

# ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

## I. Infection nosocomiale

### I-1. Définition

Les infections nosocomiales (IN) constituent un problème majeur de santé publique, elles induisent une morbidité, une mortalité importante et des coûts importants (Guibert et *al.*, 1999). L'infection est dite nosocomiale si elle survient après 48 heures d'hospitalisation et qui était absente au moment de l'admission (SMS., 2005). Pour les infections de la plaie opératoire, on qualifie d'infections nosocomiales celles survenues dans les 30 jours suivant l'intervention. Une infection nosocomiale peut également survenir après une année suite à l'introduction d'un implant ou d'une prothèse chez un patient.

### I-2. Facteurs favorisants

Les patients les plus vulnérables aux infections nosocomiales sont :

- Les personnes âgées, les nouveaux-nés qui sont prématurés, les personnes présentant une pathologie chronique ou bien un polytraumatisme, et ceux qui ont reçu un acte invasif (la mise en place par exemple d'une sonde urinaire, cathéter..).
- Les personnes ayant reçu certains traitements (antibiotiques qui entraînent un déséquilibre de leur flore) (SMS., 2005).

### I-3. Cause des infections nosocomiales

Pour développer une infection nosocomiale, trois éléments sont réunis :

- Un agent infectieux ;
- Un mode de transmission ;
- Un sujet réceptif.

#### I-3-1. Agents infectieux

Les agents infectieux regroupent :

##### A- Flore du malade (la flore saprophyte modifiée)

La flore saprophyte représente la flore qui se trouve naturellement sur le corps humain notamment au niveau de la peau, du tube digestif ..., Au cours d'hospitalisation, cette flore va subir certaines modifications.

##### B- Flore du personnel soignant

Les instruments ou les mains souillées du personnel soignant représentent un réservoir important des germes qui seront par la suite transmis d'un patient à l'autre.

## C- Germes de l'environnement

Ces germes se trouvent naturellement sur les sols, dans l'air ambiant, la nourriture, le linge, dans certains appareillages, les instruments (stéthoscope, tensiomètre, ciseaux ...), les lavabos et qui peuvent constituer un réservoir.

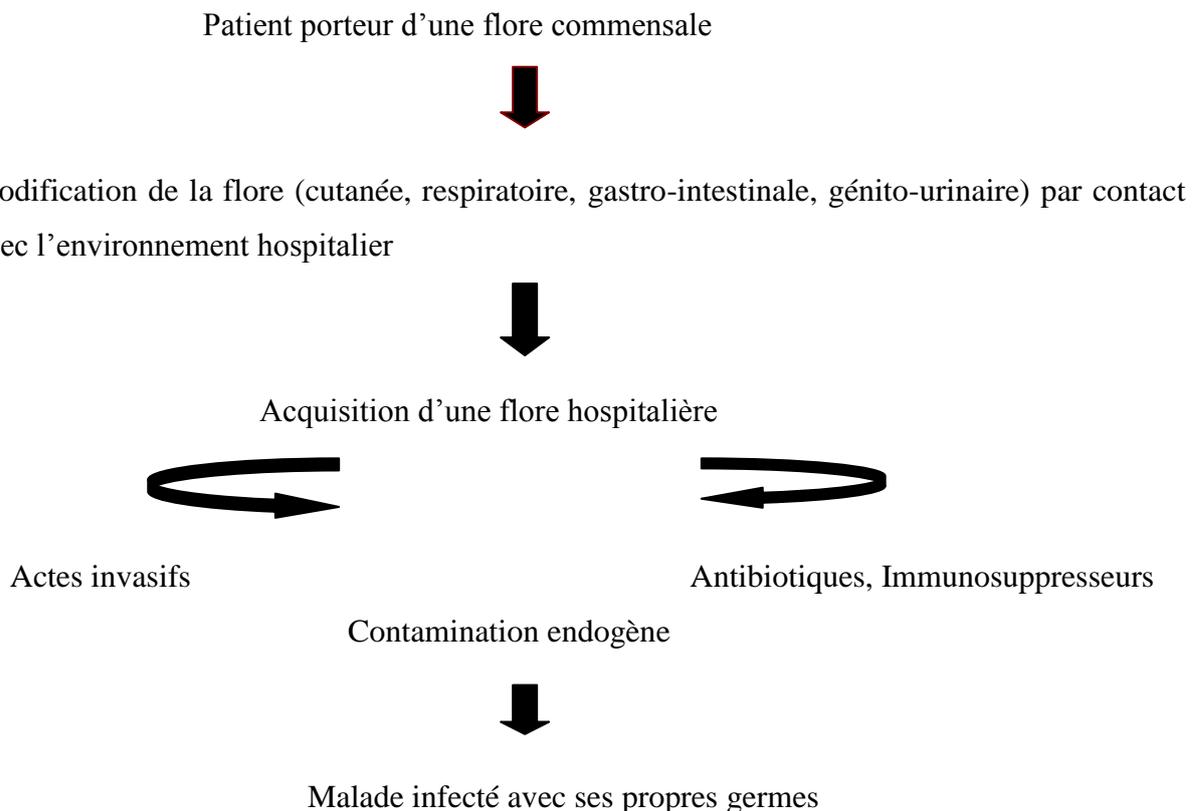
### I-3- 2. Modes de transmission

Il existe quatre grands modes de transmission :

#### A- Auto-infection

Dans ce cas d'infection le malade peut soit s'infecter avec ses propres germes (in situ) : sont ceux qui se trouvent naturellement sur la peau, le tube digestif, et les muqueuses. A la faveur d'un acte invasif (porte d'entrée) et / ou une raison d'une fragilité particulière. Soit à partir de l'endroit (environnement) où la propagation des germes s'effectue.

