



Article original

Epidémiologie des bactéries multi résistantes dans un service de réanimation polyvalente d'un hôpital universitaire de Marrakech entre octobre 2006 et septembre 2009

Epidemiology of multi-resistant bacteria in an intensive care unit of a university hospital in Marrakech from October 2006 to September 2009

L.Arsalane(1), Y. Qamouss(2), A .Chafik(3), M. Boughalem(2), L.Louzi(1)

(1) Service de bactériologie, hôpital militaire Avicenne Marrakech.

(2) Service de réanimation, hôpital militaire Avicenne Marrakech.

(3) Service de chirurgie thoracique, hôpital militaire Avicenne Marrakech.

Résumé

Introduction : Les services de réanimation, « épice de la résistance aux antibiotiques », sont et resteront le lieu où les infections à bactéries multi résistantes sont les plus fréquentes, malgré les mesures de prévention en vigueur.

Matériel et méthodes : Le présent travail est une étude rétrospective d'une durée de 3 ans (début octobre 2006 à fin Septembre 2009) relatant l'épidémiologie des infections bactériennes multi résistantes isolées à partir des différents prélèvements bactériologiques à visée diagnostique émanant de l'unité de réanimation de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA). L'identification des souches bactériennes ainsi que l'antibiogramme relatif sont réalisés par méthode automatisée et les phénotypes de résistance sont déterminés par les méthodes de diffusion en milieu gélosé selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.

Résultats et discussion : Sur une période de 03 ans, 84 isolats cliniques de bactéries multi résistantes ont été isolés à partir de 414 produits pathologiques émanant du service de réanimation de l'hôpital. Les souches bactériennes multi résistantes (BMR) (n=84) sont largement prédominées par l'*Acinetobacter sp* (n=40) suivi des entérobactéries productrices de Bétalactamases à spectre élargi (n=26), des entérobactéries sécrétrices de céphalosporinases hyperproduites (n= 8), de *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime (n=6), et enfin des *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline SARM (n=4). Aucun entérocoque résistant aux glycopeptides n'a été isolé. L'évolution de la multi résistance aux antibiotiques au cours des 3 années, a été marquée par l'émergence de l'*Acinetobacter*.

La surveillance de la multi résistance bactérienne est une nécessité en milieu de réanimation pourvoyeur d'infections nosocomiales.

Mots-clés : Epidémiologie- Bactéries multi résistantes- Réanimation

Summary

Introduction: The intensive care units, "the epicenter of resistance to antibiotics", are and will remain the place where multidrug-resistant bacteria infections are more frequent, in spite of the preventive measures in force.

Material and methods: This work is a retrospective study of 3 years duration (beginning in October 2006 to end of September 2009) reporting the epidemiology of the multidrug-resistant bacteria infections isolated from different bacteriological samples for diagnosis emanating from the ICU (intensive care unit) of Avicenna Military Hospital of Marrakesh (HMA). The identification of bacterial strains as well as the relative antibiogram are achieved by automated method and the resistance phenotypes are determined by the methods of agar diffusion as recommended by the antibiogram committee of the French Society of Microbiology.

Results and discussion: Over a period of 03 years, 84 clinical isolates of multidrug-resistant bacteria were isolated from 414 pathological specimens from the ICU of the hospital. The multi-resistant bacterial strains (BMR) (n = 84) are largely predominated by *Acinetobacter sp* (n = 40) followed by Enterobacteria producing extended spectrum betalactamases (n = 26), Enterobacteria secreting hyperproduced céphalosporinases (n= 8), *Pseudomonas aeruginosa* resistant to the ceftazidime (n=6), and finally *Staphylococcus aureus* resistant to meticilline SARM (n=4). No enterocoque resistant to the glycopeptides was insulated. The evolution of multidrug resistance to antibiotics over the past 3 years, was marked by the emergence of *Acinetobacter*.

The monitoring of bacterial multi resistance is a necessity in ICU provider of nosocomial infections.

