

République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement et de la recherche scientifique

Université Hadj Lakhdar de Batna
Faculté de Médecine de Batna
Département de Médecine

THESE

Pour l'obtention du
Grade de Docteur en Sciences Médicales
Option Microbiologie

Situation épidémiologique des bactéries multi résistantes (BMR) aux
antibiotiques en Réanimation médicale au CHU de Batna

Soutenance le 20 novembre 2014
Par le Docteur Benmehidi Messaoud

Devant le jury :

Président Professeur Semra Zahia : Faculté de Médecine de Constantine
Directeur Professeur Kassah Laouar Ahmed : Faculté de médecine de Batna
Examinatrice Professeur Tebbal Soraya : Faculté de Médecine de Batna
Examineur Professeur Bouneceur Hocine: Faculté de Médecine de Batna

Dédicaces

A mes parents

Je dédie cette thèse à la mémoire de ma très chère mère, à la mémoire de mon très cher père, qui nous a quitté très jeune. Ils nous ont bien guidé dans notre jeune âge et nous ont donné une bonne éducation dont je suis fier et que je transmettrai.

A mon cher neveu

Brahim qui nous a quitté si jeune,

A ma grand-mère Khadîdja

Qu'ils reposent en paix

Remerciements

A ma femme Assia

Qui m'a soutenue tout au long de ma vie et se sacrifie pour me donner bonheur et courage.

A mes enfants

Ghoselene et Charaf

A ma belle famille

A mes frères et leurs épouses

A mes sœurs et leurs conjoints

A mes neveux et mes nièces

A mes cousins et mes cousines

Au Professeur Kassah et Madame Kassah et leurs enfants

En témoignage de ma profonde reconnaissance

A mademoiselle Tabani Nassima

Pour son soutien moral et ses encouragements

Au Docteur Benammar Sonia

Au Docteur Ghesekele du S.E.M.E.P du CHU de Batna

A tout le personnel du laboratoire de bactériologie du CHU de Batna et à leur tête le

Dr Boukhalifa Sana

A mes collègues du CHU de Batna et du CHU de Constantine

A mes amis(e)

Dr Lezzar. A, Pr Bentchouala.C, Pr Laouar.H, Pr Semra. Z, Pr Ait kaki. B, Pr Benlabed. K, Pr Khelifa. F, Pr Bounecer. H , Dr Tobbi. A, Dr Kadir. Y, Pr Boussouf. N, Dr Bouhidel. L Dr Bouhidel. A, Pr Derdous. C ,Pr Grainat. N, Mr Louassa, Mr Azzouzi. T, Mme Foura L, Mlle Dali chaouch. A , Mlle Ababssa.W, Mr Djabil, Mr Kebbache, Mme Boukerrou, Mlle Mehenni. K, Mme Boukheit, Mme Lydia, Mr Mansour, Mme Dounia et Dr Messaoudi

*P*our vos soutiens moraux et vos encouragements

*V*euillez trouver l'expression de notre profonde gratitude.

A mes Maîtres et Professeurs

A Madame Smati Farida, Professeur en Microbiologie

*N*ous avons été impressionnés au cours de nos études par vos qualités d'enseignante, votre rigueur et vos qualités humaines, nous avons apprécié dans votre service votre dynamisme, votre compétence votre gentillesse et ainsi que la qualité de votre disponibilité.

*J*e vous remercie pour votre soutien moral au cours de mes études et pour tous les conseils que vous nous avez donné pour débiter au mieux mon activité professionnelle, veuillez trouver ici, l'exigence de notre profonde gratitude et reconnaissance.

Au Professeur Kassah Laouar Ahmed

*V*ous nous avez fait l'honneur de bien vouloir continuer à diriger notre travail, Grâce à vous j'ai pu servir une population des Aurès qui a besoin de nous tous.

*M*es remerciements pour votre accueil et votre hospitalité Je vous prie de croire en mon profond respect.

Au Professeur Semra Zahia

*V*otre simplicité et ardeur dans le travail quotidien et vos précieux conseils sont le terme de mon travail.

*J*e vous remercie pour avoir accepté de présider ma thèse et vous prie de croire en mon profond respect.

Au professeur Bouneceur Hocine

*V*oilà enfin votre ami Messaoud, que vous avez tant aidé à préparer sa thèse, a pu achever son travail grâce à vous.

*J*e vous remercie pour avoir accepté juger ce travail et être parmi les membres du jury.

*J*e vous prie de croire en mon profond respect

Au Professeur Tebbal Soraya

*J*e vous remercie pour avoir accepté juger ce travail et être parmi les membres du jury.

Je suis très reconnaissant de votre aide, j'exprime à travers ce travail ma grande gratitude et mon profond respect.

Au Professeur C. De Champs

Votre accord chaleureux au sein de votre laboratoire, votre engagement au travail, votre gentillesse et votre disponibilité sont la preuve de nos réussites.

Je vous prie de croire à ma profonde gratitude.

Au Docteur L. Brasme

En travaillant à vos côtés, j'ai pu apprécier votre grande culture, votre sympathie, votre humanisme et votre entière disponibilité.

Je vous remercie beaucoup de l'aide que vous m'avez apportée durant mon passage dans le laboratoire.

Je vous prie de croire en mon profond respect.

Au Professeur Benlabed Kaddour

Cher ami qui parmi nous tous n'ont pas eu un réconfort moral et intellectuel de votre part.

Dieu vous a mis sur notre chemin pour nous éclairer, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et je vous exprime toute ma reconnaissance.

Sommaire

Sommaire

Partie théorique :

I- Introduction	1
1-Choix du thème.....	3
2-Problématique.....	3
II- Les objectifs	6
III-Connaissances actuelles	
1- Les infections liées aux soins.....	7
1.2- Les infections d'origine exogène.....	7
1.3- Les conséquences des infections liées aux soins.....	8
2- Réservoirs des bactéries et transmission des BMR.....	9
3-Particularités du dépistage des patients porteurs de BMR.....	11
3.1-détection des porteurs.....	11
3.2- l'objectif du dépistage.....	12
5- les sites anatomiques du dépistage.....	13
4-Classe des BMR prioritaires et épidémiologie	13
5-Stratégies de prévention.....	17
5.1-signalisation des porteurs.....	17
5.2-isolement des porteurs.....	17
5.3-Déclaration.....	18
5.4-Rôle central du laboratoire pour la détection des BMR.....	18
6-Caractéristiques des principales BMR	19
6.1-SAMR	21
6.1.1- Habitat et mode de transmission	22
6.1.2-Etude épidémiologique.....	22
6.1.3-Étude bactériologique.....	22
6.1.3.1- Les milieux chromogènes de dépistage.....	22
6.1.3.2-Antibiogramme et mécanismes de résistance aux bêtalactamines.....	23
6.1.3.3- Les méthodes génotypiques.....	23
6.1.3.4-Recherches complémentaires.....	24
6.1.3.10 -Mode d'action et mécanismes de résistance enzymatique des aminosides.....	25
6.1.3.11- Mode d'action Mécanismes de résistance aux et fluoroquinolones.....	26
6.1.3.12- Mécanisme d'action et de résistance aux Glycopeptides.....	27
6.1.3.13- Mode d'action et mécanismes de résistance à la fosfomycine.....	27
6.1.4-Particularités du dépistage des porteurs de SAMR.....	28

6.2-Acinetobacter baumannii	28
6.2.1- Facteurs de pathogénicité.....	29
6.2.2- pathogénie chez l’homme.....	31
6.2.3- Etude épidémiologique.....	31
6.2.4-Etude bactériologique.....	32
6.2.4.1- Mécanismes de résistance aux bêtalactamines.....	33
6.2.4.1.2-Résistances enzymatiques aux bêtalactamines.....	33
6.2.4.1.4-Acquisition d’une bêtalactamase à spectre étendu (BLSE).....	34
6.2.4.1.5-Résistances aux carbapénèmes	35
6.2.4.1.6- Mécanismes de résistance aux aminosides.....	37
6.3-Entérobactéries BLSE	38
6.3.-1- pouvoir pathogène.....	39
6.3.-2- Etude bactériologique.....	39
6.3.3-Mécanismes de résistance enzymatiques aux bêtalactamines.....	40
6.3.3.1- Résistance liée à la synthèse de bêtalactamases.....	40
6.3.4- Mécanismes de résistances non enzymatiques aux bêtalactamines.....	45
6.3.5-Fréquence de la résistance des EBLSE aux aminosides.....	47
6.3.6-Mécanismes de résistances aux fluoroquinolones.....	49
Partie pratique	
1-Présentation du centre de l’étude	55
2- Matériels et méthodes	55
2.1- Matériels et patients.....	55
2.1.1critères d’inclusion.....	55
2.1.2- critères d’exclusion.....	56
2.2-Méthodes.....	56
2.2.2.1- Les prélèvements de dépistage.....	56
2.2.2.2- Les prélèvements pathologiques et les dispositifs.....	57
2.2.3-Fiche de renseignement.....	58
3- les techniques utilisées.....	58
3.2.5-Les antibiotiques utilisés.....	59
3.2.6-Tests complémentaires.....	60
3.2.6.6- Mast AmpC et BLSE.....	60
3.2.6.7-Recherche d’une carbapénémase de type métallo-enzyme.....	61
3.2.6.8- Recherche des gènes des bêtalactamases.....	61
3.2.6.9-Les amorces.....	61

2-Méthodes statistiques.....	63
Résultats	
1-Résultats des prélèvements de dépistage.....	64
1.2-Répartition des patients porteurs de BMR en fonction du sexe.....	64
1.3- Répartition des patients en fonction de l'âge.....	65
1.4- Durée de séjour par jour.....	66
1.5- Fréquence des malades transférés en réanimation médicale.....	66
1.6- Fréquence globale prélèvements positifs de dépistage à BMR.....	67
1.6.4- Répartition des BMR par prélèvements	68
1.6.5- Fréquence totale des BMR isolées dans les prélèvements de dépistage.....	69
1.6.6- Répartition des BMR par prélèvement.....	70
1.6.6.1-Fréquence des BMR dans les prélèvements nasaux positifs.....	70
1.6.6.2-Fréquence des BMR dans les prélèvements rectaux positifs.....	71
1.6.6.3-Fréquence des BMR dans les prélèvements cutanés positifs.....	72
1.7- Cinétique de la colonisation.....	73
1.7.1-Colonisation des patients en fonction du jour du prélèvement.....	73
1.7.2-Le taux d'importation des BMR.....	73
1.7.3- Taux d'acquisition de BMR.....	73
1.7.4-Cinétique de la colonisation par les BMR dans le temps en fonction du phénotype..	75
2-Résultats des prélèvements pathologiques et du matériel.....	77
2.2-Les prélèvements pathologiques à BMR.....	80
3-évolution des patients.....	81
4 – fréquence des pathologies chez les porteurs de BMR.....	81
5- Incidence des dispositifs invasifs.....	83
6-les infections nosocomiales.....	84
7- Répartition des BMR dans les différents prélèvements de dépistage à J 0.....	85
7.1-Dans les prélèvements de selles.....	85
7.2-Dans les prélèvements nasaux.....	86
7.3-Dans les prélèvements cutanés.....	86
8- Répartition de BMR dans les différents prélèvements de dépistage à J 7.....	87
8.1-Dans les prélèvements des selles.....	87
8.2-Dans les nasaux.....	88
8.3-Dans les cutanés.....	89
9- Répartition de BMR dans les différents prélèvements de dépistage à J 15.....	89
9.1-Dans les prélèvements des selles.....	89

9.2-Dans les nasaux.....	90
9.3-Dans les cutanés.....	90
10- BMR et les principaux antibiotiques.....	91
11-Typage des bêta-lactamases à spectre élargi par la PCR.....	97
12-Consommation des antibiotiques en 2007/2008/2009.....	102
Discussion	
1-Description de la population.....	104
2-fréquence des BMR en fonction du sexe.....	105
3-fréquence des BMR en fonction de l'âge.....	105
4- Ratio exposition des dispositifs invasifs (REDI).....	105
5- Evolution des malades	106
6-Dépistage.....	106
6.3- Intérêt du dépistage.....	107
7-Etude épidémiologique des BMR.....	109
8- fréquence des germes.....	109
8.1- taux de portage des BMR.....	110
8.2-portage des BMR au niveau des prélèvements.....	110
9- Prévalence des BMR lors du dépistage.....	112
10- Cinétique de la colonisation.....	112
10.1-Colonisation à l'admission.....	112
10.2-Colonisation à J 7.....	113
10.3-Colonisation hebdomadaire.....	113
11-Facteurs de risque de colonisation.....	113
12- Les BMR et leurs résistances aux antibiotiques (BMR).....	116
12.1- SAMR.....	116
12.2-Entérobactéries BLSE.....	121
12.3- <i>Acinetobacter baumannii</i>	116
Conclusion et recommandations	135
Références bibliographiques	137

Liste des tableaux :

- Tableau 1 (p.8) : principales bactéries agents d'infections nosocomiales
- Tableau 2 (p.9) : Les réservoirs exogènes de l'environnement du malade
- Tableau 3(p.10) : Les réservoirs endogènes
- Tableau 4(p11.) : Les principaux sites de portage de BMR
- Tableau 5(p.19) : évaluation des BMR par spécialité clinique réseau national 2006/2007
- Tableau 6(p.20) : évaluation des BMR par services réseau national 2007/2008
- Tableau 7(p.26) : fréquence de résistance des SAMR aux aminosides 2007/2008
- Tableau 8(p.26) : fréquence de résistance des SAMR aux aminosides 2007/2008
- Tableau 9(p.27) : fréquence de résistance des SAMR aux groupes d'antibiotiques 2007/2008
- Tableau 10(p.38) : fréquence de résistance *Acinetobacter baumannii* aux aminosides 2007/2008
- Tableau 11(p.38) : fréquence de résistance *Acinetobacter baumannii* aux aminosides 2009
- Tableau 12 (p.46) : fréquence des *Enterobactéries* BLSE 2006 Source : AARN
- Tableau 13(p.46) : fréquence des *Enterobactéries* BLSE 2007/2008 Source AARN
- Tableau 14(p.47) : Tableau 16 : fréquence d'*Entérobactérie* BLSE par Services
- Tableau 15(p.48) : fréquence de résistance *Klebsiella pneumoniae* BLSE aux aminosides
- Tableau 16(p.48) : fréquence de résistance *Enterobacter spp* aux aminosides 2007/2008
- Tableau 17(p.48) : fréquence de résistance *Klebsiella pneumoniae* aux aminosides
- Tableau 18(p.49) : comparaison des résistances aux aminosides entre 2008 et 2002
- Tableau 19(p.50) : Résistance des Enterobacteries à la ciprofloxacine
- Tableau 20(p.59) Primers used for the detection of the presence of different betalactamases genes by PCR
- Tableau 21(p.63) : Durée de séjour/jour
- Tableau 22(p.64) : Répartition des prélèvements en fonction de leur nature.
- Tableau 23(p.65) 3: Répartition globale des prélèvements positifs
- Tableau 24(p.65) : Fréquence de porteurs de BMR par prélèvements
- Tableau 25(p.66) : répartition des prélèvements positifs à BMR
- Tableau 26(p.66) : répartition globale des BMR
- Tableau 27(p.68) : répartition des BMR dans les prélèvements nasaux
- Tableau 28(p.68) : répartition des BMR prélèvements rectaux
- Tableau 29(p.69) 9: Fréquence des BMR dans les prélèvements cutanés
- Tableau 30(p.69) : répartition des BMR dans les prélèvements cutanés
- Tableau 31(p.70) : Colonisation des patients par les BMR en fonction jour /prélèvement
- Tableau 32(p.71) : Taux d'importation/ d'acquisition des principales BMR

Tableau 33(p.72/73/74) : Cinétique de la colonisation par les BMR dans le temps /du phénotype

Tableau 34(p.74) : fréquence des BMR/non BMR des patients infectés en fonction du sexe

Tableau 35(p.75) : fréquence des BMR des patients infectés en fonction de l'âge

Tableau 36(p.76) : répartition des BMR dans les sondes urinaires

Tableau 37(p.76) : répartition des BMR dans les trachéaux

Tableau 38(p.77) : répartition des BMR dans les cathéters

Tableau 39(p.77) : répartition des BMR dans les pus

Tableau 40(p.78) : évolution des patients admis dans le service

Tableau 41(p.79) : fréquence des pathologies chez les porteurs de BMR

Tableau 42(p.87) : Répartition selon le ratio d'expositions aux dispositifs invasifs

Tableau 43(p.88) : les principales infections nosocomiales

Tableau 44 (p.89) : répartition des BMR dans les selles à j0

Tableau 45(p.90) : répartition des BMR dans les nasaux à j0

Tableau 46(p.91) : répartition des BMR dans les cutanés à j 0

Tableau 47(p.92) : répartition des BMR dans les selles à J7

Tableau 48(p.93) : répartition des BMR dans les nasaux à j7.85

Tableau 49(p.99) : répartition des BMR dans les cutanés à j7

Tableau 50(p.102) : répartition des BMR dans les selles à j15

Tableau 51(p.105) : répartition des BMR dans les cutanés à j 15

Tableau 52(p.105) : Résistance *Acinetobacter baumannii* CAZ- R (N=37) et antibiotiques

Tableau 53(p.108) : SAMR et antibiotiques (N=43) 89

Tableau 54(p.112) : *Klebsiella pneumoniae* BLSE et antibiotiques (N=14)

Tableau 55(p.94) : Test de sensibilité *Escherichia coli* BLSE (N=14)

Tableau 56(p.92) : *Enterobacter cloacae* t antibiotiques (N=21)

Tableau 57 (p.93) : Test de sensibilité *Enterobacter sakazaki* (N=6)

Tableau 58(99) : consommation des antibiotiques au CHU de Batna 2007/2008/2009

Tableau 59(p.102) : REDI selon les études de la littérature

Tableau 60(p.105) : comparaison entre dépistage et infection

Tableau 61(p.105) : rapport entre dépistage et infections par les BMR

Tableau 62(p.108) : portage des BMR au niveau des sites anatomiques

Tableau 63(p.112) : Facteurs de risque de colonisation

Tableau 64(p.114) : Résistance des SARM aux bétalactamines

Tableau 65(p.115) : Résistance des SARM aux Aminosides

Tableau 66(p.116) : Résistance des SARM aux Fluoroquinolones Rifampicine /Fosfomycine

Tableau 67(p.117) : Résistance des SARM à l'acide fusidique et aux macrolides

Tableau 68(p.119) : Résistance des EBLSE aux bêtalactamines
Tableau 69(p.120) : Résistance *Klebsiella pneumoniae*/ Fosfomycine /fluoroquinolones
Tableau 70(p.121) : Résistance *Enterobacter spp* à la Fosfomycine et aux fluoroquinolones
Tableau 71(p.122) : Résistance *Enterobacter spp* aux Aminosités
Tableau 73(p.123) : Résistance des *Klebsiella pneumoniae* aux Aminosités
Tableau 74(p.123) : Résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux bêtalactamines
Tableau 75(p.126) : Phénotypes de résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux Bêtalactamines
Tableau 76(p.127) : Résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux Aminosités
Tableau 77(p.129) : Résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux Fluoroquinolones
Tableau 78(p.130) : Résistance d'*Acinetobacter baumannii* à la colistine
Tableau 79(p.130) : Comparaison des différentes infections nosocomiales à BMR et à non BMR.
Tableau 80(p.131) : Prévalence des infections nosocomiales

Liste des figures:

Figure 1(p.5) : Structure des intégrons

Figure 2(p.5) : Structure des cassettes

Figure 3(p.51) : évolution des BMR selon AARN

Figure 4(p.56) : La galerie API 20 E

Figure 5(p.61) : fréquence totale des prélèvements

Figure 6(p.61) : répartition des patients porteurs de BMR en fonction du sexe

Figure 7(p.61) : répartition des BMR en fonction de l'âge

Figure 8(p.63) : fréquence des malades transférés en réanimation médicale

Figure 9(p.64) : fréquence globale des prélèvements positifs de dépistage à BMR

Figure 10(p.67) : répartition globale des BMR

Figure 11(p.71) : évolution des prélèvements de dépistage dans le temps

Figure 12(72) : évolution des BMR dans le temps

Figure 13(p.87) : évolution des BMR dans le temps

Figure 14(p.80) : fréquence des malades sondés

Figure 15(p.80) : fréquence des malades sous cathéter

Figure 16(p.81) : fréquence des malades sous ventilation

Figure 17(p.87): répartition des BMR dans les nasaux à j 15

Figure 18(p.95) : résultat de la PCR positive de BLSE CTX-M-1

Figure 19(p.96) : Résultat de la PCR négative de céphalosporinases

Figure 20(p.97) : Résultat de la PCR négative de CTX-M-9

Figure 21(p.98) : Résultat de la PCR négative de la BLSE de type VEB

Figure 22(99) : consommation des antibiotiques au CHU de Batna 2007

Figure 23(100) : consommation des antibiotiques au CHU de Batna 2009

Figure 24(100) : consommation des antibiotiques au CHU de Batna 2008

Partie

Théorique

Introduction

I-Introduction :

De la fin des années 1940 jusqu'aux années 1970, de nombreuses molécules antibiotiques d'origine naturelle ou synthétique ont été découvertes. Le succès fulgurant des premiers traitements anti-infectieux a fait considérer un peu hâtivement le problème des maladies infectieuses comme définitivement réglé. Mais, rapidement, l'enthousiasme a décliné avec l'apparition des premières résistances des bactéries aux antibiotiques [1]. À chaque nouvel antibiotique introduit en thérapeutique, les bactéries ont su s'adapter et résister plus ou moins vite [2]. Aujourd'hui apparaissent de véritables « monstres » bactériens résistants à tous les antibiotiques potentiellement actifs. La résistance aux antibiotiques peut être naturelle ou acquise [3]. La résistance naturelle est exprimée par toutes les souches d'une espèce et son support génétique est le chromosome. La résistance acquise n'est présente en revanche que chez certaines souches au sein d'une espèce donnée. Cette résistance peut être due à des mutations affectant des gènes présents sur le chromosome ou à l'acquisition de gènes étrangers. Ces gènes peuvent provenir du chromosome d'espèces différentes ou être véhiculés par des éléments génétiques mobiles pouvant être transférés d'une bactérie à l'autre, on parle de transmission horizontale car cela survient en dehors de tout mécanisme de reproduction. Ce transfert permet une diffusion rapide des gènes de résistance et peut parfois s'opérer entre des bactéries très éloignées sur le plan phylogénique, voire entre des bactéries à Gram négatif et des bactéries à Gram positif. D'après les données épidémiologiques, l'apparition et l'augmentation des résistances bactériennes concernent de nombreux pays, avec des variantes selon le type de micro-organisme et selon le pays. Elles concernent des espèces bactériennes ayant un rôle important en infectiologie communautaire *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) et en infectiologie nosocomiale comme *Staphylococcus aureus*, *Entérobactérie*, *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa*. Les bactéries sont dites multi-résistantes aux antibiotiques (BMR) lorsque, du fait de l'accumulation de résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutique [4]. La fréquence élevée, le potentiel pathogène et le caractère commensal expose les BMR au risque de leur diffusion en dehors de l'hôpital [5]. Leur caractère clonal et aisément transférable qui permet à ces BMR le transfert génétique de plusieurs facteurs de résistance à d'autres bactéries exprimées dans un nouvel hôte bactérien, on parle de « co-résistance » [6]. Les BMR posent un grand problème thérapeutique, de prise en charge et de pronostic donc en général de santé publique. Ces BMR sont isolées soit lors du diagnostic des prélèvements pathologiques ou soit par lors du dépistage, qui identifie les patients colonisés par les BMR et diminue la fréquence de leurs isollements.

La politique de mise en œuvre de dépistage dans chaque établissement dépend du risque de transmission croisée et épidémique local. Elle s'appuie sur l'incidence de chaque BMR isolée dans des prélèvements à visée diagnostique et sur l'identification de cas groupés, selon les recommandations françaises de prévention et de la transmission croisée et du consensus d'experts de la société française d'hygiène hospitalière [7]. En cas de situation épidémique, la fréquence de dépistage s'effectuera selon un rythme défini avec un dépistage de sortie qui doit si possible être poursuivi après transfert du patient. Lors des épidémies et dans les services de Réanimation le dépistage est réalisé à l'admission des patients dans le service et renouvelé en fonction de certains contextes. Il semble prudent de recommander un dépistage à l'admission et régulier pendant le séjour dans les unités à risque (soins intensifs) [8]. Le dépistage fait à l'admission permet de ne pas considérer une infection nosocomiale qui apparaît plus tard comme acquise mais de la qualifier d'être importée, de plus il permet d'isoler un malade avant que son infection ne se déclare pour éviter toute transmission croisée entre malades. Le dépistage sera systématique et dépendra de l'écologie locale chez :

- des patients admis dans certains services à risque élevé de transmission croisée en soins intensifs, dans les secteurs septiques de chirurgie et de médecine spécialisée et dans lesquels les BMR évoluent de façon endémo-épidémique.
- des patients qui sont habituellement [9] à risque élevé de portage de BMR.
- des patients provenant d'un autre service ou d'un autre établissement ou transférés d'une autre unité à risque élevé de transmission (réanimation, médecine, rééducation fonctionnelle et de chirurgie).
- des patients ayant séjourné dans l'une de ces unités dans l'année précédant leur admission.
- des patients ayant présenté antérieurement une infection ou colonisation à BMR.
- des patients présentant une maladie chronique avec hospitalisation et/ou antibiothérapie itérative.

L'identification des bactéries en causes est conditionnée par la qualité des prélèvements bactériologiques. Le traitement des échantillons au laboratoire comprend la culture sur milieux sélectifs avec ou sans étape d'enrichissement en milieu liquide, sur des milieux chromogènes, l'identification de la bactérie par une galerie biochimique et la détection des résistances aux antibiotiques par un antibiogramme. La biologie moléculaire confirme les génotypes.

L'isolement d'une BMR dans un dépistage nécessite de la signaler et d'agir avant l'étape d'infection nosocomiale. La lutte contre les BMR dans les établissements de santé fait partie des indicateurs de la qualité de soins.

1-Choix du thème:

La fréquence et la gravité des infections à BMR sont devenues préoccupantes en réanimation. Elles orientent une antibiothérapie probabiliste ou empirique vers la prescription des antibiotiques coûteux et à large spectre, dits de réserve. La séquence résistance-prescription-pression de sélection peut aboutir à la sélection de bactéries totalement résistantes. Cette situation identifiée dans les services de réanimation se propage vers les autres unités de soins, dans l'institution hospitalière et en dehors. L'utilité d'une politique de dépistage aussi bien pour le SARM que pour les BGN (bacille à Gram négatif) BLSE est reconnue à la lumière de nombreuses études effectuées dans les services de réanimation. Il est ainsi important de faire la synthèse des connaissances actuelles et de recommander une stratégie susceptible de prévenir et de limiter la diffusion de telles infections en dehors de l'optimisation de l'antibiothérapie. Les malades colonisés par les BMR constituent le principal réservoir et ils sont la source d'infection, de dissémination et de réadmission. Ces patients à l'origine de l'émergence de BMR ont un retentissement financier car elle majore la durée de séjour, le coût des traitements par les antibiotiques [10] et celui des procédures d'isolement [11]. Il faut, donc identifier les circuits à l'origine des infections nosocomiales qui peuvent passer inaperçus et qui sont la hantise des cliniciens. Le bon usage des antibiotiques et le respect des règles d'hygiène reposent sur l'identification rapide et la signalisation du dépistage des BMR. Ces antibiotiques sont ciblés sur les recommandations des conférences de consensus et plus précisément sur les connaissances des flores et de leurs comportements vis-à-vis des antibiotiques et en fonction de la pathologie du service.

2-Problématique :

La notion de résistance bactérienne aux antibiotiques est la résultante d'interactions complexes entre la bactérie et son environnement [12], cette adaptabilité est modifiée par l'homme. Au cours des années 1980, de nouveaux éléments génétiques susceptibles d'acquérir ou de perdre des gènes de résistance aux antibiotiques ont été décrits et désignés sous le nom d'intégrons [13]. Les intégrons constituent un système de capture et d'expression de gènes sous forme de cassettes. Ce sont les cassettes qui constituent des éléments mobiles capables d'être intégrés ou excisés dans un intégron par un mécanisme de recombinaison spécifique de site catalysé par une intégrase. Les cassettes forment un groupe varié de petits éléments mobiles non répliatifs. Ce sont des unités fonctionnelles indépendantes qui peuvent être mobilisées de manière individuelle. Les cassettes existent sous forme circularisée ou intégrée [14]. Les cassettes possèdent une organisation commune [15]. Elles contiennent généralement un seul gène flanqué à son extrémité 3' d'une séquence palindromique, le site *attC* [16].

Les sites *attC* sont de séquence et de longueur variable (57 à 141 pb). Dans tous les sites *attC*, on trouve aux deux extrémités deux séquences inversées et répétées de sept paires de bases désignées « core » et « core inverse ». Le core (GTTRRRY ; R : purine et Y : pyrimidine) est localisé à l'extrémité 3' du site *attC*, et le « core inverse », de séquence complémentaire RYYAAC, à l'extrémité 5' (Fig. 2). Plusieurs cassettes peuvent exister en tandem sur un même intégron et entraîner ainsi pour la bactérie qui l'héberge une résistance en bloc à différentes familles d'antibiotiques, jusqu'à huit cassettes de résistance ont été décrites sur un même intégron [17]. À l'opposé, un intégron In0 ne contenant aucune cassette a été mis en évidence chez *Pseudomonas aeruginosa* [18]. La plateforme fonctionnelle d'un intégron est constituée d'un gène *intI*, codant une intégrase, du site *attI*, qui est un site spécifique de recombinaison et d'un promoteur Pc (Fig. 1) [19,20]. L'intégron lui-même est une structure immobile, portée par des plasmides, des transposons ou plus rarement sur le chromosome des bactéries. Il a été démontré que les gènes mobiles de résistance portés par les plasmides, sont retrouvés chez les bactéries présentes dans le tube digestif et connues pour être les principaux véhicules du transfert des gènes de résistance. Ces circonstances favorisent le transfert rapide du matériel génétique entre bactéries [21]. La diffusion de la résistance aux bêta-lactamines par transfert de plasmides codant pour les bêta-lactamases à spectre élargi est un exemple hospitalier de dissémination de la résistance. L'augmentation des résistances bactériennes aux antibiotiques doit être plus ancienne que la synthèse des antibiotiques dont la découverte fait augmenter la consommation avec un développement simultané des résistances bactériennes [22]. Depuis le début des années 2000, les alertes à la diffusion d'*Entérobactéries* BLSE se sont multipliées. La pression de sélection exercée par des carbapénèmes en réponse aux résistances au C3G entraîne l'apparition de BGN carbapénèmes-résistants. De plus, à la différence des cocci à Gram positif, aucune nouvelle famille d'antibiotiques actifs sur les BGN n'a été mise sur le marché ces 25 dernières années. Les actions visant à réduire la pression de sélection par les antibiotiques ont fait l'objet de recommandations spécifiques, édictées par l'agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale dans le guide : «Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital en Algérie en aout 1996 (ANDEM) [23]. L'association de résistances dans une même bactérie devait conduire à une réduction globale de volumineux antibiotiques, plutôt qu'à la substitution d'une famille antibiotique par une autre. Dans notre étude le personnel du service de réanimation médicale du CHU de Batna se trouve devant une enquête inattendue, on rapporte un ratio charge en soins du personnel inadéquat par rapport à la pratique lourde du dépistage, puisqu'il s'agit de faire trois prélèvements pour chaque patient à l'admission poursuivi en cours de séjour, pour augmenter la sensibilité du nombre des porteurs. Pour le même personnel, c'est un travail en plus vu la

charge des malades grabataires. Pour réaliser cette étude, il a fallu d'abord expliquer aux personnels médicaux et paramédicaux l'intérêt du dépistage, l'intérêt de l'identification des BMR dans les prélèvements et la prise en charge des malades avant que l'infection ne se déclare.

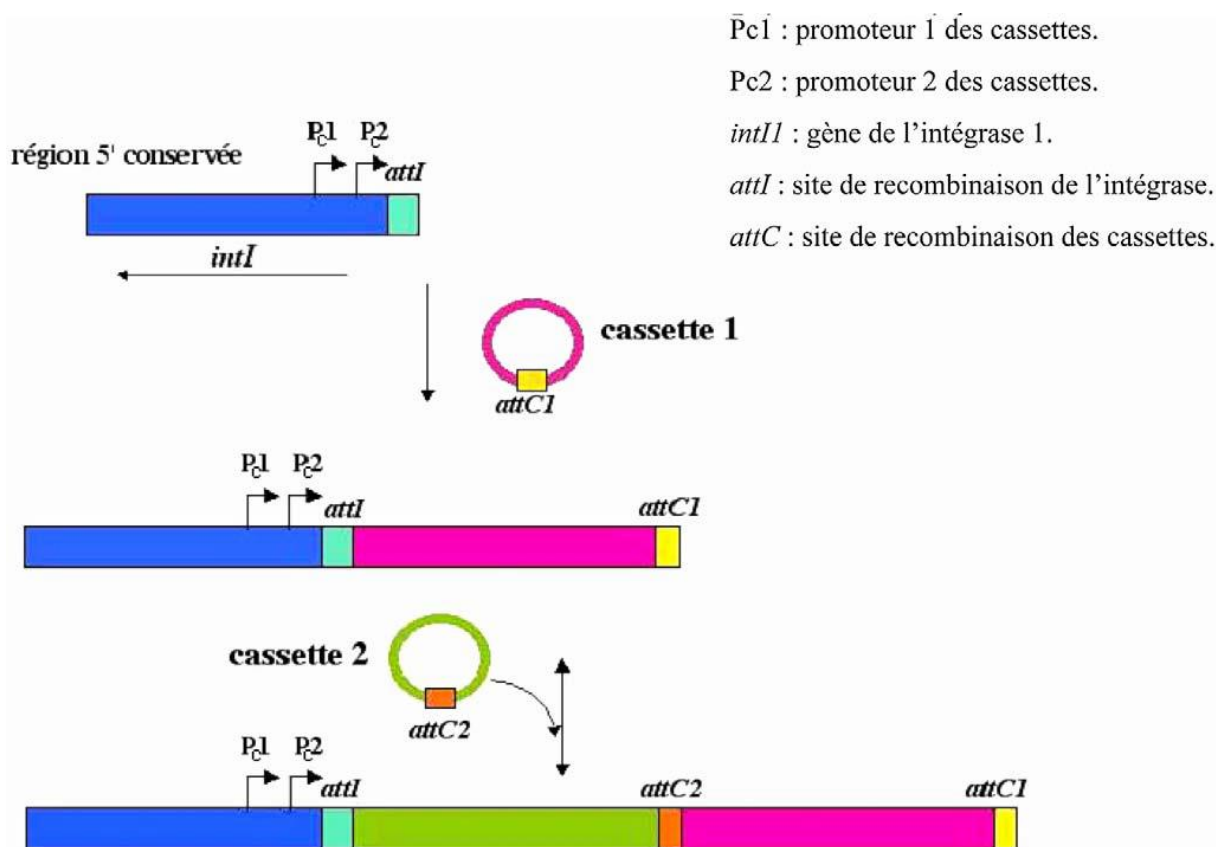


Fig.1. Structure des intégrons

Source : M-C. Ploy et co l[3].

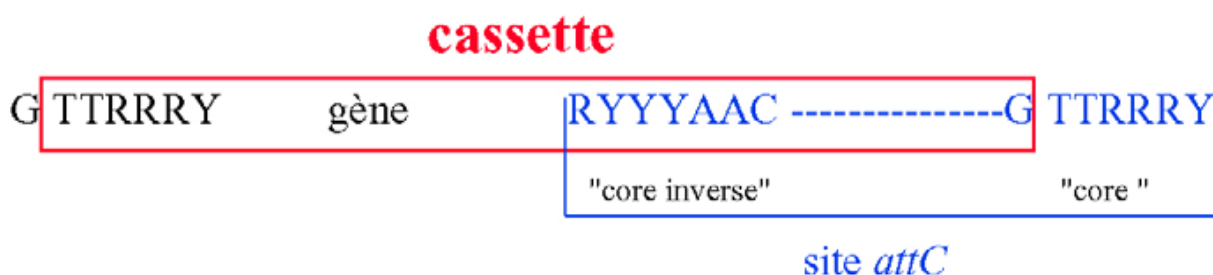


Fig. 2. Structure d'une cassette

Source : Rowe-Magnus DA et col [2].

L'application des mesures visant à contrôler les infections induit une augmentation importante de la charge en soins. Ce n'est que depuis une dizaine d'années que s'est manifestée une réelle prise de conscience de l'importance et de la lutte contre les infections nosocomiales essentiellement au

niveau du service de réanimation [24]. Les difficultés thérapeutiques qu'elles entraînent, la morbidité et des coûts qui leurs sont associées élargissent dans certains cas à l'ensemble de l'hôpital le programme de surveillance [25]. L'organisation mondiale de la santé a préconisé la standardisation de l'antibiogramme à l'échelle internationale selon les normes CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) et la saisie des résultats afin que ces derniers soient exploités de manière uniforme par un logiciel le WHONET qui permettra aux laboratoires de communiquer et d'exploiter leurs résultats des antibiogrammes sur le réseau OMS et selon le même langage, ce réseau est mené par l'institut Pasteur d'Algérie, qui permet la surveillance des BMR. Batna, comme d'autres laboratoires de Microbiologie à travers le territoire algérien, fait partie du réseau de surveillance. Il assure le suivi continu de l'évolution de la résistance et il participe à la formation médicale continue.

II- Les objectifs :

1-les objectifs principaux:

1.1-Evaluer l'intérêt potentiel du dépistage des BMR à l'admission aussi bien au cours d'hospitalisation dans la prise en charge des patients en réanimation médicale.

1.2- Définir le taux d'importation et le taux d'acquisition qui permettra de mieux évaluer les facteurs de risque de portage de BMR.

1.3-Minimiser la fréquence des infections nosocomiales à BMR

1.4-Initier aux techniques de biologie moléculaire

2- L'objectif secondaire :

Initier aux techniques de biologie moléculaire selon la disponibilité du service d'accueil à la recherche des bêta-lactamases pour avoir un aperçu sur la prédominance des enzymes en cause.

III-Connaissances actuelles :

1- Les infections liées aux soins :

On appelle infection liée aux soins ou infection nosocomiale (IN) du grec *nosos*, «maladie», et *komeîn*, «soigner » ou infection hospitalière est une infection contractée lors d'un séjour dans un établissement de santé. Une infection identifiée est considérée comme nosocomiale si elle apparaît au moins 48 heures après l'entrée dans l'établissement. Ce délai est étendu à 30 jours lorsque l'infection a lieu à l'endroit où une opération chirurgicale a été réalisée, et est porté à 1 an en cas de pose de matériel étranger : prothèse, valve cardiaque, stimulateur cardiaque ... Le traitement fait appel à des antibiotiques et la prévention repose sur les mesures d'hygiène hospitalière, l'hygiène des mains, le port de blouse, gant ou de masque par le personnel, les équipements stériles lors des opérations chirurgicales [26]. Les infections à BMR représentent donc un préjudice majeur pour les

patients et pourraient à l'avenir avoir plus de conséquences médico-légales [27]. L'isolement des BMR dans une institution est un marqueur du taux des infections nosocomiales en général.

La diminution de leur incidence pourrait ainsi être un indicateur simple de la qualité des soins prodigués aux patients. Le service de réanimation est un épice de la résistance aux antibiotiques. La réanimation restera la discipline médicale où les infections nosocomiales sont les plus fréquentes. Cette situation est évidemment due à la fréquence d'utilisation des dispositifs invasifs, de la réduction des défenses associées à l'immunodépression relative secondaire à la pathologie, de la fréquence croissante avec le vieillissement de la population, des pathologies chroniques associées et des traumatismes secondaires aux accidents de la circulation. Les réanimateurs travaillent depuis longtemps et continuent de travailler activement sur les problèmes posés par ces infections et sur les meilleures méthodes de leur prévention.

1.1- Les infections d'origine endogène:

Le malade s'infecte avec ses propres germes, à la faveur d'un acte invasif en raison d'une fragilité particulière. Nous citons quelques exemples de la méthode de contamination des malades porteurs de dispositifs invasifs :

- Un patient sous respiration artificielle peut faire une pneumonie, due à un germe provenant de son propre tube digestif, et qui a pu " remonter " jusqu'aux voies respiratoires
- Un patient porteur d'une sonde urinaire peut développer une infection urinaire avec des germes de son propre tube digestif remontés le long de la sonde.
- Les germes de l'intestin grêle ou du côlon peuvent disséminer lors de l'incision de l'organe au cours d'une intervention chirurgicale et déclencher une infection postopératoire.

1.2- Les infections d'origine exogène : Il peut s'agir :

- des infections croisées, transmises d'un malade à l'autre par les mains ou les instruments de travail du personnel médical ou paramédical (c'est le mode de transmission le plus fréquent parmi les infections d'origine exogène).
- des infections provoquées par les germes du personnel et aussi par les visiteurs.
- des infections liées à la contamination de l'environnement hospitalier (eau, air, matériel, alimentation...). C'est à ce mode de contamination que s'appliquent les mesures de prévention traditionnelles (hygiène des mains, procédures de stérilisation et sécurité de l'environnement).

La persistance des infections nosocomiales (IN) dans les unités de soins intensifs (USI), les services de chirurgie lourde et les unités de grands brûlés est liée à un ensemble de facteurs, parmi lesquels l'association des procédures invasives et les résistances aux antibiotiques des pathogènes, qui tiennent un rang majeur [28]. D'autres facteurs favorisant l'infection nosocomiale (IN) sont

reconnus chez les patients, en particulier les pathologies sous-jacentes sévères, l'exposition à des contaminations par des agents bactériens opportunistes, l'immunodépression et l'exposition à des contaminations par des agents bactériens opportunistes de l'environnement, tant qu'à l'évolution des espèces et après l'emploi massif des antibiotiques.

1.3- Les conséquences des infections liées aux soins :

En réanimation médicale, les BMR se substituent aux bactéries sensibles dans les infections nosocomiales, à l'exception notable des situations endémo-épidémiques à SARM où elles s'additionnent. L'augmentation d'au moins 10 jours de la durée moyenne de séjour, habituellement rapportée, est attribuée à la gravité de l'état des patients et à la difficulté à les transférer

L'application des mesures visant à contrôler ces infections, induit une augmentation importante de la charge en soins. Il en résulte un sous-effectif relatif en personnel qui pérennise les situations endémo-épidémiques. La séquence résistance-prescription-pression de sélection peut aboutir à la sélection de bactéries totalement résistantes appelées bactéries hautement résistantes (BHR) ; comme les *Entérocoques* résistants à la vancomycine et les *Entérobactéries* résistantes aux carbapénèmes. Cette situation, identifiée dans les services de réanimation, se propage vers les autres unités de soins dans et hors de l'institution hospitalière. La maîtrise de l'antibiothérapie et son évaluation devrait permettre de freiner le développement des résistances multiples.

Tableau 1: Principales bactéries agents d'infections nosocomiales: Source Brun-Buisson [9]

Bactéries reconnues	
GRAM (+)	GRAM (-)
<p><i>Staphylocoque doré</i> : plaies, infections osseuses, septicémies, endocardites, médiastinites</p> <p><i>Streptocoque</i> du groupe A : Plaies, brûlures, septicémies</p> <p><i>Clostridium difficile</i> : Colite pseudomembraneuse</p>	<p><i>Escherichia coli</i> et Groupe KES : Infection urinaire, plaies, abcès, pneumopathies, septicémies, méningites néonatales</p> <p><i>Salmonella</i> spp: septicémies et méningites néonatales</p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i> et <i>Acinetobacter baumannii</i> Infections urinaires, pneumopathies, plaies septicémies.</p> <p>Anaérobies : chirurgie abdominale,</p>
Bactéries émergentes	
GRAM (+)	GRAM (-)
<p><i>Staphylocoques</i> à coagulase négative : Infection sur prothèse, médiastinites péricardites, endocardites, septicémies (KT)</p> <p><i>Entérocoques</i> : septicémies</p>	<p><i>Légionnelle pneumophila</i> : pneumopathies</p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i> : Septicémies, plaies, pneumopathie, infections urinaires</p>

Ce tableau énumère les principales bactéries reconnues responsables des infections nosocomiales et les bactéries émergentes. Les pathogènes tiennent un rang majeur Source Brun-Buisson [29] (T.1).

2– Réservoirs des bactéries et transmission des BMR :

2.1- Réservoirs des bactéries:

Les réservoirs sont des patients porteurs (symptomatiques ou non, infectés ou colonisés). Certains sites infectés constituent des réservoirs importants, en particulier les urines (EBLSE et SARM) et les plaies (SARM). L'environnement immédiat d'un patient colonisé ou infecté peut être contaminé.

Tableau 2: Les réservoirs exogènes de l'environnement du malade: Source Salyers A.whitt [30]

Sites	Bacteries incriminées
Respirateurs Siphons des lavabos Robinets	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsielle pneumoniae</i>
Climatiseurs	<i>Légionnella pneumophila</i>
Douche : eau Pomme > 500 UFC/ml	<i>Légionnella pneumophila</i> <i>Pseudomonas spp</i>
Matelas	<i>Pseudomonas spp</i> <i>Acinetobacter, Salmonella</i>
Air 200 à 1000 UFC/ml	<i>Staphylocoques spp</i>
Surfaces Mur, sol, table, lit	<i>Staphylocoques spp</i>
Matériel médical Cathéters Drain, perfuseurs Stéthoscope	<i>Staphylocoques spp</i> <i>Entérobactéries</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Soluté désinfectant	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Animaux familiers	<i>Salmonella</i>

Les bactéries de l'environnement sont présentes sur le sol, dans l'eau, dans l'air, sur les particules de poussière, les particules inertes et dans la nourriture. La flore bactérienne des animaux qui nous entourent, nous est transmise par contact direct soit par un vecteur qui peut être un homme (sain ou malade), un objet un aliment, ou encore un arthropode.

2.2- Transmission des BMR :

Le non respect des précautions standards d'hygiène lors des soins facilite la transmission des BMR d'une personne à l'autre ou par contact avec son environnement contaminé. La transmission des

BMR à partir des patients porteurs est, dans la majorité des cas, manu-portée par le personnel médical ou paramédical, elle est liée à la fréquence des contacts avec les porteurs de BMR

Source : Haley R.W et al (tableau 4). La transmission peut se faire par des supports inertes contaminés (stéthoscopes ou brassards à tension, thermomètres) [31].

Tableau 3: Les réservoirs endogènes source: Salyers A.A, Whitt [30]

Flore	Normale	hospitalière
Peau, mains	<i>Staphylocoques</i> à coagulase négative (SCN) 10 ⁵ UFC/ml	<i>Staphylocoque</i> à coagulase négative et <i>Staphylocoque doré</i> résistants à l'oxacilline, <i>Entérobactéries</i> , <i>Pseudomonas</i> R aux ATB et aux antiseptiques
Bouche	Salive Anaérobies, Cocci : 10 ⁷ UFC/ml	Oropharynx + arbre trachéo -bronchique : <i>Entérobactéries</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Acinetobacter</i>
Rhinopharynx	<i>Streptocoques</i> , <i>Pneumocoque</i> , <i>Haemophilus</i> 30% St doré dans Les fosses nasales	
Flore colique	Anaérobies : 10 ¹² UFC/ml + <i>Entérobactéries</i>	<i>Entérobactéries</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Acinetobacter</i>
Flore vaginale	Bactéries à Gram+ + anaérobies, Quelques <i>entérobactéries</i>	

L'homme lui-même, ses propres bactéries sont normalement plus nombreuses que ses propres cellules, qu'il s'agisse des bactéries vivant sur la peau ou sur les muqueuses et en particulier de celles qui sont présentes au niveau de tube digestif. Certains travaux suggèrent qu'une charge en soins élevée dans l'unité (patients dépendants...) et/ou un ratio inadéquat personnel/patients admis joueraient un rôle important dans la transmission des BMR [32], alors qu'une organisation adaptée permettrait de contrôler des situations épidémiques [33, 34].

Tableau 4 : Les principaux sites de portage de BMR source : Haley R.W, Cushion N [31].

BMR	Sites de portage	Transmission croisée	Pression de sélection des antibiotiques	Contamination de l'environnement hospitalier
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline	++ nez, peau	+++	+	+
<i>Entérobactéries</i> productrices de BLSE	++ tube digestif	+++	+	-
<i>Entérocoque</i> résistant à la vancomycine	++ tube digestif	++	+	+
<i>Acinetobacter baumannii</i> résistant à la ticarcilline	++ oropharynx, peau tube digestif	++	+	+++
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant à la ceftazidime	+ oropharynx, tube digestif	+	+	++
<i>Entérobactéries</i> hyper productrices de céphalosporinases	++ tube digestif	+	+	+ -

En raison de leur potentiel pathogène élevé, de leur caractère commensal (portage cutané, pharyngé et digestif) qui favorise leur diffusion clonale et fait craindre leur dissémination dans la communauté, les BMR qui doivent faire l'objet, en priorité, de la mise en place d'un programme de lutte, sont incontestablement les SAMR et, selon les situations épidémiologiques locales, les EBLSE [35].