Parfois le médecin facilite l'auto -infection en administrant un médicament sélectionnant certaines bactéries ou levures (antibiotique) ou en diminuant la résistance du patient (Immunosuppresseur).



**Figure 1** : Schéma des infections d'origine endogène.

## **B- Hétéro – infection**

C'est le mode de contamination observé lors de nombreuses épidémies, l'agent infectieux dans ce cas peut être transmis chez un autre malade et provoquer une infection dite croisée ou hétéro infection.

Le personnel, ses mains et ses instruments de travail sont les plus souvent les facteurs responsables de ce type d'infection. Cette dernière représente alors une infection manuportée ou d'infection transmise par le matériel de soins.

## **C- Xéno infection**

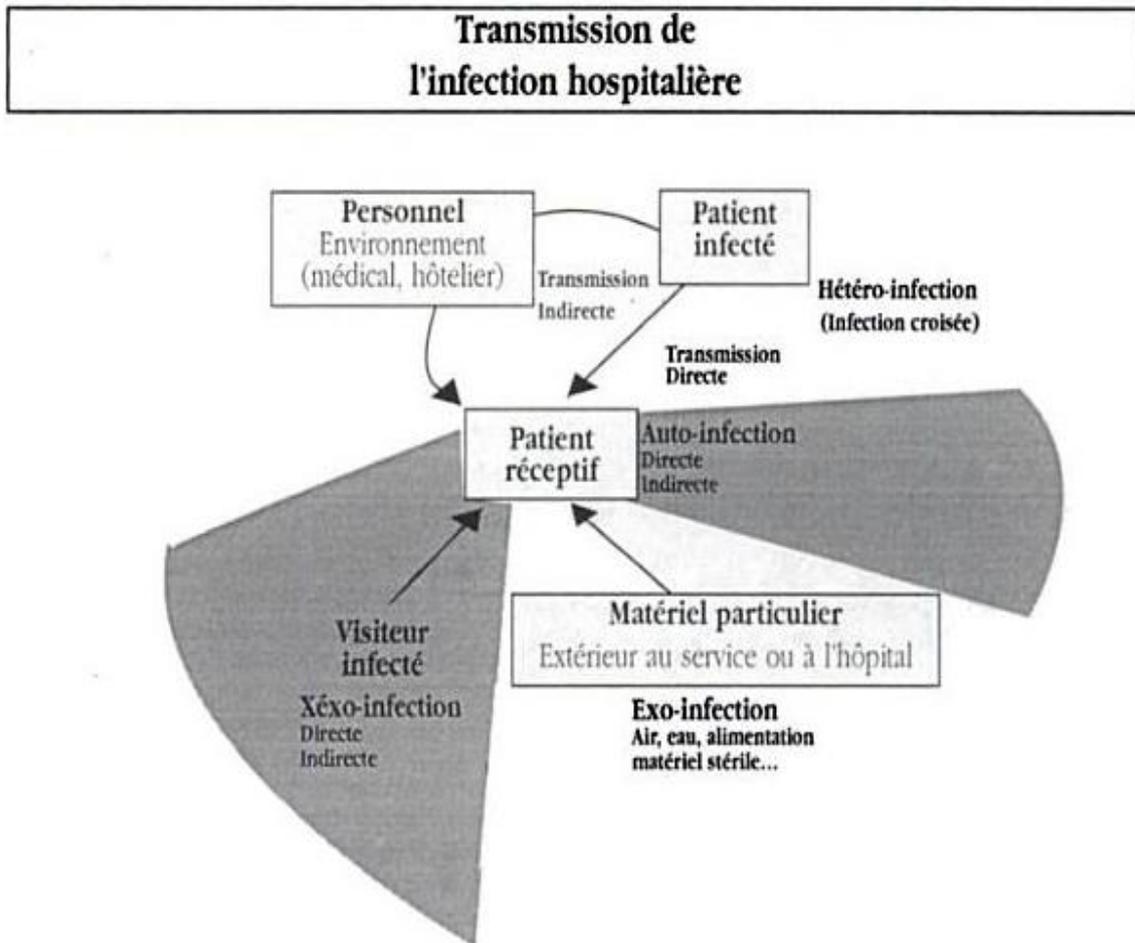
C'est le cas où les agents pathogènes sont importés par des personnes (personnel, malades, visiteurs ...) venant de l'extérieur, par contact direct ou indirect ou bien par voie aérienne et ayant une pathologie infectieuse, déclarée ou en cours d'incubation, touchant des victimes particulièrement réceptives et présentant des conditions de transmission facilitées.

## **D- Exo infection**

Ce mode d'infection correspond à la contamination par des germes en principe exclus du contact avec le malade, importés dans la biocénose hospitalière. Le plus souvent à cause des erreurs ou des avaries techniques : un dysfonctionnement technique d'un matériel (filtre à air fracturé, stérilisation inefficace, eau polluée ...) destiné à la protection des patients, soit à une erreur commise dans l'exécution des procédures de traitement du matériel médicochirurgical.

