

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

**Université des Frères Mentouri Constantine**

**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**

**Département de Biologie Appliquée**



## **Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : Microbiologie et hygiène hospitalière**

**Présenté par :**

**ARIBI YASMINE**

**GHEDBANE NESRINE**

**Le: 14/09/2021**

### **Thème :**

**Les bactéries multirésistantes en milieu hospitalier  
(en service de Néonatalogie)**

**Devant le Jury :**

**Présidente : Dr .BELLIL.I (MCA-Université des Frères Mentouri Constantine1)**

**Encadreur : Dr. CHENTLI.A (MCB-Université des Frères Mentouri Constantine1)**

**Examinatrice : Dr. KHELILI.K (MCB-Université des Frères Mentouri Constantine1)**

**Année Universitaire 2020-2021**

## **REMERCIEMENTS**

*Au terme de ce travail nous remercions :*

*En premier lieu Dieu, le tout puissant de nous avoir accordé la puissance et la volonté pour achever ce travail.*

*Nous tenons avant tous à remercier notre encadreur, **Mme Chentli Amira**, qui a accepté de nous encadrer, qui nous a guidées par ses précieux conseils et suggestions pertinentes et nous à bien expliquer les étapes de ce travail. Quoique nous disions, les mots ne sauraient exprimer nos profondes gratitude pour avoir dirigé ce mémoire. Nous la remercions vivement d'avoir suivie et orienter ce travail.*

*Nous tenons également à remercier les membres de Jury d'avoir bien voulu examiner ce travail.*

*On remercie très spécialement, tous nos enseignants de département de biologie appliquée que Dieu vous bénisse et vous donne la santé.*

*En fin, nous remercions tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin de ce modeste travail, trouvent ainsi l'expression de nos profondes gratitude et respects.*

***Merci à tous.....***

## *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail...*

**♥ A mon père ALLAOUA ♥**

*Qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi. Dieu tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie.*

**♥A ma mère SOUMIYA♥**

*Qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

**♥A ma très chère et adorable sœur HADJER et son mari MALEK♥**

*Qui ont toujours été présents dans les moments les plus difficiles.*

**♥À mon cher frère ABDELKRIM et sa femme KHOULOUD♥**

*Qui m'ont toujours encouragé à réaliser mon travail.*

**♥À mon très cher frère MOHAMED LAMINE♥**

*Je le remercie pour l'amour, l'attention et l'aide qu'il m'a apportée.*

**♥À mon petit neveu et mes nièces adorées♥**

**♥A mon binôme YASMINE♥**

*Je la remercie pour le courage qu'elle m'a donné et tous les moments qu'on a passé ensemble.*

**♥A mes chères ami(e)s A.KAMEL, M.MANEL et R.CHAIMA♥**

*Je les remercie pour leur amitié et pour tous les moments que nous avons passés ensemble, Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.*

***NESRINE***

## *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail...*

**♥A mon cher père TAYEB♥**

*Je remercie le Dieu parce que j'ai la chance d'avoir un papa exceptionnel, ce travail est le tien. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien-être. Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Que Dieu te donne longue de vie, santé et bonheur éternel.*

**♥A ma chère mère NEGROU RIMA DJAWHRA♥**

*Maman comment je pourrais t'exprimer toute ma reconnaissance, ma joie et ma fierté de t'avoir comme mère. Ce mémoire je te la dédie, elle est le fruit de ton soutien permanente, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Puisse Dieu le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

**♥A mes frères et ma sœur♥**

*MAHDI, BRAHIM et LAILA, je les souhaite le bonheur et la réussite*

**♥A mon binôme♥**

*NESRINE, en témoignage de l'amitié qui nous unis et les souvenir que nous avons passé ensemble .*

**♥A mes chères amies♥**

*B.YOUSRA\_ CH.BOUCHRA, merci pour tous les moments qu'on a passé ensemble.*

**♥A toutes mes camarades de la promotion MHH♥**

*Nous avons passé des agréables moments universitaires, je vous souhaite à tous une très belle carrière professionnelle et une vie privée de joie, santé et amour.*

***YASMINE***

# Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction ..... 1

Première partie :synthese bibliographique

Chapitre 01:la resistance et lamultiresistance

1. Définition..... 3

2. Type de résistance ..... 3

2.1 Résistance naturelle ou résistance intrinsèque ..... 3

2.2 Résistance acquise ..... 3

2.3 Résistance croisée..... 3

2.4. Co-résistance ..... 4

3. Mécanismes de résistance aux antibiotiques ..... 4

3.1.Génétiques ..... 4

3.1.1. Résistance chromosomique ..... 4

3.1.2. Résistance extra-chromosomique ..... 4

3.2. Biochimique ..... 7

3.2.1. Diminution de la perméabilité ..... 7

3.2.2 Résistance par modification de la cible ..... 7

3.2.3. Résistance par inactivation enzymatique de l'antibiotique ..... 8

3.2.4. Excrétion de l'ATB par mécanisme d'efflux ..... 8

4. Réservoir de la résistance aux antibiotiques..... 9

5. Transmission de la résistance bactérienne à l'homme ..... 10

5.1. Transmission directe A l'hôpital ..... 10

5.2. Transmission via l'alimentation d'origine animale ..... 10

5.3. Le transfert de gène de résistance bactérienne de l'animal à l'homme ..... 11

Chapitre 02 :les antibiotiques

1. Définition.....	13
2. Type des antibiotiques .....	13
2.1. Origine naturelle .....	13
2.2. Origine synthétique .....	13
3. Modes actions des antibiotiques .....	14
3.1. Les antibiotiques agissant sur la paroi.....	14
3.2. Antibiotiques actifs sur la membrane cytoplasmique.....	14
3.3. Les antibiotiques qui effectuent une inhibition de la synthèse protéique.....	14
3.4. Les antibiotiques qui inhibent la synthèse ou le fonctionnement des acides nucléiques.....	14
4. Classification des antibiotiques .....	15
4.1. Les betalactamines.....	15
4.2. Les aminosides ou aminoglycosides .....	16
4.3. Phenicols : chloramphénicol et thiamphenicol.....	16
4.4. Les tetracyclines .....	16
4.5. Les polypeptides .....	17
4.6. Les macrolides .....	17
4.7. Les quinolones.....	17
4.8. Les rifamycines .....	18
4.9. Sulfamides .....	18
Chapitre 03 :les bacteries multiresistante	
1. Définition.....	19
2. Types des BMR .....	19
2.1. Communautaire .....	19
2.1.1. <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	19
2.1.2. <i>Bacille de la tuberculose</i> .....	19
2.2. Hospitaliers.....	20

2.2.1. <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (SARM).....	20
2.2.2. Entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre étendu (EBLS) ..	20
2.2.3. Entérobactéries résistantes aux bêtalactamase par hyperproduction de céphalosporinase (EBCASE) .....	21
2.2.4. Entérocoque résistant à la vancomycine (ERV) .....	21
2.2.5. <i>Acinetobacter baumannii</i> multi résistant.....	22
2.2.6. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multi résistant(PAMR).....	22
3. Situation épidémiologique des BMR en Algérie.....	23
3.1. <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline(SARM) .....	23
3.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	23
3.3. <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	23
3.4. Entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE).....	24
3.5. Entérocoque résistant à la vancomycine (ERV).....	24
4. Réservoirs des BMR.....	24
5. Facteurs de risque d'acquisition des BMR.....	25
5.1. Les facteurs extra hospitaliers .....	25
5.2. Facteurs hospitaliers .....	26
5.2.1. La sélection des souches résistantes aux antibiotiques.....	26
5.2.2. La colonisation .....	27
6. Prévention des infections à BMR .....	27
7. Moyens de lutte contre les BMR .....	28
Deuxième partie :synthese methodologique	
1 .Prélèvement .....	30
2. Isolement et purification.....	30
3.1. Identification morphologique .....	30
3.1.1. Etude macroscopique.....	30
3.1.2. Etude microscopique .....	31

3.2. Identification biochimique.....	32
3.2.1. Galerie biochimique classique (Macro-galerie) .....	32
3.2.3. Identification par la spectrométrie de masse MALDI-TOF .....	35
3.3. Identification moléculaire.....	36
4. Etude de la sensibilité aux antibiotiques .....	37
Troisième partie : analyse des données et discussion	
1. Répartition des BMR selon l'espèce .....	39
2. Répartition des BMR selon la résistance aux antibiotiques .....	43
3. Répartition des BMR selon le service et les facteurs de risque.....	47
5. Répartition des BMR selon le site d'infection .....	52
Conclusion.....	54

#### Références Bibliographiques

Résumé

Abstract

الملخص



# Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Schéma de conjugaison bactérienne.....	<b>5</b>
<b>Figure 2.</b> Schéma représente les transferts de gènes horizontaux et verticaux chez une bactérie.....	<b>6</b>
<b>Figure 3.</b> Etapes de la transduction bactérienne.....	<b>7</b>
<b>Figure 4.</b> Différents mécanismes de résistance aux antibiotiques.....	<b>9</b>
<b>Figure 5.</b> Mécanismes d'action des antibiotiques.....	<b>15</b>
<b>Figure 6.</b> Exemple d'une galerie d'identification des entérobactéries (Galerie Api 20 E).....	<b>34</b>
<b>Figure 7.</b> Exemple de résultats d'une galerie d'identification des entérobactéries (Galerie Api 20 E).....	<b>35</b>
<b>Figure 8.</b> Principe de fonctionnement d'un spectromètre de masse de type MALDI-TOF.....	<b>36</b>
<b>Figure 9.</b> Répartition des bactéries multi résistantes selon l'espèce en Tunisie, 2012.....	<b>39</b>
<b>Figure 10.</b> Fréquence (%) des principales bactéries multi résistantes colonisant les patients en USIN et USIP du Brésil (2014-2017).....	<b>40</b>
<b>Figure 11.</b> Répartition des Entérobactéries multi -résistantes selon l'espèce dans un service de néonatalogie de l'hôpital Cenhosoa à Antananarivo, Madagascar(2014-2016).....	<b>41</b>
<b>Figure 12.</b> Répartition des Entérobactéries multi- résistantes selon l'espèce dans une unité néonatale de Johannesburg, Afrique du Sud (2019).....	<b>41</b>
<b>Figure 13.</b> Résistance aux antibiotiques des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> résistantes aux céphalosporines de troisième génération en service de néonatalogie (Tunisie, 2012).....	<b>43</b>
<b>Figure 14.</b> Résistance aux antibiotiques des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et d' <i>Acinetobacter baumannii</i> résistantes à l'imipénème et/ou à la ceftazidime en service de néonatalogie (Tunisie 2012).....	<b>44</b>
<b>Figure 15.</b> Résistance aux antibiotiques des souches de <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline en service de néonatalogie (Tunisie 2012).....	<b>44</b>
<b>Figure 16.</b> Répartition des BMR dans les services de néonatalogie et de pédiatrie au Brésil en 2019.....	<b>48</b>

# Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Fréquence d'isolement des EBLSE par espèce bactérienne (Algérie - 2011).....	<b>24</b>
<b>Tableau 2.</b> Les antibiotiques utilisés contre certaines bactéries.....	<b>38</b>
<b>Tableau 3.</b> Profils de résistance aux antimicrobiens dans différents isolats (%) en service de néonatalogie au Afrique du Sud (2019).....	<b>47</b>
<b>Tableau 4.</b> Caractéristiques associées à l'infection à entérobactéries multi- résistantes chez les nouveau-nés dans une unité néonatale de Johannesburg, Afrique du Sud (2019).....	<b>50</b>
<b>Tableau 5.</b> Répartition des bactéries multi résistantes selon le type de prélèvement en service de néonatalogie (Tunisie, 2012).....	<b>52</b>
<b>Tableau 6.</b> Répartition des BMR selon le site d'infection, chez les nouveau-nés admis dans les unités de soins intensifs néonataux du Brésil (2019).....	<b>53</b>

# Liste des abréviations

**ABMR** :Acinetobacter baumannii multi résistant

**API** : Analytical Profile Index

**ATB** :Antibiotique

**BHR** :Bactérie Hautement Résistante

**BMR** : Bactérie multi résistantes aux antibiotiques

**CHU**: Centre hospitalier universitaire

**CLABSI**:les infections du sang associé au cathéter

**CMI** : Concentration minimal inhibitrice

**CRGNB**:les bactéries Gram négatif résistantes aux carbapénèmes

**C3G**: Céphalosporinesde 3ème génération

**DHPS** :Dihydropteroate-synthétase

**DHFR** :Dihydrofolate-réductase

**EBCASE** :Entérobactéries résistantes aux bêtalactamase par hyperproduction de céphalosporinas

**EBLS** :Entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre étendu

**EB RC3G**: les Entérobactéries résistants aux Céphalosporines de troisième génération

**ECBU** :Examen cytobactériologique des urines

**ERV** : Entérocoque résistant à la voncomycine

**EPC** : Entérobactéries productrices de carbapénémases

**IN** : Infection nosocomiale

**LCR** : Liquide céphalorachidien

**MATE** : Multidrug and toxic compounds extrusion

**MFP** :Une protéine de fusion de membranaire

**MFS** : Major facilitator superfamily

**MLS** :Macrolides,lincosamides, streptogramines

**OMP**:Outer Membrane Proteins

**PAMR** : *Pseudomonas aeruginosa* multi résistant

**PLP** :Protéines liant la pénicilline

**PAV**: Les Pneumonies associées au ventilateur

**RND** :Résistances nodulation-cell division

**SARM** : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline

**SASM** :*Staphylococcus aureus* Sensible à la Méricilline

**SMR** : Small multidrug resistance

**TIAC** :Toxi -infections Alimentaires Collectives

**TB-MR** : La tuberculose multi résistante

**USIP**:l'unité de soins intensifs pédiatriques

# INTRODUCTION

# INTRODUCTION

---

## Introduction

Depuis le début des années 60, nous assistons à une augmentation du nombre de bactéries résistantes aux antibiotiques, surtout en milieu hospitalier, et à l'émergence de nouvelles résistances. Il s'agit d'un problème de santé publique extrêmement préoccupant, qui affecte de nombreux pays, bien que les souches résistantes soient souvent différentes d'un pays à l'autre [1].

L'élargissement du spectre de résistance des bactéries aux différents antibiotiques s'est fait en développant plusieurs mécanismes par ces germes. Sur les 17 classes actuelles d'antibiotiques, pour chacun d'entre eux existe au moins un mécanisme de résistance. Un constat alarmant qui doit alerter les autorités sanitaires et le grand public [2].

L'accumulation de ces mécanismes des résistances peut rendre certaines souches bactériennes résistantes à un certain nombre d'antibiotiques. Elles sont dites bactéries multi-résistantes (BMR). Elles sont associées à une augmentation de la morbidité et de la mortalité des infections [3].

Les infections à BMR sont particulièrement graves chez les enfants et les nouveau-nés vu leur fragilité et leur immunodépression. En effet, la fréquence des infections virales chez l'enfant conduit souvent à une surprescription des antibiotiques le plus souvent à large spectre. Cette utilisation abusive est susceptible de favoriser l'émergence des résistances bactériennes qui se recrutent surtout dans la classe des Entérobactéries, ceux-là même qui sont les premiers à coloniser l'intestin du nouveau-né à sa naissance [4].

De ce fait, afin de mieux comprendre ce phénomène, nous avons jugés important de faire un état des lieux concernant les BMR isolées en milieu hospitalier. Ainsi, ce mémoire est divisé en trois grandes parties :

-Une étude bibliographique qui s'attache à définir et présenter la résistance bactérienne aux antibiotiques, les antibiotiques et leurs principaux mécanismes d'action et enfin les bactéries multi résistantes(BMR).

-Une synthèse méthodologique qui résume succinctement les principales démarches utilisées dans la littérature pour identifier les BMR et étudier leur antibiorésistance.

## **INTRODUCTION**

---

- La dernière partie est une analyse de données basée sur les résultats de différents travaux internationaux à fin de décrire les BMR les plus fréquentes en service de néonatalogie, les antibiotiques auxquels elles sont le plus souvent résistantes et les facteurs de risque pour améliorer la prévention et la lutte contre ces infections.

**PREMIÈRE PARTIE :**  
**SYNTHESE**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**



**CHAPITRE 01:**  
**LA RESISTANCE ET LA**  
**MULTIRESISTANCE**

## 1. Définition

La résistance aux antibiotiques (ATBs) est un phénomène aussi ancien que l'apparition des ATBs, l'utilisation massive et répétée d'ATBs en santé humaine et animale génère au fil du temps une augmentation des résistances bactériennes et peut conduire à l'émergence de bactéries résistantes.

On peut définir la résistance bactérienne aux antibiotiques comme la capacité des micro-organismes d'une certaine espèce à survivre ou même à se développer en présence d'antibiotiques [5].

## 2. Type de résistance

### 2.1. Résistance naturelle ou résistance intrinsèque

Appelée aussi résistance intrinsèque, est une caractéristique propre d'un genre ou d'une espèce bactérienne, qui est portée par le chromosome, elle est stable, et transmise à la descendance [6].

### 2.2. Résistance acquise

Elle apparaît après emploi de l'antibiotique, en réponse à la pression de sélection des bactéries résistantes et ne concerne que quelques souches d'une même espèce. La population bactérienne est un ensemble hétérogène en constante évolution où mutations chromosomiques et échanges de matériel génétique entre bactéries sont les maîtres mots en matière de résistance acquise. Une même bactérie peut contenir plusieurs plasmides, comportant eux-mêmes plusieurs gènes de résistances ce qui explique le phénomène de résistance d'une bactérie à différentes familles d'antibiotiques [7, 8, 9].

### 2.3. Résistance croisée

Un seul mécanisme de résistance entraîne à tous les antibiotiques d'une même famille. Parmi les nombreux cas de résistances croisées, des mutations dans les topoisomérases type II, gyrase ou topoisomérases IV induisent la résistance à l'ensemble des fluoroquinolones.

### 2.4. Co-résistance

Plusieurs mécanismes de résistances ont associés chez la même bactérie, parfois stabilisés par intégration dans le chromosome. Chacun des mécanismes confère par résistance croisée la résistance à un groupe d'antibiotique conférant à la bactérie un large spectre de résistance [10].

### 3. Mécanismes de résistance aux antibiotiques

#### 3.1. Génétiques

##### 3.1.1. Résistance chromosomique

Elle résulte d'une mutation. C'est un phénomène rare, du au hasard et indépendant, Cette indépendance des mutations constitue un des meilleurs arguments pour justifier l'association des antibiotiques. Elle n'est pas provoquée par la présence de l'antibiotique, ce dernier révèle la mutation de résistance en sélectionnant les bactéries mutantes résistantes. Elle est transmissible; et permanente et a donc un caractère héréditaire (transmission sur un mode vertical de bactérie-mère à bactéries-filles).

Toutes les mutations ont pour conséquence la perte ou la modification d'une protéine structurale ou enzymatique et une bactérie mutée est souvent contre-sélectionnée en l'absence d'antibiotique [11].

##### 3.1.2. Résistance extra-chromosomique

La résistance aux antibiotiques acquise par les bactéries est principalement due à la présence de trois types d'éléments extra-chromosomiques portant des gènes de résistance: les plasmides, les cassettes et les transposons .Les cassettes sont des éléments mobiles capables d'être intégrés ou excisés par un système de recombinaison spécifique de site médié par une intégrase. Les intégrons ne sont pas mobiles par eux-mêmes; ils sont incapables d'auto réplication et sont généralement portés par des plasmides ou des transposons [12].

Les bactéries utilisent trois mécanismes principaux de transfert horizontal d'éléments génétiques entre bactéries d'une même espèce ou d'espèces et de genres différents, à savoir la

## Chapitre 01 : la résistance et la multi résistance

---

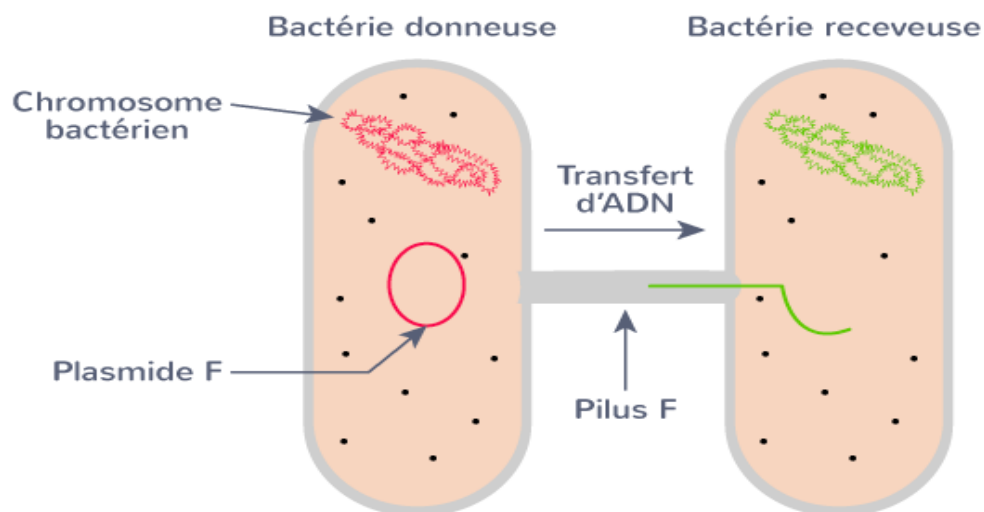
conjugaison (transfert direct entre deux bactéries ayant établi temporairement un contact physique), la transformation (transfert acide désoxyribonucléique (d'ADN) nu) et la transduction (transport d'ADN bactérien par des bactériophages) [13].

