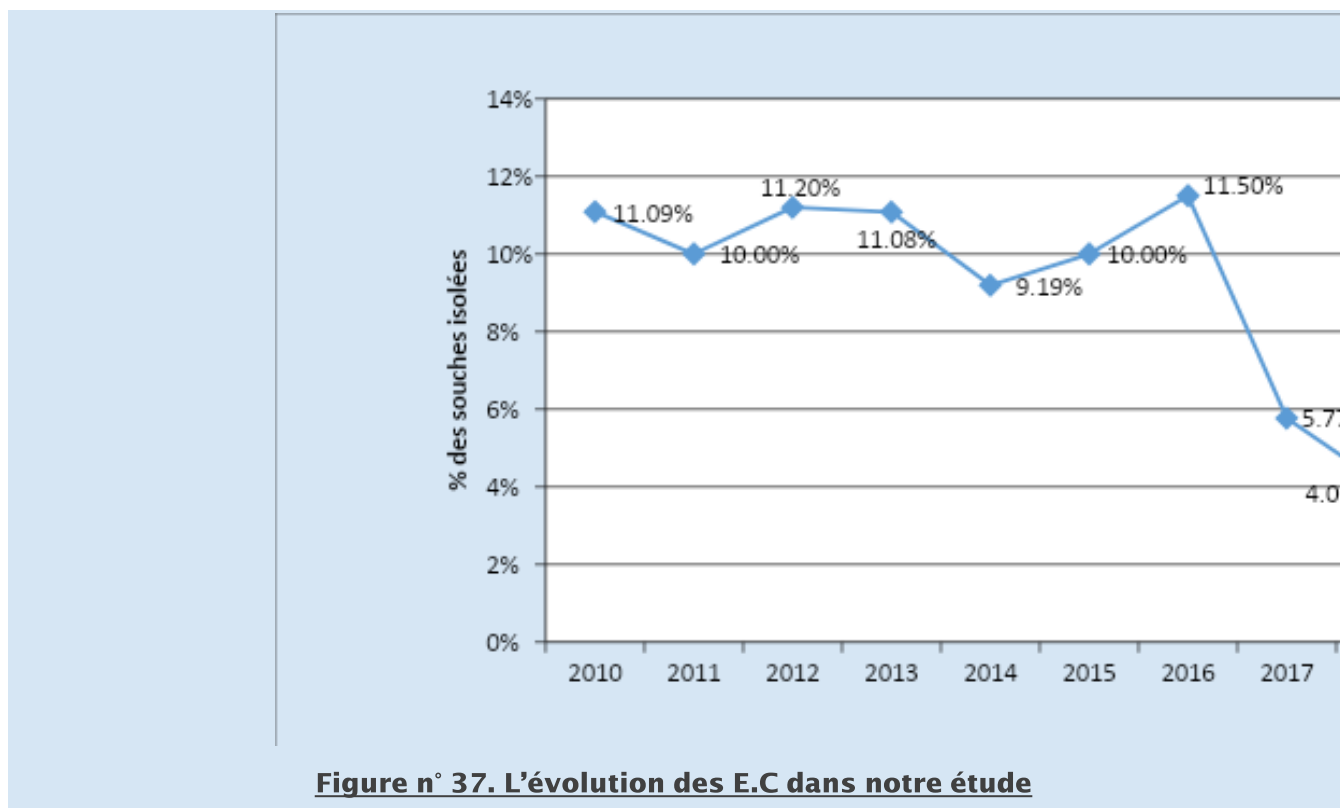
BEN HELAL ET AL Tunisie 2014- 2016 [85].	5 . 2		. 8
Larouci (Algérie) 2017 [86].	7 . 1 9		
B. Jans, B. Catry, Belgique 2012- 014 [87]	5 . 7		. 8
NancyM Paraguay 2013 [88]	7		1
Jesus O,Espagne 2012 [89]	5 . 6		. 8
Dortet L,Suisse 2014 [90]	5		

Les carbapénèmases les plus fréquemment retrouvées chez les entérobactéries sont de type KPC, NDM et OXA-48 et l'espèce la plus souvent en cause est *K.pneumoniae*, qui constitue le réservoir majeur de ces enzymes [91]. Mais la fréquence de carbapénèmases est également élevée chez *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii* (*C.freundii*) et *Serratia marcescens* (*S.marcescens*). Certaines souches ont diffusé à une vitesse alarmante à travers le monde et ont atteint de hauts niveaux d'endémicité [92]. Les principaux réservoirs de KPC sont *K.pneumoniae* aux États-Unis, en Israël et en Grèce, ceux de NDM sont *K.pneumoniae* et *E.coli* en Inde et ceux d'OXA-48 sont *K.pneumoniae* et *E.coli* en Afrique du Nord et en Turquie. [93]

Notre étude montre bien que les Entérobactéries productrices de carbapénèmases (E.C) constituent 16.14% des BMR isolées. L'isolement des E.C a connu une fluctuation avec une moyenne de 10.58% entre 2010 jusqu'à 2016, suivi d'une diminution continue et importante des

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

isolats en 2018 avec un pourcentage arrivant jusqu'à 4.02%, puis une augmentation dans l'année qui suit. (Figure n° 37).



Concernant le système de signalement des IN, la part des signalements impliquant des E.C parmi l'ensemble des signalements reçus à Santé publique France a augmenté régulièrement chaque année : 16% en 2012, 25% en 2013, 36% en 2014 et 38% en 2015, tels que décrits dans la Figure 2. En 2015, les 38% de signalements E.C reçus via e-SIN correspondaient à 841 signalements (soit 713 épisodes). (Figure n° 38) [94].

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

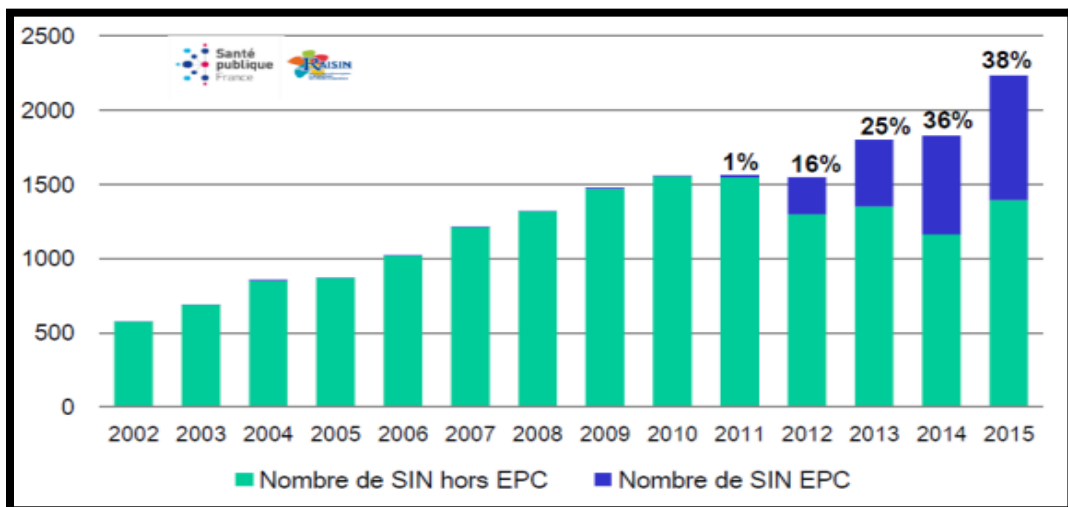


Figure n° 38. Évolution du nombre de signalements d'infections nosocomiales et d'entérobactéries productrices de carbapénèmases entre 2002 et 2015 [94]

En France, le nombre des souches résistantes aux carbapénèmes envoyés au centre national de référence a montré une nette augmentation entre 2012 et 2018, avec des fréquences variant entre 23.1% et 66.3%. (Figure n° 39).[82]

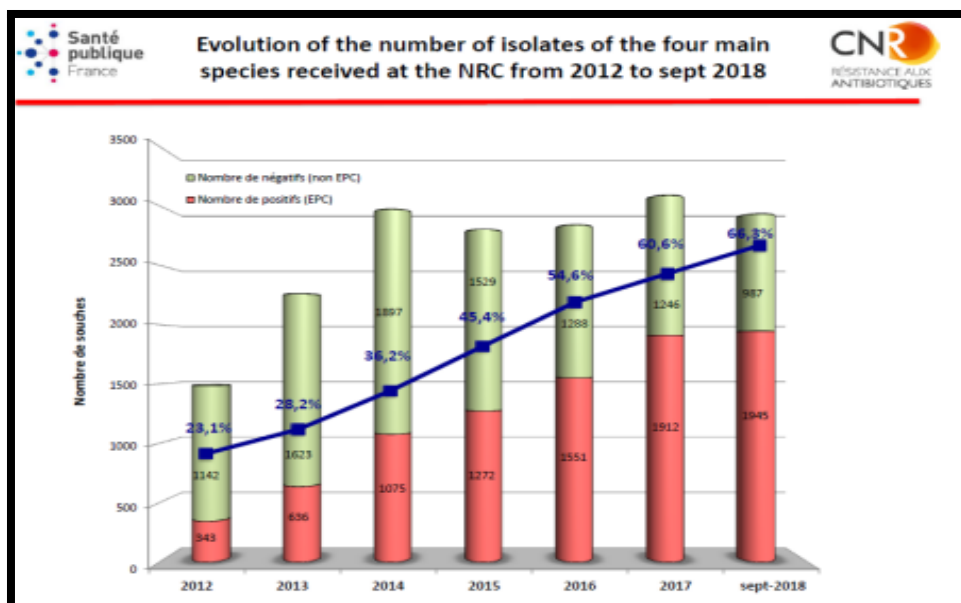


Figure n° 39. Évolution des E.C selon les années selon le centre national de référence [82]

En Belgique, en 2007, il y avait que des cas sporadiques. En septembre 2008, un cas a été signalé, il s'agissait d'un transfert du patient portant *K.pneumoniae* (VIM-1) de la Grèce. Un autre

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

cas a été détecté en juin 2010 d'un autre patient en provenance du Pakistan infecté par *E. coli* (NDM-1). Depuis 2010, on assiste à une émergence rapide d'espèces d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (I /R) et /ou productrices de carbapénèmes [95].