Keywords: Epidemiology- Multidrug-resistant bacteria- Intensive care unit



Introduction

La résistance bactérienne aux agents antimicrobiens est un problème d'importance croissante en pratique médicale. 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 multi résistance [1, 2].

Selon les « 100 recommandations » du Comité Technique National des Infections Nosocomiales [3,4, 5], sont considérées BMR et doivent faire l'objet d'une surveillance, les souches bactériennes suivantes :

✓ *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (métiR) =SARM

✓ Entérobactéries résistantes aux Céphalosporines de 3^{ème} génération:

o par Sécrétion d'une bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE)

o par Haut niveau de production de céphalosporinase (HCASE)

✓ *Acinetobacter spp*

✓ *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime = PARC

✓ Les entérocoques résistants aux glycopeptides. (ERG ou VRE).

✓ Le présent travail est une étude rétrospective d'une durée de 3 ans (début octobre 2006 à fin Septembre 2009) ayant pour objectif de relater l'épidémiologie des infections bactériennes multi résistantes isolées à partir des différents prélèvements bactériologiques à visée diagnostique émanant de l'unité de réanimation de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA).

Matériel et méthodes

Matériels

Les critères d'inclusion de l'étude ont été les suivants :

* Patient hospitalisé au moins 48 h dans le service de réanimation de l'HMA.

* L'analyse a porté sur tous les prélèvements (tous sites) à visée diagnostique (exclus = dépistage) émanant du service de réanimation.

* Elimination des doublons : même BMR isolée chez le même patient au niveau d'autres sites infectieux.

Méthodes

-La mise en culture des produits pathologiques sur des milieux usuels (géloses au sang +/- polyvitaminé) et sélectifs (gélose au cétrimide...) incubés 24-48h à 36+/-1°C, en aérobiose (air ou CO₂) permet d'isoler les bactéries.

-L'identification des souches est basée sur l'étude de leurs caractères morphologiques, culturels et biochimiques par méthode automatisée sur Microscan de Dade Behring qui permet en même temps la détermination de la sensibilité à un panel d'antibiotiques par méthode CMI. La détection des phénotypes de résistance est étudiée par la méthode conventionnelle de diffusion des disques en milieu gélosé et les critères de lecture et d'interprétation sont ceux du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie [6].

✓ La mise en évidence de la production de BLSE dans notre laboratoire est réalisée au moyen du test de synergie entre l'association amoxicilline +acide clavulanique et les céphalosporines de 3^{ème} génération. L'utilisation d'un inoculum bactérien standardisé ainsi que la disposition des disques plus ou moins rapprochés permettent de démasquer et de révéler la présence d'une BLSE [7,8, 9].

✓ Pour détecter la méticillinorésistance, la méthode effectuée dans notre laboratoire consiste à déposer un disque d'oxacilline (5µg), sur une gélose Mueller Hinton ensemencée avec un inoculum lourd (10⁷ UFC/ml) et incubée à



30°C et la lecture est effectuée après 48 heures d'incubation.

Une technique plus simple consiste à déposer un disque de céfoxitine sur un milieu Mueller Hinton, inoculé avec 10^6 UFC/ml, et incubé 18 heures à 37°C. L'emploi de cette méthode doit prévaloir quand les disques sont disponibles [10].

L'interprétation est la suivante :

* MétiS : *si diamètre d'inhibition oxacilline > 20 mm sans colonie dans la zone d'inhibition.

*si diamètre d'inhibition de la céfoxitine > 27mm [10,11].

Résultats

Sur un total de 414 produits pathologiques reçus du service de Réanimation durant la période étudiée, 84 bactéries multi résistantes non répétitives ont été isolées. La prévalence des infections bactériennes multi résistantes au niveau du service de Réanimation est donc de 20 % : La fréquence de ces BMR permet de relever une légère diminution au long des 3 années d'étude puisque 33 BMR sont isolées d'octobre 2006 à septembre 2007, 26 BMR de octobre 2007 à septembre 2008 et 25 d'octobre 2008 à septembre 2009.