### ➤ Conjugaison

La conjugaison est un processus sexuel strict qui nécessite un contact préalable et l'appariement entre deux bactéries de sexe différent avec la formation d'un pont cytoplasmique permettant les échanges bactériens, dont celui du chromosome (fig1).

Le facteur F, facteur de sexualité ou fertilité, est nécessaire à ce mécanisme et permet la synthèse de pili sexuels et donne la polarité au chromosome.

Le transfert d'ADN chromosomique est à sens unique, orienté, progressif et quel que fois total Le transfert de gènes par conjugaison est un facteur majeur d'évolution du patrimoine génétique bactérien et joue un rôle essentiel en bactériologie médicale, notamment dans la résistance aux antibiotiques [14,15].

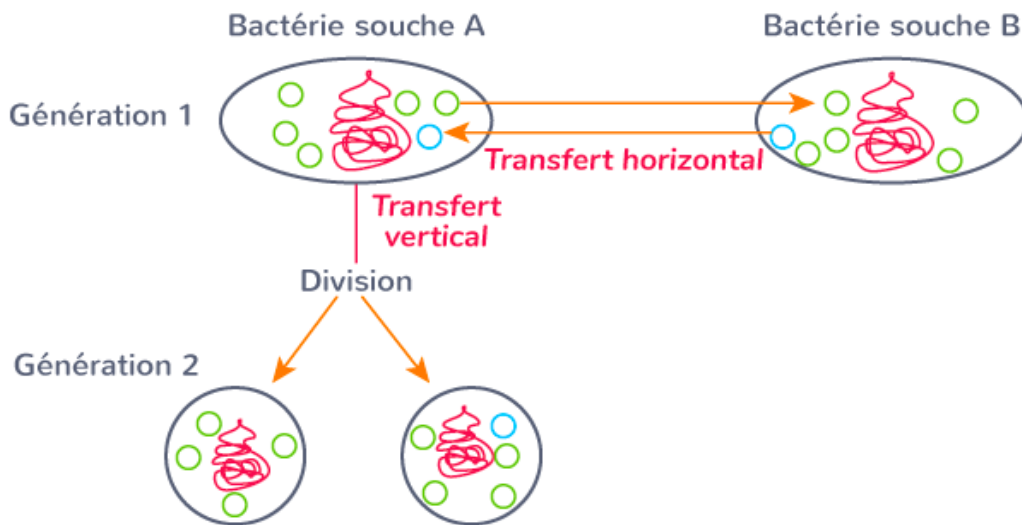


**Figure1:**Schéma de conjugaison bactérienne [16].

## Chapitre 01 : la résistance et la multi résistance

### ➤ La Transformation

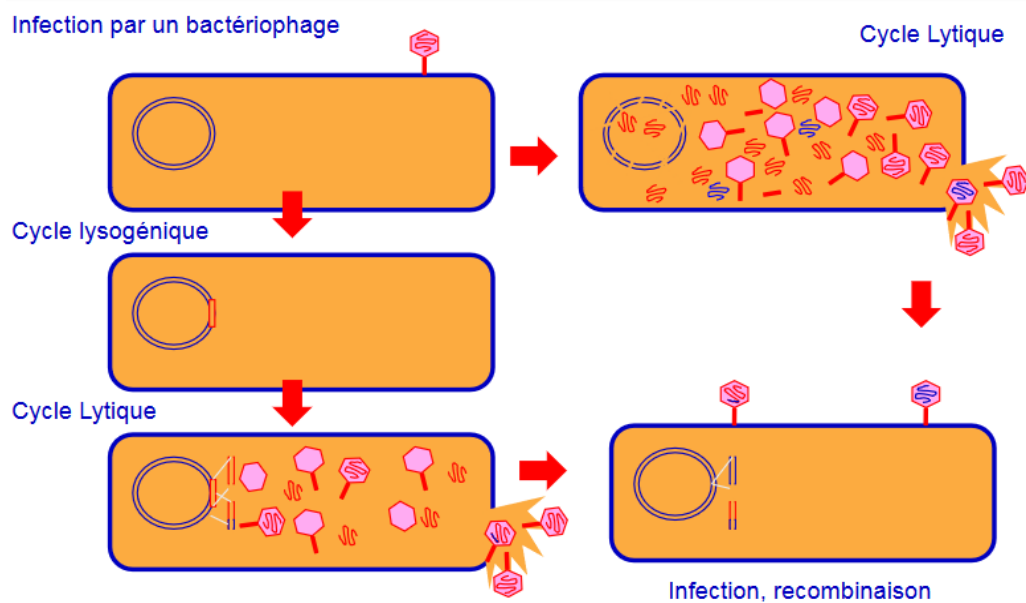
La transformation est le transfert passif d'ADN (ou exo génote ) d'une bactérie donatrice à une bactérie réceptrice, dite en état de compétence. Le transfert, qui est partiel et limité à quelques espèces bactériennes, entraîne l'acquisition par la bactérie réceptrice de nouveaux caractères génétiques stables et transmissibles (fig2). Un fragment d'ADN étranger libéré d'une bactérie (par lyse, ou libération active) est absorbé par une autre cellule bactérienne. Cette absorption d'ADN est suivie d'une recombinaison génétique [14,15].



**Figure 2:** Schéma représente les transferts de gènes horizontaux et verticaux chez une bactérie [16].

### ➤ Transduction

La transduction est le transfert d'ADN bactérien par l'intermédiaire de bactériophages (ou phages). Ceux-ci sont des virus de bactéries, qui existent sous la forme virulente ou tempérée. Les phages virulents se multiplient dans la bactérie et la lysent lorsque les phages tempérés s'intègrent dans le chromosome bactérien sans induire la réplication et sont répliqués en même temps que lui (fig3). Le bactériophage est alors appelé prophage et la bactérie qui en est porteuse, une bactérie lysogène. [14,15].



**Figure3:** Etapes de la transduction bactérienne [17].

### 3.2. Biochimique

#### 3.2.1. Diminution de la perméabilité

Ce mécanisme de résistance concerne les bactéries Gram négatif, possédant une membrane externe, que l'antibiotique doit traverser grâce à des porines afin d'atteindre sa cible (fig4). Des mutations peuvent modifier la structure des porines ou diminuer leur nombre, entravant ainsi la diffusion de l'antibiotique jusqu'à sa cible: c'est le cas pour *Pseudomonas aeruginosa* résistant à l'imipénème.

D'autre part, certaines bactéries possèdent des pompes à efflux actif permettant d'excréter l'antibiotique une fois que celui-ci a pénétré dans la bactérie: ils' agit d'un mécanisme de résistance naturelle. Cependant, ces pompes d'efflux actif peuvent être surexprimées: dans ce cas, ils' agit de résistance acquise (notamment aux tétracyclines et macrolides) [18, 19, 20].

#### 3.2.2. Résistance par modification de lacible

La cible de l'antibiotique peut être structurellement modifiée ou remplacée, de telle sorte que le composé antibactérienne puisse plus se lier et exercer son activité au niveau de la bactérie (fig4).La modification de la cible, mécanisme de résistance décrit pour presque tous les antibiotiques, est particulièrement importante pour les résistances aux pénicillines, aux glycopeptides et aux molécules du groupe Macrolides, lincosamides, streptogramines (MLS)

## **Chapitre 01 : la résistance et la multi résistance**

---

chez les bactéries Gram positives, et pour les résistances aux quinolones chez les bactéries Gram positives et Gram négatives [21].

Ce type de résistance peut être la conséquence de l'acquisition de matériel génétique mobile codant pour une enzyme modifiant la cible de l'antibiotique, ou peut résulter d'une mutation au niveau de la séquence nucléotidique de la cible. Le remplacement de la cible de l'antibiotique est, quant à lui, un mécanisme décrit pour les sulfamidés, les diaminopyrimidines (triméthoprim) et les bêta-lactames [22].

### **3.2.3. Résistance par inactivation enzymatique de l'antibiotique**

La bactérie va synthétiser une enzyme qui va modifier l'antibiotique le rendant inefficace (fig4). Souvent ils' agit de modification entraînant un changement de conformation du médicament qui ne reconnaît plus ou ne peut alors plus se fixer sur son site d'action. Par miles exemples de la littérature, l'exemple le plus connu est celui du couple  $\beta$ - lactamase et pénicilline D'ailleurs, il existe plus de 350  $\beta$ -lactamases recensées dans la littérature, celle-ci peut être incluse dans un plasmide ou directement sur le chromosome bactérien selon les espèces On retrouve ce phénomène pour une autre famille, les céphalosporines cousines des pénicillines [23].

### **3.2.4. Excrétion de l'ATB par mécanisme d'efflux**

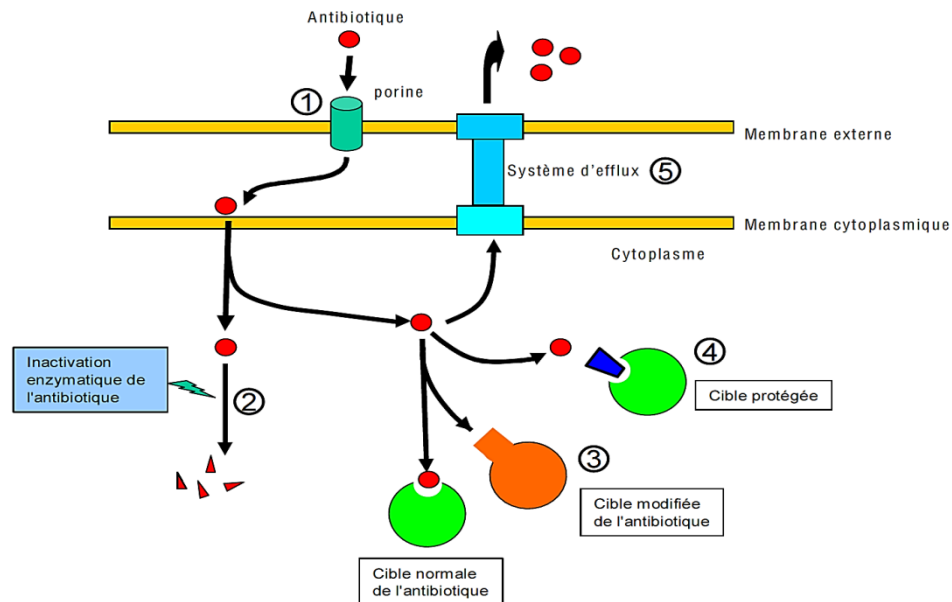
Les bactéries, durant leurs processus cellulaires, génèrent des métabolites secondaires qui peuvent leurs être toxiques s'ils ne sont pas expulsés dans le milieu extracellulaire (fig4). Pour ce faire, elles préviennent cette accumulation par la présence de pompes énergie-dépendantes qui ni n'altèrent, ni ne modifient les composés extrudés [24].

Chez les bactéries à Gram négatif, les pompes à efflux sont généralement organisée en trois parties constituées: des composants A de la membrane externe : Outer Membrane Proteins (OMP) et B de la membrane interne et C d'une protéine de fusion de membrane qui se situe dans le périplasme (MFP) [24, 25 ,26 ,27]. Ces pompes énergie-dépendantes peuvent être divisées en deux groupes distincts selon le type d'énergie qui les alimente, soit les transporteurs utilisant l'hydrolyse de l'ATP comme source d'énergie et les pompes utilisant la force proton-motrice pour le transport [24,28].

Ces systèmes d'efflux sont les plus communément rencontrés dans la résistance aux antibiotiques dans le milieu médical et peuvent être sous-divisés en quatre super familles basées sur l'homologie de leurs structures secondaire et primaire [24].

## Chapitre 01 : la résistance et la multi résistance

Ils' agit de la superfamille des major facilitator superfamily (MFS), la famille des small multidrug resistance (SMR), la famille des multidrug and toxic compounds extrusion (MATE) et la superfamille des résistances nodulation-cell division (RND) [24,25,28]. *P.aeruginosa* contient 20 pompes MFS, deux pompes SMR, une pompe MATE et 12 pompes RND démontrées ou prédites [27,29].



**Figure4: Différents mécanismes de résistance aux antibiotiques [30]**

(1)Imperméabilité membranaire, (2) inactivation enzymatique, (3) La modification de la cible (4), La protection de la cible et (5) les systèmes d'efflux.

### 4. Réservoir de la résistance aux antibiotiques

La majorité des bactéries commensales sont présentes dans le tube digestif, parmi elles nous retrouvons les entérobactéries et les entérocoques, deux familles aéro-anaérobies facultatives impliquées dans de nombreuses maladies nosocomiales et communautaires chez l'homme.

L'utilisation d'antibiotiques par voie orale (ainsi quelles molécules ayant un cycle entérohépatique) va bouleverser l'équilibre de la flore digestive, sélectionner les bactéries résistantes et permettre le développement de ces dernières au détriment des autres.



## **Chapitre 01 : la résistance et la multi résistance**

---

L'apparition de résistances chez les entérocoques a été démontrée malgré l'absence d'utilisation d'antibiotique mais cette apparition est moindre que dans des populations soumises à des traitements antibiotiques.

Les bactéries commensales peuvent être transmises entre animaux ou de l'animal à l'homme par contact ou par voie alimentaire, Les bactéries ainsi transmises vont donc également pouvoir transmettre leurs plasmides de résistances [33,34].

### **5. Transmission de la résistance bactérienne à l'homme**

Si les résistances bactériennes sont toujours existées bien avant la découverte des antibiotiques et du concept d'antibiorésistance elles étaient uniquement incarnées par le phénomène de résistance. Nous allons voir que l'acquisition de résistances est faite suite à l'utilisation massive des antibiotiques. Une étude montre d'ailleurs que la consommation d'antibiotiques dans le monde est en augmentation entre 2000 et 2015, même si le phénomène s'est inversé ces dernières années dans certains pays [35].

#### **5.1. Transmission directe A l'hôpital**

L'état immunodéprimé transitoire du patient, ajouté aux traitements antibiotiques peut favoriser la sélection et la colonisation d'un germe infectieux résistant déjà présent chez l'individu. A cela s'ajoute la transmission entre patients malades porteurs de souches résistantes (transmission croisée) et le contact direct avec le personnel hospitalier [33]. Le transfert de bactéries entre individus peut se faire de différentes façons:

- Par contact direct (mains, salive, liquide biologique)
- Par contact indirect, souvent aéroporté (gouttelette, poussière contaminée).

Le personnel soignant peut être un porteur transitoire de la bactérie, transmettant celle-ci entre les différents patients [36].

#### **5.2. Transmission via l'alimentation d'origine animale**

La chaîne alimentaire au sens large constitue un vaste réseau de transfert de la résistance aux antibiotiques permettant aux bactéries résistantes et/ou aux déterminants génétiques de la résistance de passer d'un hôte à l'autre. Si l'on exclue le problème lié aux résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale (jugé mineur en raison de

## Chapitre 01 : la résistance et la multi résistance

---

l'établissement de Limites Maximales de Résidus dans la réglementation des médicaments vétérinaire), on peut distinguer trois voies de dissémination de l'antibiorésistance de l'animal à l'homme:

- La viande et produits laitiers qui peuvent véhiculer des bactéries zoonotiques résistantes (*Salmonelles, Campylobacter...*) ou des bactéries fécales résistantes de l'animal (*E.coli, entérocoques*) suite à des contaminations et être à l'origine d'infections alimentaires chez l'homme.
- Les cultures contaminées par les eaux usées des élevages contenant des bactéries résistantes aux antibiotiques.
- Le compartiment hydrique qui nous intéresse, peut, dans certains cas, être l'exutoire des effluents d'élevage. Deux possibilités sont envisageables dans le transfert de l'antibiorésistance de l'animal à l'homme via l'eau:
  - ✓ Des bactéries résistantes du tube digestif de l'animal retrouvées dans les fèces et véhiculées dans les effluents d'élevages vers l'eau et le sol pourraient transmettre leurs déterminants de résistance aux antibiotiques aux bactéries de l'eau.
  - ✓ Les additifs antibiotiques non assimilés par la flore animale et rejetés dans les excréments animaux ou bien l'utilisation d'aliments médicament eux en excès dans les piscicultures peuvent potentiellement créer une pression de sélection favorable à l'émergence de bactéries résistantes de l'environnement au sens large [37,38].

### 5.3. Le transfert de gène de résistance bactérienne de l'animal à l'homme

Échanges entre l'Homme et l'animal La diffusion de germes pathogènes entre l'Homme et l'animal est connue depuis longtemps mais les descriptions de transmission des résistances des animaux vers les hommes restent rares.

Le mode de transmission principal fait intervenir les denrées alimentaires d'origine animale. Le cas le plus récurrent concerne la contamination de la viande à l'abattoir par les bactéries digestives. Ces contaminations, à l'origine des Toxi-infections Alimentaires Collectives (TIAC), sont très souvent dues à l'ingestion par l'homme de *Campylobacter* et *Salmonella*.

## Chapitre 01 : la résistance et la multi résistance

---

Des études ont en effet mis en évidence le transfert de *Salmonella* résistantes provenant d'un animal vers l'homme via l'alimentation. La deuxième voie de dissémination des résistances consiste en des contacts rapprochés entre animaux et humains.

Ce mode de transmission directes' illustre par la diffusion au Danemark d'un clone bactérien, *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline (SARM) et originairement isolé chez le porc, à la population humaine.

Cette diffusion est à l'origine de près de 30% des cas de SARM en pathologie humaine. Ils proviennent du germe SARM CC398 et leur prévalence est 760 fois plus élevée dans la population de producteurs de porcs. Cet exemple illustre bien le pouvoir de diffusion dans la population humaine. Ceci étant, le passage de bactéries de l'homme vers l'animal est également décrit. Un cas de germe multi-résistant à l'origine de mammites chez les bovins est notamment rapporté.

L'isolement et l'identification de ce germe amis en évidence un SARM d'origine humaine dont l'éleveur était le porteur. Les souches les plus inquiétantes dans le cadre des transmissions de résistances entre l'animal et l'homme concernent finalement essentiellement les bactéries zoonotiques (type *Campylobacter* et *Salmonella*) et les bactéries de la flore commensale (*entérobactéries*) [39,40].

**CHAPITRE 02 :**  
**LES ANTIBIOTIQUES**

## Chapitre 02 : les antibiotiques

---

### 1. Définition

Un antibiotique est défini comme toute substance chimique produite par des microorganismes ayant le pouvoir d'inhiber et même de détruire les bactéries et autres microorganismes [37]. Chaque antibiotique possède un mode d'action spécifique et une cible bien déterminée. En fonction de leur concentration et du temps de contact avec les bactéries, ils peuvent être bactéricides ou bactériostatiques [42].

L'étendue de l'activité antibactérienne d'un antibiotique définit son spectre. Plus un antibiotique détruit des types de bactéries différentes, plus son spectre est large. Les antibiotiques sont caractérisés par:

- Activité antibactérienne (spectre d'activité)
- Toxicité sélective (mode d'action)
- Activité en milieu organique (pharmacocinétique)
- Bonne absorption et diffusion dans l'organisme [43].

### 2. Type des antibiotiques

Il existe des antibiotiques d'origines naturelle ou synthétique

#### 2.1. Origine naturelle

Parmi les 10000 antibiotiques d'origine naturelle recensés dans le monde, 20% proviennent de champignons: *Penicillium*, *Cephalosporium*, *Aspergillus*, 70% proviennent d'actinomycètes micro filaments dont le genre *Streptomyces* est un producteur majeur d'antibiotiques: tétracyclines, aminoglycosides et 10% proviennent des bactéries (non actinomycètes), en particulier des genres *Bacillus* et *Pseudomonas*. La bacitracine utilisée pour certains traitements locaux en est un exemple.

