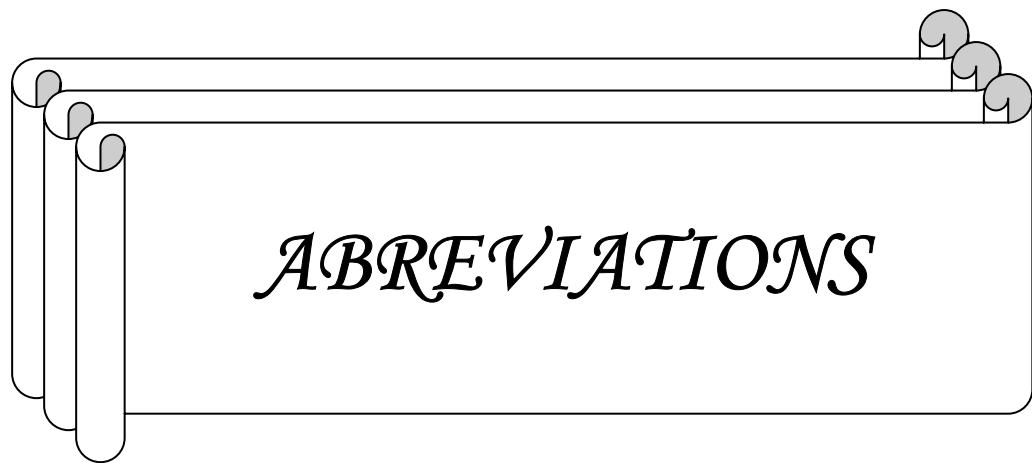




A .baumannii: *Acinetobacter baumannii*

ABRI : *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème

AMC : Amoxicilline/acide clavulanique

ATB: Antibiotique

BGN : Bacille à gram négatif

BLSE : Bêta-lactamase à spectre étendu

BMR: bactéries multirésistantes

CAZ : céftazidime

CGP: Cocci gram positif

C3G: Céphalosporine de troisième génération

CHU: Centre hospitalier universitaire

CMI: Concentration minimale inhibitrice

EBBLSE: Entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu

E. coli: *Escherichia coli*

ERV : entérocoque résistant à la vancomycine

FQ: Fluoroquinolone

GISA : *Staphylococcus aureus* de résistance intermédiaire aux glycopeptides

GMR: Germes multirésistants

HMA: Hôpital militaire Avicenne

Les infections à germes multirésistants en réanimation

I: Sensibilité intermédiaire

ILC: Infection liée au cathéter

ISO: infection du site opératoire

IU : Infection urinaire

IUN: Infection urinaire nosocomiale

PARC: *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime

PN : Pneumonie nosocomiale

PNAV: Pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique

PNN: Polynucléaire neutrophile

R: Résistant

S: Sensible

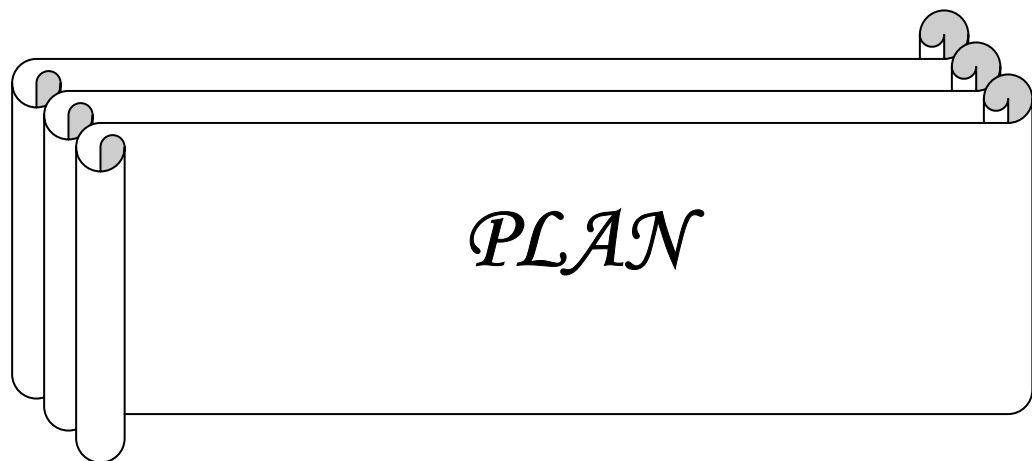
SARM: *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

SARV: *Staphylococcus aureus* résistant à la vancomycine

S. aureus: *Staphylococcus aureus*

SCN: Staphylocoque à coagulase négative

SXT : Sulfaméthoxazole/Triméthoprim

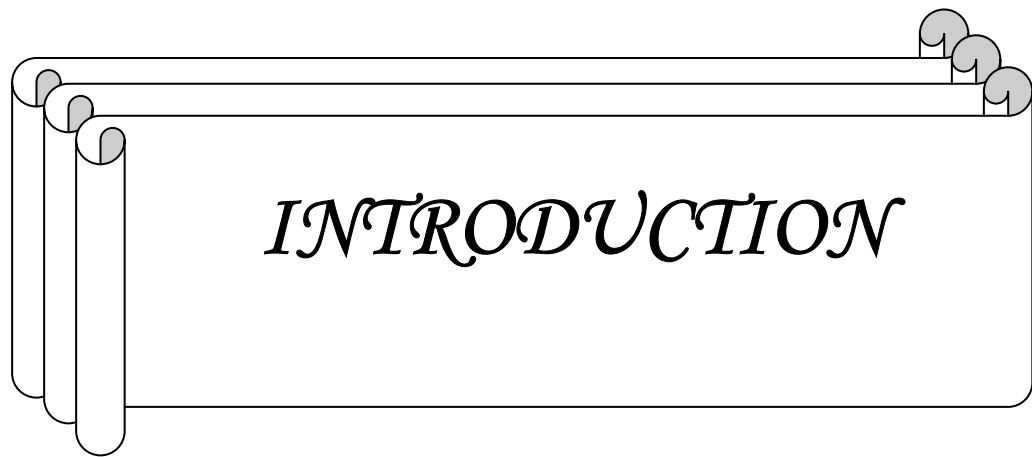


INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODES	3
I. Matériel d'étude	4
1. Présentation de l'étude	4
2. Critères d'inclusion	4
3. Critères d'exclusion	5
II. Méthodes d'étude	6
RESULTATS	10
I. Incidence	11
II. Données démographiques	11
1. L'âge	11
2. Le sexe	11
3. Le motif d'hospitalisation	12
4. L'état de santé antérieur	12
5. Les maladies antérieures recherchées	13
6. Le service d'origine	13
7. Les scores de gravité	14
III. Les procédures de soins invasives	14
IV. Les paramètres clinico-biologiques et le retentissement de l'infection à GMR	15
V. Les paramètres bactériologiques	15
1. La répartition des BMR en fonction du site infectieux	15
2. Répartition des BMR en fonction des sites prélevés	16
3. Profil bactériologique	17
3.1. Profil bactériologique global	17
3.2. Les antibiotiques utilisés	18
3.3. Profil de sensibilité des germes isolés	19
VI. La prise d'antibiothérapie préalable	21
VII. Délai	21
1. Entre admission et premier prélèvement à visée diagnostique positif	21
2. Entre VM et infection à GMR	21
3. Entre ATB initiale et infection à GMR	21
VIII. Données thérapeutiques	22
IX. Evolution	22
1. La durée de séjour	22
2. Mortalité	23
DISCUSSION	24
I. Incidence	25
II. Etiopathogénie	28
1. Microorganismes en cause	29
1.1. Cocci Gram positifs	29
1.2. Bactéries Gram négatifs	30
2. Réservoirs et modes de transmission	30

3. Rôle des antibiotiques dans l'émergence des GMR.....	32
III. Facteurs de risque des infections à GMR.....	34
IV. Les différents sites d'infection.....	35
1. pneumonie nosocomiale à GMR.....	35
1.1. Epidémiologie.....	35
1.2. Facteurs de risque.....	36
1.3. Profil bactériologique de résistance.....	37
2. Infections urinaires nosocomiale à GMR.....	38
2.1. Epidémiologie.....	38
2.2. Facteurs de risque.....	38
2.3. Profil bactériologique de résistance.....	38
3. Bactériémies nosocomiale à GMR.....	39
3.1. Epidémiologie.....	39
3.2. Facteurs de risque.....	40
3.3. Profil bactériologique de résistance.....	40
4. Infection nosocomiale du site opératoire à GMR.....	42
4.1. Epidémiologie.....	42
4.2. Facteurs de risque.....	43
4.3. Profil bactériologique de résistance.....	44
5. Infections nosocomiales à GMR liées aux cathéters.....	44
5.1. Epidémiologie.....	44
5.2. Facteurs de risque.....	44
5.3. Profil bactériologique de résistance.....	45
V. Profil de résistance des GMR aux ATB.....	46
1. SARM.....	46
2. Entérobactéries productrices de bêtalactamases.....	47
2.1. <i>E.coli</i>	47
2.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	48
3. <i>A.baumannii</i>	51
4. <i>P.aeruginosa</i>	52
VI. Traitement.....	54
VII. Evolution.....	63
1. Durée de séjour.....	63
2. Mortalité.....	64
VIII. Prévention.....	65
1. Prévention de la transmission croisée.....	66
1.1. L'identification des patients porteurs de BMR.....	66
1.2. Isolement géographique.....	68
1.3. Isolement technique.....	71
1.4. La chimiodécontamination.....	72
2. Bon usage des antibiotiques.....	73
2.1. Recommandations d'utilisation des antibiotiques.....	73

2.2. Stratégies d'utilisation des antibiotiques en réanimation.....	75
3. Evaluation et surveillance des stratégies de prévention.....	78
3.1. Surveillance des BMR.....	78
3.2. Evaluation de la situation épidémiologique et des moyens disponibles.....	79
CONCLUSION.....	81
RESUMES.....	
ANNEXES.....	
BIBLIOGRAPHIE.....	

Rapport-Gratuit.com



Les infections à BMR sont un problème majeur à l'hôpital, particulièrement dans les services de réanimation. En effet, elles prolongent la durée de séjour et aggravent le pronostic des malades hospitalisés [1].

La prévalence de ces infections a augmenté ces dernières années en raison de la pression de sélection exercée par les antibiotiques et de l'usage des procédures invasives qui constituent des portes d'entrées chez les patients en réanimation. La fréquence d'acquisition des BMR dans un service peut être considérée comme un marqueur de qualité dans l'organisation des soins. Ainsi, la surveillance et le contrôle de ces infections doivent être des objectifs prioritaires dans les services de réanimation [2].

Au Maroc, comme partout ailleurs, le profil des BMR a connu d'importantes modifications ces dernières années. En effet, plusieurs études font état de l'émergence de l'*A.baumannii* comme principale BMR au niveau des services de réanimation à côté du classique SARM et des EBBLSE. Du fait de leur résistance naturelle et acquise, leur permettant de persister et de résister au niveau de l'environnement hospitalier, ces GMR réduisent considérablement les possibilités thérapeutiques en cas d'infection et peuvent conduire à des impasses thérapeutiques dramatiques auxquelles il faudra trouver des solutions afin de faire face à la progression et à l'extension de ces infections [2,3].

Le but de notre travail est d'analyser l'épidémiologie des GMR, d'étudier les différentes localisations infectieuses, le profil de résistance des germes incriminés et les problèmes thérapeutiques qui en découlent.



I. MATERIEL D'ETUDE

1. Présentation de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service de réanimation polyvalente de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech sur une période de 24 mois allant du 1^{er} Janvier 2007 au 31 Décembre 2008.

2. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude :

- Les patients hospitalisés pendant plus de 48 heures et ayant eu un prélèvement cytot bactériologique à visée diagnostique positif à BMR (Hémoculture, ECBU, PDP)
associé à un syndrome infectieux clinico-biologique.

Les BMR recherchées ont été :

- Les SARM
- Les EBLSE, identifiées sur l'antibiogramme par une résistance aux C3G
- Le PARC
- L'ABRI

Les infections nosocomiales à BMR recherchées sont :

- Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique qui sont suspectées devant l'apparition d'un infiltrat sur la radiographie pulmonaire, des sécrétions purulentes, une fièvre, une hyperleucocytose et un prélèvement distal protégé avec un seuil supérieur à 10^4 UFL/ml [4].
- Les infections urinaires qui se définissent par la présence d'au moins un des signes suivants : fièvre ($> 38,8$ °C), impériosité mictionnelle, pollakiurie, brûlures mictionnelles, douleurs sus-pubiennes en l'absence d'autre cause infectieuse ou non et :

- sans sondage vésical ni autre abord de l'arbre urinaire : leucocyturie ($\geq 10^4$ leucocytes/ml) et uroculture positive ($\geq 10^3$ microorganismes/ml) et au plus deux microorganismes différents ;
 - avec sondage vésical ou autre abord de l'arbre urinaire, en cours ou dans les sept jours précédents : uroculture positive ($\geq 10^5$ microorganismes/ml) et au plus deux microorganismes différents [4].
- Bactériémie nosocomiale : au moins une hémoculture positive (justifiée par les signes cliniques).
- Infections du site opératoire (ISO) :
- Infection superficielle de l'incision : Infection survenant dans les 30 jours suivant l'intervention et affectant la peau (ou les muqueuses), les tissus sous-cutanés ou les tissus situés au-dessus de l'aponévrose de revêtement.
 - Infection profonde (de l'incision ou de l'organe/espace) : infection survenant dans les 30 jours suivant l'intervention, ou dans l'année s'il y a eu mise en place d'un implant, d'une prothèse ou d'un matériel prothétique, affectant les tissus ou organes ou espaces situés au niveau ou au-dessous de l'aponévrose de revêtement, ou encore ouverts ou manipulés durant l'intervention [4].
- Les infections liées aux cathéters : La mise en évidence d'une infection sur cathéter repose à la fois sur la présence de signes locaux ou généraux évocateurs d'infection et sur les résultats microbiologiques. Les examens de référence sont la mise en culture du cathéter en technique quantitative ou semi-quantitative et l'utilisation des hémocultures quantitatives [5].

3. Critères d'exclusion

Ont été exclu de notre étude :

- Les patients pour lesquels un isolement de GMR a été fait dans les 48 premières heures de leur séjour en réanimation.

- Les patients présentant une colonisation à GMR sans signes réels d'infection.
- Les patients dont les dossiers sont inexploitable.

II. METHODES D'ETUDES

1. Recueil des données :

Pour mener cette étude, les éléments recueillis à partir des dossiers des malades et registre de l'hôpital ont été rapportés sur une fiche d'exploitation. (Annexe I)

Pour chaque dossier exploité nous avons relevé :

1.1. Les données démographiques :

- Age
 - Sexe
 - Le motif d'hospitalisation :
 - L'état de santé antérieur : il est évalué par la classification de Mac Cabe qui distingue 3 groupes cotés de 0 à 2. (Annexe II)
 - Les maladies antérieures recherchées étaient :
 - Le diabète.
 - Les cardiopathies (HTA, coronaropathies, ...)
 - L'insuffisance respiratoire chronique
 - L'insuffisance rénale chronique
 - La prise de corticoïdes
 - La dénutrition
 - L'indice de gravité simplifié (IGSII) a été calculé chez tous les malades (annexe III). Le score IGS II inclut 17 variables : 12 variables physiologiques en plus de l'âge, du type d'admission et trois maladies chroniques sous jacentes. Il est calculé à la 24^{ème} heure en prenant les plus mauvaises valeurs des différentes variables relevées pendant cette période [2]
-

1.2. Les procédures de soins invasives :

Ont été notés les cathéters veineux centraux, l'intubation et la ventilation mécanique, l'alimentation parentérale et le sondage vésical.

1.3. Les paramètres clinico-biologiques et le retentissement de l'infection à BMR

– La réaction thermique :

Hyperthermie si température rectale $> 38,5^{\circ}\text{C}$.

Hypothermie si $T^{\circ} < 36^{\circ}\text{C}$.

– Le taux de leucocytes $> 10\,000/\text{mm}^3$ ou $< 4000/\text{mm}^3$

– Le pourcentage des PNN

– La CRP

Pour évaluer le retentissement de l'infection à GMR, on s'est intéressé aux complications suivantes [6] :

– La présence d'un sepsis : SIRS en rapport avec une infection documentée ou suspectée.

– La présence d'un sepsis sévère : Sepsis compliqué d'une ou plusieurs défaillances d'organes :

- Lactatémie $> 4\text{ mol/l}$ ou
- Hypotension artérielle avant remplissage, ou
- Dysfonction respiratoire : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ou $\text{FiO}_2 > 0,5$ pour $\text{SpO}_2 > 92\%$, ou
- Dysfonction rénale : créatininémie $> 176\text{ }\mu\text{mol/l}$ ou $> 2\text{N}$ ou oligurie, ou
- Coagulopathie ($\text{INR} > 1,5$), ou
- Dysfonction hématologique : thrombopénie $< 100\,000/\text{mm}^3$, ou
- Dysfonction hépatique : $\text{TP} > 60\text{sec}$, bilirubine $> 78\text{mmol/l}$, transaminases $> 2\text{N}$, ou
- Dysfonction neurologique : $\text{GCS} < 13$

– La présence d'un choc septique : Sepsis sévère accompagné d'une hypotension artérielle résistante à une expansion volémique de 20 à 40ml/kg, et nécessitant le recours aux vasopresseurs.

1.4. Les prélèvements :

- Hémocultures : sont réalisés par prélèvement de 10 ml de sang et ensemencée sur des milieux aérobies et anaérobies
- ECBU : Examen cyto bactériologique des urines avec recueil de 10ml d'urines à travers la sonde vésicale.
- PDP : Prélèvement distal protégé réalisé chez les patients intubés et ventilés.
- Prélèvement au niveau du site opératoire : Superficiel quand il y a des stigmates d'infection du site opératoire (rougeur, pus...) ou profond prélevé en peropératoire lors de la reprise chirurgicale.
- Les autres prélèvements : culture de l'extrémité distal du cathéter ; PL

Ainsi sont notés :

- L'isolement ou non de GMR
- Le site de l'infection à GMR
- La nature du ou des germes retrouvés
- La sensibilité aux ATB des germes isolés

1.5. La prise d'antibiothérapie préalable :

En précisant :

- Le type d'ATB avant l'infection
- La monothérapie ou l'association d'au moins 2 ATB
- La durée de l'antibiothérapie

1.6. Délai:

- Entre l'admission en réanimation et le premier prélèvement à visée diagnostique positif= délai d'acquisition.
 - Délai d'apparition de l'infection à GMR après le début de la ventilation mécanique.
 - Délai d'apparition de GMR après l'antibiothérapie initiale.
-

1.7. Données thérapeutiques

- Le traitement antibiotique reçu,
- La durée du traitement antibiotique.

1.8. Données évolutives

- La durée de séjour en réanimation
- La mortalité

2. Analyse statistique.

L'analyse des résultats a fait appel aux méthodes simples d'analyse descriptive ayant consisté au calcul des moyennes et écarts-type pour les variables quantitatives et des pourcentages pour les variables qualitatives.

RESULTATS

I. INCIDENCE :

Parmi les 720 patients hospitalisés au service de réanimation de l'HMA entre le 1^{er} Janvier 2007 et le 31 Décembre 2008, 57 patients soit 8% ont développé une infection à GMR ce qui correspond à 4cas/100 patients hospitalisés/an.

II. DONNEES DEMOGRAPHIQUES

1. Age :

L'âge moyen des patients était de $52,5 \pm 12,54$ ans, avec des extrêmes de 19 ans à 81 ans.

2. Sexe :

Les patients inclus étaient : 36 hommes (63%) et 21 femmes (37%) soit un sexe-ratio de 1,7. (Figure 1)

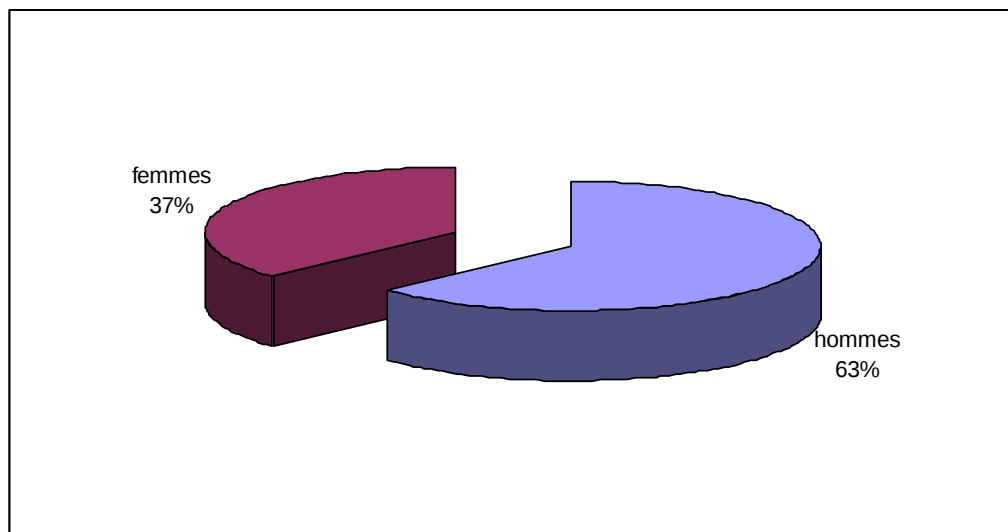


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe

3. Le motif d'hospitalisation :

Les différents motifs d'hospitalisation en réanimation sont représentés dans le tableau I et sont dominés par les traumatismes (31,5%), la défaillance respiratoire (31,5%) et la période postopératoire (23%).

Tableau I : Motifs d'hospitalisation des patients

MDH		N(%)
Défaillance respiratoire	Pneumopathies	9 (15,8%)
	Décompensation BPCO	7 (12,2%)
	Pyothorax	2 (3,5%)
Pathologie traumatique	Polytraumatisme	8 (14%)
	Traumatisme crânien grave	8 (14%)
	Traumatisme vertébro-médullaire	2 (3,5%)
Période post opératoire	13 (23%)	
Pathologie neurologique	AVC	4 (7%)
	Hémorragie méningée	2 (3,5%)
	Polyradiculonévrite	1 (1,7%)
Pathologie métabolique	Acidocétose diabétique	1(1,7%)

4. L'état de santé antérieur :

L'état de santé antérieur apprécié par le Mac Cabe a montré une prédominance de la classe 0 (49%), par rapport aux classes 1 (33%) et 2 (18%). (Tableau II, Figure 2)

Tableau II : répartition des patients selon Mac Cabe

Mac Cabe	Nombre	%
Classe 0	28	49%
Classe 1	19	33%
Classe 2	10	18%

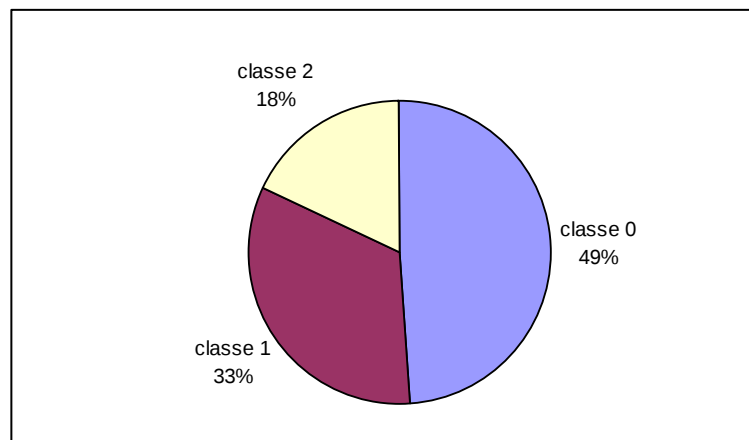


Figure 2 : Répartition des patients selon le score Mac Cabe

5. Les maladies antérieures recherchées : (tableau III)

L'analyse des antécédents des patients de notre série, montre une prédominance de la pathologie cardiovasculaire, du diabète et des affections respiratoires chroniques. (Tableau III)

Tableau III : les antécédents des patients

ATCD	Nombre	%
Cardiopathie	9	15,8
Diabète	8	14
Insuffisance respiratoire chronique	7	12,2
Insuffisance rénale chronique	2	3,5
Corticothérapie	3	5,2
Dénutrition	2	3,5

6. Service d'origine :

16 patients (28%) ont été transférés au service de réanimation à partir de services chirurgicaux, 20 patients (35%) à partir de services médicaux (pneumologie n=2, médecine interne n=18) et 21 patients (37%) provenaient du service des urgences. (Figure 3)

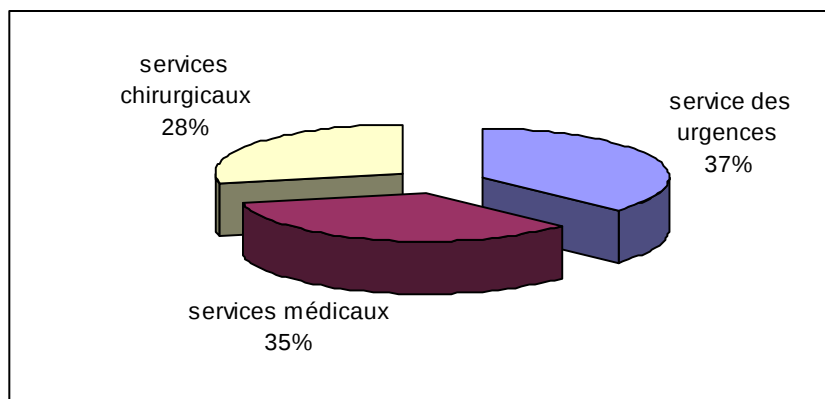


Figure 3 : Origine des patients

7. Score de gravité à l'admission :

L'IGS II était en moyenne de $39,68 \pm 16,54$, avec des extrêmes allant de 7 à 83.