Au total 66 prélèvements distaux protégés, 34 pus, 143 ECBU, 67 hémocultures, 62 ponctions lombaires, 16 ponctions pleurales, 14 cathéters centraux, 7 liquides bronchiques, 3 sondes vésicales, 1 liquide articulaire et 1 liquide d'ascite ont fait l'objet d'une analyse bactériologique. (Tableau 1)

Tableau 1 : Nature des prélèvements analysés.

Nature des prélèvements	Nombre de prélèvements analysés
ECBU	143
Hémocultures	67
Prélèvements pulmonaires :	
-PDP	66
-Liquides bronchiques	07
Ponctions lombaires	62
Pus	34
Ponctions pleurales	16
Cathéters centraux	14
Sondes vésicales	03
Liquide articulaire	01
Liquide d'ascite	01
Total	414

Parmi ces BMR, les *Acinetobacter* sp sont les bactéries les plus fréquemment isolées (n=40) suivi des entérobactéries productrices de BLSE (n=26), des entérobactéries sécrétrices de céphalosporinases hyperproduites (n= 8), de *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime (n=6), et enfin des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline SARM (n=4). Aucun entérocoque résistant aux glycopeptides n'a été isolé (Figure 1).

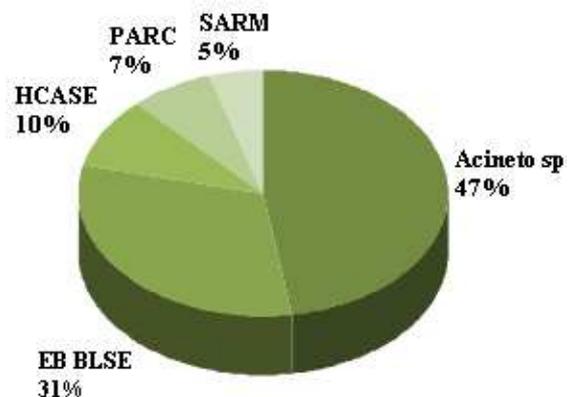


Figure 1 : fréquence des BMR isolées du service de Réanimation.

H CASE : Enterobacteries sécrétrices de céphalosporinases. **PARC :** *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime. **SARM :** *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline.

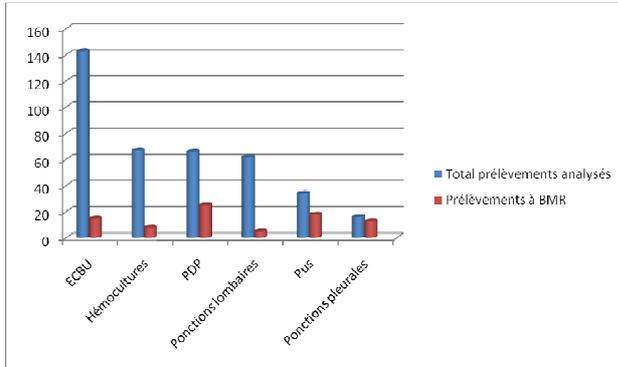


Figure 2 : répartition des prélèvements à BMR p/r au total des prélèvements

La répartition des BMR en fonction de la nature du prélèvement est comme suit : Prélèvements distaux protégés (25 cas), pus (18 cas), ECBU (15 cas), hémocultures (8 cas), ponctions pleurales (13 cas), LCR (5 cas)

Les sites infectieux à BMR sont donc les suivants : les pneumonies (30 %), les suppurations (21%), les infections urinaires (17%), les pleurésies (15%), les sepsis (12%) et les méningites nosocomiales (5%) Figure 3