3. Particularités du dépistage des patients porteurs de BMR :

3.1-Détection des porteurs :

La stratégie de dépistage des patients porteurs de BMR permettra de les identifier, de limiter leur diffusion et de prendre les précautions d'isolements nécessaire afin d'éviter les [35] infections croisées et les épidémies à BMR. La détection des porteurs sains de BMR permet ainsi d'identifier précocement tous les patients réservoirs. En effet, parmi les porteurs de BMR, seuls 30 à 50 % vont s'infecter [35], si bien que, si le dépistage est uniquement réalisé à partir des patients infectés, plus de la moitié des patients porteurs et donc réservoirs ne sera pas identifiée, ce qui contribue à la

pérennité de l'épidémie. Par ailleurs, le délai entre colonisation et infection est en moyenne de 11 jours, stable quelle que soit la BMR en cause. L'acquisition de bactéries de l'environnement, le plus souvent des bactéries à Gram négatif à métabolisme oxydatif (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*) ont une grande capacité d'acquisition de nouveaux mécanismes de résistance. Elles survivent et se multiplient en milieu hospitalier, où elles sont favorisées par la pression de sélection qu'exercent les nombreux antibiotiques prescrits surtout en réanimation. À partir de l'environnement, elles vont coloniser les patients le plus souvent par les mains du personnel. Au préalable, la surveillance de l'écologie bactérienne du service est l'indicateur de référence à mettre en place. C'est une étape indispensable pour connaître les réservoirs et appliquer précocement les mesures d'isolement.

3.2-Objectif du dépistage :

3.2.1-Objectif collectif :

- Identifier les patients porteurs asymptomatiques
- Prendre les précautions complémentaires d'hygiène requises et leurs respects.

Ces vigilances sont nécessaires pour limiter la transmission croisée avec les BMR aux autres patients et le risque de diffusion épidémique.

3.2.2-Objectif individuel

Le dépistage du porteur est parfois nécessaire avant certains actes invasifs ou chirurgicaux afin de prévenir les infections associées aux soins.

3.2.3-Objectif proscrit :

Le dépistage systématique seul à l'entrée ne doit pas être envisagé comme une stratégie d'orientation thérapeutique en cas d'infection ultérieure à l'admission en raison du remaniement de la flore et du faible coût- efficacité de la méthode. Le dépistage ne doit pas être non plus effectué dans l'objectif médico-légal de détermination du caractère acquis ou importé d'une infection liée aux soins.

3.3-Fréquence de dépistage :

Pour tous les patients de services à risque élevé de transmission croisée, le dépistage se fait à l'admission et en cours d'hospitalisation par des prélèvements hebdomadaires systématiques. Par contre pour les patients à risque élevé de portage de BMR, il se fait à l'admission.

3.4- Les prélèvements à réaliser:

Les prélèvements sont réalisés si les patients sont en contact avec un patient porteur ou infecté à BMR ou bien lors d'une épidémie, dans ce cas le dépistage se fera à l'ensemble des patients.

3.5-Les sites anatomiques du dépistage :

Le dépistage suppose bien entendu de connaître les sites réservoirs, qui diffèrent selon les BMR. Le SAMR est trouvé principalement au niveau des cavités nasales, de la peau et des plaies. C'est donc à ce niveau qu'il faut le rechercher. La sensibilité de l'écouvillonnage nasal est de 80 % ; elle passe à 90 % en cas d'écouvillonnage nasal et périnéal [36]. Les EBLSE sont recherchées au niveau du tube digestif et sont détectées par écouvillonnage rectal [37]. Pour les autres BMR (*Acinetobacter*, *Pseudomonas*), les réservoirs sont nombreux, l'oropharynx, les bronches, la peau et autres.

4-Classe des BMR prioritaires et épidémiologie :

La surconsommation et le mauvais usage des antibiotiques qui se retrouvent dans tous les pays deviennent une préoccupation ces dernières années, ces facteurs augmentent la résistance aux antibiotiques. D'autres facteurs sont spécifiques aux pays en développement et sont généralement absents dans les pays développés. A titre d'illustration, la prescription des antibiotiques indiqués pour une maladie bactérienne exige un diagnostic précis. Dans plusieurs pays pauvres, les moyens d'un tel diagnostic sont tout simplement inexistantes. Dépourvus de moyens d'un diagnostic précis et face à un patient qui souffre, les médecins vont très souvent émettre une hypothèse raisonnée sur la cause de la maladie et prescrire un antibiotique qui cible plusieurs bactéries. Trop souvent, les malades ne sont pas informés des raisons pour lesquelles ils doivent aller au bout de leur traitement (bien qu'il ne s'agisse pas d'un défaut particulier aux pays en développement), une étude mexicaine a conclu que 60% des malades ne respectent pas la posologie prescrite [38]. Les pays en développement ont souvent un accès limité aux médicaments, et la mauvaise qualité des infrastructures entraîne parfois des approvisionnements erratiques. Quand bien même les médicaments seraient disponibles, les gens peuvent ne pas être en mesure de se les offrir, et être par conséquent obligés de s'approvisionner auprès des vendeurs non formés ou dans la rue. Une étude vietnamienne a conclu que 72% des achats de médicaments se font sans ordonnance [39]. Les antibiotiques vendus illégalement peuvent être contrefaits et ne contenir aucun principe actif; plus grave, ils peuvent parfois contenir une faible dose du principe actif qui est insuffisante pour tuer les bactéries mais suffisante pour qu'elles développent une résistance. La contrefaçon des médicaments représente 6 à 20% des ventes dont la majorité est constituée par des antibiotiques. Les causes de la résistance aux antibiotiques dans les pays développés est l'usage croissant des détergents antibactériens et les pressions exercées sur les médecins par les malades qui veulent qu'on leur prescrive des antibiotiques sans égard à leurs indications, elles s'appliquent également aux pays en développement. Avec les voyages à travers le monde, les bactéries résistantes aux antibiotiques ne sont plus confinées à leur pays d'origine [40]. En raison de leur potentiel pathogène

élevé, de leur caractère commensal (portage cutané, pharyngé et digestif) qui favorise la diffusion clonale et fait craindre le risque de dissémination dans la communauté, les BMR qui doivent faire l'objet en priorité de la mise en place d'un programme de lutte et de mesure de prévention à l'hôpital.

4.1-Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM) :

Il a dominé l'infection hospitalière, il se propage beaucoup plus par épidémie et il est de diffusion clonale. Le mécanisme principal de la résistance est la PLP 2a codée par le gène mec A (95% des SARM), ces SARM hospitaliers sont résistants à toutes les bêtalactamines et peuvent l'être aux aminosides, macrolides et fluoroquinolones. Les SARM sont principalement impliqués dans plusieurs infections. Le délai moyen d'acquisition d'une infection est d'environ 17 jours [41]. Des données issues de différents réseaux de surveillance montrent que le taux d'attaque pour 100 admis varie de 0,45 % à 1,05 % et que la proportion des SAMR au sein de l'espèce varie de 34 à 42 % [42].

4.2-Staphylococcus aureus de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides (GISA) :

En France, les premiers cas de GISA isolés chez des patients hospitalisés sont signalés en 1999, leur proportion parmi les SARM en France en 2000-2001 est de 2, 18%. La plupart des souches GISA sont issues de SARM résistant à la gentamicine. Leur mécanisme de résistance est la modification de la structure de la paroi cellulaire empêchant les glycopeptides d'atteindre leur cible.

4.3- Entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre étendu (EBLSE) :

Les enzymes, dénommées betalactamases à spectre élargi ou étendu (BLSE) ont été initialement découvertes chez les *Entérobactéries* dans la vieille Europe (Allemagne, France) avec l'émergence de la résistance aux C3G dans les années 1985 [43]. Il s'agit d'une ou plusieurs mutations ponctuelles responsables de la substitution d'acides aminés proches du site enzymatique entraînant une meilleure affinité pour les bêtalactamines dont les C3G ou encore l'acide clavulanique (inhibiteur compétitif). Selon la substitution, on parle de céfotaximase (CTX) ou encore de ceftazidimase (CAZ) [44]. Ces enzymes dérivées de « pénicillinases » TEM et SHV, sensibles à l'acide clavulanique (classeA) sont maintenant de distribution mondiale. Les dernières actuellement identifiées sont TEM-154 et SHV-75. Cependant, de nouvelles BLSE sont apparues en clinique dès les années 1990 mais ont depuis émergé dans de très nombreux pays [45-46] c'est le groupe CTX-M. Les autres BLSE, caractérisées par un haut niveau de résistance à la ceftazidime et parfois à l'aztréonam plutôt qu'au céfotaxime, ont une distribution moins large que le groupe CTX-M [47].

4.4- *Entérobactéries* résistantes aux bêtalactamines par hyperproduction de Céphalosporinase (EBCASE) :

De transmission verticale, elles ont un potentiel de diffusion clonale plus limité que celui des EBLSE, l'émergence des souches est plutôt favorisée par les traitements antibiotiques. Ces EBCASE ont occupé la scène pendant les années 1960 à 1985, à mesure que de nouvelles molécules étaient introduites en thérapeutique. Les *Entérobactéries* de groupe III (*Enterobacter* spp surtout) expriment dans près de la moitié une céphalosporinase inductible les rendant résistantes à toute les bêta-lactamines, sauf à l'imipénème [48]. Une céphalosporinase dérégulée (souche AmpC) était produite par 4,5 % des *Entérobactéries* en 2002 et 6,9 % en 1997 avec des grandes variations entre les pays [49].

4.5-*Entérobactéries* productrices de Carbapénémases :

Les *Entérobactéries* productrices de carbapénémases de type KPC ou GES (classe A) sont souvent multi résistantes avec la participation de plusieurs mécanismes de résistance enzymatique ou non. Aussi, leur appartenance aux bêtalactamases de la classe A ne garantit nullement la mise en évidence aisée d'une synergie entre une carbapénème et l'acide clavulanique. Les carbapénémases sont préférentiellement observées chez *Pseudomonas aeruginosa* (types IMP, VIM et oxa-48), ces enzymes sont maintenant plus fréquentes chez les *Entérobactéries* surtout les KPC. Enfin, les bactéries peuvent cumuler plusieurs mécanismes de résistance évoqués ci-dessus. Leur détection en pratique clinique apparaît aléatoire justifiant de plus en plus fréquemment le recours à l'approche moléculaire. OXA-48 est une bêtalactamase appartenant à la classe D d'Ambler qui est différente des autres carbapénémases, elle est décrite en 2004 en Turquie et a commencé à se répandre en Europe et au Moyen-Orient. Le gène bla-OXA-48 est localisé sur un transposon Tn1999 comportant deux séquences d'insertion identique IS1999 insertion [50]. Outre la séquence de l'IS1999 située en amont du gène bla-OXA-48, il a été montré qu'il était toujours tronqué par une séquence d'insertion IS1R, comme a été décrit initialement en Turquie et, plus récemment, au Liban et en Egypte [51]. D'autres carbapénémases de la classe A d'Ambler ont été largement diffusés dans le monde [52] (KPC), ces enzymes donnent des résistances phénotypiques peu élevées. Les taux de résistance aux carbapénèmes chez *K. pneumoniae* varient de 3,6 % pour les pneumopathies acquises sous ventilation à 10,8 % pour les infections liées aux cathéters veineux centraux [53]. A partir du même réseau de surveillance de la résistance bactérienne européen, le taux de prévalence de la résistance aux carbapénèmes chez *Klebsiella pneumoniae* variait en 2008 de 0 à 2 % dans la plupart des pays européens. Cependant quelques pays méditerranéens présentaient des taux variant de 9,7 à 36,6 %. En 2005, ces mêmes pays, sauf un, présentaient des taux < 1 %, voire nuls [54].

4.6- *Entérocoques résistants à la vancomycine* :

Apparition des premières souches en 1986 (UK) ,1987 (France). La fréquence d'*E.faecium* résistant à la vancomycine (VREF) est en augmentation en Europe depuis 2002. Le phénotype Van A est plus fréquent que le phénotype Van B. Le rôle des antibiotiques comme les C3G, la Vancomycine, l'Imipénème, les anti-anaérobies dont Métronidazole est important dans l'émergence des ERG. Les espèces les plus touchées sont *Enterococcus faecium* et plus rarement *Entérocooccus faecalis*. La détermination des phénotypes de résistance *van A*, *van B* et *van C* par la PCR en temps réelle est plus sensible et plus rapide que la culture [55]. Les souches de phénotypes Van A et Van B sont capables de diffuser sur un mode épidémique [55]. Certains pays du bassin méditerranéen présentaient des taux de prévalence supérieurs à 45 % en 2005 [55]. Aux Etats-Unis, le National Healthcare Safety Network des Centers for Diseases Control and Prevention publiait en 2006-2007 des taux de prévalence de la résistance à la vancomycine chez *E. faecium* de 80 % [56]. Aux Etats-Unis la 1^{ière} description de souches d'*Entérocoque* résistant à la vancomycine est (ERV) en 1989-90, où elles représentent en 2004 ; 28,5 % des souches d'*Entérocoques* responsables d'infections nosocomiales dans les services de réanimation [57]. Malgré leur faible fréquence actuelle en France et en Algérie, les ERV doivent faire l'objet d'une surveillance permettant de détecter et contrôler précocement les petites bouffées épidémiques. Les *Entérocoques* résistants aux glycopeptides (ERG) sont surtout responsables de colonisations digestives asymptomatiques, mais peuvent également être à l'origine d'infections dans environ 10 % des cas (infections urinaires, endocardites, bactériémies) [58].

4.7-*Pseudomonas aeruginosa multi résistant* :

Il évolue en petites épidémies. Le taux de colonisation des patients par *Pseudomonas aeruginosa* est accru par la durée d'hospitalisation, l'antibiothérapie et la diminution des défenses immunitaires [59]. *Pseudomonas aeruginosa* représentent 10 à 11 % des bactéries responsables d'infections nosocomiales. La résistance du *Pseudomonas aeruginosa* aux bêtalactamines est très évolutive. De nombreux types de BLSE ont été décrits chez *Pseudomonas aeruginosa*, notamment les BLSE. Elles sont représentées par les PER-1, PER-2, VEB-1, GES-1 et BEL-1 [60,61]. Elles constituent une nouvelle structure sur le plan moléculaire [62], elles sont inhibées par l'acide clavulanique et ont en général le même substrat que TEM et SHV. Elles sont très largement répandues au moins en Asie et en Turquie respectivement. Il résiste aux céphalosporines de troisième génération (C3G) par synthèse d'une bêtalactamase chromosomique hyper produite ou par BLSE, à l'imipénème par imperméabilité et aussi par les carbapénèmes CAZ R- IMI –R.

4.8-Acinetobacter baumannii multi-résistant (ABR) :

Acinetobacter baumannii est un pathogène émergent dans le monde entier, c'est une bactérie multi-résistante responsable d'importante augmentation de prévalence des infections nosocomiales. Il est aujourd'hui identifié également dans des conditions extrahospitalières qui lui confèrent une nouvelle place dans l'infection chez l'homme. Il est résistant à la déshydratation, les rayonnements UV, les désinfectants chimiques courants, et les détergents, le rendant extrêmement difficile à l'éradiquer. En milieu hospitalier le risque de patients infectés par *Acinetobacter baumannii* [63,64] multi-résistant augmente considérablement en particulier en soins intensifs. *Acinetobacter baumannii* possède des enzymes de type oxacillinase et une céphalosporinase non-inductible chromosomique AmpC. Les oxacillinases d'*Acinetobacter baumannii* appartiennent à l'OXA-51, groupe d'enzymes qui représente plus de 40 variantes de la séquence [65,66]. *Acinetobacter baumannii* résiste à l'imipénème par les carbapénèmes. On distingue les métallo-bétalactamases (carbapénémase classe B) qui sont IMP-like, VIM-2, et SIM-1 et les oxacillinases (carbapénémase classe D). Ces oxacillinases OXA-23, OXA-24/OXA-40 et OXA-58 [67] confèrent d'hydrolyse des carbapénèmes à des degrés variables dépendant de leur niveau d'expression. Ces enzymes n'hydrolysent que très peu les C3G. La carbapénémase la plus répandue est OXA-23[68].

5-Stratégies de prévention :

5.1-signalisation des porteurs :

« Elle doit être respectueuse du patient et aisément reconnue par l'ensemble du personnel du service » (texte des experts du jury de la Conférence de consensus en réanimation et en médecine d'urgence en 1996 à l'hôpital Villejuif Paris France [69]). Elle se fait au moyen d'un logo connu de tous au sein du service, non explicite pour le patient ou à sa famille. Cette signalisation est recommandée sur la porte de la chambre du patient, sur le dossier médical et infirmier, ainsi que sur les pancartes de surveillance. Le portage de BMR doit être mentionné clairement dans les comptes rendus d'hospitalisation et lors des transferts des patients vers d'autres services ; un contact téléphonique avant le transfert, permet de prévenir le service d'accueil avant l'arrivée du patient, afin de mieux organiser les mesures d'isolement.

5.2-isolement des porteurs :

a-Isolement géographique :

-Il repose sur l'hospitalisation de patients porteurs de BMR en chambre individuelle et vise à instituer une barrière physique autour des patients fortement disséminateurs de BMR.

-L'organisation du service doit être conçue pour faciliter l'application des mesures d'isolement technique.

- la signalisation.

-L'idéal est que le patient doit être hospitalisé dans une chambre individuelle et tout le matériel nécessaire aux soins du malade doit être présent dans cette même chambre, car même s'il est porteur uniquement d'EBLSE au niveau du tube digestif, il contamine son environnement. D'autres espèces peuvent émerger chez un même patient à la faveur d'une pression de sélection antibiotique. En cas d'impossibilité de chambre individuelle, il est raisonnable de penser que certaines situations contaminent plus l'environnement que d'autres [69]. Au mieux, un personnel spécifique s'occupe du patient, ce qui, en pratique, n'est jamais réalisable.

-l'organisation du travail notamment pour éviter l'interruption des soins.

-tout matériel ou déchet sortant de la chambre doit être décontaminé ou isolé dans un conditionnement étanche dans la chambre elle-même.

-à la sortie du patient, la chambre doit faire l'objet d'un ménage et d'une décontamination renforcée, chaque surface doit être soigneusement nettoyée puis décontaminée. Pour être acceptées, les mesures d'isolement technique doivent être expliquées au patient et à son entourage [70].

b-Isolement technique:

Il s'agit d'une série de mesures qui visent à interrompre la transmission croisée entre les patients. Tout malade hospitalisé en réanimation doit bénéficier d'un « isolement technique standard » qui repose sur l'hygiène des mains pour réduire la transmission manu- portée [71]. Cette hygiène des mains comporte le lavage et le port de gants à usage unique lors de tout contact avec le malade ou son environnement.

5.3-Déclaration:

Le clinicien doit être informé par le biologiste du caractère multi résistant de la bactérie par une notification rapide et claire. Les patients porteurs de BMR doivent être signalés de façon systématique dans le service (pictogramme) et le portage de BMR doit être mentionné sur le dossier médical pour une éventuelle prise en charge. En cas de transfert du patient ou d'une hospitalisation ultérieure, il faut avertir l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière et le CLIN.

5.4-Rôle central du laboratoire pour la détection des BMR :

Le laboratoire de bactériologie doit avoir tous les moyens de dépistage phénotypiques pour identifier les phénotypes de résistance nouveaux ou émergents et être au contact avec les centres de référence pour confirmer l'identification, la résistance et le gène de résistance en cause. Le laboratoire doit identifier les épidémies et évaluer les mesures de contrôle. L'expertise bactériologique est nécessaire à la maîtrise de la diffusion des BMR. Trois raisons confèrent une priorité aux BMR:

- Le caractère commensal des espèces bactériennes concernées et leur rôle en infectiologie communautaire

-la dissémination des souches multi-résistantes dans la communauté

-la fréquence dans le monde quelque soit le pays et l'émergence de SARM qui est liée à l'expansion des clones de SARM décrits comme ayant une diffusion internationale.

6-Caractéristiques des principales BMR :

Dans le monde, 1 malade sur 1000 meurt d'infection nosocomiale [72], 5% des patients en souffrent, le taux de prévalence du portage de BMR est de 0,6% en 2002, l'incidence d'isolement des SAMR de 2001 à 2003 est entre 34% et 42% [73]. Au CHU de Annaba [74] lors d'une enquête épidémiologique en septembre et octobre 2000 la prévalence des infections nosocomiales est de 22, 45% et c'est le service de réanimation qui domine de 53% par rapport aux services de chirurgie 25 % et de médecine 22 %. Si on se réfère à l'enquête épidémiologique au CHU d'Alger (Bab el oued), la prévalence de l'infection nosocomiale est de 14, 5% [75]. Selon le réseau de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques (AARN) et lors du 9^{ème} Rapport d'évaluation entre septembre 2006 à août 2007 [76], l'évolution des BMR par service:

Tableau 5 : évaluation des BMR par spécialité 2006/2007 [source AARN 76].

Services	Fréquence (%)
Réanimation	31,5
Médecines	27,3
Hématologie-Oncologie	29,6
Autres	11.6
Total	100

Selon 9^{ème} rapport du réseau de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques et entre septembre 2006 à décembre 2007[77], les BMR sont plus fréquentes en réanimation médicale.

Tableau 6 : évaluation des BMR par Services 2007/2008 [source AARN 77].

Services	Effectif	Fréquence (%)
Réanimation	487	23.3
Médecines	1058	50.4
Chirurgies	406	19.3
Urgences	147	2
Autres	366	5
Total	2462	100

Selon 9^{ème} rapport du réseau de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques et entre septembre 2006 à décembre 2007 [76], les BMR sont plus fréquentes en réanimation médicale. Le taux de consommation des antibiotiques (ATB) est un indicateur de surveillance des infections nosocomiales (IN). Une enquête a ciblé la période du 01 janvier 2004 au 31 décembre 2006 par le réseau algérien de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques septembre 2006 à août 2007[76]. Les données de cette enquête sont converties en dose définie journalière(DDJ) et reportées à 1000 jours d'hospitalisation. Le plus grand nombre de prescription d'antibiotiques est observé au CHU Hussein Dey, la valeur de 2000 DDJ par 1000 journées d'hospitalisation en 2004, 1700 DDJ par 1000 journées d'hospitalisation en 2005 et 1400 DDJ par 1000 journées d'hospitalisation en 2006, par rapport au CHU de Constantine où la valeur est de 800 DDJ par 1000 journées d'hospitalisation en 2004, 700 DDJ par 1000 journées d'hospitalisation en 2005 et 650 DDJ par 1000 journées d'hospitalisation en 2006. La consommation par groupe de molécules d'antibiotiques, selon l'enquête du réseau de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques entre septembre 2006 à août 2007 et qui a ciblé la période du 01 janvier 2004 au 31 décembre 2006 concerne les pénicillines à large spectre qui sont les plus utilisées (400 DDJ) par 1000 journées d'hospitalisation.

Taux de prévalence de BMR en Algérie est dans le monde : Source AARN/

-La situation de l'Algérie en matière de BMR dans le monde en 2006 selon l'enquête du réseau de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques est la suivante: L'Algérie, Espagne, France entre 25%- 50%, Maroc, Portugal entre 10%-20% et Italie entre 5%-10 %.

-Selon le réseau de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques entre septembre

2006 à août 2007 [76] et septembre 2007 à décembre 2008 [77].

-La fréquence des BMR est de 23.1% en 2006/2007 par rapport aux non BMR qui est de 76.8%.

La fréquence des BMR est de 24.71% en 2007/2008 par rapport aux non BMR qui est de 75.28% :

6.1-SAMR:

Staphylococcus aureus est incontestablement l'espèce la plus virulente, puisqu'elle produit un nombre important de toxines et d'enzymes. *Staphylococcus aureus* peut être à l'origine de pathologies nombreuses et variées, allant du simple panaris, jusqu'aux infections les plus sévères comme les septicémies, les endocardites, les pneumopathies, les cellulites et les infections ostéo-articulaires, dont le pronostic peut être très réservé [78]. L'introduction de la méticilline en 1959 dans le traitement des infections à *Staphylococcus aureus* rapidement résistants à la pénicilline a soulevé un immense espoir. Mais à peine un an plus tard, les premières souches *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SAMR) sont apparues dans un hôpital de Grande-Bretagne due à la transmission manu- portée. Les SAMR ont été rapidement des bactéries multi résistantes car la résistance à la méticilline était associée la résistance à la streptomycine, à la tétracycline et aux sulfamides. Au fil des années, s'est ajoutée la résistance aux macrolides, au chloramphénicol, aux aminosides et aux fluoroquinolones, voire à la vancomycine. Au cours des dix dernières années, l'épidémiologie de SARM dans la communauté a changé. Des souches au profil de résistance particulière ont été décrites pour la première fois en 1999 aux Etats -Unis provoquant des pneumopathies nécrosantes avec un sepsis sévère, dans des populations sans aucun facteur de risque. De telles souches ont également été identifiées en France chez des enfants et chez des adultes jeunes, provoquant essentiellement des infections cutanées, parfois des pneumopathies nécrosantes [79]. Certaines de ces souches communautaires lorsqu'elles sont responsables de pneumonies nécrosantes, produisent une toxine extrêmement virulente, la leucocidine de Pantone-Valentine [80]. Cette toxine est responsable de la nécrose tissulaire [81], de myosite, des infections invasives sévères par lésions des pores des membranes cellulaires [82]. Les SARM communautaires ne sont pas toujours multi résistantes comme le sont les souches hospitalières. L'isolement des SAMR dans la communauté, génétiquement différents des SARM hospitaliers et survenant chez des patients jeunes sans facteur de risque, est actuellement un phénomène émergent clairement établi par de nombreuses publications internationales [83]. Cette émergence, qui représente un nouveau challenge pour les professionnels de santé, est lourde du point de vue conséquence diagnostique et traitement. Afin d'évaluer la prévalence du portage de ces souches et de déterminer les caractéristiques des populations touchées, des études épidémiologiques sont mises en place, certaines ont été déjà publiées [84].

Elles permettent l'élaboration de recommandations, d'une part pour la prise en charge thérapeutique et d'autre part pour la prévention de la diffusion.

6.1.1- Habitat et mode de transmission :

Staphylococcus aureus est un germe ubiquitaire, retrouvé dans le sol, l'air et l'eau. C'est un commensal de la peau et des muqueuses de l'homme. On le trouve à l'état normal dans l'oropharynx, les fosses nasales, dans les selles, au niveau du périnée ou des aisselles. En milieu hospitalier, un malade peut développer une infection à partir des bactéries de sa propre flore ou être contaminé par transmission manu portée à l'occasion d'un contact selon le réservoir exogène ou endogène [85].

6.1.2-Etude épidémiologique :

-Selon le réseau de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques et lors du neuvième rapport d'évaluation entre septembre 2006 à août 2007 [76]. Les SAMR représentent globalement 37,5% des souches de *Staphylococcus aureus* rapportées (n=653), les données retenues étant celles de 8 laboratoires –membres. Selon le réseau de surveillance des bactéries aux antibiotiques et lors du dixième rapport d'évaluation entre septembre 2007 à août 2008 [77]. SAMR représentent globalement 35,2% des souches de *Staphylococcus aureus* rapportées (n=2438), les données retenues étant celles de 16 laboratoires –membres. Chez les patients hospitalisés, les SARM représentent 57 % des isolats des *Staphylococcus aureus* (n=1718).

6.1.3-Étude bactériologique :

Ce sont des cocci à Gram positif, sphériques de 0,8 à 1 µg de diamètre, regroupés en diplocoques ou en petits amas ayant la forme de tétrades ou de grappe de raisin. Ils sont immobiles, non sporulés, habituellement sans capsules. Ils sont non exigeants et ils cultivent facilement sur des milieux ordinaires en 18 à 24 heures en aérobiose comme en anaérobiose, à la température de 37°C et à un pH de 7,5. Ils se multiplient sur des milieux hyper salés de 5 à 10 % de Na Cl. Ils tolèrent de grandes variations de conditions de croissance. Ils produisent beaucoup d'enzymes comme la coagulase, la désoxyribonucléase (DNA ase). Ces enzymes caractérisent le mieux ces espèces et sont faciles à mettre en évidence au laboratoire [86].

6.1.3.1- Les milieux chromogènes de dépistage :

- Le nouveau milieu chromogène *Staphylococcus aureus* ID permet l'identification directe du *Staphylococcus aureus* et l'isolement sélectif du genre *Staphylococcus*. Cette identification repose sur le principe de la coloration verte spontanée des colonies productrices d' α -glucosidase. C'est un test rapide qui permet de différencier des cultures mixtes grâce à la présence d'un deuxième substrat [87]. Il oriente l'identification vers d'autres *Staphylococcus* comme *Staphylococcus Epidermidis* (colonies blanches), *Staphylococcus saprophyticus* (colonies roses), *Staphylococcus xylosum*

(colonies mauves) et inhibe les autres bactéries à Gram positif et à Gram négatif.

- le milieu chromogène MRSA ID est un nouveau milieu chromogène pour la recherche et l'identification définitive des SAMR en 18–24 heures. L'identification est plus rapide par la coloration des colonies vertes après la lecture entre 18 et 24 heures d'incubation. Le mélange sélectif permet d'inhiber la plupart des bactéries n'appartenant pas au genre *Staphylococcus* [87], ainsi le milieu de Brillance MRSA2 donne les colonies SAMR de couleur verte, le milieu Chrom ID MRSA donne les colonies SAMR de couleur bleue [87].

6.1.3.2-Antibiogramme et mécanismes de résistance aux bêtalactamines:

Plusieurs phénotypes de résistance apparaissent sur l'antibiogramme standard :

Staphylococcus aureus producteur de pénicillinase, dans ce cas le diamètre de la pénicilline est inférieur à 27 mm (CA-SFM). *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ; cette résistance est liée au gène *mec A* et peut être soit homogène, toute la population du *staphylocoque* exprime la résistance à la méticilline ou soit hétérogène, une faible proportion de la population exprime la résistance à la méticilline. La résistance du *staphylocoque* aux isoxazolyl pénicillines (oxacilline) est recherchée à l'aide d'un disque de céfoxitine (30 µg) dans les conditions standards de l'antibiogramme [88] [89].

6.1.3.3-Les méthodes génotypiques :

- **le gène *mec A*** [90] [91] [92]: SAMR naît après avoir acquis un élément génétique de type cassette appelé SCC *mec* (staphylococcal cassette chromosome *mec*), il s'agit d'un fragment d'ADN de 21 à 67 kb qui s'intègre dans le chromosome du *Staphylocoque* à un site unique (*attB_{sc}*) SCC *mec* est un élément génétique original. Pour son intégration chromosomique SCC *mec* porte deux régions spécifiques *ccrA* et *ccrB* (cassette chromosome recombinase A et B. Il existe quatre classes de complexes *mec* (A à D) et on ne retrouve que les classes A et B chez *Staphylococcus aureus*. Ces complexes contiennent le gène *mec A*. En effet, *mec A* permet la production de la PLP 2a (protéine de liaison pénicilline 2a) une transpeptidase qui catalyse la formation de ponts dans le peptidoglycane de la paroi bactérienne. L'expression de la PLP2a rend les SAMR résistants aux bêtalactamines car ils ne peuvent pas inhiber l'action de la PLP à cause de leur faible affinité pour la PLP2a. Il existe plusieurs types de SCC *mec* :

-Le type 1 : qui s'est disséminé à partir des premières souches et ne contient que le gène *mecA*.

-Les types II et III : sont devenus dominants dans les années 1980, et contiennent plusieurs gènes de résistance aux antibiotiques d'où le phénotype de résistance associé aux fluoroquinolones, macrolides, kanamycine et tobramycine. Une étude réalisée à Constantine entre 2005 et 2007 montre que 50% des SARM hébergent la SCC *mec* type IV et que 43,75 % hébergent la SCC *mec* type V [93].

On a décrit récemment un type IV qui résulte d'une nouvelle combinaison d'un complexe *ccr* de type 2 et d'un complexe *mec* de classes B, et qui est retrouvé chez les différentes souches de CA-MRSA (community- acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) isolées dans le monde. Cet élément ne contient pas d'autres gènes de résistance que le *mec A*, ce qui explique que les CA-MRSA sont largement sensibles aux antibiotiques autres que les bêtalactamines. Cette étude a été confirmée lors de la session de la RICAI 2011 par la présence du gène *mec B*.

6.1.3.4-Recherches complémentaires:

6.1.3.4.1- La PLP 2a [94]. [95] :

Les SAMR hébergeant le gène *mec A* codent pour la PLP2a additionnelle, protéine de faible affinité à la pénicilline responsable de la résistance intrinsèque à toutes les bêtalactamines. La recherche de la PLP2a doit se faire devant toute infection sévère à staphylocoque spp résistant à l'oxacilline et la céfoxitine au niveau de l'antibiogramme. Les particules de latex sensibilisées par un anticorps monoclonal dirigé contre la PLP2a vont réagir après extraction spécifiquement avec SAMR entraînant l'apparition d'une agglutination visible à l'œil nu. Les SAMS n'agglutinent pas avec les particules de latex.

6.1.3.4.2-Test de diffusion du disque de céfoxitine :

La résistance du *Staphylococcus* aux isoxazolyl pénicillines (oxacilline) est recherchée à l'aide d'un disque de céfoxitine (30µg) dans les conditions standards de l'antibiogramme. La lecture du diamètre d'inhibition doit se faire avec le pied à coulisse, s'il est supérieur à 21 mm la souche est dite sensible et à inférieur à 20 elle est dite résistante. La présence du disque de céfoxitine sur l'antibiogramme permet la détection des souches SAMR y compris des hétéros résistantes. Devant tout problème d'interprétation, faire une confirmation par le screening test.

6.1.3.4.3-Screening test à l'oxacilline pour *Staphylococcus aureus* [95] :

Il consiste à réaliser des dilutions d'antibiotiques en milieu gélosé, et à tester sur ces milieux la culture de la souche. Le choix des concentrations d'antibiotiques est guidé par les valeurs critiques de CMI.

6.1.3.4.4-CMI par bandelette E-test :

Cette technique, utilise des bandelettes imprégnées d'un gradient de concentration d'antibiotiques, elle permet d'obtenir rapidement une détermination de la CMI, dans les mêmes conditions de l'antibiogramme standard. En routine, elle constitue une alternative acceptable à la méthode de référence. La technique d'ensemencement est identique à celle de l'antibiogramme. Il s'agit d'appliquer les bandelettes E-test imbibées d'antibiotiques à l'aide d'une pince stérile sur la surface de la gélose. Après une incubation de 18 H à 24H à 35°C la lecture de la valeur de la CMI

correspond à l'intersection des 2 ellipses [94].

6.1.3.4.5- CMI vis à vis de l'oxacilline en milieu solide :

La CMI à l'oxacilline doit être faite pour toutes les souches de *Staphylocoque* à coagulase négative présentant une résistance à l'oxacilline (diamètre de la céfoxitine inférieur à 21 mm). La technique se fait sur gélose Mueller Hinton additionnée de 2.% de Na cl. Il faut préparer la solution mère et la gamme de dilutions de l'antibiotique. Faire les CMI avec la souche de référence *Staphylococcus aureus* ATCC 29223. Les valeurs critiques pour l'oxacilline sont: 0,125 - 0,5 µg/ml [94].

6.1.3.5-Mode d'action et mécanismes de résistance enzymatique des aminosides :

Les aminosides inhibent la synthèse des protéines par fixation sur un constituant de la sous unité 30S, l'ARN ribosomal 16 s au niveau du site A. Cette fixation ne bloque pas la traduction, mais induit des erreurs dans le décodage des codons effectués par le ribosome et interactions altérées avec l'ARN de transfert et une lecture erronée de l'ARN messager. Ces protéines erronées endommagent la membrane cytoplasmique avec une accumulation irréversible des aminoglycosides et une saturation des ribosomes et mort cellulaire. La bactéricidie rapide des aminosides résulte de l'arrêt de la synthèse protéique et de la perte de l'intégrité membranaire. Un troisième phénomène évoqué serait une inhibition de la réplication d'ADN [96]. Le mécanisme le plus couramment rencontré de résistance aux aminoglycosides est inactivation enzymatique, qui est médiée par trois classes d'enzymes: acétyltransférases, Nucleotidyltransferases et phosphotransférases [97]. Ils sont ensuite divisés en sous-classes qui sont basées sur le site de la modification et le spectre de la résistance au sein de la classe d'antibiotiques. Les aminosides possèdent des groupements aminés et des groupements hydroxyles nécessaires à leur activité qui sont la cible de ces enzymes. Un seul aminoside peut être inactivé par plusieurs enzymes. Une seule enzyme peut inactiver plusieurs antibiotiques et une seule souche peut produire plusieurs enzymes.

- Les aminosides O-phosphotransférases (APH) : phosphorylation d'un groupement OH

- Les aminosides O-nucléotidytransférases (ANT) : nucléotidylation d'un groupement OH

-Les aminosides N-acétyltransférases (AAC): acétylation d'un groupement NH₂.

Les enzymes sont constitutives et intracellulaires, l'aminoside n'est modifié qu'après sa pénétration dans la cellule bactérienne et cette modification empêche sa fixation sur le ribosome qui est nécessaire à l'étape de pénétration. Le niveau de résistance qui en résulte varie selon la classe d'enzymes. Certaines enzymes n'ont été détectées que chez les cocci à Gram positif (APH 2") d'autres que chez les bacilles à Gram négatif (ANT 2"), (AAC3). Le déterminisme génétique de ces enzymes est souvent plasmidique, associé ou non à des transposons, ceci explique une dissémination parfois importante dans de nombreuses espèces. Cette dissémination peut également

être liée à l'existence d'intégrons, éléments portés par des transposons ou des plasmides et contenant un ou plusieurs gènes de résistance (cassettes) aux aminosides. Des gènes chromosomiques existent, mais ils souvent sont peu ou pas exprimés [96].

Tableau 7: fréquence de résistance des SAMR aux aminosides [Source : AARN 77]

	Kanamycine	Gentamicine	Amikacine
Effectifs (n)	2016	2177	2440
Souches résistantes	861	370	452
Fréquence de résistance (%)	42.16	16.9	18.2

n : total des souches

Tableau 8: fréquence de résistance des SAMR aux aminosides [Source : AARN 77]

	Kanamycine	Gentamicine	Amikacine
Malades hospitalisés (%)	47.5	21.2	23.5
Malades non hospitalisés (%)	3.06	4.5	7.1

6.1.3.6 - Mécanismes de résistance aux fluoroquinolones :

6.1.3.6 .1-Mode d'action :

Ces antibiotiques inhibent la réplication de l'ADN. Le transport intracellulaire est passif et rapide à travers le peptidoglycane des cocci à Gram positif, à l'intérieur de la bactérie il y'a un équilibre entre la pénétration des fluoroquinolones et la quantité rejetée par efflux actif. Après avoir pénétré à l'intérieur des cellules bactériennes par des protéines de perméabilité spécifique, leurs cibles est l'ADN gyrase qui est constituée de 2 sous-unités, la gyrase A et la gyrase B. Elles ont une action sur l'ADN bicaténaire par coupure transitoire des deux brins surenroulement négatif et refermeture. L'autre cible chez les Gram positif la topo-isomérase IV est constituée par deux sous-unités Par C et Par E. La fonction principale est la décaténation, séparation des copies d'ADN circulaires double brin. Ces deux cibles sont nécessaires à la réplication de l'ADN. Elles inhibent la décaténation et les gyrases en inhibant le surenroulement et de la refermeture de l'ADN. Il reste ouvert et lié aux enzymes [98].

6.1.3.6.2- Résistance aux quinolones :

La pénétration des fluoroquinolones est difficile à travers la paroi bactérienne. Le SARM résiste

naturellement aux quinolones de première génération. La modification de la cible est le phénomène le plus fréquent et entraîne une résistance croisée à toutes les fluoroquinolones. Le mécanisme par efflux est peu fréquent.

6.1.3.7-Mécanisme de résistance aux glycopeptides :

Les glycopeptides (vancomycine, et téicoplanine) ont un spectre étroit limité aux bactéries à Gram positif (principalement *Streptococcus*, *Entérocooccus* et *Staphylococcus*). Ce sont la vancomycine et la teichoplanine volumineuses molécules de haut poids moléculaire. Les glycopeptides ont une affinité pour les précurseurs du peptidoglycane comportant le dipeptide D-alanyl-D-alanine en inhibant la synthèse du peptidoglycane. De nouveaux glycopeptides semi-synthétiques l'oritavancine et la télavancine reliés structurellement à la vancomycine conservent une bonne activité sur *Entérocooccus* résistants à la vancomycine (VRE) et *Staphylococcus* intermédiaires ou résistants aux glycopeptides. La Dalbavancine est proche de la téicoplanine, elle conserve une bonne activité sur *Staphylococcus* de résistance intermédiaire aux glycopeptides, pas mieux que la téicoplanine vis-à-vis *Entérocooccus* résistants à la vancomycine et elle a une longue demi-vie (administration 1 fois/semaine) [98].

6.1.3.7.1 - Fréquence de la résistance aux glycopeptides des SAMR :

Il est important de souligner que de souches de Staphylocoques non sensible à la vancomycine et à la teichoplanine continuent être rapportées par certains laboratoires du réseau.

Tableau 9: fréquence de résistance des BMR aux groupes d'antibiotiques:[Source AARN7 7]

	Ofloxacine	Imipénème	Teicoplanine
Malades hospitalisés (%)	6.7	0.1	00
Malades non hospitalisés (%)	3.7	00	00

6.1.3.8- Mode d'action et mécanismes de résistance à la fosfomycine :

La fosfomycine est un antibiotique bactéricide, elle inhibe l'enzyme qui catalyse la première étape de la synthèse de la paroi bactérienne (enolpyruvyltransférase). Pour pénétrer à l'intérieur de la bactérie, elle utilise soit le système de transport constitutif, le L-glycérophosphate ou l'autre inductible, et qui est prédominant, l'hexose mono phosphate, ne fonctionnant qu'en présence d'un inducteur, le glucose-6-phosphate. Elle est responsable de l'incorporation du phosphoenolpyruvate à l'UDP (uridine diphosphonate), le N-acétylglucosamine ce qui aboutit à l'acide l'UDP acétylmuramique.

6.1.3.8.1 Mécanismes de résistance :

La synergie fosfomycine et bêtalactamine est aussi importante pour *Staphylococcus* méticillino-résistants que pour les *Staphylococcus* méticillino-sensibles. Le mécanisme de la synergie fosfomycine avec les bêtalactamines sur les *Staphylococcus* méticillino-résistants est actuellement connu. La fosfomycine réduit le taux des PLP inductibles, surtout la PLP 2a responsable de la résistance à la méticilline, en inhibant sa synthèse. Il n'y a pas de résistance croisée avec d'autres antibiotiques. Des souches "tolérantes» de *Staphylococcus* pourraient survenir dans des conditions d'inoculum fort ou de vitesse lente de croissance. Toutefois à ce jour, on n'a pas encore décrit ce phénomène avec la fosfomycine. Pour l'antibiogramme, on utilise des disques contenant 50 µg fosfomycine et 25 ou 50 µg de glucose-6-phosphate, et les milieux de culture (gélose de Müller-Hinton ou gélose nutritive) sont également supplémentés en glucose-6-phosphate. L'action de la fosfomycine est bactéricide sur *Staphylococcus*, et la bactéricidie est lente.

6.1.3.8.2-Epidémiologie de la résistance à la fosfomycine:

Selon le réseau de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques et le 11^{ème} rapport d'évaluation 2009 : 0,50 % des *Staphylococcus aureus* non SAMR (N=2) sur un total de 223 sont résistantes à la fosfomycine.

6.1.4-Particularités du dépistage des porteurs de SAMR :

Le portage nasal de *Staphylocoque doré* est un facteur de risque important d'infection par cette bactérie contrairement aux non porteurs et aux porteurs intermittents. L'objectif de P .O Verhoeven [99] et son équipe du laboratoire de bactériologie de Saint Etienne est d'identifié rapidement les porteurs persistants en quantifiant la charge nasale par PCR en temps réel. Il existe une très bonne corrélation entre la quantification par PCR en temps réel et la numération sur gélose. Le test a montré une bonne spécificité et une bonne sensibilité par rapport à la culture. La PCR offre la possibilité de dépister les porteurs en moins de 2 heures. Pour le criblage rapide de porteurs de SARM les milieux brillance MRSA2 et brillance chromoID MRSA montrent une performance, une spécificité, une sensibilité et une sélectivité très proche à partir de prélèvements de nez ce qu'a démontré A.M. Freydiere de l'hôpital de Lyon, lors d'une étude portant sur l'évaluation prospective du milieu de Brillance.

6.2-Acinetobacter baumannii:

Les bactéries classées dans le genre *Acinetobacter* jouent un rôle important dans la pathogénie des maladies humaines et *Acinetobacter baumannii* est l'espèce la plus souvent isolée [100, 101, 102, 103]. Toutefois, les souches *Acinetobacter baumannii* de la dernière décennie sont souvent multi résistantes [104].

Il vit largement dans le milieu naturel, dans le sol, l'eau, les eaux usées, et en particulier dans les établissements de soins de santé, c'est un commensal de la peau et les muqueuses de l'homme capable d'infections opportunistes, en particulier chez les sujets immunodéprimés, y compris la pneumonie, la méningite, septicémie et infection des voies urinaires [105, 106]. C'est en 1911 que la première infection nosocomiale fut décrite par Beijerinck [107]. Il est souvent rattaché au milieu hospitalier et à l'environnement, en particulier dans les unités de soins intensifs [108], dans lequel il est capable de survivre facilement pendant plusieurs jours même dans des conditions défavorables. Ce sont des personnes fragiles et appareillées qui sont les victimes de cette bactérie. Elles sont colonisées au niveau du tube digestif, des mains et de la gorge diffusant le germe sur leur passage. L'incidence des infections à *Acinetobacter spp* a considérablement augmenté durant les 30 dernières années, en particulier dans des unités de soins intensifs. Les facteurs de risque tels que l'instrumentation mécanique, la ventilation assistée, la chirurgie, le traitement par les antibiotiques à large spectre, et l'admission dans une unité de soins intensifs facilitent la colonisation du patient et de son environnement. Chez l'homme, *Acinetobacter spp* fait partie de la flore cutanée normale et ils sont fréquemment retrouvés dans les zones humides (aines, creux axillaires, espaces interdigitaux).selon une étude réalisée en Allemagne, la colonisation cutanéomuqueuse par *Acinetobacter* était de 43 % chez les individus sains non hospitalisés et de 75 % chez les malades hospitalisés *Acinetobacter baumannii* [109]. Dans une étude similaire le portage cutané chez l'homme sain a été estimé à 44% et le portage fécal chez l'homme sain a été estimé à 25 % avec une faible fréquence *Acinetobacter baumannii* de 0.5% [110]. Ces bactéries sont également isolées de la bouche, de la gorge, de la trachée, du nez, de la conjonctive.

6.2.1-Facteurs de pathogénicité :

Acinetobacter baumannii n'est pas connue pour produire des toxines diffusibles ou des cytolytines, cependant quelques facteurs de virulence ont été identifiés en comparant les génomes de souches sensibles avec ceux des souches multi résistantes. Ils ont identifié des gènes impliqués dans la biogenèse des pilis, dans l'absorption du fer et du métabolisme, la détection du quorum sensing et un système de sécrétion de type IV constituant le cadre de la virulence [111]. Les facteurs de pathogénicité sont de mieux en mieux connus. La production de slime (polysaccharides de surface) par *Acinetobacter spp* augmente la virulence d'autres bactéries comme *P. aeruginosa* ou *E coli*. Toutefois, la capsule pourrait rendre la surface des bactéries plus hydrophiles alors que les souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées de dispositifs médicaux (cathéters, sondes trachéales. sondes vésicales, prothèses...) [112] présentent une surface plus hydrophobe que les souches de la même espèce isolées d'individus sains.