#### 2.2. Origine synthétique

Les antibiotiques synthétiques sont obtenus soit à partir de dérivés artificiels, soit en recréant des substances primitivement extraites de micro-organismes. Parmi les antibiotiques d'origine synthétique on distingue: Sulfamides, métronidazole, isoniazide, acide nalidixique et les fluoroquinolones, pénèmes. On distingue aussi des antibiotiques d'origine semi

## **Chapitre 02 : les antibiotiques**

---

synthétique, ils sont obtenus en modifiant en laboratoire une substance produite par un microorganisme [42].

### **3. Modes actions des antibiotiques**

Les antibiotiques agissent, en général, à un niveau précis des structures bactériennes, Ils peuvent agir sur 4 parties différentes de la structure de la bactérie (fig6) [44].

#### **3.1. Les antibiotiques agissant sur la paroi**

Ils agissent en interférant avec la biosynthèse du peptidoglycane. Les précurseurs du peptidoglycane sont synthétisés dans le cytoplasme et assemblés à l'extérieur de la membrane cytoplasmique. Lorsque les bactéries sont en phase de croissance, il existe des phénomènes de synthèse et de destruction du peptidoglycane. L'équilibre entre ces deux phénomènes est rompu par les ATBs inhibant la synthèse de peptidoglycane. Il en résulte l'altération de la paroi ayant un effet létal pour la bactérie. Les classes les plus importantes dans ce type d'ATBs sont les Bêtalactamines, les Glycopeptides ainsi que la Fosfomycine [45].

#### **3.2. Antibiotiques actifs sur la membrane cytoplasmique**

Ils agissent sur les membranes lipidiques, la membrane externe d'abord, puis la membrane cytoplasmique. La fixation d'antibiotique va désorganiser la structure de ces membranes et les rendre perméable, ce qui aboutit à la mort rapide de la bactérie. Parmi ces antibiotiques on distingue les polymexines [46].

#### **3.3. Les antibiotiques qui effectuent une inhibition de la synthèse protéique**

L'antibiotique inhibe la synthèse protéique de la bactérie en s'attaquant aux ribosomes. Il se fixe sur une des deux sous-unités (30S et 50S) du ribosome afin d'empêcher la formation de la chaîne polypeptidique, c'est-à-dire de la protéine. Les aminosides agissent selon ce mode d'action [47].

#### **3.4. Les antibiotiques qui inhibent la synthèse ou le fonctionnement des acides nucléiques**

En inhibant la synthèse ou même le fonctionnement des acides nucléiques de différentes façons selon les familles d'antibiotiques soit par:

## Chapitre 02 : les antibiotiques

- Inhibition de la réplication de l'ADN (quinolones)
- Inhibition de la transcription acide ribonucléique (ARN) polymérase (rifamycines)
- Inhibition de la synthèse des folates (sulfamide) [48].

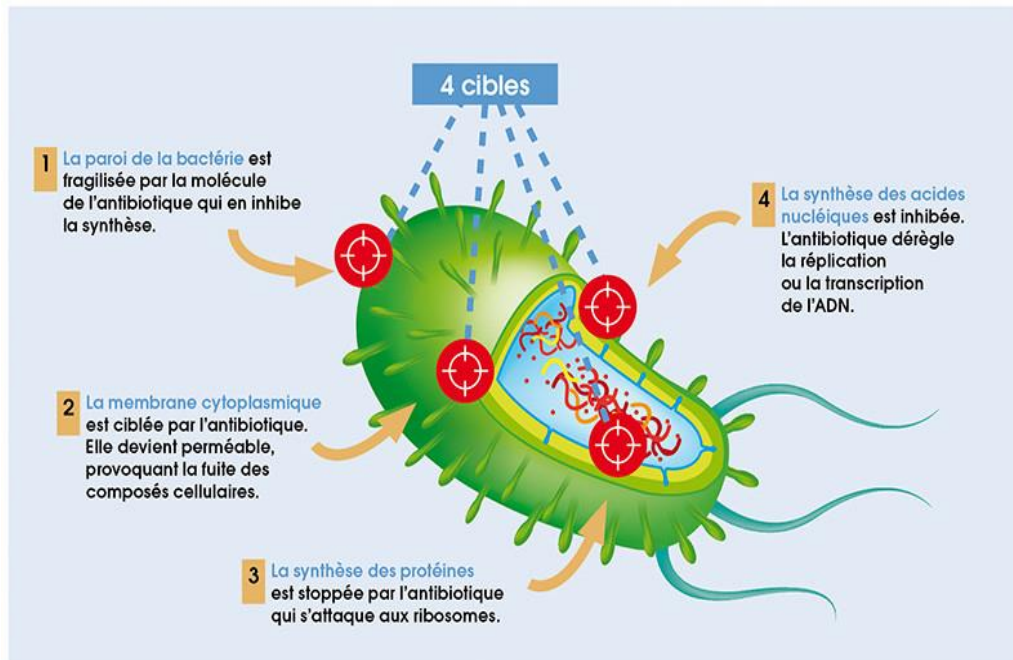


Figure5: Mécanismes d'action des antibiotiques [44]

### 4. Classification des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères: l'origine, la nature chimique, le mécanisme d'action et le spectre d'action

Les principales familles sont:

#### 4.1. Les betalactamines

Les  $\beta$ -lactamines sont les antibiotiques de première ligne dans le traitement des infections causées par les entérobactéries. La structure de base des  $\beta$ -lactamines est le noyau azétidinone qui contient la structure carbonyle lactame indispensable à l'activité des molécules [49].

Les  $\beta$ -lactamines inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane (polymère majeur spécifique de la paroi des bactéries à Gram négatif et positif). Les cibles des  $\beta$ -lactamines sont des enzymes situées dans la partie externe de la membrane cytoplasmique

## **Chapitre 02 : les antibiotiques**

---

bactérienne et appelées protéines liant la pénicilline (PLP). Ces enzymes correspondent aux transpeptidases impliquées dans la synthèse du peptidoglycane. La fixation des  $\beta$ -lactamines sur ces PLP est responsable de l'arrêt de la synthèse du peptidoglycane [50].

Les carbapénèmes se fixent principalement aux PLP1 et PLP2 contrairement aux céphalosporines et aux aminopénicillines qui se fixent à la PLP3 [51].

### **4.2. Les aminosides ou aminoglycosides**

Ils se fixent de manière irréversible sur l'ARN 16S de la s/u 30S du ribosome bactérien, entraînant des erreurs de lecture, ce qui aboutit à la synthèse de protéines anormales, et à la mort cellulaire [52].

### **4.3. Phenicols: chloramphénicol et thiamphenicol**

#### **➤ Chloramphénicol**

Le chloramphénicol est un antibiotique bactériostatique à large spectre. En Algérie, il est réservé au traitement de la fièvre typhoïde.

#### **➤ Thiamphénicol**

Le thiamphénicol est très voisin chimiquement du chloram-phénicol, son spectre d'action est similaire. Gram positif et les cocci à Gram négatif.

En Algérie, ces molécules sont réservées aux traitements des fièvres typhoïdes et para typhoïdes. Elles agissent au niveau de la sous unité 50S du ribosome. Ce ci a pour conséquence une inhibition de la synthèse des protéines [53].

### **4.4. Les tetracyclines**

Les Tétracyclines empêchent la fixation des amino-acyl-ARN sur le site A des ribosomes. Ils inhibent la synthèse des protéines par fixation à la fraction 30S des ribosomes bactériens et cette action est bactériostatique. En outre elles altèrent la membrane cytoplasmique, ce qui inhibe la réplication de l'ADN par perte de nucléotides [54].



## Chapitre 02 : les antibiotiques

---

### 4.5. Les polypeptides

On distingue 7 groupes:

- Peptides linéaires
- Peptides cycliques représentés par la Capréomycine, la Viomycine, la Dcycloserine ou Dcycloceine,
- Glycopeptides représentés par la Vancomycine; la Ristocetine et la LY33332 (anti Staph. Méti Retanti entérocoque Vanco- TeicoR),
- Glyco lipopeptides représentés par la telcoplanine; la ramoplanine,
- Lipopeptides représentés par la Daptomycine (en développement clinique), la Polymyxine (actif sur BGN),
- Polypeptides thiazolidiques: Bacitracine (actif sur cocci à Gram positif),
- Divers

Ces divers groupes se subdivisent en sous groupes en fonction de leur structure chimique, de l'activité antibactérienne, du mécanisme d'action, de la nature de la cible cellulaire [55].

### 4.6. Les macrolides

Ce sont des inhibiteurs de la peptidyl-transférase qui permet l'élongation de la chaîne peptidique au niveau de la sous unité 50S du ribosome. Ils empêchent ainsi la réunion des deux sous unités par une inhibition compétitive du dernier stade de la synthèse des protéines [56].

### 4.7. Les quinolones

Ces ATBs inhibent la réplication de l'ADN, leur action se situe à différentes étapes de la synthèse de l'acide nucléique. Les Quinolones ciblent l'ADN gyrase formé de deux sous unités (gyrase A et gyrase B) et la topoisomérase II, responsable du sur enroulement de l'ADN bactérien sur lui-même. L'inhibition de la topoisomérase II induit des cassures dans l'ADN (effet clastogène) et entrainera la mort de la bactérie [57].

## Chapitre 02 : les antibiotiques

---

### 4.8. Les rifamycines

Ces produits inhibent la synthèse de l'Acide Ribo nucléique messenger (ARNm) par blocage de la transcriptase qui est un Acide Ribonucléique (ARN) polymérase ADN dépendante. Ils agissent par inhibition des synthèses protéiques. Par fixation sur les deux sous-unités bêta, elles empêchent l'initiation de la chaîne de transcription de l'ADN en ARN et son élongation [58].

### 4.9. Sulfamides

Ce sont des inhibiteurs enzymatiques de la biosynthèse de l'acide tétrahydro folique, précurseur des bases puriques et pyrimidiques constitutives de l'ADN bactérien. Les sulfamides se comportent comme des analogues structuraux de l'acide para-amino-benzoïque (PAB): molécule représentant le point de départ de la synthèse des folates. Ils bloquent ainsi par inhibition compétitive la dihydro pteroate-synthétase (DHPS) qui catalyse la première réaction de cette chaîne métabolique. Les diamino pyrimidines (Triméthoprime) agissent par inhibition de la dihydro folate-réductase (DHFR) qui permet la réduction de l'acide hydro folique en acide tétrahydro folique [59].

**CHAPITRE 03 :**  
**LES BACTERIES**  
**MULTIRESISTANTES**

## Chapitre 03 : les bactéries multi résistantes

---

### 1. Définition

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

La multi résistance est une étape vers l'impasse thérapeutique. Un patient porteur de BMR peut être réellement infecté ou, plus fréquemment, simplement colonisé, la colonisation précédant classiquement l'infection. En situation épidémique, seulement 50 à 75% des patients porteurs de BMR sont asymptomatiques [60].

### 2. Types des BMR

#### 2.1. Communautaire

Les BMR communautaires sont des bactéries impliquées dans les infections survenant en de hors d'un établissement de santé, par opposition des BMR hospitaliers. Ces germes sont caractérisés par une probabilité de résistances relativement faibles. Parmi ces BMR, les pneumocoques et les bacilles de la tuberculose sont les plus fréquents.

##### 2.1.1. *Streptococcus pneumoniae*

C'est un pathogène majeur, responsable d'infections communautaires à type de pneumonies, de bactériémies, de méningites, d'otites et de sinusites. Le pneumocoque a acquis au cours des cinq dernières décennies de nombreuses résistances aux: sulfamides, tétracyclines, érythromycine, pénicilline et chloramphénicol. La résistance du pneumocoque aux  $\beta$ -lactamines est liée à une modification des (PLP).

La surveillance de la sensibilité du pneumocoque aux antibiotiques est nécessaire a fin d'adapter les recommandations thérapeutiques des infections penumococciques.

##### 2.1.2. *Bacille de la tuberculose*

Peut devenir résistant aux antimicrobiens utilisés pour guérir la maladie, La tuberculose multi résistante (TB-MR) est une tuberculose contre la quelle l'isoniazide et la rifampicine, les deux anti tuberculeux les plus puissants, ne sont pas efficaces, La mauvaise gestion du traitement antituberculeux et la transmission interhumaine expliquent la propagation de la tuberculose multi-résistante [61].

### 2.2. Hospitaliers

#### 2.2.1. *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)

*Staphylococcus aureus*, qui est un germe naturellement sensible à toutes les Bêta-lactamines, amarcé l'histoire puis que la première administration de la pénicilline G, publiée en Août 1941 était destinée à traiter une septicémie à *staphylocoque*, chez un policier anglais; À cette date 90% des *staphylocoques* étaient sensibles à la pénicilline G [62].

Les facteurs de risque de colonisation par le SARM sont à présent bien identifiés [63]: ils se résument essentiellement à une hospitalisation datant de moins de six mois, une exposition récente à des soins ambulatoires, et un traitement ATB (fluoroquinolones et/ ou bêtalactamines sur tout) datant de moins de trois mois.

Les souches de SARM d'origine hospitalière, acquises par des patients à l'occasion d'une hospitalisation ou lors de soins ambulatoires, et secondairement responsables d'une infection, par fois plusieurs années après; leur profil de sensibilité aux ATB et leurs caractéristiques moléculaires sont comparables aux souches nosocomiales. Les souches de SARM réellement communautaires: comparées aux souches nosocomiales, ont un spectre infectieux et un profil de sensibilité aux ATB différents [64].

#### 2.2.2. Entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre étendu (EBLS)

Les BLSE sont des enzymes qui inactivent les bêta-lactamines, dont font partie les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et de 4<sup>ème</sup> génération. En fait, les BLSE sont responsables d'une résistance aux pénicillines, aux oxyimino-céphalosporines (ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime) et aux mono bactames (aztreonam).

Le premier facteur qu'on peut relever concerne l'utilisation accrue des antibiotiques de type céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération quelques années avant l'apparition des premières BLSE, et par conséquent, la mise en évidence d'un lien de causalité entre cette utilisation et l'émergence des BLSE [65].

Le deuxième facteur de risque concerne la dissémination des souches résistantes et en globe d'une part le problème des «réservoirs» et d'autre part le problème de la transmission des germes. Lorsqu'on parle d'infections nosocomiales, on est tenu d'identifier les différents réservoirs potentiels de bactéries, à savoir les patients eux-mêmes, le personnel soignant, le matériel médical et l'environnement [66].

## Chapitre 03 : les bactéries multi résistantes

---

On peut également établir une corrélation entre la durée du séjour et l'existence d'une pathologie sous-jacente complexe, pathologie pour la quelle un séjour dans une unité de soins intensifs [67] ou la pratique d'un certain nombre de procédures invasives peuvent s'avérer nécessaires.

D'autres réservoirs entrent alors en jeu:

- Le premier d'entre eux est celui constitué par le personnel soignant avec notamment la charge de soins élevée en milieu intensif et le risque accru de transmission de germes entre patients, par manu portage essentiellement [68].
- Le second réservoir est constitué par le matériel utilisé, à savoir les tubes endotrachéaux, les sondes urinaires, les cathéters artériel ou veineux, ce matériel a été incriminé dans de nombreuses études [69,70].

### 2.2.3. Entérobactéries résistantes aux bêtalactamase par hyperproduction de céphalosporinase (EBCASE)

Chez certaines espèces d'entérobactéries, en particulier *Enterobacter cloacae*, *E.aerogenes*, *Serratia marcescens* et *Citrobacter freundii*, une proportion importante des souches (10à30%) sont résistantes aux  $\beta$ -lactamines par hyperproduction de céphalosporinase. Les traitements antibiotiques favorisent l'émergence de ces souches dont le potentiel de diffusion clonale est beaucoup plus limité que celui des souches productrices de BLSE [71].

### 2.2.4. Entérocoque résistant à la vancomycine (ERV)

Est retrouvé par tout sur la surface du globe. Les principaux gènes de résistance à la vancomycine sont nommés van A et van B et codent pour une ligase. Il existe également un gène de résistance van E, mais celui-ci n'a pas de conséquence en milieu hospitalier. Ces deux gènes sont retrouvés sur le transposon Tn 1546 et Tn 1547 ou Tn 1549 pour le van B.

La vancomycine a une forte affinité avec la partie C- terminale du D -Ala - D-Ala. Cette affinité déjoue l'action des transpeptidases nécessaires pour catalyser les ponts peptidiques entre les feuillettes du peptidoglycane.

La résistance à la vancomycine est due à la présence d'un opéron traduisant une ligase qui produit un précurseur de faible affinité pour l'antibiotique. Au lieu de lier deux D-Ala, la ligase issue du gène de résistance lie un D-Ala avec un D-Lactate ou un D-Sérine (selon le

gène). Ce qui aura pour effet d'inhiber l'action de la vancomycine sur la paroi bactérienne [72].

### 2.2.5. *Acinetobacter baumannii* multirésistant

*A.baumannii* est un pathogène opportuniste sans tropisme particulier. Il est donc responsable de différents types d'infections, majoritairement pulmonaires ou bactériémiques. *Baumannii* est un pathogène opportuniste sans tropisme particulier. Il est donc Les espèces d'*Acinetobacter* sont des bactéries marquées par leur extrême capacité à acquérir des mécanismes de résistance vis-à-vis de la plupart des nouveaux antibiotiques.

Les mécanismes de résistance sont extrêmement nombreux: production de céphalosporinases, production de pénicillinases plasmidiques, acquisition de plasmides ou de transposons codant pour des enzymes modifiant les aminosides, mutations de l'ADN-gyrase provoquant une résistance aux quinolones, résistance plasmidique au triméthoprim, transposon codant pour une acétyl transférase inhibant le chloramphénicol, mécanismes d'imperméabilité, mécanismes d'efflux... [73].

### 2.2.6. *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (PAMR)

*Pseudomonas aeruginosa* est responsable d'infections urinaires, respiratoires et cutanées. La sévérité des infections à *Pseudomonas aeruginosa* est conditionnée, d'une part, par l'état général du patient et, d'autre part, par la virulence propre à l'espèce lui permettant de s'attacher, de coloniser, d'envahir les tissus et de les endommager en déclenchant des processus inflammatoires.

La capacité du germe à accumuler les mécanismes de résistance aux antibiotiques rend le traitement difficile. Depuis 10 ans on noté une augmentation de la fréquence de multi-résistance (définie pour *Pseudomonas aeruginosa* comme une diminution de sensibilité à au moins 3 classes d'antibiotiques). Les souches de PAMR cumulent le plus souvent plusieurs mécanismes de résistance et provoquent des infections par fois graves. Certaines souches sont devenues toto-résistantes, c'est-à-dire résistantes à tous les antibiotiques disponibles. Ce dernier cas est encore rare mais le phénomène est en augmentation.

Les études ayant évalué l'impact de la multi-résistance et de la toto-résistance de *Pseudomonas aeruginosa* sont peu nombreuses et ont montré une sur mortalité hospitalière,

## Chapitre 03 : les bactéries multi résistantes

---

une augmentation de la durée d'hospitalisation ainsi que du coût des séjours des patients atteints [74,75].

### 3. Situation épidémiologique des BMR en Algérie

#### 3.1. *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline(SARM)

Selon le 13ème rapport d'évaluation du réseau algérien de surveillance de la résistance des bactéries aux ATB (année 2011), l'analyse globale des données concernant l'espèce *Staphylococcus aureus* aboutit à un pourcentage de résistance à l'oxacilline (pourcentage deSARM) de 35,37 % des isolats.

Les souches de *S. aureus* isolées en réanimation ont enregistré les taux de résistances les plus élevés à la méticilline (45,74%) suivies des souches multi-résistantes isolées en chirurgie (34%) et en médecine (18,5%) [76].

#### 3.2. *Pseudomonas aeruginosa*

En Algérie, les taux de résistance globale de *Pseudomonas aeruginosa* (tous secteurs Confondus) sont les suivants [76]:

- *P. aeruginosa* résistant à l'imipénème : 12,3%.
- *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime : 15,05%.
- *P. aeruginosa* résistant à la ciprofloxacine : 8,57%.

Par contre, on ne relève que 8,93% de *P. aeruginosa* résistants à l'imipénème parmi les Souches de cette espèce isolée en réanimation selon le 13ème rapport d'évaluation du Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance des Bactéries aux ATB, année 2011) [76].

#### 3.3. *Acinetobacter baumannii*

La résistance globale de L'*Acinetobacter.spp* à l'imipénème est de l'ordre de 45,3% (tous secteurs confondus).

Le secteur de la réanimation reste toujours en tête à l'instar des années précédentes avec un taux de résistance à l'imipénème de 51,89% (13ème rapport d'évaluation du Réseau algérien de Surveillance de la Résistance des Bactéries aux ATB, année 2011) [76].



### 3.4. *Entérobactéries* sécrétrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE)

Les EBLSE représentaient 30,28% des isolats d'entérobactéries en milieu hospitalier, les données retenues étant celles de 12 laboratoires. Une stabilité du taux est notée par rapport aux précédentes années.