6.3. Staphylocoque aureus :

Dans notre étude, la prévalence du SARM était de 7.24%. En comparaison avec une étude menée au sein du laboratoire de microbiologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA) du 1er Janvier 2015 au 19 août 2021, la prévalence du SARM était plus élevée avec 14,07%, soit un nombre de 57 sur un total de 405.

Ces résultats étaient moins élevés à ceux trouvés dans l'étude indienne avec une prévalence du SARM à 15%.

L'évolution de la prévalence du SARM a été marquée par une diminution importante entre 2010 et 2012, suivi une stagnation entre 2012 et 2018 avec une moyenne de 14.28%, puis aucun isolats n'a été détecté en 2019. (Figure n° 40)

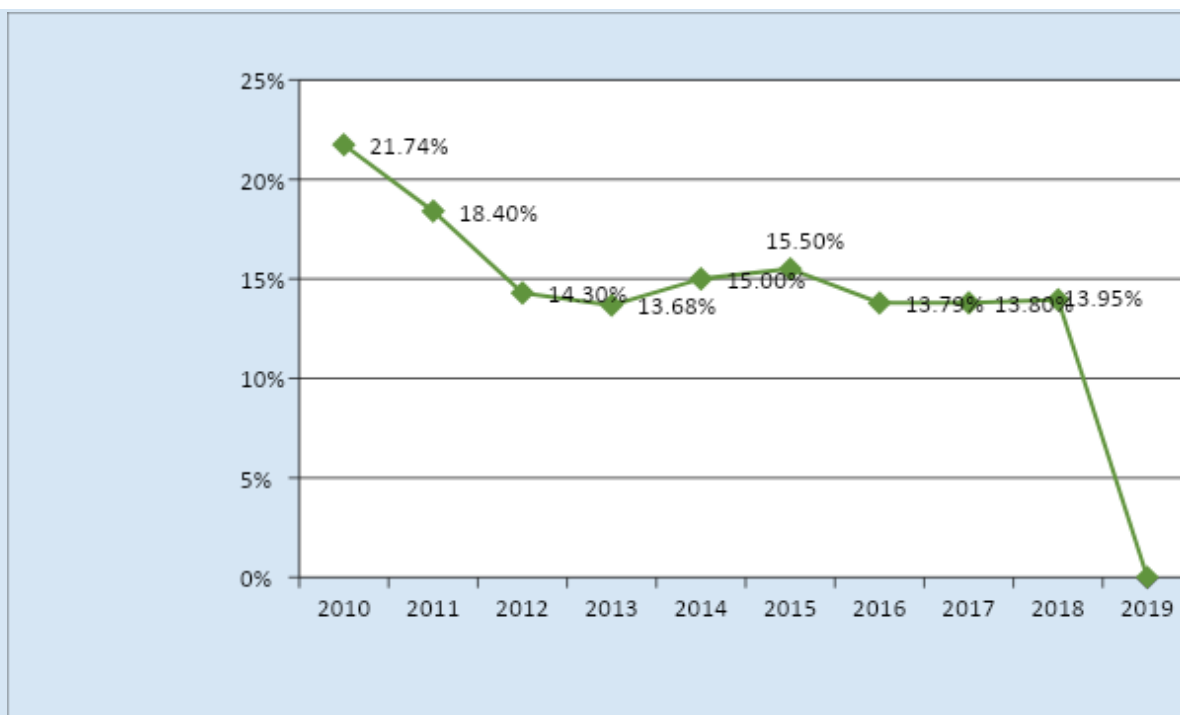


Figure n° 40. Evolution du SARM dans notre étude

Ces résultats étaient comparables à ceux trouvés dans l'étude de l'HMA du 1er Janvier 2015 au 19 août 2021, où une diminution continue et importante des SARM RI isolés a été objectivée surtout depuis 2018. (Figure n° 41)[96].

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

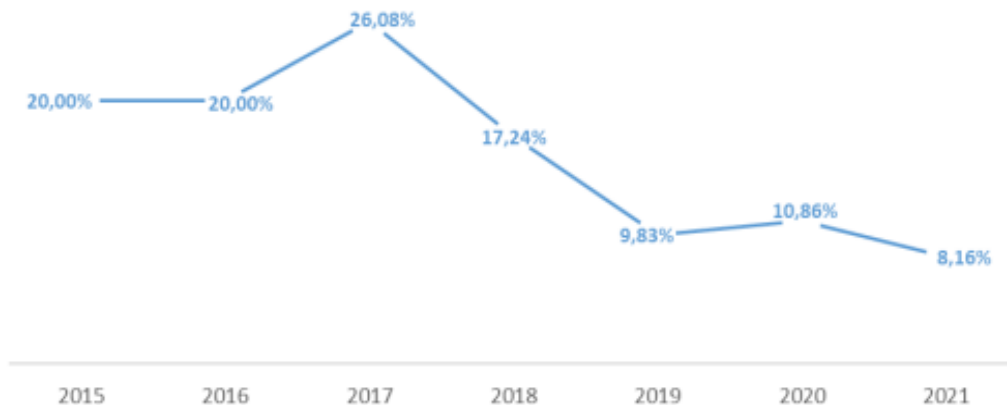


Figure n° 41. Evolution du S. Aureus Métricilline résistant à l'HMA entre 2015 et 2021.[96]

En comparaison avec les données de la littérature, nos résultats étaient dans la même tendance avec ceux objectivés dans le rapport annuel du réseau de surveillance des infections nosocomiale et d'antibiorésistance, français (REA-REZO). Sur une durée de 9 ans, l'évolution de la prévalence du SARM était descendante, passant de 35% en 2009 à 12,2% en 2018. (Figure n° 42) [97]

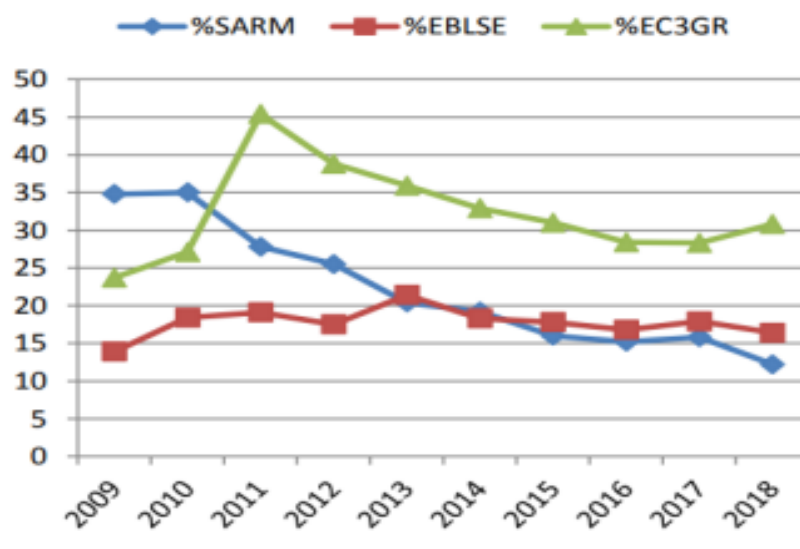


Figure n° 42. Evolution de la prévalence du SARM, EBLSE, EC3GR, entre 2009 et 2018 en milieu de réanimation, CHU Lyon [97]

Selon les données du Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales(RAISIN), l'évolution entre 2002 et 2014 des densités d'incidence des EB BLSE et

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

des SARM en France, est marquée par la diminution continue du SARM au profit des EB RC3G qui sont en augmentation continue depuis 2006 (Figure n° 43) [98]

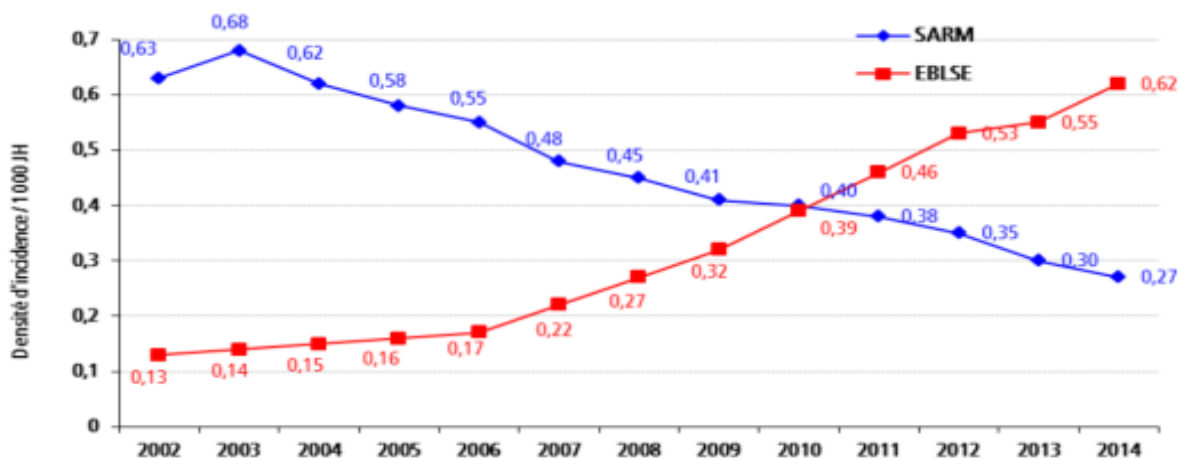


Figure n° 43. Densité d'incidence des SARM des EBLSE pour 1000 journées d'hospitalisation entre 2002 et 2014 dans les établissements de santé français [98]

Dans les réseaux European Antimicrobial Resistance Surveillance (EARS), la proportion des SARM isolées est passée de 32,9% en 2002 à 17,1 % en 2013. L'évolution dans les autres réseaux maghrébins et internationaux montre d'une façon constante une tendance à la baisse du taux des SARM [1] [68] [70] [76] [77].