L'hydrophobicité de surface d'un microorganisme est un facteur important pour expliquer l'attachement sur les divers polymères constitutifs des biomatériaux qui joue un rôle important dans la virulence. Certaines bactéries peuvent communiquer entre elles c'est le Quorum Sensing (QS) découvert récemment chez des bactéries marines bioluminescentes et qui a trouvé un intérêt aux yeux des scientifiques. Dans ce système, la communication dépend de la densité bactérienne dont dépendent certains mécanismes de régulation et repose sur la synthèse et la diffusion de bactéries à bactéries de petites molécules d'acylhomoserines lactone (AHLs). Quatre différents quorum sensing molécules signalés ont été retrouvés dans les isolats cliniques d'*Acinetobacter*, avec une activité stationnaire en phase stationnaire de croissance [113]. La production des AHLs est régulée par un gène *Abal*, qui semble être le seul gène régulateur de la formation du biofilm chez l'espèce *Acinetobacter baumannii* [114]. Chez *Pseudomonas aeruginosa* le QS amplifie et coordonne des gènes dits de virulence par activation de leurs transcriptions. Cette molécule diffuse librement dans le milieu et peut passer à travers la paroi et les membranes bactériennes. Lorsque la population est plus importante, la concentration en auto-inducteur augmente. A grande concentration, cet auto-inducteur forme un complexe de transcription présent normalement dans la bactérie. Le complexe facteur de transcription /molécule formé active un gène, ceci induit la production d'un signal qui confère à la population de nouvelles propriétés qui varient selon l'espèce de la bactérie, la nature de la molécule et le gène activé. En réponse au signal, les bactéries peuvent s'agréger en bio films ou bien coordonner la virulence d'espèces pathogènes. Le slime, produit au cours de la phase exponentielle de croissance, inhibe la migration des granulocytes neutrophiles et possède un pouvoir toxique pour ces cellules et empêche l'accès aux antibiotiques. Les souches hémolytiques produisent une phospholipase C qui hydrolyse la lécithine, la phosphatidyléthanolamine et la sphingomyéline qui sont cytotoxiques pour les leucocytes. L'accumulation de certaines protéines outer membrane (OMP) a été associée à la capacité de former des quantités importantes de biofilm [115], une association similaire a été trouvée entre le biofilm et l'expression de la bêta lactamase PER-1 [116]. À l'inverse, il n'existe pas de corrélation entre la résistance à la ciprofloxacine et la formation du bio film [117]. *Acinetobacter baumannii* adhère facilement aux cellules épithéliales bronchiques, ce qui semble se produire indépendamment des mécanismes nécessaires pour l'adhésion sur des surfaces cellulaires [118]. Il envahit l'apoptose des cellules eucaryotes [119], propriété attribuable à l'activité (Omp36) of OmpA. Le LPS d'*Acinetobacter baumannii* a été montré comme un puissant inducteur des cytokines dans les monocytes humains. Le pouvoir pathogène des *Acinetobacter* est faible que celui de *Entérobactéries* et de *Pseudomonas aeruginosa* et plus important que celui de *Stenotromonas*

maltophilia. Cette pathogénicité est due au slime (15%), au sidérophore, à la phospholipase (C) et le QS surtout en co-virulence s'il y'a infection mixte avec *Pseudomonas aeruginosa*.

6.2.2- Pathogénie chez l'homme:

Acinetobacter baumannii est responsable d'un large éventail d'infections nosocomiales graves et sévères [120,121]. Il a acquis des ilots de virulence en particulier chez les patients immunodéprimés. Il est incriminé au cours des infections sur cathéters avec risque et cette virulence s'exprime par des septicémies, des infections respiratoires et des pneumonies des patients sous ventilation assistée, des infections urinaires sur sonde et des infections cutanées (plaies) [122, 123, 124,125]. Des cas sporadiques de péritonite, d'endocardite, de méningite, d'ostéomyélite et d'arthrite ont également été rapportés. Les bactériémies sont retrouvées le plus fréquemment chez les patients immunodéprimés, leur répercussion clinique varie entre la bactériémie transitoire bénigne et le choc septique fulminant (25 à 30%) [126], *Acinetobacter baumannii* a un rôle prépondérant. Le foyer infectieux primaire, les brûlures sont les facteurs de risque. La méningite survient sous forme secondaire après un traumatisme crano-cérébral. Elle est souvent associée à la présence de shunts ventriculaires avec dérivation externe du liquide céphalo-rachidien. La désinfection et l'antisepsie sont de première importance dans la maîtrise des épidémies à *Acinetobacter baumannii*.

6.2.3- Etude épidémiologique:

Acinetobacter baumannii n'est que rarement rencontré au niveau de la peau. Il joue un rôle important dans les infections nosocomiales. La transmission manu portée semble avoir une importance majeure dans la dissémination des infections nosocomiales. Durant ces dernières années, *Acinetobacter spp* est devenu un genre à problème dans différents pays, aux Etats-Unis ainsi que dans d'autres pays comme la France, l'Allemagne l'Angleterre et l'Algérie. C'est un pathogène nosocomial qui présente souvent une multi résistance aux antibiotiques. La fréquence des infections nosocomiales causées par ces germes a augmenté. L'introduction des antibiotiques à large spectre a probablement joué un rôle important dans ce processus. Il n'a pas été observé de résistance aux biocides dans le temps ni de corrélation entre la résistance aux antibiotiques et une diminution de la sensibilité aux antiseptiques ou aux désinfectants [127]. La résistance aux désinfectants utilisés couramment n'est probablement pas un facteur majeur dans sa diffusion épidémique. Cependant, des différences mineures des concentrations et des temps d'expositions recommandés peuvent jouer un rôle dans la transmission croisée [128]. Une analyse multi variée a identifié une association indépendante entre les patients présentant une infection à *Acinetobacter* multi résistant aux antibiotiques et une augmentation de la durée des séjours hospitaliers et en soins intensifs comparée

à celles des autres patients. Ces résultats soulignent la nécessité de lutte contre le risque infectieux destinée à prévenir la transmission croisée dans les établissements de santé [129]. Les patients asymptomatiques aussi bien que le personnel soignant sont fréquemment colonisés par *Acinetobacter baumannii*. Les personnels ayant des lésions cutanées ont plus de risque d'être colonisés.

6.2.4-Etude bactériologique :

Acinetobacter est un coccobacille à Gram négatif qui résiste à la décoloration, non sporulé, parfois capsulé, immobile mais peut avoir une mobilité par saccade résultant de la présence de fimbriae polaires. Il est aérobic stricte, à métabolisme respiratoire strict, non fermentatif, catalase positive et oxydase négative. En phase exponentielle de croissance, *Acinetobacter* se présentent sous forme de bacilles de 0,9 à 1,6 μm de diamètre sur 1,5 à 2,5 μm de longueur, souvent groupés par deux ou parfois en chaînes de longueur variable [130]. Le genre *Acinetobacter baumannii* contient 32 espèces taxonomiquement distinctes, dont la plupart sont des organismes environnementaux non liés à l'homme. L'isolement est réalisé sur milieux de culture comme la gélose nutritive, la gélose trypticase soja, gélose cœur-cervelle. La majorité des souches cultivent entr 20° C et 37°C avec un optimum entre 33 à 35°C. *Acinetobacter baumannii* cultive à 44°C. Les colonies sont rondes, légèrement convexes, lisses parfois mucoides blanches-grisâtres de 1 à 3 mm de diamètre [131].

Acinetobacter se différencie facilement des représentants de la famille des *Enterobacteries* car il est incapable de cultiver en anaérobiose. L'absence d'oxydase permet également de les différencier des genres *Moraxella* et *Psychrobacter*. *Acinetobacter* ne réduit pas les nitrates en nitrites sur milieu complexe. L'oxydation du glucose et d'autres sucres en acide glycuronique résulte de la présence d'une Glucose-déshydrogénase membranaire. Elle permet de différencier des biovars, des variants, des espèces et des sous-espèces. 13 espèces ou génomospecies n'acidifient pas le glucose. Les autres caractères biochimiques enzymatiques à type de LDC, ODC, ADH, H₂S, indole, bêta-galactosidase et DNAase sont négatifs, *Acinetobacter* possèdent une uréase ou une phénylalanine désaminase d'activité faible, l'oxydase est négative.

L'hydrolyse de la gélatine est variable. Pour pallier aux insuffisances de l'identification biochimique, plusieurs autres techniques ont été proposées comme l'électrophorèse des protéines d'enveloppe, l'amplification de divers gènes (gènes codant pour les ARN ribosomaux, gènes codant spécifiquement pour l'ARN r 16S, gènes Rec A) suivie de la restriction des amplicons, l'AFLP (Amplified-Fragment Length Polymorphism), l'amplification des séquences inter géniques 16S-23S, l'électrophorèse d'iso-enzymes [132].

6.2.5- Mécanismes de résistance aux bêtalactamines:

-6.2.5.1-Resistances aux pénicillines :

La description des résistances acquises aux pénicillines a été rapporté dès le début des années 1980 avec l'identification de la pénicillinase TEM-1 puis du variant TEM-2 [133]. C'est ensuite la pénicillinase CARB-5 (classe A d'Amber) qui a été identifiée chez *Acinetobacter baumannii*, conférant un haut niveau de résistance aux aminopénicillines et aux carbapénicillines [134]. De manière surprenante, très peu de pénicillinase ont été rapportées dans cette espèce à l'inverse de ce qui est observé chez les *Entérobactéries*.

6.2.5.2-Résistances enzymatique aux bêtalactamines :

Acinetobacter baumannii résiste naturellement à plusieurs bêtalactamines par synthèse d'une bêtalactamase chromosomique de la classe C de Amber (également dénommée AmpC) et une oxacillinase naturelle de type oxa-51 ou bêtalactamase de classe D et par imperméabilité de la membrane externe qui est due au faible nombre de porines qui sont en plus peu perméables et par un système d'efflux actif. La nature omniprésente de gènes OXA-51- chez *Acinetobacter baumannii* l'a conduit comme un marqueur génétique important dans l'identification de l'espèce [135].

OXA-51 sont capables d'hydrolyser les pénicillines (pénicilline, ampicilline, ticarcilline et pipéracilline) et carbapénèmes (imipénème et méropénem). Ils ne sont pas actifs sur les céphalosporines à large spectre [136]. L'OXA-51 nécessite la présence d'un élément ISAbal en amont du gène, capable d'agir comme un fort promoteur de la transcription [137]. Il est également le promoteur présumé pour la résistance aux sulfamides [138]. La production des oxacillinases codées par des gènes de l'blaOXA-23, blaOXA-40 et de la lignée blaOXA-58-etc, plasmidiques ou chromosomiques ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique et ont été trouvés dans la plupart des régions du monde [139].

6.2.5.3-Production et hyper expression de la céphalosporinase naturelle :

Acinetobacter baumannii produit naturellement une enzyme de type Amp C, une céphalosporinase à un niveau de base qui est à l'origine de la résistance naturelle aux bêtalactamines (aminopénicillines, C1G et C2G mais pas du sulbactam) [140]. Cette céphalosporinase présente de nombreuses variations (ADC -type) et des caractéristiques communes avec celles produites naturellement par *Pseudomonas aeruginosa* ou plusieurs *Entérobactérie* comme *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii* ou *Hafnia alvei*. Cependant, contrairement aux AmpC dont l'expression est inductible, l'expression de l'AmpC

Acinetobacter baumannii n'est pas inductible. Cette observation est confortée par l'analyse de l'environnement génétique proche du gène bla AmpC qui montre une absence de gène régulateur

chez *Acinetobacter baumannii*. Cependant, l'expression de bla AmpC d'*Acinetobacter baumannii* peut être de niveau supérieur et par conséquent générer une résistance plus étendue affectant en particulier la ceftazidime. Le gène codant l'enzyme AmpC est alors surexprimé et non pas déréprimé. La présence d'une séquence d'insertion (IS) appelée ISAbal en amont du gène codant pour cette céphalosporinase est en fait liée à cette surexpression [141, 142] qui s'explique par le fait qu'en étant positionnée à quelques bases seulement du codon d'initiation du gène bla ampC, ISAbal apporte des séquences reconnues comme promotrices qui permettent donc d'élever très significativement le niveau de production de l'enzyme, ce qui se répercute sur le phénotype de résistance par une élévation importante des CMI des bêtalactamines appartenant au spectre de substrat de cette enzyme. Ainsi la ceftazidime est hydrolysée faiblement par la céphalosporinase *Acinetobacter baumannii* reste sensible lorsque cette dernière est produite à l'état basal mais elle est totalement inactivée lorsque l'AmpC est produite à haut niveau. L'insertion d'ISA bal en amont du gène bla Amp C modifie les régions promotrices mais également le site de fixation du ribosome (RSB) [143].

6.2.5.4. Acquisition d'une bêtalactamase à spectre étendu (BLSE) :

Contrairement à ce qui s'observe chez les *Entérobactéries*, la description de BLSE chez *Acinetobacter baumannii* reste relativement rare. La production d'enzymes dérivées de TEM ou de SHV qui sont les BLSE les plus répandues chez les Gram négatif n'a de manière surprenante pratiquement jamais été rapportée. Une étude chinoise a rapporté l'émergence de la BLSE SHV-12 d'origine plasmidique et identifiée dans une souche épidémique dans la province de Zhejiang [144]. D'autres BLSE sont très répandues chez les *Entérobactéries*, qui sont également les enzymes de type CTX-M ou cefotaximases qui ont la particularité d'hydrolyser le céfotaxime plus que la ceftazidime [145]. La détection de ce type d'enzyme, en l'occurrence CTX-M-2 a été écrite au Japon chez une souche clinique d'*Acinetobacter baumannii* par Nagano.N et Nagao.Y en 2004 [146]. Selon le 10^{ème} rapport du réseau de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques 199 sur un effectif de 523 soit 38% *Acinetobacter baumannii* sont des BLSE.

6.2.5.5- Les autres BLSE :

Les autres BLSE identifiées chez *Acinetobacter baumannii* ont été les enzymes PER-1, VEB-1. La bêtalactamase PER-1 très répandue en Turquie chez *Pseudomonas aeruginosa*, elle a été identifiée très largement chez *Acinetobacter baumannii* dans ce même pays [147]. Dans ce cas, le support génétique peut être chromosomique ou plasmidique, le gène bla PER-1 est localisé au sein d'une structure génétique de type transposon composite (Tn1213) composé de manière originale de deux IS très différentes encadrant le gène de bêtalactamase et à l'origine de son acquisition.

La détection de PER-1 chez *Acinetobacter baumannii* a été également rapportée en France [148] et plus récemment en Corée du Sud [149].

6.2.5.6-Détection de VEB-1 :

Le premier isolat rapporté à l'hôpital de Bicêtre a démontré que cette souche est à l'origine d'une épidémie à l'hôpital de Valenciennes. Par la suite, des investigations épidémiologiques plus poussées ont montré que ce clone était extrêmement répandu en France puisqu'il a été identifié dans de très nombreux établissements hospitaliers principalement localisés dans le Nord de la France mais également en Belgique [150,151]. Le gène bla VEB -1 est localisé sur le chromosome, au sein d'un intégron de classe I qui contient d'autres gènes de résistance à différentes familles d'antibiotiques, incluant les aminosides, le chloramphénicol et la rifampicine. Cet intégron est lui-même localisé au sein d'un îlot de résistance extrêmement large (environ 86.000 Pb), qui comprend une très grande variété de gènes de résistance localisés pour certains dans des structures de type opéron (Poirel. Fournier)

6.2.5.7-Résistances aux carbapénèmes :

Durant ces dernières décennies l'imipénème et le méropénème ont constitué le traitement de choix des infections sévères à *Acinetobacter baumannii*. La résistance aux carbapénèmes fait partie des résistances émergentes en milieu hospitalier qui constituent un véritable signal d'alerte au même titre que la résistance aux céphalosporines chez *Salmonella typhimurium* [152]. Les enzymes capables d'hydrolyser les carbapénèmes :

-les carbapénémases ou bêtalactamases de classe B de Ambler sont des métallo-enzymes qui possèdent un spectre très large. Elles sont identifiées dans d'autres espèces bactériennes à Gram négatif. Les carbapénémases sont codées par des gènes qui se situent la plupart de temps (si ce n'est systématiquement) au sein d'intégrons de classe 1, par conséquent très souvent associés avec de gènes codant pour la résistance à d'autres familles d'antibiotiques, en particulier aux aminosides. Les carbapénémases de classe B sont :

IMP-1(Italie, Japon et Corée), IMP-2(Japon), IMP-4(Hong-Kong), IMP-5(Portugal), IMP-6(Brésil), IMP-11(Japon), VIM-1, 2 (Japon), 3 ; VIM-4, 7 et SIM-1(Corée).

-les oxacillinases ou bêtalactamases de classe D, qui sont identifiées uniquement chez *Acinetobacter baumannii* et ont un spectre hydrolytique faible vis-à-vis des carbapénèmes.

Les oxacillinases constituent au sein des bêtalactamases un groupe d'enzymes aux propriétés structurales et biochimiques extrêmement hétérogènes [153]. Elles se caractérisent par une hydrolyse plus efficace de l'oxacilline comparée à celle de benzylpénicilline. Elles hydrolysent l'amoxicilline, la céphaloridine et à un degré variable la céfalotine. Les oxacillinases sont

habituellement inhibées par le chlorure de sodium (Na Cl), ce qui permet d'identifier leur production dans les laboratoires spécialisés; mais leur activité n'est que très peu inhibée par l'acide clavulanique ou le tazobactam. Des oxacillinases aux propriétés de carbapénémases ont été identifiées récemment chez *Acinetobacter baumannii*, ce type de mécanisme serait émergent [154]. Sept enzymes de type oxacillinases aux propriétés de carbapénémase ont été mises en évidence dans des souches résistantes ou de sensibilité intermédiaire à l'imipénème. La première bêtalactamase de ce type fut OXA-23 (également appelé ARI-1) est identifiée en Ecosse initialement [155]. Très récemment, OXA-23 a été identifié dans un clone à l'origine d'une épidémie dans plusieurs unités d'un hôpital sud-coréen [156]. D'autres enzymes de ce type ont été rapportées (principalement en Europe) telles que OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-27, OXA-40, OXA-48 et OXA-58 qui ont la particularité d'hydrolyser l'imipénème significativement alors que leur spectre de substrat n'inclut pas la ceftazidime. L'hydrolyse du méropénème est variable d'une enzyme à l'autre. Ce spectre de substrat inhabituel pour une oxacillinase s'accompagne d'une absence de sensibilité à l'action du Na Cl à l'exception d'OXA-58, ce qui complique leur mise en évidence. A noter que les origines des sous-groupes OXA-40-et OXA-58 sont inconnues. Plus de 50 variantes des enzymes OXA-51-similaires ont été décrites [157], qui sont codées par des gènes chromosomiques intrinsèques 184 Woodford d'*Acinetobacter baumannii* et leur détection peut être utilisée pour la caractérisation au niveau de l'espèce [158]. Contrairement à l'OXA-23, OXA-40 et OXA-58 sont des sous-groupes, des enzymes OXA-51similaires ne confère généralement des niveaux cliniquement significatifs de résistance des carbapénèmes, mais ils peuvent le faire si leur expression est régulée positivement par exemple, par un côté, une copie en amont d'une séquence d'insertion, comme ISAbal [159]. En dépit de leur importance en santé publique, il n'y a pas de bons tests phénotypiques pour la détection de toutes les carbapénémases de manière fiable, l'essai de trèfle (Aussi connu comme le test de Hodge) sont souvent utilisés . Il s'agit d'un dosage microbiologique pour détecter la dégradation des carbapénèmes. Dans certains cas, la surexpression des oxacillinases naturelles d'*Acinetobacter baumannii* de type oxa-51 peut contribuer à la résistance aux carbapénèmes. 2-Selon le 10^{ème} rapport de surveillance des bactéries aux antibiotiques septembre 2007 à août 2008: 146 *Acinetobacter baumannii* (20,40 %) sur un effectif de 713 sont résistants à l'imipénème. 754/ *Acinetobacter baumannii* (74,66%) sur un effectif de 1010 sont résistants à la ceftazidime. Une étude prospective réalisée à Batna entre 2007 et 2009 montre une augmentation significative du taux d'isolement *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème de 0% en 2007 à 47.3% en 2009. Le gène **bla-oxa-51** a posé le diagnostic de l'espèce dans 93% des cas. la résistance à l'imipénème serait due à l'hyperproduction de la céphalosporinase **AmpC** ainsi

qu' la production à un niveau basal de l'OXA-69 [160].

6.2.6.- Mécanismes de résistance aux aminosides :

La méthylation de l'ARN ribosomal 16S (ARNr) a récemment émergé comme un nouveau mécanisme de résistance aux aminosides chez les *Entérobactéries* et *Acinetobacter spp.* Cet événement est médiatisé par un groupe nouvellement reconnu de méthylase ARNr 16S. Leur présence confère un niveau élevé de résistance à tous les aminosides administrés par voie parentérale qui sont actuellement utilisés en clinique. Les gènes responsables sont principalement situés sur les transposons dans les plasmides transférables, ce qui leur donne le potentiel de s'étendre horizontalement et peut expliquer la répartition dans le monde de ce mécanisme de résistance. Des enzymes 16S ARN méthylases ont été isolées chez *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella pneumoniae* en 2003[158, 159]. Ce mécanisme est d'abord signalé en 2003 et il est de plus en plus signalé dans le monde. Ces enzymes confèrent des niveaux de résistance extraordinairement élevés aux aminosides cliniquement utiles, comme l'amikacine, la tobramycine et la gentamicine. Depuis cette date, l'étude de ce nouveau mécanisme de résistance a augmenté rapidement et de nouvelles enzymes et leurs propagations à des espèces différentes ont été étudiées. Les organismes qui produisent l'ARN 16S méthylase sont souvent multi résistants, en particulier aux bêtalactamines par la production de BLSE ou d'une métallo-bêtalactamase, un processus qui est susceptible d'être facilitée par l'association de gènes ARN r 16S méthylase avec recombinaison génétique. Bien que les résultats cliniques pour les patients infectés par ces organismes soient encore inconnus, l'identification précoce des mécanismes de résistance sera utile dans l'optimisation de la thérapie anti-infectieuse. Une approche à 2 niveaux, comprenant des tests de diffusion sur disque suivi d'une confirmation par PCR, est recommandée pour la détection de l'ARN 16S méthylase. En 2002, un gène 16S ARN méthylase encodage, Arm A a été désigné. Deux sites de méthylation au sein de l'ARNr 16S qui mènent à différents phénotypes de résistance aux aminosides-ont été identifiés [160]. Le dépistage de l'ARN r 16S méthylase chez les organismes producteurs peut être considéré à des fins épidémiologiques où la propagation nosocomiale et ou l'origine alimentaire de ces bactéries est suspectée.

-Etude épidémiologique :**Tableau 10: fréquence de résistance *Acinetobacter baumannii* aux aminosides : [Source AARN 77].**

	Tobramycine	Gentamicine	Amikacine
Effectifs (n)	843	325	953
Souches résistantes	457	218	461
Fréquence de résistance (%)	51.21	67.07	48.37

n : total des souches

**Tableau 11: fréquence de résistance *Acinetobacter baumannii* aux aminosides 2009
Source AARN**

	Tobramycine	Gentamicine	Amikacine
Effectifs (n)	843	174	953
Souches résistantes	457	79	461
Fréquence de résistance (%)	51.21	40	48.37

n : total des souches

Récemment, il a été renouvelé intérêt dans les recherches et les applications de bactériophages comme agent antibactérien, en partie en raison de leur spécificité dans le ciblage et la lyse des bactéries d'accueil [161-162]. Plus d'une centaine d'années, les bactériophages ont été utilisés avec succès dans les traitements de diverses maladies infectieuses. En tant qu'alternative à l'antibiothérapie, le traitement par les bactériophages de l'infection bactérienne est potentiellement une puissante approche, en particulier lorsque la résistance aux antibiotiques est de plus en plus un défi grave à la communauté médicale [163, 164]. Le phage AB1 qui est un ADN double-brin capable d'efficacité de lyse sur *Acinetobacter baumannii*.

6.3-Entérobactéries BLSE :

Depuis le début des années 60, nous assistons de plus en plus à l'émergence de nouvelles bactéries résistantes chez les *Entérobactéries*, surtout en milieu hospitalier, Il s'agit d'un problème de santé publique extrêmement préoccupant, qui affecte de nombreux pays. Les infections à bacilles Gram négatif (BGN) représentent la cause principale des sepsis entre 1979 et 1987 aux États-Unis. Par la suite, la tendance s'est inversée avec seulement 37,6 % des sepsis dus à des BGN [165]. Une enquête épidémiologique dans les services de réanimation européens a montré que les BGN sont à l'origine de 16,1 % des syndromes de réponse inflammatoire systémique (SIRS), de 28,5 % des sepsis, de 24,3 % de sepsis sévères et de 31,1 % des chocs septiques [166]. Parmi ces BGN, la

grande famille des *Entérobactéries* regroupe de nombreux genres différents ayant en commun quelques caractéristiques biochimiques. Leurs habitats varient d'une espèce à l'autre, le tube digestif de l'homme ou celui des animaux. La résistance des *Entérobactéries* est souvent liée à l'acquisition de gènes extérieurs chromosomiques ou extra-chromosomiques (portés par des plasmides, des transposons ou des intégrons). Ils sont responsables du pouvoir de dissémination des résistances aux antibiotiques.

6.3.1-Pouvoir pathogène:

Le pouvoir pathogène des *Entérobactéries* est variable comme les infections du tractus urinaire, neurologique, pulmonaire et nosocomiale. D'autres localisations sont possibles mais liées souvent à la dissémination des germes à partir du foyer initial. Beaucoup d'*Entérobactéries* d'origine intestinale peuvent à des degrés divers, être agressives pour l'homme. On dit qu'elles sont "pathogènes opportunistes".

6.3.2- Etude bactériologique :

6.3.2.1-Examen microscopique :

Ce sont des bacilles à Gram négatif de 2 à 3µm de long sur 0.6 de large, mobiles par une ciliature péritriche ou immobiles (*Klebsiella*, *Shigella*, *Yersinia pestis*), non sporulés, non capsulés, oxydase négative, aéro-anaérobies facultatifs et oxydase négative.

6.3.2.2-Culture :

Les *Entérobactéries* sont des bactéries non exigeantes, elles se multiplient sur des milieux ordinaires à base d'extrait de viande, attaquant le glucose avec ou sans production de gaz, réduisant les nitrates en nitrites par possession d'une nitrate réductase [167]. Les milieux de cultures utilisés sont la gélose nutritive, les milieux lactosés, le milieu Hecktoen, le milieu BCP) et le milieu SS Ils sont incubés dans une étuve à 37°C pendant 18 heures. Les genres et les espèces sont différenciés sur la base de caractères biochimiques (Fermentation des glucides; décarboxylation d'acides aminés ; production d'indole, d'acétoïne, d'H₂S ; désamination de la phénylalanine ; utilisation du citrate). Les *Entérobactéries* possèdent des enzymes qui dégradent l'arginine, la lysine, l'ornithine, ces enzymes sont mises en évidence en présence de leurs substrats à partir d'une culture d'*Entérobactérie*.

-Les milieux chromogènes de dépistage:

Les milieux chromogènes sont des milieux de culture qui mettent en évidence une enzyme spécifique d'un groupe d'espèces d'une voie métabolique chromogène. Ils dégradent des substrats spécifiques de cette enzyme en produisant des produits colorés. On identifie donc l'espèce (ou le groupe) par la coloration des colonies. La nouvelle formule des milieux chromogènes augmente la

capacité nutritive, l'intensité de couleur, la sensibilité de détection et la spécificité de la coloration.

-CPS ID 3 est un milieu chromogène de nouvelle génération qui facilite l'isolement, la numération et l'identification directe des microorganismes urinaires pathogènes, comme *Escherichia coli*, *Proteus spp* et *Entérocooccus* dans les urines, en une seule étape. Les colonies sont bien isolées et faciles à identifier grâce aux couleurs très contrastées. L'identification directe CPS ID 3 nouvelle génération contient des substrats spécifiques de l'activité enzymatique recherchée. Il existe une coloration spontanée des souches exprimant une désaminase. Le test à la TDA n'est pas nécessaire.

6.3.3-Mécanismes de résistance aux bêtalactamines :

Les bêtalactamines sont des molécules hydrophiles. Elles pénètrent à travers la membrane externe par ces porines qui sont des protéines transmembranaires et regroupées pour former des canaux. Les pores, remplis d'eau permettent aussi la diffusion à travers la membrane de différents solutés hydrophiles, ayant un poids moléculaire inférieur à 600 daltons. C'est un élément vital des bactéries à Gram négatif. On ne connaît pas de mutants viables totalement dépourvus de porines. C'est le moyen de passage préférentiel des bêtalactamines hydrophiles. Dans la mesure où la diffusion des bêtalactamines est un phénomène passif, la concentration dans le périplasme doit pouvoir atteindre celle régnant à l'extérieur de la bactérie mais indépendamment de la vitesse de diffusion, à la condition qu'il n'existe pas de processus d'inactivation ou d'expulsion de l'antibiotique dans l'espace péri plasmique. Or on sait que les bêtalactamines à « forte perméabilité membranaire » sont plus actives sur les bactéries à Gram négatif. La sensibilité aux antibiotiques dépend du nombre de porines fonctionnelles, c'est ainsi que la diminution de la synthèse des porines joue un rôle dans l'apparition de la résistance aux bêtalactamines en cours de traitement. Cette résistance peut être commune avec les antibiotiques empruntant le même passage à travers la membrane externe.

6.3.3.1- Résistance liée à la synthèse de bêtalactamases :

Elle est très fréquente, c'est le principal mécanisme de résistance des *Entérobactéries* aux bêtalactamines. Le processus enzymatique repose sur un résidu sérine actif chez les enzymes les plus fréquentes de la classe A, C et D ; ou sur un ion métallique Zn^{++} des enzymes de la classe B. Dans les deux cas, l'inactivation des bêtalactamines est due à l'ouverture du cycle beta lactame au niveau de la liaison covalente. Deux classifications de betalactamases sont actuellement utilisés, la classification structurale d'Ambler [168], qui est basée sur la séquence primaire en acides aminés d'éléments conservés du site et la classification fonctionnelle de Bush [169], qui repose sur l'activité hydrolytique et la sensibilité des bêtalactamases aux inhibiteurs tels que l'acide clavulanique.

6.3.3.1.1- Les bêta-lactamases de classe A d'Ambler :

6.3.3.1.1.1- Les bêta-lactamases plasmidiques:

Elles sont dénommées bêta-lactamases à spectre élargi ou étendu (BLSE) et ont été initialement découvertes chez les *Entérobactéries* en Europe (Allemagne, France) avec l'émergence de la résistance aux C3G dans les années 1985 [170,171]. Ce sont des enzymes qui sont dérivées de « pénicillinases » TEM et SHV, sensibles à l'acide clavulanique (classe A) et qui sont maintenant de distribution mondiale. Les dernières actuellement identifiées sont TEM-154 et SHV-75. Le déterminisme génétique est simple puisqu'il s'agit d'une ou plusieurs mutations ponctuelles responsables de la substitution d'acides aminés proches du site enzymatique entraînant une meilleure affinité pour les bêta-lactamines (Km diminuée) dont les C3G ou encore l'acide clavulanique (inhibiteur compétitif). Qui permet de proposer un test de détection simple (synergie entre une C3G et l'acide clavulanique) en routine de laboratoire. D'autres bêta-lactamases ont depuis émergé dans de très nombreux pays [172,173], ce sont les CTX-M.

6.3.3.1.1.2-Le groupe CTX-M :

Il confère aux *Entérobactéries* un plus haut niveau de résistance au céfotaxime (ou ceftriaxone), céfépime et aztréonam qu'à la ceftazidime. D'autres CTX-M ont évolué plus récemment par mutation (ponctuelle ou non) générant un haut niveau de résistance à la ceftazidime telles les enzymes CTX-M-15, CTX-M-16, CTX-M-19, CTX-M-23 ou encore très récemment CTX-M-32 dérivant par simple mutation (Asp240Gly) de CTX-M-1[174]. Ce groupe d'enzymes rencontré chez diverses espèces de bacilles à Gram négatif telles les *Entérobactéries* (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. enterica*, *S. flexneri*) est maintenant très largement répandu dans le monde. La phylogénie de ces nouvelles BLSE montre actuellement un regroupement au sein de cinq branches (voire les annexes 9,10).

Le groupe CTX-M-1 avec M-1, 3, 10, 11, 12, 15, 22, 23, 28,29 et 30,

Le groupe CTX-M-2 avec M-4, 5, 6, 7, 20, et Toho-1, le groupe CTX-M-8, le groupe CTX-M-9, avec M-13, 14, 16, 17, 18, 19, 21, 27 et enfin le groupe CTX-M-25 avec CTX-M-26. Les analyses génétiques ont montré que les gènes pro géniteurs appartiennent au genre *Kluyvera* qui est une *Entérobactérie* d'isolement très rare en bactériologie médicale. Ainsi le phylum CTX-M-2 dérive de la bêta-lactamase naturelle de *Kluyvera ascorbata* alors que le phylum CTX-M vient de *Kluyvera georgina*. L'environnement génétique de plusieurs CTX-M a permis de découvrir l'existence de structures génétiques inconnues comme la séquence d'insertion ISEcp1 apportant un promoteur. Enfin, on retrouve souvent de part et d'autre du gène bêta-lactamase, des régions correspondant au chromosome du pro géniteur confirmant la mobilisation de tels gènes. Si le mécanisme exact de la

mobilisation de ces gènes est encore mal précisé, il reste la question essentielle du lieu de capture de ces gènes: environnement hydrique, tellurique, alimentaire [175].

6.3.3.1.1.3-Les autres BLSE :

Les autres BLSE, caractérisées par un haut niveau de résistance à la ceftazidime et parfois à l'aztréonam plutôt qu'au céfotaxime, ont une distribution moins large que le groupe CTX-M [176]. Dans ce groupe sont individualisées, BES-1 (brazilian extended spectrum), GES-1 (Guyana extended spectrum), TLA-1 (Tlahuicas, tribu mexicaine), et enfin VEB-1 (Vietnam extended-spectrum-bêtalactamase). Des enzymes proches de GES-1 ont été découvertes en Grèce, dénommées à tort IBC (intégrons borne céphalosporinase) (IBC-1, IBC-2) [177]. L'enzyme VEB-1 est très répandue dans le Sud-Est asiatique, PER-1 est prépondérant en Turquie alors que PER-2 n'a été décrite qu'en Argentine [178]. Enfin TLA-1 n'a été observée qu'au Mexique. Elles peuvent être observées en France comme PER-1, GES-1 et même sous une forme épidémique comme récemment VEB-1 chez *Acinetobacter baumannii* [179]. Les gènes correspondant à ces BLSE sont souvent retrouvés dans des structures de type intégrons comme des gènes cassettes (VEB-1, IBC-1, GES-1, GES-3) sous la dépendance de promoteurs situés à l'extrémité 3' du gène de l'intégrase. L'insertion d'une IS peut amener une synthèse augmentée [180]. Récemment, un nouvel exemple du potentiel évolutif des bêtalactamases est illustré par la bêtalactamase GES-2 issue de GES-1 (mutation ponctuelle), entraînant alors une résistance aux carbapénèmes [181].

6.3.3.1.1.4-Résistances aux carbapénèmes :

L'imipénème, ou encore le méropénème commercialisés depuis plus de 15 ans restent des molécules très actives et apparaissent le dernier recours thérapeutique pour le clinicien. Cependant, la découverte de nouvelles enzymes dénommées IMP, VIM, SPM, GIM, KPC, GES, OXA chez des bactéries opportunistes comme *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* [182,183] et qui sont transférables posent de grands problèmes thérapeutiques. Deux mécanismes de résistance sont connus depuis plusieurs années. L'un combine l'hyperproduction d'une céphalosporinase à celle de la perte d'une porine comme déjà décrit dans les années 1980 chez *Enterobacter cloacae* ou *Enterobacter aérogènes*. Ce type d'association est maintenant observé lors de production d'une AmpC plasmidique chez *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella enterica* [184]. L'autre mécanisme de résistance est connu depuis les années 1980, il se caractérise par un haut niveau de résistance à l'aztréonam et une sensibilité presque normale aux C3G. Il s'agit de la production d'une carbapénémase en position chromosomique de classe A (NMC-A, Sme-1, Sme-2, IMI-1, IMI-2). Ces enzymes sont restées heureusement marginales [185].

La découverte de carbapénémase plasmidique, majoritairement de type KPC (*Klebsielle pneumoniae* carbapénémases) est rare. Néanmoins, un cas d'importation récent (malade américain venant de New York) vient d'être identifié en France (C. Poyart, communication personnelle). Phénotypiquement, KPC-1, KPC-2, KPC-3 confèrent un haut niveau de résistance aux C3G, contrairement aux carbapénémases chromosomiques. De plus, pour le groupe KPC, la résistance est croisée entre carbapénèmes (imipénème, méropénème, ertapénème, doripénème). Identifiées chez diverses *Entérobactéries* telles *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia enterica*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, et sont la cause d'épidémies hospitalières. Les gènes KPC sont plasmidiques et se transmettent facilement par conjugaison. Les gènes cassettes codant pour les BLSE de type GES-1, voire GES-3 peuvent acquérir par mutation une activité carbapénémase, voire cephamicinase, il s'agira au moins de GES-4, identifiées au Japon et en Grèce en 2002 et en 2004 [186,187]. Enfin certaines Carbapénémases, identifiées initialement chez *Pseudomonas aeruginosa* au Japon (IMP) ou en Italie (VIM), ne sont que quelquefois observées en France et chez la même espèce

6.3.3.1.1.5- La détection des nouvelles EBLSE en pratique :

L'expression phénotypique de ces différentes bêtalactamases est, dans la majorité des situations une base de départ rapide de leur identification future. Cependant, la combinaison de plusieurs mécanismes de résistance rendra plus complexe l'individualisation pratique d'une nouvelle bêtalactamase. Dans cette éventualité, une mauvaise synergie avec un inhibiteur de type acide clavulanique peut amener à ignorer la production d'une BLSE dans une souche clinique imperméable. C'est le cas des souches multi résistantes dont l'identification finale ne pourra être que moléculaire (PCR et séquençage essentiellement) relevant d'un laboratoire spécialisé. En pratique, l'existence éventuelle de plusieurs nouvelles BLSE en France pose la question de leur individualisation finale, car l'approche phénotypique n'est pas pertinente (phénotype cefotaximases pour le groupe CTX-M ou ceftazidimase pour les BLSE de type VEB, GES ou PER). L'interprétation de l'antibiogramme est similaire aux BLSE « historiques » selon les recommandations du CA-SFM. Leur détection reste donc celle de toute BLSE, basée sur la mise en évidence d'une synergie, par exemple entre un disque de C3G (céfotaxime, ceftazidime et/ou aztréonam) et un disque d'acide clavulanique.

6.3.3.1.2- Les bêtalactamases de classe B d'Ambler :

Ce sont des métallobêtalactamases (MBL). Elles dépendent d'ions Zn^{++} ou de Mg^{++} et sont inhibées par les chélateurs d'ions l'EDTA. Ces enzymes émergent en Europe.

6.3.3.1.2.1-Les métallobêtalactamases (MBL) chromosomiques:

Elles sont observées chez certaines bactéries de l'environnement [188], comme *Stenotrophomonas*

maltophilia, *Burkholderia cepacia*.

6.3.3.1.2-Les métallobêta-lactamases (MBL) plasmidiques :

Elles sont observées au Japon, en Europe, Italie, Grèce, Portugal, Yougoslavie, Pologne et Suède. Elles ont émergé depuis une dizaine d'années chez *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et puis chez les *Entérobactéries*. Phénotypiquement elles confèrent une résistance à diverses bêta-lactamines telles que les pénicillines avec une sensibilité variable à la piperacilline, les carbapénèmes, les C3G ou encore les céphamycines, l'aztréonam est peu ou pas inactivé. La résistance à l'imipénème s'exprime à des niveaux plus ou moins élevés, leur détection doit être recherchée avec des tests simples basés sur un inhibiteur d'enzyme l'EDTA et l'imipénème.

6.3.3.1.3- les bêta-lactamases de la classe C d'Ambler :

Les céphalosporinases (case) chromosomiques et plasmidiques :

Elles correspondent à des enzymes chromosomiques, spécifiques d'espèce. L'hyperproduction de l'enzyme lors de la mutation d'un gène du métabolisme du peptidoglycane, Amp D montre un phénotype de résistance plus étendu ou large que celui d'une BLSE. Car, outre la résistance aux C3G, émerge celle vis-à-vis des céphamycines (céfoxitine, céfotétan) et celle aux associations avec les inhibiteurs enzymatiques tel l'acide clavulanique. Ce n'est que vers 1988, que sont apparues aux Etats-Unis et en Europe, les premières souches cliniques de *Klebsiella* (*Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*) montrant un phénotype de résistance de type céphalosporinase alors qu'elles n'en produisent pas naturellement [189,190]. La découverte de la céphalosporinase plasmidique originaire des *Entérobactéries*, productrices naturelles, indique une nouvelle et importante étape de la résistance acquise aux C3G par mobilisation de gènes chromosomiques. Cette émergence de résistance est tout à fait inédite et importante, elle allait s'amplifier et être démontrée chez diverses espèces d'*Entérobactéries*: *Salmonella enterica*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes* et *Shigella* et dans divers pays ou continents [191]. De très nombreuses publications confirment cette émergence dans de nombreux pays avec la prédominance d'un ou deux types d'enzymes dont CMY-2, et même chez l'animal [192]. Le phénotype de résistance observé est similaire à celui d'une céphalosporinase chromosomique hyper produite avec, généralement, une résistance aux C3G, une sensibilité au mécillinam, aux C4G (céfépime, cefpirome) et à l'imipénème, et enfin une résistance aux associations avec l'acide clavulanique et céfoxitine. La majorité des souches productrices est résistante à la céfoxitine, à l'exception de celles productrices de l'enzyme ACC-1. Malheureusement, la distinction phénotypique entre Amp C hyper produite et plasmidique est impossible en pratique. Il s'agira d'effectuer un essai de transfert in vitro de la résistance aux C3G par conjugaison ou d'identifier les gènes par des PCR

multiplex. L'association BLSE bêtalactamase et Amp C plasmidique complique l'analyse. La résistance acquise aux C4G émerge en particulier en France [193,194]. Par contre les *Entérobactéries spp* productrices naturelles de céphalosporinases sont sensibles au céfépime, au cefpirome et au Mecillinam et résistantes au C3G de type céfotaxime, ceftazidime.

6.3.3.1.4- résistance acquise à l'imipénème :

Elle est bien connue chez *Enterobacter cloacae* et *Enterobacter aerogenes* lors de l'hyperproduction de la céphalosporinase chromosomique avec la perte d'une porine. Chez *Klebsiella pneumoniae*, *salmonella enteritica* isolées en Tunisie productrices d'une CMY -2 et dépourvues de porines Amp F et Amp c, on a identifié une résistance à l'imipénème par production d'une Amp C et une perte de porine,

6.3.3.1.5- Les associations BLSE (classe A) et Case (classe C) :

Chez les *Entérobactéries* productrices à haut niveau de céphalosporinase chromosomique telles *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, la détection de la BLSE sera amplement facilitée par la recherche d'une synergie entre l'augmentin et le céfépime ou cefpirome, C4G non hydrolysées significativement par les enzymes de la classe C. De plus, les céphalosporinases chromosomiques sont très sensibles à l'action de la cloxacilline, aussi il sera judicieux de préparer une gélose de Mueller-Hinton supplémentée en cloxacilline (250-300lg/mL) et de rechercher la production de BLSE selon les modalités évoquées ci-dessus, la céphalosporinase hyper produite étant inhibée par la cloxacilline. Le même raisonnement est applicable lors d'association d'une BLSE et d'une céphalosporinase plasmidique. Une méthode simple et rapide permet la détection des BLSE: AmpC& ESBL Détection Set (MAST DIAGNOSTIC®, Amiens, France) voire annexe 2. D'autres procédures de détection ont été proposées avec l'usage d'inhibiteurs spécifiques de céphalosporinase (Ro 48-1220, LN-2-128, SYN 21 90) ou non (BRL 42715) en combinaison avec le céfotaxime ou, ceftriaxone ou encore une céphamycine (céfoxitine ou céfotétan) qui a permis de révéler des synergies caractéristiques, suite à l'inhibition de la céphalosporinase plasmidique.

6.3.4- Mécanismes de résistance non enzymatiques aux bêtalactamines

6.3.4.1- La résistance par imperméabilité :

Certains *Enterobacter cloacae* ou *aerogenes* sont devenus résistants aux carbapénèmes par la diminution de la production de porines couplée à une hyper production de céphalosporinases.

Ce mode de résistance n'affecte pas les bactéries à Gram positif du fait de l'absence de la membrane externe. La résistance par imperméabilité est illustrée par la mutation d'un déficit de la porine D2, rendant *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes.

6.3.4.2- Les mécanismes d'efflux :

Il s'agit d'une réduction des concentrations intracellulaires d'antibiotiques par un transport actif vers l'extérieur de la cellule par des transporteurs membranaires appelés pompes d'efflux. Les gènes codant sont soit des plasmides soit des transposons ou soit des transporteurs des composés de structure différente et contribuent à la multi résistance naturelle et acquise des bactéries vis- vis des antibiotiques [195].

6.3.5-Etude épidémiologique :

6.3.5.1-Selon le 9^{ème} rapport d'évaluation de 2006-2007, 6911 nombre total d'*Entérobactéries* BLSE soit 16,8% isolé des prélèvements pathologiques.

6.3.5.2-Fréquence d'isolement des différentes espèces d'Entérobactérie BLSE:**Tableau 12: fréquence des *Enterobactéries* BLSE Source AARN 76**

	Eschrichia coli	Klebsiella	Enterobacter	Serratia	Proteus
Souches résistantes	1268	628	287	84	503
Fréquence de résistance (%)	8.8	40.2	32.7	32.1	11

La fréquence des EBLSE est fréquente chez *Klebsiella pneumonia*

Tableau 13: fréquence des *Enterobactéries* BLSE Source AARN 77

	Eschrichia coli	Klebsiella	Enterobacter	Serratia	Proteus
Souches résistantes	3906	2234	1142	318	1573
Fréquence de résistance (%)	14 ,09	49.1	24.9	30.5	14.1

2183 *Enterobacteries* (23,8%) sur sur un effectif de 9459 sont des BLSE.

6.3.5.3-Selon le 11^{ème} rapport du reseau de surveillance des bacteries aux antibiotiques 2009, 1094 *Entérobactéries* (22, 62 %) sur un effectif de 4837 sont des BLSE.

Tableau 14 : fréquence d'Entérobactérie BLSE par Services:

Service	Effectif (n)	EBLSE	Fréquence %
Réanimation	743	192	24.6
Médecine	2119	494	23.31

n= total des souches

En Algérie, c'est dans le service de réanimation que le nombre de BMR est important. Jusqu'à 20 % des patients admis dans les unités de réanimations européennes développent une infection aiguë [196]. Une grande étude a comparé les incidences des infections à BGN entre cinq pays européens entre 1994 et 1995 [197], les *Entérobactéries* représentaient 59 % des BGN, suivies à 24 % par *Pseudomonas aeruginosa*. Les *Entérobactéries* retrouvées par ordre décroissant étaient *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp, *Klebsiella* spp, *Serratia* spp, *Proteus* spp, *Morganella morganii* et *Citrobacter* spp. Les *Entérobactéries* de groupe III (*Enterobacter* spp surtout) expriment dans près de la moitié des cas une céphalosporinase inductible dérégulée les rendant résistantes à toute les bêtalactamines, sauf à l'imipénème. Une étude récente du groupe SENTRY s'est intéressée à la prévalence des souches BLSE parmi les 5 000 souches européennes d'*Entérobactéries* [198]. La production de BLSE a été confirmée pour 1,3 % chez *Escherichia coli*, 18,4 % chez *Klebsiella pneumoniae*, 12,6 % chez *Klebsiella oxytoca* et 5,3 % de *Proteus mirabilis*. Une étude épidémiologique française a évalué l'évolution des résistances aux bêtalactamines et aux fluoroquinolones sur trois années consécutives (1996 à 1998) avec plus de 7 000 souches d'*Entérobactéries* testées [199], globalement, peu de variations des taux de résistance étaient observées sauf pour *Klebsiella pneumoniae* la fréquence de BLSE était passé de 18 à 9 % et pour *Enterobacter aérogènes* de 32 à 54 %.

6.3.5- Fréquence de la résistance des ESLSE aux aminosides :

Selon le réseau de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques [77]

Tableau 15: fréquence de résistance *Klebsiella pneumoniae* BLSE aux aminosides Source : AARN [77]

	Gentamicine	Amikacine
Effectifs (n)	227	300
Souches résistantes	153	159
Fréquence de résistance (%)	67.4	53

n : total des souches

Tableau 16:Fréquence de résistance *Enterobacter spp* aux aminosides Source : AARN [77]

	Gentamicine	Amikacine
Effectifs (n)	112	120
Souches résistantes	36	45
Fréquence de résistance (%)	32.1	37.5

n : total des souches

b-Selon le 11^{ème} rapport du réseau de surveillance des bactéries aux antibiotiques 2009 :

Tableau 17:fréquence de résistance *Klebsiella pneumoniae* aux aminosides Source AARN

	Gentamicine	Amikacine
Effectifs (n)	1508	1260
Souches résistantes	645	645
Fréquence de résistance (%)	42.77	26.58

n : total des souches

Le taux de résistante se voit beaucoup plus chez les malades hospitalisés que chez les malades traités en ambulatoire.

c- A.CARBONNE du réseau – BMR CLIN- Paris – Nord 23/03/2009135 a fait une étude sur 131 laboratoires et pendant 07 années, de 2002 à 2008. Il a remarqué une augmentation des résistances à la gentamicine et à la tobramycine en 2008 par rapport à 2002[150].

Tableau 18: comparaison des résistances aux aminosides [150].