III. LES PROCEDURES DE SOINS INVASIVES : (TABLEAU IV)

46 patients (80,7%) étaient porteurs de cathéters veineux centraux, 38 patients (66,7%) avaient un sondage vésical, 26 patients (45,6%) étaient sous ventilation mécanique et 25 patients (43,8%) avaient reçu une alimentation parentérale.

Tableau IV : les procédures de soins invasives

Procédures de soins	Nombre de malades	Pourcentage
Cathéters veineux centraux	46	80,7
Ventilation mécanique	26	45,6
Sonde urinaire	38	66,7
Alimentation parentérale	25	43,8
Sédation	26	45,6

IV. LES PARAMETRES CLINICO-BIOLOGIQUES ET LA GRAVITE DE L'INFECTION A GMR

Parmi les malades qui ont présenté une infection à GMR, 51 patients présentaient une fièvre (89,5%), 4 patients présentaient une hypothermie (7%), alors que 2 malades étaient apyrétiques (3,5%).

52 des patients qui ont présenté une infection à GMR avaient une hyperleucocytose (91,2%) et 5 une leucopénie (8,8%). La valeur moyenne du taux des PNN était de $22300/\text{mm}^3 \pm 9500$ avec un maximum de $42000/\text{mm}^3$ et un minimum de $2300/\text{mm}^3$, alors que la valeur moyenne de la CRP était de $53\text{mg/l} \pm 7\text{mg/l}$ avec un maximum de 176mg/l et un minimum de 23mg/l .

Parmi les patients qui ont présenté une infection à GMR, 29 ont développé un sepsis (51%) et 16 ont présenté un sepsis sévère (28%). Par ailleurs, 12 patients (21%) ont développé un choc septique.

V. Les PARAMETRES BACTERIOLOGIQUES :

1. La répartition des BMR en fonction du site infectieux

Les épisodes d'infection à GMR, au nombre de 59, étaient répartis (Figure4) en : pneumonies (n=18 ; 31%), infections urinaires (n=14 ; 24%), pleurésie (n=5 ; 8%), bactériémies (n=9 ; 15%), ISO (n=7 ; 12%), ILC (n=3 ; 5%), méningite (n=3 ; 5%).

Un patient ayant présenté une pneumonie à *Acinetobacter sp* et un autre une IUN à *P. aeruginosa* ont présenté secondairement une bactériémie au même germe.

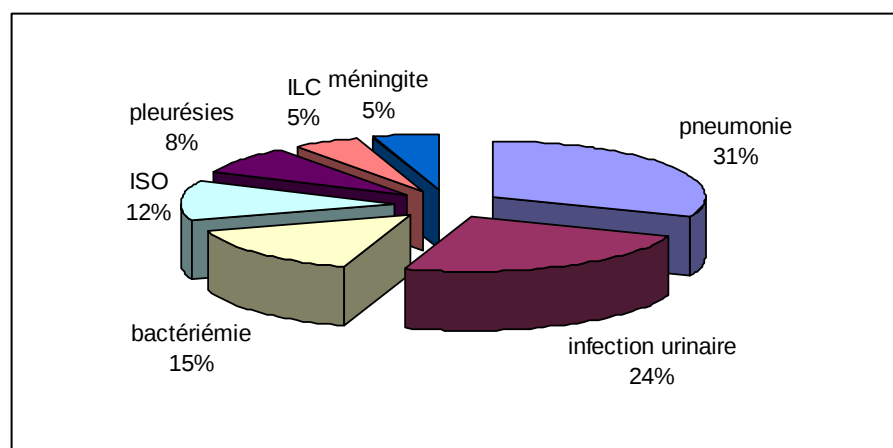


Figure 4 : Répartition des BMR en fonction du site infectieux

2. Répartition des BMR en fonction des sites prélevés

En fonction du site prélevé, les BMR se répartissent comme suit : (tableau V) :

Tableau V : Répartition des BMR en fonction des sites prélevés

	<i>Acinetobacter baumannii</i>	EBBLSE	PARC	SARM	TOTAL
Pneumopathie	13	5	0	0	18
Infections urinaires	5	6	2	1	14
Méningites nosocomiales	2	0	0	1	3
Pleurésies	2	1	2	0	5
ISO	2	4	1	0	7
Infections sur cathéter	0	2	1	0	3
Bactériémie	3	4	1	1	9
TOTAL	27	22	07	03	59 isolats

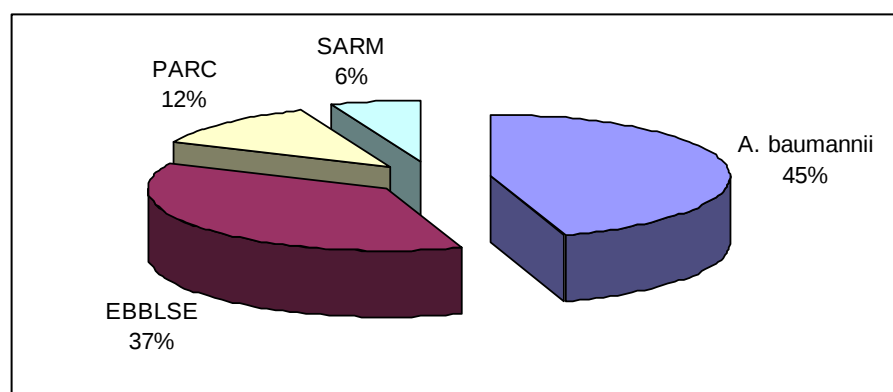


Figure 5 : Fréquence des BMR isolées

3. Profil bactériologique

3.1 Profil bactériologique global

Parmi les 59 espèces bactériennes multirésistantes isolées, 56 étaient des BGN (95%) et 3 des CGP (5%).

Parmi les BGN, le germe occupant la première place est *A. baumannii* IMP-R, responsable de 27 isolas d'infections à BMR, soit 45,6%. En seconde position, on trouve *Klebsiella pneumoniae* BLSE qui est présente chez 12 malades, soit 21% de l'ensemble des patients présentant une infection à BMR, et en 3^{ème} place on note *P. aeruginosa* CAZ-R responsable de 10,5% de l'ensemble des infections à BMR.

Le reste des GMR est représenté par des EBBLSE :

- *E. coli* identifié chez 8,7% des patients qui ont développé une infection à BMR.
- *Protéus mirabilis* et représente 3,5% de l'ensemble des infections à BMR.
- *Enterobacter cloacae* représente aussi 3,5% de l'ensemble des infections à BMR.
- *Citrobacter freundii* qui représente 1,75% de l'ensemble des infections à BMR.

Dans notre étude il y avait 56 épisodes d'infections monomicrobiennes et 3 épisodes d'infections polymicrobiennes notés sur des prélèvements distaux bronchiques. Il s'agissait d'un *Candida albicans* dans un cas, d'un *staphylococcus aureus* méthicillino-sensible et d'un *E.coli* sensible dans les 2 autres cas.

Tableau VI : répartition des germes impliqués dans les infections à GMR

Germe	Le nombre des malades	Pourcentage
CGP		
SARM	3	5,2%
BGN		
ABRI	26	45,6%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLSE (+)	12	21%
PARC	6	10,5%
<i>E.coli</i> BLSE (+)	5	8,7%
<i>Protéus mirabilis</i> BLSE (+)	2	3,5%
<i>Enterobacter cloacae</i> BLSE (+)	2	3,5%
<i>Citrobacter freundii</i> BLSE (+)	1	1,75%
Monomicrobienne	54	94,7%
Polymicrobienne	3	5,3%

3.2. Les antibiotiques utilisés

Les ATB les plus souvent prescrits dans le service sont représentés par les carbapénèmes (Imipénème), les aminosides (Amikacine, Nétilmicine), la colistine, les fluoroquinolones (ciprofloxacine) et les C3G (céftazidime).

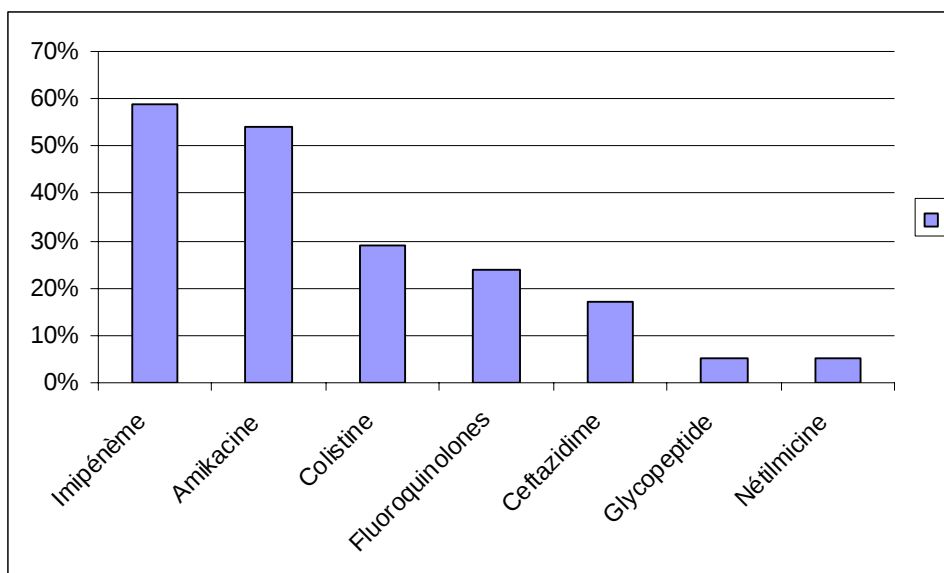


Figure 6 : Les ATB utilisés

3.3. Profil de sensibilité des germes isolés

a- *A. baumannii* :

L'étude de la sensibilité des souches d'*A.baumannii* aux antibiotiques testés a permis de dresser le tableau VII. Pour chaque antibiotique, il est donné le pourcentage des souches sensibles, intermédiaires et totalement résistantes.

Le taux de résistance de l'*A. baumannii* était de 69,3% pour la ceftazidime, 100% pour l'imipénème, 69,4% pour l'amikacine, 88,5% pour la ciprofloxacine et 0% pour la colistine.

Tableau VII : Répartition des souches d'*A.Baumannii* en fonction de la sensibilité aux antibiotiques

Antibiotiques	%S	%I	%R	%R global (I+R)
Ticarcilline	N=2 (7,6%)	N=1 (3,8%)	N=23 (88,5%)	92,3%
Piperacilline	N=0 (0%)	N=3 (11,5%)	N=23 (88,5%)	100%
Co-Ticaclave	N=1 (3,8%)	N=4 (15,4%)	N=21 (80,8%)	96,2%
Co-Pipertazo	N=2 (7,6%)	N=3 (11,6%)	N=21 (80,8%)	92,4%
Ceftazidime	N=0 (0%)	N=8 (30,7%)	N=18 (69,3%)	100%
Imipénème	N=0 (0%)	N=0 (0%)	N=26 (100%)	100%
Amikacine	N=6 (23%)	N=2 (7,6%)	N=18 (69,4%)	76,9%
Tobramycine	N=8 (30,7%)	N=3 (11,6%)	N=15 (57,7%)	69,3%
Nétilmicine	N=7 (27%)	N=2 (7,6%)	N=17 (65,4%)	73%
Gentamicine	N=0 (0%)	N=2 (7,6%)	N=24 (92,4%)	100%
Péfloxacin	N=4 (15,4%)	N=2 (7,6%)	N=20 (77%)	84,6%
Ciprofloxacine	N=2 (7,6%)	N=1 (3,8%)	N=23 (88,5%)	92,3%
Co-trimoxazole	N=6 (23%)	N=2 (7,6%)	N=18 (69,3%)	76,9%
Colistine	N=26 (100%)	N=0 (0%)	N=0 (0%)	0%
Céfotaxime	N=0 (0%)	N=3 (11,6%)	N=23 (88,5%)	100%
Ceftriaxone	N=0 (0%)	N=6 (23%)	N=20 (77%)	100%

b- EBBLSE

L'étude de la sensibilité des EBBLSE aux antibiotiques testés a montré que le taux de résistance des EBBLSE était de 100% pour les C3G et la ciprofloxacine et de 0% pour l'imipénème et l'amikacine. (tableau VIII)

Tableau VIII : Répartition des *EBBLSE* en fonction de la sensibilité aux antibiotiques

Antibiotiques	%S	%I	%R	%R global (R+I)
Amoxicilline	N=0 (0%)	N=6 (27,3%)	N=16 (72,7%)	100%
Co-Amoxyclave	N=7 (31,3%)	N=12 (54,5%)	N=3 (13,7%)	68,2 %
Ticarcilline	N=0 (0%)	N=3 (14,5%)	N=19 (86,5%)	100%
Céfalotine	N=0 (0%)	N=0 (0%)	N=22 (100%)	100%
Céfotaxime	N=0 (0%)	N=0 (0%)	N=22 (100%)	100%
Ceftriaxone	N=0 (0%)	N=0 (0%)	N=22 (100%)	100%
Ceftazidime	N=0 (0%)	N=0 (0%)	N=22 (100%)	100%
Imipénème	N=22 (100%)	N=0 (0%)	N=0(0%)	0%
Aztréonam	N=0 (0%)	N=0 (0%)	N=22 (100%)	100%
Gentamicine	N= 3 (13,7%)	N=2 (10%)	N=17 (77,3%)	87, 3%
Amikacine	N=22 (100%)	N=0 (0%)	N=0 (0%)	0%
Tobramycine	N=7 (31,8%)	N=5 (22,8%)	N=10 (45,4%)	68,2%
Nétilmicine	N= 3 (13,7%)	N=2 (10%)	N=17 (77,3%)	87,3%
Ciprofloxacine	N=0 (0%)	N=0 (0%)	N=22 (100%)	100%
Pipéracilline	N=0 (0%)	N=0 (0%)	N=22 (100%)	100%
Fosfomycine	N=22 (100%)	N=0 (0%)	N=0 (0%)	0%
Colistine	N=20 (90,1%)	N=0 (0%)	N=2 (9,1%)	9,1%

c- *P.aeruginosa* :

Pour *P.aeruginosa*, le taux de résistance à la céftazidime est de 100%, de 16,6% pour l'imipénème et la ciprofloxacine, et de 0 % pour l'amikacine et la colistine. (Tableau IX)

Tableau IX : Répartition des souches de *P.aeruginosa* en fonction de la sensibilité aux antibiotiques

Antibiotiques	%S	%I	%R	%R global (I+R)
Ticarcilline	N= 1 (16,6%)	N=0 (0%)	N=5 (83,4%)	83,4%
Piperacilline	N=2 (33,4%)	N=1 (16,6%)	N=3 (50%)	66,6%
Ceftazidime	N=0 (0%)	N=0 (0%)	N=6 (100%)	100%
Céfépime	N=0 (0%)	N=2 (33,4%)	N=4 (66,6%)	100%
Aztreonam	N= 1 (16,6%)	N=1 (16,6%)	N=4 (66,6%)	83,2%
Imipénème	N=2 (33,4%)	N=3 (50%)	N=1 (16,6%)	66,6%
Gentamycine	N=2 (33,4%)	N=1 (16,6%)	N=3 (50%)	66,6%
Amikacine	N=4 (66,6%)	N=2 (33,4%)	N=0 (0%)	33,4%
Nétilmycine	N=3 (50%)	N=3 (50%)	N=0 (0%)	50%
Ciprofloxacine	N=3 (50%)	N=2 (33,4%)	N=1 (16,6%)	50%
Fosfomycine	N=3 (50%)	N=3 (50%)	N=0 (0%)	50%
Colistine	N=6 (100%)	N=0 (0%)	N=0 (0%)	0%

d- SARM

Le taux de résistance du *staphylococcus aureus* était de 100% pour la méticilline, 95% pour les fluoroquinolones et 95% pour les macrolides.

VI. LA PRISE D'ANTIBIOTHERAPIE PREALABLE :

19 malades ont reçu une antibiothérapie préalable à l'épisode d'infection à GMR:

- 16 malades avant hospitalisation en réanimation : ciprofloxacine : 8 malades, amoxicilline/acide clavulanique : 5 malades, amoxicilline : 3 malades.
- 3 malades après hospitalisation en réanimation ont reçu ciprofloxacine+ amoxicilline/acide clavulanique.

La durée moyenne de cette antibiothérapie était de 5 jours avec des extrêmes allant de 3jours à 9jours.

VII. DELAI :

1. Entre admission et premier prélèvement à visée diagnostique positif :

Ce délai était de $7,2 \pm 4,8$ jours avec des extrêmes allant de 2 à 21 jours.

2. Entre VM et infection à GMR :

Ce délai était en moyenne de $6,9 \pm 5,9$ jours avec des extrêmes allant de 1 à 28 jours.

3. Entre ATB initiale et infection à GMR

Le délai moyen était de $8,7 \pm 6,8$ jours avec des extrêmes allant de 2 à 21 jours.

VIII. DONNEES THERAPEUTIQUES

Tous les patients de notre étude ont reçu au moins une bithérapie pendant l'épisode de l'infection.

L'antibiothérapie définitive était adaptée en fonction de la nature du germe isolé :

- Infection à SARM :
 - Glycopeptide+aminoside : 3 cas
- Infection à EBLSE :
 - Imipénème+ Amikacine : 19 cas
 - Fluoroquinolones+Netilmicine : 3cas
- Infection à *A.baumannii* :
 - AmiKacine : 10 cas
 - Imipénème à forte dose (double de la dose usuelle) : 10 cas
 - Céftazidime à forte dose : 10 cas
 - Fluoroquinolones : 10 cas
 - Colistine : 15 cas
- Infection à *P.aeruginosa* :
 - Imipénème : 4cas
 - FQ + Amikacine+Colistine : 1cas
 - Imipénème+ Amikacine+Colistine+FQ : 1cas

La durée moyenne de prescription de l'antibiothérapie (évaluée chez les malades qui ont survécu après 5 jours de traitement) était de 10 jours (6 à 15 jours).

IX. EVOLUTION :

1. La durée de séjour :

La durée moyenne de séjour chez les malades ayant une infection à GMR est 17 jours $\pm$ 16 avec des extrêmes de 7 et 32 jours.

2. Mortalité :

Sur les 57 malades présentant une infection à germes multirésistants, 22 décès ont été enregistrés, soit un taux de mortalité de 39% (figure 7).

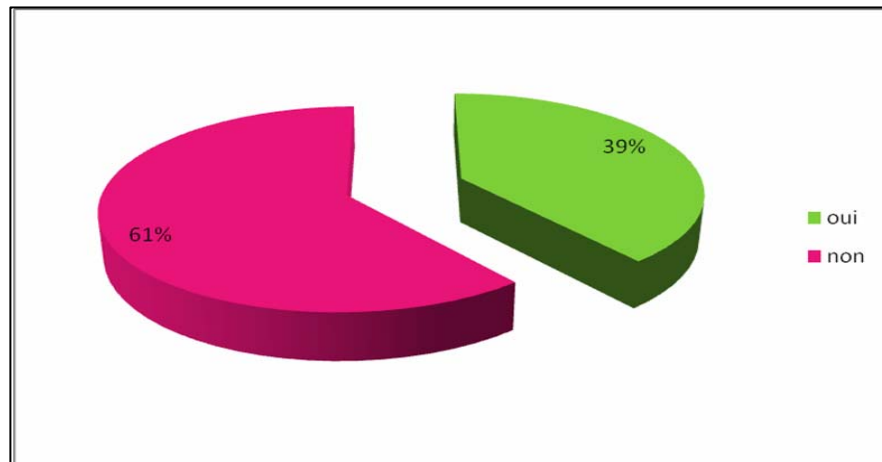


Figure 7 : mortalité

En fonction du site infectieux : la mortalité était plus importante au cours des localisations bronchopulmonaires et les bactériémies avec respectivement 52,1% et 55,5% de décès.

Pour les autres sites la mortalité était plus faible :

- Infection urinaire : 2 cas/14 soit une mortalité de 14,2%.
- Méningite : 1 cas/3 soit une mortalité de 33,3%.
- ISO : 2 cas/7 soit une mortalité de 28,5%.
- ILC : 1 cas/3 soit une mortalité de 33,3%.



I. INCIDENCE

La prévalence des BMR aux antibiotiques ne cesse d'augmenter ces dernières années et constitue un phénomène alarmant. Les BMR, de par la variété et la gravité des infections qu'elles provoquent posent un problème de santé à l'échelle mondiale. En dehors de la réduction de l'arsenal thérapeutique actuellement disponible, elles entraînent une augmentation de la morbidité, de la mortalité et des coûts d'hospitalisation ; d'où la nécessité de la surveillance épidémiologique périodique et de la mise en place des mesures prophylactiques sérieuses notamment dans les services à haut risque [2].

L'incidence moyenne de 8% retrouvée dans notre étude est inférieure à celle retrouvée au service de réanimation de l'hôpital militaire Mohamed V de Rabat qui est de 29,30% [2].

La diffusion des infections à BMR et leur prévalence sont très variables selon les pays, mais aussi au niveau régional et local [7].

Au niveau international, une étude effectuée à l'échelle des pays européens afin de comparer les données bactériologiques obtenues dans des services de soins intensifs en France, en Belgique, en Espagne, au Portugal et en Suède a clairement démontré que c'est en Suède que la fréquence d'isolement des bactéries à Gram négatif en réanimation est la plus faible, en Espagne et au Portugal qu'elle est la plus élevée, selon un gradient nord-sud dont il existe bien d'autres exemples. La France se trouve, géographiquement et bactériologiquement, dans une situation intermédiaire. Parmi ces bactéries à Gram négatif, le pourcentage de souches de sensibilité diminuée aux antibiotiques suit à peu près le même gradient nord-sud. Selon les données de 2004 rapportées par l'European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARS) chargé de la surveillance des résistances aux antibiotiques dans les pays européens, la résistance aux ATB suit un gradient Nord-Sud ; les taux de résistances les plus élevés étant observés dans les pays méditerranéens [7]. Aux États-Unis, environ 70 % de ces infections nosocomiales sont résistantes à au moins un antibiotique [7].

L'épidémiologie des résistances peut se révéler très différente d'une région à une autre à l'intérieur d'un même pays. Ceci a été très bien démontré dans une étude comparant Lima à Caracas. Il s'agit ici d'hôpitaux dans leur ensemble et non de services de réanimation. À Lima, 46

% des souches de *E.coli* isolées des urines étaient résistantes à l'association l'ampicilline/sulbactam, contre seulement 10% à Caracas. À l'inverse, 3 % des souches de Lima étaient résistantes à l'amikacine contre 9 % à Caracas. Pour *P. aeruginosa*, 100 % des 33 souches de Lima étaient résistantes à la carbénicilline, contre 35 % des 80 souches à Caracas ($p < 0,0001$). Les différences sont également très importantes pour la ciprofloxacine et la gentamicine [7].

A l'échelle hospitalière, le taux de résistance est beaucoup plus élevé dans les unités de réanimation où les patients les plus vulnérables sont regroupés et où l'utilisation des antibiotiques est plus élevée que dans les autres services [7].