6.4. Acinetobacter baumannii

Dans notre étude, la prévalence d'*A. Baumannii* résistant à l'Imipénème, était élevé de 80,64% soit un nombre de 579 ABRI sur un nombre total de 718 souches isolées.

Ces résultats sont identiques à ceux d'une étude menée au sein du laboratoire de microbiologie de l'HMA de Marrakech du 1er Janvier 2015 au 19 août 2021 où la prévalence d'ABRI, était élevé de 80,09% soit un nombre de 173 ABRI sur un nombre total de 216 souches isolées.[96]

Ces résultats étaient différents de ceux trouvés dans l'étude indienne, où la prévalence d'*A. Baumannii* hautement résistant (XDR) était plus basse de 19% avec un nombre de 8 sur un nombre total d'*A. Baumannii* de 42.[73]

En effet, c'est l'ABRI qui a occupé la deuxième place après les E.BLSE, au sein des BMR isolées dans notre étude, avec une fréquence d'isolement de 25.25%. Ce positionnement rejoint celui de la littérature mais avec des fréquences d'isolement différentes. Les fréquences rapportées par une étude menée au CHU Med VI de Marrakech entre 2010 et 2015, et une étude à l'HMA de Marrakech entre 2015 et 2016 ainsi qu'une autre étude menée à Fès en 2015 étaient

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

respectivement 18% ,26.04% et 27% [99] [61] [100] .Cependant, la fréquence relevée dans notre travail reste supérieure à celle rapportée dans le rapport annuel de 2014 de l'ONERBA (6.7%) [101]

L'évolution des ABRI a été marquée par une augmentation avec un pic en 2015 (92.79%), suivi d'une diminution continu et importante avec un pourcentage arrivant 68.57% en 2018, puis une réascension dans l'année qui suit. (Figure n° 44)

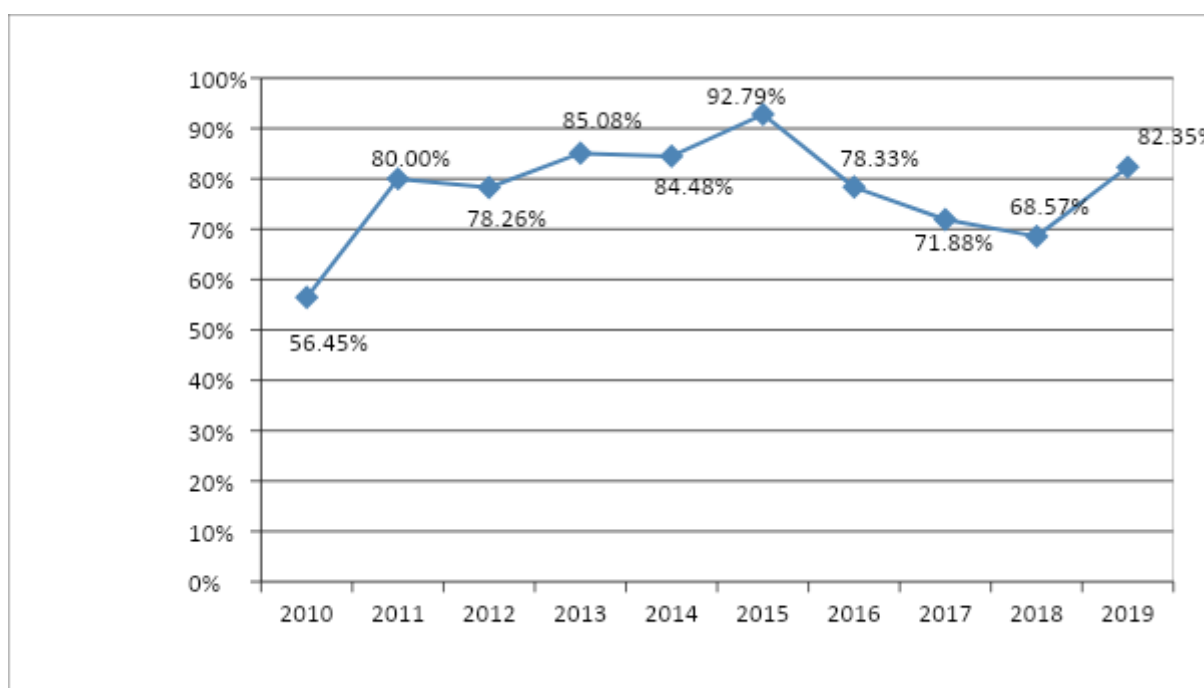


Figure n° 44. Evolution de la prévalence de l'ABRI dans notre étude

Ces résultats étaient différents de ceux trouvés dans une étude menée au sein du laboratoire de microbiologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA) du 1er Janvier 2015 au 19 août 2021, une nette diminution des ABRI a été notée depuis 2016, avec une légère augmentation en 2020 (Figure n° 45).[96]

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

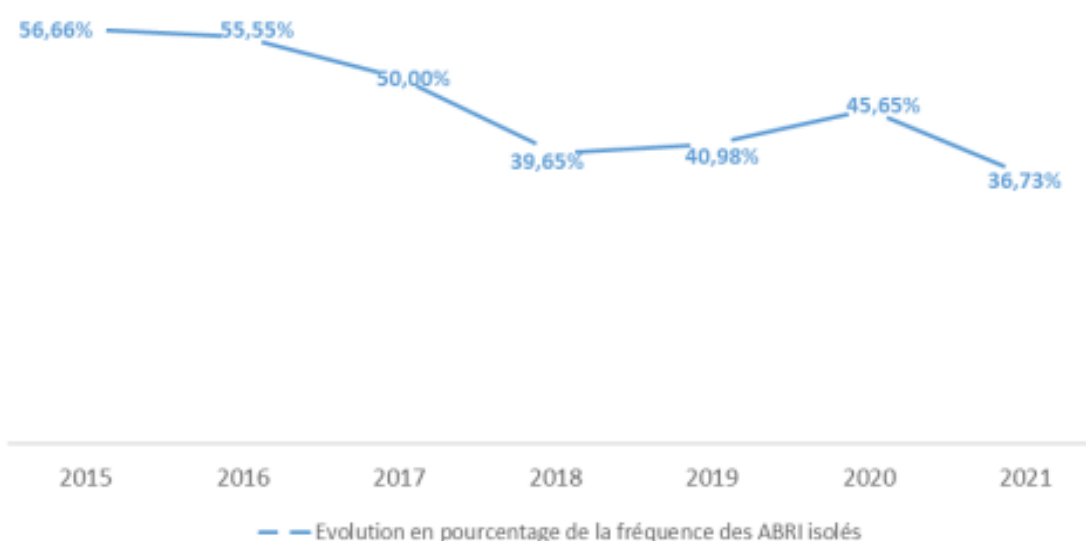


Figure n° 45. Evolution de la prévalence de l'ABRI isolées à l'HMA de Marrakech [96]

Ces résultats étaient différents de ceux trouvés dans une étude chinoise, faite sur une durée de 6 ans, de 2008 jusqu'à 2014, qui a objectivé une augmentation de la fréquence de *A. Baumannii* de 10.9% en 2008 à 19.7% en 2014. (Figure n° 46).[102]

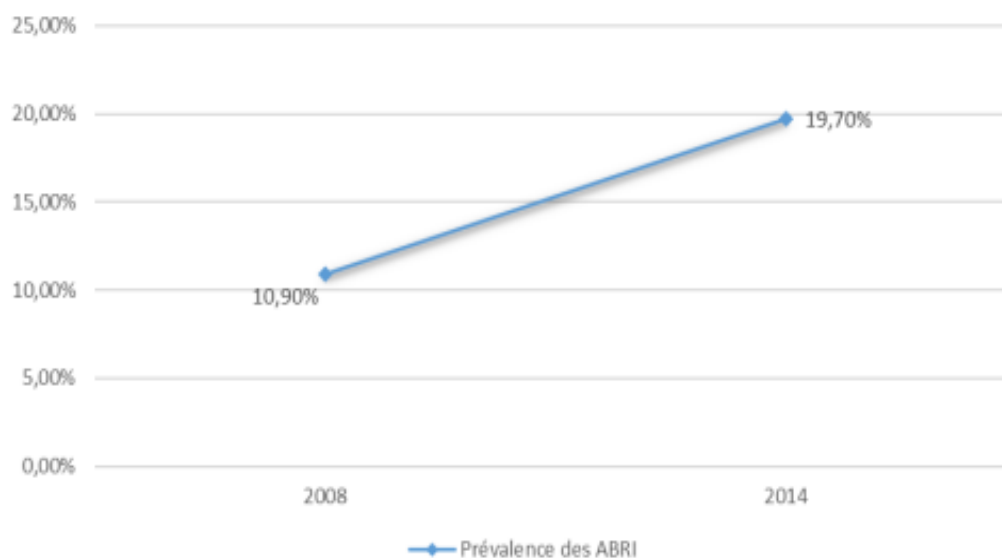


Figure n° 46. Evolution de la prévalence des ABRI entre 2008 et 2014 dans l'étude chinoise [102]

La prévalence d'ABRI reste cependant limitée aux services à risque soumis à une pression de soins mais également à une pression de sélection des antibiotiques. La part de

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

l'environnement est importante pour l'ABRI avec une contamination après les soins qui a été démontré chez plus de 70 % des patients, ce qui joue un rôle important dans la dissémination de ce germe et la difficulté de maîtriser les épidémies d'*A. Baumannii* [103]

6.5. Pseudomonas aeruginosa

Le *P. aeruginosa* fait partie des bactéries opportunistes pouvant être à l'origine d'infections nosocomiales redoutables tant par leur fréquence que par leur gravité. En milieu hospitalier, l'épidémiologie de ce germe est endémo-épidémique, variant selon les sujets hospitalisés dans les unités de soins intensifs et les services de chirurgie [104]

Ce travail rapporte une prévalence du PAMR aux alentours 4% qui est restée relativement faible par rapport aux autres BMR. En comparaison avec une étude à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech entre 2015 et 2021 la prévalence était plus élevée avec 10.75%[96]. Dans une étude indienne, la prévalence était à 13%[73].