Résistance aux Aminosides	2002	2008
Gentamicine	47,2%	93,2%
Tobramycine	84,4%	16,2%

6.3.6-Entérobactéries et fluoroquinolones :

6.3.6.1 -Mécanismes de résistances:

Les niveaux de résistance aux quinolones et fluoroquinolones ont évolué ces dernières années. En 2003 et en France 12 à 15 % des *Entérobactéries* sont résistantes aux quinolones et près de 10% sont résistantes aux fluoroquinolones [200]. Le mécanisme de résistance aux quinolones chez les *Entérobactéries* résulte essentiellement de modifications ponctuelles des cibles, les topo-isomérases, et plus rarement d'une diminution de la concentration intracellulaire des ATB par imperméabilité membranaire et/ou surexpression des systèmes d'efflux. Les déterminants de ces mécanismes de résistance sont chromosomiques, c'est-à-dire stables et non transférables. Ils ne sont pas associés physiquement à des gènes de résistance à d'autres familles d'antibiotiques. En 1998, un nouveau mécanisme de résistance aux quinolones fut décrit dans une souche Nord-américaine de *Klebsiella pneumoniae* [201]. Il s'agissait d'un mécanisme de résistance jusque-là inconnu dit « Qnr » (Quinolone Resistance). Ce déterminant de résistance est une protéine qui s'intercale entre les topo-isomérases de type II (gyrase) et les quinolones et fluoroquinolones en bloquant ainsi tout une partie de leur activité antibiotique [202]. Ce nouveau mécanisme de résistance entraîne habituellement une résistance aux quinolones et une diminution de sensibilité aux fluoroquinolones. Cette résistance est plasmidique c'est-à-dire transférable d'une *Entérobactérie* à une autre. Cette localisation sur un élément d'ADN mobile, explique l'association de ces gènes de type Qnr à des gènes codant pour des résistances à d'autres familles d'antibiotiques. Après avoir été identifié aux États-Unis, ce mécanisme de résistance fut trouvé dans de nombreuses autres souches Nord-américaines [203]. En analysant les déterminants de multi résistance de souches *Entérobactéries* isolées en France, il a été mis en évidence un déterminant de type Qnr, à partir d'un isolat *Escherichia coli* de l'hôpital de Bicêtre en fin 2003. Il s'agit de la première souche européenne identifiée comme exprimant ce nouveau mécanisme de résistance [204]. Cette souche est résistante aux quinolones mais également à la plupart des bêtalactamines de spectre large, aux aminosides, à la rifampicine, au chloramphénicol et à la tétracycline. Tous ces déterminants de résistance

sont transférables à d'autres *Entérobactéries* et la résistance aux bêtalactamines est liée à une bêtalactamase dite bêtalactamase à spectre élargi (BLSE) (VEB-1). Il s'agit d'un des exemples les plus marquants de multi résistance acquise dans une espèce bactérienne. La prévalence de ce gène parmi les souches d'*Escherichia coli* résistantes à l'acide nalidixique est de (0,3 %). Ce gène peut être présent et s'exprime faiblement et donc demeure indétectable si l'on se fie au seul critère de sensibilité/résistance à l'acide nalidixique après l'antibiogramme classique. Une étude a montré l'existence de résistance plasmidique aux quinolones dans plusieurs espèces d'*Entérobactéries* avec transfert d'un même déterminant Qnr avec une évolution selon un mode épidémique dans un hôpital aux Pays-Bas, pays réputé pour avoir des taux d'infections nosocomiales bas [205]. Certains travaux actuels mettent en évidence la présence de gènes de résistance analogues dans d'autres espèces entérobactéries *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii* et ceci dans d'autres continents (P Nordmann, résultats personnels). Une étude européenne a précisé la prévalence de la diffusion de ce gène de résistance en Europe. Cette résistance plasmidique aux quinolones peut faire le lit de la résistance aux fluoroquinolones puisque dans les souches cliniques les mécanismes de résistance plasmidique et chromosomique s'additionnent [206]. Les résultats les plus récents montrent l'association fréquente entre ces gènes plasmidiques de type Qnr et certains gènes de BLSE (prévalence de l'association de l'ordre de 5 % parmi les souches BLSE-positives) soulignant les difficultés thérapeutiques qui en découlent pour traiter des infections avec ce type de souches.

6.3.6.2- Fréquence de la résistance des ESLSE aux Fluoroquinolones;

-lors du 10^{ème} rapport d'évaluation entre septembre 2007 à août 2008 [77] :

Tableau 19 : Resistance *Enterobacteries* à la ciprofloxacine Source AARN [77]

	<i>Enterobacter</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Effectifs (n)	39	189
Souches résistantes	6	29
Fréquence de résistance (%)	32.1	15.3

n : total des souches

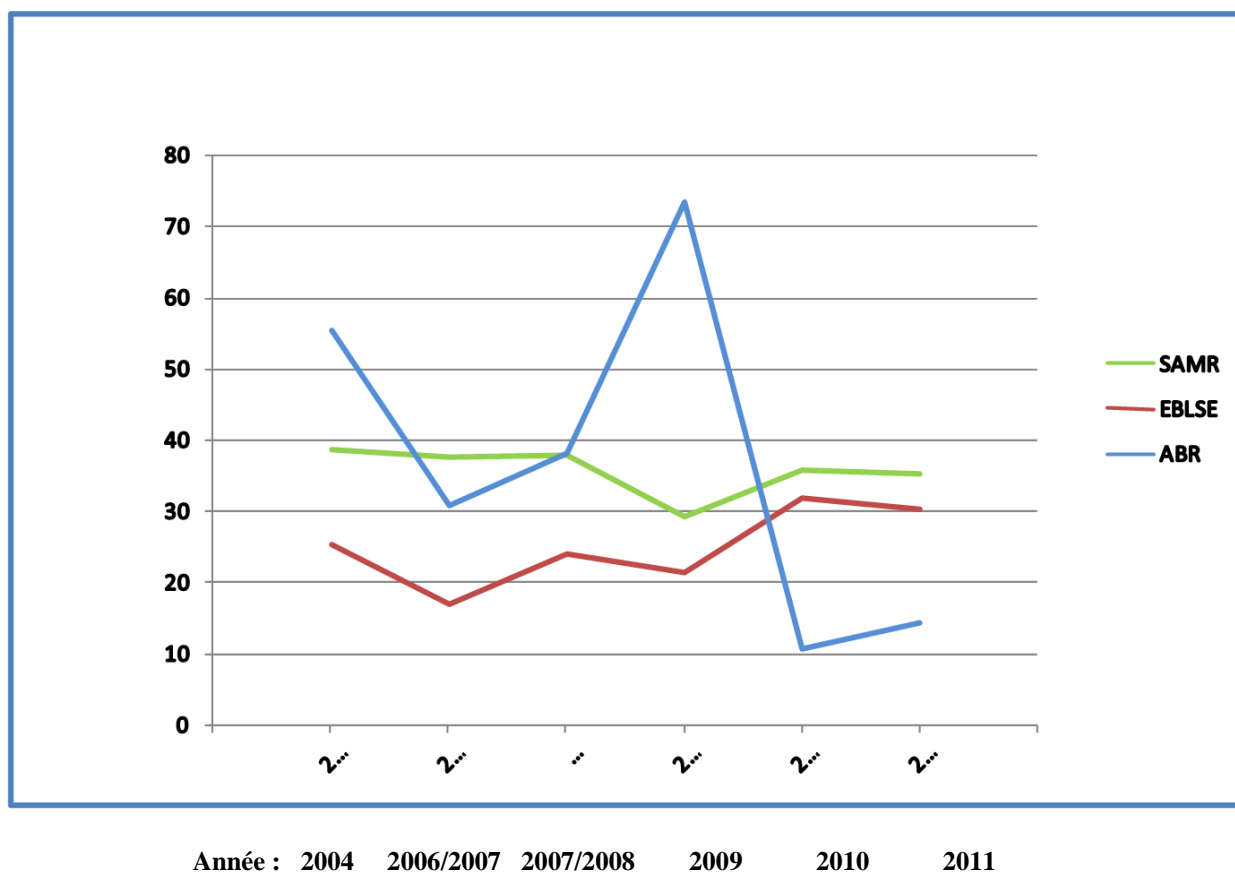


Figure 3 : évolution des BMR/Année selon réseau AARN

Partie

Pratique

1- Présentation du centre de l'étude:**1.1-CHU de Batna**

Sous la colonisation française, l'hôpital de Batna était au service de l'armée coloniale, il a été bâti en 1950, en face des casernes pour faire un ensemble stratégique. En 1956, cet hôpital a pris le nom d'hôpital civil avec l'ouverture de quatre services (Médecine, Pédiatrie, Chirurgie Générale, et Maternité) en plus d'un plateau technique. Après l'indépendance, cet hôpital a poursuivi sa mission avec les mêmes services. Le nouveau CHU Touhami Benflis a été bâti sur la route de Tazoult en 1986, qui est le centre de l'étude. Il dispose de 650 lits, répartis en services et en plateaux techniques. Les services sont, de Réanimation médicale, de Médecine interne, de Pédiatrie de Chirurgie d'Orthopédie, d'Ophtalmologie, de Cardiologie, de Néphrologie, d'Hémodialyse, d'Endocrinologie, d'Hématologie, le SEMEP et les services d'exploration.

1.2-Service de Réanimation médicale :

Le centre d'étude est le service de réanimation médicale, situé au rez de chaussée du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Batna qui contient 18 lits.

Ce service est constitué de huit salles individuelles et cinq salles à deux lits, il est fonctionnel 24h /24 avec une équipe médicale et paramédicale travaillant en plein temps, selon un protocole de protection d'hygiène imposé par l'équipe d'hygiène du service d'épidémiologie du CHU de Batna, dont les mesures principales sont :

- le lavage soigneux des mains avant et après les soins
- le port des gants et de surblouses et une tenue correcte de protection est exigée.

2- Matériels et méthodes :**2.1- patients et méthodes****2.1.1-Critères d'inclusion :**

2.1.1.1-Souches : toutes les souches isolées à partir d' prélèvement de dépistage à visée diagnostic ainsi que les souches isolées des prélèvements pathologiques et des dispositifs invasifs.

2.1.1.2-Patients :

- tout patient admis dans le service de réanimation quelque soit la durée d'hospitalisation.
- Tout patient transféré d'une autre unité à risque élevé de contamination (réanimation chirurgicale, des services de chirurgie, de pédiatrie, de médecine interne, de cardiologie et des autres services).
- Tout patient venant de l'extérieur (ambulatoire)

- Tout patient ayant séjourné dans d'autres établissements des wilayas limitrophes.
- Tout patient ayant présenté antérieurement une colonisation ou infection à BMR
- Tout patient ayant présenté une maladie chronique avec hospitalisation et/ou antibiothérapie itérative...

2.1.2- Critères d'exclusion :

2.1.2.1-Les souches :

Les souches isolées de prélèvements à visée écologique

Les souches répétitives au niveau du même site

2.1.2.2-Patients :

Les prélèvements chez le personnel soignant

2.1.3-Echantillonnage :

1255 prélèvements ont été enregistrés, provenant du Service de réanimation médicale du CHU de Batna sont traités au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de Batna. 520 (41,44%) prélèvements de dépistage qui représentent l'enquête proprement dite prélevés chez 136 malades et 735 (58,56%) prélèvements (pathologiques et des dispositifs médicaux urinaires et pulmonaires) qui sont issus des patients infectés parmi les 136 malades. Pendant la période allant de mars 2007 à avril 2008. Une autre étude en biologie moléculaire par la PCR a été réalisée pour la recherche de gènes de résistance au niveau du laboratoire de bactériologie virologie et hygiène hospitalière du Professeur De Champs que je remercie pour m'avoir permis à travailler dans son laboratoire de 29 BMR, 20 *Entérobactéries* et 9 *Acinetobacter baumannii* avec un témoin positif (T +) un témoin négatif (T-).

2.2- Méthodes:

2.2.1-Type d'étude:

Nous avons mené notre enquête selon une étude prospective à visée descriptive de dépistage des (BMR) en réanimation médicale au niveau du CHU de Batna, pendant une année durant la période allant du mois d'avril 2008 à mars 2009. Le dépistage dans notre étude consiste à rechercher chez les 136 patients hospitalisés dans le service de réanimation médicale des BMR qui peuvent nuire à leurs santés avant que l'infection ne se déclare

2.2.2- Les prélèvements:

La politique de dépistage est définie par l'équipe opérationnelle d'hygiène en concertation avec le microbiologiste et les cliniciens du service de réanimation médicale.

Elle est approuvée par le CLIN de l'établissement. La fréquence de prélèvement en cours d'hospitalisation est fonction de la durée moyenne de séjour et de la situation épidémiologique. La pathologie, la durée de séjour et le pronostic sont variables d'un patient à l'autre. Nous avons deux types de prélèvement:

- Les prélèvements de dépistage
- les prélèvements pathologiques et des dispositifs.

2.2.2.1- Les prélèvements de dépistage :

Il s'agit d'un dépistage à l'entrée des patients admis dans le service de réanimation médicale et renouvelable de façon hebdomadaire donc à j0, j7 et à j15 selon la disponibilité du laboratoire à la recherche des BMR. Les prélèvements de dépistage sont réalisés au lit du malade avec des écouvillons secs et stériles au niveau de trois sites anatomiques.

- Les prélèvements des selles par écouvillonnage
- Les prélèvements nasaux par écouvillonnage
- Les prélèvements cutanés au niveau de l'aîne par écouvillonnage

Les prélèvements sont réalisés avant toute toilette ou antiseptie. Pour le prélèvement nasal, écouvillonner les fosses nasales avec un seul écouvillon stérile humidifié pour les 2 narines. Pour le prélèvement anal, réaliser un écouvillonnage de la marge anale afin de récupérer sur l'écouvillon des matières fécales visibles à l'œil nu. Les prélèvements sont acheminés rapidement au laboratoire de bactériologie accompagnés de fiches de renseignements sur lesquelles figurent la mention dépistage de BMR et les renseignements classiques.

2.2.2.2- les prélèvements pathologiques et les dispositifs :

Parallèlement à cette étude, un relevé systématique des infections nosocomiales acquises dans l'unité et bactériologiquement documentés était réalisé. La méthodologie repose sur une alerte donnée soit par un médecin du service devant un malade répondant aux critères d'infection nosocomiale en cas d'apparition d'un signe clinique (fièvre, plaie, toux et autres), ou soit l'isolement d'une BMR dans un prélèvement pathologique ou dans des dispositifs invasifs après 48 heures d'hospitalisation.

2.2.2.2.1-les pus :

Le prélèvement se fait avec deux écouvillons secs

2.2.2.2.2- les hémocultures :

On prélève chez un malade donné un ou plusieurs flacons d'hémoculture dans les 48 heures qui suivent l'hospitalisation. Les flacons d'hémoculture utilisés sont des bouillons citratés. Le volume minimum de sang conseillé chez l'adulte est de 10 ml par flacon.

Les flacons d'hémocultures doivent être acheminés au laboratoire et seront incubés à 35-37°C dans une étuve pendant 7 jours dès que possible.

2.2.2.2.3-les urines:

Les urines nécessitent quelques jours d'analyse notamment pour la culture et l'antibiogramme. On recueille les urines dans un récipient stérile. Si le patient est porteur d'une sonde urinaire, on prélève directement dans la poche à urines.

2.2.2.2.4-les liquides céphalorachidiens :

Le prélèvement du liquide céphalo-rachidien se fait, lors d'un acte médical appelé ponction lombaire, dans le bas du dos, entre la 4^e et la 5^e vertèbre lombaire. L'analyse du LCR est bactériologique, cytologique (analyse des cellules) et chimique.

2.2.2.2.5-les dispositifs invasifs :

Les sondes urinaires, les cathéters et les prélèvements trachéaux :

La mise en place d'un cathéter assure un abord vasculaire pour l'administration aisée de médicaments, de solutés de nutrition générale ; elle permet la mesure des paramètres hémodynamiques et accède au site anatomique dans certaines pratiques interventionnelles sur le système circulatoire. L'insertion des cathéters à travers la peau, les injections dans les zones implantables, exposent ces dispositifs à un risque de colonisation par des micro-organismes de la flore cutanée résidente. Le risque infectieux varie avec le site d'insertion. L'examen systématique des dispositifs nécessite l'ablation du matériel et le placer dans un flacon stérile. On procède à l'analyse microbiologique avec des méthodes semi-quantitatives, car les méthodes qualitatives (simple mise en culture en milieu liquide) ne sont pas recommandées en raison d'un manque de spécificité.

2.2.3-Fiche de renseignement:

Durant notre enquête, nous avons établi deux fiches de renseignements.

-La fiche de renseignement numéro 1 a été utilisée pour dépister les BMR chez les patients admis dans l'enquête, c'est la fiche de dépistage des BMR.

-La fiche de renseignement numéro 2 a été utilisée pour étudier les résultats des prélèvements de dépistage et des prélèvements pathologiques.

3- les techniques utilisées :

3.1- dépistage des BMR:

Nous avons ciblé trois espèces de BMR, qui sont considérées parmi les plus importantes et les plus fréquentes, ce sont *Staphylococcus aureus* méticillino résistant (SAMR), les *Entérobactéries* (EBLSE et EBCASE) et *Acinetobacter baumannii* ceftazidime résistant.

3.2-étude bactériologique:

3.2.1-Examen microscopique:

L'examen à l'état frais et après coloration au bleu de méthylène et de Gram n'ont pas été réalisés pour la majorité des prélèvements de dépistage et certains prélèvements des dispositifs urinaires et pulmonaires. Cependant les prélèvements pathologiques qui ont été étudiés à l'examen microscopique sont les pus, les ECBU et les hémocultures car la présence de réaction inflammatoire est nécessaire pour le diagnostic.

3.2.2- Culture :

Chaque écouvillon est ensemencé sur quatre milieux de culture différents et sur milieux liquide d'enrichissement, soit le milieu cœur cerveau soit le bouillon nutritif selon la disponibilité.

Les milieux de culture utilisés sont :Gélose nutritive, Gélose Hecktoen ,Gélose Chapman.,Gélose au sang cuit.La durée d'incubation est de 18H à 24H.

3.2.3-Identification des bactéries :

On a limité l'identification qu'aux bactéries susceptibles de présenter un intérêt pour notre étude. Un antibiogramme est réalisé sur les espèces isolées.

Ce sont des germes à croissance rapide, leur identification est basée sur l'étude des caractères biochimiques. Le profil métabolique d'une bactérie est un élément majeur de son identification, qui est basé sur le système API utilisant des tests biochimiques standardisés et miniaturisés.



Figure 4 : La galerie API 20 E

Système API 20 NE pour BNF, Système API pour *Staphylocoque doré* et Système API 20 E pour les Entérobactéries

3.2.4-Tet de sensibilité aux antibiotiques :

Il est réalisé par la méthode de diffusion sur milieu gélosé. Nous avons utilisé la technique selon le C.L.S.I (Clinical Laboratory Standards Institute) selon les recommandations de l'OMS. La standardisation de l'antibiogramme permet d'échanger des données grâce à un logiciel de saisie et d'exploitation fourni par l'OMS : le WHONET. Nous avons utilisé la dernière version WHONET 5.6. Les souches de contrôle de qualité sont testées parallèlement aux souches isolées et ce sont *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

3.2.5-Les antibiotiques utilisés :

La liste des antibiotiques est définie en fonction des normes du CLSI, selon la standardisation de l'antibiogramme en médecine humaine à la quatrième édition 2009 (voire annexe 2).

3.2.6-Tests complémentaires :

3.2.6.1-Identification *Staphylococcus aureus* méticillino résistants (SAMR) :

La résistance des staphylocoques à la méticilline est recherchée à l'aide d'un disque de céfoxitine (30µg) dans les conditions standard de l'antibiogramme. Si le diamètre de la céfoxitine est ≤ 21 mm, la souche est dite résistante à l'oxacilline.

Si le diamètre de la céfoxitine est ≥ 22 mm, la souche est dite sensible à l'oxacilline. Les souches résistantes à l'oxacilline doivent être rendues résistantes à toutes les bêta-lactamines.

3.2.6.2-Identification de la PLP2 a des SAMR:

La recherche de la PLP2a se fait systématiquement devant toute souche de staphylocoque résistant à l'oxacilline (résistance à la céfoxitine au niveau de l'antibiogramme). C'est un test rapide d'agglutination par les particules de latex qui permet la détection de la PLP2. Les particules de latex sensibilisées par un anticorps monoclonal dirigé contre la PLP 2a vont réagir après extraction de la PLP2A issue d'une culture de Staphylocoque doré méticillino-résistant par une agglutination est visible à l'œil nu (réf : 73117).

3.2.6.3- Identification des BLSE :

3.2.6.4-Test de confirmation du double disque :

3.2.6.5-Test à la cloxacilline ou test d'inhibition de la céphalosporinase haut niveau :

3.2.6.6- Mast Amp C et BLSE :

L'association avec une céphalosporinase qu'elle soit chromosomique ou plasmidique peut interférer avec la détection des EBLSE. La prévalence croissante des souches résistantes AmpC et/ou BLSE a montré la nécessité de disposer d'une méthode simple par rapport à la précédente, fiable et économique sans recourir aux méthodes moléculaires. Cette différenciation rapide est capitale tant au niveau des mesures à prendre en hygiène qu'au niveau thérapeutique, d'autant plus que ces BMR sont en augmentation constante. Nous avons utilisé une technique phénotypique simple, fiable et peu coûteuse pour la détection des BLSE, des *Entérobactéries* produisant aussi une AmpC. Ce test est basé sur l'utilisation de 4 disques contenant une C3G la cefpodoxime avec ou sans inhibiteur de bêta-lactamase dont l'acide clavulanique et l'inhibiteur de céphalosporinase qui est l'acide boronique en milieu gélosé selon les recommandations du fabricant, avec lecture après 18H d'incubation à 37°C. Cette technique a été appliquée pour les souches d'*Acinetobacter baumannii*.

3.2.6.7-Recherche d'une carbapénémase de type métallo-enzyme :

Ce test permet de détecter la présence d'une carbapénémase sur des souches d'*Acinetobacter baumannii* surtout pour les souches résistantes aux bêtalactamines et en plus à l'imipénème.

Ce test consiste à faire l'antibiogramme sur milieu Mueller Hinton standard avec un inoculum à 0,5 Mac Farland, ensuite mettre deux disques d'antibiotiques d'imipénème, sur un disque on met 5 microlitres d'EDTA, puis on incube à 37°C pendant 24 heures. Si on a un diamètre 5 fois supérieur sur EDTA par rapport à l'autre disque d'imipénème, on parlera de carbapénémase.

3.2.6.8- Recherche des gènes des bêtalactamases :

29 souches ont été testées et la réaction de polymérisation en chaînes (PCR) a été la technique utilisée au laboratoire d'hygiène et de bactériologie –virologie à Reims. C'est une technique de répllication ciblée in vitro. Elle permet d'obtenir à partir d'un échantillon d'ADN génomique complexe appelée séquence cible, de petite taille, d'importantes quantités de cet ADN spécifiques et de longueur définie. Elle détecte rapidement des séquences d'ADN codant pour la synthèse des enzymes de résistance aux antibiotiques (BLSE, céphalosporinase). Les *Entérobactéries* ont bénéficié d'une amorce CTX-M-1, CTX-M-9 et les *Acinetobacter baumannii* ont été testés avec des amorces des BLSE de type VEB (Vietnam extended Spectrum-bêtalactamase) et de type PER (Pseudomonas extended résistance) et des amorces de séquence de la céphalosporinase.

3.2.6.9-Amorces utilisées pour la réaction d'amplificatin génique :

Ces amorces ont été testées individuellement par amplification des souches de contrôle positif avec migration électrophorétique en gel d'agarose. Le choix de ces amorces est fonction de la disponibilité du laboratoire d'accueil voire (tableau 21).

Tableau 20: Primers used for the detection of the presence of different betalactamases genes by PCR Source Tabbouche, Lim KTet Jiang X [210]:

Target (amplified gene)	Primers	Oligonucleotide sequence (5'-3')
<i>bla</i> -ACC	ACC	GTGCAAGCCAATATGGGGCAG
<i>bla</i> -ACT	ACT-f	ATGACGCGCAGCTATCTCCCT
<i>bla</i> -CTX-M1	CTX-M1-A2 CTX-M1-B2	CTTCCAGAATAAGGAATC CCGTTTCCGCTATTACAA
<i>bla</i> -CTX-M	CTX-MU1 CTX-MU2	ATGTGCAGYACCAGTAARGT TGGGTRAARTARGTSACCAGA
<i>bla</i> -CTX-M gr 9	CTX-M9-f CTX-M9-r	ATGGTGACAAAGAGAGAGTGCA CCCTTCGGCGATGATTCTC
<i>bla</i> -CTX-M-3/15/22	CTX-M-3/15/22-f CTX-M-3/15/22-r	GTTACAATGTGTGAGAAGCAG AACGGAATGAGTTTCCCCATT
<i>bla</i> -DHA	DHA-1U DHA-1L	CACACGGAAGGTTAATTCTGA CGGTTATACGGCTGAACCTG
<i>bla</i> -FOX	FOX-UP1F FOX-UP1R	CACCACGAGAATAACC GCCTTGAACCTCGACCG
<i>bla</i> -MOX	MOX-F MOX-R	GCTGCTCAAGGAGCACAGGAT CACATTGACATAGGTGTGGTGC
<i>bla</i> -PER	PER-A PER-B	GGGACARTCSKATGAATGTCA GGGYSGCTTAGATAGTGCTGAT
<i>bla</i> -SHV	SHV-f SHV-r	GCCCCGGTTATTCTTATTTGTCGC TCTTTCCGATGCCGCCGCCAGTCA
<i>bla</i> -VEB	VEB-1A VEB-1B	CGACTTCCATTTCGGATGC GGACTCTGCAACAAATACG

2-Exploitation des données:

2.1-Exploitation des données : WHONET 5.6 logiciel préconisé par l'OMS pour le réseau de surveillance de la résistance aux antibiotiques

2.2-Etude statistique : L'épi info

2.3-Etude descriptive :

2.3.1-Répartition des patients porteurs de BMR en fonction du sexe

2.3.2- Répartition des patients en fonction de l'âge

2.3.3- Fréquence de porteurs de BMR par prélèvements

2.3.4-Fréquence totale des BMR isolées dans les prélèvements de dépistage

2.3.5-Evolution des patients

2.3.6-L'incidence des dispositifs invasifs

Résultats

Nous présentons les résultats de dépistage des BMR. Il s'agit d'une étude prospective à visée descriptive qui consiste à identifier des BMR, dans une population représentée par les malades du service de réanimation médicale du CHU de Batna pendant la période allant de mars 2007 à avril 2008. 1255 prélèvements ont été enregistrés dont :

-520 (41,44%) prélèvements de dépistage qui représentent l'enquête proprement dite sur un nombre de 136 malades

-735 (58,56%) prélèvements (pathologiques et des dispositifs médicaux urinaires et pulmonaires) qui sont issus des patients infectés parmi les 136 malades .

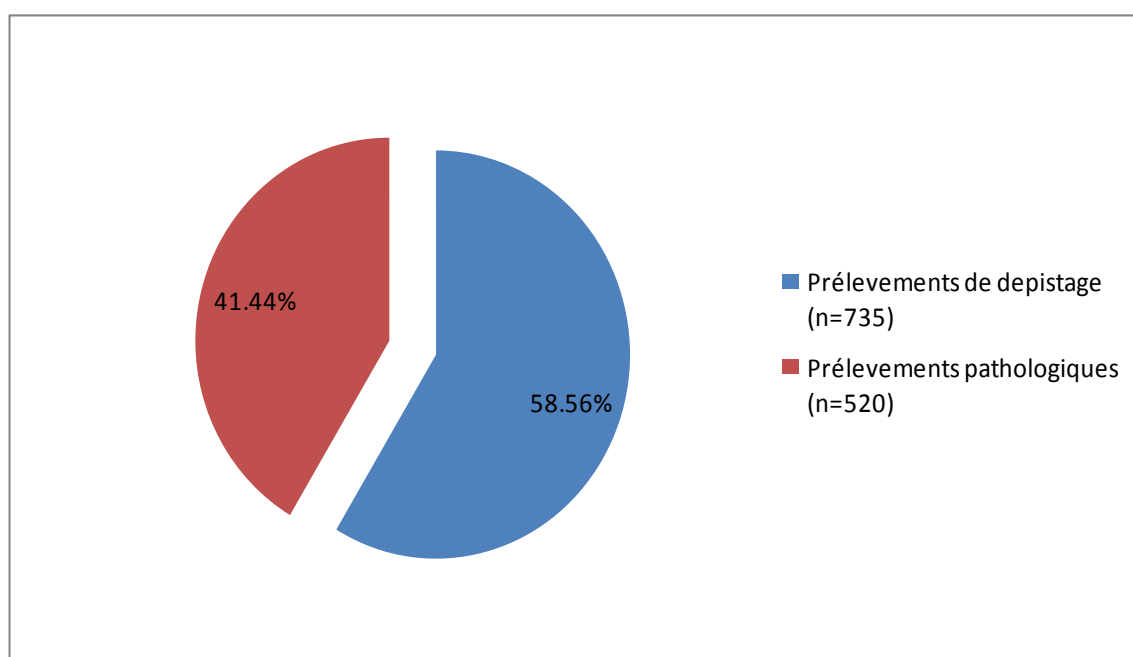


Figure 5: fréquence totale des prélèvements

1-Résultats des prélèvements de dépistage:

1.1-Description de la population:

136 malades ont été inclus dans l'étude. Ces patients ont eu des prélèvements à J 0, J 7 et à J15 faits au lit du malade à l'aide d'un écouvillon stérile.

1.2-Répartition des patients porteurs de BMR en fonction du sexe :

Le Sex ratio est de 1,47. Nos malades se répartissent en 81 (60%) de sexe masculin et 55(40%) sexe féminin.

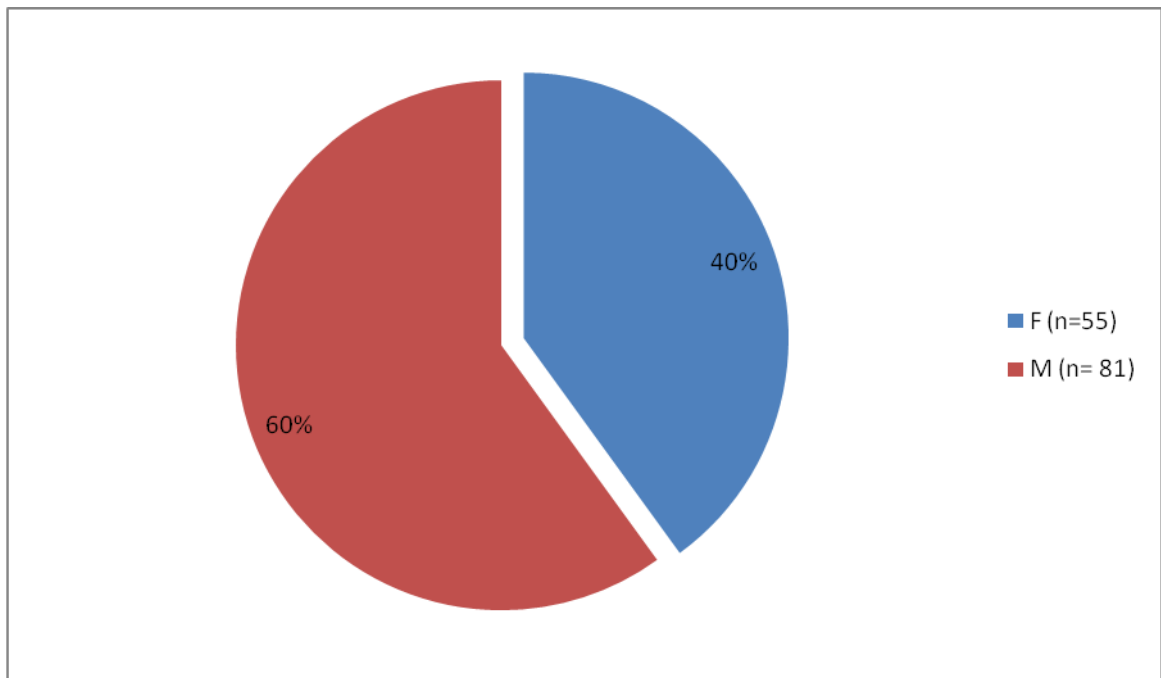


Figure 6 : répartition des patients porteurs de BMR en fonction du sexe

1.3- Répartition des patients en fonction de l'âge :

La moyenne d'âge est de $33 \pm 22,7$ ans. La tranche d'âge la plus représentée concerne les patients dont l'âge varie entre 10 et 19 ans $N=24(17,64\%)$.

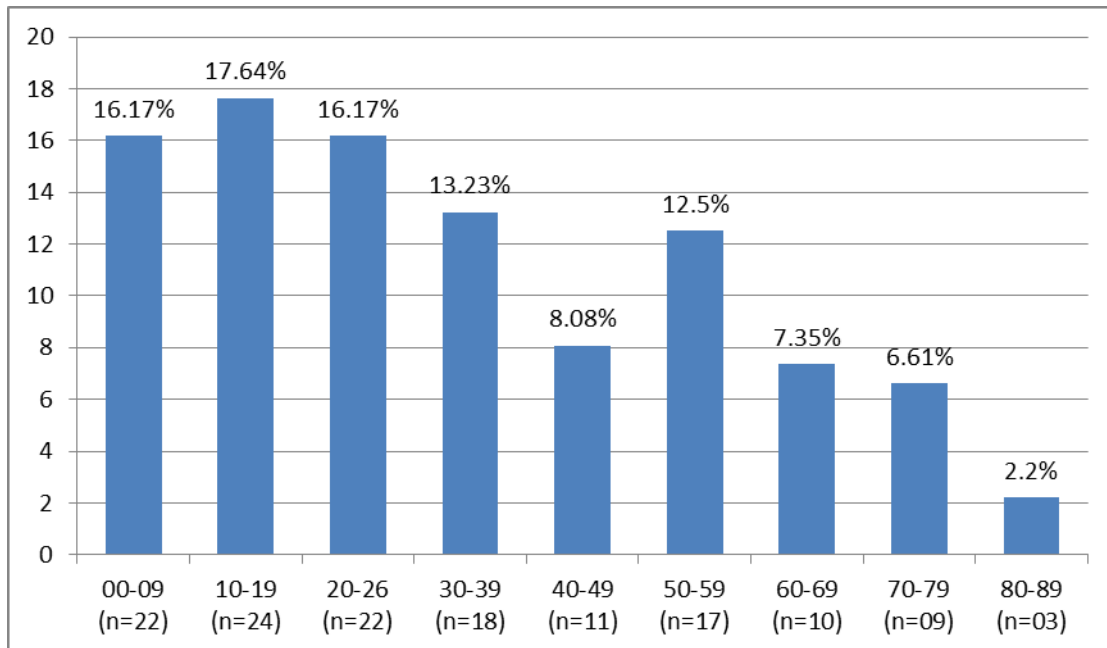


Figure 7 : répartition des BMR en fonction de l'âge

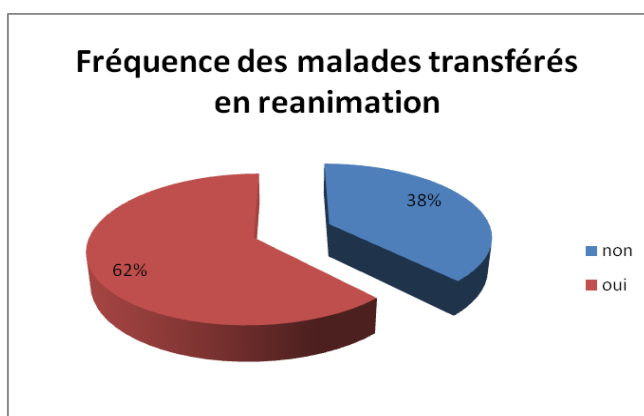
1.4- Durée de séjour par jour:

Plus de la moitié (54%) des malades ont une durée d’hospitalisation entre 7-13j

Tableau 21 : Durée de séjour/jour

Durée	Fréquence	Pourcent
0-6	29	21,8%
7-13	72	54,2%
14-20	12	9,0%
21-27	11	8,3%
28-34	6	4,41%
35-41	4	2,94%
42-48	2	1,47 %
Total	136	100%

1.5- fréquence des malades transférés en réanimation médicale :



Oui : patients transférés, non : patients admis en Réanimation

Figure 8: fréquence des malades transférés en réanimation médicale

52(38%) patients sont hospitalisés directement dans le service de Réanimation médicale et 84(62%) patients sont transférés des autres services, des hôpitaux limitrophes ou de l'extérieur.

1.6- Fréquence globale des prélèvements positifs de dépistage à BMR :

151 prélèvements de dépistage sont positifs à BMR parmi un effectif de 520 prélèvements de dépistage

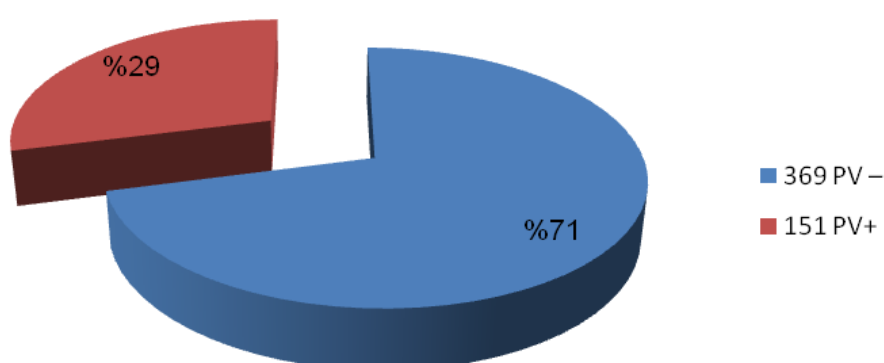


Figure 9 : fréquence globale des prélèvements positifs de dépistage à BMR

1.6.1-Répartition des prélèvements en fonction de leur nature:

Les sites anatomiques utilisés pour les 520 prélèvements de dépistage sont cutanés 35.38%, nasaux 33.29 % et rectaux 31.34.

Tableau 22: Répartition des prélèvements en fonction de leur nature

Prélèvements	Effectifs	Fréquence %
prélèvements cutanés	n=184	35.38
prélèvements nasaux	n=173	33.29
prélèvements rectaux	n=163	31.34
Total	n=520	100

N=nombre de prélèvements

1.6.2-Répartition globale des prélèvements positifs:

Sur un effectif des prélèvements de dépistage (n= 520), 151 prélèvements positifs (29%) sont positifs à BMR.

Tableau 23: Répartition globale des prélèvements positifs

Prélèvements	Effectif	Fréquence %
prélèvements cutanés	n=63	12,11
prélèvements nasaux	n=50	9,6
prélèvements rectaux	n=38	7,30
Total	n=151	29

n=nombre de prelevements

1.6.3-Fréquence de porteurs de BMR par prélèvements :

Sur ce tableau nous avons répartis les prélèvements positifs en fonction de la nature des prélèvements.

Tableau 24: Fréquence de porteurs de BMR par prélèvements

Prélèvements	Effectifs	Nombre de prélèvements positifs	Fréquence de positivité %
prélèvements cutanés	n=184	n=63	34,23
prélèvements nasaux	n=173	n=50	28,90
prélèvements rectaux	n=163	n=38	23,31
Total	n=520	n=151	100

n=nombre de prelevements

1.6.4-Répartition des prélèvements positifs à BMR :

Sur ce tableau on a réparti la fréquence des prélèvements positifs.

Tableau 25 : répartition des prélèvements positifs à BMR

Prélèvements	Effectifs	Fréquence %
prélèvements cutanés	n=63	41.72
prélèvements nasaux	n=50	33.11
prélèvements rectaux	n=38	25.16
Total	n=151	100

n=nombre de prelevements

1.6.5- Fréquence totale des BMR isolées dans les prélèvements de dépistage :

Tableau 26: répartition globale des BMR

Principales BMR	Effectif	Fréquence %
SAMR	n= 43	28.47
<i>Acinetobacter baumannii</i>	n= 37	24.50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	n= 24	15.89
<i>Enterobacter cloacae</i>	n= 17	11.27
<i>E coli</i>	n= 14	9.27
<i>Klebsiella oxytoca</i>	n= 7	4.63
<i>Proteus mirabilis</i>	n= 2	1.32
<i>Enterobacter sakazaki</i>	n= 2	1.32
<i>Enterobacter agglomerans</i>	n= 2	1.32
<i>Proteus vulgaris</i>	n= 1	0.66
<i>Citrobacter freundii</i>	n= 1	0.66
<i>Providencia rettgeri</i>	n= 1	0.66
Total	n= 151	100

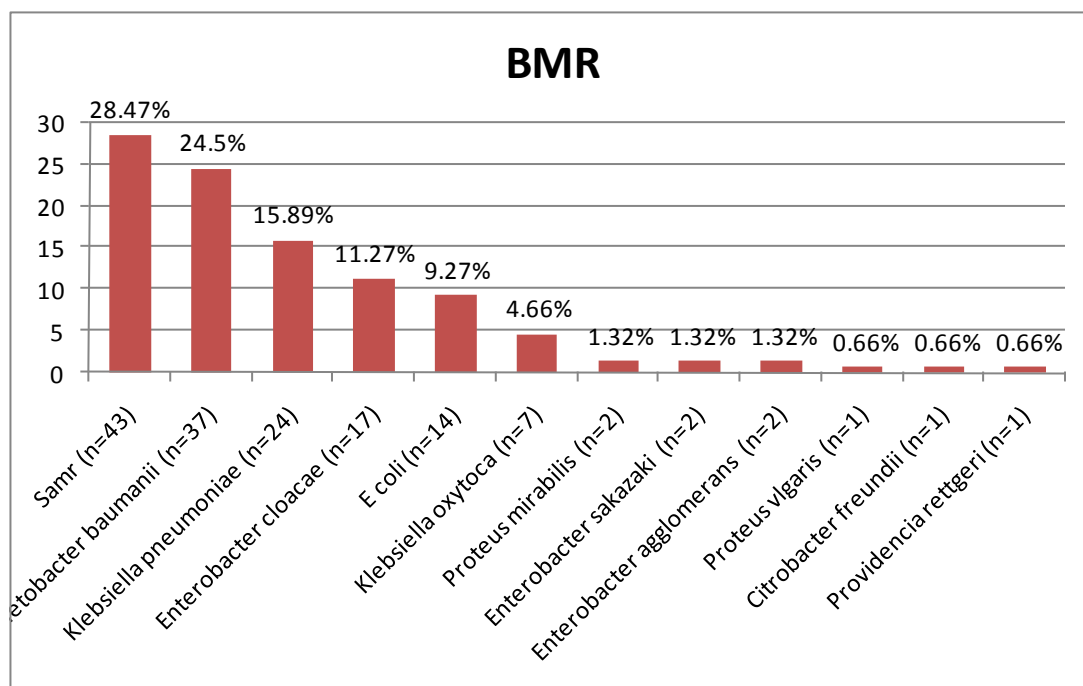


Figure 10 : répartition globale des BMR

Enterobacterie BLSE (n=71) 47,01%

Acinetobacter baumannii CAZ-R : (n=37) 24,50%

SAMR (n= 43) 28, 47%

1.6.6-Répartition des BMR par prélèvements :

1.6.6.1-Fréquence des BMR dans les prélèvements nasaux positifs

Sur les 520 prélèvements de dépistage, 50 prélèvements nasaux sont positifs à BMR soit. 33,11%. 50 BMR ont été isolées.48 % sont des EBLSE (n=24), 26 % sont des SAMR (n=13) et 26% sont *Acinetobacter baumannii* CAZ-R (n=13).

Tableau 27 : répartition des BMR dans les prélèvements nasaux

Principales BMR	Effectifs	Pourcentage %
SAMR	n =13	26
<i>Acinetobacter baumannii</i>	n =13	26
<i>Klebsiella pneumo</i>	n =10	20
<i>Enterobater cloacae</i>	n =7	14
<i>Ecoli</i>	n =3	6
<i>Enterobacter sakazaki</i>	n =3	6
<i>Klebsiella oxytoca</i>	n =1	2
Total	n =50	100%

n=nombre de prelevements

1.6.6.2-Fréquence des BMR dans les prélèvements rectaux positifs

Sur les 520 prélèvements de dépistage, 38 prélèvements rectaux sont positifs à BMR. Soit 25.16%. 38 BMR ont été isolées.19.20 % sont des EBLSE (n=29), 18.42 % sont des SAMR (n=7) et 5.26 % sont *Acinetobacter baumannii* CAZ-R (n=2).

Tableau 28 : répartition des BMR prélèvements rectaux

Principales BMR	Effectifs	Fréquence %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	n=9	23.68
<i>E. coli</i>	n=8	21.05
SAMR	n=7	18.42
<i>Enterobater cloacae</i>	n=5	13.15
<i>Klebsiella oxyoca</i>	n=3	7.89
<i>Proteus mirabilis</i>	n=3	7.89
<i>Acineto bacter baumannii</i>	n=2	5.26
<i>Proteus vulgaris</i>	n=1	2.63
Total	n=38	100

n=nombre de prelevements

1.6.6.3-Fréquence des BMR dans les prélèvements cutanés positifs :

Sur les 520 prélèvements de dépistage, 63 prélèvements cutanés sont positifs à BMR soit 41.72% , 63 BMR sont isolées des prélèvements cutanés sur 151 BMR. Elles se répartissent en:

Tableau 29: Fréquence des BMR dans les prélèvements cutanés positifs

BMR	Effectifs	Fréquence %
EBLSE	n=33	52.38
SAMR	n=16	25.39
<i>Acinetobacter baumannii</i> CAZ-R	n=14	22
Total	n=63	100

n=nombre de prelevements

Tableau 30 : répartition des BMR dans les prélèvements cutanés

Principales BMR	Effectifs	Fréquence %
Samr	N=16	25.39
<i>Acinetobacter baumannii</i>	N=14	22.22
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	N=12	19.04
<i>Enterobater cloacae</i>	N=8	12.69
<i>E coli</i>	N=6	9.52
<i>Enterobacter agglomerans</i>	N=2	3.17
<i>Proteus mirabilis</i>	N=2	3.17
<i>Klebsiella oxytoca</i>	N=2	3.17
<i>Citrobacter freundii</i>	N=1	1.58
Total	N=63	100

1.7- Cinétique de la colonisation :

520 prélèvements de dépistage ont été réalisés, 151 prélèvements sont revenus positifs soit 29 %. Un même malade peut avoir un ou deux ou trois ou même quatre prélèvements positifs.

1.7.1-Colonisation des patients par les BMR en fonction du jour du prélèvement :

Durant notre enquête, 44,85% patients sont colonisés (n=61) par une BMR et 55,14 patients ne sont colonisés (n=75) par une BMR. A chaque prélèvement une BMR a été isolée cependant d'autres espèces bactériennes non BMR ont été isolées qui n'ont pas été tenu compte car elles ne représentent pas notre objectif et qu'on a appelé autres bactéries.

Tableau 31 : Colonisation des patients par les BMR en fonction du jour du prélèvement

Date de colonisation	Nombre de patients	Nombre de BMR	Nombre de prélève Positifs	SAMR	Acineto baumanii	EBLSE	Bactéries résistantes
J0	45	91	84	29	25	37	12
J0 J7	5	21	22	7	6	8	4
J7	6	8	9	0	3	5	3
J0 J15	2	4	13	0	0	4	6
J7 J15	1	6	6		1	5	
J0 J7 J15	2	21	17	7	2	12	2
Patients non colonisés	75	0	N0	N0	N0	N0	N3
Patients colonisés	61	151	151	43	N37	N71	

1.7.2- Taux d'importation par les BMR :

45 patients sont colonisés à J 0 et 9 patients sont colonisés à J0 et à il reste colonisés à J7 et J15.

Le taux d'importation de colonisation par les BMR est de 36,70%

1.7.3-Taux d'acquisition par les BMR :

07 patients sont colonisés à J 7. Le taux d'acquisition est défini par le pourcentage de nouveaux cas de colonisation sur le nombre de patients non colonisés.

Le taux d'acquisition de colonisation par les BMR est 0,73 %

Tableau 32 : Taux d'importation/ d'acquisition des principales BMR

	<i>SAMR</i>	<i>EBLSE</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Taux d'importation	17,21%	37,08%	11,25%
Taux d'acquisition	3,31 %	5,29%	19,20%

Sur ce tableau nous voulons reporter séparément les taux d'importation et d'acquisition des différentes BMR.