Selon l'espèce bactérienne considérée, plusieurs études ont constaté que SARM, EBLSE, *A.baumannii* et *P.aeruginosa* sont les souches multirésistantes les plus répandues et doivent faire l'objet d'une surveillance particulière [8].

S'agissant du SARM sa dissémination est largement rapportée dans le monde. Des études européennes situent toujours le SARM comme principal germe multirésistant malgré la baisse ces dernières années de son incidence [9,10].

Une étude publiée en 2009 par la direction générale de la santé Française comparant l'incidence du SARM en France par rapport à 9 pays comparables à la France a montré [11] : une forte endémie au Québec, Etats-Unis, Irlande et Royaume-Unis ; une régression sensible en Belgique ; une régression très forte au Danemark (de 30% à 1%) et une endémie très faible aux Pays-Bas et Nouvelle-Zélande.

En Afrique, les données sur le SARM semblent plus hétérogènes selon les pays : si le nombre de souches de SAMR apparaît relativement élevé en Afrique noire (21 à 30 %), il est plus faible au Maghreb avec des pourcentages inférieurs à 10 % [12] ; comme c'est le cas dans notre service où la proportion de SARM parmi tous les GMR isolés, est de l'ordre de 5,3%, nous situe parmi les services de faible prévalence de SARM.

A.baumannii, pathogène opportuniste, émerge ces dernières décennies comme agent d'infections nosocomiales potentiellement épidémiques. L'incidence des infections à *A.baumannii* a considérablement augmentée durant les 20 dernières années, en particulier dans

les unités de réanimation et de chirurgie, services où le risque de colonisation et d'infection est important, vu le terrain particulier des patients et la fréquence des manoeuvres invasives. C'est surtout en contexte nosocomial que ce germe est retrouvé. Il était responsable de 7 % des pneumonies nosocomiales en 2003 et de 1,3 % des bactériémies nosocomiales entre 1995 et 2002 aux États-unis, de 1,2 % des infections nosocomiales en France en 2001, avec une plus grande incidence en été (chaleur, humidité, air conditionné). Il est retrouvé dans 15,6 % des pneumonies nosocomiales à BGN et 30,5 % des infections urinaires nosocomiales en réanimation en France. Des épidémies ont été rapportées avec des souches multirésistantes dans tous les continents, notamment en France métropolitaine et en Polynésie française, avec possibilité de transfert d'un hôpital, voire d'un pays à l'autre. Une colonisation prolongée (8–42 mois) peut affecter 17 % des patients [13]. Dans notre étude, le germe multirésistant le plus incriminé était l'*A.baumannii* rapporté ces dernières années par plusieurs études nationales [2,14] comme principale bactérie multirésistante au niveau des services de réanimation, mais ce constat est différent de celui rapporté par des études européennes qui rapportent toujours le SARM comme principal GMR, en raison de l'efficacité des mesures de lutte contre l'infection nosocomiale.

P. aeruginosa est un microorganisme fréquemment impliqué dans la survenue d'IN dans les services de réanimation, où il évolue par bouffées épidémiques sur un fond endémique [15]. En réanimation, les patients souvent immunodéprimés, sont habituellement intubés, ventilés, sondés et porteurs de cathéters périphériques et centraux ; le risque de contamination et d'infection est majeur [16]. L'étude un jour de l'European prevalence of infection in intensive care (EPIC) incluant 10038 patients dans 147 unités de soins intensifs dans 17 pays d'Europe a montré que 20,6% des patients étaient porteurs d'une infection nosocomiale, et que *P.aeruginosa* était en cause dans 28,7% des cas [17].

Pour les EBBLSE : La prévalence de production de BLSE parmi les entérobactéries isolées de patients admis en soins intensifs est très variable d'un pays à l'autre, et même d'un centre à l'autre. De nombreuses études ont montré que *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, et *P. mirabilis* sont les espèces prédominantes [18].

II. ETIOPATHOGENIE

En France, selon le Comité Technique National des Infections Nosocomiales (1999) [19] « Les bactéries sont dites multirésistantes aux antibiotiques lorsque du fait de l'accumulation de résistances naturelles et acquises, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique ». L'acquisition d'une résistance résulte soit d'une mutation du génome bactérien, soit de l'acquisition d'un gène de résistance (plasmide ou transposon ou intégron).

L'expression de la résistance peut être une inactivation enzymatique de l'antibiotique, une modification de cible de l'antibiotique, une diminution de la perméabilité de la bactérie pour l'antibiotique ou une extrusion de l'antibiotique hors de la bactérie (efflux). Plusieurs mécanismes de résistance peuvent coexister. Certains mécanismes de résistance sont spécifiques, concernant un antibiotique ou une famille d'antibiotiques (par exemple, les bêta-lactamases) ; d'autres sont non spécifiques et peuvent toucher différentes classes d'antibiotiques (fréquents avec les phénomènes d'imperméabilité ou d'efflux).

Au fur et à mesure de la découverte de nouveaux antibiotiques, les bactéries ont progressivement accumulé dans leur matériel génétique les gènes conduisant à la multirésistance [19,20]. Ces BMR sont plus fréquemment rencontrées en réanimation en raison de la pression de sélection qui y règne et de la proximité des patients porteurs de telles bactéries.

Selon les « 100 recommandations » du Comité Technique National des Infections Nosocomiales [21, 22, 23], sont considérées comme BMR et doivent faire l'objet d'une surveillance, les souches bactériennes suivantes :

- ✓ Le SARM
- ✓ Les Entérobactéries résistantes aux C3G :
 - par Sécrétion d'une bêta-lactamase à spectre étendu (EBBLSE)
 - par haut niveau de production de céphalosporinase (HCASE)
- ✓ L'*Acinetobacter spp*

- ✓ *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime = PARC
- ✓ Les *entérocoques* résistants aux glycopeptides. (ERG)

1. Microorganismes en cause :

1.1. Cocci Gram positifs :

a- Entérocoques

Les entérocoques représentent 5 à 8% des bactéries responsables des infections nosocomiales [21].

En Europe les entérocoques résistants à la vancomycine représentent environ 1% de souches d'entérocoques isolées à l'hôpital et il y a environ 1% de porteurs d'entérocoques résistants à la vancomycine dans la population générale [21,24]. En revanche, l'incidence de leur portage dans la communauté peut atteindre 12 à 28%. Aux Etats-Unis, les entérocoques résistants à la vancomycine représentent plus de 15% des souches d'entérocoque isolées en unités de soins intensifs [8]. Au Maroc, jusqu'à présent aucune étude n'a fait mention de l'isolement d'un entérocoque résistant aux glycopeptides.

b- Staphylocoques :

Les SARM sont principalement impliqués dans les infections cutanées, du site opératoire (30%), des voies urinaires et respiratoires (20%) et les bactériémies (10%) [8].

Le délai moyen d'acquisition (délai entre l'admission et le premier prélèvement à visée diagnostique positif) est environ 17 jours [8-25].

La colonisation précède l'infection. Ceci a été démontré par Casewell et al. qui ont comparé l'incidence de SARM entre deux groupes de patients présentant une colonisation ou non. L'étude des incidences a trouvé 5,6-16,5% d'infection à SARM en cas de colonisation versus 1,1-7,6% en absence de colonisation à SARM. En 1998 Girou et al. ont montré que 48% des infections à SARM en réanimation surviennent chez les porteurs de ce germe [26].

1.2. Bactéries à Gram négatifs :

a- *P.aeruginosa* :

Les *P.aeruginosa* représentent 10 à 11% des bactéries responsables des infections nosocomiales [21]. Ses capacités d'adaptation à l'environnement naturel lui confèrent une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques. En réanimation, *P.aeruginosa* est responsable d'environ 20% des pneumonies nosocomiales, 11% des bactériémies et 10% des infections des plaies chirurgicales [27,28,29]. Les autres sites comme les méninges ou l'endocarde sont plus rarement infectés par cette bactérie.

b- *A.baumannii* :

A.baumannii est peu virulent chez un organisme sain mais il est pathogène chez les patients en réanimation. Il représente 2 à 4% des microbes responsables d'infections nosocomiales [21]. Il est naturellement résistant à de nombreux antibiotiques et peut acquérir une résistance à tous les antibiotiques. Son éradication lors d'épidémies en réanimation est très difficile. Il est source d'infections graves dominées par les bactériémies et les pneumonies acquises sous ventilation assistée.

c- EBLSE :

Les entérobactéries dans leur ensemble représentent 35 à 40% des bactéries responsables des infections nosocomiales [21]. Les EBLSE représentent environ 1% des bactéries isolées des infections nosocomiales [21]. 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. Elles sont principalement impliquées dans les infections urinaires (plus de 50%), symptomatiques ou non, les bactériémies (5 à 20%) et les infections de plaies ou de site opératoire (10 à 20%) [21].

2. Réservoirs et modes de transmission :

Les réservoirs des SARM, des EBLSE, du *P.aeruginosa* et d'entérocoque résistant à la vancomycine, sont humains, constitués par les patients porteurs (symptomatiques ou non,

infectés ou colonisés). Pour l'*A.baumannii* le réservoir patient est primordial mais le réservoir environnement est aussi important car *Acinetobacter* est un micro-organisme ubiquitaire apte à une survie prolongée sur les surfaces inertes.

2.1. Modes de transmission

Le manuportage est le principal mode de transmission. La contamination des mains ou des gants s'effectue au contact du patient colonisé ou infecté et des supports inertes contaminés (stéthoscopes ou brassards à tension, thermomètre...). Le risque de transmission est proportionnel à la fréquence et à la durée de ces contacts [30]. La transmission des BMR est favorisée par une charge excessive en soins [30,31]. Des travaux suggèrent qu'une charge en soins élevée dans l'unité (patients dépendants....) et/ou un ratio inadéquat personnel/patients admis [21,32] joueraient un rôle important dans la transmission des BMR, alors qu'une organisation adaptée permettrait de contrôler des situations épidémiques [21,33,34]. La transmission est favorisée aussi par des interruptions de soins qui représentent la cause principale de rupture des mesures d'isolement [35].

2.2. Les sites de portage : (Tableau X)

- *P.aeruginosa* : peut vivre en saprophyte dans les cavités naturelles (conduit auditif externe, rhinopharynx, tractus digestif et/ou génital, plis cutanés humides).
- SARM : muqueuses, principalement nasale, et cutanée, et surtout au niveau des plaies chirurgicales, des escarres ou des orifices de cathéters.
- EBBLSE et entérocoque résistant à la vancomycine : le tube digestif.
- *A.baumannii* : la peau et le tube digestif.

Tableau X : les principaux sites de portage et mécanisme de diffusion des BMR [2]

BMR	Site de portage	Transmission croisée	Pression de sélection des ATB	Contamination de l'environnement hospitalier
Entérocoque résistant à la vancomycine	++ Tube digestif	++	+a	+
SARM	++Nez, peau	+++	+a	+
<i>P.aeruginosa</i> multirésistant		+	+ab	++
Entérobactéries hyperproductrices de céphalosporinases		+	+ab	+
EBBLSE	++Tube digestif	+++	+a	-
<i>A.baumannii</i> résistant à la ticarcilline	++Oropharynx, peau, tube digestif	++	+ab	+++

a: facteur de risque de portage

b : sélection de mutants résistants au sein d'une population sensible.

3. Rôle des antibiotiques dans l'émergence des germes multirésistants

Il est actuellement établi que l'utilisation des antibiotiques représente le facteur de risque le plus important dans le développement des résistances bactériennes [36,37]. Le recours à des antibiotiques surtout en réanimation entraîne une pression de sélection responsable de l'émergence des BMR [36, 38, 39, 40]. Ceci est d'autant plus marquée que le nombre des patients traités est important et que la durée de l'antibiothérapie est longue [36, 41].

Dès 1989, une étude avait démontré une corrélation directe entre la consommation des β -lactamines et l'émergence de *Klebsiella pneumoniae* résistante aux C3G [42,43]. De même un parallélisme a été montré entre la consommation de ceftazidime et la fréquence des résistances [42, 44].

Les données épidémiologiques de l'hôpital Claude Bernard ont montré dès les années 1980 que l'utilisation de péfloxacin était responsable de l'émergence rapide de souches résistantes y compris les SARM [42].

Pedersen et al. [45,46] ont étudié 1717 épisodes de bactériémies communautaires colligées entre 1992 et 1996 dans un centre hospitalier Danois. Pour la plupart des germes responsables, il existait une relation nette entre un usage antérieur d'antibiotiques au cours des mois précédents, la bactériémie et le profil de résistance du germe causal. Ainsi, pour *E.coli* par exemple, une prescription d'antibiotiques au cours des 30 jours précédents la bactériémie était associée à 2 à 6 fois plus de résistance du germe à l'ampicilline qu'en l'absence d'antibiothérapie antérieure. De même, une prescription datant de trois à six mois avant la bactériémie multipliait le risque de résistance d'*E.coli* à l'ampicilline par 1,5.

Harbarth et al. [46,47] ont souligné à partir de 354 patients admis pendant cinq ans dans un centre hospitalier Américain qu'en cas d'infection nosocomiale, une exposition antérieure aux fluoroquinolones, aux céphalosporines de troisième génération, à l'ampicilline-sulbactam ou à l'imipénème était un facteur de risque de résistance du germe causal aux antibiotiques initialement déjà prescrits.

Nseir et al. [46,48] ont démontré la présence d'une relation étroite entre la nature et la durée de l'antibiothérapie et l'émergence de GMR. Dans un collectif de 239 patients ayant séjourné plus de 48 heures en réanimation, ils ont identifié 77(32%) patients ayant développé soit une colonisation, soit une infection liée à un germe multirésistant. En analyse multivariée, les facteurs indépendants associés à ces germes résistants étaient l'utilisation des fluoroquinolones (OR=3,3 ; $p < 0,001$) et la durée du traitement antibiotique (OR=1,1 par jour de traitement ; $p < 0,001$).

Plusieurs études ont montré que l'utilisation des fluoroquinolones est un facteur de risque d'apparition des résistances chez les BGN [49,50,51] ; de colonisation et d'infection à BGN non fermentants [48,49,52,53,54,55] ; et d'émergence de SARM [48,49,56,57,58].

La donnée constante, commune à toutes ces études, est la suivante : l'utilisation d'un ATB pendant plus de 24 heures dans les jours qui précèdent l'épisode infectieux favorise l'émergence

des bactéries résistantes non seulement à cet ATB mais aussi à d'autres molécules. C'est la spirale de la résistance. Ainsi l'amélioration de l'usage des ATB est un élément indispensable au contrôle de l'émergence des BMR.

III. LES FACTEURS DE RISQUE DES INFECTIONS A GMR

Pour prévenir ou diminuer la résistance bactérienne, il faut connaître les facteurs de risque de leur développement.

Certains de ces facteurs de risque sont liés au patient lui-même, notamment les affections associées et la gravité clinique:

- Gravité de la pathologie initiale : Elle peut être évaluée à l'aide de divers paramètres. Les plus utilisés sont les scores IGS II et APACHE II. Ces paramètres, présentent l'intérêt de ne nécessiter qu'un recueil simple de données. Dans notre étude, l'IGS II chez les malades ayant une infection à GMR était en moyenne de $39,68 \pm 16,54$, avec des extrêmes allant de 7 à 83.

L'étude multicentrique de Lucet et al. [59,60] portant sur 247 malades a montré que l'IGS II est corrélé statiquement avec le portage de BMR.

- Nature de l'établissement fréquenté : le taux de résistance est beaucoup plus élevé dans les unités de réanimation où les patients les plus vulnérables sont regroupés et où l'utilisation des antibiotiques est plus élevée que dans les autres services [7].

- Antibiothérapie antérieure : toutes les études reconnaissent de façon convergente un rôle décisif à l'antibiothérapie préalable comme facteur majeur de l'apparition d'une flore hospitalière comportant des bactéries résistantes : soit antibiothérapie de plus de 24h dans les jours précédents, soit antibiothérapie moins récente mais prolongée. Les antibiotiques exercent une pression de sélection non négligeable [36,61], surtout avec une durée d'antibiothérapie longue [36,62]. De plus, la restriction de l'utilisation des antibiotiques a permis la diminution du nombre des souches multirésistantes [36,63,64]. Plusieurs études ont montré que l'utilisation et la durée du traitement par les fluoroquinolones semblent être les facteurs de risque les plus

importants d'émergence de résistance aux fluoroquinolones et de résistance croisée [48,49,56,65]. De même l'utilisation de C3G est considérée comme le facteur de risque le plus important de l'émergence des EBSLE [49,66]. Notre étude rejoint les données de la littérature. En effet 19 patients (33,3%) ayant présenté une infection à BMR, avaient reçu une antibiothérapie préalable à large spectre.

- Durée d'hospitalisation : Le rôle de la durée de séjour dans l'IN a été affirmé par plusieurs études. En effet, l'hospitalisation entraîne une modification de la flore cutanée du patient et l'allongement du séjour augmente la colonisation de la peau et de l'environnement pouvant être responsable d'une fréquence élevée d'IN. Javis et coll. [67] ont montré une corrélation nette entre le taux d'infections acquises aux soins intensifs et la durée de séjour. La durée de séjour en réanimation est un facteur prédictif indépendant de survenu des bactériémies à GMR en réanimation selon l'étude de Craven et coll. [68]. Dans notre étude la durée moyenne de séjour chez les malades ayant présenté une infection à GMR était relativement longue de 17 jours $\pm$ 16 avec des extrêmes de 7 et 32 jours.

- Mise en place de dispositif invasif : Craven et coll. [69] ont identifié l'utilisation de procédures invasives (les accès vasculaires, les tubes endotrachéaux ou sondes urinaires) comme facteurs de risque associés au développement de l'infection nosocomiale à BMR en réanimation. Ces informations ont été directement confirmées par des études à l'échelle nationale nord-américaine [68]. Dans notre étude, tous les patients qui ont développé une infection à GMR étaient soumis à au moins un geste invasif.

IV. LES DIFFERENTS SITES D'INFECTION :

1. Pneumonie nosocomiale à GMR

1.1. Epidémiologie :

L'épidémiologie actuelle des pneumonies nosocomiales est marquée par une incidence croissante des PNAVM d'origine polymicrobienne, variant de 40 à plus de 50 %, en particulier au

cours du SDRA, et par l'émergence des BMR. L'incidence de ces BMR varie en fonction du délai de survenue de la PNAVM (PNAVM précoce < 5 jours ou tardive $\geq$ 5 jours) et de la prescription d'une antibiothérapie préalable, en particulier à large spectre. Elle est également fonction de l'écologie bactérienne propre à chaque unité de réanimation [70].

Dans notre étude les pneumonies à GMR occupent la première place des épisodes d'infections à BMR avec un taux de 31% dont 3 sont polymicrobiennes.

Une étude réalisée entre janvier 2006 et décembre 2007 dans le service de réanimation de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V sur les GMR a montré le même résultat : les pneumonies à GMR occupent la première place avec un taux de 76,2% [2]. De même, une étude réalisée par Trouillet et al a trouvé une incidence de pneumonies nosocomiales à GMR de 57% [71].

1.2. Facteurs de risque : [71]

Trouillet et al ont étudié les facteurs de risque des pneumonies nosocomiales dues à des souches résistantes. Ils ont retrouvé que 3 facteurs ont été associés à ces infections : une ventilation mécanique ayant durée plus de 6 jours, une antibiothérapie préalable, et une antibiothérapie à large spectre (C3G, fluoroquinolones, imipénème). Dans notre étude, les 18 patients qui ont développé une pneumopathie nosocomiale à GMR étaient tous sous ventilation mécanique pendant une durée moyenne de $6,9 \pm 5,9$ jours avec des extrêmes allant de 1 à 28 jours.

Trouillet a comparé des patients présentant une pneumopathie nosocomiale à germes résistants avec celles à germes sensibles, et a conclu que le risque majeur d'infection par des germes résistants était une antibiothérapie préalable.

D'autres études ont essayé d'identifier lors de PNAVM les facteurs de risque spécifiques d'infection par un agent pathogène donné. Une analyse par régression logistique a identifié la neurochirurgie, le traumatisme sévère isolé et l'inhalation comme facteurs de risque de PNAVM à *A.baumannii*. Dans trois études comparant des patients avec SDRA et des patients sans SDRA,

aucune différence significative n'apparaît dans la distribution des agents pathogènes avec, cependant, une prédominance de bactéries à Gram négatif et de SARM dans le premier groupe.

Une étude Française, publiée en 2003, analyse dans 124 épisodes de PNAVM les facteurs de risques de BMR. L'analyse multifactorielle au cours de cette étude fait ressortir au premier rang des facteurs de risque l'antibiothérapie dans le mois précédent, puis une atteinte neurologique, l'inhalation et la survenu après 8 jours de ventilation mécanique.

1.3. Profil bactériologique de résistance : [70]

Les pneumonies nosocomiales peuvent être causées par de nombreuses bactéries et sont même quelquefois polymicrobiennes. Plus les pneumonies sont tardives et/ou survenant après une antibiothérapie, plus on retrouve des germes résistants comme SARM, *P.aeruginosa* et des entérobactéries multirésistantes.

Plusieurs études ont montré que *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, les SARM et les bactéries à Gram négatif multirésistantes sont significativement plus fréquents dans les PNAVM d'apparition tardive.

Dans une étude prospective randomisée réalisée en 2007 au service de réanimation médicale du CHU Taher Sfar en Tunisie sur les PAVM, 39 bactéries ont été isolées chez 30 patients. Les BGN étaient les bactéries les plus fréquemment isolées : 35 fois (89,7 %). *A. baumannii* et *P.aeruginosa* étaient les bactéries les plus fréquentes avec des proportions respectives de 47,3 et 26,3%. Le profil de résistance d'*A.baumannii* montre une résistance très accrue pour la plupart des ATB, avec une résistance de 20 % à l'imipénème et de 5 % à la colistine. Alors que pour le *P.aeruginosa*, cette résistance était de 65 % aux quinolones, de 25 % à l'imipénème et de 36,4 % à la ceftazidime.

Dans notre étude les GMR rencontrés au niveau du site pulmonaire au cours des 2 années de surveillance (2007–2008) sont dominés par : l'ABRI et les Entérobactéries résistantes aux C3G notés respectivement dans 22,8% et 8,7% des cas.

2. Infection urinaire nosocomiale à GMR

2.1. Epidémiologie :

Plusieurs auteurs considèrent que la plupart des IUN en réanimation sont des IUN à GMR à cause des micro-organismes responsables de ces infections qui sont plutôt de nature hospitalière avec comme conséquence une notion de multirésistance. [1]

Dans notre étude les IUN à GMR présente le 2^{ème} site d'infection avec un taux de 24% à l'opposé de l'étude réalisée en réanimation sur les GMR à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V à Rabat entre janvier 2006 et décembre 2007 qui a montré que l'IUN à GMR représente le 4^{ème} site d'infection avec un taux de 17,5% [2].

2.2. Facteurs de risque :

Une étude prospective d'observation française, s'est intéressée à la recherche des facteurs de risque d'infection urinaire à *E. coli* résistant à l'AMC, aux FQ et au SXT [72]. Sur 320 souches, 20,3 % étaient résistantes à AMC. Une infection urinaire dans l'année (OR = 2,71), une sonde à demeure dans l'année (OR = 2,98), et l'exposition à une antibiothérapie (dont le type n'est pas précisé) dans les 6 mois (OR = 2,68), ont été les facteurs significativement associés à la résistance à AMC. Une autre étude rétrospective de type exposé/non exposé, réalisée chez 108 patients ayant présenté une infection urinaire à *E. coli*, a mis en évidence que l'exposition à AMC dans le mois précédent était un facteur de risque (RR = 4,36) associé à l'isolement d'un *E. coli* résistant à AMC [72]. Une étude réalisée par M.Turk et W.Stamm a montrée que les patients sondés infectés représentent le principal réservoir hospitalier de BMR [73].

2.3. Profil bactériologique de résistance :

La fréquence et le type de résistance des germes les plus souvent en cause des IUN doivent être pris en compte dans les décisions thérapeutiques en particulier probabilistes. Les BGN sont majoritairement retrouvés parmi les micro-organismes à l'origine des infections urinaires sur sonde, *E.coli* représentant à lui seul plus d'un quart des isolats. Puis on retrouve en proportion variable, *Klebsiella* sp., *P.aeruginosa*, *Proteus* sp. ou d'autres entérobactéries, mais également

les CGP comme *Enterococcus* sp. ou *S.aureus* et des levures (principalement *Candida* sp.) [74]. Notre série rejoint ces données en retrouvant : les entérobactéries résistantes aux C3G (10,5%) dont *E.coli* représente (8,7%), ABRI (8,7%) et PARC (3,5%).