L'évolution des PARC a été marquée par une nette augmentation a été remarquée avec un pic en 2016 suivie d'une diminution continue et importante jusqu'à 2019. (Figure n° 47)

L'évolution des PARI a été marquée par une nette augmentation a été remarquée avec un pic en 2016, suivis d'une diminution à 2018, puis une réascension dans l'année qui suit. (Figure n° 47).

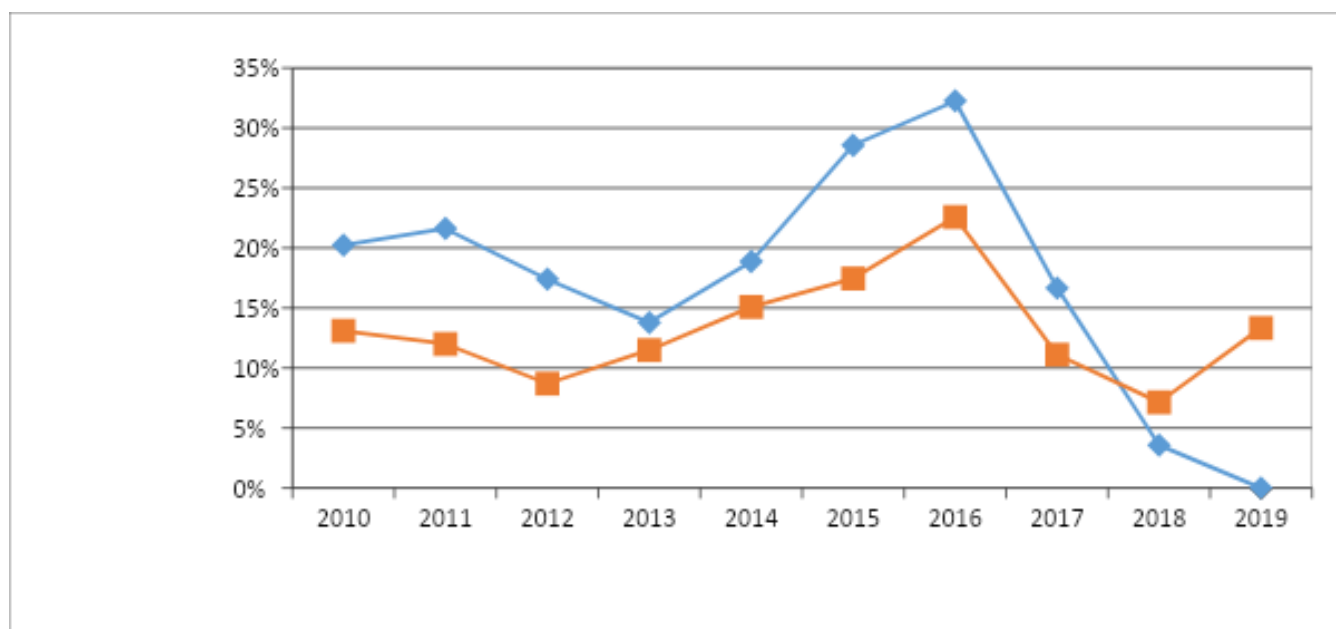


Figure n° 47. L'évolution Pseudomonas résistant à la ceftazidime et à l'imipénème (PARC, PARI) dans notre étude

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

Dans l'étude chinoise, l'évolution du *Pseudomonas aeruginosa* (XDR) résistant à l'Impipénème, a été marquée par une légère diminution d'un taux de 2,1% en 2008, à 1,6% en 2014 (Figure n° 48).[102]

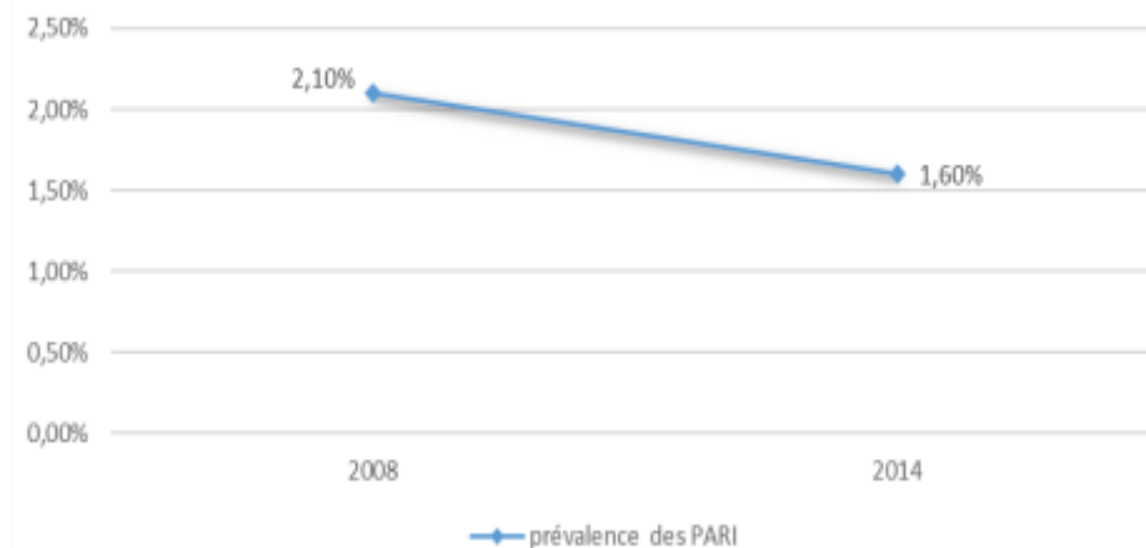


Figure n° 48. Evolution de la prévalence des PARI entre 2008 et 2014 dans l'étude chinoise [102]

Au total, on peut dire que la prévalence des infections à PAMR et SARM reste faible par rapport à celle des E.BLSE et ABRI qui dominent le profil des BMR isolées dans notre étude durant cette période.

Plusieurs hypothèses liées aux déterminants de l'émergence et de la dissémination de ces BMR en rapport avec la pression de sélection des antibiotiques et la transmission croisée, peuvent être évoquées pour expliquer ces évolutions contrastées.

En effet, cette évolution divergente de la prévalence entre les E.BLSE et E.C, l'ABRI et le SARM est en rapport très probablement avec le réservoir plus important chez les Entérobactéries par rapport au SARM. La diffusion des E.BLSE est, d'une part, plus facile que celle des SARM car elle s'effectue à partir d'un réservoir (le tube digestif) beaucoup plus important que celui des SARM (peau et muqueuses). D'autres part, leurs gènes de résistance, inclus dans des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons...) sont facilement transférables entre les bactéries.

La prévalence du portage chez les Entérobactéries est beaucoup plus importante que chez le SARM. Certes que le mode de transmission est le même mais le risque lié au défaut d'hygiène semble plus important avec le SARM et d'ailleurs, les solutions hydro alcooliques ont joué un rôle très important dans la prévention de la transmission manu portée des SARM ; qui

représente la principale cause de dissémination des SARM ; alors que, pour les Entérobactéries, il y a en plus une part importante de l'antibiothérapie dans le développement de la résistance bactérienne.[105]

7. Les Co-résistances aux antibiotiques des BMR isolées

Les données de cette étude rapportent des co-résistances élevées aux antibiotiques chez l'ensemble des BMR. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a publié sa première liste «d'agents pathogènes prioritaires» résistants aux antibiotiques, les plus menaçants pour la santé humaine.[106]

Priorité 1 : le groupe le plus critique

- *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes
- *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes
- Enterobactéries résistantes aux carbapénèmes, productives de BLSE.

Priorité 2 : le groupe a priorité élevée

- *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicylline

Cette liste a été établie pour essayer d'orienter et de promouvoir la recherche-développement de nouveaux antibiotiques, dans le cadre des efforts de l'OMS pour lutter contre la résistance croissante aux antimicrobiens dans le monde.[106]

La multi résistance élevée impose le recours à des antibiotiques de réserve à spectre plus large et onéreux, un retard à la mise en place d'une antibiothérapie adaptée qui risque d'aggraver le pronostic. La durée de séjour est augmentée avec une augmentation de la morbidité et de la mortalité et un surcoût conséquent en termes de temps de travail et de dépenses.