### **I-3-3- Réceptivité du sujet**

Les malades à risque sont : les immunodéprimés, les brûlés, les diabétiques, les grabataires avec des escarres étendues, ainsi que les patients portant des actes invasifs tels que (assistance respiratoire, sonde urinaire, cathéters divers), les nouveau-nés surtout les prématurés présentant des défenses immunitaires affaiblies et donc seront beaucoup plus exposés aux infections nosocomiales.



**Figure 2 :** Schéma de la Transmission de l'infection hospitalière (Clermont –Ferrand ,1994).

#### **I-4. Infections nosocomiales néonatales**

En raison de l'augmentation de taux de mortalité et de morbidité, les IN ont toujours occupé une place importante dans le service de néonatalogie (Ahoyo et *al.*, 2006) chez des nouveau-nés âgés de plus de 2 jours, souvent hospitalisé en unité de soins intensifs ou dans une maternité (Guibert et *al.*, 1999). La survenue de ces infections est due essentiellement à la pénétration et le développement d'un microorganisme nocif ou à la pullulation d'une bactérie commensale, touchant le nouveau-né avant, pendant ou après la naissance.

##### **I-4-1. Epidémiologie**

Le nouveau-né est le plus vulnérable de la société. Malgré la mise en place des interventions et des améliorations toujours plus nombreuses ainsi que l'aide que le personnel confère pour eux, il y a toujours une augmentation de l'incidence des infections nosocomiales néonatales (Habzi et *al.*, 2001) et plus particulièrement en Afrique ce qui représente un problème de santé de plus en plus inquiétant.

Selon une étude réalisée en 2005 par l'OMS : 4 millions de nouveau-nés décèdent dans les quatre premières semaines de vie parmi 130 millions de naissances chaque année, à cause des infections nosocomiales bactériennes, parmi ces 4 millions de décès 99% se trouvent dans les pays en voie de développement contre 1% dans les pays développés (Labie, 2005).

En fait l'étiologie ainsi que l'incidence des infections nosocomiales néonatales varie d'un continent à un autre.

Au Maroc l'incidence des infections nosocomiales néonatales était estimé à 21,9 % (25,3 pour 1000 jours d'hospitalisation) en réanimation mixte néonatale et pédiatrique, aux états unis l'incidence était de 5,7 % chez les enfants en réanimation pédiatrique alors que l'incidence était de 8,2 % en France dans les unités de réanimation mixtes néonatales et pédiatriques (Ben Jaballah et *al.*, 2006).

En réanimation néonatale, une étude réalisée dans plusieurs centres en Colombie, a révélé une incidence des infections nosocomiales de 6,5 % (Efird et *al.*, 2005).

Au Cameroun, une étude a été réalisée en 2007 a montré une incidence des INN de 34,71%

Selon une étude de prévalence récente réalisée en unité de soins intensifs, les septicémies ont présenté 52,6% des infections, 12,9 et 8,6 % d'infections respiratoires hautes ou basses alors que les infections urinaires ont représenté 8,6 % d'infections urinaires (Lachassinne et *al.*, 2004).

Le statut immunitaire affaibli du nouveau-né, l'existence d'une prothèse et le recours à des procédures invasives les premiers jours de sa vie entraîne une augmentation de l'incidence des INN, en effet, il a été démontré dans une étude que le taux observé en réanimation néonatale est de 1% pour un taux moyen de 6 % dans le même hôpital pédiatrique (Aujard et *al.*, 1995).

#### **I-4-3. Facteurs de risque**

A sa naissance, le tube digestif du nouveau-né est stérile et sera très rapidement colonisé par des germes (par plus de  $10^{10}$  germes en moins de 10 jours) provenant de sa mère ou par l'environnement notamment par les contacts manuels directs (Aujard et *al.*, 1995).

Sa flore à la fois digestive (bifidobactéries, entérobactéries et des entérocoques) et cutanée (constituée par du Staphylocoque à coagulase négatif) et rhinopharyngée (représentée par le Streptocoque alpha hémolytique) va être rapidement formée au bout de quelques jours.

La réunion de plusieurs facteurs va provoquer la perturbation de cette flore « normale » ce qui favorise l'augmentation des infections néonatales acquises principalement nosocomiales.

Parmi ces principaux facteurs on distingue :

#### **A- Usage inapproprié de traitements des antibiotiques**

La flore normale du nouveau-né, peut être perturber et déséquilibrer, à cause de l'utilisation des ATB. Il a été démontré que les bactéries présentent une résistance fréquente aux ATB conventionnels comme le céfotaxime, la ceftriaxone, la gentamicine et la nétilmicine ce qui explique la gravité des INN (Nejjari et *al.*, 2000).

#### **B- Statut immunitaire des patients**

Plus l'enfant est immature, plus le risque d'infection nosocomiale est grand. C'est pour cela qu'on observe une fréquence élevée de ces infections pendant cette période de vie qui s'explique par le fait qu'à cette période le système immunitaire est immature et par conséquent déficitaire.