Dans une série, trente-neuf pour cent des souches d'*E.coli* sont résistantes à la pipéracilline. Vingt-quatre pour cent des souches de *P.aeruginosa* sont résistantes à l'imipénème, 14% à la ceftazidime, 19% à l'association pipéracilline-tazobactam, 13% à l'amikacine et 35 % à la ciprofloxacine [1].

Acinetobacter spp. et *Enterobacter* spp. qui, dans cette série, représentent chacun 10 % des souches posent de gros problèmes de résistance et seul l'imipénème présente alors une activité assez régulière [1].

Dans l'analyse de 32 souches d'*E. coli* multirésistantes dont 24 isolées des urines, on observe 6 % de résistances à la ciprofloxacine avec une résistance croisée à l'amoxicilline/acide clavulanique (37 %), au cefuroxime (76 %), à la ceftazidime (28 %). Dix-neuf produisent une bêtalactamase à spectre élargi (BLSE). Toutes restent sensibles à l'imipénème et à la pipéracilline-tazobactam. Il faut relever qu'après étude en biologie moléculaire 26 souches sur 32, pourtant isolées dans le même établissement, sont différentes. Dans cette série, l'administration de ciprofloxacine à dose modérée (250 mg 2 fois par jour) pendant au moins 20 j apparaît comme un facteur important de résistance [1].

3. Bactériémies nosocomiales à GMR :

3.1. Epidémiologie :

La proportion des BMR responsables de bactériémies nosocomiales varie selon les hôpitaux et surtout selon le type d'activité des services hospitaliers. Elle est plus élevée dans les unités de réanimation et de chirurgie [75]. En effet, le risque élevé d'infections bactériémiques en réanimation semble être associé à des procédures invasives chez des sujets aux défenses immunitaires amoindries ainsi qu'à la pression de sélection exercée par une prescription fréquente d'antibiotiques à large spectre [75].

Dans notre étude les bactériémies nosocomiales à BMR représentent le 3^{ème} site d'infection à BMR à l'opposé de l'étude réalisée en réanimation sur les GMR à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V à Rabat entre janvier 2006 et décembre 2007 qui a montré que les bactériémies nosocomiales à GMR représentent le 2^{ème} site d'infection avec un taux de 43,8% [2].

Afin d'évaluer la résistance des BMR aux antibiotiques dans les bactériémies nosocomiales, une étude rétrospective a été menée au laboratoire de microbiologie de l'hôpital Charles-Nicolle de Tunis (2001-2003). Cette étude a montré que les bactériémies nosocomiales à BMR représentent 15,5% des bactériémies nosocomiales. La répartition globale des BMR par service a montré leur prédominance dans les unités de réanimation (38,4 %). L'étude de la distribution annuelle globale des BMR a montré une nette augmentation allant de 17 % en 2001 à 32 % en 2003 [75].

Une étude multicentrique française publiée en 2001 a montré que les bactériémies nosocomiales à BMR représentent 15,9% des bactériémies nosocomiales [75].

3.2. Facteurs de risques :

Les facteurs de risque spécifique de survenue de bactériémies en réanimation sont résumés dans tableau n°XI :

Tableau XI : facteurs de risque des bactériémies [76]

Liés au patient	Liés au traitement	Liés au micro organismes
Extrême de l'âge	Procédure de soin	Virulence
Affection de base	Traitement de l'infection primaire	Inoculum
Co morbidités	Unité de réanimation	Résistance
Malnutrition	Personnel de soin	Capacité de colonisation
Sévérité de dérangement physiologique	Durée d'hospitalisation/ complication	Site d'infection primaire

3.3. Profil bactériologique de résistance :

Des changements importants au niveau des micro-organismes responsables de bactériémies nosocomiales ont été observés au cours de ces vingt dernières années Richard rapporte une prédominance des CGP dont le SCN avec 36% et le *Staphylocoque aureus* avec 13%

[77]. Le projet SCOPE a révélé que les CGP ont été isolés dans 64% parmi 10617 épisodes de bactériémies [78].

Dans notre étude les BGN prédominent représentant 95% des germes isolés à ce niveau. Dans un travail réalisé en 2002 au CHU Ibn Rochd de Casablanca portant sur les bactériémies nosocomiales en réanimation les BGP étaient prédominant avec 53,4% dont le *Staphylocoque doré* était le premier germe en cause (n=28). Le *Pseudomonas* (n=11) était le plus fréquent des BGN isolés (n=31). La sensibilité de ce germe à la ceftazidime et à l'imipénème était respectivement de 18 et 19 %. Le taux de SARM était 38% [79].

Une étude rétrospective a été menée au laboratoire de microbiologie de l'hôpital Charles-Nicolle de Tunis (2001-2003) afin d'évaluer la résistance des BMR aux antibiotiques dans les bactériémies nosocomiales a montré les résultats suivants [75] :

- Les BMR étaient des Entérobactéries résistantes aux C3G (29 %), *A.baumannii* (24 %), *P. aeruginosa* (24 %) et SARM (10 %).
- Les Entérobactéries résistantes aux C3G présentaient des résistances aux aminosides et aux fluoroquinolones. *A.baumannii* et *P.aeruginosa* avaient des taux de résistance élevés. Les fréquences de résistance associées des SARM étaient modérées.

Une autre étude rétrospective réalisée sur une période de quatre ans (2002-2005) portant sur l'ensemble des bactéries isolées, à partir des hémocultures réalisées dans le service de réanimation de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V Rabat a montré les résultats suivants [80] :

- Isolement de 286 isolats dont 49,3% étaient des BGN et 46,85% des CGP.
 - Les espèces les plus fréquemment isolées étaient *A.baumannii* (13,64 %), *Staphylococcus epidermidis* (12,6 %), *Staphylococcus aureus* (11,9 %) et *P.aeruginosa* (7 %). Les entérobactéries représentaient 25,54% avec prédominance de *Klebsiella pneumoniae* (7 %) et *Entorobacter cloacae* (7 %).
 - La méticillino-résistance était de 52,94% pour *Staphylococcus aureus* et de 60,24% pour les staphylocoques à coagulase négative. Aucune souche résistante aux glycopeptides n'a été isolée. Les entérobactéries étaient résistantes aux C3G dans 42,6 %,
-

elles présentaient un phénotype bêtalactamase à spectre élargi dans 18 %. Le taux de résistance de l'*A.baumannii* était de 68,7% pour ceftazidime et de 31,4% pour l'imipénème. Le taux de résistance de *P.aeruginosa* résistant aux C3G et à l'imipénème était, respectivement, de 16,6 et de 10,5 %.

Dans notre étude les GMR les plus fréquents rencontrés à ce niveau sont : les Entérobactéries résistantes aux C3G (7%), l'ABRI (5,2%), le PARC (1,7%) et le SARM (1,7%).

4. Infection nosocomiale du site opératoire à GMR

4.1. Epidémiologie :

Dans notre étude les ISO représentent le 4^{ème} site d'infection avec un taux de 12%. Par contre, l'étude réalisée en réanimation sur les GMR à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V à Rabat entre janvier 2006 et décembre 2007 a trouvé que l'ISO à GMR représentent le 6^{ème} site d'infection avec un taux de 2,8% [2].

En 2008 Selon le réseau C-Clin Sud-Ouest la prévalence des ISO était de 2,6% [80].

Les ISO représentent 11 % de l'ensemble des infections nosocomiales (C. Clin Paris Nord). Elles touchent 3 à 7 % des opérés, leur délai médian de survenue est de dix jours après l'intervention chirurgicale [81].

En effet peu de pays disposent de statistiques nationales et des discordances importantes peuvent s'observer en fonction de l'établissement étudié [81].

C'est le cas du Maroc où peu d'études ont été menées pour déterminer l'importance et les conséquences des infections nosocomiales du site opératoire [81].

Pour déterminer l'incidence des ISO et identifier les facteurs de risques, une étude rétrospective a été menée dans un service de chirurgie viscérale de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed-V de Rabat sur une période de 6 mois. Durant la période d'étude, 310 patients ont été opérés. Le nombre d'ISO est de 16, soit un taux d'incidence de 5,2 %. L'analyse par site a montré dix infections superficielles, cinq infections profondes et une infection d'espace. Le taux d'ISO stratifié sur l'index de NNIS variait de 2,7 % (NNIS = 0) à 10,2 % (NNIS = 3) [81].

Les résultats de 2007 obtenus de l'enquête de prévalence des infections nosocomiales de CHU Hassan II de Fès, en rapport avec les ISO montrent que les ISO étaient les plus fréquentes et représentaient 46 % des infections nosocomiales [82].

4.2. Facteurs de risque :

Les facteurs de risque d'ISO ont fait l'objet de nombreux travaux [83,84,85]. Parmi l'ensemble des facteurs de risque étudiés, il a été établi que certains d'entre eux présentent une réelle valeur prédictive. Ainsi, l'étude de NNIS du CDC a permis de reconnaître trois facteurs fortement associés au risque infectieux : la classe de contamination d'Altemeier, Le score ASA (American society of anesthesiology) et la durée de l'intervention. Un indice allant de 0 à 3 a été conçu en additionnant des scores correspondants à chacun de ces trois facteurs.

- La classe de contamination d'Altemeier définit trois catégories d'intervention en fonction du degré de la contamination de la plaie opératoire. Le site infectieux est croissant pour la classe propre, propre contaminée, contaminée et sale. Cette classification a le mérite d'être simple et elle a été la seule utilisée pendant de nombreuses années. Cependant, elle ignore les risques liés au terrain du patient et aux aléas d'une intervention.

- Le score ASA est lui-même un index préopératoire prédictif de mortalité postopératoire, il repose sur des données relatives à l'état physiologique du patient. il s'est avéré que ce score est bien corrélé au taux d'ISO.

- La durée de l'opération, lorsqu'elle dépasse une valeur-seuil estimée pour chaque catégorie d'intervention, est elle aussi prédictive du risque d'ISO.

- D'autres facteurs de risque n'appartiennent pas au score NNIS mais augmentent de façon très significative le taux des ISO : ce sont la durée de séjour préopératoire et l'existence d'une infection à distance de la plaie opératoire (infection dermatologique ou urinaire par exemple).

4.3. Profil bactériologique de résistance :

Les ISO sont des complications dont la gravité est fonction du terrain, de l'intensité de l'inoculum bactérien et du retentissement sur l'état général. Le pronostic dépend de la précocité, de la prise en charge et de l'efficacité de l'antibiothérapie. Celle-ci est initialement probabiliste et repose sur la notion de bactéries-cibles. Un séjour en réanimation peut modifier le profil bactériologique des ISO et le choix de l'ATB doit donc en tenir compte [86].

Une étude prospective a été menée au CHU Jean Verdier sur une période de 18 mois afin d'analyser les particularités bactériologiques des ISO hospitalisées en réanimation. Les ISO étaient monomicrobiennes (n= 4) ou polymicrobiennes (39), elles s'accompagnaient d'une bactériémie dans 12 cas. Les résultats bactériologiques ont montré : *S. aureus* (n=9 dont 5 oxa), *P. aeruginosa* (n=8 dont 1 ceftaz, amir, ciproR, ticarR et un ciproR), SCN (n=5 dont 1 oxaR), *E. coli* (n=3 dont 3 amox/clavR). Ils ont conclu que la flore microbienne des ISO de réanimation est globalement identique à celle habituellement rencontrée dans les infections nosocomiales de réanimation [86], comme c'est le cas de notre série qui a trouvé : ABRI (3,5%), Entérobactéries résistantes aux C3G (7%) et PARC (1,7%).

5. Infections nosocomiales à GMR liées aux cathéters

5.1. Epidémiologie

Les infections liées aux cathéters représentent entre 15 et 30% des IN, avec des variations importantes entre les services [5].

Dans notre étude les ILC représentent le 5^{ème} site d'infection avec un taux de 5%, alors que l'étude réalisée en réanimation sur les GMR à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V à Rabat entre janvier 2006 et décembre 2007 a trouvé que les ILC à GMR représentent le 3^{ème} site d'infection avec un taux de 17% [2].

5.2. Facteurs de risques [5]

Les facteurs de risque liés aux patients sont bien connus :

- âges extrêmes,

Les infections à germes multirésistants en réanimation

- présence de lésions cutanées sévères ou étendues (brûlures par exemple)
- modification de la flore cutanée
- foyer infectieux à proximité (trachéotomie) ou à distance (pneumonie, infection urinaire),
- immunodépression.

Les facteurs modifiant le risque et liés au cathétérisme sont :

- cathétérisme central ou périphérique,
- utilisation des voies jugulaires ou fémorales : celles-ci sont plus à risque que la voie sous-clavière
- pose par un opérateur entraîné ou débutant,
- matériau : les cathéters en élastomère de silicone et en polyuréthane sont associés à moins d'infections, en raison de leur moindre colonisation. Le téflon est classé ensuite et le PVC est le matériau le moins biocompatible,
- durée de cathétérisme : elle est directement liée à la fréquence des infections, de même que le nombre des manipulations,
- nombre des lumières : ce facteur reste toujours controversé.

5.3. Profil bactériologique de résistance

Dans notre étude, les GMR rencontrés au cours des 2 années de surveillance (2007–2008) sont : les entérobactéries résistantes aux C3G (3,5%) et le PARC (1,7%).

Une étude réalisée entre janvier 2006 et décembre 2007 dans le service de réanimation de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V sur les GMR a montré que les GMR isolés après culture de cathéter de voie veineuse centrale sont : les entérobactéries résistantes aux C3G (17,5%), ABRI (12,5%), PARC (10%), SARM (10%) [2].

V. PROFIL DE RESISTANCE DES GMR AUX ATB

1. SARM :

Il est démontré que SARM occupe une place importante dans les infections nosocomiales. Ces bactéries présentent souvent une résistance multiple aux antibiotiques [87]. La résistance aux bêtalactamines chez les staphylocoques repose sur deux grands types de mécanismes qui sont identiques pour les *S.aureus* et les SCN: un mécanisme de résistance extrinsèque par production d'enzymes inactivant l'antibiotique et un mécanisme de résistance intrinsèque par modification des protéines de liaison aux pénicillines (PLP) ou par acquisition de nouvelles PLP. Les PLP sont des protéines possédant une activité enzymatique (transpeptidases, carboxypeptidases ou glycosyltransférases) impliquée dans la synthèse de la paroi bactérienne et possédant une affinité pour les bêtalactamines. La liaison des bêtalactamines aux PLP empêche la croissance de la paroi des bactéries et entraîne la mort de celles-ci ; il y a 4 PLP chez *S. aureus* [21,87]. La résistance à la méticilline, qui entraîne une résistance à toutes les bêtalactamines, est déterminée par la présence d'un gène chromosomique (*mecA*) qui code pour une PLP supplémentaire, la PLP 2a. Cette PLP additionnelle a moins d'affinité pour les bêtalactamines et en particulier pour la méticilline ; c'est la raison pour laquelle les souches méti-R sont également résistantes à toutes les bêtalactamines. Ce mécanisme est présent chez les SARM et chez les SCN [87,88]. La résistance à la méticilline touche 30 à 40 % des souches de *SA* isolées en France [9,10]. A l'échelon national, une étude réalisée à Casablanca et publiée en 2009 par Elazhari et col a noté que la prévalence des souches résistantes à la méticilline est de 5% [89]. Une autre étude [90] réalisée à Rabat et publiée en 2009 par Elhamzaoui et al a retrouvé un taux de résistance de *S. aureus* à la méticilline de 19,3%; alors que 53,93% des mêmes souches étaient résistantes à la gentamicine et toutes étaient sensibles aux glycopeptides. Cette résistance est le plus souvent associée à une résistance aux aminosides (95%), aux fluoroquinolones (90%) et aux macrolides (95%). Les souches méti-R possèdent pour la plupart une pénicillinase (98 à 100%) [85,86]. Toutes les souches SARM de notre série sont résistantes aux aminosides, macrolides et fluoroquinolones et sont productrices de pénicillinas. Actuellement les SARM restent sensibles

aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine). Le plus souvent les SARM sont aussi sensibles à au moins un des antibiotiques suivants : acide fusidique, pristnamycine, fosfomycine et rifampicine.

2. Entérobactéries productrices de Bêta-lactamases :

2.1. *E. coli* :

C'est le germe le plus fréquemment impliqué en pathologie infectieuse aussi bien en milieu hospitalier, qu'en pratique de ville. Cette entérobactérie habituellement multi-sensible, est caractérisée par une aptitude particulière à acquérir des mécanismes de résistances à des antibiotiques habituellement actifs, pouvant parfois survenir en cours d'antibiothérapie. Le principal mécanisme de résistance est la production de bêtalactamases, enzyme qui hydrolyse le cycle bêtalactame et rendent donc la bactérie résistante à certaines bêtalactames [91].

Tableau XII : Evolution de la résistance chez *E.coli* entre 1999 et 2001[92]

	Fréquence de résistance en % en 1999 (n=202)	Fréquence de résistance en % en 2001 (n=115)
Ciprofloxacine	5,4	6,9
Amoxicilline	39,6	46,9
Amoxicilline-acide clavulanique	36,1	40,9
Céfalotine	36,1	40,9
Céftazidime	1	0,9

Les études portant sur les facteurs de risque de résistance enzymatique d'*E.coli* aux bêtalactamines restent rares. En effet, ce type d'étude nécessite la collecte de nombreuses données (épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques), particulièrement difficiles à obtenir quand l'étude est rétrospective.

Une infection urinaire durant l'année précédente est le facteur de risque commun pour la résistance aux principaux antibiotiques prescrits. L'âge est un paramètre important : les services de pédiatrie sont pourvoyeurs de souches significativement plus résistantes aux ATB. Ainsi,

E.coli est résistant à l'amoxicilline dans 59% des cas et à l'amoxicilline+acide clavulanique dans 45%. Cette tendance est essentiellement due à l'utilisation large et fréquente des bêtalactamines en raison du choix restreint d'antibiotiques à cet âge de la vie [91].

De même 66% des personnes de plus de 65% présentent des taux anormalement élevés de résistance à l'amoxicilline/acide clavulanique. Autre facteur de risque évoqué, le sexe : en effet, les femmes sont plus exposées aux infections urogénitales à *E.coli* résistants à l'amoxicilline (75% de femmes contre 25% d'hommes) [91]. D'autres facteurs ont été isolés comme la prise antérieure de traitement antibiotique ou des antécédents de sondage urinaire qui étaient significativement associés à une résistance à l'amoxicilline [91]. Les fréquences de résistance varient également en fonction des sites d'isolement de l'*E.coli* : dans les urines, la bactérie est résistante à 40,6% à l'amoxicilline et à 29,5 à l'amoxicilline+acide clavulanique [91]. Deux études françaises [93,94] rapportent un taux de résistance aux céphalosporines autour de 1%. D'après Hanberger la résistance à la ceftriaxone est de l'ordre de 2% en Belgique et en Espagne. Les taux de résistance à la ciprofloxacine sont de 2% en France, 6% en Belgique, 14% en Espagne et 1% en Suède [95].

Dans notre série le taux de résistance de l'*E.Coli* était de 100% pour la ceftazidime et la ciprofloxacine et de 0% pour l'imipénème et l'amikacine, du fait qu'elles produisaient toutes une BLSE.

2.2. *Klebsiella pneumoniae* :

Parmi les principales entérobactéries résistantes aux C3G, on trouve *Klebsiella pneumoniae* [96].

Tableau XIII : répartition d'entérobactéries résistantes aux C3G en fonction de l'espèce [96]

Espèce	Total d'entérobactéries	Entérobactéries résistantes aux C3G	Prévalence d'entérobactéries résistantes aux C3G
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4776	1772 (46%)	37
<i>Entérobacter sp</i>	1395	497 (13%)	36
<i>E.coli</i>	15175	794 (13%)	5
<i>Proteus mirabilis</i>	610	255 (17%)	42
<i>Citrobacter sp</i>	600	119 (3%)	20

Tableau XIV : pourcentage de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries en fonction des espèces [97]

Bactéries	<i>E.coli</i> (n=438)	<i>K. pneumoniae</i> (n=418)	<i>Entérobacter sp.</i> (n=229)	<i>Proteus mirabilis</i> (n=27)
Céfotaxime	5	42,6	37,7	30
Imipénème	1,5	0,7	6,5	1,9
Gentamicine	6,8	41,6	36,7	67
Amikacine	2,7	19,9	7,4	19
Ofloxacine	2,7	6,2	4,3	44

Klebsiella et généralement ces entérobactéries résistantes aux C3G occupent une place importante dans les infections nosocomiales, notamment en milieu de réanimation. Ces bactéries deviennent de plus en plus résistantes aux ATB et commencent à franchir les limites de l'hôpital pour émerger dans la communauté. La dissémination de ces bactéries présente une menace grave qui met en cause la validité de l'arsenal antibiotique actuellement disponible.

La fréquence de la résistance des entérobactéries aux C3G dans les hôpitaux de divers pays [96] :

- En Tunisie à l'hôpital Sfax, la résistance est de l'ordre de 15%
- En Algérie : 25,7%

- En France : 6%
- En Australie : 2%
- En Inde : 34%

Cette variation géographique peut être expliquée par la variation des facteurs épidémiologiques, des politiques d'utilisation des ATB et des mesures d'hygiène hospitalières entre les différentes institutions.

La tendance évolutive de la résistance aux C3G dans les pays industrialisés est vers la régression. Cela revient en partie, à l'instauration des programmes de lutte contre les infections nosocomiales et les campagnes de promotion du bon usage des ATB. En revanche Dans les pays en voie de développement, la fréquence des entérobactéries résistantes aux C3G tend à augmenter [98].

L'évolution de la résistance des entérobactéries aux C3G est liée à l'émergence et la diffusion de certains mécanismes de résistance dont le plus important est la production enzymatique de Bêta-lactamase à spectre élargi. D'autres mécanismes ont aussi décrits, comme les céphalosporinases hyperproduites et céphalosporinases plasmiques [98].

Actuellement en 2009 deux cas d'infection à *Klebsiella pneumoniae* productrice de céphalosporinase plasmidique isolées à six mois d'intervalle ont été rapportés au CHU de Strasbourg dans deux établissements différents sans notion d'épidémie associée. Le premier cas pouvait être considéré comme communautaire, le second est en revanche d'origine nosocomiale [99].

Les problèmes cliniques, thérapeutiques et épidémiologiques, posés par les entérobactéries et surtout *E.coli* et *Klebsiella pneumoniae* risquent de prendre une tournure rapidement inquiétante voir délétère.

Le respect des mesures d'hygiènes et l'utilisation raisonnée des ATB sont les actions clés pour ralentir leur émergence et leur dissémination voire les maîtriser [99].

Dans notre série le taux de résistance de *Klebsiella pneumoniae* était de 100% pour la ceftazidime et la ciprofloxacine et de 0% pour l'imipénème et l'amikacine.

3. *A. baumannii* :

Acinetobacter spp est un germe saprophyte, répandu dans la nature, capable de survivre sur des surfaces et colonisant la peau des sujets sains; c'est une bactérie aérobique stricte souvent responsable d'épidémies d'infections nosocomiales dans les services de soins intensifs. La survenue d'épidémie est favorisée par sa tolérance à la dessiccation et son antibiorésistance naturelle contribuant au maintien de cette bactérie dans l'environnement hospitalier [100,101]. Les principales infections nosocomiales sévères dues à *Acinetobacter spp*. sont les infections des voies respiratoires, les bactériémies et les méningites secondaires [102]. Cette épidémiologie est confirmée par notre étude où *Acinetobacter spp* a été en effet isolé au niveau de tous ces sites avec une prédominance cependant du site pulmonaire.

Ainsi au fur et à mesure de la commercialisation de nouvelles molécules antibiotiques, les résistances se sont rapidement intensifiées montrant le fort pouvoir d'adaptation de cette bactérie [14].