PERSPECTIVES :



L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

À l'échelle mondiale, il existe de nombreux réseaux de surveillance de la résistance aux antibiotiques.

L'OMS fournit une assistance technique pour aider les pays à élaborer leurs plans d'action nationaux et à renforcer leurs systèmes de santé et de surveillance, de façon à pouvoir prévenir et prendre en charge la résistance aux antimicrobiens. Elle collabore avec ses partenaires pour renforcer les bases factuelles et élaborer de nouvelles actions contre cette menace mondiale.[107]

L'OMS travaille étroitement avec l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale pour la santé animale (OIE) afin de promouvoir les meilleures pratiques pour éviter l'émergence et la propagation de la résistance aux antimicrobiens, et notamment l'utilisation optimale des antibiotiques tant chez l'homme que chez l'animal.

La lutte contre les infections causées par les différents agents pathogènes en milieu hospitalier et en réanimation en particulier est basée sur une politique de prévention axée sur 2 pôles.

La surveillance épidémiologique : Elle consiste à déterminer les différents indicateurs des infections à savoir l'incidence, la densité d'incidence, la typologie des germes et le profil de résistance aux antibiotiques et ce en se basant sur des enquêtes prospectives réalisées régulièrement dans le service, et faire le dépistage précoce des épidémies au sein du service afin de prendre les mesures d'isolement nécessaires et/ou déclencher une enquête épidémiologique.

L'Application des mesures préventives : La maîtrise des infections et des épidémies ne passe pas de façon systématique par une fermeture de service de soin. Ainsi, d'autres mesures préventives doivent être prises à savoir :

- Un dépistage de bactéries multirésistantes : Un dépistage systématique du portage asymptomatique de bactéries multirésistantes est effectué pour les patients dès l'admission ainsi que le personnel soignant.
- L'hygiène des mains et le traitement des dispositifs médicaux (stérilisation ou désinfection). La fragilité des patients de réanimation les expose tout particulièrement aux infections nosocomiales, pour réduire ce risque, Il est recommandé de :
 - ✓ Se désinfecter les mains avec une solution hydro-alcoolique avant et après tout contact avec la peau saine d'un patient et cela pendant minimum 30 secondes.
 - ✓ Ne pas porter lors des soins, des bijoux, des faux ongles ou des ongles longs. - Se laver les mains avec de l'eau et du savon quand celles-ci sont visiblement souillées.

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

- ✓ Se prémunir davantage en utilisant des gants jetables, d'une sur-blouse, d'un masque ou des lunettes si lors des soins un contact avec du sang ou des liquides corporels est prévisible. Une solution hydro-alcoolique sera appliquée sur les mains après les soins. Les gants jetables ne seront utilisés que pour un seul patient.
- ✓ Entretien des chambres et notamment des surfaces fréquemment touchées par le patient.
- ✓ Emballer le linge, toujours considéré comme étant contaminé, dans la chambre du patient avant de l'évacuer.
- ✓ Désinfecter les tensiomètres, les stéthoscopes par une solution alcoolique entre deux patients.
- ✓ N'utiliser pas le même thermomètre pour plusieurs patients afin d'éviter la transmission de germes
- ✓ Être attentif à l'hygiène du patient lui-même et particulièrement à celle de ses mains et veiller à ce que les patients atteints d'une infection pulmonaire portent un masque lorsqu'ils sortent de leur chambre.
- ✓ Ne pas autoriser de visite aux proches susceptibles d'avoir une maladie contagieuse et également leur interdire d'apporter de fleurs dans les chambres ni de s'asseoir ni s'allonger sur le lit.
- L'isolement du patient : Afin d'éviter la transmission des microorganismes entre les patients et le personnel du service concerné, des précautions supplémentaires doivent être prises quand un patient est porteur ou infecté par des bactéries multi-résistantes
 - ✓ Les patients atteints devront être facilement identifiables par exemple en mettant un signe distinctif discret sur la porte de leur chambre ou dans le cas idéal par isolement en particulier si le patient présente une toux productive ou une plaie importante non recouvrable, s'il est incontinent ou qu'il a une hygiène douteuse. Cette décision d'isolement devra donc être prise avec beaucoup de discernement.
:
 - ✓ Il faut éviter de rassembler dans une même chambre un patient porteur ou infecté et un patient vulnérable.
 - ✓ Il est conseillé d'informer les visiteurs et de leur demander d'utiliser la solution hydro-alcoolique pour désinfecter leurs mains en quittant la chambre du malade.
 - ✓ Le nettoyage de la chambre se fera en dernier lieu. Le traitement du linge, du matériel de soins et des déchets se fait selon les règles d'hygiène susmentionnées

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

- ✓ Si le patient doit être transporté en ambulance, il faut avertir les ambulanciers pour qu'ils prennent les mesures adéquates de protection.

D'autres précautions doivent être prises en considération dans la lutte contre ces infections à savoir l'architecture et la structure des services de soin, l'hygiène de l'environnement hospitalier, le ratio infirmiers/patients, la vaccination du personnel soignant.



CONCLUSION



La résistance bactérienne aux antibiotiques est une priorité de santé publique qui nécessite des actions concertées, tant en médecine de ville que dans les établissements de santé. Dans le cadre de la lutte contre les infections nosocomiales, tout établissement de santé doit mettre en œuvre une politique active de lutte contre les BMR. Celle-ci repose essentiellement sur l'application et le strict respect, pour tout patient, des précautions d'hygiène "standard" lors de soins potentiellement contaminants et un bon usage des médicaments antibiotiques.

Notre étude a permis de réaliser une description du profil épidémiologique et de résistance des BMR au niveau de l'Hôpital Ibn Tofail de Marrakech à travers une étude rétrospective étalée sur une période de 2010 à 2019 sur la base des données disponibles au niveau des registres du laboratoire de microbiologie. Les principales BMR isolées étaient les entérobactéries BLSE avec

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

une genèse des E.C, suivi par l'Acinetobacter baumannii résistant à l'Imipenème, dont toutes les souches étaient sensibles à la Colistine. Les taux de résistance observés aux antibiotiques sont très importants

Nous avons pu rapporter une fréquence élevée et en augmentation continue des E.BLSE avec une genèse des EC, une recrudescence de l'ABRI, PARI et PARC et une diminution importante des SARM.

Il est certain que l'application des mesures de prévention permettra de stabiliser ou de diminuer la diffusion des BMR, mais des outils de surveillance doivent aussi être instaurés.

L'idée n'est pas de trouver une solution permettant d'éviter l'apparition des résistances, car les bactéries trouveront toujours un moyen de s'adapter, elle convient plutôt de préserver le plus longtemps possible l'efficacité des antibiotiques disponibles. Des mesures élémentaires comme le lavage systématique des mains restent fondamentales pour éviter la diffusion des bactéries résistantes.

A la lumière des résultats de notre étude, des mesures spécifiques de lutte sont recommandées en particulier contre les principales BMR retrouvées, dans les services les plus touchés. La rationalisation de la prescription de l'antibiothérapie et la mise en place d'un système de surveillance des BMR sont des mesures dont la mise en œuvre urgente est fortement recommandée afin de limiter l'émergence de nouvelles souches de BMR dans notre établissement.



RESUMES



Résumé :

La résistance bactérienne aux antibiotiques constitue un enjeu de santé publique dans le monde à cause de la morbidité et de mortalité qu'elle engendre essentiellement dans les milieux de réanimation et de soins intensifs. L'épidémiologie variable de cette résistance bactérienne aux antibiotiques impose la mise en place d'une surveillance continue et régulière de l'écologie microbienne en milieu hospitalier.

Notre étude rétrospective et descriptive sur l'évolution des bactéries multi résistantes isolées au niveau de l'Hôpital Ibn Tofail de Marrakech, entre janvier 2010 et décembre 2019. Les principaux résultats obtenus étaient comme suit :

Sur les 7166 prélèvements bactériologiques analysés pendant l'année 2010 et 2019, 2293 étaient des BMR, soit une prévalence globale de 32%. Les Entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (E.BLSE) étaient les BMR les plus fréquemment isolées (44.05%), suivies par l'Acinetobacter baumannii résistant à l'imipénème (25.25%), les Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (16.14%), puis vient le Staphylocoque aureus résistant à la méticilline (7.24%) et enfin les Pseudomonas résistants à l'imipénème (3.27%) et à la céftazidime (4.06%).

Ces BMR ont été retrouvées presque au niveau de tous les secteurs d'activité principalement en réanimation (40.34%) et les services de chirurgies (36.02%). Ces BMR ont été isolées principalement les infections de la peau et tissus mous (34.76%), suivies par les infections urinaires (23.86%), et les infections broncho-pulmonaires (17.58%). La répartition en fonction du sexe a montré que 65% des sujets étaient de sexe masculin.

L'évolution générale des BMR isolés a été marquée par une augmentation une augmentation progressive de la prévalence des BMR avec un pic de fréquence en 2016 de l'ordre de 40.80%, suivi d'une diminution continue et importante avec un pourcentage arrivant jusqu'à 23.81% en 2019.

La connaissance des profils bactériologiques et des taux de résistance aux antibiotiques permettra une prise en charge plus adaptée à chaque contexte hospitalier, et mieux ciblée. La rationalisation de la prescription des antibiotiques et l'application rigoureuse des règles d'hygiène et de prévention, permettront de limiter l'émergence de ces bactéries multi et hautement résistantes dans nos structures de soins.

Abstract

Bacterial resistance to antibiotics is a public health issue in the world because of morbidity and mortality which it procreates principally in the circles of intensive care department. The variable epidemiology of this bacterial resistance to antibiotics requires the establishment of continuous and regular monitoring of microbial ecology in hospital.