#### **C- Augmentation de la durée de séjour**

L'augmentation de la durée de séjour, entraîne une colonisation par des bactéries pathogènes opportunistes qui se trouvent au niveau du milieu hospitalier.

Plus l'hospitalisation sera longue plus le risque de la survenue d'une bactériémie nosocomiale sera multiplier (10,9 % des bactériémies surviennent après deux semaines d'hospitalisation alors que 50 % surviennent après un mois) (Gayvallet et *al.*, 2002).

#### **D- Utilisation de procédures invasives**

Les incubateurs en créant un environnement chaud ou humide, l'utilisation des matériels tels que les cathéters, sonde urinaire et les interventions chirurgicales représentent des procédures invasives qui provoquent la prolifération des microorganismes suivie d'une invasion bactérienne.

#### **E- Environnement : local et personnel**

Le risque de contamination est dominé par le non respect des règles d'hygiène de base, plus particulièrement le lavage des mains. Les antiseptiques contaminés, le matériel de réanimation en salle de travail, l'eau du robinet et les incubateurs ainsi que le personnel, peuvent représenter des facteurs de risque des infections nosocomiales néonatales.

Une inadéquation entre la surcharge du travail et le nombre d'effectif du personnel, la formation insuffisante du personnel soignant et l'absence de procédure de sensibilisation aux infections nosocomiales constituent des facteurs contribuant à la survenue du risque nosocomial.

## II. Environnement, réservoir potentiel de microorganismes impliqués dans les infections nosocomiales

L'environnement hospitalier est représenté par les surfaces, l'eau, l'air, le linge, les aliments, les dispositifs médicaux et les déchets. En effet sa surveillance microbiologique représente une des étapes essentielles permettant le contrôle des infections nosocomiales.

Cet environnement peut constituer un réservoir potentiel de microorganismes, notamment des bactéries multirésistantes aux antibiotiques (Rutala et *al.*, 1997).

La contamination de l'environnement hospitalier est diffuse et sa maîtrise, qui nécessite des techniques contraignantes, complexes et coûteuses, n'est que partielle et éphémère et elle varie qualitativement et quantitativement au niveau du même service ou bien d'un service à l'autre en fonction des techniques médicales utilisés d'une part et les patients d'autre part.

Les agents infectieux responsables des IN au niveau des hôpitaux sont plus fréquemment bactériennes, et plus occasionnellement virales, fongiques ou parasitaires.

### ➤ Entérobactéries

Les entérobactéries et les bactéries à Gram négatif occupent une place importante en pathologie humaine infectieuse et surtout en milieu hospitalier car elles causent des maladies sévères à cause de mécanismes pathogéniques distincts.

#### A. *E. coli*

*Escherichia coli* peut coloniser les voies respiratoires supérieures et être par conséquence à l'origine d'infections pulmonaires, elle peut coloniser aussi l'appareil génitale ce qui va causer de méningites néonatales lors du passage du nouveau-né par cette appareil, ou suite à l'infection du liquide amniotique consécutive à une rupture prolongée des membranes.

#### B. *Klebsiella pneumoniae*

*Klebsiella pneumoniae*, constitue un agent important dans l'hospitalisme infectieux (Farah et *al.*, 2007). Elle peut provoquer des infections urinaires et des surinfections des bronches chez les bronchitiques chroniques. Elle a été retrouvée chez des patients hospitalisés dans des unités de soins intensifs adultes ou pédiatriques (Carrer et *al.*, 2011) aussi bien dans les services de néonatalogie (Quinet et *al.*, 2010)

#### *Staphylococcus aureus*

Les infections staphylococciques apparaissent sous des aspects cliniques très variés, elles sont très élevées et fréquentes aussi bien en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire et constitue un problème majeur de santé publique en raison de la virulence de ces bactéries ainsi que de leur résistance aux antibiotiques.

### **Staphylocoques coagulase négatif**

La majorité des SCN peuvent être à l'origine des infections cutanées, bactériémies, endocardites, infections sur cathéter, infections ostéo-articulaire. *S. epidermidis* est l'espèce la plus fréquemment isolée en milieu hospitalier, elle est également responsable de septicémies notamment dans les services d'oncologie et de néonatalogie.

### ***Pseudomonas aeruginosa***

Microorganisme responsable d'infections nosocomiales sévères allant jusqu'à 15 % dans les services de réanimation au sein des établissements de santé. Le portage endogène à l'admission des patients, l'acquisition des souches en cours d'hospitalisation à partir de l'environnement hydrique et la transmission croisée de patient à patient représentent les différents modes de transmission de cet agent (Bertranda et al., 2011).

### ***Acinetobacter baumannii***

Appartenant au groupe des non fermentants, cet agent représente un agent commensal des muqueuses de l'homme et se caractérise par sa survie d'une manière prolongée dans l'environnement hospitalier (Lahsoune et al., 2007).

### ***Clostridium difficile***

La contamination par CD se fait par la voie oro fécale; les mains des travailleurs de la santé peuvent être facilement contaminés par des contacts minimaux avec l'environnement du patient et par conséquent d'autres patients vont être infectés à cause de leur promiscuité (hospitalisation dans la même chambre qu'un patient infecté par CD) (Wilcox, 2003).

### **Virus**

L'environnement hospitalier peut être contaminé par les virus, le plus souvent à partir du réservoir humain des malades et le personnel hospitalier.