Un ensemble de mécanismes de résistance (hyperproduction de céphalosporinases naturelles, acquisition de bêtalactamase plasmidique, modification de PLP, imperméabilité de la paroi, acquisition d'enzymes hydrolysantes et modification de l'ADN gyrase) entraîne une résistance à des degrés divers, aux bêtalactamines, aminoglycosides, fluoroquinolones et à moindre degré à l'imipénème à laquelle il reste relativement sensible [103].

Pour les bêtalactamines le principal mécanisme de résistance est la production à un niveau élevé de la céphalosporinase naturelle par *A.baumannii*. Ceci explique que certaines souches soient alors résistantes aux C3G [103].

Les bêtalactamines à spectre large entraînent un phénomène de résistance in vivo en fait assez similaire à celui observé depuis plus de 20 ans chez les entérobactéries. Il s'agit d'une résistance à toutes les bêtalactamines sauf aux carbapénèmes [103].

La résistance aux fluoroquinolones qui est fréquente dans cette bactérie et de prévalence croissante est le fait souvent d'une association de mécanismes de résistance comme ceci est souvent le cas chez les BGN [103].

Parmi les mécanismes de résistance aux aminosides un très grand nombre d'enzymes modifiant la structure des aminosides ont été décrits chez *A.baumannii* qui pour certains ont un large spectre de substrat incluant notamment l'amikacine [103].

Actuellement l'émergence de la résistance aux carbapénèmes chez *A.baumannii* est devenue une préoccupation mondiale dans la mesure où ces molécules sont souvent le seul traitement efficace contre les souches multirésistantes [14]. Selon une étude menée au laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital des Spécialités de Rabat en 2006 par Ait el Kadi M et coll., 57% des souches d'*Acinetobacter* seraient résistantes à l'imipénème [102]. Le taux de résistance varie beaucoup entre les différents hôpitaux et les différents types de services d'hospitalisations [104].

Elouennas à Rabat rapporte un taux de résistance à l'imipénème passé de 12.8% en 1998 à 23.8% en 2001[14].

Les pourcentages de résistance de l'*Acinetobacter* aux différentes molécules antibiotiques selon les auteurs sont représentés dans le tableau XV.

Tableau XV : résistance de l'Acinétobacter** (en %) aux différentes molécules antibiotiques selon les auteurs**

Antibiotique	Hanberger France [105]	Elouennas Rabat [14]	M. Lahsoun Casa [3]	A. Ben Haj Khalifa. Tunisie [106]	Notre étude
Imipénème	9	23,8	59	37	100
Amikacine	11	41	48,3	34,5	69,4
C3G	89	–	97,1	–	77
FQ	78	48	82,9	72	88,5
Ceftazidime	70	63,3	59,6	71	69,3
Colistine	–	–	–	4,6	0

4. *P. aéruginosa* :

P.aeruginosa, bactérie opportuniste responsable d'infections nosocomiales redoutables tant par leur fréquence que par leur gravité (pneumonies, sepsis, infections urinaires, cutanées et suppurations) [107], en raison de multiples facteurs de virulence hébergés par la bactérie. Cette bactérie ubiquitaire dans l'environnement produit naturellement une céphalosporinase

(AmpC), synthétisée à un niveau relativement faible mais qui participe à la résistance naturelle importante de cette espèce, et exprime naturellement plusieurs systèmes d'efflux. Elle développe par ailleurs une résistance acquise très fréquente et en constante évolution. Celle-ci est liée à sa capacité d'acquérir divers mécanismes de résistance, enzymatiques (pénicillinases, hyperproduction de céphalosporinase chromosomique, bêta-lactamases à spectre étendu, carbapénémases de classe B) ou non enzymatiques (imperméabilité par mutation chromosomique de la porine OprD2, surexpression de systèmes d'efflux actif) [107,108]. Plusieurs de ces mécanismes peuvent être associés et les phénotypes peuvent être parfois difficiles à interpréter [109]. Cette résistance acquise permet d'échapper aux molécules jusqu'à présent très actives (ticarcilline, pipéracilline, ceftazidime, imipénème et les aminosides). La résistance à la ceftazidime des souches PARC s'explique par une dérégulation de la céphalosporinase naturelle de *Pseudomonas* [108,110]. Dans cette étude six souches résistantes à la ceftazidime (PARC) ont été isolées. Ce germe a été rapporté par la plupart des auteurs comme étant un germe des plus virulents, posant multiples problèmes que ça soit thérapeutiques ou préventifs.

Une étude Marocaine faite en 2006 à l'hôpital EL IDRISSE de Kénitra dans le cadre de lutte contre les infections nosocomiales a montré qu'en plus du degré élevé de résistance naturelle à l'amoxicilline, la céfalotine, le cotrimoxazole et le chloramphénicol, une résistance acquise a été aussi observée chez les souches de *Pseudomonas* isolées, particulièrement pour les souches S1 et S6. La résistance aux carboxypénicillines (ticarcilline), aux uréido pénicillines (pipéracilline) et à la gentamicine est la plus fréquente. En revanche, la résistance aux céphalosporines de troisième génération et aux quinolones (ofloxacine et ciprofloxacine) est faible. L'amikacine et l'imipénème s'avèrent très actifs contre les *Pseudomonas* qui ne présentent aucune résistance [111].

Différentes études ont montré une résistance élevée vis à vis de la plupart des antibiotiques surtout les fluoroquinolones, les aminosides et les C3G [105,112,113]. Tableau XVI.

Tableau XVI : Résistance du *Pseudomonas* (en %) aux différentes molécules antibiotiques selon les auteurs.

Antibiotiques	Hanberger France [105]	Sevillano et al Espagne [112]	H. Ben Abdallah Tunisie [113]	Notre étude
Imipénème	24	14,9	35,6	16,6
Ceftazidime	14	23,9	45,6	100
Gentamicine	46	52	54,9	50
C3G	57	35,9	–	100
FQ	35	–	54,3	16,6
Amikacine	–	5,3	31	0
Colistine	–	–	0	0

VI.TRAITEMENT

1.Traitement des infections à SARM :

La plupart des infections à staphylocoque sont des infections graves, soit du fait de leur localisation, soit du fait du terrain sur lequel elles surviennent [9].

En cas d'infection à SARM, tous les malades de notre étude ont reçu une bithérapie associant un glycopeptide (la vancomycine) et un aminoside (la gentamicine).

En effet, les glycopeptides (vancomycine, teicoplanine) demeurent le traitement initial standard des infections sévères à SARM. Les modalités de prescription de la vancomycine ont profondément évolué. Le produit est très volontiers utilisé en perfusion continue au cours des infections graves, en effectuant des dosages et en essayant d'obtenir au moins 30 mg/L. Même en cas de perfusion discontinue, il paraît important d'obtenir des taux résiduels entre 15 et 20 mg/L. Alors que l'intérêt d'utiliser une dose de charge est reconnu, il a été observé une grande hétérogénéité dans la posologie de cette dose de charge. Récemment, la Société américaine des maladies infectieuses (Infectious Diseases Society of America [IDSA] a recommandé l'utilisation d'une dose de charge de 25 à 30 mg/kg de manière à obtenir des concentrations sériques adaptées aux souches actuelles de staphylocoques [114].

L'activité bactéricide étant lente à obtenir, les glycopeptides doivent donc être prescrits en association dans les infections sévères, en évitant les quinolones fréquemment inactives sur les SARM. L'association aux aminosides (notamment la gentamicine) est la plus fréquente. D'autres associations sont possibles avec l'acide fusidique, la fosfomycine, la rifampicine et les synergistines, au besoin en décalant l'administration de rifampicine ou de fosfomycine afin d'éviter une situation de monothérapie dans les 12 à 48 premières heures qui serait responsable de l'apparition de mutants résistants à ces 2 antibiotiques [9]. La durée optimale du traitement est inconnue ; elle est classiquement de 15 jours mais une durée plus courte est proposée. Ainsi dans l'étude de Chastre et coll. [9], une durée de 8 jours a la même efficacité dans les pneumopathies à SARM chez des patients dont l'antibiothérapie initiale était adaptée.

De nouveaux produits actifs contre le SARM, sont déjà commercialisés ou en voie de commercialisation en Europe et USA [9]. Ceux-ci sont résumés dans le Tableau XVII. Pour la grande majorité, ces produits ne sont actifs que sur les CGP, en particulier les SARM, les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV), et même les rares « SAIG » ou éventuels futurs *S.aureus* résistant à la vancomycine :

- Actifs seulement sur les cocci :

C'est le cas de la dalbavancine quinupristine (Synercid®), des oxazolidinones actuellement représenté par le linézolide (zyvoxid®), des nouveaux glycopeptides (oritavancine, dalbavancine) ou lipopeptides comme la daptomycine. Tous ces produits, sauf les nouveaux glycopeptiques, et surtout la daptomycine très bactéricide, tuent les bactéries avec une certaine lenteur. Il serait intéressant d'avoir des données sur ces produits en association. Malheureusement, ils ont surtout été étudiés en monothérapie.

- Actifs sur les cocci et les bacilles

Certains produits sont actifs sur les CGP et les BGN. C'est le cas de la tigecycline et d'une nouvelle céphalosporine le ceftobiprole. La tigecycline est une glycylcycline avec les effets digestifs secondaires des cyclines (nausées, diarrhées). Elle est active sur tous les CGP, les entérobactéries, y compris celles porteuses d'une céphalosporinase déréprimée (*Enterobacter* spp par exemple) et active sur les *Acinetobacter* spp, y compris ceux qui possèdent des

métallobêtalactamases qui les rendent résistants à toutes les bêtalactamines. En revanche, ce produit n'est pas actif sur les *P.aeruginosa*. Le ceftobiprole est une céphalosporine avec un spectre classique (peu actif sur *Pseudomonas* spp) mais très active sur le SARM et le VRE, en raison d'une forte affinité pour la PBP2a (penicillin-binding protein 2a).

Tableau XVII: Nouveaux antibiotiques actifs sur le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline [9]

Nom commercial	DCI	Famille	GISA/VRSA	ERV	Non actif sur
Synercid®	Dalfopristine Dalfopristine quinupristin	Synergisline	+	+	BGN
Zivoxyd®	Oxazolidinone	Nouvelles classe	+	+	BGN
Daptomycine	Glycylcycline		+	+	BGN
Tigecycline			+	+	<i>Pseudomonas</i> <i>Proteus</i>
Ceftobiprole		Céphalosporines	+	+	<i>Pseudomonas</i> <i>Acinetobacter</i>

La coexistence d'une épidémie d'ERV et l'arrivée de nouveaux antibiotiques (en particulier linézolide) ont fait utiliser largement ce produit dans certains pays. On sait mal si le linézolide permet d'obtenir des résultats supérieurs à la vancomycine. Certains auteurs pensent avoir démontré que oui [9]. Des études complémentaires sont nécessaires pour répondre à cette question, en particulier avec le linézolide, la daptomycine et la tigecycline. On peut concevoir de mettre en place un mixage ou « mixing » (rotation entre les différents produits sur des malades consécutifs) entre les glycopeptiques, le linézolide et peut-être la daptomycine (en dehors des pneumonies). Cela mériterait bien sûr une évaluation prospective. Rappelons l'intérêt de l'association céfotaxime (Claforan) à 100mg /kg /j et de fosfomycine (fosfocine) à 200mg/kg/J dans les infections méningées à SARM et ce à condition que le SARM soit sensible à la fosfomycine. En effet, cette dernière restaure la sensibilité du staphylocoque au céfotaxime. D'autres innovations thérapeutiques sont à l'essai, en particulier des anticorps dirigés contre

certaines constituants du staphylocoque (*Aureobacter*) qui peuvent être associés aux antibiotiques [9].

2. Traitement des infections à *Acinetobacter*

Depuis quelques décennies, *A.baumannii* pose de grands problèmes thérapeutiques partout dans le monde, principalement dans les services de réanimation [4]. La capacité de survie dans des conditions rudimentaires, la résistance naturelle et la grande diversité des plasmides confèrent à la bactérie un grand potentiel d'acquisition des résistances, par ailleurs, l'utilisation croissante d'antibiotiques à large spectre sélectionne les souches multirésistantes [3].

La résistance touche de nombreuses classes d'antibiotiques : les bêtalactamines à large spectre, les aminosides et les fluoroquinolones [3]. La multirésistance a été décrite pour la première fois au Taiwan en 1998 et depuis, son incidence ne cesse de croître dans plusieurs pays [3]. La résistance aux C3G dépasse les 50 % dans plusieurs études, et elle est plus élevée pour la céfotaxime [3]. La résistance du germe aux carbapénèmes a augmenté de manière alarmante ces dernières décennies, l'usage abusif de cette classe d'antibiotique dans les services hospitaliers y a largement contribué. Cependant, la résistance à l'imipénème est variable selon les auteurs, allant de 3,1 à 60 % [3]. Les aminosides et les fluoroquinolones sont actuellement peu utilisés pour le traitement des infections nosocomiales à *A. baumannii*. Selon les auteurs, la résistance à la gentamicine atteint les 100 % et à la ciprofloxacine dépasse les 50 % [3].

La multirésistance du germe a conduit au regain d'intérêt pour la colistine, un ancien antibiotique abandonné pour sa toxicité potentielle. Aucune résistance de l'*A. baumannii* à cet antibiotique n'a été retrouvée selon de nombreuses études [3]. La sensibilité des souches multirésistantes devrait être testée à la colistine afin de pallier les impasses thérapeutiques.

Des auteurs rapportent l'efficacité de la colistine en nébulisation dans les pneumonies nosocomiales [115], et par voie intrathécale dans le traitement des méningites nosocomiales postneurochirurgicales à *A.baumannii* multirésistant [115]. La rifampicine est aussi active in vitro

sur l'*A.baumannii* et son efficacité est d'autant plus importante en association avec la colistine [115].

Les méningites à *Acinetobacter* représentent 4 % des méningites nosocomiales [115]. Leur traitement reste difficile, le choix des antibiotiques est très limité ainsi que la voie d'administration, du fait de la toxicité de la colistine par voie veineuse et leurs diffusions médiocres au niveau du LCR. La voie intrathécale est rarement rapportée dans la littérature [116]. Ainsi, au Service de réanimation du CHU Ibn-Rochd, on a rapporté le cas d'un patient ayant présenté une méningite nosocomiale à *A.baumannii* multirésistant, sur drain de ventriculostomie, traité avec succès par colistine en intrathécale à la dose de 5 mg le premier jour puis 10 mg/j pendant 21 jours. À noter que le patient n'a présenté aucun signe de toxicité à la colistine [116].

Les pneumonies nosocomiales à *A.baumannii* multirésistant posent de véritables problèmes. Dans notre service, elles constituent souvent une impasse thérapeutique. En effet l'absence de commercialisation sur le marché national de certaines molécules rend limité l'arsenal thérapeutique dont nous disposons. Par ailleurs, le Maroc étant un pays d'endémie tuberculeuse, la prescription de la rifampicine est limitée à cette pathologie. Ainsi pour le traitement de ces infections, nous avons souvent tenté parfois avec succès l'association imipénème, fluoroquinolone, aminoside (amikacine) et colistine.

Au service de réanimation du CHU Ibn-Rochd à Casablanca on a rapporté une série de patients ayant présenté des PNAVM et dont le traitement avait consisté en une biantibiothérapie à base de colistine, en nébulisation pour tous les patients et par voie veineuse si l'hémoculture était positive pour le même germe, et rifampicine à la dose de 20 mg/kg/j par voie veineuse. Aucun signe de toxicité à la colistine n'a été noté, cependant trois patients ont présenté une cytolyse hépatique modérée (< 5 fois la normale), en rapport probablement avec la rifampicine. D'après cette expérience, il semblerait que l'association colistine-rifampicine soit une alternative thérapeutique au cours des PNAVM à *A.baumannii* multirésistant en milieu de réanimation [115].

Concernant la tigécycline, plusieurs études ont montré une bonne activité de cette molécule in vitro sur de nombreux germes résistants, y compris les souches résistantes aux β -

lactamines par production de BLSE. Notamment sur 44 souches nosocomiales d'*A.baumannii* multirésistantes [(tétracycline (n = 44), carbapénèmes (n = 43) et colistine (n = 6)] présentant une activité métallo-β-lactamase, la tigécycline était la seule molécule active in vitro contre tous les isolats, y compris ceux qui étaient résistants à la tétracycline et à la colistine [7]. Elle est aussi active in vitro contre les isolats d'*Acinetobacter* multirésistants (à deux antibiotiques ou plus) puisqu'elle inhibe 97,5 % de toutes les souches à une CMI = 2 µg/ml [7]. C'est elle qui présente les CMI les plus faibles de toutes les molécules étudiées : d'une valeur de 1 µg/ml, sa CMI 16 à 64 fois plus basse que celle de l'imipénème, de la levofloxacine et du céfépime. On a pu observer dans cette étude une augmentation de toutes les CMI des antibiotiques testés avec l'augmentation du nombre de classes pour lesquelles les isolats d'*Acinetobacter* étaient résistants. Cependant, bien que la résistance à une classe d'antibiotique augmente sa CMI de quatre fois et que la résistance à plus de deux classes augmente sa CMI de huit fois, la tigécycline a démontré qu'elle conservait une activité supérieure à tous les autres antibiotiques testés [7].

3. Traitement des infections à *P.aeruginosa* multirésistant

Le *P.aeruginosa* est un pathogène opportuniste redoutable en milieu hospitalier, essentiellement responsable d'infections nosocomiales de localisations variées et fréquemment sévères. Le traitement de ces infections est souvent difficile, de par la résistance naturelle et acquise de ce germe à de nombreux antibiotiques, en particulier aux β-lactamines [117]. La résistance acquise aux céphalosporines de troisième génération (C3G) (ceftazidime, céfépime) chez *P.aeruginosa* est le plus souvent liée à l'hyperproduction de la céphalosporinase chromosomique. Dans ce cas l'imipénème s'impose, associé de préférence à la tobramycine [117].

Les problèmes thérapeutiques posés par les souches multirésistantes sont majeurs et il n'existe pas de consensus. Si les CMI sont compatibles, on peut envisager la ceftazidime à très forte dose en perfusion continue, associée à l'amikacine à fortes doses, mais aussi des

antibiotiques de sauvetage comme la fosfomycine (si elle est active) ou la rifampicine. Certaines équipes utilisent des associations de plusieurs bêtalactamines [117].

Les antibiotiques en aérosol, comme la colimycine, sont utilisés de longue date et peuvent représenter une solution de sauvetage, bien que les données cliniques soient éparses et pas toujours convaincantes [117]. Des progrès pourraient venir de nouveaux appareils d'aérosolisation à base d'ultrasons, produisant des particules plus petites, pénétrant mieux dans les petites voies aériennes et les alvéoles pulmonaires. Des travaux expérimentaux chez l'animal ont été publiés récemment avec l'amikacine et les données sont encourageantes [117].

Un regain d'intérêt pour la colimycine par voie intraveineuse a été suscité par le travail d'une équipe sud-américaine publié en 1999 [117]. L'étude porte sur 60 cas d'infections nosocomiales à bactérie multirésistante, dont 21 à *P. aeruginosa* et 33 % de pneumopathies. La colimycine a été administrée à la dose de 2,5 à 5 mg kg⁻¹ j⁻¹ en 2 ou 3 injections, pendant 12,5 j en moyenne. La toxicité rénale a été plutôt moins importante qu'on n'aurait pu le craindre : une altération de la fonction rénale a été notée chez 27% des patients à fonction rénale initiale normale et une aggravation dans 58% des autres cas. Une évolution favorable a été enregistrée dans 58 % des cas globalement, mais 25 % seulement dans les pneumopathies. L'intérêt de la colimycine parentérale doit encore être évalué par d'autres études.

L'utilisation d'un carbapénème sur des souches productrices de BLSE est préférable à l'utilisation de la ceftazidime, même si les CMI de cette molécule sont à la limite de la sensibilité [117].

Dans les cas où il existe une résistance aux β -lactamines, aux aminosides et aux fluoroquinolones, les polymyxines restent les antibiotiques de dernier recours [117]. Linden *et al.* rapportent 23 cas d'infections sévères à *P. aeruginosa* résistant à tous les antibiotiques antipyocyaniques usuels traitées par colistine IV [117]. Une réponse clinique était observée dans 14 cas (61 %). Deux cas de toxicité rénale et un cas de neurotoxicité étaient rapportés.

4. Traitement des infections à entérobactéries BLSE

Les bactéries productrices de BLSE ont causé de nombreuses épidémies au niveau local, régional et international, ayant fréquemment comme foyer d'origine les services de réanimation [18].

Les infections causées par ces souches présentent un risque accru d'échec thérapeutique et sont associées à des hospitalisations prolongées et des surcoûts liés aux soins. Les carbapénèmes constituent le traitement de choix des infections invasives causées par ces souches comme c'est le cas dans notre série où le traitement était à base d'imipénème+aminoside.

En effet l'usage de céphalosporines dans les infections sévères par souches productrices de BLSE a généralement montré un taux d'échec thérapeutique trop élevé pour conseiller leur utilisation dans cette indication, bien que certaines études rétrospectives montrent une efficacité comparable des traitements par céfépime et carbapénèmes chez des patients en état critique [18].

Le risque d'échec thérapeutique lors de traitement par céphalosporines est corrélé au niveau de CMI (19 % si la CMI < 2 mg/l vs 89 % pour une CMI = 8 mg/l) [18]. Plusieurs études récentes soulignent l'importance d'un traitement adéquat précoce dans l'évolution clinique et la survie des patients avec des infections profondes produites par des entérobactéries productrices de BLSE. Ainsi, on a observé qu'un traitement initial inadéquat (> 48 heures) augmente la mortalité dans les infections non urinaires (odds ratio 10 (95 % CI : 1,9–52,9) [18].

En l'absence d'études contrôlées randomisées, les données cliniques proviennent de petites séries de cas. Dans le traitement d'infections par *E. coli* et *K. pneumoniae* producteurs de BLSE, les carbapénèmes ont montré les meilleurs résultats en terme de survie et d'éradication bactérienne. Plusieurs études ont montré une moindre efficacité des fluoroquinolones en comparaison aux carbapénèmes chez *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* [18]. Des échecs cliniques ont été rapportés avec les céphamycines par des modifications de l'expression de porines au cours du traitement [18]. Le céfépime a été utilisé avec succès dans quelques cas et peut avoir un effet synergique en association avec les aminosides [18]. Néanmoins, plusieurs éléments incitent à la

prudence dans son usage, tels que la moindre efficacité par rapport aux carbapénèmes, et la prévalence croissante des CTXM. Pour certains auteurs son utilisation à des doses maximales est limitée aux infections par des souches avec une CMI inférieure à 2 mg/l [18]. L'expérience thérapeutique des associations β -lactamines- inhibiteurs telles que la pipéracilline-tazobactam est limitée [18]. Certaines études ont montré une efficacité inférieure par rapport aux carbapénème [18].

5. Traitement d'entérocoques résistants à la vancomycine

Le traitement des infections à ERV dépend de la souche en cause et de sa susceptibilité à de nouveaux antibiotiques. Il doit toujours se décider en collaboration avec un infectiologue [118].

Selon les cas, on pourra utiliser [118] :

- Quinupristine-Dalfopristine, Synercid® (7,5 mg/kg/8 h). Son utilisation requiert une voie veineuse centrale. Les principaux effets secondaires indésirables sont des arthralgies et des myalgies ;
- Linezolide, Zyvoxid®, (600 mg x 2/j). Il peut s'administrer par voie intraveineuse ou orale. Sa principale toxicité est hématologique notamment chez les patients anémiques ou thrombopéniques avant traitement. Il existe également des neuropathies périphériques parfois sévères non réversibles en cas d'utilisation prolongée. In vitro, l'exposition à des posologies croissantes de linezolide fait émerger des résistances et des épidémies d'ERV résistants au linézolide qui ont déjà été décrites ;
- Daptomycine, Cubicin® (4 mg/kg toutes les 48 heures après dialyse). Il s'administre par voie veineuse et a une activité bactéricide. Des résistances sont décrites ;
- Tigecycline, Tygacil® (dose initiale de 100 mg suivie d'une dose de 50 mg toutes les 12 heures).

VII. EVOLUTION

1. Durée moyenne de séjour :

Les infections à GMR sont associées à une durée de séjour plus prolongée. L'estimation de la durée de séjour attribuable à l'infection est le plus souvent basée sur des études cas témoins comparant des infections à *staphylocoque aureus* sensible à la méthicilline à des infections SARM. (Tableau n°XVIII) [119].