La fréquence d'isolement à l'hôpital, des souches BLSE pour chaque espèce bactérienne figure dans le tableau ci-après (13<sup>ème</sup> rapport d'évaluation du Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance des Bactéries aux ATB, année 2011) [76].

**Tableau 1** : Fréquence d'isolement des EBLSE par espèce bactérienne (Algérie - 2011)

Espèce bactérienne	% de souches EBLSE
<i>K. pneumoniae</i>	57,7
<i>Enterobacter spp.</i>	39,9
<i>S. marcescens</i>	23,9
<i>E. coli</i>	17,3
<i>Proteus spp.</i>	13,1
<i>Salmonella spp.</i>	1,2

### 3.5. *Entérocoque* résistant à la vancomycine (ERV)

En 2011, un total de 8 souches d'Entérocoques résistant à la vancomycine (ERV), dont 5 à l'hôpital et 3 en externe, ont été signalés par certains laboratoires du réseau algérien de surveillance de la résistance des bactéries aux ATB.

Pour les souches confirmées à l'IPA, il s'agit d'*E. faecium* porteurs de gène Van A exprimant une résistance de très haut niveau à la vancomycine et à la téicoplanine [76].

## 4. Réservoirs des BMR

En réanimation, les patients sont exposés à de nombreux réservoirs potentiels à l'origine des bactéries responsables d'infections associées aux soins. Le réservoir le plus important reste celui des patients eux-mêmes (c'est-à-dire flore digestive, cutanée,

## **Chapitre 03 : les bactéries multi résistantes**

---

oropharyngée, etc.). Cependant, d'autres réservoirs exogènes peuvent jouer un rôle important dans l'acquisition de micro-organismes, tels que la flore des professionnels de santé, celle des patients voisins ou de l'environnement hospitalier (surfaces, eau, matériels).

Pour les bactéries d'origine endogène, de nombreux travaux ont mis en évidence l'importance de la colonisation au niveau de sites anatomiques habituellement indemnes de portage dans la survenue de l'infection [77].

Le manu portage est le principal mode de transmission des SARM, des ERV et des EBBLSE. La contamination des mains ou des gants s'effectue au contact du patient colonisé ou infecté et des supports inertes contaminés (stéthoscopes,...), le risque de transmission est proportionnel à la fréquence et à la durée de ces contacts. La transmission des BMR est favorisée également par une charge excessive en soins chez le malade [78].

### **5. Facteurs de risque d'acquisition des BMR**

#### **5.1. Les facteurs extra hospitaliers**

- L'usage excessif des antibiotiques

Les antibiotiques ont représenté la révolution médicale du 20<sup>ème</sup> siècle et ont permis de faire considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses. Cependant, leur utilisation massive et répétée en santé humaine et animale a généré une pression sur les bactéries, qui ont développé des systèmes de défense contre ces antibiotiques conduisant à l'apparition de résistances. Ponctuelles au départ, ces résistances sont devenues préoccupantes avec le risque d'impasses thérapeutiques [79].

Il y a aussi le problème posé à l'échelle mondiale par l'industrie agro-alimentaire et en médecine vétérinaire qui utilisent les mêmes molécules que le système de santé, ces médicaments sont utilisés de façon systématique comme facteurs de croissance. Cette surconsommation d'antibiotiques dans les élevages est responsable de l'apparition des résistances. Les bactéries multi-résistantes issues des élevages peuvent ainsi se transmettre à l'homme soit directement ou via la chaîne alimentaire [80,81]. Les rejets d'eaux usées provenant des élevages également font en sorte qu'il y aura des résidus d'antibiotiques trouvés dans l'environnement. Il a été également démontré que de faibles concentrations

## Chapitre 03 : les bactéries multi résistantes

---

d'antibiotiques dispersées dans la nature favorisent l'apparition de résistance chez plusieurs microorganismes pathogènes comme *Klebsiella pneumoniae* [80,81].

- Les voyages favorisent la dissémination des souches résistantes sur le plan mondial.
- La densité de la population semble également jouer un rôle, puisqu'elle permet une dissémination plus rapide d'un clone résistant. Il a été démontré que les enfants, sur tout ceux qui fréquentent les garderies, constituent un groupe comprenant une forte proportion de porteurs de *Pneumocoques* résistants à la Pénicilline ou de *Streptocoques* du groupe A résistants aux macrolides [82].

### 5.2. Facteurs hospitaliers

La majorité des cas de résistances aux antibiotiques est retrouvée à l'hôpital, il s'agit d'une véritable niche écologique de la résistance.

#### 5.2.1. La sélection des souches résistantes aux antibiotiques

La pression de sélection induite est un facteur de risque majeur mais son impact dépend de son type et de sa durée [83].

En général, les services ou les hôpitaux qui consomment le plus d'antibiotique sont la plus forte prévalence de bactéries résistantes [84].

La multi-résistance est plus fréquente chez les souches bactériennes isolées des infections nosocomiales que chez les souches isolées des infections communautaires [85].

En matière des infections nosocomiales, il est primordial d'identifier les différents réservoirs potentiels des bactéries notamment: les patients, le personnel soignant et les dispositifs médicaux [86].

Une charge de soins élevée en réanimation et le non respect du ratio personnel infirmier-patient augmentent le risque de transmission des germes entre patients, essentiellement par manu portage [87].

### 5.2.2. La colonisation

Les facteurs de risque de la colonisation sont [83]

- L'hospitalisation en réanimation.
- Le recours aux procédures invasives (intubation trachéale, présence de cathéters, sondage urinaire notamment) et leurs durées [88,89].
- Un séjour de longue durée en milieu hospitalier: en impliquant une plus longue exposition au risque d'acquérir une bactérie multi-résistante.
- Une antibiothérapie préalable [90].

## 6. Prévention des infections à BMR

### ➤ Mesures d'hygiène

Le personnel soignant est la pierre angulaire dans toute stratégie de prévention, et il doit respecter certaines précautions standards comme; la désinfection hydro alcoolique des mains, l'utilisation des mesures de protection en fonction des situations (port de gants, de sur blouse, de lunettes) et à l'entretien des locaux. En complément de ces mesures, la prévention des BMR peut nécessiter la mise en œuvre de précautions complémentaires qui comportent, entre autres, l'isolement géographique) [91].

### ➤ Usages approprié d'antibiotiques

L'usage excessif ou inapproprié des antibiotiques en médecine humaine est le déterminant majeur de la multi-résistance observée chez les bactéries responsables d'infection nosocomiale (IN).

Les mesures à prendre consiste à: bien choisir le traitement initial en fonction de la clinique et des comorbidités des patients, limiter l'usage des associations si leur supériorité n'est pas prouvée, choisir les modalités d'administration appropriées, réévaluer toute prescription après 48 heures en fonction de l'évolution clinique et des résultats des analyses bactériologiques, remplacer les antibiotiques à large spectre par ceux plus étroit dès la réception des résultats microbiologiques, si ceux-ci l'autorisent, savoir arrêter et limiter la durée de traitement prolongées dès possibles [92].

### ➤ Décolonisation

La décolonisation des patients porteurs d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) a été moins évaluée. Mais l'utilisation en prophylaxie de certaines molécules (polymyxine) comporte le risque d'émergence de résistance à cette famille d'antibiotique, qui est considérée comme dernière molécule utilisable en curatif en cas d'infection [93].

Selon une revue systématique de la littérature portant sur 23 essais randomisés versus placebo sur l'efficacité de la décolonisation sur des participants, patient ou personnels porteurs de *staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM) et de SARM. La décolonisation topique seule ou en association avec un traitement systémique éliminait le portage nasal pour 90% des participants [94].

On peut conclure que la décolonisation peut être utile à certains patients, mais elle ne doit pas être considérée comme une stratégie thérapeutique permettant de contrôler l'écologie bactérienne d'un service de réanimation [95].

## 7. Moyens de lutte contre les BMR

### ➤ Isolement technique

Il s'agit d'une série de mesures qui visent à interrompre la transmission croisée. Tout malade hospitalisé en service de réanimation doit bénéficier d'un isolement technique standard qui repose, en partie et essentiellement, sur l'hygiène des mains pour réduire la transmission manu portée. Une observance élevée de l'hygiène des mains, en particulier de la friction hydro-alcoolique qui est actuellement la technique de référence de désinfection des mains, est un élément-clé de la prévention de la transmission des infections d'origine manu portée [97].

En plus de cet isolement technique standard, un isolement technique spécifique est préconisé pour les patients porteurs de BMR. Son but est double: supprimer la transmission croisée entre le porteur et les autres patients et limiter l'auto-infection du patient porteur lors des soins.

## **Chapitre 03 : les bactéries multi résistantes**

---

La hiérarchisation des soins; les soins médicaux et paramédicaux doivent toujours débiter par les patients indemnes et se terminer par les patients porteurs de BMR. Chez ces derniers, les soins non contaminants doivent précéder les soins contaminants [97].

### **➤ Cohorting**

L'organisation spécifique des soins comporte la notion de «cohorting» qui peut, selon les cas, signifier un regroupement ou une scolarisation géographique des patients porteurs de BMR ou la mise en place de personnels dédiés à la prise en charge du (es) patient (s) porteur (s) d'une Bactérie Hautement Résistante (BHRe). C'est une organisation des soins paramédicaux garantissant l'intervention 24 heures sur 24 de soignants ne prenant en charge que le ou les patients ciblés. Sur le plan de l'organisation médicale et des fonctions transversales, un référent doit être identifié comme étant le principal intervenant au près des patients ciblés [96,98].

**DEUXIÈME PARTIE :**  
**SYNTHESE**  
**METHODOLOGIQUE**

## **Deuxième partie : synthèse méthodologique**

---

### **1 .Prélèvement**

Les prélèvements pour analyse bactériologique doivent être effectués sur prescription médicale. Une ordonnance et une fiche de renseignement doivent toujours accompagner le prélèvement. Elles doivent comporter notamment l'identité du malade (nom, prénom, sexe, date de naissance). L'analyse microbiologique doit être prescrite clairement sur l'ordonnance. Le degré d'urgence du prélèvement et de l'analyse doit également être mentionné.

Les prélèvements pour culture bactériologique sont très divers (sang, urine, les selles, pus, liquide céphalo-rachidien et liquides des ponctions)et dépendent du site anatomique prélevé. Ils doivent être prélevés avant toute antibiothérapie et les règles d'hygiène doivent être respectées, notamment le prélèvement pour examen cyto bactériologique des urines (ECBU) doit être fait après une toilette soigneuse. L'étiquetage des prélèvements doit être rigoureux de façon à éviter toute erreur [99].

### **2. Isolement et purification**

L'isolement est une technique qui permet de séparer les bactéries d'un échantillon en utilisant des milieux de culture sélectifs pour les différencier. L'isolement permet d'obtenir des colonies différentes, espacées les unes des autres. On cherche à isoler les différentes cellules de l'échantillon, chaque cellule isolée étant alors potentiellement susceptible de conduire à une colonie (mais parfois on obtiendra des colonies mixtes difficilement résolubles ...). L'isolement permet d'observer les colonies.

La purification se fait en poursuivant le repiquage sur le même type de milieu jusqu'à l'obtention d'un isolat pure présentant les mêmes caractéristiques que celui obtenu en premier isolement. La dernière culture pure doit être faite sur gélose nutritive pour faire l'objet d'autres tests d'identification.

### **3. Identification bactérienne**

#### **3.1. Identification morphologique**

##### **3.1.1. Etude macroscopique**

L'identification des bactéries est basée sur l'observation de l'aspect macroscopique des colonies obtenues à partir des différents milieux d'isolement. Elle permet une première caractérisation, avec une orientation possible des résultats au cours de l'identification.



## Deuxième partie : synthèse méthodologique

---

Dans des conditions de croissance optimales, chaque espèce bactérienne développe une colonie différente. Les éléments d'identification macroscopiques sont :

- Forme des colonies : rondes, irrégulières,...etc.
- Relief : plates, surélevées, bombées, colonies à centre ombiliqué, ... etc.
- Taille des colonies : elle varie de 1/10e de mm à plus de 1cm et dépend d'une part de l'espèce bactérienne et d'autre part de la composition du milieu de culture.
- L'opacité des colonies : colonies transparentes, translucides, opaques,...etc.
- La consistance : colonies à consistance granuleuse ou visqueuse.
- L'odeur : présence ou absence.
- La surface des colonies : c'est un aspect particulièrement important. Il sert à différencier les colonies lisses « S » (Smooth), souvent formées par les microorganismes pathogènes, des colonies rugueuses « R » (Rough) constituées généralement par des germes saprophytes. Il existe par ailleurs, des colonies muqueuses, brillantes, sèches, poudreuses ou encore plissées.

### 3.1.2. Etude microscopique

Une observation microscopique permet de faire une étude morphologique des cellules d'une espèce bactérienne, elle comprend l'examen à l'état frais et l'examen après coloration.

#### ❖ Examen à l'état frais

Il permet l'observation des bactéries vivantes et la détermination de leur morphologie, de leur mode de groupement, leur mobilité éventuelle et la quantité approximative de bactéries.

#### ❖ Examen après coloration (Coloration de Gram)

Cette technique permet non seulement d'observer la forme des cellules mais aussi de différencier entre deux grands groupes taxonomiques différents: les bactéries Gram positives et les bactéries Gram négatives.

Les parois des bactéries à **Gram négatif** ont un taux élevé de lipides (à cause de la membrane externe) et une fine couche de peptidoglycane. L'alcool contenu dans le décolorant extrait le lipide, ce qui rend la paroi des bactéries à **Gram négatif** plus poreuse, et incapable

## **Deuxième partie : synthèse méthodologique**

---

de retenir le complexe cristal violet- lugol, décolorant ainsi la bactérie. Le peptidoglycane plus épais et le degré de réticulation plus élevé piège le complexe cristal violet- lugol plus efficacement, ce qui rend la paroi **Gram positif** moins sensible à la décoloration [100].

### **3.2. Identification biochimique**

En plus de l'étude des caractères morphologiques et culturels, une bactérie est également identifiée en observant si elle utilise tel ou tel substrat. Elle est mise alors en contact dans un milieu de culture avec un glucide, ou un peptide, ou d'autres substrats plus complexes. En général, l'utilisation d'un substrat est révélée par le virage d'un indicateur de pH (par exemple : un glucide utilisé donne un produit acide, un peptide donne un produit basique, etc..) mais toujours appréciée à l'œil nu. Chaque espèce de bactérie a des caractères propres, on peut donc les rassembler facilement avec des caractéristiques de base comme l'utilisation du glucose avec ou sans oxygène, la réduction des nitrates, etc. La combinaison de différents résultats obtenus permet de définir le profil métabolique de la bactérie analysée ce qui permet de l'identifier.

#### **❖ Préparation de la suspension bactérienne**

La préparation de la suspension bactérienne met en jeu le transfert en condition aseptique, d'une colonie bien isolée vers un tube d'eau physiologique stérile. Cette suspension sert à ensemencer différents milieux de culture en tube permettant ainsi de mettre en évidence les différents caractères biochimiques de la souche bactérienne à étudier.

#### **3.2.1. Galerie biochimique classique (Macro-galerie)**

C'est un ensemble de milieux de culture en tubes (macro-galerie) qui permet de mettre en évidence des caractères physiologiques et métaboliques chez la bactérie étudiée. Les principaux caractères recherchés sont :

Les voies d'utilisation du glucose (fermentative ou oxydative), le type respiratoire (aérobie stricte, anaérobie facultative...), les sources carbonées et azotées utilisées et les systèmes enzymatiques caractéristiques (oxydase, catalase, nitrate réductase...). Ces derniers peuvent être détectés par des tests simples et rapides :

## Deuxième partie : synthèse méthodologique

---

### ➤ Test de catalase

La recherche de la catalase présente un intérêt taxonomique, la catalase est une enzyme qui catalyse la dégradation du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Le test consiste à mettre des bactéries en quantité suffisante en contact de peroxyde d'hydrogène. Si elles possèdent la catalase, elles dégradent le peroxyde d'hydrogène en eau et dioxygène visible par la formation de bulles [101].

### ➤ Test d'oxydase

La recherche d'oxydase est un test fondamental pour orienter l'identification des bactéries Gram négatif. Ce test permet de mettre en évidence une enzyme, la phénylène diamine oxydase présente chez des bactéries à partir de leur culture en milieu gélosé. Cette enzyme est capable d'oxyder un réactif qui est le N-diméthylparaphénylène diamine. Ce réactif est incolore, en présence de l'enzyme, il libère un composé de coloration rose [101].

### ➤ Nitrate réductase

La réduction des nitrates par la nitrate réductase se traduit par la production de nitrites. Parfois, certaines bactéries peuvent poursuivre cette réduction, jusqu'à une dénitrification.

Ce test consiste à mettre en évidence la présence ou non des nitrites dans le milieu de culture. S'ils sont présents, ils donnent une réaction colorée rose en présence d'acide sulfanilique et de naphtylamine. Ces réactifs portent le nom de réactifs de GRIESS.

En l'absence de nitrites, on va rechercher la disparition des nitrates par addition de zinc : en effet le zinc réduit les nitrates en nitrites.

Les réactifs des nitrites sont toujours présents. Deux cas sont possibles :

- Coloration rouge : les nitrates encore présents dans le milieu ont été réduits en nitrites par le zinc et ont réagi avec les réactifs, la nitrate réductase est donc négative.
- Pas de coloration rouge : au contraire les nitrates du milieu ont été réduits par les bactéries et l'addition de zinc ne peut produire de nitrites. La nitrate réductase est donc positive jusqu'au stade azote.

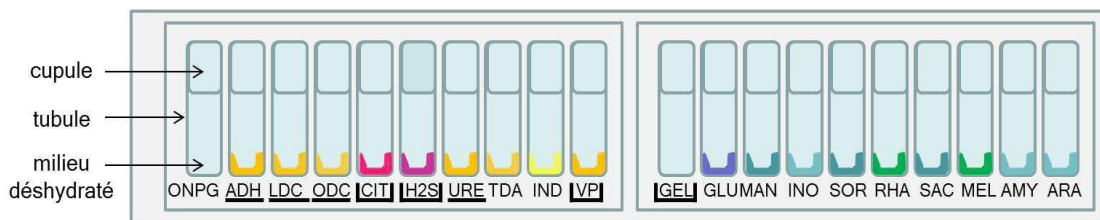
## Deuxième partie : synthèse méthodologique

La bactérie produit cette enzyme quand elle est cultivée en anaérobiose (elle est inhibée par l'oxygène) [102].

### 3.2.2. Galeries de tests biochimiques miniaturisés (galerie Api)

L'identification précise de la majorité des bactéries d'intérêt médical se fait désormais à l'aide de galeries biochimiques miniaturisées (galeries API® «Analytical Profile Index »).Elles sont de réalisation facile et rapide (obtention des résultats sous 18 à 72 heures).

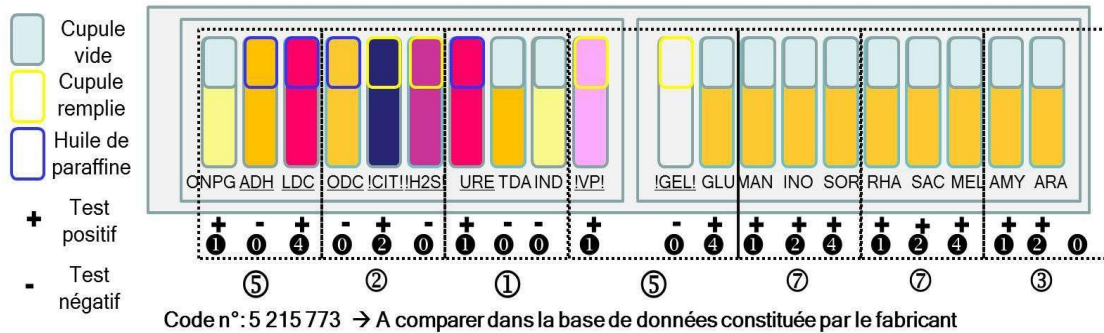
Les galeries API se présentent sous la forme d'une série de petits tubes, nommés tubules, correspondant chacun à un test biochimique spécifique. Chaque tubule est ouvert à son extrémité supérieure par une cupule pouvant être remplie, ou non, de liquide afin de placer le tube dans des conditions particulières. Chaque tube contient un substrat défini (ONPG, ADH, GEL...) et avec lequel les micro-organismes réagissent différemment (figure 6).



**Figure 6 :** Exemple d'une galerie d'identification des entérobactéries (Galerie Api 20 E).

La révélation est permise par la présence d'indicateurs colorés dans les substrats. Un changement de couleur du milieu dans le tube, signifie généralement que le test est positif. Un tableau des caractères à vérifier pour chaque milieu est fourni par le fabricant afin de permettre l'interprétation des résultats.