**Rotavirus** : ce virus est responsable des diarrhées nosocomiales dans 50 % des cas. touchant bien spécifiquement les enfants malnutris et immunodéprimés en leur causant des gastroentérites aiguës (Gouyon et al., 1989 ; Fournel et al., 2010).

**Virus respiratoire syncytial** : virus oro fécale dont la transmission se fait par le biais des mains du personnel lors des contacts directs avec les malades infectés, par les gants, et les surfaces environnant du malade (Gouyon et al., 1989 ; Fournel et al., 2010).

**Norovirus** : La transmission de ce virus se fait par des aérosols en causant des diarrhées, vomissement, nausées, crampes abdominales, fièvre (Marks et al., 2000 ; Cheesbrough et al., 2000 ; Simmons et al., 2001). D'autres virus peuvent conduire aux infections nosocomiales notamment les rhinovirus, coronavirus, adénovirus, entérovirus, virus de l'hépatite B qui est

souvent observé en période néonatale, virus Influenza (virus de la grippe), Cytomégalovirus, virus des fièvres hémorragiques (Ebola par exemple).

### **Champignons**

Les champignons filamenteux environnementaux (*Aspergillus spp*) sont très bien adaptés à la survie et la multiplication dans l'environnement responsable d'aspergillose invasive chez l'immunodéprimé (Brun et *al.*, 2000).

### **Levures**

*Candida sp* est le groupe de champignons commensale de l'homme, il est majoritaire au cours des infections fongiques nosocomiales en provoquant des candidoses dont la plus importante espèce est *Candida albicans* bien que *Candida glabrata* et *Candida parapsilosis* eux aussi représentent des agents impliqués dans les infections (Lachassinne et *al.*, 2004)

## **III. Contamination des surfaces**

La contamination d'une surface donnée par des micro-organismes, leur multiplication, et donc la colonisation de cette surface sont les étapes préalables qui se réunissent pour déclencher une infection.

Cependant l'environnement proche d'un patient porteur de bactéries multirésistantes aux antibiotiques peut se retrouver à son tour contaminer et servir de réservoir secondaire (Durocher et *al.*, 2002).

La contamination des surfaces et donc la survenue d'une infection dépend de l'association de nombreux facteurs, outre que la présence du MO dans le réservoir environnemental.

En plus de la virulence et la concentration de l'inoculum au niveau des surfaces et sa capacité à présenter une résistance aux conditions défavorables comme le cas par exemple au *Clostridium difficile*, on distingue autres facteurs notons :

### **III-1. Qualité du bionettoyage**

Les MO s'ils trouvent les nutriments qui leur sont nécessaires ils peuvent survivre au niveau des surfaces d'une manière prolongée en absence d'un bionettoyage très efficace : une semaine pour *Staphylococcus aureus* (Barbut et *al.*, 2006).

### **III-2. Qualité de l'air**

L'air a été régulièrement mis en cause lors d'infections, voire d'épidémies contractées à l'hôpital. Elle représente une des composantes de l'environnement hospitalier, contenant naturellement des particules inertes et des microorganismes pouvant être la source d'infections nosocomiales.

Ces MO peuvent être véhiculés par des poussières, les squames cutanées, les gouttelettes ou les microgouttelettes de salive, qui vont finir inévitablement par se déposer au niveau des surfaces, et plus les particules sont volumineux plus elles vont finir par se sédimenter rapidement, alors que les plus légères particules « droplets nuclei » flottant dans l'air vont véhiculer des agents infectieux, rester plusieurs heures, diffuser à distance et pénétrer par inhalation dans les alvéoles pulmonaires des patients. Donc les prélèvements des surfaces d'un local vont nous donner à part de la qualité du bionettoyage une idée sur l'efficacité ou les défaillances d'un système de traitement d'air (Durocher et *al.*, 2002 ; Barbut et *al.*, 2006).

Aucune étude et aucune recommandation ne propose de traitement spécifique de l'air en réanimation. Cependant dans le cas où la chambre va contenir des patients immunodéprimés il est nécessaire de réaliser une filtration de l'air afin de prévenir le risque aspergillaire (Durocher et *al.*, 2002).

### **III-3. Durée de vie du MO (type pathogène ou opportuniste) sur un support inerte**

Certaines Entérobactéries comme *Serratia marcescens* ainsi que les Entérocoques ont la capacité de survivre plus d'une semaine (Wendt et *al.*, 1998).

*Staphylococcus aureus* et *Acinobacter baumannii* représentent des espèces présentant une certaine résistance à la dessiccation et peuvent survivre plusieurs semaines sur les surfaces sèches devant *Pseudomonas aeruginosa*.

*Escherichia coli*, entérobactérie la plus fréquente dans les infections nosocomiales est beaucoup moins résistante à la dessiccation (Wendt et *al.*, 1998).