Wakefield et al ont trouvé que la durée de séjour était supérieure de 71% dans le groupe SARM versus staphylocoque sensible à la méthicilline [120,121,122].

Dans notre étude la durée moyenne de séjours chez les malades ayant une infection à GMR est de 17 jours $\pm$ 16 avec des extrêmes de 7 et 32 jours .

Tableau XVIII : Augmentation de la durée de séjour attribuable aux infections nosocomiales à bactéries multirésistantes (par comparaison aux souches sensibles) [119]

Auteur	Nature de l'infection	Nombre de jours
Fagon (1993)	Pneumopathie à <i>P.aeruginosa</i> résistant	14
Marty (1993)	Septicémie à <i>staphylococcus aureus</i> méti-R	8
Shay (1995)	Sépticémie à entérocoque résistant à la vancomycine	3,5
Kollef (1995)	Pneumopathies à espèces « résistantes »	14
Harbarth (1998)	Sépticémie à <i>staphylococcus aureus</i> méti-R	7
Abramson (1999)	Septicémie à <i>staphylococcus aureus</i> méti-R	8
Wakefield (1988)	Infection grave à <i>staphylococcus aureus</i> méti-R	8

2. Mortalité :

Les conséquences des infections à GMR sur la surmortalité restent une notion controversée. Il est difficile de distinguer la mortalité due à l'affection, aux pathologies associées, à l'infection à BMR elle-même ou à d'autres événements intercurrents.

Chaix et al ont conduit une étude cas-témoin appariée comparant un groupe de 27 malades ayant acquis une infection à SARM durant leur séjour et un groupe de 27 témoins n'ayant pas développé de colonisation ou d'infection à SARM [122,123]. En ajustant sur les scores de gravité le taux de mortalité en réanimation et à l'hôpital, des malades infectés à SARM était significativement plus élevé que chez les témoins (56% versus 22% et 67% versus 30%, respectivement).

Romero-Vivas et al ont comparé le pronostic lié à la survenue d'une bactériémie à *S. aureus* chez 100 malades infectés par des souches sensibles à la méthicilline et chez 84 malades infectés par des souches résistantes [122,124]. Le pronostic des malades infectés par des SARM était significativement moins bon en termes de mortalité globale (58% versus 32%), mortalité attribuable à l'infection (42% versus 22%) et mortalité liée à une antibiothérapie inadaptée (18/62,29% versus 12/83,14%). Et donc la survenue d'infections à bactéries résistantes était indépendamment associée à une augmentation du risque de décès.

Une étude cas-témoins a mis en évidence une surmortalité au cours des pneumopathies à *P.aeruginosa* ou *Acinetobacter*, comparées aux pneumopathies à autres germes, indépendamment de la gravité des patients à l'admission [125].

Donc, il est clair que les infections à BMR sont responsables d'une mortalité et d'une morbidité au moins équivalente à celles des infections à bactéries sauvages.

Dans notre étude sur les 57 malades présentant une infection à GMR, 22 décès ont été constatés, soit un taux de mortalité de 39%.

En fonction du site infectieux : la mortalité était plus importante au cours des localisations bronchopulmonaires et les bactériémies avec respectivement 52,1% et 55,5% de décès.

VIII. PREVENTION :

La lutte contre les BMR aux antibiotiques s'intègre dans une politique globale de prévention des infections nosocomiales et repose sur des actions menées selon deux axes complémentaires :

- Prévenir la diffusion des bactéries multirésistantes par transmission croisée.
- Réduire la pression de sélection exercée par les antibiotiques sur les BMR.

Ces actions concernent :

- L'identification des parents porteurs de BMR (détection, signalisation, transfert, information au patient),
- Les précautions d'isolement technique et géographique,
- Les mesures complémentaires : dépistage, traitement des réservoirs humains,
- La mise en place du programme : évaluation de la situation épidémiologique et des moyens disponibles, choix, mise en œuvre et évaluation des stratégies.

Deux grands types d'approche sont à considérer quant aux mesures préventives à adopter, aucun des deux n'ayant fait, à l'heure actuelle, la preuve de la supériorité [126,127].

Stratégie verticale :

Elle est beaucoup plus européenne et définit une stratégie de prévention adaptée à un germe particulier en fonction de son mode de transmission et de ses réservoirs naturels. En France, c'est le type d'approche qui est actuellement privilégié [127].

Quel que soit le choix effectué, la mise en place des mesures préventives dans une unité nécessite :

- Une information de l'ensemble du personnel qui doit prendre conscience du problème et comprendre les enjeux ;
 - La rédaction de protocoles de soins écrits, spécifiques au service, rédigés et discutés en commun, où chaque catégorie professionnelle doit pouvoir intervenir ; ces protocoles sont ensuite testés dans l'unité et modifiés éventuellement, pour en améliorer l'observance ;
-

- Une surveillance des résultats sur les taux d'infections à BMR, avec retour rapide des informations pour soutenir la motivation de chacun ;
- Un soutien des autorités financières et administratives pour obtenir le matériel et les conditions de travail indispensables au respect du protocole [128].

Stratégie horizontale :

Elle est surtout développée aux Etats-Unis [127,129] et repose sur des mesures systématiques, applicables pour tout patient, et visant à protéger les mains du personnel contre la contamination par des bactéries pathogènes et contre le risque de transmission virale d'origine sanguine ou humorale. Cette approche repose sur le lavage des mains et le port de gants. Elle a l'avantage de la simplicité et évite les coûts du dépistage, puisque tout patient est considéré à risque. Ses inconvénients sont la charge de travail induite, les coûts et une observance très partielle.

1. Prévention de la transmission croisée

La prévention de la diffusion par transmission croisée des bactéries multirésistantes repose sur deux types de mesures [130,21] : l'identification précoce des patients porteurs et l'isolement des patients porteurs. Dans certains cas, ces mesures peuvent être complétées par le traitement de certains réservoirs des BMR.

1.1. L'identification des patients porteurs de BMR :

L'identification des porteurs permet de mettre en œuvre les mesures d'isolement. Les patients porteurs sont ceux déjà connus comme porteurs précédemment (signalés dès l'admission) [131,127] et ceux pour lesquels une BMR est mise en évidence soit dans les prélèvements cliniques soit dans des prélèvements à visée de dépistage. Cette identification comprend :

a- Détection des patients porteurs :

C'est une étape indispensable pour connaître les réservoirs et appliquer précocement les mesures d'isolement. En effet, parmi les porteurs de BMR, seuls 30 à 50% vont s'infecter [127].

Le SARM est trouvé principalement au niveau des cavités nasales, de la peau et des plaies. La sensibilité de l'écouvillonnage nasal est de 80% ; elle passe à 90% en cas d'écouvillonnage nasal et périnéal [132,127]. Les EBLSE et principalement les *klebsiella* multirésistants, sont observées au niveau du tube digestif et sont détectées par écouvillonnage rectal [133,127]. Pour les autres BMR (*Acinetobacter*, *Pseudomonas*), les réservoirs varient : oropharynx, bronches, peau, suivant les pathologies des patients.

Pour les SARM et les *klebsiella* multirésistants, un écouvillonnage à l'admission est indispensable pour détecter les cas importés ; ensuite, une surveillance hebdomadaire est recommandée [134–127]. Ce dépistage doit être systématique pour tout patient dans un contexte épidémique. En dehors de ce contexte (cas sporadiques), il est envisageable de la limiter soit aux patients hospitalisés en même temps qu'un patient colonisé ou infecté, pour détecter une éventuelle transmission croisée ; soit aux patients à risque à l'admission : transfert d'un autre service ou d'un autre hôpital, hospitalisation antérieure (trois dernières années), hospitalisation en long et moyen séjour.

Ce dépistage des porteurs n'a d'intérêt que si la réponse du laboratoire est rapide. Une notification rapide et claire par le laboratoire permet de faire connaître à l'équipe soignante les patients porteurs de BMR. La notification repose sur :

- Le contact personnalisé entre le biologiste et l'équipe soignante,
- La mention du caractère multirésistant de la bactérie sur la feuille de résultats (tampon ou étiquette).

b- Signalisation de patients 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 [134].

Cette signalisation doit être figurée à l'entrée de la chambre, dans les dossiers médicaux et de soins infirmiers, 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. La signalisation figurant sur un support ad hoc permet,

également, d'informer les équipes des services médicotechniques prenant en charge, de manière temporaire, les patients porteurs de BMR (ex : radiologie...).

1.2. 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 :

a- Hygiène des mains :

Les germes multirésistants colonisent les mains de personnel soignant et sont à l'origine d'infection nosocomiale [135,30].

L'échelle de Fulkerson hiérarchise le risque de contamination des mains en fonction du type d'activité [136,30]. Dans un travail récent Pittet et al. ont bien démontré que l'intensité de cette contamination augmente avec le temps de contact avec le patient, le type de contact, l'absence d'utilisation d'un antiseptique lors des actions d'hygiène des mains et le non port de gants [137,30].

Le lavage des mains doit être systématique au moins en entrant et en sortant de la chambre du patient ; il se pratique dans la chambre, ce qui suppose que chaque chambre soit équipée d'un lavabo dévolu uniquement à cet usage, de distributeurs de savon, d'alcool et d'essuie-mains à usage unique.

Le lavage antiseptique des mains est effectué à l'aide d'un savon antiseptique (chlorhexidine ou polyvidone iodée), la désinfection des mains, non souillées, avec une solution hydro-alcoolique pour friction, selon des indications et des modalités clairement déterminées [138], constitue une alternative au lavage des mains. Elle permet une désinfection rapide des mains et augmente considérablement la compliance du personnel à la désinfection/lavage des mains [21]. Les solutions (ou gels) hydro-alcooliques doivent être utilisé(e)s sur des mains sèches et non talquées. Les mains doivent être sèches et non collantes après la friction avec une solution (ou un gel) hydro-alcoolique.

Dans tous les cas, ce lavage doit durer au minimum une minute et intéresser les mains et les poignets [127].

L'introduction des solutés hydro alcooliques dans un service de réanimation, a amélioré de façon significative l'observance aux règles d'hygiène des mains de 42,4% à 60,9% [139]. Cette augmentation est équivalente chez les infirmières (42,3% à 66,9%) les médecins senior (37,2% à 55,5%) et les médecins junior (46,9% à 59,1%). Ces résultats favorables ont été confirmés par d'autres études [139,140].

b- Le port de gants non stériles à usage unique :

Il vise à limiter la contamination massive des mains lors des soins. Le port de gants s'impose lors de tous les contacts particulièrement contaminants avec le patient porteur, et dans certains cas, avec son environnement immédiat [136]. Ces gants doivent être retirés et jetés dans la chambre dès l'accomplissement du soin contaminant. L'utilisation de gants ne dispense en aucun cas du lavage des mains après le contact. Des épidémies de BMR ont été reliées au non respect du changement de gants entre patients [141-30].

L'utilisation de gants stériles est réservée à la réalisation des procédures invasives nécessitant une asepsie chirurgicale.

c- Le port de tablier ou surblouse :

Les germes multirésistants contaminent la tenue de travail du personnel lors des contacts avec les patients porteurs [30]. Pour limiter le risque d'acquisition de BMR par transmission croisée, le port de surblouse ou de tablier lors de soins particulièrement contaminants ou exposant à un contact large avec le patient (ex : certains examens médicaux, kinésithérapie, réfection du lit, toilette...) est actuellement recommandé [136].

Deux études effectuées en situation endémique ne démontrent pas d'effet bénéfique du port de la blouse [142,143]. Dans une troisième étude, l'adjonction de la blouse permet de contrôler une situation épidémique à entérocoque résistant à la vancomycine non maîtrisée par l'isolement géographique et le port de gants [144].

d- Le port de masque :

Le port de masque est indispensable pour les soins réalisés chez les malades fortement disséminateurs de BMR à partir des voies aériennes supérieures. Le port de lunettes de protection est recommandé lors des aspirations trachéales ou en cas de projection liquidienne ; il s'agit là d'une mesure destinée à protéger le personnel plutôt qu'à interrompre la transmission croisée.

e- L'utilisation de matériel individuel pour chaque patient concerné :

Thermomètres, stéthoscopes, brassards à tension, oxymètre, bassin, urinoir. Ce matériel doit être soigneusement nettoyé et décontaminé lorsqu'il sort de la chambre (eau savonneuse puis eau de Javel et/ou décontaminant de surface).

En réanimation, les dispositifs médicaux et autres matériels [30] peuvent servir de réservoirs de BMR. En pratique clinique *staphylocoque aureus* résistant à la méthicilline, entérocoque résistant à la vancomycine et des bacilles à gram négatif multirésistants ont été isolés sur des lames de laryngoscope, sur des sondes d'échographie, dans des gels d'échographie et sur les membranes de stéthoscope [30]. Le rôle de la contamination des dispositifs médicaux dans la transmission croisée est objectivé. La mauvaise désinfection des lames de laryngoscopes après utilisation a été reliée à la survenue d'infections sévères à *P.aeruginosa* en réanimation pédiatrique [145]. *Klebsiella pneumoniae* productrice de BLSE a été conjointement isolée dans des gels d'échographie et comme agent étiologique d'infection nosocomiale en obstétrique [30]. La désinfection alcoolique des membranes de stéthoscopes peut permettre de réduire significativement leur contamination [30].

f- La gestion rigoureuse des excréta et déchets :

Ces déchets doivent être gardés dans la chambre jusqu'à leur évacuation rapide selon la filière réglementaire habituelle.

Pour certaines BMR, l'environnement immédiat des patients porteurs peut être contaminé et nécessite un nettoyage et une désinfection adaptés : points d'eau pour *P.aeruginosa* résistant, surface pour *A.baumannii* résistant.

g- La hiérarchisation des soins :

Les soins médicaux et paramédicaux doivent toujours commencer par les patients indemnes et se terminer par les patients porteurs de BMR. Chez ceux-ci, les soins non contaminants doivent précéder les soins contaminants ; ces derniers s'effectuent obligatoirement avec une paire de gants et sont immédiatement suivis d'un lavage antiseptique des mains, après le retrait de la paire de gants.

h- L'organisation du service :

Doit être conçue pour faciliter l'application des mesures d'isolement technique : signalisation, équipement, organisation du travail notamment pour éviter l'interruption des soins. Pour être acceptées, les mesures d'isolement technique doivent être expliquées au patient et à son entourage.

1.3. Isolement géographique : [127-146]

Il repose sur l'hospitalisation en chambre individuelle des patients fortement disséminateurs de BMR. Tout le matériel nécessaire aux soins du malade doit être présent dans la chambre et réservé à ce seul malade. Les allées et venues dans cette chambre doivent être réduites au maximum. Tout matériel ou déchet sortant de la chambre doit être décontaminé ou isolé dans un conditionnement étanche dans la chambre elle-même. Au mieux, un personnel spécifique s'occupe du patient, ce qui, en pratique, n'est jamais réalisable. A la sortie du patient, la chambre doit faire l'objet d'un ménage et d'une décontamination renforcée, chaque surface étant soigneusement nettoyée, puis décontaminée.

Lorsque plusieurs cas sont présents dans l'unité, et que le nombre de chambres individuelles est insuffisant, on peut regrouper les malades porteurs de BMR dans une même chambre ou dans une partie de l'unité (sectorisation). Il est alors plus facile d'affecter un personnel spécifique pour les soins de ces patients.

1.4. La chimiodécontamination :

Dans une stratégie de maîtrise des infections hospitalières à BMR, la chimiodécontamination antibiotique des réservoirs humains vise à réduire, voir à éradiquer, la colonisation par certaines BMR préalablement identifiés, par l'administration de molécules topiques et faiblement absorbées au niveau systémique. Ses indications demeurent mal précisées. En l'état actuel des connaissances, elle ne représente qu'un complément, limité dans le temps, au renforcement indispensable des mesures d'isolement technique, géographique et à l'adéquation du ratio personnel-patient [147].

Cette décontamination peut être « prophylactique », s'appliquant à tous les patients de l'unité pour prévenir leur colonisation, ou plutôt « curative », administrée uniquement aux patients porteurs de BMR [134].

Pour les entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu, la chimiodécontamination digestive a pu contribuer au contrôle de situations épidémiques par l'association de deux des trois topiques suivants : aminoglycosides, polymyxine B, érythromycine base. Il est proposé, en présence d'un ou quelques cas de colonisation digestive, une chimiodécontamination ciblée sur les seuls patients colonisés à les EBBLSE. La chimiodécontamination éventuelle sera poursuivie, en cas d'efficacité, jusqu'au troisième écouvillonnage rectal négatif. En cas d'endémie dans une unité, aucune chimiodécontamination n'est proposé [127,147].

Pour les SARM, la chimiodécontamination nasale doit être associée à une décontamination cutanée aux antiseptiques. Il est proposé de décontaminé tous les patients colonisés et/ou infectés, quelle que soit la situation épidémiologique de l'unité. Aucune étude en réanimation n'a réussi à démontrer l'efficacité réelle de cette mesure [148]. La décontamination prophylactique des patients colonisés est théoriquement justifiée dans les situations épidémiologiques, mais paraît techniquement irréaliste en raison de l'accroissement de la charge de soins induite. La mupirocine nasale à 2% (applications biquotidiennes pendant 5 à 7 jours), associée à la toilette cutanée corporelle totale à la chlorhexidine [134] est la méthode de choix pour éradiquer une colonisation par SARM ; toutefois, son utilisation prolongée expose à une

résistance secondaire à ce produit. En situation épidémique non contrôlée par le renforcement des mesures préalablement citées, le dépistage et la confirmation d'une dissémination clonale à partir du personnel soignant, par typage moléculaire, justifie une chimiodécontamination du personnel concerné [134].

Pour les autres bactéries multirésistantes, aucune recommandation n'est formulée actuellement [148].

2. Bon usage des antibiotiques :

Les prescriptions des antibiotiques en réanimation doivent tenir compte de l'effet thérapeutique, de leur conséquence économique, et de leurs effets sur l'écosystème. Il a été bien démontré que l'utilisation des antibiotiques joue un rôle important dans l'émergence et la diffusion des BMR. Une politique raisonnée de l'antibiothérapie semble essentielle pour réduire l'incidence des BMR.

Une telle politique a été mise en place aux Pays-Bas et dans les pays scandinaves depuis les années 80 et a été reconnue comme l'une des causes principales du quasi disparition des *staphylocoques aureus* résistant à la méthicilline dans ces pays. La restriction au strict minimum de l'utilisation des fluoroquinolones a été instaurée au centre hospitalier de Caen et a entraîné une réduction de l'incidence des infections à BMR (Leclercq, 2004). La libération secondaire de la prescription de fluoroquinolones s'est accompagnée d'une réascension de l'incidence des infections à BMR [149].

2.1. Recommandations d'utilisation des antibiotiques :

Pour être potentiellement efficace, toute antibiothérapie curative se doit d'une part, d'être active à l'encontre du ou des pathogène(s) causale(s) (contraintes microbiologiques) et d'autre part, d'être correctement choisie et correctement administrée (contraintes pharmacologiques : respect des doses, voie d'administration appropriée, respect des intervalles d'administrations, diffusion correcte au sein du site infecté...). Toute erreur concernant ces contraintes aboutit à l'inadéquation, au sens large, du traitement [46].

a- Choix d'antibiothérapie initiale :

Le traitement initial est instauré en fonction :

- De la (les) bactérie(s) habituellement en cause dans le type d'infection observée, évoquée(s) sur
 - ❖ La nature et le siège du foyer infectieux, la notion de porte d'entrée,
 - ❖ l'âge, une immunodépression, une pathologie sous-jacente chronique,
 - ❖ le résultat d'examen microscopique...
- Des éléments cliniques disponibles : du foyer infectieux, pour choisir un antibiotique dont la diffusion est adaptée au site de l'infection, du terrain, susceptible de modifier la pharmacologie et la tolérance (âge, pathologie rénale ou hépatique...).
- Des recommandations de prescription, qui intègrent les données sur la nature et la sensibilité des germes présumés ainsi que l'épidémiologie générale et locale [150–151].
- Assurer un traitement initial efficace comporte :
 - Connaître l'épidémiologie microbienne correspondant au type d'infection à traiter
 - Disposer de données statistiques de résistance (régionales et locales) pour ces germes.
 - Faire des prélèvements microbiologiques d'orientation.
 - S'informer des antibiotiques préalablement administrés au patient (y compris prophylactiques)
- Demander l'avis d'un expert dans les cas difficiles.

b- Association des antibiotiques :

La monothérapie suffit pour traiter la plupart des infections courantes. Les associations ont trois objectifs : [151]

- limiter l'émergence de mutants résistants pour certains couples bactéries–antibiotiques :
 - ❖ S.aureus et fluoroquinolones, rifampicine, fosfomycine, acide fusidique
 - ❖ P.aeruginosa et β -lactamines ou fluoroquinolones
 - ❖ Enterobacter, Serratia et céphalosporines de 3^{ème} génération.
-

❖ Entérobactéries et fluoroquinolones en cas de résistance à l'acide nalidixique

– obtenir un effet synergique dans certaines situations où il est nécessaire d'augmenter la bactéricidie (infection à bacille gram négatif chez le neutropénique, infection grave à entérocoque...)

– élargir le spectre lorsqu'il y a incertitude sur la nature du germe responsable, en cas d'infection sévère ou de terrain à risque, ou en cas d'infection polymicrobienne lorsqu'elles sont justifiées

Les associations ne sont légitimes que durant les tous premiers jours du traitement.

c- Modalité d'administration :

Il est impératif de respecter les modalités d'administration appropriées pour éviter les sous-dosages :

❖ En respectant les posologies recommandées.

❖ En utilisant les posologies maximales d'emblée dans les infections graves.

❖ En pratiquant des dosages d'antibiotiques pour adapter la posologie (pic d'aminosides, résiduelle de glycopeptides) car le sous-dosage limite l'activité du traitement et favorise l'émergence de résistances, et vérifier l'absence de toxicité (résiduelles d'aminosides et de glycopeptides chez l'insuffisant rénal,...).

d- Arrêt de traitement :

Une antibiothérapie prolongée favorise la sélection de souches résistantes.

L'évaluation systématique à 7 jours permet de décider de l'arrêt du traitement.

2.2. Stratégies d'utilisation des antibiotiques en réanimation :

Les stratégies potentiellement capables de diminuer l'émergence des germes multirésistants en réanimation sont nombreuses. D'après Kollef et Micek [46], elles sont au nombre de sept. Il s'agit ainsi d'éviter l'emploi d'antibiothérapies inutiles (antibiothérapie empirique en l'absence de signes infectieux) et celui de l'usage prophylactique des antibiotiques. En cas de prescription d'une antibiothérapie, il faudra savoir arrêter le traitement, 24 à 48

heures après la disparition des signes infectieux, et éviter les antibiothérapies monomorphes. Des protocoles ou recommandations permettant d'optimiser l'usage approprié des antibiotiques, devront être développés et promus. En cas d'épidémie de germes résistants à certains antibiotiques, une politique de restriction de certains antibiotiques pourra être utile. Enfin, une désescalade antibiotique devra être appliquée dans la mesure du possible.

a- La désescalade antibiotique :

La désescalade antibiotique est l'une des nombreuses stratégies proposées par les experts pour faire face à ces problèmes [46]. Elle consiste, chez les patients développant une infection grave à instaurer très rapidement une antibiothérapie à très large spectre dans le but de couvrir la plupart des pathogènes habituellement responsables de l'infection suspectée. Ce traitement initial devra être rapidement suivi, dans la mesure des possibilités offertes par la documentation microbiologique de l'infection, d'une simplification par une antibiothérapie plus étroite, guidée par l'antibiogramme. Il est également possible de concevoir que l'arrêt d'une antibiothérapie inutilement instaurée, puisse être considéré comme une désescalade.

Cette stratégie permet en théorie d'offrir le maximum de bénéfice individuel en délivrant d'emblée un traitement adéquat, tout en offrant un bénéfice collectif par réduction de la pression de sélection, source de la résistance bactérienne [46].

b- Rotation d'antibiotiques :

La rotation des antibiotiques semble être une approche nouvelle susceptible d'être efficace dans le but de diminuer l'incidence des infections nosocomiales sévères en réanimation, notamment celles dues aux bactéries à gram négatif multirésistantes. Il s'agit de limiter la prescription d'un antibiotique ou d'une classe d'antibiotiques, puis de la réintroduire « un temps » plus tard. L'objectif principal de la rotation est la diminution d'une résistance à un antibiotique ou au moins à la rendre stable, durant la période où il est non prescrit. Les différentes classes d'antibiotiques peuvent être utilisées en alternance durant une période prédéfinie, ou bien prescrites sans ordres avec rotation sans période définie [149].