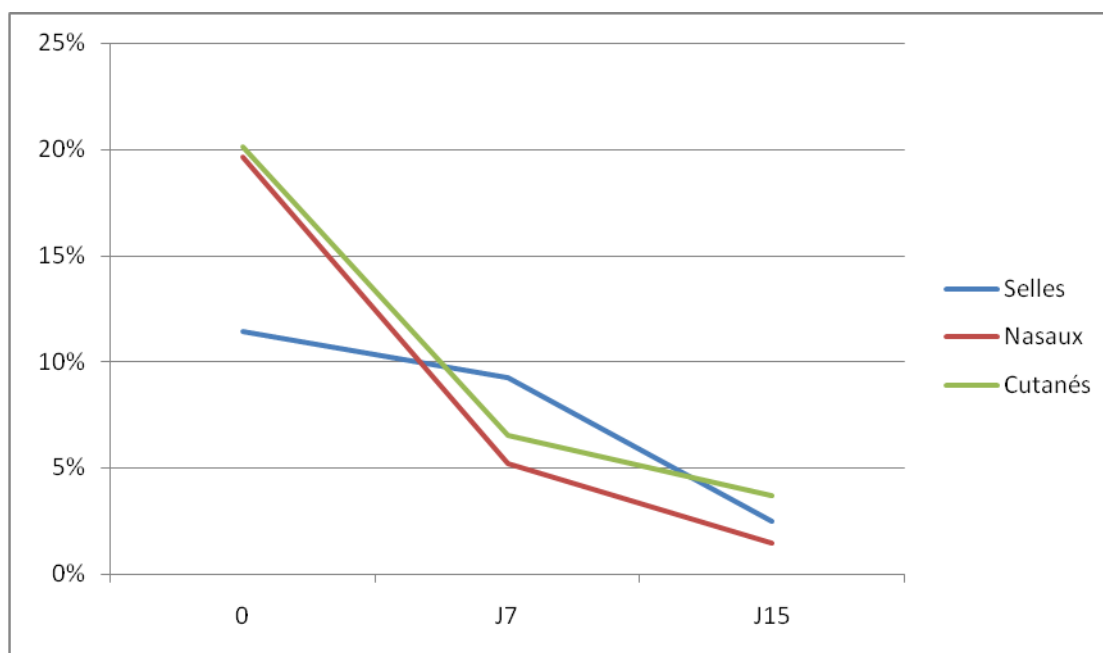


Figure 11 : évolution des prélèvements de dépistage dans le temps

Nous remarquons qu'à J0 les prélèvements cutanés et nasaux sont très importants et à J15 tous les prélèvements de dépistage régressent, nous avons établi un protocole d'hygiène, une antibiothérapie en fonction de l'antibiogramme.

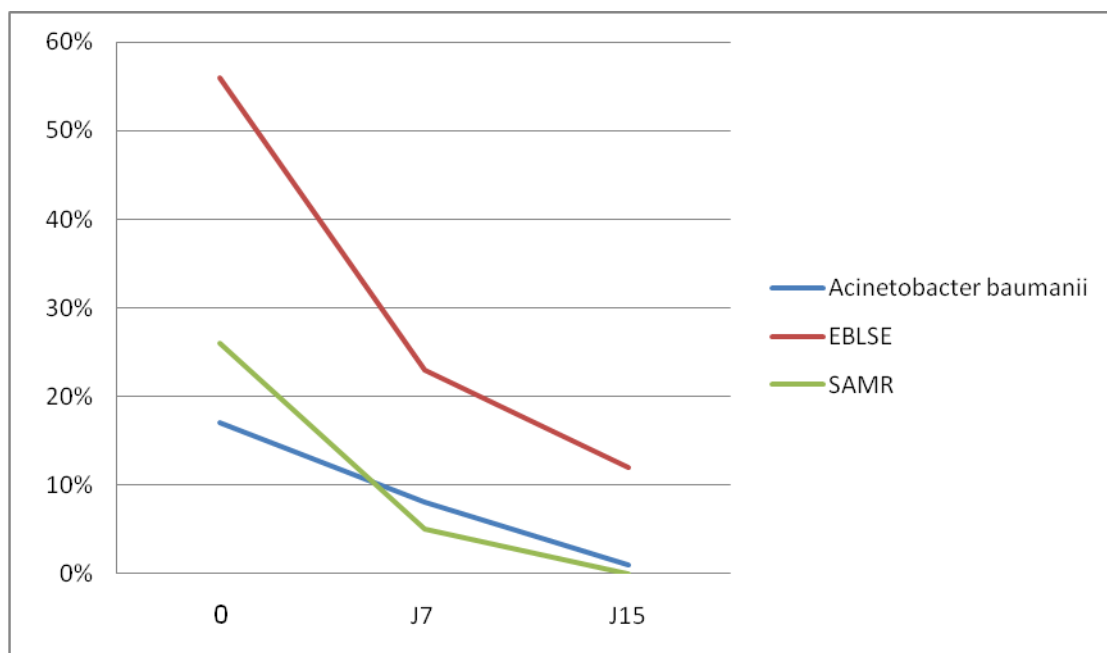


Figure 12: évolution des BMR dans le temps

A J0 les EBLSE sont très importantes par rapport au SAMR et à *Acinetobacter baumannii*, Toutes les BMR regressent à J15.

1.7.4-Cinétique de la colonisation par les BMR dans le temps en fonction du phénotype:

Tableau 33 : Cinétique de la colonisation des BMR dans le temps en fonction du phénotype:

Sur ce tableau nous voulons reporter les différentes BMR en fonction de la date de prelevement, de l'origine, de l'espèce et du phénotype pour déterminer l'évolution des BMR en fonction du temps.

Date de prélèvement	Origine	BMR	Code API	Anti biotype	Phénotype probable	Case
14/04/07	Nasal	E.cloacae	7325573	Amx,amc,tic,cf,fox, Ctx, gen, amk	BLSE CTX-M-1+ Case	Case +
04/05/2007		k.pneumo	5005773	Amx,amc,tic,cf, Ctx, gen, amk	BLSE CTX-M-1	Case -
27/05/2007	Cut	k.pneumo	5215773	Amx,amc,tic,cf, Ctx, gen, amk		Case -
27/05/2007	Nasal	k.pneumo	5215773	Amx,amc,tic,cf, Ctx, gen, amk		Case -
12/06/2007	Rec	k.pneumo	7215773	Amx,amc,tic,cf, Ctx, gen, amk		Case -

24/07/2007	Cut	A.baumanii	0001073	Ccaz,cctx,pip,tic,caz, Ttc,atm	BLSE/PCR VEB-	Case +
25/07/2007	Rec	A.baumanii	0001073	Ccaz,cctx,pip,tic,caz, Ttc,atm	BLSE/PCR VEB-	Case +
25/07/2007	Cut	A.baumanii	0001073	Ccaz,cctx,pip,tic,caz, Ttc,atm	BLSE/PCR VEB-	Case +
30/07/2007	Cut	k.pneumo	5214773	Amx,amc,tic,cf, Ctx, gen, amk		Case -
30/07/2007	Nasal	A.baumanii	0001073	Ccaz,cctx,pip,tic,caz Ttc,atm	BLSE/PCR VEB-	Case +
05/08/2007	Nasal	k.pneumo	7515773	Amx,amc,tic,cf, Ctx, gen, amk		Case -
05/08/2007	Cutané	k.pneumo	7515773	Amx,amc,tic,cf, Ctx, gen, amk		
06/08/2007	Rectal	k.pneumo	7215773	Amx,amc,tic,cf, Ctx, gen, amk		
06/08/2007	Rectal	k.pneumo	5215773	Amx,amc,tic,cf, Ctx, gen, amk	BLSE CTX-M-1	Case -
20/09/2007	Rectal	k.pneumo	5215773	Amx,amc,tic,cf, Ctx, gen, amk		
25/09/2007	Nasal	k.pneumo	5215773	Amx,amc,tic,cf, Ctx, gen, amk		
04/10/2007	Cutané	k.pneumo	5215773	Amx,amc,tic,cf, Ctx, gen, amk		
13/10/2007	Nasal	k.pneumo	7215773	Amx,amc,tic,cf Ctx, gen, amk		
13/10/2007	Rectal	k.pneumo	5155773	Amx,amc,tic,cf, Ctx, gen, amk		
25/11/2007	Cutané	k.pneumo	5215773	Amx,amc,tic,cf Ctx, gen, amk	BLSE CTX-M-1	
30/11/2007	Cutané	E.cloacae	7325573	Amx,amc,tic,cf,fox, Ctx, gen, amk	BLSE CTX-M-1+ Case	Case+
05/12/2007	Rectal	k.pneumo	1214773	Amx,amc,tic,cf Ctx, gen, amk	BLSE CTX-M-1	Case-
13/12/2007	Nasal	E.cloacae	7325573	Amx,amc,tic,cf,fox, Ctx, gen, amk	BLSE CTX-M-1 Case	Case+
13/12/2007	Nasal	k.pneumo	5215773	Amx,amc,tic,cf Ctx, gen, amk	BLSE CTX-M-1	Case -
16/12/2007	Cutané	k.pneumo	5215773	Amx,amc,tic,cf Ctx, gen, amk	BLSE CTX-M-1	Case -
05/02/2008	Nasal	k.pneumo	5215773	Amx,amc,tic,cf Ctx, gen, amk	BLSE CTX-M-1	Case -
05/02/2008	Rectal	E.cloacae	7325573	Amx,amc,tic,cf,fox, Ctx, gen, amk	BLSE CTX-M-1 Case	Case +
02/03/2008	Nasal	k.pneumo	5215773	Amx,amc,tic,cf Ctx, gen, amk	BLSE CTX-M-1	Case -

05/03/2008	Nasal	A.baumanii	0001073	Ccaz,cctx,pip,tic,caz, Ttc,atm	BLSE/PCR VEB-	Case +
08/03/2008	Nasal	k.pneumo	5215773	Amx,amc,tic,cf Ctx, gen, amk	BLSE CTX-M-1	Case -
09/03/2008	Cutané	k.pneumo	5215773	Amx,amc,tic,cf Ctx, gen, amk	BLSE CTX-M-1	Case -
09/03/2008	Rectal	k.pneumo	5215773	Amx,amc,tic,cf Ctx, gen, amk	BLSE CTX-M-1	Case -
16/03/2008	Cutané	k.pneumo	5215773	Amx,amc,tic,cf Ctx, gen, amk	BLSE CTX-M-1	Case -
05/04/2008	Cutané	A.baumanii	0001073	Ccaz, cctx, pip, tic, caz,Ttc, atm	BLSE/PCR VEB-	Case +
06/05/2008	Nasal	A.baumanii	0001073	Ccaz,cctx,pip,tic,caz, Ttc,atm	BLSE/PCR VEB-	Case +
18/05/2008	Nasal	A.baumanii	0001073	Ccaz,cctx,pip,tic,caz, Ttc,atm	BLSE/PCR VEB-	Case +

Légende :Amx: amoxicilline,Amc: augmentin,Tic: ticarcilline,Cf: cefazoline,Fox: cefoxitine,Ctx: cefotaxime,Gen: gentamicine,Amk: amikacine,Rec: prélèvement recta,Cut: prélèvement cutané,Nas : prélèvement nasal et Case : céphalosporinase

2-Résultats des prélèvements pathologiques et du matériel :

Parallèlement à l'étude de dépistage, nous nous sommes intéressés aux infections acquises au service de réanimation médicale pour mieux comprendre la circulation des souches, un relevé systématique des infections nosocomiales acquises dans le service de Réanimation et bactériologiquement documentées est réalisé. 26 patients sur 136 patients hospitalisés en réanimation médicale et chez qui notre enquête de dépistage a été positive présentent des signes cliniques d'infections, (fièvre, détresses respiratoires) soit **19, 11%**. 20 patients soit 14, 70% sont infectés par des BMR et 06 patients soit 4,41% sont infectés par les non BMR.

Tableau 34 : fréquence des BMR et non BMR des patients infectés en fonction du sexe

Sexe	Effectifs	Fréquence %
F	n=8	30.8
M	n=18	69.2
Total	n=26	100

Tableau 35 : fréquence des BMR des patients infectés en fonction de l'âge

Classe d'âge	Effectifs	Fréquence %
0-9	n=5	19,2
10-19	n=7	26,9%
20-29	n=2	7,7%
30-39	n=5	19,2%
40-49	n=1	3,8%
50-59	n=3	11,5%
60-69	n=3	11,5%
Total	n=26	100,0%

L'âge des malades infectés est compris entre 10-19 ans avec une fréquence par rapport à d'autres âges de 26,9% (n=7). Parmi 735 prélèvements réalisés (prélèvements pathologiques et matériels) 680 (92,51%) sont négatifs et 55 (7,48%) prélèvements sont positifs. 35 BMR ont été colligées dans les 55 prélèvements pathologiques et sur matériels positifs et 4 bactéries ne sont pas des BMR. Les 35 BMR se répartissent ainsi :

***Acinetobacter baumannii* CAZ-R (n=9) 27,71%, Entérobactéries BLSE (n=13)37, 14%et 13 SAMR(n=13)37,14%.**

2.1- Les prélèvements sur matériels :

2.1.1- Les sondes urinaires :

110 patients sont sondés sur 136. 24 sondes urinaires sont positives (21,81 %) et 10 BMR ont été isolée. Les EBLSE représentent l'effectif le plus important 40%.

Tableau 36 : répartition des BMR dans les sondes urinaires

germes /sonde	Effectifs	Fréquence %
<i>Acinetobacter baumannii</i>	n=3	30
SAMR	n=3	30
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	n=2	20
<i>Enterobacter cloacae</i>	n=1	10
<i>E.coli</i>	n=1	10
Total	n=10	100

2.1.2- les prélèvements trachéaux :

79 patients sur 136 sont mis sous ventilation. 8 prélèvements trachéaux sont positifs (10, 12%) et 8 BMR ont été isolées. Les EBLSE représentent l'effectif le plus important 50%.

Tableau 37 : répartition des BMR dans les trachéaux

germes /trachéaux	Fréquence	Pourcent
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	12,5 %
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	25 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	25 %
SAMR	3	37,5 %
Total	8	100,0%

2.1.3 - Les prélèvements des cathéters:

106 patients sont cathétérisés sur 136, 10 prélèvements des cathéters sont positives (9, 43 %) et 10 BMR ont été isolées. SARM représente l'effectif le plus important 56%.

Tableau 38 : répartition des BMR dans les cathéters

germes /cathéters	Fréquence	Pourcent
<i>SAMR</i>	5	56 %
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	22 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	11 %
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	11 %
Total	10	100,0%

2.2-Les prélèvements pathologiques à BMR:

2.2.1-Pus:

Sur les 134 suppurations, 7 d’entre-elles sont positives 5.2%. Les EBLSE représentent l’effectif le plus important 57.14%.

Tableau 39 : répartition des BMR dans les pus

germes /pus	Effectifs	Fréquence %
<i>Acinetobacter baumannii</i>	n=2	28.57
<i>Enterobacter cloacae</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	n=2	28.57
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>morganella morganii</i>	n=2	28.57
SAMR	n=1	14.28
Total	n=7	100

2.2.2-Hemocultures:

Sur les 134 hémocultures, 2 hémocultures sont positives (n=2)1.5%. On remarque que peu d’hémocultures sont positives du aux taux de décès des patients qui est élevé et de la durée d’hospitalisation courte. Les germes isolés sont des EBLSE.

2.2.3-ECBU:

Sur les 132 ECBU, 2 sont positives (n=2)1.5%. Les germes isolés sont EBLSE et SARM.

2.2.4-LCR:

Sur les 36 LCR, 2 sont positives (n=2)1.5%. Les germes isolés sont EBLSE et SASM

3- Evolution des patients:

Une corrélation a été recherchée entre l’acquisition de BMR, les facteurs de risque, les procédures invasives comme la présence d’une sonde urinaire, la ventilation mécanique, le cathétérisme et l’âge. Les BMR suivantes (*Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii* et *Klebsiella pneumoniae*) ont été isolées dans douze prélèvements pathologiques, pendant le séjour au minimum 7 jours chez les patients admis au service de réanimation médicale. La durée de séjour n’est pas un facteur de risque de même que la colonisation puisque :

-120 patients ayant une durée de séjour courte qu’ils soient colonisés ou pas décèdent.

-Chez les patients ayant une durée de séjour au delà de 10 jours :

8 patients colonisés à J 0 décèdent

3 patients colonisés à J 0 guérissent et 5 patients non colonisés décèdent.

Il n’ ya pas de corrélation entre la colonisation par une BMR et les procédures invasives ainsi qu’avec les prélèvements pathologiques positifs.

Tableau 40 : évolution des patients admis dans le service

Evolution	Effectifs %	Fréquence %
Complication	n=6	4.41
Décès	n=69	50.75
Guérison	n =44	32.35
Nm	n =17	12.5
Total	n =136	100

Nm : non mentionné

4- Fréquence des pathologies chez les porteurs de BMR :

41 pathologies sont rencontrées chez les 136 malades qui sont porteurs de BMR :

12 patients sont admis pour des traumatismes suite aux accidents de la circulation et dont uniquement trois patients guérissent. D’autres patients au nombre de 11 sont admis pour des troubles neurologiques à type d’AVC, de méningites, parmi eux 7 décèdent.

Les autres malades au nombre de 18 présentent des pathologies variées: Parmi ces 18 patients, 4 guérissent et les autres succombent à la gravité de leur état.

Tableau 41 : fréquence des pathologies chez les porteurs de BMR

Diagnostic	Fréquence %
Coma	6.4
Accidents vasculaires	10.3
Brûlures	3.2
Etats de choc	12.6
Pathologies neurologiques	14.2
Pathologies pulmonaires	8.7
Pathologies cardiaques	1.6
Pathologies rénales	4.8
Intoxications	11.2
Ischémies	0.8
OAP	0.8
Piqures de scorpion	9.4
Traumatismes	16.61
Total	100

5- L'incidence des dispositifs invasifs :

L'incidence est le nombre de nouveaux cas observés durant une période donnée le plus souvent une année. Les dispositifs sont représentés par la pose ou non d'une sonde urinaire, d'un cathéter et si les patients sont mis sous ventilation assistée pour dégager les voies respiratoires chez les 136 patients.

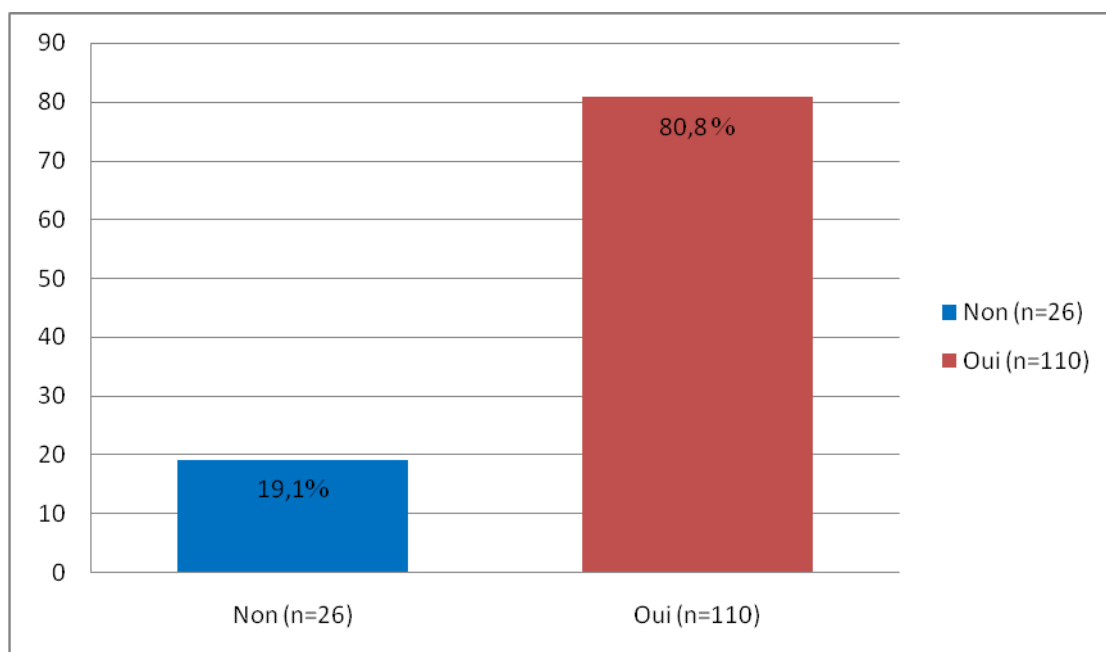


Figure 14: fréquence des malades sondés

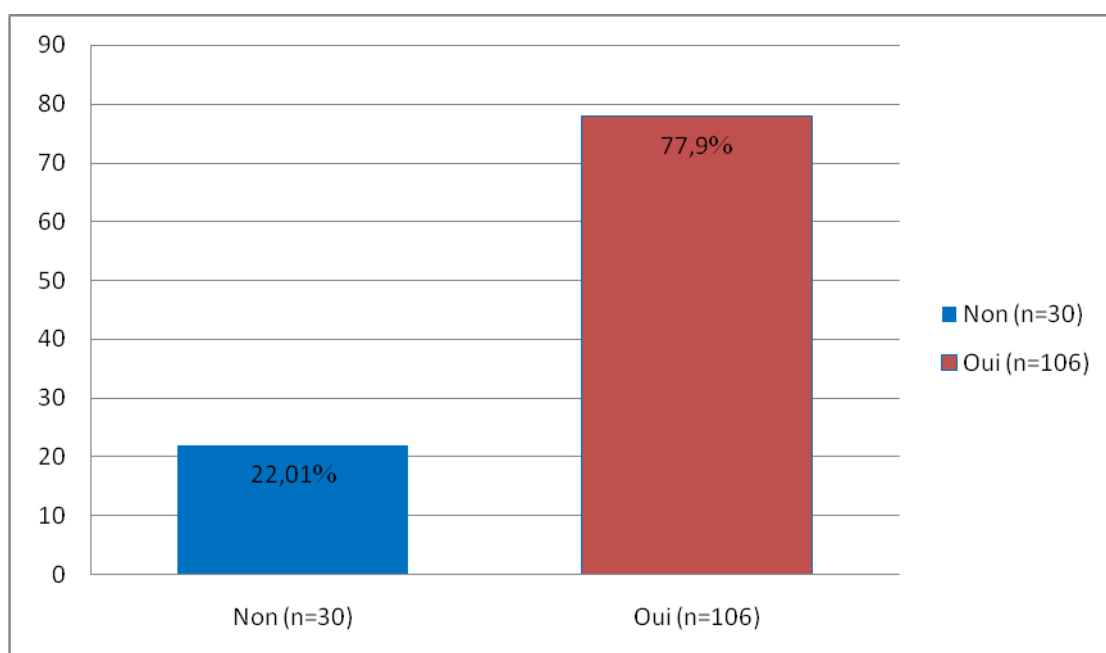


Figure 15 : fréquence des malades sous cathéter

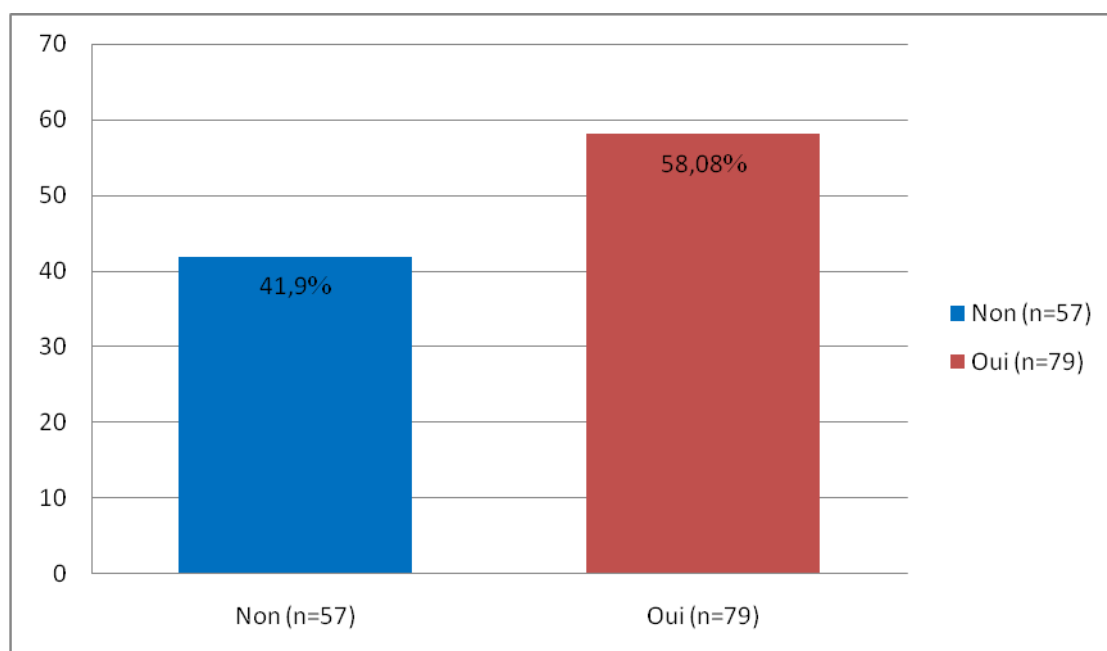


Figure 16 : fréquence des malades sous ventilation

Tableau 42 : Répartition selon le ratio d’exposition aux dispositifs invasifs

Dispositifs invasifs	Patients exposés	Ratio exposition
Ventilation mécanique	58,08	0,40
Sonde urinaire	80,8	0,47
Cathéter veineux central	77,9	0,44

Le REDI (Ratio exposition des dispositifs invasifs) se calcule par le nombre de patients avec un dispositif invasif sur le nombre de patients total.

6-Les infections nosocomiales:

Nous avons classé les infections par les BMR selon la fréquence, les signes cliniques, la pathologie et l’isolement des BMR en broncho-pneumopathies, suppurations et bactériémies.

Les infections par les non BMR sont classées en broncho-pneumopathies et des méningites

Pseudomonas aeruginosa est le plus fréquent dans les broncho-pneumopathies. Les meningites sont dues à SAMS et à *Klebsiella oxytoca*, Ces dispositifs invasifs sont faiblement contaminés. Les EBLSE dominant dans les sondes urinaires, dans les prelevements trachéaux et dans les pus par rapport aux autres BMR. SARM domine dans les cathéters.

Tableau 43 : les principales infections nosocomiales

	Broncho-pneumopathies	Suppurations	Bactériemies	Meningites
les infections nosocomiales à BMR	n=12	n=06	n=02	n=00
les infections nosocomiales à non BMR	n=04	n=00	n=00	n=02

7-Répartition des BMR dépistées à J 0 dans les différents prélèvements

7.1-Dans les prélèvements de selles :

A J0 sur un total de 163 selles, 18 (11,04 %) sont positives en BMR.

Tableau 44: répartition des BMR dans les selles à j0

germes /selles j0	Effectifs	Fréquence %
E coli	n=5	27.8
SAMR	n=3	16.7
<i>Ptoteus vulgaris</i>	n=2	11.2
<i>Enterobacter cloacae</i>	n=2	11.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	n=2	11.2
<i>Klesiella oxytoca</i>	n=1	5.6
<i>Proteus mirabilis</i>	n=1	5.6
<i>Enterobacter saazaki</i>	n=1	5.6
<i>Acinetobacter baumani</i> <i>i</i>	n=1	5.6
Total	n=18	100

À J0 les BMR les plus fréquentes au niveau des selles sont EBLSE N=14 (77,7%) dont l'espèce dominante est *E. coli* N= 5 (27,8%) puis vient SAMR avec une fréquence de N=3 (16,7%) et enfin *Acinetobacter baumannii* N=1 (5,6%).

7.2-Dans les prélèvements nasaux :

À j 0 sur un total de 173 prélèvements nasaux, 34 (19,65%) sont positifs en BMR

Tableau 45 : répartition des BMR dans les nasaux à j0

germes /nasal j0	Effectifs	Fréquence %
SAMR	n=11	31,40
<i>Acinetobacter baumani</i>	n =7	20,70
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	n =7	20,70
<i>Enterobacter cloacae</i>	n= 5	14,4
<i>E coli</i>	n=1	2,90
<i>Proteus mirabilis</i>	n =1	2,90
<i>Proteus vulgaris</i>	n =1	2,90
<i>Enterobacter sakazaki</i>	n =1	2,90
<i>Enterobacter aggro</i>	n =1	2,90
Total	n =34	100

À J0 les BMR les plus fréquentes au niveau des prélèvements nasaux sont EBLSE N=16 (47,9%) dont l'espèce la plus dominante est *Klebsiella pneumoniae* N= 7 (20,70%) puis vient SAMR avec une fréquence de N=11 (31,4%) et enfin *Acinetobacter baumannii* N=7 (20,7%)

7.3-Dans les prélèvements cutanés :

À j 0 sur un total de 184 prélèvements cutanés, 37 (20,10%) sont positifs en BMR

Tableau 46 : répartition des BMR dans les cutanés à j 0

germes /cutané j0	Effectifs	Fréquence %
<i>Acinetobacter baumannii</i>	n =9	25
<i>Citrobacter freundii</i>	n =1	2,8
<i>E coli</i>	n =3	8,4
<i>Enterobacter cloacae</i>	n =4	11,2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	n =5	14
<i>Enterobacter agglomerans</i>	n =1	2,8
<i>Proteus mirabilis</i>	n =1	2,8
<i>Proteus vulgaris</i>	n =1	2,8
SAMR	n =12	32,6
Total	n =37	100

À J0 les BMR les plus fréquentes au niveau des prélèvements cutanés sont EBLSE n=16 (42,4%) dont l'espèce la plus dominante est *Klebsiella oxytoca* n= 5 (14 %) puis vient SAMR avec une fréquence de N=12 (32,6%) et enfin *Acinetobacter baumannii* n=9 (25%)

8-Répartition des BMR dépistées à J 7 dans les différents prélèvements:

8.1-Dans les prélèvements des selles :

À J7 les BMR les plus fréquentes au niveau des selles sont EBLSE n=12 (80,4%) puis vient *Acinetobacter baumannii* N=3 (20,10%)

Tableau 47 : répartition des BMR dans les selles à J7

germes /selles j7	Effectifs	Fréquence %
<i>Acinetobacter baumannii</i>	n =3	20,1 %
<i>Klebsiella oxytoca</i>	n =2	13,4
<i>Enterobacter cloacae</i>	n =2	13,4
<i>E coli</i>	n =2	13,4
<i>Enterobacter sakazaki</i>	n =2	13,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	n =2	13,4
<i>Providentia spp</i>	n =1	6,7
<i>Proteus vulgaris</i>	n =1	6,7
Total	n =15	100

8.2-Dans les prélèvements nasaux

Tableau 48: répartition des BMR dans les nasaux à j7

Germe/ nasal j7	Effectifs	Fréquence %
<i>Acinetobacter baumannii</i>	n =2	22,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	n =2	22,2
SAMR	n =2	22,2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	n =1	11,1
<i>Enterobacter sakazaki</i>	n =1	11,1
<i>Proteus mirabilis</i>	n =1	11,1
Total	n =9	100

À J7 les BMR les plus fréquentes au niveau des prélèvements nasaux sont EBLSE N=4 (66,6%) puis vient *Acinetobacter baumannii* N=2 (22,2%) et SARM N=2(22,2 %)

8.3-Dans les prélèvements cutanés

Tableau 49 : répartition des BMR dans les cutanés à j7

germes /cutané/ j7		Fréquence%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	n =3	25,
E coli	n =1	8,3
<i>Klebs oxytoca</i>	n =1	8,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	n =4	33,4
<i>Proteus mirabilis</i>	n =1	8,3
SAMR	n =3	24,9
Total	n =12	100

À J7 les BMR les plus fréquentes au niveau des prélèvements cutanés sont EBLSE N=7 (66,6%) dont l'espèce la plus dominante est *Klebsiella oxytoca* N= 4 (33,4%) puis vient *Acinetobacter baumannii* N=3 (25 %) et SARM N=3(24,9%)

9-Répartition des BMR dépistées dans les différents prélèvements à J 15 :

9.1-Dans les prélèvements de selles :

Tableau 50 : répartition des BMR dans les selles à j15

germes /selles j15	Effectifs	Fréquence %
<i>E coli</i>	n =1	25
<i>Enterobacter cloacae</i>	n =1	25
<i>Klebsiella pneumo</i>	n =1	25
<i>Proteus mirabilis</i>	n =1	25
Total	n =4	100

À J 15 les BMR les plus fréquentes au niveau des selles sont EBLSE N=4 (100%)

4.2-Dans les prélèvements nasaux :

À j 15, 2 prélèvements nasaux (1,48%) sont positifs en BMR

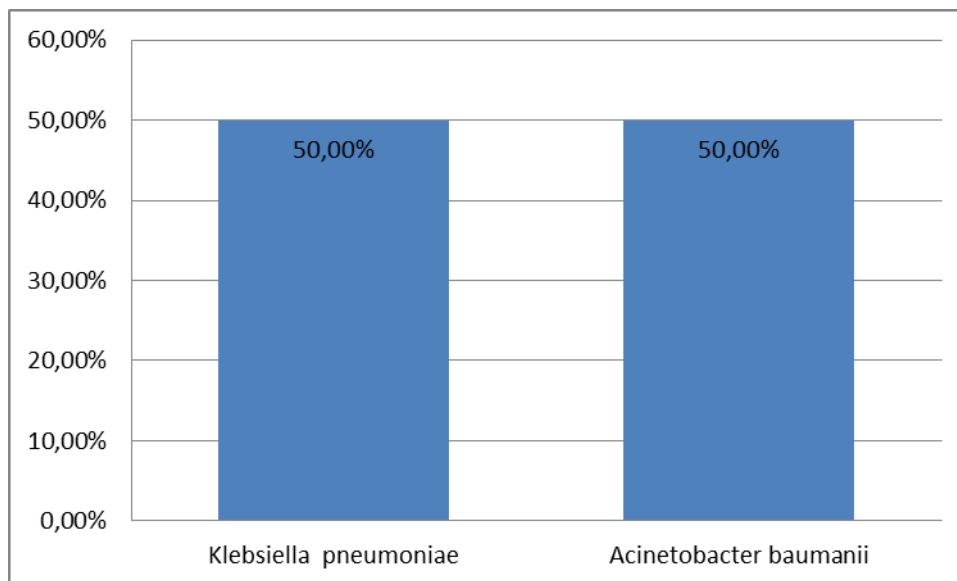


Figure 17 : répartition des BMR dans les nasaux à j 15

À J 15 les BMR les plus fréquentes au niveau des prélèvements nasaux sont EBLSE n=1 (50%) et *Acinetobacter baumannii* n=1 (50, 0%).

4.3-Dans les prélèvements cutanés à j J15

Tableau 51 : répartition des BMR dans les cutanés à j 15

germes /cutané j15	Effectifs	Fréquence %
<i>Enterobacter</i>	n =1	20
<i>Enterobacter cloacae</i>	n =1	20
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	n =2	40
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	n =1	20
Total	n =5	100

À J 15 les BMR au niveau des prélèvements cutanés sont uniquement d’EBLSE N=5 (100%)

10–BMR et antibiotiques:

Tableau 52 : Résistance *Acinetobacter baumannii* CAZ- R (N=37) et antibiotiques:

Antibiotiques	Effectifs	Résistance %	Sensibilité %
Ampicilline	n =37	100	0
Ticarcilline	n=28	77.41	22.59
Ticarcilline+ac/clavu	n=28	77.41	22.59
Piperacilline	n=37	100	0
Piperacilline+tazobactam	n=37	100	0
Imipénèm	n=0	0	100
Cefsulodine	n=37	100	0
Ceftazidime	n=37	100	0
Aztreonam	n=37	100	0
Tobramycine	n=37	77.41	22.59
Amikacine	n=28	77, 41	22.59
Gentamycine	n=28	100	0
Ciprofloxacine	n=37	61. 29	38.71
Colistine	n=23	0	100
Cefoperazone	n=0	77. 41	22.59
Fosfomicine	n=28	100	0
Pefloxacine	n=28	77.41	22,59

37 souches *Acinetobacter baumannii* ont été testées. Ce groupe réunit les souches exprimant une céphalosporinase à haut niveau et une pénicillinase plasmidique à large spectre. La reconnaissance de ce phénotype se fait sur la résistance descéphalosporines de troisième génération.

Ce phénotype ne laisse actif que les carbapénèmes. *Acinetobacter baumannii* est naturellement résistant à bas niveau au triméthoprime.

Tableau 53 : SAMR et antibiotiques (N=43)

Antibiotiques	Effectifs	Résistance %	Sensibilité %
Penicilline	n=43	100	0%
Oxacilline	n=43	100	0%
Cefoxitine	n=43	100	0%
Kanamycine	n= 42	96, 7	3, 22%
Tobramycine	n= 42	96, 7	3, 22%
Gentamycine	n=38	87, 09	12, 9%
Amikacine	n=42	96, 7	3, 22
Erytromycine	n=20	45, 16	54,84
Spiramycine	n= 29	32, 26	67, 74
Pristinamycine	n=0	0	100
Lincomycine	n=22	51, 61	48, 39
Vancomycine	n= 0	0	100
Teichoplanine	n=0	0	100
Tetracycline	n= 31	70, 96	29, 09
Fosfomicine	n= 10	22, 58	77, 41
Cotrimoxasole	n= 25	58, 06	41, 93
Rifampicine	n= 35	80, 64	19, 35
Acide fusidique	n= 18	41, 96	58, 06
Cloramphénicol	n= 15	35, 48	64, 51
Ofloxacine	n=20	48, 39	51, 61

43 souches SAMR ont été testées avec différents antibiotiques anti staphylococciques [211].

Nous avons un taux de résistance à la rifampicine énorme, dans la littérature ce taux ne dépasse pas

les 10% [212] de meme que le taux de résistance à l'amikacine et à la tobramycine qui sont très élevés. Aucune résistance n'est observée à la vancomycine et la teichoplanine, pas de souches GISA,

Tableau 54: *Klebsiella pneumoniae* BLSE et antibiotiques (N=14)

Antibiotiques	Effectifs	Résistance 0%	Sensibilité 0%
Ampicilline	n=14	10	0
Augmentin	n=14	100	0
Ticarcilline	n=14	100	0
Cefazoline	n=14	100	0
Cefoxitine	n=0	0	100
Cefotaxime	n=14	100	0
Cefuroxime	n=14	100	0
Cefepime	n=0	0	100
Gentamicine	n=14	100	0
Amikacine	n=9	63	0
Kanamycine	n=14	100	0
Cloramphenicole	n=0	0	100
Trimethoprime	n=14	100	0
Sulfamide	n=14	100	0
Bactrim	n=14	100	0
Colistine	n=0	0	100
Imipénèm	n=0	0	100
Fosfomycine	n=14	100	0
Pefloxacine	n=4	27,07	72,93

Ce sont de *Klebsiella* BLSE, elles sont sensibles à la céfoxitine et au céfépime. Nos *Klebsiella* n'ont pas acquis de céphalosporinases plasmidiques.

Tableau 55 : Test de sensibilité *Escherichia coli* BLSE (N=14) :

Antibiotiques	Effectifs	Résistance %	Sensibilité %
Ampicilline	n=14	100%	0
Augmentin	n=14	100	0
Ticarcilline	n=14	100	0
Cefazoline	n=14	100	0
Cefoxitine	n=14	100%	0
Cefotaxime	n=14	100%	0
Cefuroxime	n=14	100%	0
Cefepime	n=0	0	100
Gentamicine	n=5	33 ,83	66,17
Amikacine	n=14	100	0
Cloramphenicole	n=0	0%	100
Trimethoprime	n=14	100%	0
Sulfamide	n=14	100%	0
Bactrim	n=14	100%	0
Colistine	n=0	0%	100
Imipénèm	n=0	0%	100
Fosfomycine	n=14	100%	0
Pefloxacine	n= 9	66,66%	33,34

14 souches *Escherichia coli* BLSE ont été testées, Ce sont de *E.coli* BLSE, elles sont sensibles à la céfoxitine et au céfépime. Nos *E.coli* n'ont pas acquis de céphalosporinases plasmidiques.

Tableau 56 : *Enterobacter cloacae* antibiotiques (N=21)

Antibiotiques	Effectifs	Résistance %	Sensibilité%
Ampicilline	N=21	100	0
Augmentin	N=21	100%	0
Ticarcilline	N=21	100	0
Cefazoline	N=21	100	0
Cefoxitine	N=21	(100	0
Cefotaxime	N=21	100	0
Cefuroxime	N=21	100	0
Cefepime	N=0	(0	100
Gentamicine	N=12	57	43
Amikacine	N= 14	66 ,66	33 .34
Kanamycine	N= 14	66,66	33,34
Cloramphenic ole	N= 3	12,29	87.71
Trimethoprim e	N=18	87,71	12.29
Sulfamide	N=18	87,71	12.29
Bactrim	N=18	87,71	12.29
Colistine	N=0	0	100
Imipénèm	N=0	0	100%
Fosfomycine	N=16	76,19	23.81
Pefloxacine	N=0	0	100

21 souches *Enterobacter cloacae* ont été testées, Nos souches possèdent une céphalosporinase, le test MAST n'a pas été étudié sur nos *Entérobactéries*.

Tableau 57 : Test de sensibilité *Enterobacter sakazaki* (N=6)

Antibiotiques	Effectifs	Résistance %	Sensibilité %
Ampicilline	n=6	100	0
Augmentin	n=6	100	0
Ticarcilline	n=6	100	0
Cefazoline	n=6	100	0
Cefoxitine	n=6	100	0
Cefotaxime	n=6	100	0
Cefuroxime	n=6	100	0
Cefepime	N=0	0	100
Gentamicine	N=5	33.83	66.17
Amikacine	n=6	100	0
Cloramphenicol	n=0	0	100
Triméthopri me	n=6	100	0%
Sulfamide	n=6	100	0%
Bactrim	n=6	100	0
Colistine	n=0	0	100
Imipénèm	n=0	0	100
Fosfomycine	n=6	100	0
Pefloxacine	N=4	66.66	33.34

6 souches *Enterobacter* ont été testées avec différents antibiotiques. Nos souches possèdent une cephalosporinase, le test MAST n'a pas été étudié sur nos Entérobactéries, certaines souches possèdent une BLSE.

11-Typage des bêtalactamases à spectre élargi par la PCR :

Une étude en biologie moléculaire par PCR a été réalisée pour la recherche de gènes de résistance.

Les gènes de résistance recherchés selon les moyens sont :

-le gène CTX-M-1 pour les *Enterobacteries* BLSE

-le gène CTX-M-9 pour les *Enterobacteries* BLSE

-le gène VEB

-le gène PER

- le gène CMT-2

- le gène MOX

- le gène DHA

- le gène FOX

- le gène ACC

- le gène ACT

29 BMR ont été étudiées par la PCR pour identifier le type de BLSE., 20 *Entérobactéries* et 9 *Acinetobacter baumannii* avec un témoin positif (T +) un témoin négatif (T-).

12 souches portent le gène CTX-M-1 dont :

-10 *Klebsiella pneumoniae* ,02 *Enterobacter* portent le gène CTX-M-1

-3 *Klebsiella pneumoniae* et 1 *Escherichia coli* BLSE non CTX-M -1 ont été testées avec une autre amorce (CTX-M-9). Ils ne portent pas le gène CTX-M-9

-Une souche *Enterobacter* a été testée par la PCR à la recherche de gènes de céphalosporinases plasmidiques. Plusieurs amorces de céphalosporinases plasmidiques (CMT-2, MOX, DHA, FOX, ACC et ACT) ont été testées sur *Enterobacter cloacae*. Aucune amorce ne correspondait à la céphalosporinase détectée dans notre souche.

-9 *Acinetobacter baumannii* ont été étudiés, une seule amorce de BLSE de type VEB a été testée selon la disponibilité du laboratoire, aucune de ces souches ne portent le gène VEB.

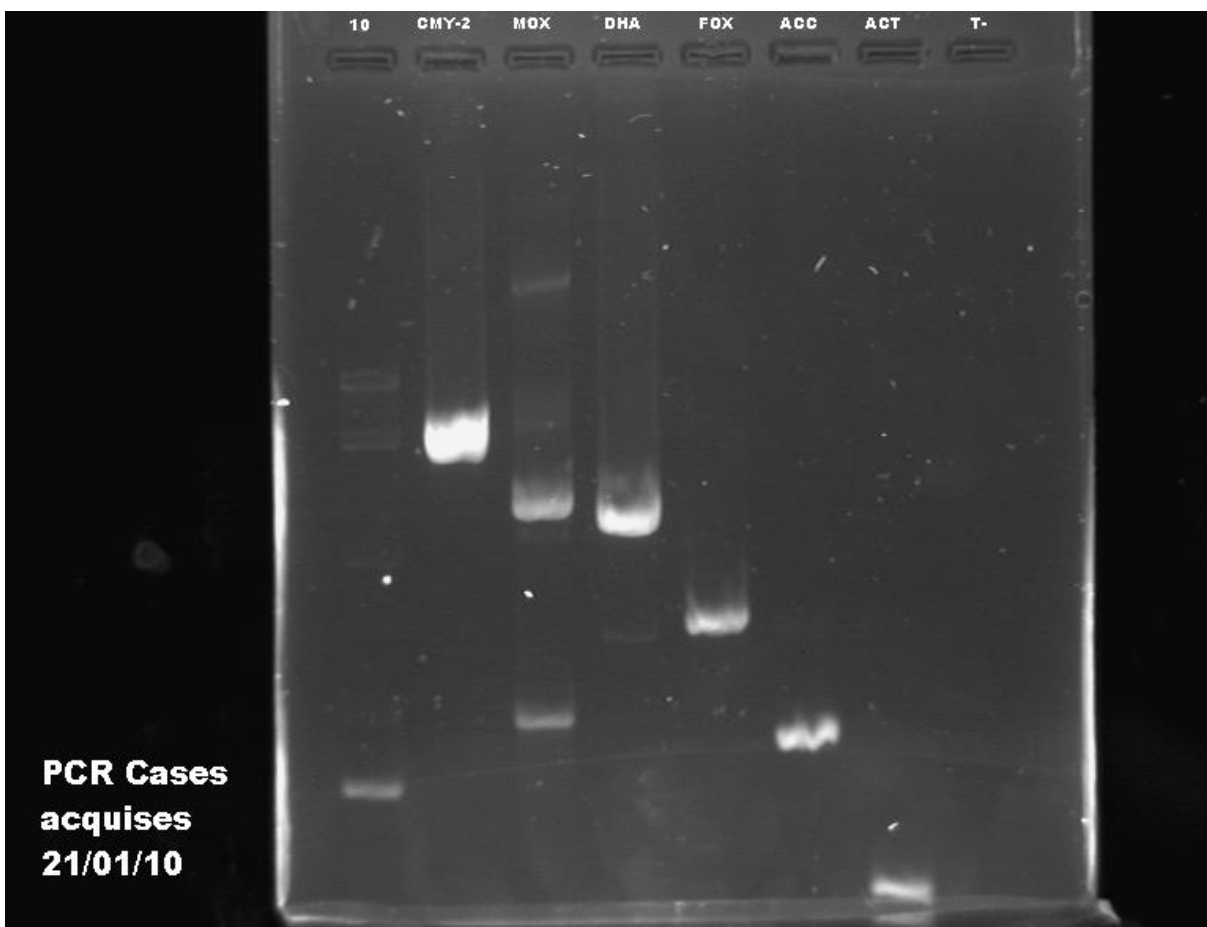


Figure 19: Résultat de la PCR négative de céphalosporinases



Figure 20: Résultat de la PCR négative de CTX-M-9



Figure 21: Résultat de la PCR négative de la BLSE de type VEB

12-Consommation d'antibiotiques au CHU de Batna en 2007/2008/2009 :

Tableau 58 : consommation des antibiotiques pendant 03 années 2007/2008/2009 : source CHU

	2007	2008	2009
AMK	4508	5655	7332
AMX	7478	8867	15775
AMP	62424	41590	19042
CFZ	50351	72455	68348
CFP	0	0	6615
CTX	42090	47955	55496
CAZ	521	993	235
CIP	2596	2145	2098
COL	1950	2017	926
BAC	3338	77	1239
GEN	27466	23745	14452
IMP	3686	7043	5451
OFL	528	17	571
PIP	392	887	1933
VAN	3659	3251	7059

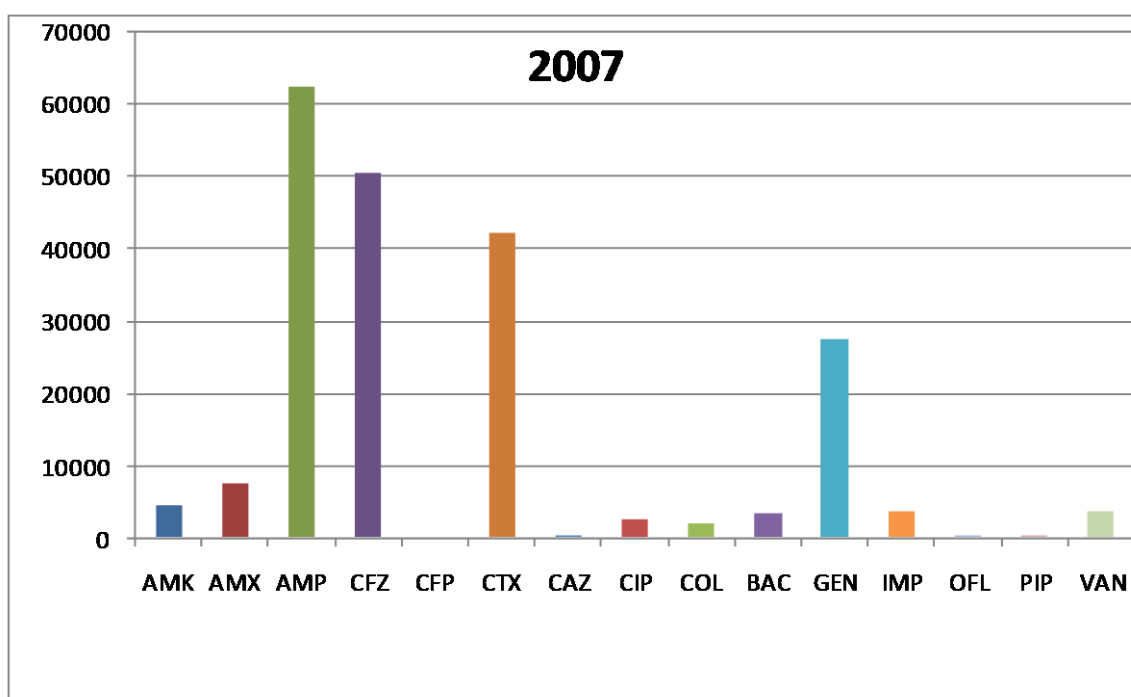


Figure 22 : consommation des antibiotiques en 2007

Sur ce tableau et les figures qui suivent nous reportons la quantité des différents antibiotiques utilisés au niveau du CHU de Batna pendant les trois années.