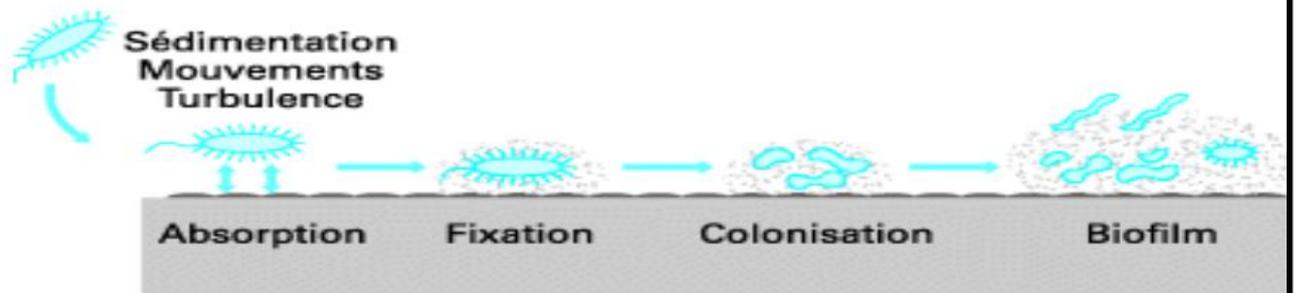
*Mycobacterium xenopi*, microorganisme habituellement peu pathogène, et qu'au cours d'un acte invasif peut aboutir à une infection par le biais d'un matériel rincé avec une eau contaminée.

### **III-4. Capacité du Microorganisme à adhérer à la surface et produire un biofilm**

L'adhésion et la multiplication des bactéries sur nombreux supports (matériels, équipement, surfaces, sols, eau, ...) représentent le facteur clé de la contamination microbiologique de l'environnement, tout cela contribue à la formation du biofilm qui constitue un réservoir important de MO, qui après sa fragmentation peut être véhiculé d'un point à un autre par l'intermédiaire de l'homme, les liquides, plus particulièrement l'eau, l'air sous forme d'aérosols constitués de poussières et de gouttelettes de liquides (Squinazi, 2006).

Lorsque les conditions environnementales sont favorables : la nature du germe, la température, le taux d'humidité, le type de surface il y aura la sécrétion des glycoprotéines

ceci va aboutir à la formation d'une pellicule au niveau des surfaces pour assurer une bonne adhésion, et conférer aussi une certaine résistance contre les détergents et les désinfectants grâce à la formation de cette couche qui est de nature glycoprotéique.



**Figure 3 :** Adhésion d'une bactérie à un support inerte et formation d'un biofilm.

#### IV. Transmission croisée

##### VI -1. Réservoirs

L'environnement peut être à la fois émetteur (de l'environnement au patient ou personnel soignant) ou récepteur (du patient ou personnel soignant à l'environnement). Il est ainsi admis qu'il existe un risque potentiel. Le risque réel d'acquérir une infection liée à la contamination de l'environnement est rarement démontrable car il est souvent difficile d'établir un lien épidémiologique entre l'agent infectieux de l'environnement et la survenue de l'infection. Des études dans les années 1970 et 1980 indiquent que la contamination de la surface de l'environnement a joué un rôle non négligeable dans la transmission endémique des infections nosocomiales. Bien que les objets contaminés et l'air peuvent être directement ou indirectement impliqués dans la voie de transmission. Cependant, les agents majeurs pathogènes nosocomiaux sont dispersés par les patients et contaminent les surfaces de l'hôpital à des concentrations suffisantes pour la transmission, de survivre pendant de longues périodes, persistent malgré les tentatives réalisées dans le but de les désinfecter ou de les supprimer (Jonathan et *al.*, 2011).

Un certain nombre d'études ont démontré que les professionnels de santé peuvent contaminer leurs mains ou leurs gants en touchant des surfaces contaminées de l'environnement hospitalier, et seront donc susceptibles d'entraîner la transmission bactérienne aux patients. Les agents pathogènes peuvent également être transférés directement des surfaces contaminées aux patients sensibles (John et *al.*, 2007). Les épidémies d'infections nosocomiales sont presque toujours associées à une transmission interhumaine, ou à la

contamination de dispositifs médicaux ou d'un liquide normalement stérile. La place de la transmission directe interhumaine est reconnue comme prépondérante par rapport à la transmission liée à l'environnement.

### **VI-2 Bactéries multi-résistantes**

L'émergence et la propagation croissante des bactéries multirésistantes dans les hôpitaux est de grande préoccupation et continue à contester le contrôle de l'infection et de la pratique de l'épidémiologie de l'hôpital dans le monde entier. La fréquence des transmissions croisées varie entre 13 et 34,6 %, et est particulièrement élevé dans les unités de soins intensifs (Lemmen et al., 2004). La contamination de l'environnement inanimé à l'hôpital par des agents pathogènes Gram positif telles que *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM ) ou les entérocoques résistants à la vancomycine (VRE ), en particulier dans une situation d'épidémie, a été souvent abordé (Lemmen et al., 2004. John et al., 2007) Cependant des directives d'isolement rigoureux ont été proposées pour prévenir la transmission croisée des bactéries multirésistantes , sans faire de distinction entre des organismes Gram positif et Gram- négatif (Lemmen et al., 2004).