Il faut ensuite additionner les trois valeurs obtenues pour obtenir le code du triplet (seules huit valeurs, de 0 à 7, sont possibles). Un code à sept chiffres est obtenu par lecture des codes des triplets de gauche à droite. Ce code, comparé à ceux référencés dans la base de données gérée par le fabricant, permet l'identification de la bactérie (figure 7) [103].

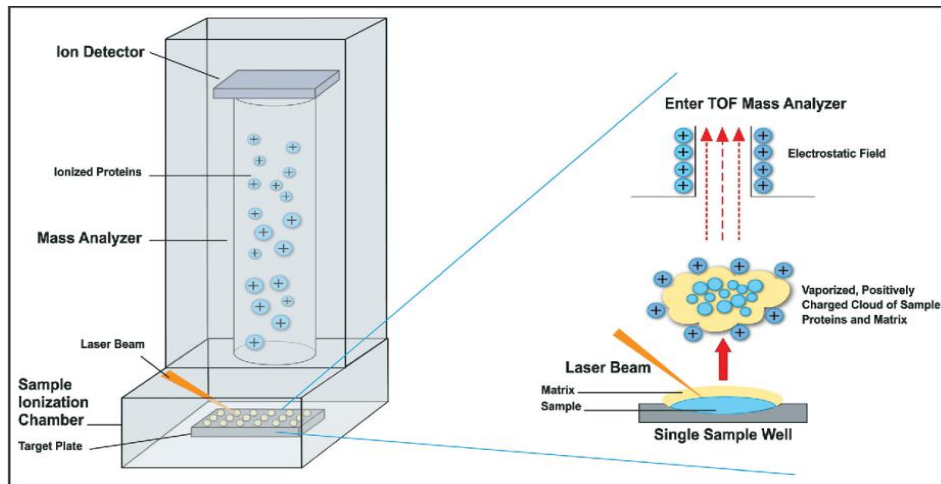


**Figure 7 :** Exemple de résultats d'une galerie d'identification des entérobactéries (Galerie Api 20 E).

### 3.2.3. Identification par la spectrométrie de masse MALDI-TOF

La technique MALDI consiste à mélanger en excès une solution organique saturée de cristaux, appelée matrice, avec un échantillon, le mélange étant ensuite déposé sur une plaque de métal. En microbiologie, l'échantillon est le plus souvent une colonie bactérienne ou fongique, mais il est possible de déposer du matériel d'hémoculture, un échantillon d'urine ou de liquide céphalorachidien (LCR), ou encore un extrait protéique. Les cultures bactériennes ou fongiques sont prélevées et déposées directement sur la plaque en métal (une concentration est possible pour les milieux liquides). La matrice est ajoutée au dessus de l'échantillon et la plaque est ensuite insérée dans le spectromètre de masse pour réaliser l'analyse.

La matrice et l'échantillon co-cristallisent sous l'effet du séchage. L'échantillon se présente alors sous la forme d'un dépôt solide pris dans la matrice. Le mélange matrice-échantillon cristallisé est alors irradié brièvement par un faisceau laser (en général un laser à azote (N<sub>2</sub>) de longueur d'onde 337 nm dans les instruments MALDI-TOF commercialisés pour le diagnostic bactérien). Ce faisceau est dirigé sur un petit point de la surface du cristal (0,05 à 0,2 mm de diamètre). Pour obtenir un spectre correct, des centaines de tirs laser sont impulsés sur la cible pour maximiser le processus d'ionisation (figure 8) [104].



**Figure 8 :** Principe de fonctionnement d'un spectromètre de masse de type MALDI-TOF [105].

### 3.3. Identification moléculaire

Les techniques de biologie moléculaire peuvent également permettre de détecter et d'identifier les supports moléculaires des résistances aux antibiotiques et des facteurs de virulence [106]. L'identification bactérienne moléculaire peut se faire par méthodes protéomique ou génotypique.

#### ➤ Méthodes d'identification protéomiques

La protéomique consiste à étudier (identifier, caractériser et quantifier) l'ensemble des protéines d'un organisme, d'un fluide biologique, d'un organe, d'une cellule ou même d'un compartiment cellulaire. Cet ensemble de protéines est nommé « protéome ». La bactérie possède un protéome. Elle est constituée à 55% de protéines.

#### ➤ Méthodes d'identification génomiques

Chaque espèce possède dans son génome au moins une séquence d'acides nucléiques (ADN ou ARN) qui lui est propre et qui la distingue des autres espèces. Le diagnostic moléculaire fait appel à des techniques fondées sur l'étude, la détection et la modification de ces séquences. En microbiologie, ces techniques permettent d'étudier, de classer et d'identifier les micro-organismes.

Parmi ces techniques :

- La technique d'électrophorèse des acides nucléiques sur gel,
- Les techniques d'hybridation (identification bactérienne avec sondes nucléiques),

## Deuxième partie : synthèse méthodologique

---

- Les méthodes d'amplification génique,
- Le séquençage des acides nucléiques.

Les techniques moléculaires ont un bénéfice clinique lié à un gain de sensibilité, de spécificité, de temps et une détection d'organismes morts ou difficilement cultivables [107].

### ➤ Détection moléculaire de la résistance aux antibiotiques :

Il est possible de détecter la présence de gènes codant une résistance aux antibiotiques, comme le gène *mecA* codant la résistance à l'oxacilline chez *Staphylococcus aureus*. Plusieurs troupes de détection moléculaire de ce gène sont maintenant commercialisées. Il est également possible de détecter des mutations associées à une résistance comme les mutations de gène *rpoB* codant la sous-unité bêta de l'ARN polymérase et dont certaines mutations regroupées dans une petite région, sont associées à la résistance à la rifampicine chez *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Rickettsia* et certaines entérobactéries [108,109,110].

## 4. Etude de la sensibilité aux antibiotiques

### ➤ L'antibiogramme

C'est un examen bactériologique permettant d'apprécier la sensibilité des souches isolés vis-à-vis de divers antibiotiques. La méthode utilisée est celle de la diffusion sur milieu gélosé.

Pour réaliser l'antibiogramme par la méthode des disques, la culture bactérienne est ensemencée à la surface d'une gélose spécialement étudiée, la gélose de Mueller-Hinton, éventuellement additionnée de sang. Des disques pré-imprégnés d'une dose connue d'antibiotiques sont déposés à la surface de la gélose. L'antibiotique diffuse à partir du disque en créant un gradient de concentration. La détermination du diamètre de la zone d'inhibition permet une estimation de la concentration minimale inhibitrice (CMI).

La CMI est définie comme la plus faible concentration d'un antibiotique donné qui inhibe toute croissance visible d'une souche bactérienne donnée, après 18 heures d'incubation à 35°C. C'est un paramètre essentiel en clinique, puisque relié à la pharmacocinétique de l'antibiotique, il permet de prédire l'efficacité ou non du traitement.

## Deuxième partie : synthèse méthodologique

Ainsi, il sera possible de classer chaque souche bactérienne entre trois catégories pour chaque antibiotique :

- ✓ Si la CMI de la molécule pour cette souche est inférieure ou égale à une concentration critique inférieure notée *c*, la souche est catégorisée sensible (« S »), le traitement peut être instauré chez le patient avec une forte probabilité de succès.
- ✓ Si la CMI de la molécule est strictement supérieure à une concentration critique supérieure notée *C*, la souche est catégorisée résistante (« R »), le traitement sera très probablement un échec.
- ✓ Si la CMI est supérieure à *c* mais inférieure ou égale à *C*, la souche est classée intermédiaire (« I ») [111,112].

A titre d'exemple, ci-dessous un tableau qui résume les antibiotiques utilisés contre certaines bactéries [99] :

**Tableau 2** : Les antibiotiques utilisés contre certaines bactéries.

Bactérie	Les entérobactéries	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>staphylococcus aureus</i>
Antibiotique	β lactamine Aminoside Sulfamide Polymixine Phénicolés Nitrofurane	β-Lactamine Céphalosporine Aminoside Phénicolés Polymyxine Fluoroquinolones Sulfamide	β-lactamine Macrolide Aminoside Glycopeptides, Lincosamide Sulfamide Diaminopyrimidine Rifamycine



**Troisième partie :**  
**Analyse des données et**  
**discussion**

## Troisième partie : Analyse des données et discussion

### Objectif et critères de sélection des données

Les infections à bactéries multi-résistantes (BMR) constituent un problème majeur de santé publique partout dans le monde. Elles sont particulièrement grave en unité de néonatalogie vu la fragilité du terrain. Ainsi, nous nous étions intéressés à analyser différentes publications concernant ce sujet ;

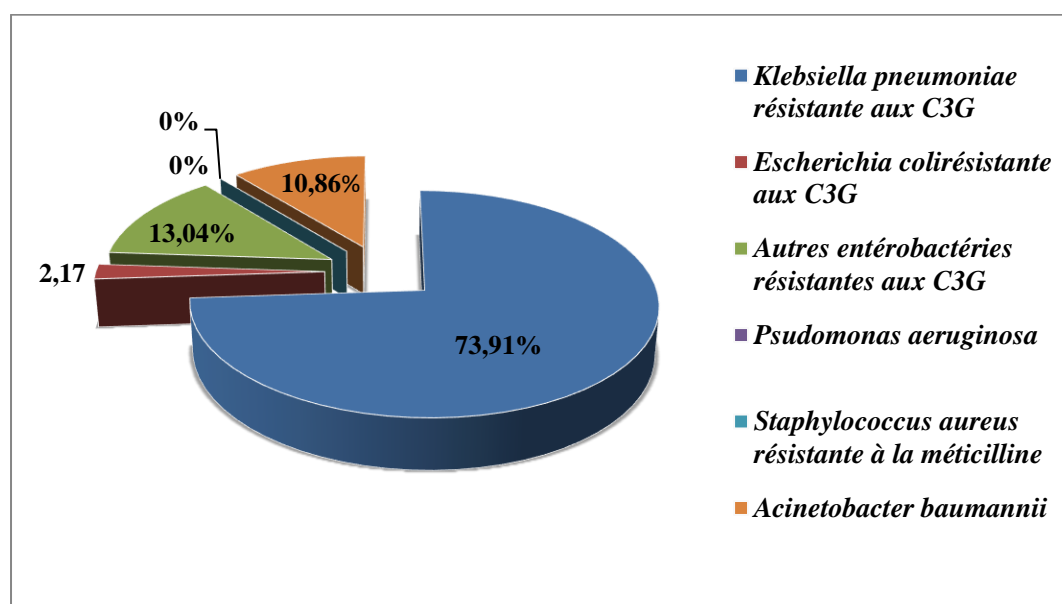
Les données traitées dans cette partie sont tirés à partir d'études reconnus et publiées ayant comme objectif commun : l'évaluation du profil bactériologique et les résistances associées aux antibiotiques des BMR isolées en milieu hospitaliers, notamment chez le nouveau- né en service de néonatalogie.

Ainsi, quatre articles de différent pays dont la Tunisie [113], le Brésil [114], Madagascar [115], l'Afrique du Sud [116], ont été inclus dans cette analyse de données.

Différent facteurs ont été analysés, à savoir la répartition des BMR selon l'espèce, la résistance aux ATB, le service et les facteurs de risques, le type de prélèvement et le site d'infection.

### 1. Répartition des BMR selon l'espèce

Les résultats de la répartition des BMR isolées au niveau du service de néonatalogie du centre de maternité et de néonatalogie de Monastir, Tunisie en 2012 [113] sont résumés dans la figure 09.

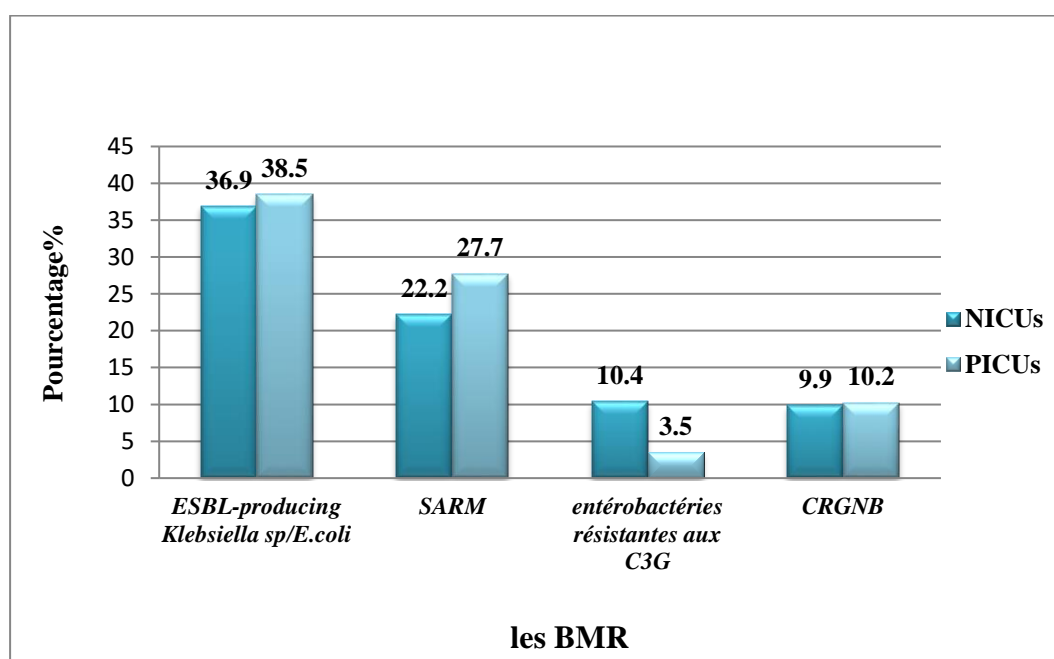


**Figure 9:** Répartition des bactéries multi résistantes selon l'espèce en Tunisie, 2012[113].

### Troisième partie : Analyse des données et discussion

La figure 09 montre que *Klebsiella pneumoniae* résistante aux Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (C3G) était majoritaire parmi les BMR isolées (73,91%), suivie d'*A.baumannii* (10,86%) et *E.coli* résistante aux C3G (2,17%), avec une absence totale de *P. aeruginosa* et SARM (0%).

La répartition des BMR selon la nature des espèces bactériennes au niveau de l' Unité de Soins Intensifs Néonatale (USIN) et de l'unité de soins intensifs pédiatriques (USIP) de l'État de Rio de Janeiro, Brésil en 2019 [114] est résumée dans la figure 10 :

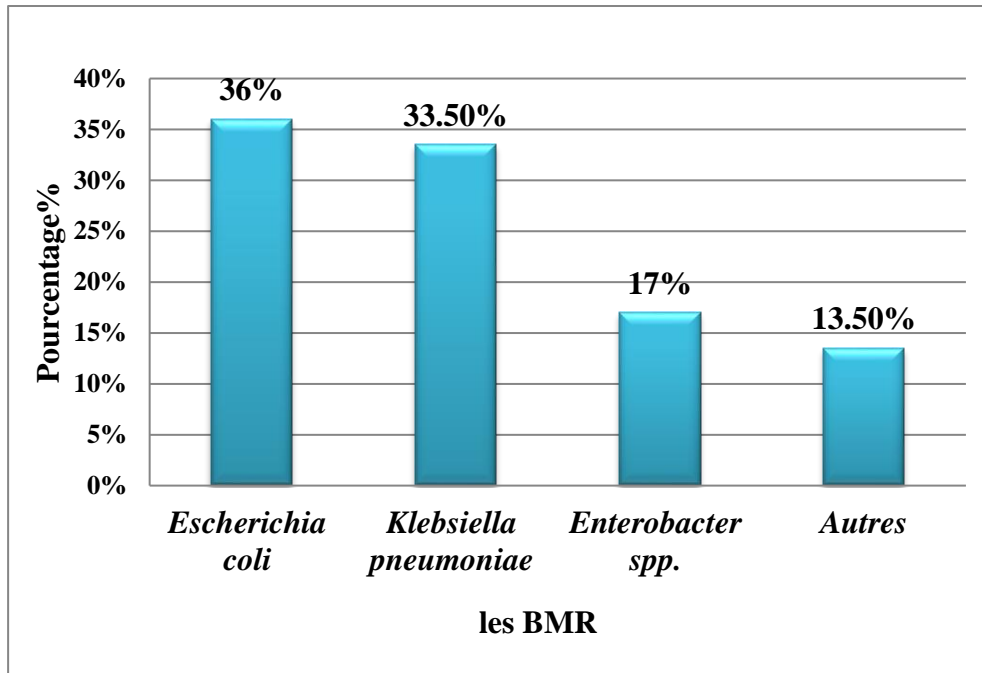


**Figure 10:** Fréquence (%) des principales bactéries multi résistantes colonisant les patients en USIN et USIP du Brésil (2014-2017) [114].

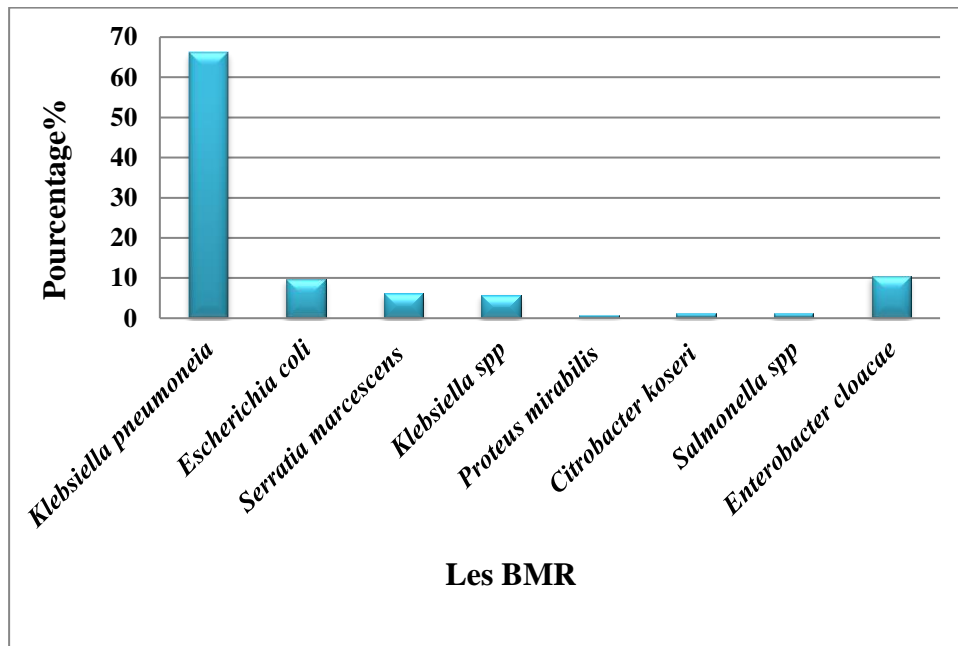
La figure 10 montre une similitude dans les proportions de BMR dans les deux services, à l'exception des *Entérobactéries* résistantes aux C3G qui étaient plus élevées en USIN (10,4%). *Klebsiella sp* et *E.coli* productrices de BLSE, et SARM, étaient les BMR les plus incriminées dans la colonisation bactérienne du nouveau-né et de l'enfant.

La répartition des Entérobactéries multi-résistantes selon l'espèce au niveau du service de néonatalogie de l'hôpital Cenhosoa à Antananarivo, Madagascar (2014-2016) [115] et de l'unité néonatale de Johannesburg, Afrique du Sud en 2019 [116] sont résumées dans les figures 11 et 12, respectivement.

### Troisième partie : Analyse des données et discussion



**Figure 11:** Répartition des Entérobactéries multi-résistantes selon l'espèce dans un service de néonatalogie de l'hôpital Cenhosoa à Antananarivo, Madagascar (2014-2016) [115].



**Figure 12 :** Répartition des Entérobactéries multi-résistantes selon l'espèce dans une unité néonatale de Johannesburg, Afrique du Sud (2019) [116].

La figure 11 montre qu'*E.coli* et *Klebsiella pneumoniae* étaient les espèces d'Entérobactéries les plus dominantes (36% et 33%, respectivement), suivie par

### Troisième partie : Analyse des données et discussion

---

*Enterobacter.spp* (17%), mais aussi par d'autres bactéries minoritaires comme *Cronobacter sakazakii*, *Stenotrophomonas maltophilia* et *Acinetobacter .spp*(13,5%).

D'après les résultats de la figure 12, les isolats ont été identifiés comme étant : *Klebsiella pneumoniae* (308/465 ; 66,2%), suivi par *Enterobacter cloacae* (49/465 ; 10,5%), *Escherichia coli* (45/465 ; 9,6 %), *Serratia marcescens* (29/465 ; 6,2%), *Klebsiella spp* (*Klebsiella spp* autres que *K. pneumoniae*) (27/465 ; 5,8 %), *Proteus mirabilis* (3/465, 0,65%), *Citrobacter koseri* (1/465, 1,2 %) et *Salmonella spp*(1/465, 1,2 %).