La première équipe aux Etats Unis à avoir utilisé cette stratégie est celle de Gerding et al. [149,152]. La rotation effectuée était celles de gentamicine et d'amikacine. Cette rotation avait été introduite alors qu'apparaissait une résistance élevée des bacilles à gram négatif à la gentamicine. Les auteurs avaient utilisés des cycles de prescription de 12 à 51 mois. La résistance à la gentamicine fut significativement réduite lors de la période d'utilisation d'amikacine. Les réintroductions secondaires de gentamicine ne faisaient plus apparaître de résistance à cet antibiotique.

Kollef et al. ont proposé un protocole de prescription d'antibiotiques dans un service de chirurgie cardiaque devant l'émergence de Pseudomonas et de Klebsiella résistantes aux céphalosporines de troisième génération [149,153]. Une première période de six mois durant laquelle ceftazidime fut prescrite dans le cadre du traitement empirique de pneumopathies nosocomiales, fut suivie d'une deuxième période de six mois, où la ciprofloxacine fut utilisée. L'incidence des pneumopathies nosocomiales fut significativement réduite entre les deux périodes, avec une incidence plus faible de pneumopathies dues à des bacilles à gram négatif résistants.

Kollef et al. ont proposé une étude unicentrique prospective de cycle de prescription d'antibiothérapie empirique [149,154]. Ainsi, trois périodes consécutives d'environ 6mois chacune ont été analysées. Ceftazidime était l'antibiotique de choix durant la première période. Cette première période était considérée comme la période de base. Ciprofloxacine et céfépime étaient respectivement l'antibiothérapie de choix durant la deuxième et la troisième période. Ces deux derniers cycles étaient comparés au premier. L'étude a été réalisée sur plus de 3500 patients consécutifs de réanimation chirurgicale et médicale. Grâce au cycle de prescription utilisé, les auteurs ont pu réduire le nombre d'antibiothérapie empirique inadaptée, et la mortalité hospitalière.

c- Utilisation d'un protocole écrit :

L'équipe kollef a très récemment rapporté les résultats d'une étude visant à respecter sérieusement un protocole de prescription d'antibiotiques et son impact positif sur la réduction

de prescription inadaptée lors d'infections nosocomiales et sur la durée totale du traitement antibiotique [149,155].

Raymond et al. ont étudié l'impact d'un schéma de prescription d'antibiothérapie empirique prédéterminé [149,156]. Les auteurs ont réalisé une étude unicentrique descriptive avant-après, d'une période de deux fois un an. Durant la première période, aucun protocole n'était mis en place. Il s'agissait de la période de base. L'étude a révélé une réduction de l'incidence des infections dues aux cocci à gram positif résistants (7,8 infections /100 admissions vs 14,6 infections/100 admissions, $p<0,0001$). Les infections dues aux bacilles à gram négatif résistants ont été aussi significativement réduites (2,5 infections/100 admissions vs 7,7 infections/100admissions, $p<0,0001$). Cette stratégie s'est également accompagnée d'un bénéfice en terme de mortalité en réanimation due à une infection : 2,9 décès/100 admissions vs 9,6 décès/100 admission, $p<0,0001$.

3. Evaluation et surveillance des stratégies de prévention :

3.1. Evaluation de la situation épidémiologique et des moyens dispensables :

a- Evaluation de la situation épidémiologique

Repose sur les indicateurs suivant [21,24] :

- ❖ Le pourcentage de BMR Au sein de l'espèce bactérienne, parmi les souches isolées de prélèvements à visée diagnostique. C'est un indicateur accessible au laboratoire, simple et indispensable, mais il ne donne pas d'informations sur la fréquence des événements et doit donc être complété par un ou plusieurs autres indicateurs.
 - ❖ Le nombre de patients porteurs de BMR à partir des prélèvements à visée diagnostique. C'est un indicateur simple, accessible au laboratoire. Ce nombre est bien sûr beaucoup plus informatif lorsqu'il est rapporté au nombre de patients admis ou au nombre de journées d'hospitalisation durant la période, ce qui permet de calculer l'incidence.
 - ❖ Le nombre et l'incidence des patients infectés à BMR, reflet des conséquences de la situation épidémique en terme de morbidité. C'est un indicateur plus
-

difficile à calculer car il nécessite une enquête sur chaque patient ayant un prélèvement à visée diagnostique positif à BMR et l'application de critères d'infection [21,35].

- ❖ Le nombre et l'incidence des patients admis porteurs de BMR et de patients ayant acquis une BMR à l'hôpital ou dans un service particulier. Il s'agit d'un reflet de l'ampleur de la transmission des BMR et constitue donc un bon indicateur de l'efficacité des actions entreprises.

- ❖ Il est enfin recommandé de surveiller l'évolution de la résistance aux antibiotiques encore actifs sur les BMR car ils constituent les ultimes ressources thérapeutiques (ex : glycopeptides pour SARM, imipénème pour *Enterobacter* sp et *Acinetobacter* sp).

b- Evaluation des moyens disponibles :

Se fait avant la mise en place du programme, en collaboration avec la direction de l'hôpital.
Elle porte sur : [21]

- ❖ l'équipement des chambres en points d'eau et en matériel destiné au lavage des mains,
- ❖ la possibilité d'isolement en chambre individuelle ou de regroupement de patients porteurs,
- ❖ la disponibilité en matériel nécessaire à l'isolement technique,
- ❖ les moyens d'effectuer le dépistage des patients porteurs et leur signalisation, l'adéquation du personnel soignant à la charge en soins des unités,
- ❖ l'identification, dans chaque service, de personnel en charge de coordonner la mise en place des stratégies (référents médicaux et paramédicaux en hygiène).

3.2. Surveillance des BMR :

Une évaluation régulière des résultats obtenus et de l'observance des mesures préventives est nécessaire pour ajuster les actions entreprises et informer le personnel. Le programme d'évaluation permet [21] :

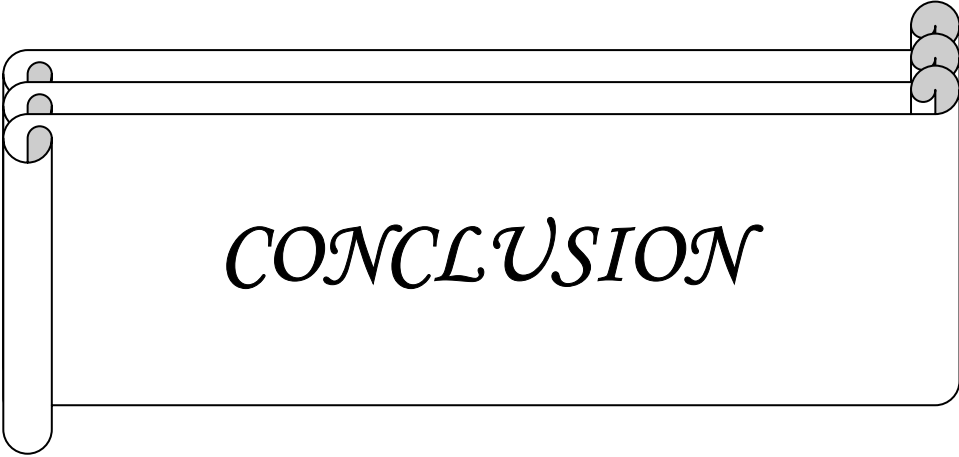
- ❖ de mesurer l'évolution de l'incidence des BMR,
-

- ❖ de mesurer l'application des mesures préventives,
- ❖ d'informer le personnel soignant afin de soutenir sa motivation.

La surveillance des BMR doit être prospective, réalisée pour l'ensemble de l'hôpital et pour chaque service ayant mis en œuvre un programme de lutte.

La surveillance de l'application des mesures préventives porte en priorité sur l'approvisionnement en consommable, la signalisation et l'isolement, le lavage des mains et l'organisation des soins.

Rapport-Gratuit.com



CONCLUSION

Le problème de la résistance est un phénomène qui touche tous les services hospitaliers mais à des degrés variables, selon que l'hôpital met en œuvre ou non des mesures de surveillance, d'hygiène et de prescription d'antibiotique. Il faut donc pour chaque service définir une stratégie basée sur les données épidémiologiques locales.

Le taux assez élevé des bactéries multirésistantes et leur évolution sans cesse croissante montrent que les efforts déployés pour lutter contre l'infection nosocomiale à bactéries multirésistantes doivent être maintenus voire soutenus dans nos hôpitaux, en particulier dans les services de réanimation.

La maîtrise de la prescription des antibiotiques, l'application des règles élémentaires d'hygiène hospitalière, le dépistage des patients porteurs de bactéries multirésistantes ainsi que le recours aux précautions standard d'isolement technique et géographique sont autant de stratégies à mettre en œuvre pour limiter la dissémination de ces souches.



Résumé

Les Services de réanimation « épicerie de la résistance aux antibiotiques », sont et resteront le lieu où les infections à bactéries multirésistantes sont les plus fréquentes, malgré les mesures de prévention en vigueur. Le présent travail est une étude rétrospective d'une durée de 2 années (Janvier 2007-Décembre 2008) réalisée dans le service de réanimation de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, qui se propose d'analyser l'épidémiologie des bactéries multirésistantes, d'étudier les différentes localisations infectieuses, le profil de résistance des germes incriminés et les problèmes thérapeutiques qui en découlent. Parmi les patients hospitalisés pendant la période de l'étude, 57 patients soit 8% ont développé une infection à germes multirésistants. L'âge moyen des patients était de 52,5 ans. Les bactéries multirésistantes isolées sont dominées par les *Acinetobacter baumannii* résistants à l'imipénème (45,6%), suivi des *entérobactéries* productrices de bêtalactamase à spectre élargi (38,6%), du *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la céftazidime (10,5%) et enfin du *Staphylococcus aureus* résistant à la méticiline (5,3%). Les localisations infectieuses sont représentées par les pneumopathies (31%), les infections urinaires (24%), les bactériémies (15%), les pleurésies (8%), ISO (12%), les infections du cathéter (5%) et les méningites (5%). Le traitement antibiotique a été adapté à chaque cas. Tous les malades ont reçu au moins une bithérapie. Les problèmes sont surtout rencontrés avec l'*Acinétobacter baumannii* multirésistant. Dans ce cas une triple association (imipénème+amikacine+colistine) a été tentée parfois avec succès. La mortalité globale était de l'ordre de 39% des cas. Les Germes multirésistants représentent un problème préoccupant soulignant la nécessité de l'application des mesures d'hygiène et la prescription rationnelle des antibiotiques.

Mots-clés Infections – Germes multirésistants – Réanimation.

Abstract

Services resuscitation "epicenter of resistance to antibiotics" are and will remain the place where multiresistant infections are more frequent, despite the preventive measures in force. This work is a retrospective study lasting 2 years (January 2007–December 2008) performed in the intensive care unit of the Avicenna military hospital of Marrakech, which aims to analyze the epidemiology of multiresistant, d 'explore different sites of infection, the resistance profile of the incriminated bacteria and therapeutic problems arising. During the study period, 57 patients or 8% developed infection multiresistant. The average age of patients was 52.5 ± 12.54 years. Drug-resistant bacteria isolated were dominated by *acinetobacter baumannii* resistant to imipenem (45.6%), followed by *enterobacteria* producing betalactamase with extended spectrum (38.6%) of *pseudomonas aeruginosa* resistant to ceftazidime (10, 5%) and *staphylococcus aureus* resistant to methicillin (5.3%). The locations are represented by infectious pneumonia (31%), urinary tract infections (24%), bacteremia (15%), pleurisy (8%), the surgical site infections (12%), infections of the catheter (5%) and meningitis (5%). Antibiotic treatment was adapted to each case. All patients received at least one combination. The problems are mainly encountered with multidrug-resistant *acinetobacter baumannii*. In this case a triple combination (imipenem, amikacin and colistin) has been attempted with some success. The overall mortality was about 39% of cases. The multiresistant organisms represent a serious problem stressing the need for the application of hygiene measures and the rational prescription of antibiotics.

Keywords Infections – Multiresistant germs – Resuscitation

ملخص

"

"

.

(2007 - 2008)

%8

57

.

.

12.54 ± 52.5

.

(%45.6)

(%10.5)

(%38.6)

(%31)

.(%5.3)

(%12)

(%8)

(%15)

(%24)

.

.(%5)

(%5)

.

.

.

()

.

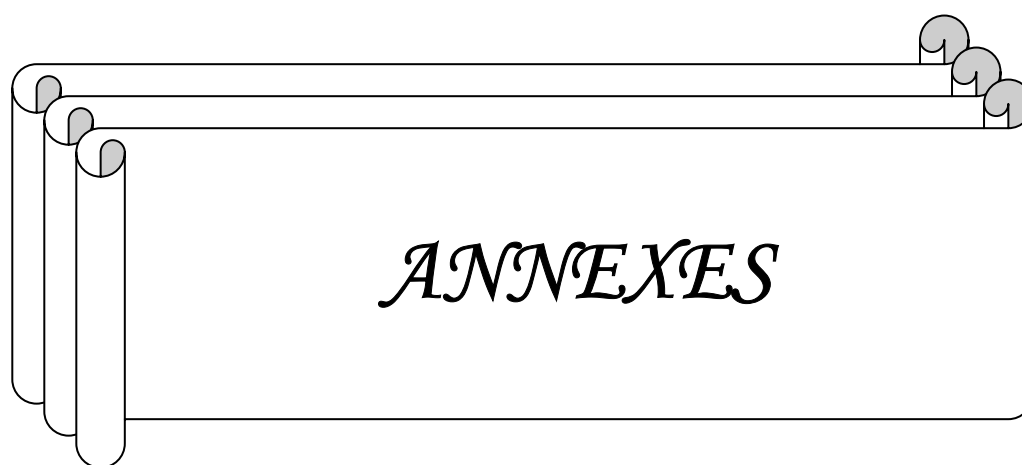
%39

.

.

-

-



ANNEXE 1 : FICHE D'EXPLOITATION

Infections à germes multirésistants en réanimation

I- Identité :

- Nom :
- Prénom :
- Age :
- Sexe :

II- ATCDS pathologiques :

- | | | |
|---|--------------------------------|------------------------------|
| - Cardiopathie : | + oui ☐ | non ☐ |
| - Diabète : | + oui ☐ | non ☐ |
| - Insuffisance rénale chronique : | + oui ☐ | non ☐ |
| - Insuffisance respiratoire chronique : | + oui ☐ | non ☐ |
| - Corticothérapie : | + oui ☐ | non ☐ |
| - Dénutrition : | + oui ☐ | non ☐ |

III- Service d'origine :

IV- Date d'admission :

V- Motif d'admission :

VI- Procédures de soins :

- | | | |
|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| - Cathéters veineux centraux | + oui ☐ | non ☐ |
| - Ventilation mécanique | + oui ☐ | non ☐ |
| - Sonde urinaire | + oui ☐ | non ☐ |
| - Alimentation parentérale | + oui ☐ | non ☐ |
| - Sédation | + oui ☐ | non ☐ |
-

VIII– Signes clinico–biologiques de l’infection à germes multirésistants:

- Température :
- GB :
- PNN :
- CRP :

IX– Score de gravité à l’admission :

- IGS II :

X– prélèvement bactériologique :

- Nature :
 - ECBU
 - Prélèvement bronchique :
 - Hémoculture :
 - Prélèvement de pus :
- Nombre :
 - germes isolés :
 - mono–bactérien
 - poly – microbien
- Profil de résistance :

XI. Gravité de l’infection à GMR

- Sepsis sévère :
- Choc septique :
- Défaillance viscérale : Hémodynamique : ☐ Respiratoire : ☐

XII. Infections :

- Nature de l’infection :
 - Communautaire : ☐
 - Nosocomiale : ☐
-

- Délai entre admission–infection à GMR
- site de l'infection :

XIII. CAT :

- Antibiothérapie :
 - molécule :
 - dose :
 - voie d'administration :
 - durée :
 - délai entre antibiothérapie initiale–infection à GMR :
- signalisation des porteurs : oui ☐ non ☐
- isolement géographique : oui ☐ non ☐
- isolement technique : oui ☐ non ☐

XIV. Evolution :

- Guérison :
 - o Clinique :
 - o Bactériologique :
 - Persistance ou rechute : oui ☐ non ☐
 - Décès : oui ☐ non ☐
 - Durée de séjour :
-

ANNEXE II : CLASSIFICATION DE MAC CABE

0 : Absence de maladies sous jacentes affectant le pronostic vital

1 : Maladies sous jacentes mettant en jeu le pronostic vital sur un délai de 5 ans.

Par exemple : insuffisance cardiaque stade III de la NYHA, un cancer non métastaté, une hémodialyse chronique, une insuffisance respiratoire chronique, une hypertension d'organe, un SIDA stade IV A, B ou C.

2 : Maladies sous jacente estimées fatales en 1 ans. Par exemple : une insuffisance cardiaque stade IV de la NYHA, une insuffisance respiratoire chronique ayant nécessité une ventilation assistée, une leucémie aigue, un cancer métastaté, une encéphalite à VIH, un SIDA stade IV C ou D.

ANNEXE III : IGSII (INDICE DE GRAVITE SIMPLIFIE)

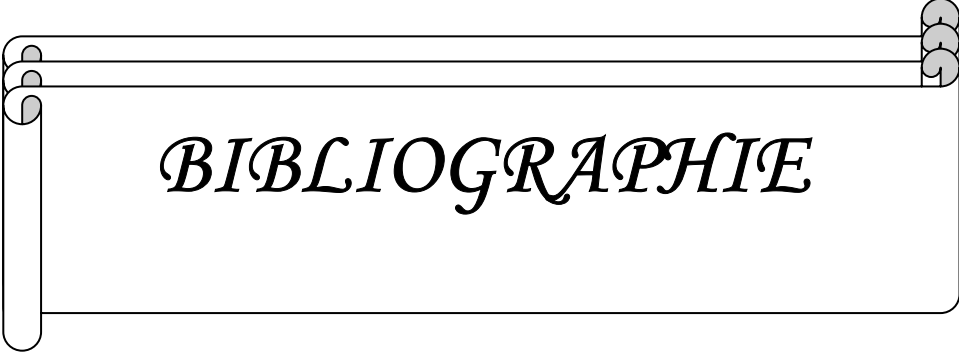
VARIABLES/POINTS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	15	16	17	18	26
Age (ans)	<40		40-69					40-59					60-69		70-74	75-79		>80	
Fréquence cardiaque (bat/min)	70-119		>200		120-154			>160				40							
PAS (mmHg)	100-199					70-99								<70					
Température °C	<39			>39															
PaO ₂ /FIO ₂ (seulement ventilation artificielle)							>200			100-199		100							
Diurèse (ml/Jour)	>1000				500-999								<500						
Urée (l)	<0,60						0,60-1,79				>1,79								
Globules blancs (10 ⁹ /mm ³)	10-19,9		>20																
Kallémie (mEq/l)	3-4,9			<3 >4,9															
Natrémie (mEq/l)	125-144	>144			<125														
HCO ₃ (mEq/l)	>19		15-19			<91													
Billrubine (mEq/l)	<40				40-59														
Glasgow	14-15					11-13		9-10				8							<6

Maladies chroniques : cancer métastatique= 9 points, maladies hématologiques=10 points

Type d'admission : chirurgie programmée=0 points, médicale=6points, chirurgie urgente=8 points

IGS II=Somme des points





BIBLIOGRAPHIE

1. Auboyer C.

Infections urinaires en réanimation : diagnostic et traitement
Méd Mal Infect 2003;33:474-482.

2-Zegmout A.

Les infections à bactéries multirésistantes en réanimation: incidence, facteurs de risque et facteurs pronostiques.
Thèse doctorat médecine, Rabat; 2008, n°206.

3-Lahsoun M, Boutayeb H, Zerouali K, Belabbes H, El Mdaghri N.

Prévalence et état de sensibilité aux antibiotiques d'*Acinetobacter baumannii* dans un CHU marocain.
Méd Mal Infect 2007;37:828-831.

4. SRLF and SFAR

Prévention des infections nosocomiales en réanimation (transmission croisée et nouveau-né exclus).
Ann Fr Anesth Réanim 2009;28:912-920.

5. KEITA-PERSE O.

Bactériémie, septicémie.
CCLIN Sud-Est 2004.

6. SRLF and SFAR

Conférence de consensus commune : prise en charge hémodynamique du sepsis sévère (nouveau-né exclu).
Réanimation 2006;15:1-3.

7. Stahl JP

Epidémiologie, contrôle et traitements des résistances aux antibiotiques : compte rendu du 45^{ème} congrès ICAAC, Washington 2005.
Méd Mal Infect 2006;35:290-296.

8. Mattner F, Mattner C, Zhang I, Gastmeier P.

Knowledge of nosocomial infections and multi-resistant bacteria in the general population: results of a street interview.
J Hosp Infect 2005;62:524-525.

9. Carlet J, Benali A.

Existe-t-il une alternative aux glycopeptides pour le traitement des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline?
Réanimation 2006;15:176-179.

10. D. Lepelletier.

Staphylococcus aureus résistant à la méticilline : incidence, facteurs de risque de colonisation et intérêt du dépistage systématique en unité de soins intensifs et réanimation.

Ann Fr Anesth Réanim 25 (2006) 626-632.

11. GARNIER P.

Politique vis à vis des BMR. Réflexions générales.

Journée Régionale de Formation Réseau des Hygiénistes du CENTRE 2009.

12. Forestiera E, Rémya V, Mohseni-Zadeha M, Lesensb O, Jauhlacc B, Christmanna D, Hansmanna Y.

Bactériémies à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline : aspects épidémiologiques et thérapeutiques récents.

La Revue de médecine interne 2007;28:746-755

13. Blanchardière A, Dargère S, Verdon R.

Infections à *Acinetobacter*, *Moraxella*, *Kingella* et *Eikenella*

Maladies infectieuses EMC 8-017-F-20.

14. Elouannass M, Bajou T, Lemouer AH, Foissaud V, Hervé V, Baaj AJ.

Acinetobacter baumannii : étude de la sensibilité des souches isolées à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V, Rabat, Maroc.

Méd Mal Infet 2003;33:361-364.

15. Aloush V et al.

Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk factor and clinical impact.

Antimicrob Agents chemother 2006;50(1):43-8.

16. Wang CY et al.

Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalised patients: clinical features, risk-factors and outcomes.

Clin Microbiol Infect 2006;12(1):63-8.

17. Thuong M, Arvaniti K, Ruimy R, De la Salmonière P, Scanvic-Hameg A, Lucet JC et al.

Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit.

J Hosp Infect 2003;53:274-82.

18. Rodriguez-Villalobos H, Struelens MJ.

Résistance bactérienne par β -lactamases à spectre étendu : implications pour le réanimateur.

Réanimation 2006;15:205-213.

19. Lucet JC.

Lutte contre les bactéries multirésistantes.

La revue du praticien 1998;48:1541-1546

20. Mainardi JL, Goldstein FW et Gutmann L.

Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques.

Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses, 8-006-N-10, 1996.

21. Ministère français de l'Emploi et de la Solidarité. Comité Technique des Infections Nosocomiales-1999.

Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques.

22. Inter Clin des Hauts Cantons de l'Hérault 2009.

Guide pratique de la maîtrise des bactéries multi résistantes aux antibiotiques.

23. Basseray A et Micoud M.

Infections nosocomiales.

Encycl. Med. Chir, Maladies infectieuses, 8-001-F-10, 2000, 8p.

24. ONEBRA (Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux antibiotiques), Mai 1998

Rapport d'activité du conseil scientifique pour l'année 1997.

25. Réseau microbiologique du C-CLIN Paris-Nord et le groupe des microbiologistes d'Ile-de-France.

Surveillance des bactéries multirésistantes à partir du laboratoire en 1997.

Bulletin du C-CLIN Paris-Nord 1998;11:4-5.

26. Girou E., Pujade G., Legrand P., Cizeau F., Brun-buisson C.

Selective screening of carriers for control of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in high-risk hospital areas with a high level of endemic MRSA.

Clin Infect Dis 1998;27:543-50.

27. Kienlen J.

Infections à pyocyaniques en réanimation.