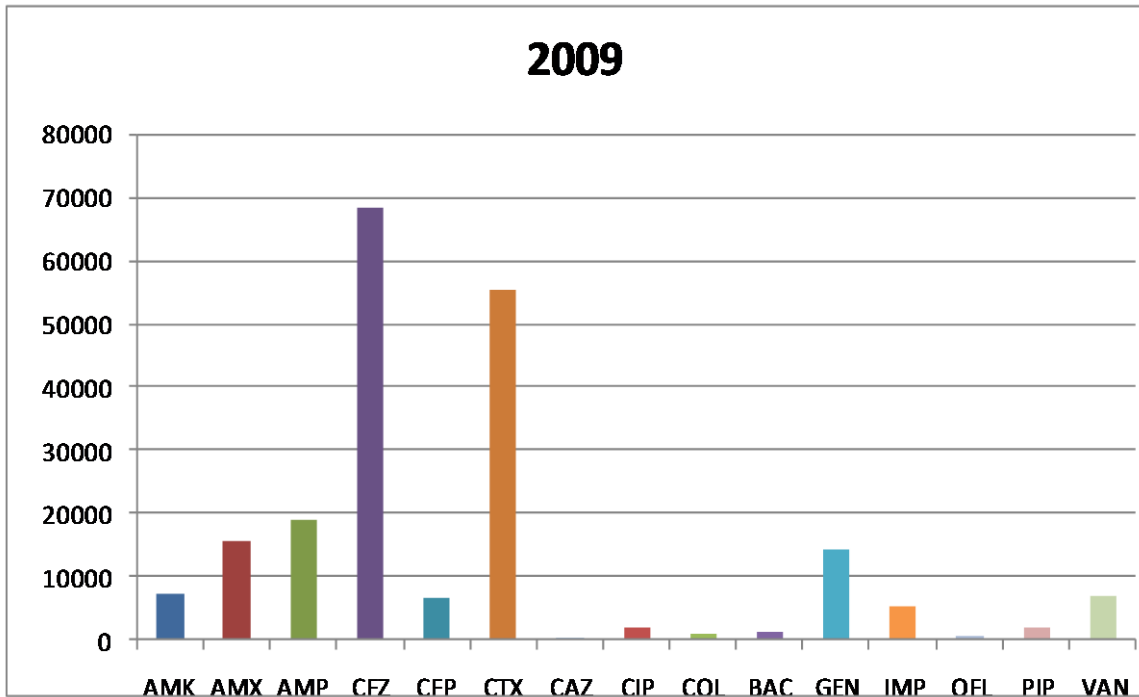
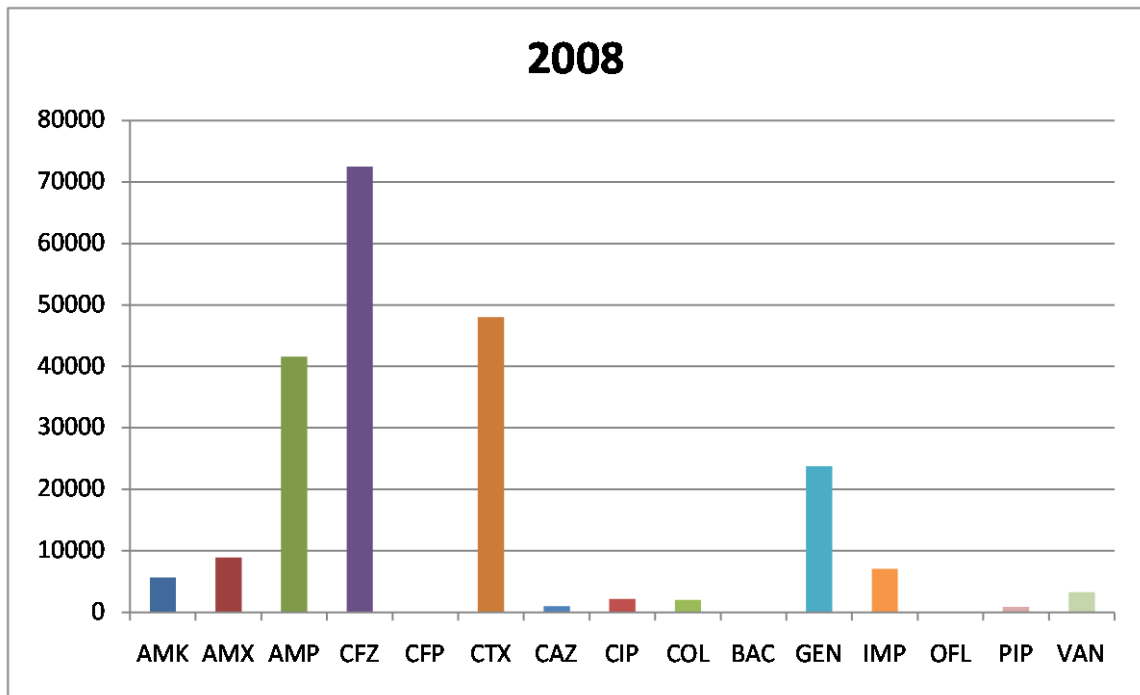


Figure 23 : consommation des antibiotiques en 2009



En abscisse, les différentes molécules d'antibiotiques et en ordonnée la quantité d'antibiotiques

Figure 24 : consommation des antibiotiques en 2008

Le cefotaxime est utilisé en grande quantité pendant les trois années d'où les chiffres de 42090 en 2007 ; 47955 en 2008 et 55496 en 2009 donc une année après notre enquête. Le cout des antibiotiques en 2007 est de 41653192,96 DA ; en 2008 le cout est de 45180924 ,54 DA et en 2009 le cout est de 44489103,94

Discussion

1-Description de la population

Plusieurs études se sont intéressées à l'augmentation de l'incidence des facteurs de risques, de portage des BMR et surtout des EBLSE. Notre travail consiste à faire un état des lieux descriptif de notre population porteuse de BMR, suite à un dépistage systématique et répétitif de tout patient admis et en cours de leur hospitalisation dans le service de réanimation médicale du CHU de Batna.

Ce travail est réalisé de façon prospective sur une période d'une année allant de mars 2007 à avril 2008. Cette étude a été recommandée par les programmes de maîtrise de la diffusion des bactéries multi résistantes surtout ceux qui sont retenus pour le risque infectieux nosocomial. Notre étude porte sur 136 patients qui sont admis dans le service de réanimation du CHU de Batna dont l'âge est variable de la naissance à 89 ans. La pathologie et la durée de séjour sont variables d'un patient à l'autre. Les patients parviennent au service de réanimation soit directement de chez eux dans le cadre d'urgence proprement dite ou bien par le biais des autres services ou des hôpitaux limitrophes. Ils présentent soit des blessures ou soit des lésions qui peuvent constituer une porte d'entrée de BMR alors que d'autres sont sans lésions apparentes. Ils seront des réservoirs et des porteurs de germes à partir desquels les BMR disséminent. Ils sont exposés à des contaminations par des agents bactériens de l'environnement.

2- fréquence des BMR en fonction du sexe :

Parmi les malades hospitalisés, la fréquence du sexe masculin (60 %) est prédominante par rapport au sexe féminin (40 %), le sex ratio est de 1,47 (fig. 3). Selon une étude de Th Padeloup et al [213]. Le Sex ratio est de 1,3 (58 hommes/45 femmes) chez les porteurs de BMR.

3-fréquence des BMR en fonction de l'âge :

Dans l'ensemble des études publiées, l'âge n'est pas un facteur de prédisposition, l'infection à BMR peut se voir à tout âge [214, 215]. La moyenne d'âge dans notre étude est de $33 \pm 22,7$. Selon toujours l'étude de Th Padeloup et al, la moyenne d'âge est de $60,3 \pm 3,3$ ans. L'âge des malades infectés est compris entre 10-19 ans avec une fréquence par rapport à d'autres âges de 26,9% (n=7) et une prédominance masculine. Selon Johnson et al [216] l'infection prédomine chez le sujet adulte, pour Chow et al [217] l'infection est fréquente entre 17 et 59 ans et pour Haddy entre 10 et 98 ans [218].

4- Ratio exposition des dispositifs invasifs (REDI) :

L'exposition aux dispositifs invasifs est nécessaire pour suppléer les fonctions vitales en réanimation surtout dans les cas urgents. Les patients peuvent être exposés à un ou plusieurs dispositifs invasifs. 80,8% patients sont porteurs de sonde à demeure le **REDI de notre étude de 0,47**. Dans la littérature ce taux est variable entre 0,19 selon El Kholy A [219] en 2012 à

est 0,95 selon Al Aly NA 2008[220]. 77,9% patients sont porteurs de cathéter veineux central, **Le REDI de notre étude est de 0.40**. 58,08% patients sont intubés, ventilés, **le REDI des CVC de notre étude est de 0,44**.

L'exposition à la ventilation mécanique est variable d'une étude à l'autre, allant de 0,12 en Egypte selon El Kholy A en 2012 à 0,85 en Colombie selon Moreno 2006[221].

Salomao en 2008[222] a trouvé les REDI des sondes urinaires de 0,86, de CVC de 0,92 et celui de la ventilation mécanique de 0,63. Une étude menée en Algérie et principalement à Annaba [223], a montré que le REDI des sondes urinaires est de 0,85 ; le REDI des CVC est de 0,35 et le REDI de ventilation mécanique est de 0,55. Les ratios d'exposition des dispositifs invasifs sont variables mais il n'existe pas de différence entre les pays développés et les pays en voie de développement ceci s'explique par le type de recrutement: **Nos résultats ne sont pas très différents par rapport à la littérature.**

Tableau 59 : REDI selon les études de la littérature

Auteurs	Année	Lieu	SU	CVC	VM
Mehta	2007	Inde	0.58	0.70	0.26
Salomao	2008	Brésil	0.86	0.92	0.63
Moreno	2006	Colombie	0.79	0.59	0.85
Al Aly NA	2008	Koweït	0.96	0.55	0.77
Madani	2009	Maroc	0.60	0.19	0.28
Réa-Raisin	2011	France	87.2	79.7	71.8
El Kholy	2012	Egypte	0.19	0.11	0.12
K Amoura	2013	Annaba	0.85	0.35	0.55
notre étude	2014	Algérie	0.47	0.44	0.40

SU : sonde urinaire ; CVC : cathéters veineux central ; VM : ventilation mécanique

5- Evolution des malades :

Les malades transférés représentent une fréquence de 62 %. Cela explique la fréquence des prélèvements positifs à BMR au premier jour de leurs hospitalisations dans le service de réanimation. La courte durée d'hospitalisation des malades est probablement due à la pathologie puisque 69 (50,69%) malades décèdent, 19 (14,2%) patients ont une pathologie neurologique grave

et 22 (16,61%) ont des traumatismes dûs aux accidents de la circulation. Les dispositifs invasifs (sondes urinaires, les cathéters et le système de ventilation) sont largement utilisés chez nos patients. La fréquence de l'incidence de ces dispositifs est très élevée 80.8 % sont porteurs de sondes urinaires et 77.9 % sont ventilés d'où l'augmentation de la transmission des BMR et la gravité des malades.

6 - Dépistage :

6.1- Les prélèvements de dépistage :

1255 prélèvements ont été enregistrés dont 520 prélèvements de dépistage qui représentent l'enquête proprement dite et 735 prélèvements pathologiques issus de patients infectés qui sont représentés par des pus, des hémocultures, des ECBU, des LCR et par des dispositifs urinaires (sondes urinaires) et respiratoires (prélèvements trachéaux et des cathéters).

6.2- Les modalités de dépistage:

Le dépistage reste un examen de choix pour multiplier la chance de découvrir de nouveaux porteurs de BMR. La fréquence hebdomadaire des prélèvements a été décidée, d'une part, au vu des résultats d'une étude qui montrent en USI l'émergence des SAMR après J8 et d'autre part pour des raisons de faisabilité [224]. Armand Lefèvre et Ruppé de l'hôpital Bichat Claude Bernard Paris France [225] ont montré que les pratiques de dépistage sont très hétérogènes et pourraient être préjudiciables à l'efficacité des recommandations nationales pour le dépistage des BMR, 58 établissements ont répondu à leurs questionnaires :

-91% déclarent une politique de dépistage définie dont le portage de SARM et d'EBLSE recherchés à l'admission dans 84 % et dans 71% respectivement dans le service de réanimation

-Les 9% restants dépistent soit les anciens porteurs soit les patients qui sont des militaires rapatriés d'Afghanistan. G. Kac et all [226] préfèrent un dépistage quotidien par écouvillonnage rectal durant les 24 premières heures du séjour puis quotidiennement jusqu'à la sortie du patient admis en réanimation. La problématique des BMR est une priorité du programme de lutte contre les infections associées aux soins pour la période 2009-2013 dans la région Nord Pas de Calais. La maîtrise de la résistance bactérienne aux ATB reste un objectif prioritaire récemment renouvelée pour cette même période [227]. Cette thématique a fait l'objet d'un état des lieux des actions engagées dans la lutte contre la diffusion des BMR [228]. La fréquence de dépistage est au minimum hebdomadaire en réanimation, il est associé à un dépistage d'entrée dans ce service. Le SARM est ciblé dans la majorité des cas, les EBLSE sont en second. Une enquête est menée dans la région Nord Pas de Calais en France ou 150 établissements (ES) sont concernés, cette étude a montré que seulement 91(61%) sont répondants dans la région Nord Pas de Calais.

La participation est importante dans les hôpitaux régionaux (85%), que dans le CHU. 90 établissements (99 %) diffusent l'information, 69% vérifient la mise en place des précautions complémentaires et 19% procèdent à une vérification pour certaines BMR. Une fois la BMR est identifiée, 96% des établissements recommandent la mise en place de précautions complémentaires et 4% ne la recommandent que pour certaines BMR (SARM et EBLSE). Pour 99% des établissements, les précautions sont mises en place dans tous les services et qui seront maintenues jusqu'à la sortie du patient pour 68%. Selon Kluytmans un seul site de prélèvement est suffisant le dépistage des BLSE à la différence des SAMR [229]. Selon Haris .A. D, les prélèvements au niveau du même site pour le dépistage des EBLSE et des SARM est inacceptable car les sites de prélèvement présentant la meilleure sensibilité de détection sont très différents pour ces micro-organismes. L'écouvillonnage nasal, les aisselles constituent uniquement les sites de prédilection pour le dépistage des SARM mais n'offrent peu d'intérêt pour le dépistage des BLSE [230], or dans notre enquête on remarque 48 % d'EBLSE (n=24), 26 % des SAMR (n=13) et 26% des ABR au niveau nasal. 19.20 % d'EBLSE (n=29), 4.6 % des SAMR (n=7) et 1.3 % ABR (n=2) au niveau rectal. 52.38 % d'EBLSE, 25.39 % des SARM et 22 % ABR au niveau cutané.

6.3- Intérêt du dépistage :

Plus on fait les prélèvements de dépistage plus le nombre de BMR augmente. Si on s'est contenté uniquement des prélèvements pathologiques on a 55 (7,48%) prélèvements qui sont positifs sur 735 prélèvements (pathologiques et sur matériels) et 35 BMR qui ont été colligées. Cependant nous avons augmenté le nombre de prélèvements puisque 520 prélèvements de dépistage ont été réalisés dont 151 BMR ont été colligées. Le nombre de BMR a augmenté puisque on a 71 EBLSE, 37 *Acinetobacter baumannii* et 43 SAMR par rapport aux résultats des prélèvements pathologiques ou on a récolté 13 EBLSE, 09 *Acinetobacter baumannii* et 13 SAMR. Au fur et à mesure qu'on varie les prélèvements, le nombre de BMR augmente. 50 BMR soit 33.11% sont isolées des prélèvements nasaux, 38 BMR soit 25.16% sont isolées des prélèvements rectaux et 63 BMR soit 41.72 % sont isolées des prélèvements cutanés. Ces résultats de dépistage ont augmenté le nombre de BMR et cela peut nous donner des idées sur l'état de santé des 136 patients et sur l'évolution des porteurs.

Tableau 60 : comparaison entre dépistage et infection

BMR et prelevements	Prélèvements de dépistage		Prelevements pathologiques	
	Effectifs	Fréquence %	Effectifs	Fréquence %
Nombre de prélèvements positifs	151	29 .03	55	7.48
Nombre de BMR	151 BMR		35 BMR	
EBLSE	n=71	47.01	N=13	37.14
<i>Acinetobacter baumannii</i>	n=37	24.50	N=9	27.71
SAMR	n= 43	28. 47	N=13	37.14

Sur les 20 patients infectés par les BMR, 6 patients (30%) sont dépistés positifs en BMR à leurs admissions et se sont infectés par ces BMR, 2 patients (10%) sont dépistés négatifs en BMR à leurs admissions et se sont infectés par d'autres BMR, 4 patients(20%) sont dépistés positifs en BMR à leurs admissions et se sont infectés par d'autres BMR et 1 patient (5%) est dépisté positif en BMR à J 15 et il est infecté par une autre BMR. Ces patients infectés sont traités par les antibiotiques disponibles et sensibles selon l'antibiogramme.

Tableau 61: rapport entre dépistage et infections par les BMR

Patients	Dépistage	Infections
6 patients (30%)	BMR+ à j0	même BMR
2 patients (10%)	Absence de BMR	BMR
4 patients (20%)	BMR+à J0	Autres BMR de dépistage
1patient (5%)	BMR+ à J15	Autre BMR de dépistage

7-Etude épidémiologique des BMR :

L'Algérie occupe en matière de BMR un rang important dans le monde en 2006 car le taux de

prévalence est compris entre 25%-50% par rapport à d'autres pays comme le Maroc, Portugal qui est entre 10%-20% et l'Italie entre 5%-10%.

Entre 2007 à 2008 le taux de prévalence est de 35 %, selon le réseau de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques, source AARN. Selon le réseau de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques et lors du 9ème rapport d'évaluation entre septembre 2006 à août 2007, la place des BMR sur un nombre total de bactéries de 10075 est de 23.1% par rapport aux non BMR qui sont des 76.8% et selon le 10ème rapport d'évaluation entre septembre 2007 à août 2008 la place des BMR est de 24.71 par rapport aux non BMR qui sont de 75.28%. Source AARN. En Algérie le service de réanimation occupe une place importante en matière de BMR. Le taux est de 31,5% par rapport au service de Pédiatrie qui est de 27,3% et Hématologie de 29,6% et d'oncologie est de 27,2% source AARN 2007 à 2008. Bezaoucha a mené une enquête au CHU d'Annaba en Algérie et a montré que le service de réanimation occupe une place importante en matière de BMR de 53% par rapport au service de chirurgie 25% et de service de médecine de 22%[75]. Selon le 11ème rapport d'évaluation en 2009, 22,62 % *Entérobactéries* BLSE ont été isolées, 23,31% *Entérobactérie* BLSE ont été isolées au niveau des services de médecine et 24,6 % au niveau du service de Réanimation.

8- fréquence des germes :

Au total 186 BMR ont été colligés des deux types de prélèvements (dépistage et pathologiques). Les BMR isolées des prélèvements pathologiques sont les mêmes que celles isolées des prélèvements de dépistage. Selon l'ordre de fréquence dans les prélèvements de dépistage, les *Enterobacteries* BLSE portant le gène *bla-CTX-M-1* sont les plus importantes de 71 (47,01%) suivies d'*Acinetobacter baumannii* de 37 (24,50%) et des SAMR 43 (28,47%).

Dans les prélèvements pathologiques 09 (27,71%) *Acinetobacter baumannii* suivies de 13 (37,14%) *Entérobactéries* et 13 SAMR (37,14%). Ce qui correspond bien à nos résultats puisque la fréquence par ordre décroissant de BMR est de 19 % *Klebsiella pneumoniae*, 18% SARM et 18 % *Acinetobacter baumannii*. Une étude menée par N. Lemaître, qui a analysé un dépistage chez les porteurs asymptomatiques des EBLSE au niveau digestif. Ce dépistage est réalisé à l'admission, puis il a été renouvelé une fois par semaine, 249 écouvillons rectaux ont étéensemencés sur une gélose Mueller-Hinton et analysés, 41(29%) sont positifs et 208(84%) sont négatifs. La répartition des espèces est comme suit *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* et *Escherichia coli*, qui ressemble à nos résultats et c'est *Klebsiella pneumoniae* qui domine parmi les EBLSE. Alors qu'au niveau national en France l'espèce majoritaire est *Escherichia coli* (48,5%), suivit *Enterobacter aérogènes* (14%) et *Klebsiella pneumoniae* (14,6%) [231].

8.1-taux de portage de BMR :

71 *Enterobacter* BLSE soit 47,01%, 43 SAMR soit 28,4% et 37 *Acinetobacter baumannii* CAZ-R soit 24,5% sont isolés des prélèvements de dépistage sur un effectif total de 151 BMR.

Une étude récente réalisée en Arabie Saoudite a montré un taux de portage d'EBLSE de 26,1% chez les patients hospitalisés et de 15,14% chez les patients ambulatoires. *E coli* est l'espèce la plus fréquemment rencontrée [232]. Selon les données bactériologiques analysées par S. Tigaud pour l'ensemble des Hospices Civils de Lyon ORLAB, SAMR est prédominant dans les prélèvements cutanés, en 2001 30%, parmi eux 91 % étaient sensibles à la gentamicine.

8.2-portage des BMR au niveau des prélèvements :

En fonction de la nature des prélèvements, le nombre de BMR varie :

50 BMR soit (33,11 %) sont isolées dans les prélèvements nasaux, 38 BMR soit (25,16 %) sont isolées dans les prélèvements rectaux, et 63 BMR soit (41,71 %) sont isolées dans les prélèvements cutanés. Les EBLSE portant le gène *bla-CTX-M-1* dominant dans les différents prélèvements. SARM ET *Acinetobacter baumannii* CAZ-R se suivent par ordre décroissant.

Une étude madrilène rapporte une augmentation de 0,7% à 5,5% du taux de portage de bactéries BLSE dans les selles de patients en ambulatoire entre 1991 et 2003 [232].

C. de CHAMPS du CHU de REIMS a comparé la valeur des différents prélèvements dans le portage d'*Acinetobacter baumannii*. Il a remarqué 76% de patients sont porteurs d'*Acinetobacter baumannii* au niveau axillaire, 76% de patients sont porteurs au niveau de la gorge et 77% de patients sont porteurs au niveau rectal. 90% ont un double portage, au niveau axillaire et au niveau rectal. 100% de patients sont porteurs d'*Acinetobacter baumannii* au niveau axillaire, pharyngé et rectal [233].

Tableau 62 : portage des BMR au niveau des sites anatomiques

Prélèvements nasaux					
EBLSE		<i>Acinetobacter baumannii</i>		SARM	
Effectifs	Fréquence %	Effectifs	Fréquence %	Effectifs	Fréquence %
24	48%)	13	26%).	13	26%).
Prélèvements rectaux					
EBLSE		<i>Acinetobacter baumannii</i>		SARM	
Effectifs	Fréquence %	Effectifs	Fréquence %	Effectifs	Fréquence %
n=22	76,32%)	n=2	5,26%	n=7	18,42%
Prélevements cutanés					
EBLSE		<i>Acinetobacter baumannii</i>		SARM	
Effectifs	Fréquence %	Effectifs	Fréquence %	Effectifs	Fréquence %
n=33	53%	n=14	22%	n=16	25%

Selon Haley R.W, Cushion N [31] Tableau 4: la présence des principales BMR est spécifique selon les sites anatomiques. SAMR au niveau du nez et de la peau. EBLSE et EBCASE au niveau du tube digestif) et *Acinetobacter baumannii* BLSE au niveau de l'oropharynx de la peau et du tube digestif

9- La prévalence des BMR lors du dépistage :

La prévalence des BMR est de 0,29%. Ainsi, en Israël en 2006, Ben Ami et all ont rapporté une forte prévalence de bactériémies ou de portage fécal, dans les 48 heures qui suivent l'admission des patients à l'hôpital. La prévalence des BMR isolées à j0 est de 6%, elle est suivit de 8,43% au septième jour. La prévalence des principales BMR varie d'une espèce à une autre. La prévalence du SARM est de 0,11% alors que celle des EBLSE est de 0,11% [234]. V. Leflon-Guibout et all à l'hôpital Beaujon ont montré que la prévalence des sujets porteurs dans leurs intestins *E. coli* producteurs de BLSE (BLSE+) en 2006 est faible de (0,6%) en région parisienne, 5 années après *E. coli* CTX-M-15 et M-1 ont largement disséminé dans la région parisienne avec une prévalence de (6%) [235]. A. Gabard et all du CHU de Caen ont montré que l'incidence d'*Escherichia coli* BLSE a considérablement augmenté. En 2009 elle représente 76% des EBLSE en Basse-Normandie et 60% au niveau national.

En 2010 l'épidémiologie des patients porteurs de BLSE est de 3,5% et parmi lesquelles 83% sont des *Escherichia coli* BLSE et proviennent des services des urgences (12%) et de réanimation (9%). la prévalence *Acinetobacter baumannii* est de (0,42%) [236].

10-Cinétique de la colonisation :

Le taux de portage des BMR diminue en fonction du temps. Nous remarquons une régression des BMR de J 0 à J 15, de même une régression du portage des BMR au niveau cutané, nasal et rectal de J 0 à J 7. Le taux d'acquisition d'*Acinetobacter baumannii* est de 19,20% par rapport au taux d'acquisition de SAMR qui est de 3,31 % et d'EBLSE de 5,29%, en comparant ces chiffres avec ceux de Th Padeloup et al [208]:

Le taux d'acquisition de SAMR est de 56% et le taux d'acquisition d'*Acinetobacter baumannii* est de 27%. SARM et *Acinetobacter baumannii* CAZ-R peuvent survivre 7 jours par contre les EBLSE résistent jusqu'au quinzième jour. C'est par la PCR qu'on a pu confirmer les phénotypes de résistance aux antibiotiques. Les EBLSE se succèdent à l'admission des malades et au début de l'étude, ensuite ils seront suivis par une succession d'*Acinetobacter baumannii* CAZ-R qui se faisait rare auparavant dans le diagnostic de routine quotidien. L'apparition d'*Acinetobacter baumannii* dans notre étude coïncidait avec les travaux de la construction d'un pavillon des urgences au niveau du CHU et le contact manu-portée du personnel, des visiteurs avec les malades. **Les taux d'acquisition sont faibles.**

10.1-Colonisation à l'admission :

A leur arrivée dans le service de réanimation, 55 patients (40,44%) sont colonisés à J 0, 145 prélèvements sont positifs et 137 BMR ont été isolées.

10.2-Colonisation à J 7 :

Une semaine après uniquement 6 patients sont colonisés. Le taux d'acquisition est de 0,73 %, 9 prélèvements sont positifs et 8 BMR ont été isolées. **Le taux d'importation est de 36,70%.**

10.3-Colonisation hebdomadaire :

Un patient est colonisé à J7 et à J15 avec prédominance d'*Acinetobacter baumannii* CAZ-R et d'EBLSE et absence de SAMR. 3 patients sont colonisés durant les deux semaines avec présence des 3 BMR et une prédominance d'EBLSE. L'étude montre que l'acquisition de SARM est liée à la durée d'hospitalisation, l'association est déjà connue sans pouvoir déterminer quelle est la cause et la conséquence.

L'acquisition *Acinetobacter baumannii* serait plus liée à la gravité initiale des patients que la durée du séjour, une colonisation élevée suggère une transmission interhumaine non confirmée d'où la colonisation cutanée à j0 est de 13% ,à j 7 de 11% et à j15 de 4% ,de plus de la colonisation nasale

et rectale donc 63% de portage positif à j 0 ce qui explique la contamination interhumaine.

La colonisation n'est associée ni au secteur d'hospitalisation ni à la date, une évaluation de l'observance des mesures d'isolement semble nécessaire. Il n'y a pas de différence de portage de BMR isolées au niveau des sites anatomiques de nos malades avec les autres portages dans les données de la littérature (tableau 4).

11-Facteurs de risque de colonisation :

L'association des paramètres suivants sont des signes de gravité qui constituent des facteurs de risque chez les porteurs de BMR :

41 pathologies rencontrées chez les 136 patients ou on a isolé une BMR.

-12 patients sont admis pour des traumatismes suite aux accidents de la circulation et dont uniquement trois patients guérissent.

- 11 patients sont admis pour des troubles neurologiques à type d'AVC, de méningites et autres parmi eux 7 décèdent.

- Parmi les 18 autres patients, 4 guérissent et les autres succombent à leurs gravités.

33 patients (24,26 %) sont hospitalisés dans le service de réanimation médicale suite à des complications de traumatismes, de maladies chroniques ou bien lors des urgences avec altération de l'état général.-Le traitement avec des associations par des antibiotiques à forte dose.

-les dispositifs invasifs que ce soit urinaires ou pulmonaires pour préserver les fonctions vitales des patients sont très fréquents, exemple 80,08% sont sondés, 77,9% sont cathétérisés et 58,8 % sont sous ventilation Le sexe masculin domine. -Le transfert des patients des autres services ou hôpitaux limitrophes.

En comparaison avec d'autres études qui sont :

-En Israël en 2006, dans l'étude de Ben Ami et al, les auteurs mettent en évidence deux facteurs de risque significativement associés au portage d'EBLSE : le sexe masculin et le transfert à partir d'une structure hospitalière au long court [237].

-Les facteurs prédictifs d'un portage, une antibiothérapie en cours, une insuffisance rénale chronique, une hépatopathie et enfin l'utilisation d'antihistaminique, sont des données évoquent un portage lié aux soins.

-Une étude israélienne [238] menée chez 311 patients dont 128 avaient une infection à EBLSE dite communautaire, mettait en évidence dix facteurs associés au risque d'infection à

EBLSE. Les facteurs isolés en analyse multi variée étaient : l'hospitalisation antérieure (dans les trois mois précédents) un traitement antibiotique dans les trois derniers mois, un âge supérieur à 60 ans, le diabète, le sexe masculin et une infection à *Klebsiella. Pneumoniae* .Parmi les antibiotiques

utilisés, les céphalosporines de deuxième et troisième génération, les fluoroquinolones et les pénicillines étaient associées significativement à une augmentation du risque.

-Une étude de Haris et al incluent une cohorte de patients admis en réanimation à l'université de Maryland entre septembre 2001- juin 2005 avec 04 facteurs de risque (traitement piperacilline-tazobactam, vancomycine, âge supérieur à 60 ans et les maladies chroniques [239].

-Dans une étude cas –témoin [240] menée entre 2000 et 2004 en Espagne et évaluant les facteurs de risque d'infection communautaire urinaire à E.coli BLSE les auteurs mettaient en évidence une augmentation de la prévalence de 0,47 à 1,7% entre 2000 et 2004. Le seul facteur de risque associé à une infection communautaire était une prescription préalable de céphalosporine de seconde génération.

-Dans une étude cas-témoin effectuée sur une durée de quatre ans à Séville, Rodriguez-bano et al [241] mettaient en évidence que le ; diabète, l'utilisation préalable de fluoroquinolones, de céphalosporines de troisième génération, une maladie rapidement évolutive et la présence d'un sondage urinaire étaient les facteurs de risque indépendant associés aux infections communautaires à E coli BLSE de type CTX-M.

-Enfin, les mêmes auteurs [242], dans une étude cas-témoin comparant 43 cas de bactériémies à E. coli BLSE (dont 70% possédaient une enzyme de type CTX-M) à 86 cas de bactériémies à E .coli non BLSE, identifient trois facteurs de risque associés au infections à E .coli BLSE : le sondage urinaire, l'utilisation de céphalosporines ou fluoroquinolones.

-Les données françaises corroborent ces données puisque, dès 1996, une étude avait mis en évidence que 0,5 % des souches d'*Entérobactérie* isolées d'examen cytobactériologiques des urines secrétaient une BLSE [243]. Il s'agissait de patients ayant récemment fréquentés une structure hospitalière. Une étude réalisée en 2006 et étudiant la sensibilité de bactéries isolées dans des infections urinaires communautaires, montrait une prévalence globale des BLSE de 1,1%, E coli étant l'espèce majoritairement retrouvée [244].

-dans un travail réalisé par Lavigne et al, quatre facteurs de risques étaient associés à l'acquisition d'un E. coli BLSE : l'infection urinaire, la présence d'un sondage urinaire le diabète et l'insuffisance rénale [245].

-il est important de souligner les résultats d'une étude canadienne qui retrouve chez les patients infectés en communautaire par E. coli BLSE, huit facteurs de risque : l'hémodialyse L'incontinence urinaire, un cancer, une insuffisance rénale un diabète mais surtout un voyage récent en Inde, en Afrique ou au moyen Orient [246].

Tableau 63 : Facteurs de risque de colonisation

Auteurs	Les facteurs de risque de colonisation
Ben Ami et al, En Israël en 2006	le sexe masculin et le transfert de patients
Ben Ami et al, En Israël en 2006,	Le portage, une antibiothérapie en cours, une insuffisance rénale chronique, une hépatopathie et l'utilisation d'antihistaminique.
Une étude israélienne	hospitalisation antérieure, un traitement par C3G, Fluoroquinolones, un âge supérieur a 60 ans, le diabète, le sexe masculin et une infection à <i>Klebsiella pneumoniae</i> ,
Haris et al	piperacilline-tazobactam, vancomycine, âge supérieur à 60 ans et les maladies chroniques.
Etude menée en Espagne entre 2000 et 2004	infection communautaire urinaire à E .coli BLSE, augmentation de la prévalence de 0,47 à 1,7% entre 2000 et 2004. une prescription C2G.
A Séville, Rodriguez-bano et al 2006	Le diabète, l'utilisation de fluoroquinolones, de C3G, une maladie évolutive, le sondage urinaire et les infections communautaires à E coli BLSE CTX-M.
Lavigne et al	l'infection urinaire, la présence d'un sondage urinaire le diabète et l'insuffisance rénale.

Gennari M et Lombardi, Getchell ont montré que l'acquisition des SARM semble lier à la durée d'hospitalisation et l'acquisition d'*Acinetobacter baumannii* à la gravité initiale des patients qu'à la durée de séjour [247].

12- Les BMR et leurs résistances aux antibiotiques :

12.1- SAMR et la résistance aux autres antibiotiques:

La résistance aux aminosides est importante, 96,7% des SAMR résistent à la kanamycine, amikacine, tobramycine. 43,39 % de SAMR sont résistants à l'ofloxacine.

100% des SAMR sont sensibles à la vancomycine. 22, 58 % des SAMR sont résistants à la fosfomycine et 80,64 % sont résistants à la rifampicine.

-Si on compare nos résultats avec ceux du réseau de surveillance des antibiotiques en Algérie, tous les SAMR sont sensibles à la vancomycine.

-Selon Pr M. Maurin du CHU de Grenoble [248], 31,6 % des *Staphylocoques* sont des SARM en 2005 et 35% de SARM en 2003(Réseau ONERBA). 80% des SARM sont résistants à la Gentamicine, les souches isolées qui sont résistants à la gentamicine sont résistants à tous les

aminosides. 60 à 70% de SARM sont résistants aux Macrolides. Plus de 90% des SARM sont résistants aux Fluoroquinolones, 10% des SARM sont résistants à la Rifampicine.

-Selon Pr Benslimani du réseau de surveillance des bactéries aux antibiotiques (2005 à 2006) 46,7% des *staphylocoques* sont des SARM, 22,8% sont résistants à la Gentamycine, 48,7% sont résistants à l'Erythromycine, 34,2% sont résistants à la Fosfomycine et 54,2% sont résistants à l'Acide fusidique.

-Selon le onzième rapport d'évaluation 2009, 0% de résistance des SARM aux fluoroquinolones sur un total de 1806 et 0,50 % *Staphylococcus aureus* non SAMR (N=2) sur un total de 223 sont résistantes à la fosfomycine.

-Selon M.Mastouri de Tunisie : 100 % sont SARM sur un effectif de 96. Les résistances aux autres antibiotiques sont, 78% de résistance à la Kanamycine, 49% de résistance à l'Érythromycine, 41% de résistance à l'Ofloxacin, 18% de résistance à la Gentamycine. Les CMI des SARM à l'oxacilline sont comprises entre : $8 \leq \text{CMI} < 64$ pour 5,2%, $64 \leq \text{CMI} < 96$ pour 12,5% et pour 65,6% les CMI sont ≥ 256 UI. Les résistances à la rifampicine est de 2 %, à la Fosfomycine de 7% et au Cloramphénicol de 3% [249].

- Selon le Maitre et al, la fréquence des SARM de phénotype KmTm est de 66% en 2004, la fréquence des SARM de phénotype Km GmTm est de 13,5% en 2004 [250]. Les SARM sont confirmés par le test à la cefoxitine et ou par le moxalactam et par la recherche de la PLP2a. Ces SARM sont résistants à tous les bêta-lactamines par la synthèse de nouvelles PLP codées par le gène mec A chromosomique situé sur un élément génétique mobile complexe SCCmec. La résistance est inductible et constitutive. La régulation est assurée par plusieurs gènes régulateurs (fem, fmr, sar A et agr).

Tableau 64: Résistance des SARM aux bêta-lactamines

Auteurs	Résistance des SARM aux bêta-lactamines
Pr M. Maurin 2005	35% SARM en 2003 et 31,6 % SARM en 2005
AARN 2005 à 2006	46.7 SARM
AARN2003	6.9 SARM
AARN2004	38.6 SARM
AARN 2007/2008	37.9 SARM
AARN 2009	29.16 SARM
AARN 2010	35.68 SARM
AARN 2011	32.56 SARM
Pr Mastouri 2005 Tunisie	, 49% de résistance à l'Érythromycine, 41% de résistance à l'Ofloxacine, Les résistances à la rifampicine, Fosfomycine et au Cloramphénicol sont faibles.
Notre étude	8.26 SARM

Nous avons isolés uniquement les SAMR, les SAMS ne font pas partie de notre étude.

Tableau 65 : Résistance des SARM aux Aminosides

Auteurs	résistance à la Gentamicine%	résistance à l'amikacine%
Pr M. Maurin 2005	80	
AARN2003	10.25	9.85
AARN 2004	8.35	7.25
AARN 2005 à 2006	9,6	12.85
AARN 2007/2008	16,9	18.5
AARN 2009	16.49	17.38
AARN 2010	22	15
AARN 2011	12.68	13.77
Le Maitre 2004	66% phénotype KmTm de 13 ,5% phénotype Km GmTm	
M.Mastouri 2005Tunisie	18%	78%
Notre étude	87, 09%)	96, 7%

Tableau 66 : Résistance des SARM aux Fluoroquinolones/ Rifampicine/Fosfomycine

Auteurs	Résistance des SARM aux Fluoroquinolones/rifampicine/Fosfomycine
Pr M. Maurin 2005	Plus de 90% de résistance aux Fluoroquinolones et 10% des SARM sont résistants à la Rifampicine
AARN 2003	6.9 de résistance aux Fluoroquinolones, 4.15 de résistance à la Rifampicine et 8.8 de résistance à la Fosfomycine
AARN 2004	6.5 de résistance aux Fluoroquinolones, 4.1 de résistance à la Rifampicine et 18.5 de résistance à la Fosfomycine
AARN 2005 à 2006	48,7% de résistance à l'Erythromycine, 34,2% de résistance à la Fosfomycine et 54,2% de résistance à l'Acide fusidique
AARN 2006 à 2007	9.1 de résistance aux Fluoroquinolones, 5.9 de résistance à la Rifampicine
AARN 2007 à 2008	7.5 de résistance aux Fluoroquinolones, et 3.4 de résistance à la Rifampicine
Réseau Onerba courvallin deuxième édition	90% de résistance aux fluoroquinolones
AARN 2009	8.97 de résistance aux fluoroquinolones, 0.98 de résistance à la fosfomycine.
AARN 2010	13 de résistance aux fluoroquinolones, 4.6 de résistance à la Rifampicine et 3.6 de résistance à la fosfomycine.
AARN 2011	14.44 de résistance aux fluoroquinolones, 4.99 de résistance à la Rifampicine et 2.38 de résistance à la fosfomycine
M.Mastouri 2005 Tunisie	7% de résistance à la Fosfomycine, 41% de résistance à l'Ofloxacin, 2% de résistance à la Rifampicine
Notre étude	43,39 % de résistance à l'ofloxacin. 22, 58 de résistance à la fosfomycine. 80,64 de résistance SAMR soà la rifampicine

Tableau 67: Résistance des SARM à l'acide fusidique et aux macrolides

Auteurs	Résistance des SARM à l'acide fusidique et aux macrolides
AARN 2003	22.2 de résistance à l'acide fusidique, 23.15 de résistance à l'Erythromycine
AARN 2004	28.15 de résistance à l'acide fusidique, 22.25 de résistance à l'Erythromycine
AARN 2005 à 2006	48,7% de résistance à l'Erythromycine, 54,2% de résistance à l'Acide fusidique
AARN 2006 à 2007	31.3 de résistance à l'Acide fusidique, 22.9 de résistance à l'Erythromycine,
AARN 2007 /2008	21,8% de résistance à l'acide fusidique 29 ,3% à l'Eryttromycine
AARN 2009	24.66 de résistance à l'Acide fusidique, 31.62 de résistance à l'Erythromycine,
AARN 2010	24 de résistance à l'Acide fusidique, 30.3 de résistance à l'Erythromycine,
Pr M. Maurin 2005	60 à 70%
M.Mastouri 2005 Tunisie	58% de résistance à l'Acide fusidique, 49% de résistance à l'Érythromycine,
Notre étude	54,84% de résistance à l'Eryttromycine 58, 06% de résistance à l'acide fusidique

12.2 -Entérobactéries BLSE et la résistance aux antibiotiques:

12.2.1- Résistance des EBLSE aux bêtalactamines :

La PCR a montré chez certaines souches d'*Entérobactéries* la présence de BLSE de type CTX-M-1. Ce sont de nouvelles BLSE non dérivées des pénicillinases TEM et SHV. Elles sont les plus répandues actuellement puisque depuis 1995 elles émergent sur tous les continents. Ces enzymes, initialement codées par des gènes chromosomiques des espèces de *Kluyvera* [251-252], représentent maintenant le mécanisme le plus fréquent de résistance aux céphalosporines de troisième génération chez les *Entérobactéries* dans de nombreux pays, y compris le Royaume-Uni [253]. La prévalence mondiale et la diversité croissantes des souches d'*Entérobactéries* productrices de BLSE de type CTX-M, rapportées chez des patients hospitalisés ou communautaires fait craindre une pandémie de bacilles à Gram négatif multi résistants. Ceci posera un problème majeur en santé publique du fait des options thérapeutiques limitées. D'autres PCR ont été réalisées chez *Acinetobacter baumannii* (de type VEB) pour déterminer d'éventuelles bêtalactamases à spectre élargi en plus de la résistance par une céphalosporinase hyper produite.

Nous avons été limités dans notre recherche par l'absence d'autres amorces pour détecter d'autres bêtalactamases à spectre élargi. *Entérobactéries* présentent une sensibilité de 100 % à l'imipenème et à la colistine mais elles demeurent résistantes à l'ampicilline, ticarcilline, piperacilline, cefazoline les céphalosporines de troisième génération exemple céfotaxime et sont sensibles à la céfoxitine qui est une céphamycine. Par contre *Enterobacter* appartient au groupe III de la classification des *Entérobactéries* possède une céphalosporinase et qui est inhibée par la cefepime, on remarque que 100% des *Enterobacter* sont sensibles à la cefepime par contre les souches possédant uniquement la BLSE elles sont résistantes car l'enzyme n'est pas inhibée par l'antibiotique.

-100% *Klebsiella pneumoniae* sont résistantes au bactrim et au chloramphénicol

- 100 % *Escherichia coli* sont résistantes au bactrim par contre 21% sont résistantes au chloramphénicol.

Tableau 68 : Résistance des EBLSE aux bêtalactamines

Auteurs	Résistance des EBLSE aux bêtalactamines
L'étude en Cote d'Ivoire AARN 2003	la prévalence des gènes <i>Qnr</i> chez 151 souches EBLSE, la prévalence de l'association (Qnr-BLSE) est de 27% 31 %E coli BLSE sont <i>Qnr</i> +
AARN 2004	23.15 BLSE
AARN 2006/2007	33.25 BLSE
AARN 2007-2008	16,8 BLSE
AARN 2009	21.4 BLSE
AARN 2010	22, 62 BLSE
	31.76 BLSE
Notre étude	13.6 BLSE CTX-M-1.

12.2.2-Résistance des EBLSE à la Fosfomycine et aux fluoroquinolones :

-Les résultats de notre étude montrent que la fréquence de la résistance d' E coli BLSE aux fluoroquinolones est de 66,66 %, celle de *Klebsiella pneumoniae* BLSE est de 27,07% et celle *Enterobacter sakazaki* est de 66,66 %.

-Selon une étude de Tagajdid et Benouda du Maroc la fréquence de la résistance d'E coli BLSE aux fluoroquinolones est de 27% [254].

-Martinez en 1998 a découvert le premier déterminant de résistance plasmidique aux quinolones chez *Klebsiella pneumoniae* [255], la protéine codée par le gène de résistance a été nommé Qnr A1 (quinolone résistance). Il existe une fréquente association entre les déterminants génétiques de type *Qnr* et ceux des BLSE ce qui souligne la co-sélection de ces deux mécanismes de résistance plasmidique.

-Une étude menée en cote d'Ivoire a évaluée la prévalence des gènes *Qnr* chez 151 souches EBLSE, la prévalence de l'association (Qnr-BLSE) est de 27% [256], la même étude rapporte que pour E coli, le pourcentage des souches BLSE possédant les gènes *Qnr* était de 31 %.

-Selon le réseau de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques et le onzième rapport d'évaluation 2009, 1,09 % *Escherichia coli* (n=6) sur un total de 550 sont résistantes à la fosfomycine, 8,1 % *Klebsiella pneumoniae* (n=19) sur un total de 230 sont résistantes à la fosfomycine, 4,94 % *Enterobacter* (n=8) sur un total de 162 sont résistantes à la fosfomycine.

-Selon nos résultats, 76,19 % *Enterobacter cloacae* sont résistants à la fosfomycine, 100% *Enterobacter sakazaki* sont résistants à la fosfomycine, 37, 71% *Escherichia coli* sont résistants à la fosfomycine.

Klebsiella pneumoniae :

Tableau 69 : Résistance *Klebsiella pneumoniae* à la Fosfomycine et aux fluoroquinolones

Auteurs	Fréquence de résistance à la Résistance à la Fosfomycine%	a Fréquence de résistance à la ux fluoroquinolones %
AARN 2003	NT	4.27
AARN 2004	NT	8.1
AARN 2006/2007	NT	11
AARN 2007-2008	17,85	14 .30
AARN 2009	9.74	18.47
AARN 2010	14.8	28.1
L'étude en Cote d'Ivoire tagajdid et benouda		Prévalence de l'association (Qnr-BLSE) est de 27%
		27%
Notre étude	100%	27,07%

NT : non testée

Enterobacter spp :

Tableau 70 : Résistance *Enterobacter spp* à la Fosfomycine et aux fluoroquinolones

Les auteurs/les dates/Lieu/	Fréquence de résistance à la Fosfomycine%	Fréquence de résistance aux Fluoroquinolones%
AARN 2003	NT	4.85
AARN 2004	NT	27.1
AARN2006/2007	NT	18.5
AARN 2007-2008	15 ,16	11 ,53
AARN 2009	4.33	14.53
AARN 2010	14.8	28.1
L'étude en Cote d'Ivoire	NT	la prévalence de l'association (Qnr-BLSE) est de 27%
Notre étude	100% E.sakazaki 76,19 % E.cloacae	66,66%.E.sakazaki 0% E.cloacae

NT : Non testée

12.2.3- Résistances des EBLSE aux aminoglycosides :

Selon le 11^{ème} rapport d'évaluation du réseau de surveillance des bactéries aux antibiotiques AARN 2009. 645 sur un effectif de 1508 soit 42,77% *Klebsiella pneumoniae* résistent à la gentamicine, 645 sur un effectif de 1260 soit 25.68 % *Klebsiella pneumoniae* résistent à l'amikacine. Le taux de résistante se voit beaucoup plus chez les malades hospitalisés que chez les malades traités en ambulatoire. 202 *Enterobacter spp* sur un effectif de 560 soit 36,07% résistent à la gentamicine, 60 *Enterobacter spp* sur un effectif de 507 soit 11,83 % sont résistantes l'amikacine.