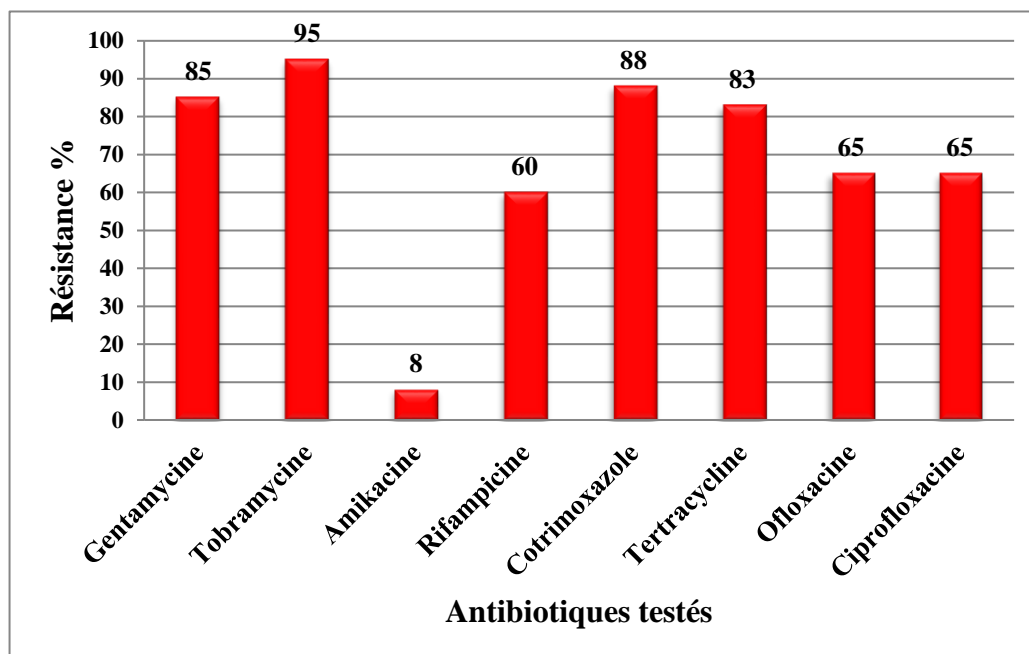
L'analyse des données de la répartition des BMR selon la nature de l'espèce bactérienne isolées au niveau des différents services de néonatalogie (Tunisie, Brésil, en Afrique du Sud et Madagascar) démontre que les deux souches prédominantes sont *E.Coli* et de *Klebsiella pneumoniae* avec une différence en pourcentage, cette variabilité peut être liée essentiellement aux habitudes de recrutement de chaque service, le nombre d'antibiotiques administrés et la durée du traitement [117]. Ces résultats sont en accord avec une étude réalisée au Centre hospitalier universitaire (CHU) de Marrakech, et qui a révélé qu'au sein des BMR isolées durant la période entre 2010 et 2014 chez l'enfant, les *Entérobactéries* dominaient largement le profil bactérien suivi par le SARM, l'*Acinetobacter baumannii* multi résistant (ABMR) et enfin le PAMR [4].

Cette évolution divergente de la prévalence entre les *Entérobactéries* résistants aux Céphalosporines de troisième génération (EB RC3G), l'(ABMR) et le SARM peut s'expliquer d'une part par la diffusion des *Entérobactéries* productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE) qui est plus facile que celle des SARM car elle s'effectue à partir d'un réservoir (le tube digestif) beaucoup plus important que ce lui des SARM (peau et muqueuses). D'autre part, leurs gènes de résistance inclus dans des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons...) sont facilement transférables entre les bactéries [4]. En plus de la forte pollution du milieu hospitalier par ces bactéries et le manque de mesures pour réduire leur transmission [118].

## Troisième partie : Analyse des données et discussion

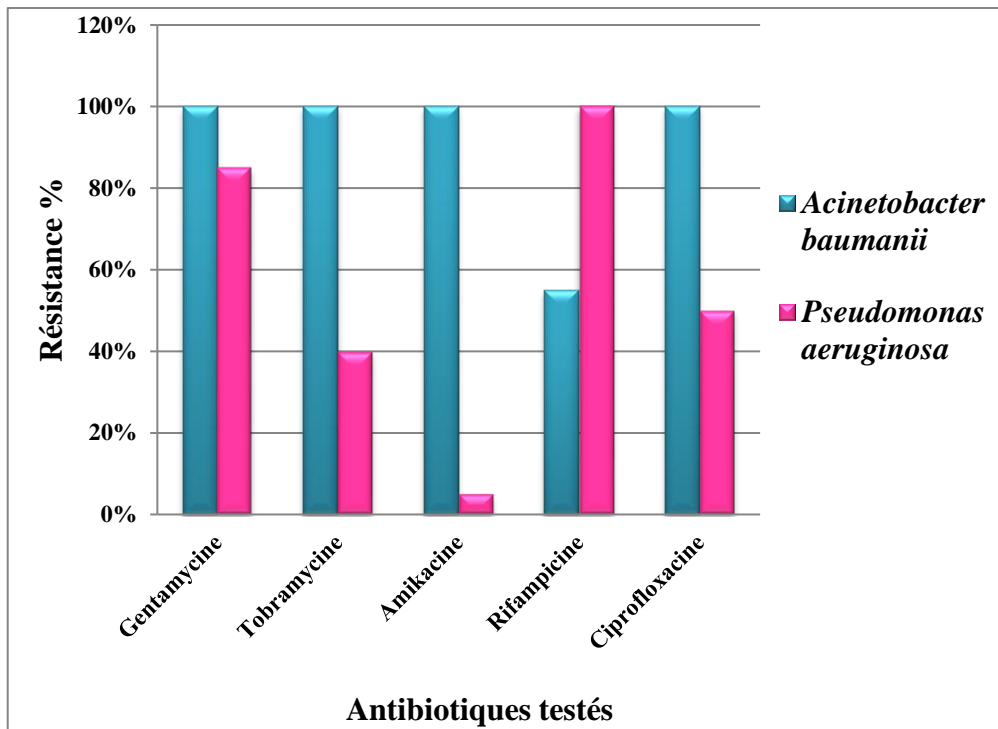
### 2. Répartition des BMR selon la résistance aux antibiotiques

Les résultats de la résistance des bactéries isolées vis-à-vis à certains antibiotiques au niveau du service de néonatalogie du centre de maternité et de néonatalogie de Monastir, Tunisie en 2012 [113] sont présentés ci-dessous (figure 13, 14,15) :

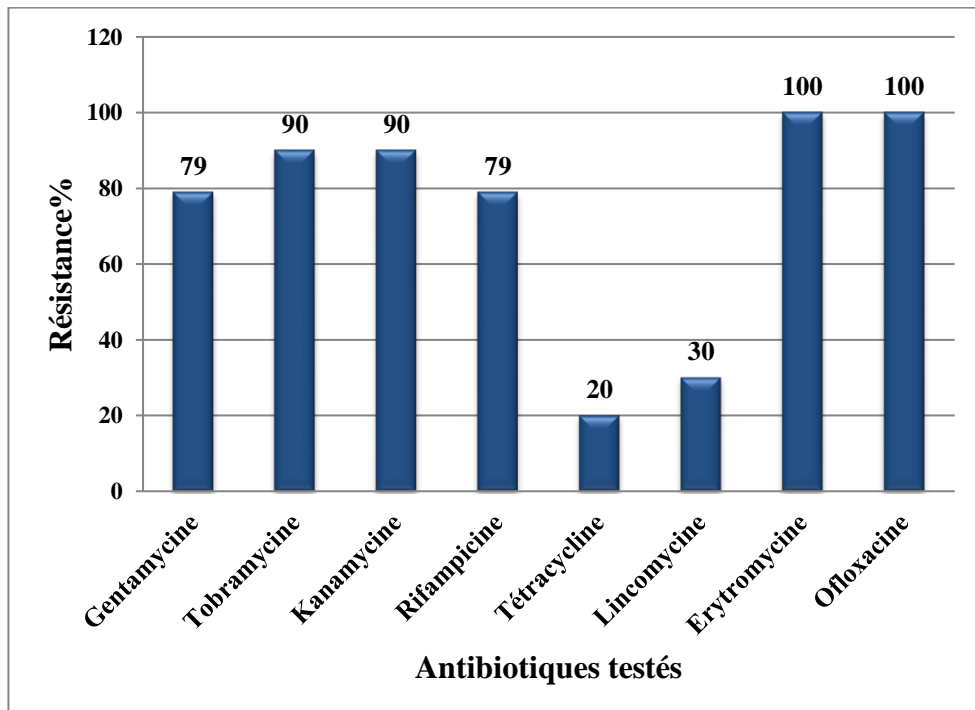


**Figure 13 :** Résistance aux antibiotiques des souches de *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux céphalosporines de troisième génération en service de néonatalogie (Tunisie, 2012) [113].

### Troisième partie : Analyse des données et discussion



**Figure 14:** Résistance aux antibiotiques des souches de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Acinetobacter baumannii* résistantes à l'imipénème et/ou à la ceftazidime en service de néonatalogie (Tunisie 2012) [113].



**Figure 15 :** Résistance aux antibiotiques des souches de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline en service de néonatalogie (Tunisie 2012) [113].

### Troisième partie : Analyse des données et discussion

---

La figure 13 montre que les souches de *Klebsiella pneumoniae* résistent à la plupart des antibiotiques, avec le taux le plus élevé contre la tobramycine (95%), et le plus faible contre l'amikacine (8%).

*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline présente une forte résistance contre l'Erythromycine et l'ofloxacine (100%), la tobramycine et la kanamycine (90%), la gentamycine et la rifampicine (79%). Et une résistance relativement faible contre la lincomycine (30%) et la tétracycline (20%) (figure 14). Ce résultat rejoint celui de Saidani (2005) qui a indiqué que la Vancomycine et la Teicoplanine gardent toujours une bonne activité sur les souches de SARM [124].

Le taux de résistance des souches *Pseudomonas aeruginosa* le plus élevé a été enregistré pour la rifampicine (100%) et la gentamicine (85%) et le plus faible contre l'amikacine (5%), alors que *Acinetobacter baumannii* présentait une résistance élevée (100%) vis-à-vis de tous les antibiotiques testés (figure 15). Ce résultat est en accord avec une autre étude menée en Tunisie par Saidani (2005) [124].

Les résultats de la mesure de la résistance des Entérobactéries aux antibiotiques au niveau de l'unité néonatale de Johannesburg, Afrique du Sud en 2019 [116] sont résumés dans le tableau ci-dessous (tableau 03) :



### Troisième partie : Analyse des données et discussion

**Tableau 3 :** Profils de résistance aux antimicrobiens dans différents isolats (%) en service de néonatalogie au Afrique du Sud (2019) [116].

<b>Agent antibactérien</b>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>Klebsiella.spp</i>	<i>Entérobacter</i>	<i>E.coli</i>	<i>Serratia</i>	<b>Autres</b>
<b>Ampicilline/ Amoxil</b>	98,7	100	85,7	84,4	84,2	100
<b>Amox– clavulanate</b>	75 ,9	55,5	95,9	26,6	100	14,2
<b>Pipéracilline</b>	39,4	25,9	22,4	6,6	14,2	14,2
<b>Tazobactam</b>	89,8	62,9	31,9	20	27,5	14,2
<b>Céfotaxime</b>	90,5	59,5	28,5	0	27,5	14,2
<b>Céfépine</b>	89,2	53,8	12,2	17,7	24,1	0
<b>Ciprofloxacilline</b>	22,9	18,5	0	0	0	0
<b>Ertapenem</b>	4,3	0	2,1	0	0	28
<b>Imipénem</b>	6,1	3,7	0	0	0	28 ,5
<b>Méropénem</b>	6,5	3,8	0	0	0	14,2
<b>Amikacine</b>	4,9	5	0	2,2	0	25
<b>Tobramycine</b>	66,6	50	4	25,9	25	30

D’après le tableau 03, des taux élevés de résistances à l'ampicilline et à l'amoxicilline clavulanique ont été observés chez la plupart des Entérobactéries.71% (330/463) et 23 % (107/ 456) de tous les isolats étaient respectivement des BLSE- et des bactéries productrices

### Troisième partie : Analyse des données et discussion

---

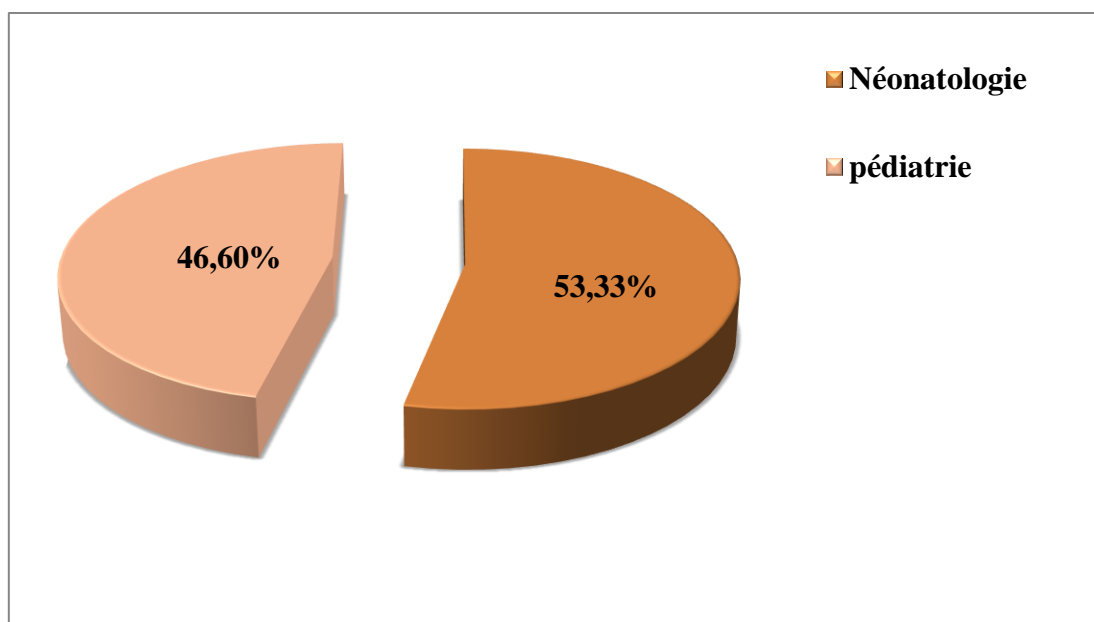
d'Amp C  $\beta$ -lactamase. Par ailleurs, 82% (369/452) des isolats étaient sensible à la ciprofloxacine. Les deux antibiotiques : imipénem (426/448) et méropénem (439/461), ont montré un taux de sensibilité élevée (95%). L'amikacine a montré un taux de sensibilité légèrement plus élevée (96 %) (433/448).

Les résultats de l'antibiogramme montrent également que *K.pneumoniae* était la plus résistante des entérobactéries isolés vis-à-vis aux antibiotiques testés (tableau 03). Ceci est cohérent avec les résultats de l'étude menée en Tunisie selon laquelle *K.pneumoniae* est résistante à la majorité des antibiotiques [113]. Bas *et al.* (2002) ont également rapporté dans leur étude que 90,5% des souches de *Klebsiella* isolées étaient productrices de betalactamses avec une résistance de 100% face à l'ampicilline, 73% face à la gentamicine et 23% face à l'Amikacine [123].

La problématique de la résistance bactérienne est plus soulignée chez l'enfant pour plusieurs raisons : un terrain qui est fragile, une forte susceptibilité à la sélection de la résistance bactérienne due à l'usage excessif des antibiotiques devant la fréquence des infections virales chez l'enfant et la difficulté de confirmer l'origine bactérienne, ainsi que la pression imposée par les parents vis à vis des pédiatres. La moitié des antibiothérapies prescrites chez l'enfant sont inutiles ou inappropriées [119,120 ,121]. Dans une étude française l'auteur a rapporté que les nouveau-nés ayant eu une infection nosocomiale avaient pris plus d'antibiotiques par rapport aux autres nouveau-nés [122]. L'utilisation d'antibiothérapie probabiliste non adaptée était le facteur de risque principal de l'émergence de ces souches multi-résistantes [125].

### 3. Répartition des BMR selon le service et les facteurs de risque

La fréquence des BMR au niveau de l'Unité de Soins Intensifs Néonatale (USIN) et de l'unité de soins intensifs pédiatriques (USIP) de l'État de Rio de Janeiro, Brésil en 2019 [114] est illustrée dans la figure 16 :



**Figure 16 :** Répartition des BMR dans les services de néonatalogie et de pédiatrie au Brésil en 2019 [114].

La proportion de BMR isolées était plus élevée dans le service de néonatalogie (53,33%) que dans le service de pédiatrie (46,66%). Les résultats semblent cadrer relativement bien avec ceux autre étude réalisée en Liban [118], où la fréquence de BMR était plus importante en service de néonatalogie avec un pourcentage de 39,1%. Ceci peut être expliqué par l'utilisation d'antibiotiques en abondance chez les nourrissons à cause de leur fragilité (prématurité, faible poids de naissance). Par ailleurs, ce résultat peut être lié aux différents facteurs qui contrôlent la diffusion des BMR au sein du service de néonatalogie.

Dans ce contexte, nous nous sommes penchés sur les données concernant les facteurs contrôlant la propagation des BMR dans l'unité néonatale de Johannesburg, Afrique du Sud (2013-2015) (tableau 06) [116].

### Troisième partie : Analyse des données et discussion

**Tableau 4 :**Caractéristiques associées à l'infection à entérobactéries multi- résistantes chez les nouveau-nés dans une unité néonatale de Johannesburg, Afrique du Sud (2019) [116].

<b>Variable</b>	<b>Bébés atteints de septicémie BMRE(%)</b>	<b>Bébés sans sepsis (%)</b>
<b>Suivi des soins prénatals</b>	74,0	84,4
<b>Chorioamnionite maternelle</b>	2,9	2,5
<b>VIH maternel</b>	38,7	29,9
<b>Naissance vaginale</b>	51,3	43,4
<b>Réanimation à la naissance</b>	41,6	21,6
<b>Oxygène aux jours 28</b>	45,0	8,2
<b>Ventilation mécanique</b>	43,4	37,6
<b>Entérocolite nécrosante (grade2 et 3)</b>	21,2	7,9
<b>Chirurgie (Hors entérocolite nécrosante)</b>	15,8	3,4

À travers le tableau 06, certains facteurs contrôlent effectivement le risque d'infection par les BMR chez le nouveau-né. Dans le cas du suivi des soins prénatals, le pourcentage le plus élevé a été enregistré chez les bébés sans sepsis (84,4%), tandis qu'un pourcentage de

## **Troisième partie : Analyse des données et discussion**

---

74% a été noté chez les bébés infectés par les BMR. Ce résultat montre que de bons soins prénatals pourraient réduire la possibilité d'infection des nouveau-nés par des BMR.[116].

Chez les nouveau-nés exposés à l'infection au VIH maternel ; le pourcentage des bébés atteints de septicémie à BMR était plus élevé que celui des bébés sains (38,7% contre 29,9%, respectivement). L'immunité de la mère joue un rôle dans la facilitation de l'infection, cela est dû à sa faible résistance.

La naissance par voie vaginale est également considérée comme un facteur à risque important, car le pourcentage des bébés infectés était de 51,3%, tandis que celui des bébés sains était de 43,4%. Cela peut s'expliquer par la transmission prénatale (transplacentaire) ou périnatale (pendant l'accouchement) des infections à BMR de la mère au fœtus [130,131].

Les autres facteurs rendent également les nouveau-nés plus sensibles à l'infection par les BMR comme la réanimation à la naissance, Oxygène au jour 28, ventilation mécanique, chirurgie et Entérocolite nécrosante (tableau 6).

### **4. Répartition des BMR selon le type de prélèvement**

Les résultats de la répartition des BMR selon le type de prélèvement au niveau du service de néonatalogie de Monastir, Tunisie en 2012 [113] sont résumés dans le tableau 04.

## Troisième partie : Analyse des données et discussion

**Tableau 5:** Répartition des bactéries multi résistantes selon le type de prélèvement en service de néonatalogie (Tunisie, 2012) [113].