Our retrospective and descriptive study on the evolution of the epidemiological profile of the multi-resistant bacteria identified at the Ibn Tofail hospital in Marrakech between January 2010 to December 2019. Main acquired results were as follows:

The results show that among the 7166 bacteriological samples treated for during years of 2010 and 2019, 2293 concerned MDRB (32%). Extended spectrum beta lactamase producing Enterobacteriaceae was the most often isolated MDR bacteria (44.05%), followed by *Acinetobacter baumannii* resistant to Imipenem (25.25%), carbapenemase-producing Enterobacteria (16.14%) *Staphylococcus aureus* resistant to the Meticillin (7.24%), and finally *Pseudomonas aeruginosa* resistant to Ceftazidim (4.06%) and imipenem-resistant (3.27%).

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

These multidrug resistant bacteria were found in all departments, mainly isolated in intensive care (40.34%) and surgery services (36.02%). These MDRBs were isolated mainly from both skin and soft tissue infections (34.76%), followed by urinary tract infections (23.86%), and bronchopulmonary infections (17.58%). The distribution based on gender showed that 65 % of subjects were male.

The evolution of isolated MDRBs was marked by the gradual and continuous rise of the prevalence of these bacteria during the study period and a gradual increase in the prevalence of MDRBs with a peak in frequency in 2016 of around 40.80%, followed by a continuous and significant decrease with a percentage reaching 23.81% in 2019.

Knowledge of the bacteriological profiles and rates of resistance to antibiotics of this type of bacteria will allow treatment more adapted to each hospital context, and better targeted. The rationalization of the antibiotics prescription and the development of a multiresistant bacteria monitoring system should be implemented urgently in order to limit the emergence of multi-resistant bacteria in our health care facilities.

ملخص

تعتبر المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية مشكلة صحية عامة في العالم، نظرا للنسبة الوفيات التي تولدها بشكل رئيسي في العناية المركزة. وتفرض المتغيرات المتعددة لهذه المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية إجراء مراقبة مستمرة ومنتظمة للبيئة الميكروبية في المستشفيات.

تقترح دراستنا الإسترجاعية الوصفية لتطور البكتيريا متعددة المقاومة التي تم تحديدها في المركز الإستشفائي ابن طفيل بمراكش في الفترة الممتدة من يناير 2010 إلى دجنبر 2019.

بينت النتائج أن من بين 7166 من عينات المعالجة البكتريولوجية لعام 2010 و 2019 ، 2293 كانت تخص البكتيريا متعددة المقاومة (32%). فيما يخص تشكيلة البكتيريا المتعددة المقاومة، تصدرت الأمعائيات المنتجة للبيتالاكتاماز ذو الطيف الممتد 44.05% تليها الجرثومة الراكدة المقاومة للإيميبينيم 25.25% ثم البكتيريا المعوية المنتجة للكاربابينيميز 16.14%، المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين 7.24% وأخيرا الزائفة الزنجارية مقاومة للاليسيفنازيديم 4.07% وللإيميبينيم 3.27%.

وقد تم العثور على هذه البكتيريا متعددة المقاومة تقريبا على مستوى جميع القطاعات أساسا في الإنعاش 40.34% و مصالح الجراحة 36.02%. وتم عزل هذه البكتيريا بشكل رئيسي من التهابات الجلد والأنسجة الرخوة 34.76 تليها التهابات المسالك البولية 23.86%، والتهاب القصبات الرئوية 17.58%. بشأن التوزيع حسب الجنس 65% حالات الإصابة كانت لذكور.

تميز التطور العام لهذه البكتيريا متعددة المقاومة المعزولة بالزيادة التدريجية والمستمرة في انتشار هذه البكتيريا خلال فترة الدراسة مع ذروة التردد في عام 2016 من أجل 40.80% ، تليها انخفاض مستمر وكبير مع نسبة تصل إلى 23.81% في عام 2019.

ان معرفة الملامح البكتريولوجية ومعدلات المقاومة للمضادات الحيوية لهذه الانواع من البكتيريا، ستسمح بعلاجها بشكل اكثر تكيفا مع سياق كل مستشفى واكثر استهدافا. إن ترشيد وصف المضادات الحيوية، والتطبيق الصارم لقواعد النظافة والوقاية، سيجعل من الممكن الحد من ظهور هذه البكتيريا المتعددة وعالية المقاومة في مختلف مصالح الرعاية الصحية لدينا.



BIBLIOGRAPHIE



1. Réseau d'alerte d'investigation de surveillance des infections nosocomiales.

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

surveillance des bactéries multi résistantes dans les établissements de santé en France_réseau BMR-Raisin, résultats 2007-2009. Disponible en ligne sur http://www.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=6846. »

2. R. I. Aminov,

“A brief history of the antibiotic era : Lessons learned and Challenges for the future,” *Front. Microbiol.*, vol. 1, no. DEC, pp. 1–7, 2010, doi : 10.3389/fmicb.2010.00134. »

3. S. C. Davies, T. Fowler, J. Watson, D. M. Livermore, and D. Walker,

“Annual report of the chief medical officer : Infection and the rise of antimicrobial resistance,” *The Lancet*, vol. 381, no. 9878. pp. 1606–1609, 2013, doi : 10.1016/S0140- 6736(13)60604-2 ».

4. S. J. Hoffman et al.,

“Stratégies visant l’accomplissement d’une action collective mondiale sur la résistance aux antimicrobiens,” *Bull. World Health Organ.*, vol. 93, no. 12, pp. 867–876, Dec. 2015, doi : 10.2471/BLT.15.153171 ».

5. E. Martens and A. L. Demain,

“The antibiotic resistance crisis, with a focus on the United States,” *Journal of Antibiotics*, vol. 70, no. 5. Nature Publishing Group, pp. 520–526, May 01, 2017, doi : 10.1038/ja.2017.30 ».

6. Ministère de la santé.

Enquête nationale de prévalence 1994 au Maroc (rapport interne). Rabat, 1994 ».

7. Organisation Mondiale de Santé (OMS).

Premier rapport de l’OMS sur la résistance aux antibiotiques: une menace grave d’ampleur mondiale ,organisation mondiale de la santé,1, GENÈVE : 30 AVRIL 2014 . Disponible en ligne sur :http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr_report/fr/. »

8. CASFM et EUCAST recommandations, CASFM de 2010 à 2019 et l’EUCAST CASFM en 2021. »

9. OMS recommandations.

Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics, OMS 2013 ».

10. J.P Gaudillière.

Entre biologistes, militaires et industriels : l’introduction de la pénicilline en France à la Libération . La revue pour l’histoire du CNRS . mis en ligne le 17 octobre 2006.Disponible en ligne sur : URL : <http://histoire-cnrs.revues.org/536>. »

11. Courvalin P .

La résistance des bactéries aux antibiotiques: Combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques. *Bull. Acad. Vét. France* — 2008 - Tome 161 - N°1 ».

12. Francois Jehl, Monique Chomarar, Jacques Tankovic, Alain Gérard

De l’antibiogramme à la prescription Biomerieux univesity 2012 ».

13. Weiss K.

la résistance bactérienne la nouvelle guerre froide. *Le Médecin du Québec*, volume 37, numéro 3, 2002 ».

14. Low DE, Scheld WM.

Strategies for stemming the tide of antimicrobial resistance. *JAMA* 1998 ; 279 : 394-5 ».

[15] « 15 D 11 Eaves DJ, Randall L, Gray DT, Buckley A, Woodward MJ, White AP, Piddock LJ.

Prevalence of mutations within the quinolone resistance-determining region of *gyrA*, *gyrB*, *parC*, and *parE* and association with antibiotic resistance in quinolone-resistant *Salmonella* enteric. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Oct; 48. »

16. Louis B. Rice, MD.

Mechanisms of Resistance and Clinical Relevance of Resistance to β -Lactams, Glycopeptides, and Fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc.* February 2012;87(2):198-208. »

17. Guinote IB, Matos RG, Freire P, Arraiano CM.

BolA affects cell growth, and binds to the promoters of penicillin-binding proteins 5 and 6 and regulates their expression. *J Microbiol Biotechnol.* 2011 Mar; 21 (3):243- 51. »

18. Bobba S, Ponnaluri VK, Mukherji M, Gutheil WG.

Microtiter Plate-Based Assay for Inhibitors of Penicillin-Binding Protein 2a from Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Jun;55(6):2783-7. »

19. Guillard T, Cambau E.

Une brève histoire des résistances plasmidiques aux quinolones. *Journal des Anti-infectieux* (2012) 15, 1—8. »

20. Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, Macielag M, Abbanat D, Park CH, et al.

Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyl transferase. *Nat Med* 2006;12(1):83 —8. »

21. Jacoby GA, Munoz-Price LS.

The new beta-lactamases. *N Engl J Med.* 2005 Jan 27; 352(4):380-91. »

22. Fleming PC, Goldner M, Glass DG.

Observations on the nature, distribution, and significance of cephalosporinase. *Lancet* 1963 ; 1 : 1399-401. »

23. Jana S, Deb JK.

Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2006 Mar; 70(2):1 40-50. »

24. Wright GD.

Aminoglycoside-modifying enzymes. *Curr Opin Microbiol.* 1999 Oct; 2(5): 499-503. »

25. Chevalier J, Mulfinger C, Garnotel E, Nicolas P, Davin-Régli A, Pagès JM. Identification and evolution of drug efflux pump in clinical *Enterobacter aerogenes* strains isolated in 1995 and 2003. *PLoS One.* 2008 Sep 12; 3(9):e3203. »

26. Schumacher A, Steinke P, Bohnert JA, Akova M, Jonas D, Kern WV.

Effect of 1-(1-naphthylmethyl)-piperazine, a novel putative efflux pump inhibitor, on antimicrobial drug susceptibility in clinical isolates of *Enterobacteriaceae* other than *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Feb;57(2):344-8. »

27. Marchou B, Bellido F, Charnas R, Lucain C, Pechère JC.

Contribution of beta_lactamase hydrolysis and outer membrane permeability to ceftriaxone resistance in *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 987 Oct; 31 (1 0):1 589-95 ».