-A.CARBONNE selon le réseau du CLIN Paris [257] après son enquête entre 2002 et 2008 a remarqué une augmentation des résistances à la gentamycine et à la tobramycine de 93,2% et de 47,2% en 2008 par rapport à 2002 qui était de 84,4 % et 16,2 % toujours à la gentamycine et la tobramycine.

- Selon Bayram en 2006[258], le taux de résistance à la gentamicine chez *Enterobacter spp* est de 81,2% et la résistance à l'amikacine est de 59,4 %. Chez *klebsiella spp* la résistance à la

gentamicine est de 80% et la résistance à l'amikacine est de 16% selon Bayram 2006.

- En Iran Hassanzadeh [259] en 2009 a trouvé les chiffres bas de 20% de résistance à la gentamicine et 40% de résistance à la gentamicine à l'amikacine chez *Enterobacter* spp.

-Le taux de résistance des *Enterobacter* spp aux aminosides au Canada d'après Zhanel [260] est faible, il est de 3% de résistance à la gentamicine et pas de résistance à l'amikacine.

-Selon Hassanzadeh 2009 le taux de résistance à la gentamicine chez *Klebsiella* spp est de 55,6% et de 77,8% à l'amikacine.

-Au Canada Zhanel 2008 trouve les taux de résistance trop bas par rapport à notre étude de 1,3% de résistance à la gentamicine et de 0,4% de résistance à l'amikacine.

Enterobacter spp :

Tableau 71: Résistance *Enterobacter* spp aux Aminosides

Auteurs	Fréquence de résistance à la Gentamicine %	Fréquence de résistance à l'Amikacine%
AARN 2003	28.95	17.6
AARN 2004	31.95	18.35
AARN 2006/2007	30.2	15.8
AARN 2007-2008	32,1	14,5%
AARN 2009	36,07	11,83
AARN2010	35	7.61
AARN2011	33.27	8.59
A.CARBONNE selon le réseau du CLIN Paris 2002-2008	84,2% en 2002 et 93,2% en 2008	
Bayram 2006	81,2	59,4%
Hassanzadeh 2009	20	40%
Zhanel 2008	3	0%
Notre étude	57	100

Klebsiella pneumoniae :

Tableau 73 : Résistance des *Klebsiella pneumoniae* aux Aminosides

Les auteurs/les dates/Lieu/	Fréquence de résistance à la Gentamicine %	Fréquence de résistance à la % Amikacine
AARN 2003	37.4	22.7
AARN 2004	31.7	24.6
AARN 2006-2007	35.8	24
AARN 2007-2008	67,4	37 ,1
AARN 2009	42,77	26,58
AARN 2010	39.9	12.2
AARN 2011	44.66	16.77
A.CARBONNE selon le réseau du CLIN Paris 2002-2008	84,2% en 2002. et 16,2 % de résistance à la en 2008	
Bayram 2006	80%	16%
Hassanzadeh 2009	55,6%	77,8%
Zhanel 2008	1,3%	0,4%
Notre étude	100%	63%

12.3- *Acinetobacter baumannii* et la résistance aux antibiotiques:

L'incidence des infections à *Acinetobacter baumannii* a considérablement augmentée durant les 20 dernières années et en particulier dans les unités de soins intensifs ou de chirurgie, les services où le risque de colonisation et d'infection est important en fonction du terrain particulier des patients et la fréquence des manœuvres invasives [261].

12.3.1-Résistance *Acinetobacter baumannii* aux bêtalactamines :

-100% de nos souches sont résistantes à l'ampicilline, la pénicilline, la cefsulodine, la ceftazidime et à l'aztréonam, à la pipéracilline et l'association pipéracilline et le tazobactam.

-77,41 de nos souches sont résistantes à la ticarcilline et à l'association la ticarcilline avec l'acide clavulanique.

-77, 41% de nos souches présentent le phénotype pénicillinase associée à une céphalosporinase hyper produite.

22,59 % de phénotype céphalosporinase hyper produite, pas de résistance à l'imipénème.

- Une enquête menée à l'hôpital de Mahdia au Maroc [262] montre la résistance à la ticarcilline 51%, pipéracilline 58,4% et à la ceftazidime 55,2%, plus faible que celle obtenus aux niveaux des hôpitaux tunisiens [263].

L'analyse du comportement de chaque souche vis-vis des bêtalactamines testées leur a permis de préciser des phénotypes de résistance :

Phénotype sensible 7%, phénotype pénicillinase 26,3%, phénotype céphalosporinase hyper produite 22,8%, phénotype pénicillinase associée à une céphalosporinase hyper produite est de 19,3%, phénotype multi résistant y compris à l'imipénème est de 17,5% [264].

-Selon le 11^{ème} rapport d'évaluation 2009 du réseau de surveillance des bactéries aux antibiotiques. 103 *Acinetobacter spp* sur un effectif de 443 soit 23,45 % sont résistants à l'imipénème. 91 *Acinetobacter baumannii spp* sur un effectif de 554 soit 16,43% sont associés à une BLSE. Ces *Acinetobacter spp* sont isolés du service de réanimation médicale. 32 *Acinetobacter spp* résistant à l'imipénème sur un effectif de 346 soit 9.24 % sont isolés du service de médecine.

Tableau 74 : Résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux bêtalactamines

Auteurs	Résistance à la TIC	Résistance à la ceftazidime
Hôpital de Mahdia	51%	55,2%
AARN 2003	63.1	44
AARN 2004	64.55	55.3
AARN 2005-2006	77,8%	74,8%
AARN 2006-2007	78.3	69
Bayram 2006	NT	100%
AARN 2007-2008	74,30%	74,81%
Hassanzadekh 2009	22,2%	
AARN 2009	71.91	73.48
AARN 2010	74.6	72.9
AARN 2011	88.64	85.40
Notre étude	7.11	7.11

NT: non testées

Tableau 75 : Phénotypes de résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux Bétalactamines

Auteurs	Phénotypes %
Hôpital de Mahdia	Phénotype sensible 7, phénotype pénicillinase 26,3, phénotype céphalosporinase hyper produite 22,8, phénotype pénicillinase associée à une céphalosporinase hyper produite est de 19,3, phénotype multi résistant y compris à l'imipenème est de 17,5.
AARN 2003	44 BLSE
AARN 2004	55.3 BLSE
AARN 2006-2007	69
AARN 2007-2008	38 BLSE
AARN 2009	16.43 BLSE
AARN 2010	10.54 BLSE
AARN 2011	14.18 BLSE
Notre étude	77,41% ont le phénotype pénicillinase associée à une céphalosporinase hyper produite, 22,59 ont le phénotype céphalosporinase hyper produite.

12.3.2-Résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux aminosides :

- Durant notre enquête 100% de nos souches sont résistantes à la gentamicine et 77,41% sont résistantes à la tobramycine et à l'amikacine

-En Europe la résistance à la gentamicine est de 47 ,1% celle à la tobramycine est de 41% [265], à l'hôpital de Mahdia au Maroc la résistance à la gentamycine est de 72%, à la tobramycine est de 64,9% et à l'amikacine est de 35, 9%.

Tableau 76 : Résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux Aminositides

Auteurs	Gentamicine%	Amikacine%	Tobramycine %
Europe	47 ,1		41
l'hôpital de Mahdia	72	64,9	35, 9
AARN 2003	50.5	43.45	34.6
AARN 2004	54.75	46.65	44.15
AARN 2006-2007	61.9	55.5	49.6
AARN 2007-2008	67,07	48 ,37	54,21
AARN 2009	45.50	56.27	47.09
AARN 2010	53.7	51	48.6
AARN 2011	61.86	63.43	43.40
Bayram 2006	85,1		71,6
Hassanzadeh 2009	22,2		88,9
Zhanel 2008	10,7%		7,1%
Notre étude	100	77,41	77,41

12.3.3-Résistance *Acinetobacter baumannii* aux fluoroquinolones et à la colistine :

-77, 41% de nos *Acinetobacter baumannii* sont résistantes à la pefloxacin et 61% sont résistantes à la ciprofloxacine.

- en France (64,3 %) d'*Acinetobacter baumannii* sont résistantes à la ciprofloxacine et 78,2% à la levofloxacine.

-La résistance à la ciprofloxacine en Europe est de 53% et au Royaume-uni est de 4,3%.

-Selon réseau réussir ONERBA en France 33% *Acinetobacter baumannii* est sensible à la ciprofloxacine en 2003.

-Selon nos résultats 100% *Acinetobacter baumannii* sont résistants à la fosfomycine, toutes nos souches sont sensibles à la colistine, cependant à l'hôpital Mahdia au Maroc ,4 souches *Acinetobacter baumannii* (0,9%) sont résistantes à la colistine. L'augmentation de l'usage de cette molécule pour le traitement des infections en monothérapie serait à l'origine de l'apparition de plus en plus de résistance hétérogène à la colistine qui posera un véritable problème à l'avenir.

- Selon Bayram en 2006 [268] le taux de résistance à la ciprofloxacine chez *Acinetobacter baumannii* est de 56 ,7%.

- En Iran Hassanzadeh [269] en 2009 a trouvé le taux de résistance à la ciprofloxacine chez *Acinetobacter baumannii* est de 77%.

-Au Canada d'après Zhanel, le taux de résistance à la ciprofloxacine chez *Acinetobacter baumannii* est de 10,7%.

Tableau 77 : Résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux Fluoroquinolones

Auteurs	Phénotype de résistance d'<i>Acinetobacter baumannii</i>
Europe	53% de résistance à la ciprofloxacine
France	64,3 % de résistance à la ciprofloxacine
Royaume-Uni	4,3% de résistance à la ciprofloxacine
Réseau réussi ONERBA et en France en 2003	67 % de résistance à la ciprofloxacine
AARN 2003	24.7 de résistance à l'ofloxacine
AARN 2004	37.6 de résistance à l'ofloxacine
AARN 2006/2007	28.1 de résistance à la ciprofloxacine
AARN 2007/2008	40.37 de résistance à la ciprofloxacine
AARN 2009	50.36 de résistance à la ciprofloxacine
AARN 2010	64.1 de résistance à la ciprofloxacine
Bayram 2006	56 ,7% de résistance à la ciprofloxacine
Hassanzadeh 2009	77% de résistance à la ciprofloxacine
Zhanel 2008	10,7% de résistance à la ciprofloxacine
AARN 2011	72.03 de résistance à la ciprofloxacine
Notre étude	77, 41% de résistance à la pefloxacine et 61% de résistance à la ciprofloxacine

Tableau 78 : Résistance d'*Acinetobacter baumannii* à la colistine

Auteurs	Phénotype de résistance d' <i>Acinetobacter baumannii</i> à la colistine
l'hôpital Mahdia	0,9 % de résistance à la colistine
Notre étude	0 % de résistance à la colistine

Tableau 79 : comparaison des différentes infections nosocomiales à BMR et à non BMR

	Broncho-pneumopathies	Suppurations	Bactériemies	Meningites
les infections nosocomiales à BMR	n=12	n=06	n=02	n=00
les infections nosocomiales à non BMR	n=04	n=00	n=00	n=02

On remarque que le taux de BMR est élevé par rapport aux statistiques nationales et internationales. Le service de réanimation reste le service où le nombre de bactéries est le plus élevé. La réanimation médicale reste le service où ont prescrit le plus d'antibiotiques et les malades sont les plus investigués et les plus dépendants du personnel [266]. Selon une étude portée par LUCET JC à l'hôpital villejuif, seuls 30 à 50 % parmi les porteurs de BMR sont infectés [267], selon notre étude 19.11% patients sont infectés.

13- La prévalence des infections nosocomiales :

La prévalence des infections nosocomiales est de 19,11 % et la prévalence des infections nosocomiales à BMR est de 9,8%. En France la prévalence globale des EBLSE dans les prélèvements urinaires est de 1,1%, E coli est l'espèce la plus fréquemment isolée [268].

Lors du 10^{ème} rapport d'évaluation entre septembre source AARN 2007 à août 2008, la prévalence des infections nosocomiales est de 23,3% dans le service de réanimation médicale.

Diminution du taux de prévalence de BMR. Selon le 9^{ème} rapport d'évaluation entre septembre AARN 2006 à août 2007, le taux de prévalence est de 65% par-rapport aux résultats du 10^{ème} rapport d'évaluation entre septembre source AARN 2007 à décembre 2008, le taux de prévalence est de 35 %.

Tableau 80 : prévalence des infections nosocomiales

Auteurs	Prévalence des infections nosocomiales
France	la prévalence des infections urinaires nosocomiales à EBLSE est de 1,1%
AARN 2005-2006	La prévalence des infections nosocomiales est de 65%
AARN 2007 à août 2008	La prévalence des infections nosocomiales est de 23,3% dans le service de Réanimation médicale
Notre étude	La prévalence des infections nosocomiales à BMR est de 19,11 %, 9,8% en Réanimation médicale

Conclusion

et

Recommandations

Les BMR sont un danger potentiel à risque. La fréquence et la gravité des infections à BMR sont devenues préoccupantes dans le service de réanimation. Les patients colonisés par les BMR constituent le principal réservoir et la source d'infection et de dissémination qui peut passer inaperçus et qui sont la hantise des cliniciens. Le taux de BMR est un bon indicateur de transmission croisée à partir d'un réservoir par défaut d'observance des mesures d'hygiène et d'identification précoce des patients porteurs de BMR. Le but de cette étude fait suite à l'importance des BMR dans les prélèvements pathologiques et dans les dispositifs médicaux urinaires et pulmonaires qui sont issus des patients infectés provenant de plusieurs services et plus particulièrement du service de réanimation médicale puisque 7,48 % des prélèvements pathologiques et des dispositifs invasifs (n=55) sont positifs à BMR dont 50,75 % des patients décèdent (n=69). Il nous semble raisonnable et motivant de recommander à l'instar de la politique de maîtrise des BMR de privilégier et d'entreprendre le dépistage systématique et renouvelable des BMR chez les patients admis dans le service de réanimation médicale du CHU de Batna, à leur admission ou en cours de leur hospitalisation. 29 % des prélèvements de dépistage (n=151) sont positifs à BMR sur un effectif de 520 et 151 BMR ont été isolées des prélèvements de dépistage. C'est un sujet d'actualité faisable, sensible et spécifique. Cet examen de recherche et de routine systématique est très coûteux si l'analyse s'achève à terme. Au niveau du service de réanimation cette étude apparaît comme une enquête nouvelle qui nécessite l'adhésion des praticiens, puisque pour la réaliser, il a fallu d'abord expliquer aux personnels médicaux et paramédicaux l'intérêt du dépistage, l'intérêt de l'identification des BMR dans les prélèvements de dépistage et la prise en charge des malades avant que l'infection ne se déclare. 151 BMR ont été isolées des prélèvements de dépistage. La diversité des prélèvements de dépistage oriente vers une prise en charge et une thérapeutique importantes. 63 prélèvements cutanés sont positifs à BMR soit 12,11% ce qui nous incite à instaurer et à appliquer le protocole du lavage des mains. 38 prélèvements rectaux sont positifs à BMR soit 7,30% donc une augmentation importante du portage digestif significatif des EBLSE-CTXM-1 chez les patients hospitalisés et un risque élevé pour la population à distance. Selon Lucet J.C., dans le cadre de la prévention de la transmission et de l'infection, il n'est pas recommandé de décontaminer les patients porteurs au niveau digestif en situation non épidémique de *Klebsiella pneumoniae* BLSE, vu le peu de données disponibles et les risques liés à l'utilisation des antibiotiques dont l'émergence de résistance. La maîtrise de la qualité sanitaire nécessite le contrôle de l'infection et fait largement appel à la consommation abusive des ATB qui s'accompagne du développement de résistance bactérienne. Selon l'article 181 de la loi n°85-05 du 16 février 1985, l'acquisition d'un produit pharmaceutique est essentiellement sur la base d'une ordonnance.

Le contrôle sanitaire passe par le développement de l'hygiène hospitalière, la réalisation des enquêtes épidémiologiques et par l'importance du laboratoire d'hygiène. Seules les précautions standard et spécifiques peuvent limiter les transmissions. Le comité de lutte des infections nosocomiales (CLIN) créé par l'arrêté n° 12 du 28 mars 1998, au sein de notre hôpital est redynamisé, il réunit les services concernés et renforce les mesures de prévention pour une meilleure adaptation. Le CLIN doit procéder à la surveillance des BMR par des études environnementales à la recherche d'une source de contamination dans le milieu extérieur et chez le personnel soignant et il doit contrôler les infections nosocomiales par le taux de prévalence et d'incidence. Selon Harris on n'a pas de preuve que le personnel soit un réservoir d'EBLSE les prélèvements peuvent avoir un rôle didactique. Le laboratoire de bactériologie doit être équipé par de nouvelles méthodes d'isolement rapides et spécifiques des bactéries car les méthodes d'identification de routine ne sont pas satisfaisantes. Les souches doivent être isolées sur milieux chromogènes et étudiées sur le plan génétique, la biologie moléculaire est un moyen de détection rapide qui permet d'étudier les différents mécanismes de résistance et la source de l'épidémie, la PCR est plus sensible que la culture et il apparaît que la PCR conjuguée au dépistage à l'admission est plus pertinente, tel que les milieux chromogènes et les techniques d'identification de nouveaux mécanismes de résistance. Le laboratoire de recherche GRIAS (Gestion du Risque Infectieux Associé aux Soins) installé à la Faculté de Médecine de Batna en 2012 compte répondre à cette nécessité dans un prochain avenir. Au terme de notre étude nos résultats ont pu répondre aux objectifs qui lui sont assignés en particulier, l'intérêt du dépistage des BMR à l'admission et au cours d'hospitalisation, définir les taux d'importation et d'acquisition permettant de bien évaluer les facteurs de risques de portage de BMR et d'initier aux techniques de biologie moléculaire.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques:

- 1- **Courvalin P.** Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques. *Med Sci (Paris)*;13:925–6. 1997
- 2 - **Ploy M.-C, Gassama A., Chainier D., Denis F** ; Les intégrons en tant que support génétique de résistance aux antibiotiques *20* ; 343–352-2005
- 3-**Roy PH.** Dissémination de la résistance aux antibiotiques : le génie génétique à l'oeuvre chez les bactéries. *Med Sci (Paris)*;13:927– 33. 1997
- 4-**Ambler R.P.** The structure of bacteria. *Philos. Trans. R. Soc. Lond.,B Biol. Sci.* 289: 321-331.2002
- 5-**Arlet .G, Philippon A.** Les nouvelles bactéries à l'aube du troisième millénaire. *Revue Française des Laboratoires.* 352: 41-55. 2003
- 6-**Carmli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH.** Emergence of antibiotic – resistant :comparaison of risks with differentantipseudomonals agents. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 43 (6): 1379-82.2005
- 7-**Recommandations françaises de prévention et de la transmission croisée et du consensus d'experts de la société française d'hygiène hospitalière.** *Revue Hygiènes,* vol XVII numéro 2 ; - avril 2009.
- 8-**Conterno I.O.,Shymanski J,RamotarK.,ToyeB.,Znovar R.,Roth V.**,Impact and cost of infection control measures to reduce nosocomial transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in a non-outbreak setting.*J Hosp.* 2007 ; 65 :354-60
- 9-**Brun-Buisson C.** Chimio-décontamination des réservoirs de bactéries multi-résistantes chez les malades et le personnel soignant. *Prévention des infections à bactéries multi-résistantes en réanimation.* Villejuif, 21/11/1996.
- 10- **Rouveix B, Decozer JM.** Impact de la résistance de chimiothérapie anti-infectieuse EDK, Paris c 2001:15-25
- 11- **Mogues A, Verdiel X.**antibiotiques.Editions Masson Paris, 2004;6;169-174
- 12- **Courvallin P** .Transfert of antibiotic resistance genes between gram- positive and gram negative bacteria and microAgent *Chemother* 1994; 38:1447-57

- 13- Stokes HW, Hall RM.** A novel family of potentially mobile DNA elements encoding site-specific gene-integration functions: integrons. *Mol Microbiol* 1989; 3:1669–83.
- 14-Collis CM, Hall RM.** Gene cassettes from the insert region of integrons are excised as covalently closed circles. *MolMicrobiol* 1992;6: 2875–85.
- 15- Hall RM, Brookes DE, Stokes HW.** Site-specific insertion genes into integrons: role of the 59-base element and determination of the recombination cross-over point. *Mol Microbiol* 1991;5:1941–59.
- 16-Stokes HW, O’Gorman DB, Recchia GD, Parsekhian M, Hall RM.** Structure and function of 59-base element recombination sites associated with mobile gene cassettes. *Mol Microbiol* 1997;26:731–45
- 17-Naas T, Mikami Y, Imai T, Poirel L, Nordmann P.** Characterization of In53, a class 1 plasmid-and composite transposon located integron of *Escherichia coli* which carries an unusual array of gene cassettes. *J Bacteriol* 2001;183:235–49.
- 18-Bissonnette L, Roy PH.** Characterization on In0 of *Pseudomonas aeruginosa* plasmid pVS1, an ancestor of integrons of multiresistance plasmids and transposons of gram-negative bacteria. *J Bacteriol* 1992;174:1248–57.
- 19- Ploy- M.-C. Gassama- A, Chainier -D., Denis -F.** Les intégrons en tant que support génétique de résistance aux antibiotiques Laboratoire de bactériologie–virologie–hygiène, CHU Dupuytren, / *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 20 (2005) 343–352
- 20-Ploy MC, Lambert T, Couty JP, Denis F.** Integrons : genetic elements involved in the transfer of antibiotic-resistance genes. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:483–7.
- 21-Rowe-Magnus DA, Mazel D.** The role of integrons in antibiotic resistance gene capture. *Int J Med Microbiol* 2002;292:115–25.
- 22- Ellenberg E.** antibiotiques. Editions Masson. Paris 2004:149-150

- 23-(ANDEM).** Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Le bon_Usage des antibiotiques à l'hôpital. Août 1996.
- 24- Vincent JL, Bilari DJ, Suter PM.** The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. JAMA 1995; 274:639-44
- 25- Brun-Buisson C, Jarlier V, Quenon JL.** Prévalence des BMR selon les hôpitaux et les spécialités et caractéristiques des porteurs.. Rapport d'études. Stratégie pour la prévention des infections à bactéries multi-résistantes. Paris, 1997:3-28
- 26- Pierrick HORDE ;** Sante-Médecine (santemedecine.commentcamarche.net) Juin 2014
- 27- Cooke DM, Salter AJ, Phillips I.** The impact of antibiotic policy on prescribing in a London teaching hospital. A one-day prevalence survey as an indicator of antibiotic use. J Antimicrobial Chemother 1983; 11: 447-53.
- 28-Cooke DM, Salter AJ, Phillips I.** The impact of antibiotic policy on prescribing in a London teaching hospital. A one-day prevalence survey as an indicator of antibiotic use. J Antimicrob Chemother 1983; 11: 447-53.
- 29- Brun-Buisson C, Jarlier V, Quenon JL.** Prévalence des bactéries multi résistantes selon les hôpitaux et les spécialités et caractéristiques des porteurs. Hôpital Propre II. Rapport d'études. Stratégie pour la prévention des infections à bactéries multi résistantes. Paris, 1997:3-28
- 30- Salyers A.A, Whitt D.D.** Bacterial pathogenesis: a molecular approach, 2ndedn. Washington, D.C.: ASM Press. Chapter 16: p 247-262. 2002.
- 31-Haley R.W., Cushion N.B., Tenover F.C. et al.** Eradication of endemic MRSA infections from a neonatal intensive care unit. J Infect Dis. 1995 ; 171 : 614-24.
- 32- Spécial Antibiotiques et Antibiorésistances .**ansespro.fr/bulletinepidemiologique/ Documents /BEP-mg-BE53-art12.pdf
- 33- Fierobe L., Lucet J.C., Mueller C., Decré D., Joly-Guillou M.L., Mantz J. et Desmonts J.M.** Risk factor for acquisition for imipenème-résistant *Acinetobacter baumannii* during an out

break in à surgical intensive care unit. 37th Inter-science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 28 sept-1oct 1997, Toronto, Canada. Abs J26.

34-Soulier A., Barbut F., Ollivier J.M., Petit. Care unit by nursing organization. J Hosp Infect 1995 ; 31 : 89-97. Lienhart A. Decreased transmission of Enterobacteriaceae with extended spectrum bêtalactamase in intensive

35-Wagenvoort J.H.T., Kepers-Rietrae M. Les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SAMR) dans la population générale. Eurosurveillance 1997 ; 2 : 96.

36- Legrand P, Aubry-Damon H, Brun-Buisson C. Dépistage des porteurs de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline à l'entrée en réanimation: problèmes techniques et rendement. In: Grosset J, Kitzis M, Lambert N, Sinégre M, éd. Prévention contre les germes multirésistants. Paris: Arnette, 1996:109-14

37- Lemaitre N, Jarlier V. J, Kitzis M, Lambert N, Sinégre M, éd. Dépistage des porteurs *klebsiella* productrices de bêtalactamases à spectre étendu à l'entrée des unités de réanimation: problèmes techniques et rendement. In: Grosset *Prévention contre les germes multirésistants*. Paris: Arnette, 1996:105-8

38-Savey A, Caillat-Vallet E, Fosse T, et al. Rapport d'enquête BMR 2002. <http://cclin-sudest.univ-lyon1.fr>

39- TB Alliance. The threat of TB. Available at: HYPERLINK [http://www.tballiance.org/why/tb-threat.php25 february2008](http://www.tballiance.org/why/tb-threat.php25%20february2008)

40- The World Health Organization. TB — a global emergency, WHO report on the TB epidemic (1994)

41- BierbaumGl, Fuchs K, W Lenz, Szekat C, Gsahl H. présence de *Staphylococcus aureus* ayant une sensibilité réduite à la vancomycine en Allemagne Eur J Microbiol Infect Dis 1999; 18 :691-6

42- Chalfine A. Resistance bacterienne .Bayer pharma 5.1999:41-4330 -Adler R , Austin M, Bruckswieger D, et coll .the Epidemiology of meticillino-resistant staphylococcus aureus (MRSA) in London,Ontario.1998 , 98th-annual ICAAC:14-kk-37.

- 43- Philippon A, Labia R, Jacoby G.** Extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33 (Suppl. 5) : 1131-6.
- 44- Sirot D.** Extended-spectrum plasmid-mediated betalactamases. *J Antimicrob Chemother* 1995 ; 36 (Suppl. A): 19-34.
- 45- Arlet G, Philippon A.** Les nouvelles β -lactamases à l'aube du troisième millénaire. *Rev Franç Lab* 2003 ; 352 : 41-55.
- 46-Bonnet R.** Growing group of extended-spectrum betalactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1-14.
- 47-Bradford PA.** Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14 : 933-51.
- 48- Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, et al.** Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. French and Portuguese ICU Study Groups. *Jama* 1999; 281: 67-71.
- 49- Turner PJ.** Trends in antimicrobial susceptibilities among bacterial pathogens isolated from patients hospitalized in European medical centers: 6-year report of the MYSTIC Surveillance Study (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005 ; 51 : 281-9.
- 50-Carrër A, Poirel L, Yilmaz M, Akan OA, Feriha C, Cuzon G,** Emerging spread of OXA-48-encoding plasmid from Turkey and beyond. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:1369–73.
- 51-Carrër A, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay AA, Badur S, Nordmann P.** Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2950–4.
- 52-Nordmann P, Cuzon G , naas T .**The real treat of klebsiella pneumoniae carbapénémase-producing bacteria. *Lancet infect Dis* 2009;9:228-36

53-National Healthcare Safety Network des Centers for Diseases Control and Prevention en 2006-2007.

54-EARSS : le réseau européen de la surveillance des résistances aux antibiotiques.

55-Sloan and Co. Comparison of the Roche LightCycler vanA/vanB detection assay and culture for detection of vancomycine-resistant enterococci from perianal swabs. *J Clin Microbiol.* 2004 Jun; 42(6):2636-43

56- Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000 ; 13 : 686-70

57- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32:470-485.

58- Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant *Enterococci*. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:686-707.

59- Bert F. Biologie de *Pseudomonas aeruginosa*: épidémiologie, résistance aux antibiotiques. Chapitre 1. P: 615.2002

60-Poirel L. Nouveaux mécanismes de résistance chez *Pseudomonas aeruginosa*. Quelles perspectives ? XVIIe Congrès national de la SFHH – Nantes.2006

61-Arlet G, Philippon A. Les bêta-lactamases: une évolution sous la contrainte. Médecine thérapeutique. Vol 3, hors série. P: 66-76.1997

62- Bradford P.A. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. *Clin. Microbiol. Rev.* 14: 933-951.2001

63-Barbolla RE, Centron D, S Maimone, Rospide F, C Salgueira, Altclas J, Catalano M: épidémiologie moléculaire de la propagation, *Acinetobacter baumannii* dans une unité de soins

intensifs pour adultes en vertu d'un établissement d'endémie. *Am J Infect Control*, 36 (6) :444-452. 2008

64-Mastoraki A, E Douka, Kriaras I, Stravopodis G, G Saroglou, Geroulanos S: Prévenir la stratégie *Acinetobacter baumannii* multirésistante sensibles à la colistine seulement en chirurgie cardiaque unités de soins intensifs. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008, 33 (6) :1086-1090.

65-AlsultanAA, Hamouda A, Evans BA, Amyes SG.*Acinetobacter baumannii*: émergence de quatre souches de nouveaux gènes *blaOXA-51*-comme chez les patients atteints de diabète sucré. *J Chemother* 2009; 21:290-5

66-Koh TH, Sng LH, Wang GC, Hsu LY, Zhao Y. IMP -4, OXA, betalactamases à *Acinetobacter baumannii* en provenance de Singapour. *Antimicrob Chemother J* 2007; 60:

67-Poirel L. Naas T, Nordmann P. Class D β -lactamases. Diversity, epidemiology and genetics. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:24-38.

68-Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug resistant *Acinetobacterbaumannii*. *Nature RevMicrobiol* ; 2007;5:939-951.

69-Rapport des Experts du Jury de la XVI^e Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. Prévention des infections à bactéries multirésistantes en réanimation. Villejuif, 21/11/1996

69-Kag G., Podgajen I, Colardelle N., Buu-Hof A.,Gutman L. Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae isolated from environmental and clinical specimens in a cardiac surgery intensive care unit.*Infect Control Hosp Epidemiology*.2004;25(10) :852-5

70-Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals - A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996 ; 275 : 234-240.

71-Leclercq B. Mesures d'isolement géographique et technique chez les malades porteurs de bactéries multi résistantes aux antibiotiques en réanimation. XVI^e Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. Prévention des infections à bactéries multirésistantes en réanimation. Villejuif, 21/11/1996.

- 72- Parneix P, Malvy D.** les infections nosocomiales. Med et Mal infect.1997; 27:18-22
- 73- Gardner P, Arnow PM.** Infections hospitalières, principes de médecine interne TR Harisson 4eme édition française. 9 ème édition américaine.
- 74- Enquête de prévalence sur les infections** nosocomiales SEMEP de Annaba.Jam 5. Volume X.sept- oct 2000:222-226
- 75- Bezaoucha A, Makhloufi F, Dekkar N, Landjadan N,** prévalence des infections medecine et maladies infectieuses volume 94 issue 2 februar 1994 96-101.
- 76-Réseau de surveillance** de la résistance des bactéries aux antibiotiques AARN, 9^{ème} rapport d'évaluation entre septembre 2006 à août 2007 :
- 77-Réseau de surveillance** de la résistance des bactéries aux antibiotiques AARN 10^{ème} rapport d'évaluation entre septembre 2007 à décembre 2008 :
- 78-Lepelletier.D.** 2004. Infection hospitalières sévères à staphylocoques pénicilline-résistants (SARM).Journal des agents anti-infectieux, tiré à part ; 633676.
- 79- DUFOUR P, GILLET Y, BES M et al.** Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2002 ; 35 : 819-24.
- 80. Etienne. J.** 2007.Actualités 2007 sur les SARM .Epidémiologie globale des SARM d'acquisition communautaire (CA-SARM).In lettre de l'infectiologue 11; 346 : 3-11.
- 81-MILLER LG, PERDREAU -REMINGTON F, RIEG G et al.** Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med* 2005; 352: 1445-53.
- 82-FRIDKIN SK, HAGEMAN JC, MORRISON M et al.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005; 352: 1436-44.

- 83- Naimi TS, LEDELL KH, COMO -SABETTI K et al.** Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003; 290 : 2976-84.
- 84- Robinson DA, KEARNS AM, HOLMES A et al.** Re-emergence of early pandemic *Staphylococcus aureus* as a community-acquired méticillino-resistant clone. *Lancet* 2005; 365: 1256-8.
- 85- Brun.Y, Bes.M, Vandenesch F .** 2007. *Staphylococcus*.In Précis de Bactériologie Clinique .J.Freney, F.Renaud, W.Hansen, C.Bollet. Elsevier; 2 :795-839.
- 86- Avril.J L, Dabernat .H, Denis.F, Monteil.H.** 1992.*Staphylococcus*.In Bactériologie clinique. Ellipses. 2 : 9-30.
- 87- M Manickam, A Walkty, PR Lagacy-Wiens, H Adam, B swan, B Macdman, P Pieroni, M Alfa, JA Karlowsky** 2013. L'évaluation du milieu de culture chromogène MRSA select (MD) pour le dépistage précoce de SARM *Infectious Diseases and Medical Microbiology* 24(4) : e113- 116
- 88- Tigaud.S. . P. Courvalin, R.leclercq, E.bingen ;** 2006. Techniques phénotypiques. L'antibiogramme2 : 53-64.
- 89- Berger-Bachi.B .**1997.Résistance aux beta-lactamines de *Staphylococcus Aureus*.*Méd mal infect* ; 27 : 195-200.
- 90-Ploy.M-C.** 2006. Techniques génotypiquesIn antibiogramme. P. Courvalin, R.leclercq, E.bingen ; 2 : 65-72.
- 91-Baba.T, Takeuchi.F, Kuroda.M, Yuzawa.H, Aoki.K,Oguchi.A, Nagai.Y, Iwama.N, Asano.K, Naimi.T; Kuroda.H, Cui.I, Yamamoto.K, and Hiramatsu.K.** 2002.Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. *Lancet* ;359:1819-1827.
- 92-Ito.T, Katamaya.Y, Asada.K, Mori.N,Tsutsumimoto.K and Tiensasitom.C .** 2001. Structural comparison of three types of *Staphylococcal Cassette Chromosome* mecintegrated in the

chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother ; 45 : 1323-1336.

93-Ouchenane zoulikha, thèse de DESM 2009 Faculté de médecine de Constantine ; *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline : étude de la résistance aux antibiotiques et profil moléculaire.

94- Jorgensen.J.1991.Mechanisms of methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus* and methods for laboratory detection.Epidemiol; 12:14-219.

95- Rahal .K. 2005. Standardisation de l'antibiogramme en médecine humaine à l'échelle nationale selon les recommandations de l'OMS ; 4.

96-Bismuth.R. 2006. Aminosides et bactéries à Gram positifs In antibiogramme. P. Courvalin, R.Leclercq, E.Bingen .ESK ; 2 : 205-226.ESK.

97-Shaw KJ, PN, Hare RS, Miller GH. Génétique moléculaire des gènes de résistance aux aminoglycosides et les relations familiales des enzymes modifiant les aminoglycosides. Microbiol Rev1993;57:138-63.

98-Martinez-Martinez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone résistance from a transférable plasmid. Lancet 1998;351:797-9.

99-P.O. Verhoeven, F. Grattard, A. Carricajo, O. Garraud, B. Pozzetto, P. Berthelot GIMAP EA 3064, Identification rapide des porteurs persistants de *Staphylococcus aureus* par quantification de la charge bactérienne nasale avec un test de PCR quantitative en temps réel ; 31^{ème} RICAI

100- Borst P, R Evers, Kool M, J. Wijnholds, multi-résistance famille de protéines de présence. Biochim Biophys Acta. 1999; 1461:347 - 357.

101- Preuve que TolC est nécessaire pour le fonctionnement de Mar / pompe à efflux AcrAB d'Escherichia coli. J Bacteriol. 1996; 178:5803-5805.

- 102- Eguchi. Y, Oshima. T, Mori.H et al.** Régulation de la transcription des gènes d'efflux de drogues par EvgAS, un système à deux composants en *Escherichia coli*. *Microbiologie*. 2003; 69:2819-2828.
- 103- Jakoniuk. P, Wieczorek. P, Sacha. PT, Zalewska M., Leszczyńska K.** Wraliwoœæ dans cefoperazone in vitro / sulbaktam szczepów wieloopornych *Acinetobacter* spp. *Zaka Enia*. 2007; 2:50-54.
- 104- Gould. GI,** l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques. *Agents Int J Antimicrob* 2008; 32 (Suppl. 1): S2-9.
- 105-Perez F, Hujer AM, KM Hujer, BK Decker, plutôt PN, Bonomo RA:** Global défi de l'*Acinetobacter baumannii* multirésistante. *Antimicrob Agents Chemother* 2007, 51 (10) :3471-3484.
- 106-Peleg AY, Seifert H, Paterson DL:** *Acinetobacter baumannii*: émergence de un agent pathogène efficace. *Clin Microbiol Rev* 2008, 21 (3) :538-582
- 107-Beijerinck.MW al.** Pigmenten oxydatieproducten gevormd bacterien porte. *Versl AkadWetensch Koninklijke* 1911; 19:1092-103.
- 108- Lortholary. O, Fagon. JY, Hoi. AB et al.** Nosocomiales acquisition *Acinetobacter baumannii* multirésistante: facteurs de risque et le pronostic. *Clin Infect Dis*. 1995; 20:790-796.
- 109-Seifert H, Diskshoorn L, Gerner-Smidt P, Pelzer N, Tjernberg I, Vaneechoutte M** Distribution of *Acinetobacter* species of human : Comparison of Phenotypic Genotypic identification methods, *Journal of Clinical Microbiology* 1997 ;35,11 :2819-2825
- 110 -Seifert H, Diskshoorn L,** Overview of the Microbial characteristics, taxonomy, and epidemiology of *Acinetobacter*, *Acinetobacter biology and pathogenesis*. Paris springer 2008:229-319
- 111-Vallenet D, Nordmann. P, Barbe V., Poirel. L, Mangenot S., Bataille. E, et al.** Com-analyse comparative de acinetobacters: trois génomes de trois modes de vie. *PLoS One* 2008; 19: e1805. MG.

- 112- Smith, Gianoulis TA, S Pukatzki, Mekalanos JJ, Ornston LN.**, Gerstein par pyroséquençage haute densité et de mutagénèse par transposon. *Genes Dev* 2007; 21:601-14
- 113-Joly Guillou ML**,clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*.*Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2005;11:868-873
- 114-Niu C. Clemmer KM, Bonomo RA, rather PN** Isolation and Characterization of an Autoinducer Synthase from *Acinetobacter baumani*. *Journal of Bacteriology* 2008;190:3386-3392.
- 115- Linde HJ, Hahn J, Holler E, Reishl .U et Lehn. N:** Septicemia due to *Acinetobacter junii*. *J. Clin .Microbiol.* 2003; 41:1337-13
- 116-Siroy A, Cosette. P, Seyer.D, Lemaître Guillier. C-, Vallenet D, VanDorsselaer A, et al.** Comparaison globale des subproteomes themembrane entre amultidrug- *Acinetobacter baumannii* résistant à la souche et une souche de référence. *J Proteome Res* 2006; 5:3385-98.
- 117- Lee HW, Kah YM, Kim. J, Lee JC, Seol. SY, Cho. DT, et al.** Capacité de multi- isolats résistants cliniques d'*Acinetobacter baumannii* pour former un biofilm et adhérer à la surface des cellules épithéliales. *Clin Infect Microbiol* 2008; 14:49-54.
- 118-Rodríguez-Ba ~ ne J, Martí S, S Soto, Fernández-Cuenca F, JM Cisneros, Pachón J, et al.** Biofilmformation à *Acinetobacter baumannii*: caractéristiques associées et implications cliniques. *Clin Infect Microbiol* 2008; 14:276-8.
- 119-de Breij A, Gaddy J., Van der Meer. J, R Koning, Koster A, Van den Broek. P, et al.** CsuA / pili BABCDE-dépendants ne sont pas impliqués dans l'adhésion *Acinetobacter baumannii* ATCC19606 (T) pour les cellules épithéliales des voies respiratoires de l'homme et leur réponse inflammatoire. *Res 2009 Microbiol*; 160:213-8.
- 120-Choi CH, JS Lee, YC Lee, TI Park, Lee JC.** *Acinetobacter baumannii* cellules épithéliales et des protéines de membrane externe Une médiation des interactions avec les cellules épithéliales. *BMC Microbiol* 2008; 8:216.

121-Helling. RB, Janes BK., Kimball. H et al. L'élimination des déchets toxiques chez *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* 2002; 184:3699-3703.

122-Daneshvar MI, Hollis DG. *Acinetobacter, Achromobacter, Chryseobacterium, Moraxella, et* d'autres non fermentative bacilles Gram négatif. Dans: PR Murray, ed. Manuel de la microbiologie clinique. Washington, Conn: Appuyez sur l'ASM; 2007:770-802.

123-Towner K. Le genre *Acinetobacter*. In: M Dworkin, éd. Les procaryotes. New York, Conn: Springer; 2006:746-758.

124- Segal-Maurer S, Rahal. JJ. Considérations sur le contrôle et le traitement des infections nosocomiales en raison de multi résistantes aux médicaments *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis.* 2003; 36:1268-1274.

125-Villegas. MV, Hart stein AI. *Acinetobacter* foyers, 1977-2000. *Epidemiol Infect Control Hosp.* 2003; 24:284-295.

126-Krawczyk B, Lewandowski K et Kur.J: comparative studies of the *Acinetobacter* genus and the species identification method based on the rec A sequences. *MOL. Cell .Probes* .2002; 16:1-11.

127-Martinez-Beltran G, Cloning. J., nucleotide sequencing, and analysis of the gene encoding an Amp C bêtalactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:428-32.

128-Newton J.R, Wood J L. et Chanter N: A case control study of factors and infection associated with clinically apparent respiratory disease in UK thoroughbred racehorses. *Prev .Vet.Med.*, 2003;60:107-132.

129-Valero C, Garcia Palomo J, D. Matorras P, Fernandez –Mazarrasa. C, Gonzales – Fernandez Cet Farinas MC : *Acinetobacter* in teaching hospital, 1989-1998. *Eur .J Intern . Med.*, 2001; 12:425-429.

130- Bouvet Philippe JM, Joly Guillou ML, Acinetobacter. Précis de bactériologie clinique.Paris ESKA 2007: 1239-1258.

131-Nemec A, Krizova L, Maixnerova M, Van der Redjen TJK, Deschaght P, Paset V et al, Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter baumannii* complexe with the proposal of *Acinetobacter pittii* sp.Nov. And *Acinetobacter nosocomialis* sp. Nov. Research in Microbiology 2011; 162:393-404.

132-Vansechoute M, Devriese L,A, Dijkshoorn L, Lamote B, Deprez P , Vershragen G et Freddy Haesebrouck F : *Acinetobacter baumannii*-infected Vascular catheters collected from horses in an equine clinic,J .Clin .Microbiol,2000;38:4280-4281.

133-Hsueh .PR, Teng L,J Chen C ,Y, Chen WH.YU CJ HOSW et LUH KT.Pandrug –resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan.Emergy.Infect .Dis .,2002;8:827-832.

134-Paul G, Joly-Guillou MI, Bergogne-Berezin E, et al. Novel carbenicillin-hydrolyzing bétalactamase (CARB-5) from *Acinetobacter calcoaceticus* var. *anitratus* FEMS Microbiol Lett 1989; 50:45-50.

135-Corvec s, Caroff n, Espaze E, et al. AmpC céphalosporinase hyper production in *Acinetobacter baumannii* clinical strains. J Anti-microb Chemother 2003; 52:629-35.

136- Turton. JF, Woodford. N, Glover. J, Yarde. S, KaufmannME, Pitt. TL. Identification *Acinetobacter baumannii* par détection de la carbapénemase *blaOXA-51*-comme gène intrinsèque à cette espèce. J Clin Microbiol 2006; 44:2974-6.

137- Héritier. C, Poirel. L, Fournier. PE, Claverie. JM, Raoult D, Nordmann P. caraterisation de l'oxacillinase naturelle *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:4174-9. LM

138- JF Turton. DM, Ward. ME, Woodford. N, Kaufmann ME, Pike R., Livermore, et al. Le rôle d'ISAba1 dans l'expression des gènes chez *Acinetobacter* carbapénemase of OXA baumannii. FEMS Microbiol Lett 2006; 258:72-7.

- 139- Segal. H, Garny. S, Elisée BG.;** Est-ISABA-1 mesure pour *Acinetobacter*, FEMS Lett Microbiol 2005; 243:425-9.
- 140- Poirel. L, Nordmann P.** Résistance des carbapénèmes chez *Acinetobacter baumannii*: mécanismes et épidémiologie. Clin Infect Microbiol 2006; 12:826-36.
- 141-Heritier C, Poirel L, Fournier PE, et al.** Characterization of the naturally-occurring oxacillinase of *Acinetobacter baumannii*. Anti-microb Agents Chemother 2005; 49:4174-9.
- 142-Segal h, Nelson ec, Elisha BG.** Genetic environment of AmpC in *Acinetobacter baumannii* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:612-4.
- 143- Heritier C, Poirel L, Nordmann P.** Cephalosporinase over expression as a result of insertion of ISAbal in *Acinetobacter baumannii*. Clin Microbiol infect 2006;12:123-30.
- 144-huang zm, MAO PH, CHEN Y, et al.** Study on the molecular epidemiology of SHV type β -lactamase-encoding genes of multiple-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* Zhonghua liu Xing Bing Xue Za Zhi 2004;25:425-7.
- 145- Bonnet R.** Growing group of extended spectrum β -lactamases: the CTX-M enzymes. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:1-14.
- 146-Nagano N., Y.Nagano, C. Cordevant N. Shibata, and Y. Arakawa.** Nosocomial transmission of CTX-M-2 β -lactamase producing *Acinetobacter baumannii* in a neurosurgery ward. J.Clin.Microbiol.42:3978-3984. 2004
- 147- Poirel L, Karim A, Mercat A, et al.** Extended-spectrum β -lactamase-producing strain of *Acinetobacter baumannii* isolated from patient in France. J antimicrob Chemother 1999; 43:157-8.
- 148-JEONG SH, BAE IK, KWON SB, et al.** Investigation of a nosocomial outbreak of *Acinetobacter baumannii* producing PER-1 extended spectrum β -lactamase in an intensive care unit. J Hosp Infect 2005; 59:242-8.
- 149-Poirel L, Menuteau O, Agoli N, et al.** Out-break of extended-spectrum β -lactamase VEB-1 producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in a French hospital. J Clin Microbiol 2003; 41:3542-7.

- 150-Carbonne A, NASS T, Blanckaert K, et al. Investigation of a nosocomial outbreak of extended-spectrum β -lactamase VEB-1-producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in a hospital setting. J Hosp Infect; 60:14-8**
- 151-Walsh TR, Toleman MA, POIREL L, et al. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev. 2005;18 :306-25.**
- 152-Naas T, Nordmann P. OXA-type β -lactamases. Curr Pharm Des 1999 ;5 :865-79**
- 153-Poirel L, Nordmann P. 186Acquired carbapenem-hydrolyzing β -lactamases and their genetic support. An update. Med Chem Rev –Online 2005;2:183-95**
- 154-Bouvet PJM et Joly –Guillou ML:*Acinetobacter* .in:J.Freney, Y.Renaud, W Hansen et C. Bollet: Précis de bactériologie Clinique, Editions ESKA, Paris,2000 ; pp :1239-1258.**
- 155-Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003; 348: 1546-54.**
- 156- Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive Care Med 2002 ; 28 : 108-21.**
- 157-Brown S, Amyes.S OXA betalactamases à *Acinetobacter*: l'histoire jusqu'ici. J Antimicrob Chemother 57:1-3 .2006**
- 158- Turton. JF, Woodford. N , J Glover, S Yarde, Kaufmann ME, TL Pitt ;Identification *Acinetobacter baumannii* par détection de l'blaOXA-51-comme gène carbapenemase intrinsèque à cette espèce. J Clin Microbiol 44:2974-2976.2006**
- 159- Turton. JF, Ward. ME, Woodfor. N, Kaufmann ME, Pike .R, Livermore DM, Pitt. TL Le rôle d'ISAbal dans l'expression d'OXA carbapenemase gènes chez *Acinetobacter Baumannii*. FEMS Microbiol Lett 258:72-77 ;2006**

Références bibliographiques

- 160-Boukhalfa S ;** Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic bactériologique et l'étude des mécanismes de résistance d'*Ainetobacter baumannii* isolé au CHU de Batna Thèse de DESM 2014 Faculté de Médecine e Batna.
- 160-Livermore D.** betalactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microiol Rev* 1995; 8:55784.
- 161- Bush K.** New bétalactamases in gram-negative bacteria:diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy.*Clin Infect Dis* 2001;32:557-84.
- 162-. Arlet G, Philippon A.** Les nouvelles β -lactamases à l'aube du troisième millénaire. *Revue Française Lab* 2003 ; 352 : 41-55.
- 163-Summers WC:** thérapie bactériophage. *Microbiol Rev Annu* 2001, 55:437 - 451.
- 164-Coates AR, Hu Y:** Nouvelles approches pour le développement de nouveaux antibiotiques pour les infections bactériennes. *Br J Pharmacol* 2007, 152 (8) :1147-1154.
- 165- Poole K:** Surmonter la multirésistance des bactéries gram-négatives. *Médicaments Opin Curr Investig* 2003, 4 (2) :128-139.
- 166-Merril CR, Scholl D, Adhya SL:** La perspective pour la thérapie bactériophage dans la médecine occidentale. *Nat Rev découverte des médicaments* 2003, 2 (6) :489-497.
- 167- McEwen SA, Fedorka-Cray PJ.** Antimicrobial use and resistance in animals. *Clin Infect Dis* 2002; 34 Suppl 3: S93-S106.
- 168-Vidaver AK.** Uses of antimicrobials in plant agriculture. *Clin Infect Dis* 2002; 34 Suppl 3: S107-10.
- 169-Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, et al.** Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. French and Portuguese ICU Study Groups. *Jama* 1999; 281: 67-71.