### **VI-3. Prévention**

L'importance de l'hygiène des mains dans les hôpitaux, l'utilisation des gants qui doit être améliorée ainsi que la mise en place des produits hydroalcooliques devraient être un outil supplémentaire pour lutter efficacement contre la transmission croisée au niveau des services ou il ya une proximité entre les patients, le nombre de patients infectés et la fréquence des gestes invasifs font des services des hôpitaux un secteur particulièrement à risque. Il faut aussi veiller au respect strict des précautions standard, De plus, l'isolement des patients infectés par les bactéries multi résistants doit être maintenu (Lashéras et al., 2006). La présence de micro-organismes dans l'environnement peut être réduite par des procédures de nettoyage des surfaces et des sols avec des produits détergents / désinfectants. Néanmoins les micro-organismes varient dans leur résistance aux désinfectants, les agents désinfectants doivent donc être choisis avec soin pour leur efficacité, en particulier pour les spores de *C. difficile*. En outre, le milieu hospitalier est complexe et souvent difficile à nettoyer, et l'utilisation d'un agent de nettoyage qui ne sont pas efficaces contre l'organisme cible peut entraîner la propagation des agents pathogènes sur d'autres surfaces (Barker et al., 2004).

Des études préliminaires suggèrent que la technologie de bio-décontamination par vapeur de peroxyde d'hydrogène mérite une évaluation plus poussée comme une méthode pour la décontamination de l'environnement dans les établissements de santé (John et al., 2007). Bien que l'antiseptique gluconate de chlorhexidine comme étant un biocide toléré par

les patients, selon des études celui-ci apparaît efficace dans la réduction de la propagation des agents nosocomiaux en réduisant la charge microbienne sur la peau des patients.

## **V. Infections nosocomiales dues aux bactéries multirésistantes**

La lutte contre les bactéries multirésistantes aux antibiotiques (BMR) s'intègre dans une politique globale de prévention des infections nosocomiales (IN) et repose, en particulier, sur le respect par le personnel de précautions d'hygiène. Ces précautions, regroupées sous le terme générique de précautions « standard », doivent être appliquées pour tous les patients. Elles visent à assurer une protection systématique des patients et du personnel vis à vis des risques infectieux liés aux fluides biologiques. Elles comportent, en particulier, l'hygiène des mains (lavage simple ou utilisation d'une solution hydro-alcoolique pour friction) avant tout soin à un patient.

Les bactéries sont dites multirésistantes aux antibiotiques (BMR) lorsque, du fait de l'accumulation des résistances naturelles et acquises, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique.

### **V-1. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases EBLSE**

Les entérobactéries dans leur ensemble représentent 35 à 40% des bactéries responsables d'IN. Les souches d'EBLSE (principalement *K. pneumoniae*, mais aussi *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter sp.*) sont résistantes à l'ensemble des  $\beta$ -lactamines (sauf les céphamycines et l'imipénème), aux aminosides et très souvent aux fluoroquinolones (Doit et al., 2010). Les EBLSE représentent environ 1% des bactéries isolées des IN. Les infections à EBLSE s'observent sous la forme de cas apparemment isolés, de cas groupés, ou de véritables épidémies. La tendance à la diffusion clonale des EBLSE est bien démontrée.

Les gènes de résistance des bêta-lactamases se situent soit au niveau du chromosome bactérien, soit sur des éléments extra-chromosomiques. TEM, SHV, CTX-M, OXA représentent les 4 BLSE majeures (Hissri, 2013).

En 1960, la découverte des premières bêta-lactamases plasmidiques TEM conférant une résistance aux aminopénicillines a contribué à la création de nouvelles ATB résistant à l'hydrolyse par ces enzymes, ces ATB sont les céphalosporines notamment la ceftriaxone, céfotaxime, céftazidime, ceux-ci entraînent une certaine stabilité vis-à-vis des bêta-lactamase TEM-1 et SHV-1 fréquemment produites par les entérobactéries comme *Kp* et *E.coli*.

Néanmoins d'autres beta-lactamases ont été obtenues à partir des TEM ou SHV-1 par mutation ponctuelle. (Ce qui a contribué à une augmentation de résistances aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération et l'aztréonam (Dubouix et *al.*, 2004).

En fonction de la nature des mutations que les bêta-lactamases subissent il y a l'émergence de 2 groupes de BLSE : (TEM-5, TEM-24, SHV-4, SHV-5 : ceftazidimases) qui donnent un taux élevé de résistance à la céftazidime et au céfotaxime, ou équivalent à ces deux molécules (TEM-3, SHV-2 : les céfotaximases).

En 2000, l'émergence explosive de souches d'*Escherichia coli* produisant un nouveau type de BLSE notamment les CTX-M 1 a été remarquée tant en milieu communautaire qu'en milieu hospitalier conférant un plus haut niveau de résistance au céfotaxime d'où leur nom céfotaximases (Coque et *al.*, 2008).

### **V-2. Résistance de *Pseudomonas aeruginosa***

Les *P. aeruginosa* représentent 10 à 11% des bactéries responsables d'IN. Les souches de *P. aeruginosa* résistantes aux  $\beta$ -lactamines (ticarcilline, ceftazidime ou imipénème), qui ont tendance à être résistantes aussi aux aminosides et aux fluoroquinolones, devront faire l'objet d'une stratégie spécifique, notamment une politique de prescription raisonnée des antibiotiques pour éviter leur émergence et des mesures de contrôle de l'environnement pour éviter leur diffusion qui se produit par petites épidémies

### **V-3. *Acinetobacter baumannii* multirésistant (résistant à la ticarcilline)**

*A. baumannii* représentent 2 à 4% des bactéries responsables d'IN. Les ABR jouent un rôle croissant dans les IN dans certains secteurs hospitaliers (unité de soins intensifs) et sont souvent à l'origine de bouffées épidémiques dans lesquelles est impliquée la forte contamination de l'environnement des patients porteurs. Certaines souches épidémiques résistantes à l'imipénème conduisent à des impasses thérapeutiques.