<b>Prélèvement</b>	<b>Nombre de BMR</b>	<b>Fréquences(%)</b>
<b>Hémoculture</b>	63	36
<b>Matériel</b>	56	32
<b>ECBU</b>	16	9,1
<b>Prélèvement périphérique</b>	16	9,1
<b>Suppuration</b>	12	6,9
<b>Ponction</b>	7	4
<b>Aspiration Trachéale</b>	5	2,9
<b>Total</b>	175	100

Il en ressort que les BMR étaient isolées essentiellement d'hémoculture (36% des cas) et de prélèvements sur matériel (32% des cas). Ce résultat corrobore celui d'Azmoun, qui a trouvé que les BMR isolées au niveau du service de néonatalogie de Marrakech entre 2010 et 2014 sont présentes en majeure partie dans les hémocultures (48,4%) [4].

Dans une étude rétrospective sur les infections nosocomiales chez le nouveau-né au niveau du service de néonatalogie du CHU de Constantine en 2018, l'auteur a également rapporté que le sang était classé en premier (44%) [26]. D'autres études tunisiennes et européennes ont signalé ce résultat [127,128, 129]. L'isolement des BMR prend alors une place importante dans la prévention des infections nosocomiales et leur dépistage doit être fait par des examens microbiologiques tels que les hémocultures qui prennent la première place dans cette indication puisque les septicémies représentent le mode de révélation le plus fréquent.

## Troisième partie : Analyse des données et discussion

### 5. Répartition des BMR selon le site d'infection

Les résultats de la répartition des BMR selon le site d'infection au niveau de l'Unité de Soins Intensifs néonatale de l'État de Rio de Janeiro, Brésil en 2019 [114] sont résumés dans le tableau 07 :

**Tableau 6** : Répartition des BMR selon le site d'infection, chez les nouveau-nés admis dans les unités de soins intensifs néonatales du Brésil (2019) [114].

<b>BMR</b>	<b>Infection du sang associée au cathéter (CLABSI)</b>	<b>Pneumonie associée au ventilateur (PAV)</b>	<b>Infection urinaire associée au cathéter (CAUTI)</b>	<b>Infection de site opératoire (ISO)</b>	<b>Septicémie néonatale</b>
<b>SARM</b>	16%	20%	0%	37,5%	43,8
<b><i>Klebsiella sp./E.coli</i> Productrices de BLSE</b>	35,9%	3,1%	22,2%	62,5%	34,4%
<b><i>Entérobacter</i> résistant aux C3G</b>	8,3%	30,8%	22,2%	0%	6,3%
<b>Bactérie Gram négatif résistante au carbapénème (CRGNB)</b>	16%	33,9%	33,6%	0%	15,6%
<b>Autre</b>	21,1%	12,3%	22,2%	0%	0%

## Troisième partie : Analyse des données et discussion

---

D'après les données du tableau 07, *Klebsiella sp* et *E.coli* productrices de BLSE ont été retrouvées au niveau de tous les sites infectieux mais dominaient notamment les infections du sang associée au cathéter (35,9%) (CLABSI) et les sites chirurgicaux (62,5%).

Les Pneumonies associées au ventilateur (PAV) et les infections des voies urinaires liées au cathéter étaient dominées par les bactéries Gram négatif résistantes aux carbapénèmes (CRGNB) (30,8% et 22,2%, respectivement). Par contre, les septicémies néonatales étaient dominées par le SARM (43,8%).

D'après ces résultats, les infections les plus courantes chez le nouveau-né sont causées par *Klebsiella sp.* / *E.coli* productrices de BLSE, suivi de SARM.

Il est à noter également que les infections les plus émergentes dans ce service de soins néonatales sont CLABSI suivi par PAV. Ceci peut être dû à plusieurs facteurs qui sont:

L'impact de la structure des unités néonatales a été clairement démontré, mettant en évidence une augmentation des infections nosocomiales (IN) en cas de surpopulation et/ou de surcharge de travail. Cette majoration est corrélée avec la colonisation (mais, pas l'infection) par des germes Gram négatifs résistants, probablement liée à un relâchement des mesures de prévention des infections lorsque la charge de travail est élevée [132]. Certains matériaux médicaux passent inaperçus et peuvent être la source d'IN et le risque de contamination est cependant dominé par le non respect des règles d'hygiène de base telle que le lavage des mains [133].

Présence d'un cathéter intra vasculaire central : elle majore le risque d'IN avec un risque deux fois plus élevé en cas de cathéter épi cutané qu'en cas de cathéter posé chirurgicalement et un risque 3,8 fois plus élevé que celui du cathéter veineux ombilical [134].

Recours à la ventilation assistée : le risque d'IN est alors multiplié par 2,4 à 5 [134]. L'incidence des pneumopathies nosocomiales augmente de 6 à 20% par rapport aux patients non ventilés, avec un risque cumulatif de 1% par jour d'hospitalisation [135]. Le risque est majeur au - de là de 10 jours de ventilation [134].

Les nouveau-nés nourris avec du lait maternel présentent moins de risque de développer une septicémie par rapport à ceux nourris au lait artificiel. L'efficacité du lait maternel semble être dose-dépendant et les nouveau-nés présentant une alimentation exclusive au lait maternel ont moins d'épisodes infectieux que ceux nourris partiellement avec du lait maternel [136].



# CONCLUSION

## Conclusion

---

Les infections à bactéries multi résistantes (BMR) présentent un problème majeur de santé publique dans le monde. Ces infections sont particulièrement graves en unité de néonatalogie vue la fragilité du terrain (prématurité, faible poids de naissance), la multiplicité des actes invasifs et l'utilisation d'antibiotique à large spectre en cas de suspicion d'infection materno-fœtale. Donc le diagnostic précoce est nécessaire et indispensable pour une prise en charge adéquate.

Cette étude avait pour objectif d'analyser les données rapportées dans quatre publications internationales sur les BMR en service de néonatalogie. Il en ressort :

*E.Coli* et de *Klebsiella pneumoniae* étaient les deux souches les plus fréquentes, par rapport aux autres entérobactéries et au SARM. De plus, *K.pneumoniae* était la plus résistante des entérobactéries isolés vis- à- vis aux antibiotiques testés. Elle présentait des résistances dépassant les 80 % pour la gentamicine et l'ampiciline.

Les BMR étaient isolées essentiellement d'hémoculture et de prélèvement sur matériel. Les infections néonatales les plus émergentes étaient les infections du sang associé au cathéter (CLABSI) suivi par les pneumonies associées à la ventilation mécanique (PAV).

Les infections à BMR les plus courantes chez le nouveau-né étaient causées par *Klebsiella sp/ E.coli* productrices de BLSE, suivi de SARM.

Les mesures tendant à prévenir et à maîtriser la propagation de la résistance bactérienne doivent agir sur les facteurs conditionnant son émergence et son évolution. Il s'agit en premier lieu de diminuer la pression de sélection exercée par l'utilisation abusive des antibiotiques et en deuxième lieu d'appliquer les mesures d'hygiène nécessaires pour éviter l'apparition d'autres foyers d'infection et d'autres mécanismes de résistance.

# **Références bibliographique**

## Références Bibliographique

---

[1] <https://www.hpci.ch/>

[2] Paul Battraud, M. (2017). La résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Lille 2.

[3] Gérard, L., Vincent, C. (2014). Les bactéries à Gram positives multi résistantes. 198, no 3, 427-438.

[4] AZMOUN, S. (2016). Épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques au CHU de Marrakech. Thèse. Marrakech.

[5] Chaussade H, Sunder S, Bernard L, Coloby P, Guy L, Karsenty G, et al. (2013). Les médicaments antibiotiques en urologie; 23(15):1327-41.

[6] Guerin FV. (2010). Les mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques. Journée nationales GTV, Lille, SNGTV, Paris, 93-101.

[7] Demoré B, Grare M, Duval R. (2012). Pharmacie clinique et thérapeutique 4<sup>ème</sup> édition. Chapitre 40: Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation. Elsevier Masson.

[8] Edouard Nagera S, Haddad V, Calcagno F, Colson P. (2011). Infectiologie conforme au programme du CNCI-Pharma-Memo. Paris: Vernazobres-Gregory.

[9] ECNP illy (2014). Prescription et surveillance des anti-infectieux. Item n°173. [Internet].

[10] Soussy, C., J. Cavallo, H. Chardon, C. Chidiac, P. Choutet, P. Courvalin, H. Dabernat, H. Drugeon, L. Dubreuil, and F. Goldstein. (2007). Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Société Française de Microbiologie, Paris, France.

[11] Lozniewski A, Rabaud C et Nancy. (2010). Résistance bactérienne aux antibiotiques. Infections associées aux soins. CCLIN Sud - Est.

[12] Fluit A. C. et Schmitz F.J. (2004). Resistance integrons and super-integrons. *Clinical Microbiology and Infection*, 10(4), 272-288.

[13] Doublet B., Bousquet-Mélou A. et Madec J.Y. (2012). Le concept «OneHealth» en antibiorésistance et les flux de gènes. *Innovation agronomiques*, 24, 79-90.

## Références Bibliographique

---

- [14] Carriere C.(2014) Génétique bactérienne.[Enligne].Disponiblesur[http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle\\_1/PCEM2/mod-base/ MB7\\_Bio\\_Med/ Ressources \\_locales /BACTERIO/B3- Genetique.pdf](http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/ MB7_Bio_Med/ Ressources _locales /BACTERIO/B3- Genetique.pdf).
- [15] Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. (2014) Bactériologie. [Enligne]. Disponible sur <http:// www.chups. jussieu.fr/ polys/bacterio/bacterio/ index.html>
- [16]<https:// www. Kartable . fr/>[17]<https:// forum. tuto web.org/>
- [18] [https://www.kartable.fr/DEMORB.,GRAREM.,etDUVALR.,\(2012\).](https://www.kartable.fr/DEMORB.,GRAREM.,etDUVALR.,(2012).) «Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation» In Pharmacie Clinique et Thérapeutique, 4<sup>ème</sup> édition. Paris: Elsevier Masson, pp.801-844.
- [19] [https:// forum.tutoweb.org/ JEHLF.,CHOMARATM., TANKOVICJ. Et al,\(2012\).](https:// forum.tutoweb.org/ JEHLF.,CHOMARATM., TANKOVICJ. Et al,(2012).) «La résistance des bactéries aux antibiotiques» In De l'antibiogramme à la prescription, 3<sup>ème</sup> édition. Marcy- l'Étoile:BioMérieux,pp.34-43.
- [20] naucielc.,vildej-l.,(2005). «mecanismes de resistance aux antibiotiques» in bacteriologie medicale, 2eme edition. Paris:masson,pp.59-64.
- [21] sprattb.g.,zhangq.y.,jonesd.m.,hutchisona.,branniganj.a.etwalsht.r.(1989).Combinatorial genetic evolution of multi resistance.current opinionin microbiology,9(5),476-482.
- [22] Guarda bassi L.et Courvalin P.(2006). Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance. In Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin (pp.1-18). American Society of Microbiology.
- [23] Ruppé E.(2010). (Épidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi: l'avènement des CTX-M.Antibiotiques.Mar;12(1):3–16.
- [24] Fernan de zL& Hancock RE(2012) Adaptive and mutation al resistance: role of porins and efflux pumps indrug resistance.ClinMicrobiolRev25:661-681.
- [25] Poole K(2003a) Efflux- mediated multi-resistance in gram-negative bacteria.Clin MicrobiolInfect10:12-26.
- [26] Wax RG, Lewis K, Salyers A & Taber H. (2008). Bacterial resistance to antimicrobials, and edition.CRC press, Floride,USA.

## Références Bibliographique

---

- [27]Mima T, Kohira N, LiY, Sekiya H, Ogawa W, Kuroda T & Tsuchiya T.(2009). Gene cloning and characteristics of the RND-type multidrug efflux pump Mux ABC-Opm B possessing two RND components in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology* 155:3509-3517.
- [28] Kumar A & Schweizer HP.(2005). Bacterial resistance to antibiotics: active efflux and reduce drug uptake. *Adv Drug Deliv Rev* 57:1486-1513.
- [29]Olivares J, Bernardini A, Garcia-Leon G, Corona F, Sanchez MB & Martinez JL.(2013). The intrinsic resistance to metal of bacterial pathogens. *Frontiers in Microbiology* 4:1-15.
- [30]<https://m.20-bal.com/>
- [31]Kahlmeter G., Turnidge J.(2012 ). Techniques phénotypiques. In: Courvalin P., Leclercq R *Antibiogramme*, 3<sup>ème</sup> édition. Editions Eska,.
- [32]Jehl F., Chabaud A., Grillon A.(2015). L'antibiogramme: diamètres ou CMI? *Journal des Anti-infectieux*, 17, 125-139.
- [33]VANDENBOGAARDAE., STOBBERINGHEE.(2000). Epidemiology of resistance to antibiotics Links between animals and humans. *Int. J. Antimicrob. Ag.*, 14, 327-335.
- [34]ANDREMONTA.(2000). Impact des antibiotiques sur l'écologie de la résistance bactérienne: rôle du tube digestif. *Med Mal Infect*, 30(3), 178-184.
- [35]KLEINE.Y., VANBOECKEL T.P., MARTINEZE.M., et al.(2018). Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 115(15), E3463-E3470
- [36]Cattoen. C. 13 février. (2015). Persistance du portage de bactéries multi-résistantes après la réanimation. 2
- [37]Bilavsky E, Temkin E, Lerman Y, Rabinovich A, Salomon J, Lawrence C, et al.(2014). Risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* on admission to rehabilitation centres. *Clin Microbiol Infect.*; 20:O804-O810.
- [38]HAN FOUNDATION.(1999). Emergence of a debate: AGP's and Public Health.
- [39]CORPET, Viande: après les hormones, les antibiotiques, 59-61.

## Références Bibliographique

---

- [40]ANDREMONTA.(2000).Impact des antibiotiques sur l'écologie de la résistance bactérienne: rôle du tube digestif. *Med Mal Infect*,30(3),178–184.
- [41]Hervé Jacquier. (2011).Mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques-Conférence internat–Paris Luxembourg.
- [42]Madigan M. et Martinko J.(2007). *Biologie de Micro-organismes*. Université Carbondale de l'Illinois du sud.11<sup>e</sup> édition.P702,705,711,860,862.
- [43]Mehdi.S.(2008).La fréquence des bactéries multirésistante a l'hôpital Hassanii de Settat. THESE. [enligne]. Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie .RABAT: UNIVERSITE MOHAMMED V FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE, 48-51p.
- [44][https:// www. information- dentaire. fr/ formations / evitons-l- abus-d-antibiotiques %E2 %80 %89/](https://www.information-dentaire.fr/formations/evitons-l-abus-d-antibiotiques-%E2%80%89)
- [45]Vanessa, J.(2010). Evaluation de l'antibiothérapie au Centre Hospitalier de Neuf château (France) et à la Polyclinique du Sud de Marrakech (Maroc) [Thèse].[France]:Université Henri Poincare-Nancy1.
- [46]JAQUES, T. (2000).Antibiotiques antibactériens: Donnée générales sur les modes d'action et les mécanismes de résistance. *Revue du praticien* , N°4.
- [47]BATTRAUD,M.Paul.(2017).La résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité? La résistance aux antibiotiques,un mythe ou une réalité? [Thèse].Lille, France: pp.31-34.
- [48]D.Yalaetal. (2001).CLASSIFICATION ET MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES. *Médecine du Maghreb*,n°91.
- [49].Bryskier A.(1999).Antibiotiques. Agent antibactériens et antifongiques. Ellipses; Paris.p:54-436-445.
- [50].CavalloJ- D., R. FabreR., JehlF., RappC., GarrabE. (2004).Bêtalactamines. EMC *Maladies Infectieuses* 1129-202.
- [51].Wolff M., Joly –Guillou M-Let Pajot O. (2008). Le point sur les carbapénèmes. *Réanimation*17, 242-250.

## Références Bibliographique

---

- [52].BATTRAUD,M.Paul.(2017 ).La résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité? La résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité?[Thèse].Lille, France:pp.31-34.
- [53]MICHEL,B ., MICHEL ,L., HERVE ,A .(1994).MEDICAMENTS-ANTIBIOTIQUES Traité de Chimie Thérapeutique Vol2, Cours de Pharmacologie 3<sup>ème</sup> Edition EL.
- [54]Cocito C,DiGimbattista M.(1990 ).Les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique.
- [55].Yalaetal.(2001).clasification et mode d'action .antibiotiques. Médecine du Maghreb,n°91.
- [56]Cocito C,DiGimbattista M. Les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique.1990[cité3juin2017]; Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/4061>.
- [57]BoukhatemL.(2013).EtudedelasensibilitéauxantibiotiquesdesbacillesàGramnégatifnonfermentantsisolésauniveauduservicederéanimationduCHUdeTlemcen[mémoire].UniversitéAboubekrBelkaidTlemcen.
- [58]Jean,I.,Aboya,M.,(2013).Résistancebactérienneetphytomoléculesantimicrobiennesissuesdemorindamorindoides[Thèse].[Bretagne]:universitédeBretagneoccidentale.
- [59]Vanessa,J.(2010).Evaluationdel'antibiothérapieauCentreHospitalierdeNeufchâteau(France)etàlaPolycliniqueduSuddeMarrakech(Maroc)[Thèse].[France]:UniversitéHenriPoincare-Nancy1.
- [60]. Hopital propre II.(1997).Rapport d'étude: stratégies pour la prévention des bactéries multirésistantes. Paris.
- [61]Znazen,A et al. (2004 – 2006). Résistance de streptococcus pneumoniae aux antibiotiques en Tunis : étude multicentrique, Laboratoire de Microbiologie, CHU Habib Bourguiba, Sfax. Laboratoire de Microbiologie, Hôpital d'enfant, Tunis. Laboratoire de Microbiologie, CHU Charles Nicolle, Tunis.
- [62]. Trémolière. F.(2007).Stratégies antibiotiques en cas d'infection à SARM. Le praticien en anesthésie réanimation: p. 460-467.



## Références Bibliographique

---

- [63] Lodise, J., McKinnon, P., Rybak M.(2003). Prediction model to identify patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia at risk for methicillin resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol*: p. 655-61.
- [64]. Zetola N, et al. (2005).Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* : p. 275-86.
- [65]Champs,C., Sauvant ,M., Chanal, C., Sirot ,D., Gazuy ,N., Malhuret ,R., Baguet ,J., Sirot J.(1989). Prospective survey of colonization and infection caused by expanded-spectrum-beta-lactamase-producing members of the family *Enterobacteriaceae* in an intensive care unit. *J Clin Microbiol.*:2887-90.
- [66]Goldstein, F., Pean ,Y., Gertner ,J.(1995). Resistance to ceftriaxone and other beta-lactams in bacteria isolated in the community. The Vigil'Roc Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*;39(11):2516-9.
- [67]Lucet ,J., Chevret ,S., Decre ,D., Vanjak, D., Macrez, A., Bedos ,J., Wolff ,M., Regnier ,B. (1996).Outbreak of multiply resistant enterobacteriaceae in an intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition. *Clin Infect Dis*;22(3):430-6.
- [68]Regnier ,B.(1996).Bacteria, multiresistant to antibiotics, in intensive care units: epidemiological context and strategies of control. *Pathol Biol (Paris)* ;44(2):113-23.
- [69]. Andresen ,J., Asmar ,B., Dajani ,A.(1994). Increasing *Enterobacter* bacteremia in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*;13(9):787-92.
- [70]Pena, C., Pujol ,M., Ricart ,A., Ardanuy, C., Ayats ,J., Linares, J., Garrigosa, F., Ariza, J., Gudiol ,F. (1997 ).Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum beta-lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. *J Hosp Infect.*;35(1):9-16.
- [71]BEN REDJEB ,S., BEN HASSEN ,A., HAMMAMI ,A., KECHRID, A.(2000).EPIDEMIOLOGIE DES RESISTANCES BACTERIENNES EN TUNISIE. Laboratoire “Résistance aux antibiotiques” , Faculté de Médecine ,Tunis.
- [72]Courvalin, P. (2006). Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clinical Infectious Diseases*, 42(Supplement 1), S25-S34.