170-Livermore D. Betalactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 1995; 8:557-84.

171-Bush. K; New bétalactamases in gram-negative bacteria: diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. Clin Infect Dis 2001; 32:557-84.

172-Bradford. PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev 2001; 14 : 933-51.

173- Giakkoupi P, Tzouveleki LS, Tsakris A, Loukova V, Sofianou D, Tzelepi E. IBC-I, A novel integron-associated class A β -lactamase with extended-spectrum properties Agents Chemother 1986;30(1):6-10.

174-Poirel. L, Menuteau O, Agoli N, Cattoen C, Nordmann P. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase VEB-1-producing isolates of Acinetobacter baumannii in a French hospital. J Clin Microbiol 2003; 41 :7-3542

175-Aubert .D, Naas T, Nordmann P. 1999 increases expression of the Extended- spectrum beta-lactamase VEB-1 in Pseudomonas aeruginosa. J Bacteriol 2003; 185: 5314-9.

176- Bonnet R. Growing group of extended-spectrum betalactamases : the CTX-M enzymes. Antimicrobiol Agents Chemother 2004; 48: 1-14.

177-De Champs C, Chanal C, Sirot D, et al. Frequency and diversity of class A extended-spectrum beta-lactamases in hospitals of the Auvergne, France : a 2 year prospective study. J Antimicrob Chemother 2004 ; 54 :634-9.

178-Papanicolaou GA, Medeiros AA, Jacoby GA. Novel plasmid-mediated beta-lactamase (MIR-1) conferring resistance to oxyimino- and alpha-methoxy beta-lactams in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 2200-9.

179-Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1-11.

180-Nakano R, Okamoto R, Nakano Y, et al. CFE-1, a novel plasmid encoded Amp C beta-lactamase with an ampR gene originating from Citrobacter freundii. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1151-8.

181-Yan JJ, Hong CY, Ko WC, et al. Dissemination of blaCMY-2 among Escherichia coli isolates from food animals, retail ground meats, and humans in southern Taiwan. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:1353-6.

182-Wachino. J, Doi Y, Yamane K, et al. Molecular characterization of a cephamycin-hydrolyzing and inhibitor-resistant class A beta-lactamase, GES-4, possessing a single G170S substitution in the omega-loop. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2905-10.

183-Vourli S, Giakkoupi P, Miriagou V, Tzelepi E, Vatopoulos AC, Tzouvelekis LS. Novel GES/IBC extended-spectrum beta-lactamase variants with carbapenemase activity in clinical Enterobacteria. FEMS Microbiol Lett 2004; 234: 209-13.

184-Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type betalactamases. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1-11.

185-Nakano R, Okamoto R, Nakano Y, et al. CFE-1, a novel plasmid encoded Amp C beta-lactamase with an ampR gene originating from Citrobacter freundii. Antimicrob Agents Chemother 2004 ; 48 : 1151-8.

186-Yan .JJ, Hong .CY, Ko. WC, et al. Dissemination of blaCMY-2 among Escherichia coli isolates from food animals, retail ground meats, and humans in southern Taiwan. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:1353-6.195:185-90.

187-Poirel L, Nordmann P. Acquired carbapenem-hydrolyzing betalactamases and their genetic support. Curr Pharm Biotechnology 2002; 3:117-27.

188- Naas T, Nordmann P. OXA-type betalactamases. Curr Pharm Des 1999 ; 5 : 865-79

189-Raimondi A, Sisto F, Nikaido H. Mutation in Serratia marcescens AmpC beta-lactamase producing high-level resistance to ceftazidime and ceftipime. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2331-9.

190-Poirel L, Nordmann P. Acquired carbapenem-hydrolyzing betalactamases and their genetic support. Curr Pharm Biotechnol 2002; 3:117-27.

191-Naas T, Nordmann P. OXA-type beta-lactamases. Curr Pharm Des 1999 ; 5 : 865-79.

192-Armand-Lefevre L, Leflon-Guibout V, Bredin J, et al. Imipenem resistance in Salmonella enterica serovar Wien related to porin loss and CMY-4 beta-lactamase production. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1165-8.

193- Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 933-51.

194-Pottumarthy S, Moland ES, Juretschko S, Swanzy SR, Thomson KS, Fritsche TR. NmcA carbapenem-hydrolyzing enzyme in Enterobacter cloacae in North America. Emerg Infect Dis 2003; 9: 999-1002.

195-Markham PN, Neyfakh AA. Efflux-mediated drug resistance in Gram – positive bacteria. Curr Opin Microbiol 2001; 4:509-14.

196- Poirel. L, Menuteau O, Agoli. N, Cattoen C, Nordmann P. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase VEB-1-producing isolates of Acinetobacter baumannii in a French hospital. J Clin Microbiol 2003; 41: 7-3542

197-Turner PJ. Trends in antimicrobial susceptibilities among bacterial pathogens isolated from patients hospitalized in European medical centers: 6-year report of the MYSTIC Surveillance Study (1997-2002). Diagn Microbiol Infect Dis 2005 ; 51 : 281-9.

- 198- Nijssen S, Florijn A, Bonten MJ, et al.** Beta-lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more than 5000 European Enterobacteriaceae isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2004 ; 24 : 585-91.
- 199-Poirel L, Nordmann P.** Acquired carbapenem-hydrolyzing betalactamases and their genetic support. *Curr Pharm Biotechnol* 2002; 3:117-27.
- 200- Martinez-Martinez L, Pascual A, Jacoby GA.** Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 1998; 351:797–9.
- 201-Tran JH, Jacoby GA.** Mechanisms of plasmid-mediated Quinolone resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:5638–42.
- 202-Tran JH, Jacoby GA, Hooper DC.** Interaction of the plasmid-encoded quinolone resistance protein Qnr with Escherichia coli DNA gyrase. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 19:118–25.
- 203-Wang M, Sahm DF, Jacoby GA, Hooper DC.** Emerging plasmid-mediated quinolone resistance associated with the qnr gene in Klebsiella pneumoniae clinical isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1295–9.
- 204-Wang M, Tran JH, Jacoby GA, Zhang Y, Wang F, Hooper DC.** Plasmid-mediated quinolone resistance in clinical isolates of Escherichia coli from Shanghai, China. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:2242–8.
- 205-Wiegand I, Khalaf N, Al-AgamyMHN, Wiedemann B.** First detection of the transferable quinolone resistance determinant in clinical Providencia stuartii strains in Egypt. In: Proceedings 14th Eur. Congr. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Abstr. O347. 2004.8 Éditorial / Pathologie Biologie 54 (2006) 7–9
- 206-Kim SH, Kwak Y, Lee M, Kim J, Jeong Y, Kim K.** Plasmid-mediated-quinolone resistance in clinical isolates of E.coli from Korea. In: Proceeding 44th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. Abstr C2-1711. 2004.
- 207- Jiang X, Zhang Z, Li M, Zhou D, Ruan F, Lu Y:** Detection of extended-spectrum betalactamases in clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2990-5.

208-Lim KT, Yasin R, Yeo CC, Puthuchery S, Thong KL: Characterization of multidrug resistant ESBL-producing Escherichia coli isolates from hospitals in Malaysia. *J Biomed Biotechnol* 2009;2009:165637.

209-Lim KT, Yeo CC, Yasin RM, Balan G, Thong KL: Characterization of multidrug-resistant and extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae strains from Malaysian hospitals. *J Med Microbiol* 2009;58:1463-9.

cephalosporinase to Enterobacter asburiae. *FEMS Microbiol Lett* 2002;210:87-92.

210-Tabbouche S, Khudary R, Beyrouthy R, Dabboussi F, Achkar M, Mallat H, Hlais S, Hamze M: Detection of genes TEM, OXA, SHV and CTX-M in 73 clinical isolates of Escherichia coli producers of extended spectrum Betalactamases and determination of their susceptibility to antibiotics. *Inter Arab J antimicro agents* 2011;1: doi:10:3823/704

211-Bell. JM and Turnidge.JD High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from hospitalized patients in Asia-Pacific and South Africa: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance. *Antimicrob.Agents.Chemother*; 46: 879-881. . 2002.

212-Diekema.DJ, Pfaller. M A, Schmitz.FJ, Smayevsky.J, Bell.J, Jones.RN, andBeach.M. Survey of infections due to Staphylococcus species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, *Clin.Infect.Dis*; 32: 5114-5132. 2001.

213-Pasdeloup .Th, Caron F., Soyer S., Castel O., Aubenneau C., Fauchere J.L., Robest. R.; colonisation cutaneo-muqueuse et infections nosocomiales à *Staphylococcus aureus* méthicilline résistant et à *Acinetobacter baumannii* chez les malades en réanimation médicale *Pathol.Biol* 2000 ; 48 :533-40

214- Bouza, E., de la torre M.G., Erice E.L.A., Diaz – Borrego J.M., and Buzon L. *Enterobacter* bacteremia – an analysis of 50 episodes. *Arch. Inter. Med.* 1985.145:878-883.

215- Pasdeloup. Th, Caron. M F, Soyer S., Castel O., Aubenneau C., Fauchere j. L ., Robert R; *pathol. Biol.* 2000 ; 48 : 533- 40 Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

- 216- Johnson M, P, and Ramphal R** Beta-lactam resistant *Enterobacter* bacteraemia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy. *J. Infect. Dis.* 1990, 162 :981-983
- 217- Chow J.W., Fine M.J., Shales D.M., et al.** *Enterobacter* bacteremia : clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann. Intern. Med.* 1991, 115 :585-590
- 218- Haddy. R. L., Cecil .M.L. L., and Market R. J.** *Enterobacter* bacteremia in the community hospital. *J. Fam. Pract.* 1991, 32 :601-606.
- 219- El Kholy A, Saied T, Gaher M, Mariam A, Mona M.A, Haleim, El Sayed H, El Karakasy H, Bazara'a H, Talant M,** Device-associated nosocomial infection rates in intensive care units in Cairo University Hospitals. First step toward initiating surveillance programs in a resource-limited country. *American Journal of Infection Control* xxx (2012) 1-9
- 220- Al Aly NY, Haifou H, Al moussa, El Sayed M, Al Assar.** Nosocomial Infection in a Medical-surgical Intensive Care Unit. *Med Principles Practice* 2008; 17-373-377
- 221- Moreno CA, Rosenthal VD, Olarte N, Gomez VW, Sussmann O, Aguledo JG and al,** Device-associated nosocomial rate and mortality in Intensive Care units of 9 Colombian Hospitals; Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. *Infection control and hospital epidemiology* 2006, vol27, no4:349-356
- 222- Salomao R, Rosenthal VD, Grimberg G, Simone Nouer, Sergio Blecher, Silvia-Buchner Ferreira, vianna.R and Angela Maretti.M** Device-associated infection rates in intensive care units of Brazilian hospitals; Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. *Rev Patm Salud Publica/Pan Am J Public Health* 24(3),2008.
- 223- K Amoura** Thèse de Doctorat en Sciences Médicales; Profil bactériologique des infections nosocomiales en réanimation médicale du CHU Annaba année 2013
- 224- Bercault N, Poisson DM, Martin P, et al .**Résistance à la méticilline des souches de *Staphylococcus aureus* en fonction de la durée d'hospitalisation. *Rean Urg.* 1993; 2 : 366-71.

225-Armand Lefèvre et Ruppé de l'hôpital bichât Claude Bernard Paris France ; disparité de dépistage ; 31 réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti infectieuse RICAI 2011 Année 2011.

226-Ka G. c, Grohs.P, Podglajen I., Tillecovindin B., Day N. Paris, France : dépistage quotidien par écouvillonnage rectal durant les 24 premières heures du séjour puis quotidiennement jusqu'à la sortie du patient admis en réanimation ; 31^{ème} réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti infectieuse RICAI 2011.

227-circulaire N°DHOS/EH/DGS/RI/2009/272 du 26 aout 2009 relative à la mise en œuvre du programme de prévention des infections nosocomiales 2009-2013.

228-Levent T, Grandbastien B, Beaucaire G et le groupe de pilotage de l'ARECLIN : politique de maitrise de la diffusion des bactéries multi résistantes dans la région nord pas de calais : états des lieux. Med Mal infect 2001 ; 31(19-24).

229-Kluytmans-Vanderbergh M.F.Q., Kluytmans J.A.J.W., Voss A.Dutch guideline for Preventing nosocomial transmission of high resistant microorganisms (HRMO).Infection 2005 ; 33 :309-13

230-Harris AD., Nemoy L., Johnson J.A., Martin-Carnahan A., Smith. D., Standiford H. et al Co-carriage rates of vancomycin-resistant *Enterococcus* and extended spectrum béta-lactamases producing bacteria among a cohort of intensive care unit patients : implications for an active surveillance program.Infect Control Hosp Epidemiol.2004 ;25 :105-8.

231- Lemaître.N, Loeiez.C, Pastourel.C, Grandbastien.B, Loukili.N, Desein.R, Courcol. R Dépistage du portage digestif des Entérobactéries productrices de bétalactamase à spectre étendu par ensemencement direct des écouvillons rectaux à l'aide de la méthode Mastic 0369-8114/s-see front matter 2011 Elsevier Masson SAS. Doi: 10.1016/.patbio.2011.07.002

232-Kader A, Kumar A, Kamath K.Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in patients and asymptomatic healthy individuals. Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28(9):1114-6

- 233-Champs C.** CHU de Reims BMR (BLSE, SAMR et ERV...), enjeux diagnostics: quelles méthodes de dépistage? Portage d'*Acinetobacter baumannii* : valeur des différents prélèvements J. Hosp, infect 1997 ; 287-295
- 234-Ben-Ami. R, Schwaber M,Navon-Venezia S ,Schwartz D, Gibaldi M ,Chmelnisty I et al** .Inflaw of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* into the hospital. Clin Infect Dis 2006;42(7):925-34.
- 235-Leflon-Guibout.V,Moyat.M, Marcon.E,** la prévalence des sujets porteurs dans leurs intestins *E. coli* producteurs de BLSE (BLSE+) en 2006. 31^{ème} réunion interdisciplinaires de chimiothérapie anti infectieuse (RICAI 2011).
- 236-A. Gabard, P. Thibon, M. Fines, R. Verdon** au CHU de Caen, France ont montré que l'incidence *Escherichia coli* BLSE a considérablement augmenté ces dernières années ;31 réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti infectieuse (RICAI 2011).
- 237-Ben-Ami. R Schwaber M, Navon- Venezia S ,Schwartz D, Gibaldi M ,Chmelnisty I et al** .Inflaw of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in to the hospital. Clin Infect Dis 2006;42(7):925-34.
- 238-Colodner R , Rock W,hazan B, Kelly N,Guy N,Sakran W, et al** .Riskfactors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in monohospitalized patients .Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004 ;23(3)163-7.
- 239-Harris A, Kotetishvili M, Shurland S, Johnson J, Morris J, Nemoy L, et al** .How important is patient-to-patient transmission in Extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia -coli* acquisition .Am J Infect Control 2007;35(2):97-101
- 240-Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gomez L ,Vidal C Quintana S, et al.** Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring Extended-spectrum beta-lactamases. J Antimicrob Chemother Infect Control 2006; 57(4):780-3

241-Rodriguez –Bano J Navarro M,Romero L ,Muniain M, Perea E,Perz-cano R et al . Clinical and molecular epidemiology of Extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization implications for control. Clin Infect Dis 2006; 42(1):37-45

242- Rodriguez –Bano J Navarro M,Romero L ,Muniain M,Gueto M,Galvez J ,et al . Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* .Clin Microbiol Infect 2008; 14(2):180-3

243-Goldstein F. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France Multicentre Study Group.Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000 ;19(2):112-2

244-Arpin C, Quentin A,Grobost F, Cambu E ,Robert J ,Dubois V, et al .Nationawide survery of extended-spectrum beta-lactamase (EBSL) producing *Enterobacteriaceae* in the French community setting.J Antimicrob Chemother 2009;63(6):1205-14

245-Lavigne J, Marchandin H, Delmas J, Moreau J, Bouzigies N, Lecaillon E, et al CTX-M beta-lactamase-producing *Escherichia coli* French hospitals :prevalence, molecular epidemiology, and risk factors .J Clin Microbiol 2007 ; 45(2) :620-6

246- Lampland K ,Church D, Vidakovich J, Mucenski M, Pitout J . Community-onset extended-spectrum beta-lactamase (EBSL) producing *Escherichia coli*: importance of international travel. J Infect 2008; 57(6):441-8

247-Gennari M. Lombardi P. Comparative characterization of *Acinetobacter baumannii* strains isolate from different foods and clinical sources,Inter J Med Microbiol Virol Parasitol Infect Dis 1993 ;279 ;553-64

248-Pr M. Maurin du CHU de Grenoble, Thérapeutiques anti-infectieuses ; Mécanismes de résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram positif. Réseau (ONERBA) et (EARSS) 2005

249-Mastouri.M , Nour.M , Ben Nejma M., Bouallegue O., Hammami.M, Khedher.M ;
Résistance aux antibiotiques de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline : détection des premières souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides en Tunisie ; Biologie Volume, February 2006, Pages 33–36

250-Le Maitre, N, sougakoff.W, Masmoudi.M, Fievet.MH, Bismuth.R, and .Jarlier
Characterization of gentamicin-susceptible strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* involved in nosocomial spread.J.Clin.Microbiol.36 :81-85

251-Houmeniouk. C, Arlet. G, Gautier. V, Grimont. P, Labia de R, Philippon A betalactamases de *Kluyvera ascorbata*, probable progéniteurs de certains types de CTX-M plasmidique. Antimicrob Agents Chemother 46: 3045-3049.2002

252- Olson AB., Silverman. M, Boyd DA, McGeer Un BM Willey, Pong-Porter. Daneman N V, Mulvey. M. Identification d'un pro-géniteur de la CTX-M-9 groupe d'étendue spectre b-lactamases de *Kluyvera Georgiana* isolés en Guyane. Antimicrob Agents Chemother 49:2112-2115. 2005

253-CNA Potz, R Hope, M Warner Johnson AP, Livermore DM, au nom de la London & Sud-Est Groupe de projet BLSE (2006) Prévalence et mécanismes de la céphalosporine résistance des entérobactéries à Londres et l'Angleterre du Sud-Est. J Antimicrob Chemother 58:320-326

254- Tagajdid.MR, Boumhil L., Iken. M, Adnaoui. M :étude de la résistance des souches d'*Escherichia coli* isolées dans les urines aux fluoroquinolones et aux céphalosporines de troisième génération 200_ Elsevier Masson SAS .Tous droits réservés .doi :10-1016/j.medmal.2008.10.015

255-Martinez-Martinez L, Pascual A, Jacoby GA, Quinolone resistance from a transferable plasmid. Lancet 1998; 351:797-9

256-Guessend N, Brémont S, Gbonon V ,Kakou-nouba A, Lambert T, Dosso P, Courvallin P. *Qnr*-type Quinolone resistance in extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacterie* in Abidjan ,Ivory Coast. In : 27 eme réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse ; Bordeaux, France 2007, communication N°319/p.65.

257- CARBONNE. A selon présentation du réseau–BMR CLIN- Paris – Nord 23/03/2009 ;étude sur la résistance de la gentamycine et de la tobramycine après enquête au niveau de 131 laboratoires et pendant 07 années, de 2002 à 2008.

258-Bayram A, Balci I. Patterns of antimicrobial resistance in surgical intensive care unit of university hospital in turkey.BMC infectious diseases 2006,6 ; 155

259- Hassanzadeh p, Mutamedifa M, Hadi N. prevalent bacterial infections in intensive care units of Chiraz university of medical science teaching hospitls, Schiraz,Iran, Jpn journal infect Diseases 2009 ;62 :249-253.

260- Zhanel GG ,Decorby M, Nichol KA, Baudry PJ, Karlowsky JA, Lagace-Wiens PR, McCracken M, Mulvey MR, Hoban DJ.Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Vancmycin-resistant enterococcus and expented-spectrum betalactamase-producing *Escherichia-coli* in intensive care units in Canada. R esults of the Canadian National Intensive care Unit (CAN-ICU) study (2005-2006). CanJ Infect Dis Med Microbiol.2008 May ;19(3) :243-9.

261-Giamarellou H, Antiniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health, International j Antimicrob Agents 2008 ;32 :106-19

262-Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches *Acinetobacter baumannii* isolées dans la région de Mahdia, 0399-077x/-see front matter C2009 Elsevier Masson SAS .Tous droits serves.doi :10.1016/j.medmal.2009 .08.002.

263-Saidani M, Bouallegue O, Mimouna F, Bensalem Y, Mzoughi R, état actuel de la résistance aux antibiotiques chez *Acinetobacter baumannii*. Microb Hyg Ali 2003 ; 15 :40-3.

264-Unal S, Garcia-Rodriguez JA . Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* .Isolated in the MYSTIC program, 2002-2004.Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 53:265-71

265-Turner PJ, Greenhalgh JM,MYSTIC Study (Europe) .The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals ,1997-2000.Clin Microbiol Infect 2003;9:563-7

266-Robinson GV, Tegmeier, BR, Zaia JA. Brief report: nosocomial infection rates in a cancer treatment center .infection Control 1984; 5:289-94.

267- Lucet JC. Facteurs de risque de colonisation-infection par les bactéries multirésistantes. XVI^e Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. Prévention des infections à bactéries multirésistantes en réanimation. Villejuif, 21/11/1996.

268- Lampland K ,Church D, Vidakovich J, Mucenski M, Pitout J . Community-onset extended-spectrum beta-lactamase (EBSL) producing *Escherichia coli*: importance of international travel. J Infect 2008; 57(6):441-8

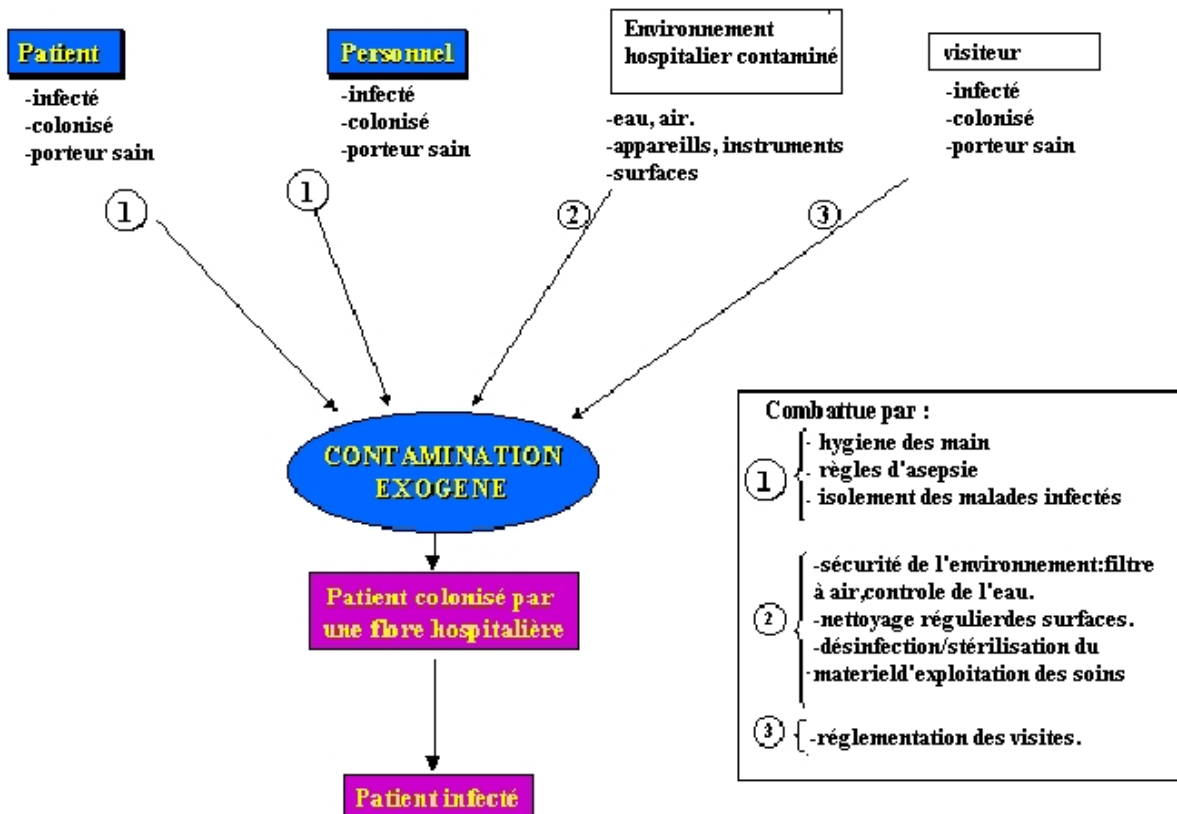
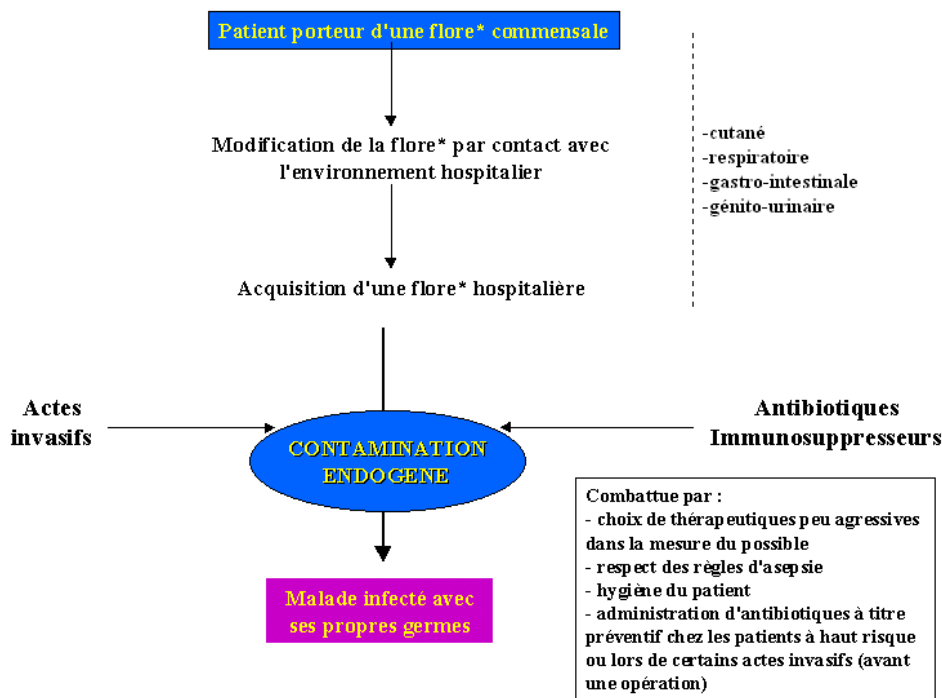
Annexes

Les annexes :

- 1- les infections d'origine endogène et exogène
- 2-Liste des antibiotiques :
 - 2.1-valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition des CMI pour *Staphylococcus* spp :
 - 2.2-valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition des CMI pour bacille à Gram négatif :
 - 2.3-valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition des CMI pour *Acinetobacter baumannii*
- 3-Les marqueurs génotypiques
 - 3.1- Introduction
 - 3.2-Les différentes étapes de la technique :
 - 3.2.1-Extrait de l'ADN :
 - 3.2.2-Amplification dans un thermocycleur :
 - 3.2.3-Synthèse du brin d'ADN
 - 3.2.4-Migration dans le gel d'agarose :
- 4- Mast AmpC et BLSE
 - 4.1-Introduction :
 - 4.2-Objectifs:
- 5- Fiche de dépistage de BMR
 - 5.1-Fiche de dépistage BMR N °1
 - 5.2-Fiche de dépistage de BMR N °2
- 6- Antibiogramme par diffusion des disques
 - 6-Antibiogramme par diffusion des disques
 - 6.1-préparation de l'inoculum
 - 6.2-Ensemencement
 - 6.3-Application des disques d'antibiotiques
 - 6.4-Conditions d'incubation
 - 6.5-Lecture
- 7-Identification des BLSE
 - 7- Identification des BLSE
 - 7.1-Test de synergie
 - 7.1.1-*Entérobactéries*
 - 7.1.2- *Acinetobacter baumannii*
 - 7.1.3-Recommandation
 - 7.2-Test de confirmation du double disque :

8-Test à la cloxacilline ou Test d'inhibition de la céphalosporinase haut niveau :

1-Les infections d'origine endogène, les infections d'origine exogène



2-Liste des antibiotiques :

2.1-valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition des CMI pour *Staphylococcus spp* :

Antibiotiques	Charge	Antibiotiques		Antibiotiques	Charge
Penicilline	10UI	Kanamycine	µg	Pristinamycine	µg
Oxacilline	1µg	Doxycycline	µg	Chloramphenicol	µg
Cefoxitine	30 µg	Tetracycline	µg	Acide fusidique	µg
Tobramycine	µg	Eytromycine	15µg	Rifampicine	µg
Amikacine	30µg	Lincomycine	µg	Ofloxacine	µg
Gentamicine	10µg	Clindaamycine	2µg	Trimethoprim+ Sulfamides	µg

2.2-valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition des CMI pour Bacille à Gram négatif :

Antibiotiques	Charge	Antibiotiques	Charge	Antibiotiques	Charge
Ampicilline	10 µg	Ceftriaxone	30µg	Ofloxacine	5µg
Amox+ac clavu	20/10µg	Imipeneme	10µg	Chloramphenicol	30µg
Cefoxitine	30 µg	Amikacine	30µg	ciprofloxacine	5µg
cefazoline	30µg	Fosfomycine	200µg	furanes	300µg
cefotaxime	30µg	Gentamicine	10µg	Trimethoprim+ Sulfamides	1.25/23.75 µg

2.3-valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition des CMI pour *Acinetobacter baumannii*

Antibiotiques	Charge	Antibiotiques	Charge	Antibiotiques	Charge
Ticarilline	75 µg	Tobramycine	10µg	Levofloxacin	5µg
Ticar+ac clav	75/10µg	Imipenem	10µg	Chloramphenicol	30µg
pipéracilline	100 µg	Amikacine	30µg	ciprofloxacine	5µg
ceftazidime	30µg	Netilmicine	CMI	Rifampicine	30µg
Doxycycline	30µg	Gentamicine	10µg	Trimethoprime+Sulfamides	1.25/23.75 µg

3-Marqueurs génotypiques :

3.1- Introduction

La réaction de polymérisation en chaînes (PCR) amplifie les séquences géniques de telle manière qu'une seule molécule d'ADN peut être détectée parmi les milliers d'autres. Une détection directe d'agents infectieux et de mutations géniques avec une précision dans le diagnostic, pour une meilleure prise en charge. C'est une technique de détection rapide des séquences d'ADN codant pour la synthèse des enzymes de résistance aux antibiotiques. Seulement dix souches ont été étudiées par la PCR

3.2-Les différentes étapes de la technique :

3.2.1-Extrait de l'ADN :

Après 18 heures de culture sur milieu de gélose nutritive. Une colonie est remise en suspension dans 250 microlitres d'eau stérile, on fait une rotation dans le vortex puis on chauffe dans un bain marie sec à 100 degrés pendant 10 minutes. On centrifuge puis on prélève 5 microlitres du surnageant qu'on met dans 45 du mix constitué de séquences d'amorce d'ADN et de la polymérase. Ces amorces ont été testées individuellement par amplification des souches de contrôle positif avec migration électrophorétiques en gel d'agarose 2%.

3.2.2-Amplification dans un thermocycleur :

On place nos tubes dans un thermocycleur chauffée à 104 degrés pour éviter l'évaporation pendant 1heure 39mn en raison qu'il fasse une amplification de 30 cycles à des températures différentes. Le programme d'amplification est le suivant :

Dénaturation de l'ADN à 95°(5mn) par activation de la polymérase.

Oligo	Séquence 5' -> 3'	Position	Taille de l'amplicon (pb)	Référence
CTX-MU1	ATGTGCAGYACCAGTAARGT	211	593	Pagani L. J Clin Microbiol 2003 ;41 :4264-9.
CTX-MU2	TGGGTRAARTARGTSACCAGA	803		Pagani L. J Clin Microbiol 2003 ;41 :4264-9.
CTX-M-1-A2	CTTCCAGAATAAGGAATC	<< -21 >>	910	Dutour C. Antimicrob Agents Chemother 2002 ;46 :534-7
CTX-M-1-B2	CCGTTTCCGCTATTACAA	<< 888 >>		Dutour C. Antimicrob Agents Chemother 2002 ;46 :534-7

Amplification de 30 cycles est composée de 94°(3mn) ,51° (3mn) ,72° (3mn) et puis 72° (5mn).

3.2.3-Synthèse du brin d'ADN

Elongation par la polymérase qui consiste à synthétiser le brin d'ADN complémentaire à chaque PCR un contrôle positif et négatif en eau distillée est testé.

3.2.4-Migration dans le gel d'agarose :

L'étape finale consiste en la migration dans le gel d'agarose : la préparation du gel à 3% au TBEAX et coulé de 35 ml de gel et solidifiée pendant 20mn .ensuite on fait des puits sur le gel et on mélange avec du bromure d'ethidium, on place 5 microlitres du prélèvement dans chaque puits et on laisse migrer pendant 20minutes. L'ADN libre se charge avec du bromure d'ethidium qui le rendra fluorescent à la lecture.

Conditions PCR VEB-1								
	Volume pour : 1 tube			5 tubes	10 tubes	20 tubes	40 tubes	60 tubes
	(Conc. Initiale)		(Conc. Finale)					
Tampon	10 X	5	1 X	25	50	100	200	300
dNTPs	25 mM	0,5	0,25 mM	2,5	5	10	20	30
MgCl ₂	25 mM	-	1,5 mM	-	-	-	-	-
VEB-B	25 µM	2	1 µM	10	20	40	80	120
VEB-F	25 µM	2	1 µM	10	20	40	80	120
Taq polymerase	5 U/µl	0,5	2,5 U	2,5	5	10	20	30
H ₂ O	-	37,5		187,5	375	750	1500	2250
ADN	-	2,5						
Volume final :		50		237,5	475	950	1900	2850
<i>↳ Répartir 47,5 ml par tube</i>								
dénaturation initiale :			95°C	3 mn				
30 cycles :	dénaturation		94°C	0,30 mn				
	hybridation		53°C	0,30 mn				
	élongation		72°C	0,30 mn				
élongation finale :			72°C	5 mn				

4- Mast Amp C et BLSE :

4.1-Introduction :

Le test AmpC & BLSE Détection kit (Réf.D68C) utilise la technique des disques combinés. C'est une évaluation d'une méthode phénotypique rapide de détection des *Entérobactéries* productrices de β -lactamases à spectre étendu et/ou possédant une céphalosporinase. La détection des *Enterobacteries* productrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE) est un enjeu de santé publique. L'association avec une céphalosporinase quelle soit chromosomique ou plasmidique peut interférer avec cette détection.

AmpC & ESBL Détection Set (MAST DIAGNOSTIC®, Amiens, France) est une méthode simple, facile et rapide de détection des BLSE.

Mast dispose d'un nouveau kit d'identification composé de 4 disques pour la détection des souches Amp C et BLSE. Ce kit contient une cartouche de 50 disques de Cefpodoxime à 10 μ g et trois cartouches différentes de 50 disques, chacune contenant l'antibiotique Cefpodoxime additionné d'un inhibiteur spécifique pour les souches BLSE l'acide clavulanique et/ou AmpC l'acide boronique.

4.2-Objectifs:

Permettre la détection fiable et simple des β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et des céphalosporinases (AmpC) chromosomiques (cAmpC) hyperproduites ou plasmidiques (AmpC) retrouvées fréquemment chez les Entérobactéries, sans recourir aux méthodes moléculaires. Cette différenciation rapide est capitale tant au niveau des mesures à prendre en hygiène qu'au niveau thérapeutique, d'autant plus que ces bactéries multi-résistantes sont en augmentation constante.

5- Fiche de dépistage de BMR

5.1- Fiche de dépistage de BMR N °1

Nom..... Prénom Profession.....

Sexe.....âge.....marié.....célibataire.....

Date et heure d'hospitalisation.....date et heure de sortie.....

Diagnostic d'entrée.....

les signes cliniques.....

Nature du prélèvement.....

Date et heure du prélèvement.....

Antécédents personnels.....

Antécédents familiaux

Motifs d'hospitalisation.....

Nouvelle hospitalisation en Réanimation.....

Transfert : Service.....

Hôpital.....

Les sondes urinaires... dateheure..... dateheure.....

Les cathéters..... dateheure..... dateheure.....

Ventilation assistée..... dateheure..... dateheure.....

Les antibiotiques reçus pendant l'hospitalisation.....

Les antibiotiques reçus avant l'hospitalisation.....

Évolution.....

5.2-Fiche de renseignements N°2

Nom..... Prénom Profession.....

Sexe.....âge.....marié.....célibataire.....

Date d'hospitalisation.....date de sortie.....

Motifs d'hospitalisation.....

Diagnostic d'entrée.....

Les sondes urinaires.....

Les cathéters.....

Ventilation assistée.....

Évolution.....

Transfert

Service.....

Hôpital.....

Les prélèvements de dépistage :

À J0

Selles positives, négatives, germes.....

Cutanés positifs, négatifs, germes.....

Nasaux positifs, négatifs, germes.....

À J7

Selles positives, négatives, germes.....

Cutanés positifs, négatifs, germes.....

Nasaux positifs, négatifs, germes.....

À J15

Selles positives, négatives, germes.....

Cutanés positifs, négatifs, germes.....

Nasaux positifs, négatifs, germes.....

Les prélèvements pathologiques et du matériel :

Les pus.....germes.....

Les hémocultures..... germes.....
Les cathéters.....germes.....
Les sondes urinaires.....germes.....
Les prélèvements trachéaux.....germes.....

6-Antibiogramme par diffusion des disques :

6.1-préparation de l'inoculum :

À partir d'une culture pure de 18H d'une BMR sur milieu d'isolement, on racle à l'aide d'une anse de platine quelques colonies bien isolées et parfaitement identiques. On décharge l'anse dans de l'eau physiologique, on homogénéise la suspension bactérienne pour avoir une opacité équivalente à 0,5 Mac Farland.

6.2-Ensemencement :

On humidifie l'écouvillon stérile dans la suspension et on frotte sur la totalité de la surface gélosée du milieu Mueller Hinton en stries serrées. On répète l'opération deux fois, en tournant la boîte à 90° à chaque fois sans oublier de pivoter l'écouvillon sur lui-même. Pour finir l'ensemencement, on passe l'écouvillon sur lui-même.

6.3-Application des disques d'antibiotiques :

Il est préférable de ne pas mettre plus de 6 disques d'antibiotique sur une boîte de 90mm. On applique les disques d'antibiotiques et on incube 18 heures à 35°C. On presse chaque disque d'antibiotique à l'aide de pinces bactériologiques stériles et on ne pas déplace pas les disques après application.

6.4-Conditions d'incubation :

Respecter la température, l'atmosphère et la durée d'incubation recommandées pour chaque bactérie.

6.5-Lecture :

On mesure avec précision les diamètres des zones d'inhibition à l'aide d'un pied à coulisse, on compare les résultats aux valeurs critiques et on classe la bactérie en sensible, intermédiaire ou résistant.

7- Identification des BLSE :

7.1-Test de synergie :

7.1.1-Entérobactéries :

On dépose un disque d'amoxicilline+acide clavulanique (AMC) 20/10 µg à 30mm centre à centre d'un disque de céphalosporines de troisième génération Céfotaxime (CTX) 30 µg ou ceftriaxone (CRO) 30 µg. On incube 18 heures à 35° C.

7.1.1.1-Lecture :

La production des BLSE peut se traduire par l'apparition d'une image de synergie en bouchon de champagne entre les disques Amoxicilline+acide clavulanique et le céfotaxime.

7.1.1.2-Interprétation:

On suspecte une BLSE devant un diamètre inférieur aux valeurs suivantes Céfotaxime (CTX) ≤ 27 mm, ceftazidime (CAZ) ≤ 22 , ceftriaxone (CRO) ≤ 25 et aztréonam (ATM) ≤ 27 mm.

7.1.2-Acinetobacter baumannii:

On dépose un disque de ticarcilline+acide clavulanique (TCC) 75/10 µg à 30mm centre à centre d'un disque de céphalosporines de troisième génération ceftazidime (CAZ) 30 µg et un disque d'aztréonam (AZT) 30 µg. On incube 18 heures à 35 C.

7.1.2.1-Lecture :

Ticarcilline +acide clavulanique et ceftazidime ou l'aztréonam

En absence d'une synergie, la production de BLSE sera suspectée devant toute diminution du diamètre autour des disques de céphalosporines de troisième génération.

7.1.2.2-Interprétation:

On suspecte une BLSE devant une synergie entre ticarcilline +l'acide clavulanique et aztréonam ou ticarcilline +acide clavulanique et ceftazidime.

7.1.3-Recommandation :

Certains auteurs recommandent de réduire la distance entre les deux disques à 15 mm au lieu de 30 mm. La détection des BLSE chez les souches également hyper productrices de céphalosporinases (*Enterobacter* spp) est facilitée par la recherche d'une synergie entre amoxicilline + acide clavulanique et cefepime (CFP 30 µg) ou céfpirome (CPO 30 µg) car ce sont des molécules stables à l'action de la céphalosporinase hyper produite ou par l'inactivation de la céphalosporinase en incluant de la cloxacilline dans le milieu (0,25 mg/ml-0,3 mg/ml).

7.2-Test de confirmation du double disque :

Ce test se fait systématiquement devant l'absence de synergie avec une diminution des diamètres des céphalosporines de 3^{ème} génération et devant la présence d'une résistance aux molécules suivantes ticarcilline, ampicilline et céfazoline (avec un diamètre inférieur à 6 mm), alors que l'amoxicilline+acide clavulanique donne un diamètre d'inhibition. La recherche de la BLSE se fait dans les conditions standards de l'antibiogramme.

7.2.1-Acinetobacter baumannii :

On dépose un disque de (TCC) 75/10 µg avec un disque de céphalosporines de 3^{ème} génération, aztréonam (ATM) 30 µg ou ceftazidime (CAZ) 30 µg à une distance de 25mm.

On laisse diffuser les antibiotiques pendant une heure, à la température ambiante (sur la paillasse), la boîte sera déposée couvercle vers le haut, puis enlever le disque de TCC et le remplacer par un disque de et incuber la boîte 18h à 35°C.

Le test du double disque est positif quand le diamètre d'inhibition du disque de céphalosporine de 3^{ème} génération appliqué après pré diffusion du disque de TCC est égal ou supérieur à 5mm par rapport au diamètre d'inhibition de l'autre disque de céphalosporine 3^{ème} génération.

7.2.2- Entérobactéries :

On dépose un disque de (AMC) 75/10 µg avec un disque de céphalosporines de 3^{ème} génération, cefotaxime (CTX) ou ceftriaxone (CRO) 30 µg à une distance de 25mm.

On laisse diffuser les antibiotiques pendant une heure, à la température ambiante (sur la paillasse), la boîte sera déposée couvercle vers le haut, puis enlever le disque de AMC et le remplacer par un disque de cefotaxime (CTX) et incuber la boîte 18h à 35°C.

Le test du double disque est positif quand le diamètre d'inhibition du disque de céphalosporine de 3^{ème} génération appliqué après pré diffusion du disque de AMC est égal ou

supérieur à 5mm par rapport au diamètre d'inhibition de l'autre disque de céphalosporine 3^{ème} génération.

8-Test à la cloxacilline ou Test d'inhibition de la céphalosporinase haut niveau :

Ce test est réalisé pour la recherche de la céphalosporinase haut niveau associée à une BLSE. Quelques souches d'*Entérobactéries* ont été testées sur un milieu de Mueller Hinton dans lequel sont rajoutés 200 microlitres /ml de cloxacilline (OXA-200).

Il confirme la présence de l'enzyme par action inhibitrice de l'antibiotique sur la céphalosporinase in vitro et aucune action sur les pénicillinases des bacilles à Gram négatif ce qui permettra l'expression de la BLSE.

L'interprétation est réalisée en comparant l'antibiogramme réalisé sur milieu de Mueller Hinton additionné de cloxacilline à l'antibiogramme réalisé sur Mueller Hinton (garder la veille au frais). Une restauration complète des C3G testées (phénotype sauvage de l'espèce) sur OXA-200, on parlera de la présence d'une céphalosporinase.

Parfois il n'ya pas de restauration sur milieu OXA-200 on confirmera la présence d'une enzyme céphalosporinase de type oxacillinase sur milieu OXA-500.

Résumé

Mots clés : CHU, dépistage, bla-CTX-M-1, BMR, SAMR

1-Introduction :

Les BMR posent un grand problème de sante publique, la thérapeutique et la prise en charge sont difficiles. Le dépistage systématique à l'admission et en cours d'hospitalisation dans les services de réanimation est nécessaire avant que l'infection ne se déclare.

2-Matériels et méthode :

Il s'agit d'une étude prospective à visée descriptive de la situation épidémiologique du portage et des infections des patients par les BMR. Cette étude est réalisée pendant une année durant la période entre avril 2007 à mars 2008. C'est un dépistage systématique à J0, à J7 et à J15 chez tous patients admis dans le Service de réanimation médicale du CHU de Batna révélé par des prélèvements cutanés, nasaux et rectaux. En parallèle à notre enquête des prélèvements pathologiques et des dispositifs invasifs ont été étudiées issus des patients infectés.

Les BMR sont identifiées par les techniques biologiques usuelles à savoir la mise en culture du prélèvement puis l'identification du germe isolé, ensuite l'étude de la sensibilité aux antibiotiques et elle est achevée au laboratoire de microbiologie du CHU de Reims ou 29 souches ont été étudiées par la PCR.

3-résultats et discussion :

Dans notre enquête nous avons 136 patients admis dans le service de réanimation médicale du CHU de Batna, plus de la moitié (54%) des patients ont une durée d'hospitalisation entre 7-13j. 19.11% patients sont infectés (n=26). 1255 prélèvements ont été étudiés, 520 prélèvements de dépistage cutanés, nasaux et rectaux répété à J0, J7 et à J15 dont 151 prélèvements mono microbiens sont positifs à BMR et 735 prélèvements pathologiques et du matériels dont 53 sont positifs à BMR. **151 BMR** ont été colligées des prélèvements de dépistage ou l'espèce dominante est *Klebsiella pneumoniae* 47,01% (n=71) portant le

gène *bla-CTX-M-1*, suivit par *Acinetobacter baumannii* CAZ-R 24,50% (n= 37) et de SAMR 28,47% (n=43). **30 BMR** ont été colligées des prélèvements pathologiques ou l'espèce dominante est *Acinetobacter baumannii* CAZ-R 36. 66% (n=11) suivit d'EBLSE 33,33% (n=10) et de SAMR30% (n=9).

Plus on augmente le nombre de prélèvements de dépistage dans le temps, plus on isole les BMR dans les prélèvements que ce soit les prélèvements, l'espèce dominante est EBLSE portant toujours le gène *bla-CTX-M-1*.

4-Conclusion:

Le dépistage en cours d'hospitalisation nous aide à suivre l'évolution des patients porteurs de BMR. Plus on augmente et on varie les prélèvements de dépistage, plus le nombre de BMR augmente. Grâce au dépistage à leur admission, nous avons pu reconnaître les patients colonisés et prendre la mesure standard d'hygiène et l'isolement du malade.

Email : drbenmedi@yahoo.fr

Directeur de thèse : Pr KASSAH Laouar A