28. Pagès JM.

Porines bactériennes et sensibilité aux antibiotiques. *Med Sci (Paris).* 2004 Mar; 20(3):346-51. »

29. Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin).

Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France : (http://www.invs.sante.fr/Dossierthematiques/Maladies_infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Publications-de-reference ».

30. Falagas ME, Koletsi PK, Bli Ziotis LA.

The diversity of definitions of multidrug_resistant (MOR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol,* 2006, 55, p. 1 61 9-1 629. »

31. Falagas ME, Karageorgopoulos DE.

Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MOR) among Gramnegative bacilli: need for international harmonization in terminology. *Clin Infect Dis*, 2008, 46, p. 11 21 -1 1 22; author reply 11 22. »

32. Entérobactéries JOLY Bernard, REYNAUD Alain."

https://www.lavoisier.fr/livre/sciencesdelavie/enterobacteries/joly/descriptif_9782743005825 (accessed Apr. 12, ».

33. D. Frasca, C. Dahyot-Fizelier, and O. Mimoz,

"La colistine en réanimation," *Reanimation*, vol. 17, no. 3. No longer published by Elsevier, pp.251-258, May 01, 2008, doi: 10.1016/j.reaurg.2008.01.005. »

34. F. Robin, L. Gibold, and R. Bonnet,

"Résistances naturelles et acquises aux β -lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne?" *Rev. Francoph. des Lab.*, vol. 2012, no. 445, pp. 47-58, Sep. 2012, doi: 10.1016/S1773-035X (12)71676-3. »

35. T. M. Coque, F. Baquero, and R. Canton,

"Increasing prevalence of ESBL-producing enterobacteriaceae in Europe," *Eurosurveillance*, vol. 13, no. 47. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), p. 19044, Nov. 20, 2008, doi: 10.2807/ese.13.47.19044-en ».

36. D. L. Paterson,

"Resistance in gram-negative bacteria : Enterobacteriaceae," *Am. J. Infect. Control*, vol. 34, no. 5 SUPPL., pp. S20-S28, Jun. 2006, doi: 10.1016/j.ajic.2006.05.238. »

37. R. Masterton, G. Drusano, D. L. Paterson, and G. Park,

"Appropriate antimicrobial treatment in nosocomial infections - The clinical challenges," *J. Hosp. Infect.*, vol. 55, no. SUPPL. 1, pp. 1-12, Nov. 2003, doi: 10.1016/S0195- 6701(03)00294-9. »

38. J. D. Pitout and K. B. Laupland,

"Extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae : an emerging public_health concern," *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 8, no. 3. pp. 159-166, Mar. 2008, doi: 10.1016/S1473-3099(08)70041-0. »

39. P Nordmann, A Carrer.

Carbapenemases in Enterobacteriaceae. *Arch Pediatr*. 2010, pp. 17:S154-62. »

40. H. F. L. Wertheim et al.,

"The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections," *Lancet Infectious Diseases*, vol. 5, no. 12. Elsevier, pp. 751-762, Dec. 01, 2005, doi: 10.1016/S1473- 3099(05)70295-4. »

41. F. D. Lowy,

"Staphylococcus aureus Infections," *N. Engl. J. Med.*, vol. 339, no. 8, pp. 520-532, Aug. 1998, doi: 10.1056/NEJM199808203390806. »

42. L. G. Miller and B. A. Diep,

"Colonization, Fomites, and Virulence : Rethinking the Pathogenesis of Community_Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infection," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 46, no. 5, pp. 752-760, Mar. 2008, doi: 10.1086/526773. »

43. R. Köck et al.,

"Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) : burden of disease and control challenges in Europe," 2010. Accessed : Apr. 09, 2020. [Online]. Available : www.eurosurveillance.org/http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19688 ».

44. M. ROZWADOWSKA-DOWZENKO and H. LAMERS,

" [Infection by penicillin resistant staphylococci].," *Pol. Tyg. Lek. (Wars).*, vol. 6, no. 18-19, pp. 613-7, May 1951, Accessed : Apr. 09, 2020. [Online]. Available : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14875525> ».

45. W. M. M. Kirby,

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

"Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci," Science (80-), vol. 99, no. 2579, pp. 452-453, Jun. 1944, doi : 10.1126/science.99.2579.452 ».

46. Leclercq R.

Résistance des Staphylocoques aux antibiotiques. Ann Fr Anesth Reanim. 2002. 21 : 375- 383 ».

47. J Emerson, S Mc Namara ,AM Buccat.

Changes in cystic fibrosis sputum microbiology in the United States between 1995 and 2008. Pediatr Pulmonol. 2010, pp. 45 : 363-70. »

48. MD Obritsch, DN Fish , R MacLaren , R Jung.

National surveillance of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa isolates obtained from intensive care unit patients from 1993 to 2002. Antimicrob Agents Chemother. 2004, pp. 48 : 4606-10. »

49. MJ Richards, JR Edwards , DH Culver,RP Gaynes.

Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National nosocomial infections surveillance system. Crit Care Med. 1999, pp. 27 : 887-92. »

50. PD Lister, DJ Wolter ,ND Hanson.

Antibacterial-resistant Pseudomonas aeruginosa: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. Clin Microbiol Rev. 2009, pp. 22 : 582-610. »

51. F .Barbier, M .Wolff.

Multirésistance chez Pseudomonas aeruginosa Vers l'impasse thérapeutique ? MEDECINE/SCIENCES. 2010, pp. 26 : 960-8. »

52. RA Bonomo, D Szabo.

Mechanisms of multidrug resistance in Acinetobacter species and Pseudomonas aeruginosa. Clin Infect Dis. 2006, pp. 43 (suppl 2) : S49-56. »

53. G. Kahlmeter, E. Matuschek, J. Åhman ,et al.

MIC- and Inhibition zone diameter distributions of microorganisms without and with resistance mechanisms .European committee of antimicrobial susceptibility testing. Disponible en ligne sur: http://www.eucast.org/mic_distributions_and_ecoffs/. »

54. P. Poirel, L. Nordmann.

Carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii: mechanisms and epidemiology. Clin Microbiol Infect. 2006, pp. 12:826-36. »

55. JF Turton, ME Ward ,N Woodford ,ME Kaufmann ,R Pike ,DM Livermore ,TL Pitt.

The role of ISA ba1 in expression of OXA carbapenemase genes in Acinetobacter baumannii. FEMS Microbiol Lett. 2006, pp. 258:72-7. »

56. Mussi MAAS. Limansky, and A. M. Viale.

Acquisition of resistance to carbapenems in multidrug-resistant clinical strains of Acinetobacter baumannii: natural insertional inactivation of a gene encoding a member of a novel family of beta-barrel outer membrane proteins. Antimicrob Agents Chemother. 2005, pp. 1432-40. »

57. S Coyne, P Courvalin ,B Perichon.

Efflux-mediated antibiotic resistance in Acinetobacter spp. Antimicrob Agents Chemother. 2011, pp. 55:947-53. »

58. S Coyne, N Rosenfeld ,T Lambert ,P Courvalin , B Perichon. Overexpression of resistance-nodulation-cell division pump AdeFGH confers multidrug resistance in Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother. 2010, pp. 54:4389-93. »

59. Bell BG et al.

A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. BMC Infect Dis. 2014 ;14 :13. »

60. Girlich D, Bouihat N, Poirel L, Benouda A, Nordmann P.

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

High rate of faecal carriage of extended-spectrum β -lactamase and OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at a university hospital in Morocco. Clin Microbiol Infect. 2014 Apr ;20(4) :350-4 ».

61. Mlle. Fatima Zahra AMHAL.

“Profil épidémiologique actuel des bactéries multirésistantes Expérience de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech entre janvier 2015 et décembre 2016”.
<http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2017/these77-17>. »

62. L. Arsalane, Y. Qamouss, A. Chafik, et al.

Epidémiologie des bactéries multi résistantes dans un service de réanimation polyvalente d'un hôpital universitaire de Marrakech entre octobre 2006 et septembre 2009. LES TECHNOLOGIES DE LABORATOIRE, Volume 5, N°21. 2010. »

63. N. SORAA, N. TASSI, F.M.R MAOULAININE, et al.

Epidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques au CHU de Marrakech.FMPM, UCA, 2016. Disponible en ligne sur :<http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2016/these61-16.pdf> ».

64. M. Saïdani, I. Boutiba, R. Ghazzi, et al.

Profil bactériologique des bactériémies à germes multirésistants à l'hôpital Charles_Nicolle de Tunis. Med Mal Infect. 2006, pp. 163-166 ».

65. M. REDOUANE,

“PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET DE RESISTANCE DES BACTERIES MULTI RESISTANTES AU CHU HASSAN II DE FÈS.”. <https://ww2.fmp-usmba.ac.ma/documentation/> ».

66. Adel El mekes .

The clinical and epidemiological risk factors of infections due to multi-drug resistant bacteria in an adult intensive care unit of University Hospital Center in Marrakesh-Morocco.
<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.08.012> ».