### **V-4. *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline**

*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) : *S. aureus* est une des deux principales espèces responsables d'IN. Le développement incontrôlé des épidémies de SARM et les preuves répétées de leur diffusion clonale justifient à eux seuls la mise en place d'un programme de lutte contre les BMR. Les SARM représentent 5 à 10% des bactéries isolées des IN. Les SARM sont principalement impliqués dans les IN cutanées, du site opératoire (30%), des voies urinaires et respiratoires (20%) et les bactériémies (10%). Le délai moyen d'acquisition (délai entre l'admission et le premier prélèvement à visée diagnostique positif) est d'environ 17 jours. Les SARM, résistants à

toutes les  $\beta$ -lactamines, sont très souvent résistants aussi aux aminosides, aux macrolides et aux fluoroquinolones. Depuis quelques années, les souches de SARM se sont diversifiées (ex : souches de SARM sensibles à la gentamicine) ce qui ne résout pas pour autant les problèmes thérapeutiques et ne doit en rien modifier la stratégie de lutte contre leur diffusion. En effet, les souches de SARM sensibles à la gentamicine, mais résistantes au moins aux fluoroquinolones ont rapidement diffusé dans les hôpitaux français, ce qui montre bien la nécessité absolue de lutter globalement contre le phénomène de diffusion épidémique des SARM. Le fait que les SARM de sensibilité diminuée aux glycopeptides (GISA) aient essentiellement été rapportés dans trois pays à forte incidence de SARM (Japon, USA, France), justifie aussi cette attitude.

Depuis plus de dix ans *Staphylococcus aureus*, qui semblait auparavant avoir cédé la place aux bacilles à Gram négatif dans l'étiologie des infections nosocomiales, est réapparu sur le devant de la scène .

Une étude réalisée aux États-Unis a montré que les bactéries à Gram positif étaient à l'origine de 50% des infections nosocomiales dans les hôpitaux pédiatriques dont 15% impliquaient des *S. aureus* (Elhamzaoui et al., 2009).

La meilleure solution pour prévenir des SARM est le lavage des mains, car sa transmission se fait essentiellement d'un patient porteur à un autre par le biais des mains contaminées du personnel soignant.

*S. aureus* a développé de nouveaux mécanismes de résistance, donc il est nécessaire de réaliser une surveillance permanente de l'évolution de la résistance de *Staphylococcus aureus* aux principales antibiotiques pharmacopées.

Deux mécanismes expliquent actuellement la résistance des *Staphylococcus aureus* aux bêta-lactamines : la production de bêta-lactamase et la modification de leur cible.

#### ❖ **Résistance liée à la production de bêta-lactamase : (pénicillinase)**

Plus de 90% des souches de *S. aureus* sont résistantes à la pénicilline G ceci est associé à la production d'une pénicillinase dont le gène (*blaZ*) est situé sur un plasmide (Novick et al., 1979).

Puisque les *Staphylococcus aureus* sont dépourvus de membrane externe, contrairement aux bacilles Gram négatif, la production de ces bêta-lactamases au niveau du cytoplasme va être excréter dans le milieu extérieur où l'hydrolyse de différentes bêta-lactamines, pénicilline G, ampicilline et ses dérivés, carbénicilline, ticarcilline, acyluréidopénicillines (pipéracilline par exemple) va s'effectuer. Par contre elles ne détruisent pas les pénicillines du groupe M

(mécicilline, oxacilline et ses dérivés), les céphalosporines en général et certaines nouvelles molécules comme l'imipénème.

#### ❖ Résistance à la méticilline (oxacilline et dérivés)

La particularité de ce type de résistance est liée à son expression « hétérogène ». Dans une population bactérienne présentant une résistance hétérogène, toutes les cellules possèdent les gènes de résistance à la méthicilline, mais seules quelques bactéries parmi des milliers expriment cette résistance à la méthicilline, Ceci veut dire que seule une fraction de la population est capable d'exprimer la résistance en moyenne, 1 bactérie sur  $10^4$  à  $10^6$  exprime la résistance. De nombreux facteurs expérimentaux influencent le phénomène de la résistance hétérogène notant le pH, la concentration de NaCl, la température, l'osmolarité et la bêtalactamine utilisée (Annear, 1968).

Les bêta-lactamines ont la propriété de se lier aux protéines de liaison de la pénicilline (PLP), ces derniers représentent des enzymes (transpeptidases, carboxypeptidases), qui sont indispensables à la synthèse de la paroi cellulaire pour les *Staphylocoques*, cette fixation bloque de manière irréversible la croissance bactérienne (Lacey et al., 2001).

Dans les SARM, la résistance à la méticilline est due à la synthèse d'une nouvelle PLP appelée 2a pour laquelle les bêta-lactamines n'auraient qu'une faible affinité. Ceci est dû à l'expression du gène *mecA* (gène de résistance à la méticilline) situé au niveau du chromosome bactérien codant à la synthèse du PLP2a.