Conférence d'actualisation 1998:551-567.

28. Craven DE, Kunscher LM, Kilinsky V.

Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation.

Am Rev Respir Dis 1986;133:792-6.

29. Javis WS, Marone WJ.

Predominant pathogens in hospital infections.
J Antimicrob Chemother 1992;29(17):19–24.

30. Traoré O, Souweine B, Leclercq R.

Dans quelles situations instituer des précautions de type « contact » chez les patients porteurs de bactéries multirésistantes ?
Réanimation 2002;11:451–63.

31. Fierobe L, Lucet JC, Decre D, Muller-Serieys C, Deleuze A, Joly-Guillou ML, et al.

An outbreak of imipenem resistant *acinetobacter baumannii* in critically ill surgical patients.
Infect control Hosp Epidemiol 2001;22:35–40.

32. Fierobe L, Lucet JC, Decre D, Muller-Serieys C, Deleuze A, Joly-Guillou ML, Mantz J et Desmont JM.

Risk factors for acquisition for imipenem-resistant *Acinetobacter baumanii* during an outbreak in a surgical intensive care unit.
37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chmotherapy 1997.

33. Soulier A, Barbut F, Ollivier JM, Petit JC, Lienhart A.

Decreased transmission of enterobacteriaceae with extended spectrum betalactamase in intensive care unit by nursing organization.
J Hosp Infect 1995;31:89–97

34. Haley RW, Cushion NB, Tenover FC et al.

Eradication of endemic MRSA infections from a neonatal intensive care unit.
J Infect Dis. 1995;171:614–24.

35. Hôpital propre II.

Rapport d'études : stratégies pour la prévention des infections à bactéries multirésistantes.
Paris 1997.

36. Zogheib E, Dupont H.

Entérobactéries multirésistantes.
Conférences d'actualisation 2005:153–165.

37. Rubin MA, Samore MH.

Antimicrobial Use and Resistance.
Curr Infect Dis Rep 2002;4:491–7.

38. Dworzack DL, Pugsley MP, Sanders CC, et al.

Emergence of resistance in gram-negative bacteria during therapy with expanded-spectrum cephalosporins.

Eur J Clin Microbiol 1987;6:456-9.

39. Jacobson KL, Cohen SH, Inciardi JF, et al.

The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I betalactamase-producing organisms.

Clin Infect Dis 1995;21:1107-13.

40. Rice LB, Echstein EC, DeVente J, et al.

Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center.

Clin Infect Dis 1996;23:118-24.

41. Follath F, Costa E, Thommen A, et al.

Clinical consequences of development of resistance to third generation cephalosporins.

Eur J Clin Microbiol 1987;6:446-50.

42. Veber B.

Réévaluation de l'antibiothérapie probabiliste : faut-il changer une équipe qui gagne ?

Ann Fr Anesth Réanim 2004;23:654-657.

43. Courcol RJ, Pinkas M., Martin GR.

A seven-year survey of antibiotic susceptibility and its relationship with usage.

J Antimicrob Chemother 1989;23:441-51.

44. Ewing S, Torres A, El-Ebiary M, Fabregas N, Hernandez C, Gonzalez J, et al.

Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury.

Am J Respir Crit Care Med 1999;159:188-98.

45. Pedersen G., Schonheyder HC., Steffensen FH., Sorensen HT.

Risk of resistance related to antibiotic use before admission in patients with community-acquired bacteraemia.

J Antimicrob Chemother 1999;43:119-26.

46. Leroy O, Boussekey N, Georges H.

Indication, intérêts et limites de la désescalade antibiotique en réanimation.

Réanimation 2006;15:159-167.

47. Harbarth S, Harris AD, Carmeli Y, Samore MH.

Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and résistance in Gram-negative bacilli.

Clin Infect Dis 2001;33:1462-8.

48. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, Delour P, Lenci H, Roussel-Delvallez M, et al.

First-generation fluoroquinolones use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit.

Crit Care Med 2005;33:283-9.

49. Nseir S, Ader F, Marquette C-H, Durocher A.

Impact de l'utilisation des fluoroquinolones sur l'émergence des bactéries multirésistantes.

Pathol Biol 2005;53:470-475.

50. Kang CL, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim EC, et al.

Clinical epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to broad-spectrum cephalosporin resistance in bloodstream infections caused by enterobacter species.

Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:88-92.

51. Talon D, Lallemand-De-Conto S, Thouverez M, Bertrand XE.

E coli : resistance to quinolones and beta-lactams of clinical strains isolated in the Franche-Comte region of France.

Pathol Biol 2004;52:76-81.

52. Paramythiotou E, Lucet JC, Timsit JF., Vanjak D., Paugam-Burtz C., Trouillet JL., et al.

Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units : role of antibiotics with antipseudomonal activity.

Clin Infect Dis 2004;38:670-7.

53. Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, Giauffret F, Ninin E, Nicolas F, et al.

Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections : microbiological and clinical epidemiology.

Ann Intern Med 1998;129:182-9.

54. Hsu DI, Okamoto MP, Murthy R, Wong-Beringer A.

Fluoroquinolones-resistant *Pseudomonas aeruginosa* : risk factors for acquisition and impact on outcomes.

J Antimicrob Chemother 2005;55:535-41.

55. Rolston KV, Kontoyiannis DP, Yadegarynia D, Raad II.

Non fermentative gram-negative bacilli in cancer patients : increasing frequency of infection and antimicrobial susceptibility of clinical isolates to fluoroquinolones.

Diagn Microbiol Infect Dis 2005;51:215-8.

56. Graffunder EM, Venezia RA.

Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials.
J Antimicrob Chemother 2002;49:999–1005.

57. Crowcroft NS, Ronveaux O, Monnet DL, Mertens R.

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and antimicrobial use in Belgian hospitals.
Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:31–6.

58. Weber SG, Gold HS, Hooper DC, Karchmer AW, Carmeli Y.

Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *staphylococcus aureus* in hospitalized patients.
Emerg Infect Dis 2003;9:1415–22.

59. Jarrige L, Bénadit M, Duthil E, Cayot S, Nicolas F.

Colonisation par bactéries multirésistantes à l'admission en service de réanimation. Méd Mal Infect 2001;31:670–7.

60. Lucet JC, Chastang C, Régnier B.

Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (SARM) : prévalence à l'admission en réanimation et risques de portage.
Réan Urg 1998;7(suppl 1, S055):52–71.

61. Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, et al.

Ceftazidime-résistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center.
Clin Infect Dis 1996;23:118–24.

62. Follath F, Costa E, Thommen A, et al.

Clinical consequences of development of resistance to third generation cephalosporins.
Eur J Clin Microbiol 1987;6.

63. Chow JW, Fine MJ, Shlases DM, et al.

Enterobacter bacteremia : clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy.
Ann Intern Med 1991;115:585–90.

64. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, et al.

Nosocomial outbreak of *klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins.
Ann Intern Med 1993;119:353–8.

65. Scheld WM.,

Maintaining fluoroquinolone class efficacy : review of influencing factors.
Emerg Infect Dis 2003;9:19.

66. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al.

International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia : implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections.
Ann Intern Med 2004;140:26-32.

67. Carlet J, Guibert J.

Infections urinaires nosocomiales : épidémiologie, dépistage, prévention et conduite à tenir.
Rev Prat, Paris 1989;39(14):1386-91.

68. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, et coll.

Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States national nosocomial infections surveillance system.
Am J Med, 1991;91:S185-191.

69. Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA.

Nosocomial infection and fatality in medical surgical intensive care unit patients.
Arch Intern Med 1988;148:148-161.

70. Fekih Hassen M., Ayed S., Ben Sik Ali H., Gharbi R., Marghli S., Elatrous S.

Durée de l'antibiothérapie lors du traitement des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique : comparaison entre sept jours et dix jours. Étude pilote
Ann Fr Anesth Réanim 2009;28:16-23.

71. Gouin F., Velly L.

Épidémiologie des résistances bactériennes et place de l'écologie locale.
Ann Fr Anesth Réanim 2004;23:615-621.

72. Mohammedi I, Denis A., Duperre S., Chapuis F., Ploin D., Petit P.

Facteurs de risque d'infection à *Escherichia coli* résistant à l'amoxicilline-acide clavulanique en réanimation.
Ann Fr Anesth Réanim 2003;22:711-715.

73. Turk M. et Stamm W.

Nosocomial infectious drainage systems.
JAMA 1984;251:747-751.

74. Richard MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP.

Nosocomial infections in medical intensive care unit in the United States.
Crit Care Med 1999;27:887–892.

75. Saïdani M, Boutiba I, Ghozzi R, Kammoun A, Ben Redjeb S.

Profil bactériologique des bactériémies à germes multirésistants à l'hôpital Charles Nicolle de Tunis.
Med Mal Infect 2006;36:163–166.

76. SRLF and SFAR

Risques et maîtrise des infections nosocomiales en réanimation.
Réanimation 2004;34:125–129

77. RICHARD MJ, EDWARD JR, CULVER DH, GAYNES RP.

Nosocomial infections in combined medical – surgical intensive care unit in the United states.
Infect control hosp Epidemiol 2000;21:510–515.

78. VINCENT JL.

Nosocomial infection in adult intensive care units.
The Lancet 2003;361:68–77.

79. BOUDERKA MA, BOUAGGAD A, BELABBAS H, BELBACHIR M, ABASSI O.

Aspect épidémiologique et pronostique des bactériémies nosocomiales en réanimation.
Tunis Med 2002;80(4):188–192.

80. Elouennass M, Sahnoun I, Zrara A, Bajjou T, Elhamzaoui S.

Épidémiologie et profil de sensibilité des isolats d'hémoculture dans un service de réanimation (2002–2005).
Méd Mal Infect 2008;38:18–24.

81. Chadli M, Rtabi N, Alkandry S, Koek J.L., Achour A., Buisson y., Baaj A.

Incidence des infections du site opératoire étude prospective à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed-V de Rabat, Maroc.
Méd Mal Infect 2005;35:218–222.

82. El Rhazi K, Elfakir S, Berraho M, Tachfouti N, Serhier Z, Kanjaa C et Nejjari C.

Prévalence et facteurs de risque des infections nosocomiales au CHU Hassan II de Fès (Maroc).
La Revue de Santé de la Méditerranée orientale 2007:13.

83. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Tolson JS, Hughes JM.

The national nosocomial infections surveillance system. Surgical wound infections rate by wound class, operative procedure, and patient risk index.

Am.J. Med 1991;91(Suppl.3B):1525–1575.

84. Meijer WA, Schmitz PM, Jeekel J.

Meta analysis of randomised, controlled clinical trials of antibiotic prophylaxis in biliary tract surg

JAMA 1990;77:283–290.

85. Platt R., Laleznik D.F, Hopkins C.C

Perioperative prophylaxis for herniorrhaphy and breast surgery.

N. Engl.J.Med, 1990;322:153–160.

86. Levacher S, Baud M, Gorce P, Germain JL, Pourriat JL.

Particularités microbiologiques des infections du site opératoire, hospitalisées en réanimation.

Communications affichées.

R 350 infectiologie 2002.

87. Quincampoix J.C., Mainardi J.L.

Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif.

Réanimation 2001;10:267–75.

88. Fauchère J.L

Bactériofiches.

Techniques en Bactériologie clinique 1997.

89. Elazhari M, Saïle R, Dersi N, Timinouni M, Elmalki A, Bouhali Zriouil S, Hassar M, Zerouali K.

Activité de 16 Antibiotiques vis-à-vis des *Staphylococcus aureus* communautaires à Casablanca (Maroc) et prévalence des souches résistantes à la Méthicilline.

European Journal of Scientific Research 2009;30:128–137.

90. Elhamzaoui S, Benouda A, Allali F, Abouqual R, Elouennass M.

Sensibilité aux antibiotiques des souches de *Staphylococcus aureus* isolées dans deux hôpitaux universitaires à Rabat, Maroc.

Méd Mal Infect 2009;39:891–895.

91. Lavigne JP, Sotto A, Merle C, Jourdan J, Soussy CJ and Sirot D.

Résistance enzymatique d'*Escherichia coli* aux bêta-lactamines et prévalence en clinique.

Pathol Biol 2002;50:388–393.

92. Talon S., De-Conto L., Thouverez M., Bertrand X.

E. coli : résistance aux quinolones et aux β -lactamines des souches chroniques isolés en France-comté.

Pathol Biol 52;2004:76–87.

93. ALEGRAS A. , MALVY D., QUINIOUX A.I. , VILLERS D., BOUACHOUR G. et al.

Nosocomial infections prospective survey of incidence in five French intensive care Units.

Intensive care Med 1998;24(10):1040–6.

94. SAVEY A., PINZARU G., LEPAPE A. et al

CCLIN Sud EST : Surveillance en réseau des infections nosocomiales en réanimation. L'expérience de réa sud Est.

BEH 1999;5:17–29.

95. HAKAN H., RODRIGUEZ, GOBERNADO M.

Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries.

JAMA 1999;281(1):67–71.

96. Mkaouar D, Mahjoubi F, Mezghani S, Znazen A, Ktari S, Hammami A.

Etude de la résistance des entérobactéries aux C3G dans les hôpitaux de Sfax, Tunisie (1999–2005).

Méd Mal Infect 2008.

97. BEN JEMAA Z, MAHJOUBI F, BEN HAJ H'MIDA Y, HAMMAMI N, BEN AYED M, HAMMAMI A.

Profil bactériologique des bactériémies et sensibilité aux antibiotiques des bactéries en cause dans la région de Sfax (1993–1998).

Pathol Biol 52;2004:82–88.

98. Adjidé CC, Biendo M, Rousseau F, Handad-Daoudi F, Thomas D, Laurans G, canarelli B, Obin O, Henicque M, Schmit JL.

Extended-spectrum betalactamases producing *Escherichia coli*: a new health-care associated infection threat.

Pathol Biol 2006;54:510–517.

99. Gueudet T.

Les nouvelles formes de résistance des bactéries aux antibiotiques : deux cas de *Klebsiella pneumoniae* produisant une céphalosporinase plasmidique.

Méd Mal Infect (2009).

100. Lortholary O, Fagon JY, Hoi AB., Slama MA, Pierre J, Giral P, Rosenweig R, Gutmann L, Safar M, Acar J.

Nosocomial acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii*: Risk factors and prognosis. Clin Infect Dis 1995;20:790–6.

101. Fournier PE, Richet H.

The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities. Clin. Infect. Dis. 2006; 46(2):828–835.

102. Ait el Kadi M., Aghrouh M., Bouklouse A., et al.

Prevalence of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates resistant to imipenem by production of metallo-béta-lactamase. Méd Mal Infect 2006; 36(7): 386–389.

103. Alfandari A.

*Acinéto*bacter *baumannii*, le pathogène nosocomial par excellence. Pathol Biol 2004;52:301–303.

104. Otéo J., Garcia-Estebanez C., Miguelanez S., et al.

Genotypic diversity of imipenem resistant isolates of *Acinetobacter baumannii* in Spain. The Journal of Infection 2007;55(3):260–266.

105. Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M.

Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. JAMA 1999;281(1):67–71.

106. Ben Haj Khalifa A.

Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches d'*acinéto*bacter *baumannii* isolées dans la région de Mahdia. Lettre à la rédaction / Médecine et maladies infectieuses (2009).

107. Lahlou amine I., Sekhsokh Y., Lkassmi H.

Emergence d'isolats cliniques de *Pseudomonas aeruginosa* producteurs de bêtalactamases à spectre étendu en milieu hospitalier. Les technologies de laboratoire 2007:4–9.

108. Auajjar N., ATTARASSI B., ELHALOUI N., BADO C.

Multirésistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa*, *p. Fluorescens* et *staphylococcus aureus* et survie sur divers tissus hospitaliers.

Bull. Soc. Pharm 2006;145:61–76.

109. Weber M.

Les pièges de l'antibiogramme.

Revue Française des Laboratoires 2003;352:21–26.

110. Nordmann P.

Mécanismes de résistance aux bêtalactamines de *Pseudomonas aeruginosa*.

Ann Fr Anesth Réanim 2003;22:527–530

111. Auajjar N, Attarassi B, Elhaloui N, Badoc A.

Multirésistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa*, *p. fluorescens* et *staphylococcus aureus* et survie sur divers tissus hospitaliers.

Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, 2006, 145, 61–76

112. Sevillano E, Valderrey C, Canduela MJ, Umaman A, Calvo F, Gallego L.

Resistance to antibiotics in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*.

Pathol Biol 2006;51:493–497.

113. Ben Abdallah H, Noomen S, Ben Elhadj Khélifa A, Sahnoun O, Elargoubi A, Mastouri M.

Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées dans la région de monastir.

Med Mal Infect 2008;38:554–556.

114. Carricajo A, et al.

Ajustement de la posologie de la vancomycine administrée en perfusion continue chez des patients de réanimation.

Ann Fr Anesth Reanim (2010).

115. Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, Benslama A.

Pneumonies nosocomiales à *Acinetobacter baumannii* multirésistant traitées par colistine et rifampicine.

Lettres à la rédaction / Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2006;25:539–544.

116. Charra B, Hachimi A, Benslama A, Motaouakkil S.

Colistine par voie intrathécale

Lettres à la rédaction / Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2006;25: 213–218.

117. Bedos JP.

Stratégies thérapeutiques dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa*.

Ann Fr Anesth Réanim 2003;22:534–538.

118. Lesens O.

L'Entérocoque résistant à la vancomycine (ERV).
Néphrologie et Thérapeutiques 2009;5:S261—S264.

119. Lucet JC.

Intérêt du dépistage du staphylocoque doré résistant à la méticilline en réanimation. Ann Fr Anesth Réanim 2002;21:384–91.

120. Marty N.

Les facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa*.
Perspectives *Pseudomonas* 1997;10:3–9.

121. Vasil ML.

Pseudomonas aeruginosa. Biology, mechanism of virulence, epidemiology.
J Pediat Res 1986;108:800–5.

122. Girou E., Brun-Buisson C.

Conséquences de l'acquisition de *staphylocoques dorés* résistants en réanimation : morbidité, mortalité et coûts.
Réanimation 2002;11:193 –9.

123. Chaix C., Durand-Zaleskil, Alberti C., Brun-Buisson C.

Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : a cost-benefit analysis in an intensive care unit.
JAMA 1999;282:1745–51.

124. Romero-Vivas J, Rubio M, Fernandez C, Picaso J.

Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
Clin Infect Dis 1995;21:1417–23.

125. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A., Gibert C.

Nosocomial pneumoniae in ventilated patients : a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay evaluating attributable mortality and hospital stay.
Am J Med 1993;94:281–8.

126. Struelens MJ.

Quelles stratégies peut-on proposer actuellement pour réduire la fréquence des infections à bactéries multirésistantes en réanimation?
XVI^e Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. Prévention des infections à bactéries multirésistantes en réanimation. Villejuif, 21.

127. Korinek AM.

Conduite à tenir devant des bactéries multirésistantes en réanimation.
Conférences d'actualisation, Paris 1997:523–34.

128. Coustumier A, Gueudet P, Lecaillon E, Bland S, Hanesse B.

Incidence de *Staphylococcus aureus* méticilline résistant dans 95 hôpitaux non universitaires en France.
Med Mal Infect 1996;26:634–43.

129. Garner JS.

Guideline for isolation precautions in hospitals.
Infect control hosp epidemiol 1996;17:53–80.

130. Working party of the british society for antimicrobial chemotherapy, the hospital infection society and the infection control nurses association.

Revised guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals.
J Hosp Inf 1998;39:253–290.

131. Pittet D., Safran E., Harbath S., Borst F., Copin P., Rohner P., Scherrer J.R., Auckenthaler R.

Automatic alerts for MRSA surveillance and control : rôle of a hospital information system.
Infect control hosp epidemiol 1996;17:496–502.

132. Legrand P, Aubry-Damon H, Brun-Buisson C.

Dépistage des porteurs de *staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline à l'entrée en réanimation : problèmes techniques et rendement. In : Grosset J, Kitzis M, Lambert N, Sinègre M. éd. Prévention contre les germes multirésistants.
Paris : Arnette 1996:109–14

133. Lemaitre N, Jarlier V.

Dépistage des porteurs patients porteurs de klebsielles productrices de bêta-lactamases à spectre étendu à l'entrée dans les unités de réanimation : problèmes techniques et rendements. in : Grosset J., Kitzis M., Lambert N., Sinègre M., éd. Prévention contre les germes multirésistants.
Paris : Arnette 1996:105–8.

134. 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 1996.

135. Widmer AF, Wenzel RP, Trilla A, Bale MJ, Jones RN, Doebbeling BN.

Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a surgical intensive care unit : probable transmission via hands of a health care worker.

Clin infect dis 1993;16:372-6.

136. Larson E, Langner SB, Wells RW.

How good are handwashing practices ?

J Adv Nurs 1985;10:547-52.

137. Pittet D, Dharan S, Touveneau S, Sauvan V, Perneger TV.

Bacterial contamination of the hands of hospital staff during routine patient care. Arch Intern Med 1999;159:821-6.

138. Recommandations des experts de la société de réanimation de langue française, janvier 2002

Prévention de la transmission croisée en réanimation.

Réanimation 2002;11:250-6.

139. Maury E., Offenstadt G.

Place des solutions hydro-alcooliques en réanimation.

Réanimation 2002;11:186-92.

140. Hugonnet P, Perneger TV, Pittet D, the members of the infection control program.

Canal cohort-based handrub improve compliance with hand hygiene in intensive care unit.

Arch Intern Med sous presse 2002;13:132-136.

141. Patterson JE, Vecchio J, Pantelick EL, Farrel P, Mazon D, Zervos MJ, Hierholzer WJ.

Association of contaminated gloves with transmission of *Acinetobacter calcoaceticus* var. anitratus in an intensive care unit.

Am J Med 1991;91:479-83.

142. Donowitz LG.

Failure of the overgown to prevent nosocomial infection in a pediatrics care unit.

Pediatrics 1986;77:35-8.

143. Slaughter S, Hayden MK, Nathan C, Hu TC, Rice T, Vanoorhis J, et al.

A comparison of the effect of universal use of gloves and gowns with that of glove use alone on acquisition of vancomycin-resistant enterococci in a medical intensive care unit.

Ann Intern Med 1996;125:448-56.

144. Boyce JM, Opal SM, Chow JW, Zervos MJ, Potter-Bynoe G, Potter-Bynoe G, Sherman CB, et al.
Outbreak of multidrug-resistant *Enterococcus faecium* with transferable vanB class vancomycin resistance.

J Clin Microbiol 1994;32:1148–53.

145. Fowleraker JE.

The laryngoscope as a potential source of cross-infection.

J Hosp Infect 1995;29:315–6.

146. Leclercq B.

Mesures d'isolement géographique et technique chez les malades porteurs de bactéries multirésistantes 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 (à paraître).

147. XVI^e conférence de consensus de la SRLF.

Prévention des infections à bactéries multirésistantes en réanimation.

Villejuif 1996.

148. Brun-Buisson C.

Chimiodécontamination des réservoirs de bactéries multirésistantes chez les malades et le personnel soignant. XVI^e conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. Prévention des infections à bactéries multirésistantes en réanimation.

Villejuif 1996.

149. Gruson D., Hilbert G., Vargas F., Valentino R., Cardinaud J.P., Gbikpi-Benissan G.

Impact des nouvelles stratégies d'utilisation des antibiotiques en réanimation. Réanimation 2002 ; 11 : 200–8.

150. DDRH (Direction de la communication interne).

Campagne antibiotiques de l'AP-HP.

Paris 2006

151. Martin C, Viviani X, Vialat R, Potie F.

Prise en charge des infections bactériennes sévères en anesthésie et réanimation. Ann Fr Anesth Réanim 2001;24:145–147.

152. Sanders WEJR, Sanders CC.

Circumventing antibiotic resistance in specialized hospital units.

Clin Microbiol Infect 1997;3:272–3.

153. Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V.

Scheduled rotation of antibiotics classes. A strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia due to antibiotic resistant gram negative bacteria. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1040-8.

154. Kollef MH, Wrad S, Sherman G, Prentice D, Schaiff R, Huey W, et al.

Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices.

Crit Care Med 2000;28:3456-64.

155. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH.

Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia.

Crit Care Med 2001;29:1109-15.

156. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Gleason TG, Hamm LL, Pruett TL, et al.

Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit.

Crit Care Med 2001;29:1101-8.