67. Organisation Mondiale de Santé (OMS).

Premier rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques: une menace grave d'ampleur mondiale ,organisation mondiale de la santé,1, GENÈVE : 30 AVRIL 2014 . Disponible en ligne sur :http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr_report/fr/ ».

69. K. RAHAL, H. TALI MAAMAR. M.F.K. MISSOUM, et al.

Réseau algérien de la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (AARN). 16ème Rapport d'évaluation .2017. Disponible en ligne sur :
<http://www.sante.dz/aarn/documents/pdf/Rapport2015%20.pdf> ».

70. LART.

L'Antibio-Résistance en Tunisie: Données 2011. Disponible en ligne sur :http://www.infectiologie.org.tn/pdf/lart2011/lart_2011_complet.pdf ».

70. LART.

L'Antibio-Résistance en Tunisie: Données 2011. Disponible en ligne sur :http://www.infectiologie.org.tn/pdf/lart2011/lart_2011_complet.pdf ».

71. Mlle Jihane SAFI

“La consommation des antibiotiques et la résistance bactérienne à l'Hôpital Ibn Tofail”.
<http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2018/these93-18> ».

72. L. Arsalane L, Qamouss Y, Chafik A, Boughalem M, Louzi L. Epidémiologie des bactéries multi résistantes dans un service de réanimation polyvalente d'un hôpital universitaire de Marrakech entre octobre 2006 et septembre 2009. LES TECHNOLOGIES DE LABORATOIRE - 2010, Volume 5, N°21 ».

73. Silpi Basak, Priyanka Singh, Monali Rajurkar,

“Multidrug Resistant and Extensively Drug Resistant Bacteria : A Study”, Journal of Pathogens, vol. 2016, Article ID 4065603, 5 pages, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/4065603> ».

- 74. Bréchet C et al.**
What Happens in Hospitals Should Stay in Hospitals. Clin Infect Dis. 2014 ;58(12):1658-65. »
- 75. Pittet D, Ruef C.**
Bactériémies nosocomiales (Partie 1). Swiss-NOSO 1999 ;5(2):9-12. »
- 76. Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux ATB (ONERBA).**Rapport d'activité annuel 2013 -2014.:
http://invs.santepubliquefrance.fr//beh/2013/28-29/2013_28-29_5.html, 2015 ».
- 77. A EARS-Net (ECDC).** :<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARSNet/Pages/index.aspx>. »
- 78. C .Bréchet.**
What Happens in Hospitals Should Stay in Hospitals. Clin Infect Dis. 2014, pp. 58(12):1658-65. »
- 79. S.Zouhai, L .Arsalane, S.Ajdakar et al.**
Les Entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (BLSE) : Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques . FMPM.UCA.N :92/2015, Vol. P:14 ».
- 80. Réseau BMR-Raisin.**
Le bon usage des ATB .2012 (Actualisation 17 novembre 2016). Disponible en ligne sur :
<http://invs.santepubliquefrance.fr//bmr-raisin> ».
- 81. E Mlle. Soukaina TIDRARINE**
Epidémiologie des entérobactéries multirésistantes productrices de carbapénèmase à l'HIT 15-21 <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2019/these187-19>. »
- 82. Laurent D ,**
Entérobactéries productrices de carbapénèmases : Etat des lieux national et nouveautés épidémiologiques, MCU-PH Hôpital de Bicêtre 2018 ».
- 83. Akel Z, Zouhdi M.**
Profil Épidémiologique Des Entérobactéries Productrices De Carbapénèmases Au Laboratoire De Microbiologie Du Chu Ibn Sina Rabat. Université Mohammed V2014. »
- 84. EL Mahi F, Zouhdi M.**
Profil Épidémiologique Des Entérobactéries Productrices De Carbapénèmases Diagnostiquées Au Laboratoire De Microbiologie Du Chu De Rabat. Université Mohammed V- Souissi; 2013 ».
- 85. BEN HELAL ET AL.**
Occurrence and Characterization of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in a Tunisian Hospital.tunesie 2016 ».
- 86. Larouci M et Benbounegab Z, TOUATI A,**
Prévalence des souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmases isolées des infections communautaires et nosocomiales dans l'ouest algérien ,Algerie 2017 ».
- 87. B. Jans, B. Catry, Y. Glupczynski**
Surveillance microbiologique et épidémiologique des Entérobactéries productrices de carbapénèmases en Belgique janvier 2012 -juin 2014 ».
- 88. Nancy M, Mario M, Rossana F, Myrian F ;**
Enterobacterias resistentes a Carbapenemes por producción de KPC, aisladas en hospitales de Asunción y Departamento Central Rev, Salud Pública Parag. Vol. 3 N° 1 (2013); pages 30-35 ».
- 89. Jesús Oteo,**
Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Spain in 2012 ».
- 90. Dortet L, Brécharde L, Cuzon G, Poirel L, Nordmann P ;**
Strategy for Rapid detection of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Antimicrobial Agents and Chemotherapy Volume 58 Number 4, April 2014. »

- 91. Jans B, Huang T-D D, Bogaerts P, Catry B, Glupczynski Y ;** Carbapenemaseproducing Enterobacteriaceae in Belgium, Surveillance data institut scientifique de santé publique January 2012-June 2013 ».
- 92. N. Grall, A. Andremont, L. Armand-Lefèvre,**
Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse? Journal des Anti-infectieux (2011) 13, 87—102 ».
- 93. Nordmann P, Poirel L.**
The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. Sept 2014;20(9):821-30 ».
- 94. Valérie PONTIÈS,**
Épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmes (EPC) en France, de 2004 à 2015 ».
- 95. Jans B, Huang T-D D, Bogaerts P, Catry B, Glupczynski Y ;** Carbapenemaseproducing Enterobacteriaceae in Belgium, Surveillance data institut scientifique de santé publique January 2012-June 2013 ».
- 96. B Mr. Oussama OUDRA**
Bactéries hautement résistantes : Fréquence et état de résistance aux antibiotiques <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2022/these82-22> ».
- 97. INFECTIONS & ANTIBIORESISTANCE EN REANIMATION** Surveillance, Epidémiologie et Recherche clinique, REA-REZO Rapport annuel 2018, Infections associées aux soins en réanimation adulte Disponible sur : http://rearezo.chu-lyon.fr/resultats/rapport_rearezo_2018.pdf ».
- 98. I Arnaud, H Blanchard, V Jarlier.**
Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin – Résultats 2011. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 72 p ».
- 99. M Bouskraoui, N Soraa, S Younous, et al.**
Epidémiologie de l'infection à ACINETOBACTER Baumannii au CHU de Marrakech. FMPM,UCA,2016. <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2016/these146-16.pdf>. »
- 100. G Yahyaoui.**
Epidémiologie de le'Acinetobacter baumannii au CHU de Fès et de Rabat. In ALMI(association de lutte contre les maladies infectieuses ALMI de Marrakech) 2016 p :55-56 ».
- 101. Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA):**
rapport d'activité 2013-14 / Annual Report 2013-14. Disponible en ligne sur : www.onerba.org. »
- 102. Chinese XDR Consensus Working Group, Guan X, He L, Hu B, Hu J, Huang X, Lai G, Li Y, Liu Y, Ni Y, Qiu H, Shao Z, Shi Y, Wang M, Wang R, Wu D, Xie C, Xu Y, Yang F, Yu K, Yu Y, Zhang J, Zhuo C.**
Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli : a Chinese consensus statement. Clin Microbiol Infect. 2016 Mar ;22 Suppl 1 : S15-25. Doi : 10.1016/j.cmi.2015.11.004. Epub 2015 Nov 25. PMID : 26627340 ».
- 103. Seifert H, Dijkshoorn L, GernerSmidt P, Pelzer N, Tjernberg I, Vanechoutte M.**
Distribution of Acinetobacter species on human skin : comparison of phenotypic and genotypic identification methods. J Clin Microbiol.1997;35 :2819-25. »

L'évolution de l'épidémiologie Des Bactéries multirésistantes à l'Hôpital Ibn Tofail Sur dix ans (2010-2019)

- 104. Cavallo JD, Hocquet D, Plésiat P, Fabre R, Roussel-Delvallez M on behalf of GERPA.**
Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobials; a 2004 French multicentre hospital study. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:1021-4 ».
- 105. E .Zogheib, H. Dupont.**
Entérobactéries multirésistantes. Conférences d'actualisation 2005. Elsevier SAS. 2005, pp. 153-165.
- 106. OMS recommendations.**
listof-bacteria forwhich new antibiotics are urgently needed 2017. <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017> ».
- 107. Pitout JD.**
The latest threat in the war on antimicrobial résistance *Lancet infectious disease* 2012 ; 10 :578-9 ».

قسم الطبيب

أقسِمُ بِاللّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرَأَيْتَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَأْفَةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ
وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِ اللَّهِ وَسَعْيِي فِي انْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ
وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كَرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،
لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، وَأَسَخِّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأُذَاهِ.

وَأَنْ أَوْقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخَا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ
مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي،

نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ

تطور الخصائص الوبائية
للبكتيريا متعددة المقاومة
في مستشفى ابن طفيل لمدة عشر سنوات 2010- 2019

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 29/09/2022

من طرف

السيد ابوبكر اورير

المزاداد في 1994/06/02 بتزنييت

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

علم الاوبئة- البكتيريا متعددة المقاومة- انتشار - مقاومة المضادات الحيوية - المقاومة

اللجنة

الرئيس	السيد	س. زهير
المشرف	السيدة	أستاذة في علم البكتيريا و الفيروسات ك. زحلان
الحكام	السيدة	أستاذة في علم البكتيريا و الفيروسات ل. أرسلان
		أستاذة في علم البكتيريا و الفيروسات