## Références Bibliographique

---

- [73] Joly-Guillou ,M., Bergogne-Bérézin ,E.(2006).Les bactéries du genre Acinetobacter revisitées : leur importance actuelle. Antibiotiques : pp.94-99.
- [74]BARBIER ,F., WOLFF, M.(2010). Multirésistance chez Pseudomonas aeruginosa. Vers l'impasse thérapeutique ? Med Sci (Paris) :pp. 960-968.
- [75]BOSSERAY, A., BRUT ,A., MALLARET, M., et al. (1997).Epidémiologie des infections nosocomiales chez la personne âgée. Hygiène : pp. 316-318.
- [76]Réseau de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques.(2011). "Ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière", Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques: 13ème rapport d'évaluation :p. 140.
- [77] GUIDE PRATIQUE DE LA MAITRISE DES BACTERIES MULTIRESISTANTES AUX ANTIBIOTIQUES. (2009). Inter Clin des Hauts Cantons de l'Hérault.
- [78]Traoré, O., B. Souweine, and R. (2002).Leclercq. Dans quelles situations instituer des précautions de type «contact» chez les patients porteurs de bactéries multirésistantes?.Réanimation:451-463.
- [79] Rubin,M., Samore ,M.(2002).Antimicrobial Use and Resistance. Curr Infect Dis Rep. pp. 4 : 491-7.
- [80] Sorensen, M., Blom,D .,Monnet,N .,Moller,R.(2001).Poulsen,F .Espersen. Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic resistant Enterococcus faecium from chicken and pork. N Eng J Med. pp. 345 : 1161-6.
- [81] White, S .,Zhao,M .,Sudler,S .,Ayers ,S .,Friedman ,S . ,McDermott,P. (2001).The isolation of antibiotic-resistant salmonella from retail ground meats. N Eng J Med. pp. 345 : 1147-54.
- [72] Dagan,R.,Klugman,K., Craig,W., Baquero,F.(2001).Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. J Antimicrob Chemother. pp. 47 : 129-40.
- [83] Barbier,F., Wolff,M.(2010).Multirésistance chez Pseudomonas aeruginosa Vers l'impasse thérapeutique ? MEDECINE/SCIENCES. pp. 26 : 960-8.

## Références Bibliographique

---

- [84] Ballou,CH., Schentag,J.(1992).Trends in antibiotic utilization and bacterial resistance : report of the National Nosocomial Resistance Surveillance Group. *Diagn Microbiol. Infect Dis.*, pp. 15 :37S-42S.
- [85] Gowan,M .,Hall,H .,Parrott,P. (1989).Antimicrobial susceptibility in gram negative bacteremia : are nosocomial isolates really more resistant. *Antimicrob Agents Chemother.* pp. 33 :1 855-9.
- [86] Pena,C., Pujol,M.,Ricart,A. (1997).Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum beta-lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. *J Hosp Infect.* pp. 35 : 9-16 .
- [87] Regnier,B. (1996). Bacteria multi-resistant to antibiotics, in intensive care units: epidemiological context and strategies of control. *Pathol Biol(Paris)*.pp. 44 : 113 -23.
- [88]Aloush,V., Navon-Venezia ,S., Seigman-Igra,Y. (2006).Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother.* pp. 50:43-8.
- [89] Furtado, C., Bergamasco,M., Menezes,F. (2009). Imipenem -resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection at a medical-surgical intensive care unit: risk factors and mortality. *J Crit Care.* pp. 24 : 625 e9-14.
- [90] Rodríguez-Baño,J., Picón ,E.,Gijón,P, et al . (2010).Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Community-onset bacteremia due to extended spectrum beta lactamase producing *E coli*:Risk factors and prognosis. 50;40-8.
- [91] Brun-Buisson, C.(2005). Risques et maîtrise des infections nosocomiales en réanimation: texte d'orientation SRLF/SFAR. *Réanimation* ;14(6):463-471.
- [92] Goossens, Herman, et al. (2005).Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet* ;365(9459):579-587.
- [93] Saidel-Odes, Lisa, et al. (2012).A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage. *Infection Control & Hospital Epidemiology*;33(01):14-19.

## Références Bibliographique

---

- [94] Ammerlaan, H, et al. (2009). Adequacy of antimicrobial treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in 9 Western European countries. *Clinical infectious diseases* ;49(7):997-1005.
- [95] Birgand, G, and Jean-Christophe, L. (2013). Politique de dépistage des BMR: quand et qui faut-il dépister? *Revue Francophone des Laboratoires*;453:29-39.
- [96] Haut Conseil de la santé publique .(2013). Recommandations pour la prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe). p. 77 pages.
- [97] Boyce, J and Pittet , D.(2002). Guideline for hand hygiene in health-care settings: recommendations of the healthcare infection control practices advisory committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA hand hygiene task force. . *Infect Control Hosp Epidemiol*. 23: p. S3-40.
- [98] Leclercq, B.(1996). Mesures d'isolement géographique et technique chez les malades porteurs de bactéries multirésistantes aux antibiotiques en réanimation. In : XVIème Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. Prévention des infections à bactéries multirésistantes en réanimation. Villejuif : SRLF.
- [99] MADIS, S., DJEMA, K.(2019). Isolement et caractérisation des bactéries multirésistantes impliquées dans les infections nosocomiales et l'environnement hospitalier au niveau de l'hôpital de LAKHDARIA . Mémoire du diplôme master. BOUIRA.
- [100] <https://microbiologie-clinique.com/Coloration-Gram.html>
- [101] TEKAYA, A.(2015). Caractérisation microbiologique et moléculaire d'une souche bactérienne isolée des boues anaérobies traitées par des rayonnements gamma. Mémoire de stage de fin d'études. Sidi Thabet.
- [102] [http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:SPF8IX5ae6wJ:mas.stephanie.free.fr/microbiologie\\_bio1/fiches%2520pdf/RECHERCHE%2520DE%2520LA%2520NITRATE.doc+%&cd=9&hl=ar&ct=clnk&gl=dz](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:SPF8IX5ae6wJ:mas.stephanie.free.fr/microbiologie_bio1/fiches%2520pdf/RECHERCHE%2520DE%2520LA%2520NITRATE.doc+%&cd=9&hl=ar&ct=clnk&gl=dz)
- [103] <http://ephytia.inra.fr/fr/C/23587/Veg-Di-g-Galleries-API>

## Références Bibliographique

---

- [104] Clark, C.G., Kruczkiewicz, P., Guan, C., McCorrister, S.J., Chong, P., Wylie, J., van Caesele, P., Tabor, H.A., Snarr, P., Gilmour, M.W., Taboada, E.N., Westmacott, G.R., (2013). Evaluation of MALDI-TOF mass spectroscopy methods for determination of *Escherichia coli* pathotypes. *Journal of microbiological methods*. 94, 180-191.
- [105] <https://www.Semantic scholar.org/paper/MALDI-TOF-MS-for-the-diagnosis-of-infectious-Patel> /fe 5 aa0e61966539e4fec2376d3c1c7a5553d2cc9
- [106] Roux V, Rolain JM. Identification des bactéries par biologie moléculaire. EMC - Maladies infectieuses. 2014;11(1):1- 11.
- [107] Chardin H, Barsotti O, Bonnaure-Mallet M. (2006). Microbiologie en odontostomatologie. Paris: Maloine.
- [108] Giraud-Morin, C, et Fosse. (2007). «Recent evolution and characterization of extended-spectrum beta-lactamase producing enterobacteria in the CHU of Nice » *Patholo Biol*, 56(7-8):417-23.
- [109] Hellmark, B., Unemo, M., Nilsson-Augustinsson, A, et Söderquist, B. (2009). «Antibiotic susceptibility among *Staphylococcus epidermidis* isolated from prosthetic joint infections with special focus on rifampicin and variability of the *rpoB* gene,» *Clin Microbiol Infect*, 15(3):238-244
- [110] Ngwamidiba, M. Raoult, D, et Fournier, P. (2006). «Microbiologic characteristics of *Rickettsia*: laboratory identification, relations with arthropods, pathogenesis of infections,» *J Antibiot*, 8(3):166-174
- [111] Kahlmeter G., Turnidge J. Techniques phénotypiques. In : Courvalin P., Leclercq R *Antibiogramme*, 3ème édition. Editions Eska, 2012.
- [112] ehl F., Chabaud A., Grillon A. (2015). L'antibiogramme : diamètres ou CMI ? *Journal des Anti-infectieux*, 17, 125-139.
- [113] Kooli, Y., Kadri, H., Ben Abdallah, S., Mhalla, O., Haddad, S., Noomen, M., & Mastouri. (2014). épidémiologie des bactéries multi-résistantes dans une unité néonatale tunisienne. *Journal de pédiatrie et de puériculture*. 27, 236—242.
- [114] Patrícia, Mouta., Sibelle nogueira, B., Cristina, L., Robinson, S., Thais Carolina, D., Gabriel, J., Caio, H., & André, R. (2019). Surveillance of multidrug-resistant bacteria in pediatric

## Références Bibliographique

---

and neonatal intensive care units in Rio de Janeiro State, Brazil. *Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine* Vol.:52:e20190205.

[115] COLLARD, J., Volasoa, A., & Perlinot, H. (2016). Dynamique de transmission des bactéries multi-résistantes (BMR) en néonatalogie.

[116] Ballot, E., Bandini, B., Trusha, N., Bosman, N., Thomas, T., Victor, A., Peter, A., Mervyn, M., & Jeffrey, L. (2019). A review of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* in a neonatal unit in Johannesburg, South Africa. *19*:320.

[117] Sadaoui, M. (2008). La fréquence des bactéries multi-résistantes à l'hôpital Hassan II de Settat. Thèse de doctorat. Université Mohamed V faculté de médecine et de pharmacie rabat.

[118] Kanafani, Z., Mehio-Sibai, A., Araj, G., Kanaan, M., Kanj, S. (2005). Epidemiology and risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms: a case control study at a tertiary care center in Lebanon; *33*:326–32.

[119] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Emergence des bactéries multi-résistantes Importance renforcée du bon usage des antibiotiques. Disponible sur : ([www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)).

[120] Bell, B et al. (2014). A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis*; *14*:13

[121] Cassira, N., Di Marco, J., Poujol, A., Lagier, J. (2012). Prescriptions inappropriées d'antibiotiques chez l'enfant en médecine de ville : raisons et conséquences. *Archives de Pédiatrie*, pp. 579-584.

[122] OUZZINE, O. (2006). « importance des staphylocoques à coagulase négative dans les infections primitives sévères: recherche de nouveaux facteurs de virulence », PhD Thesis.

[123] Mutlu, M., Aslan, Y., Aktürk Acar, F., Kader, S., Bayramoğlu, G., et G. Yılmaz. (2001). « Changing trend of microbiologic profile and antibiotic susceptibility of the microorganisms isolated in the neonatal nosocomial sepsis: a 14 years analysis », *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, p. 1–8.

## Références Bibliographique

---

- [124] Saïdani M., Boutiba, I., Ghozzi, R., Kammoun, A., Ben Redjeb, S. (2005). Profil bactériologique des bactériémies à germes multirésistants à l'hôpital Charles-Nicolle de Tunis. *Médecine et maladies infectieuses* 36 (2006) 163–166.
- [125] JABAL, A. (2019). « Prescription des anti-infectieux chez la femme enceinte », PhD Thesis, .
- [126] BENABBAS, D., KARA, S. (2018). Etude rétrospective sur les infections nosocomiales au niveau du service de néonatalogie du CHU de Constantine. Mémoire de Mastère. Université Constantine.
- [127] Ben Jaballah, N., Bouziri, A., Kchaou, W., Hamdi, A., Mnif, K., Belhaj, S., et al. (2006). Epidémiologie des infections bactérienne nosocomiales dans une unité de réanimation néonatale et pédiatrique tunisienne; 36:379—85.
- [128] Chemsî M, Chahid I, Lehlîmi M, Aalloula O, Zerouali K, Habzi A, et al. (2016). Incidence des infections bactériennes nosocomiales. Hôpital d'enfants Abderrahim Harouchi, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc; 26: 11—8.
- [129] Raymond, J., Aujard, Y. (2002). Nosocomial infection in pediatric patient: a European, multicenter prospective study. European Study Group. *Infect Control Hosp Epidemiol* ; 21:260—3.
- [130] <https://www.msmanuals.com/>
- [131] <https://www.aboutkidshealth.ca/>
- [132] Burgner, D., Isaacs, D. (1996). Nosocomial neonatal infections. *Semin Neonatol*, 1, 169-175.
- [133] Kacet, N., Liska, A., Truffert, P., et al. (1999). Infections nosocomiales chez le nouveau-né. 12, 195-203.
- [134] Lachassinne, E., Letamendia-Richard, E., Gaudelius, J. (2004). Epidémiologie des infections nosocomiales en néonatalogie. *Arch Pédiat*, 11, 229-233.
- [135] Habzi, A., Benomar, S. (2001). Les infections nosocomiales néonatales. *J Pédiat Puér*, 14, 419-424.

## Références Bibliographique

---

[136] Clark, R., Powers, R., White, R et al. (2004). Prevention and treatment of nosocomial sepsis in the NICU. *J Perinatology*, 24, 446-453.



# **RESUMER**

## Résumé

---

### Résumé

Les antibiotiques sont des médicaments uniques car leurs cibles (les bactéries) sont des êtres vivants, capables de s'adapter en acquérant des mécanismes de résistance aux antibiotiques (mutations, acquisition de gènes de résistance). L'émergence des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques (BMR) en milieu hospitalier est un phénomène préoccupant. Les enfants et les nouveaux-nés restent les populations à très haut risque car elles présentent les prévalences les plus élevées des infections à BMR vu leur fragilité et leur immunodépression.

Dans ce contexte, l'objectif principal de ce travail est basé sur une analyse de données de différents travaux internationaux à fin de décrire les BMR les plus fréquentes en service de néonatalogie, les antibiotiques auxquels elles sont le plus souvent résistantes et les facteurs de risque.

L'analyse des résultats a révélé que les bactéries les plus répandues font partie des *Entérobactéries* (*E.Coli* et de *Klebsiella pneumoniae*) qui sont d'ailleurs les premières bactéries à coloniser l'intestin du nouveau-né à sa naissance. Les BMR étaient isolées essentiellement des hémocultures (36%).

Les infections à BMR les plus courantes chez le nouveau-né étaient causées par *Klebsiella spp* / *E.coli* productrices de BLSE, suivi de SARM.

La distribution des bactéries dans cette unité est contrôlée par des facteurs, dont l'âge car il s'est avéré que le pourcentage des BMR en pédiatrie est inférieur à celui en service de néonatalogie (46,66% contre 53,33%, respectivement). De plus, l'immunité maternelle, suivie de soins prénatals et d'autres facteurs semblent jouer un rôle dans le contrôle de la propagation des BMR dans ce service.

Les infections néonatales à BMR sont graves et restent une préoccupation constante. Ainsi la prévention de leur émergence constitue une nécessité et repose sur les précautions à prendre dans les milieux de soin par l'isolement des patients, le respect des règles d'hygiène et la formation du personnel soignant.

Mots clés : Bactéries multi résistantes (BMR), service de néonatalogie, Antibiotique

## Abstract

---

### Abstract

Antibiotics are unique drugs because their targets (bacteria) are living beings, able to adapt by acquiring mechanisms of resistance to antibiotics (mutations, acquisition of resistance genes). The emergence of multi-antibiotic resistant bacteria (MDRs) in hospitals is a worrying phenomenon. Children and newborns remain the populations at very high risk because they present the highest prevalence of BMR infections due to their fragility and their immunosuppression.

In this context, the main objective of this work is based on an analysis of data from various international studies in order to describe the most frequent BMRs in neonatal departments, the antibiotics to which they are most often resistant and the risk factors. .

Analysis of the results revealed that the most common bacteria are Enterobacteriaceae (*E.Coli* and *Klebsiella pneumoniae*) which are the first bacteria to colonize the intestine of newborns at birth. BMRs were isolated mainly from blood cultures (36%).

The most common BMR infections in neonates were caused by ESBL-producing *Klebsiella spp* / *E.coli*, followed by MRSA.

The distribution of bacteria in this unit is controlled by factors, including age because it turned out that the percentage of BMR in pediatrics is lower than that in neonatal service (46.66% against 53.33%, respectively ). In addition, maternal immunity, followed by antenatal care and other factors appear to play a role in controlling the spread of BMR in this department.

Neonatal BMR infections are serious and remain a constant concern. Thus, preventing their emergence is a necessity and is based on the precautions to be taken in healthcare settings by isolating patients, respecting hygiene rules and training nursing staff.

Keywords: Multi-resistant bacteria (BMR), neonatal service, Antibiotics.

## المخلص

تعد المضادات الحيوية أدوية فريدة لأن أهدافها (البكتيريا) هي كائنات حية قادرة على التكيف من خلال اكتساب آليات مقاومة المضادات الحيوية (الطفرات ، واكتساب جينات المقاومة). يُعد ظهور البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية المتعددة (BMR) في المستشفيات ظاهرة مقلقة. يظل الأطفال حديثي الولادة من الفئات السكانية المعرضة لخطر كبير جدًا لأنهم يمثلون أعلى معدل لانتشار عدوى BMR بسبب هشاشتهم وتثبيط جهاز المناعة لديهم.

في هذا السياق، يعتمد الهدف الرئيسي من هذا العمل على تحليل البيانات من مختلف الدراسات الدولية من أجل وصف BMRs الأكثر شيوعًا في أقسام حديثي الولادة، والمضادات الحيوية التي غالبًا ما تكون مقاومة لها وعوامل الخطر.

أظهر تحليل النتائج أن البكتيريا الأكثر شيوعًا هي المعوية (*E.Coli* و *Klebsiella pneumoniae*) وهي البكتيريا الأولى التي استعمرت أمعاء الأطفال حديثي الولادة عند الولادة. تم عزل معدل الأيض الأساسي بشكل رئيسي من مزارع الدم (36%).

كانت عدوى معدل الأيض الأساسي الأكثر شيوعًا عند الولادة سببها *Klebsiella spp / E.coli* المنتجة لـ EBLs ، تليها SARM.

يتم التحكم في توزيع البكتيريا في هذه الوحدة من خلال العوامل ، بما في ذلك العمر لأنه تبين أن نسبة BMR في طب الأطفال أقل من تلك في خدمة حديثي الولادة (46.66% مقابل 53.3% على التوالي). بالإضافة إلى ذلك ، يبدو أن مناعة الأم ، الرعاية ما قبل الولادة وعوامل أخرى تلعب دورًا في السيطرة على انتشار معدل الأيض الأساسي في هذا القسم.

تعد عدوى معدل الأيض الأساسي للمواليد خطيرة وتظل مصدر قلق دائم. وبالتالي ، فإن منع ظهورهم أمر ضروري ويستند إلى الاحتياطات الواجب اتخاذها في أماكن الرعاية الصحية من خلال عزل المرضى واحترام قواعد النظافة وتدريب طاقم التمريض.

الكلمات المفتاحية: البكتيريا متعددة المقاومة (BMR) ، خدمة حديثي الولادة ، المضادات الحيوية.



**Présenté par :**

**ARIBI YASMINE**

**GHEDBANE NESRINE**

**Le: 14/09/2021**

**Thème :**

**Les bactéries multi-résistantes en milieu hospitalier(en service de néonatalogie)**

**Résumé**

Les antibiotiques sont des médicaments uniques car leurs cibles (les bactéries) sont des êtres vivants, capables de s'adapter en acquérant des mécanismes de résistance aux antibiotiques (mutations, acquisition de gènes de résistance). L'émergence des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques (BMR) en milieu hospitalier est un phénomène préoccupant. Les enfants et les nouveaux-nés restent les populations à très haut risque car elles présentent les prévalences les plus élevées des infections à BMR vu leur fragilité et leur immunodépression.

Dans ce contexte, l'objectif principal de ce travail est basé sur une analyse de données de différents travaux internationaux à fin de décrire les BMR les plus fréquentes en service de néonatalogie, les antibiotiques auxquels elles sont le plus souvent résistantes et les facteurs de risque.

L'analyse des résultats a révélé que les bactéries les plus répandues font partie des Entérobactéries (*E.Coli* et de *Klebsiella pneumoniae*) qui sont d'ailleurs les premières bactéries à coloniser l'intestin du nouveau-né à sa naissance. Les BMR étaient isolées essentiellement des hémocultures (36%).

Les infections à BMR les plus courantes chez le nouveau-né étaient causées par *Klebsiella spp* / *E.coli* productrices de BLSE, suivi de SARM.

La distribution des bactéries dans cette unité est contrôlée par des facteurs, dont l'âge car il s'est avéré que le pourcentage des BMR en pédiatrie est inférieur à celui en service de néonatalogie (46,66% contre 53,33%, respectivement). De plus, l'immunité maternelle, suivie de soins prénatals et d'autres facteurs semblent jouer un rôle dans le contrôle de la propagation des BMR dans ce service.

Les infections néonatales à BMR sont graves et restent une préoccupation constante. Ainsi la prévention de leur émergence constitue une nécessité et repose sur les précautions à prendre dans les milieux de soin par l'isolement des patients, le respect des règles d'hygiène et la formation du personnel soignant.

Mots clés : Bactéries multi résistantes (BMR), service de néonatalogie, Antibiotique

**Devant le Jury :**

Présidente : Dr .BELLIL.I (MCA- Université des Frères Mentouri Constantine 1)

Encadreur : Dr. CHENTLIA (MCB- Université des Frères Mentouri Constantine 1)

Examinatrice : Dr. KHELILI.K (MCB- Université des Frères Mentouri Constantine 1)