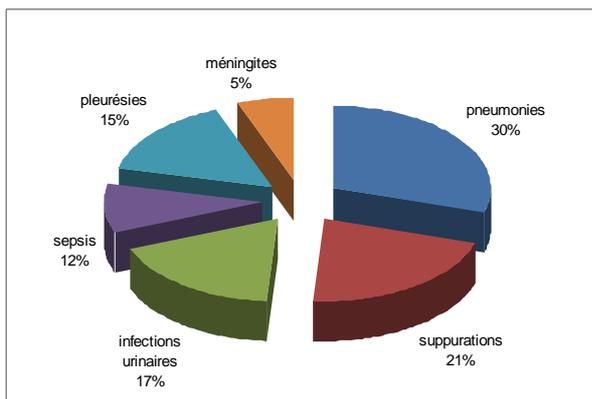


Figure 3 : Répartition des BMR en fonction du site infectieux

En fonction du site prélevé, les BMR se répartissent ainsi (Tableau II)

Tableau II : Répartition des différentes BMR selon les sites prélevés

	Acineto sp	EB BLSE	EB CHP	PARC	SARM
Pneumopathies	17	4	4	0	0
Suppurations	4	9	2	2	1
Infections urinaires	4	7	2	2	0
Sepsis	3	3	0	0	2
Méningites nosocomiales	4	0	0	0	1
Pleurésies	8	3	0	2	0
Total	40	26	8	6	4

✓ Les souches BLSE isolées sont essentiellement représentées par *Klebsiella pneumoniae* (16 isolats), suivi d'*E. coli* (n=5), de *Proteus mirabilis* (n=2), d'*Enterobacter cloacae* (n= 2) et *Citrobacter freundii* (n=1).

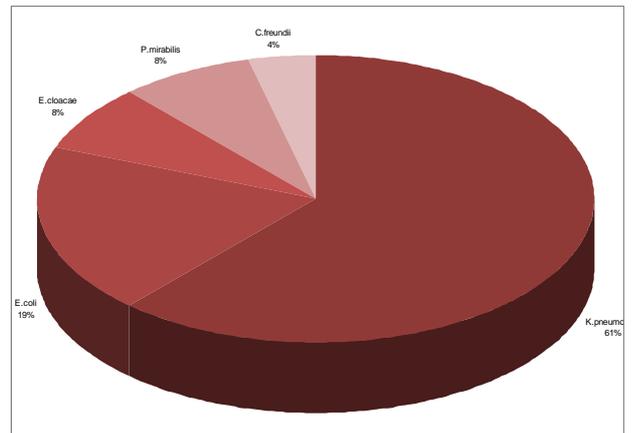
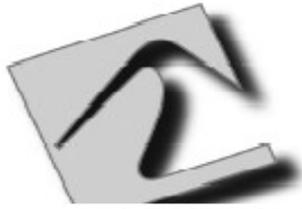


Figure 4 : Entérobactéries BLSE



-La recherche de BLSE, détectée par l'automate, est réalisée grâce au test de synergie avec formation de l'image caractéristique en «bouchon de champagne» (Figure 5).

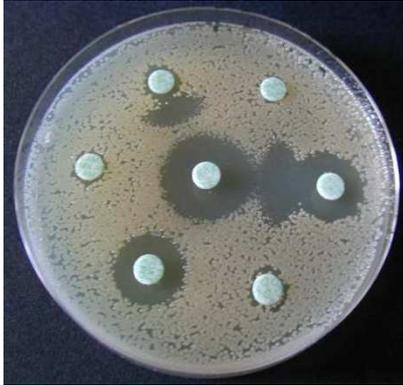


Figure 5 : Test de synergie positif pour une souche de *Klebsiella pneumoniae* productrice de BLSE.

95% des Entérobactéries productrices de BLSE ont conservé une sensibilité à l'Amikacine. Toutes ces souches sont par ailleurs résistantes aux fluoroquinolones, aux tétracyclines, triméthoprime\sulfaméthoxazole. Toutes, sont en revanche sensibles à la colistine et aux carbapénèmes (imipénème, ertapénème).

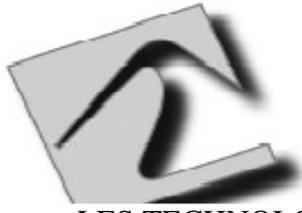
Discussion

«Les bactéries sont dites multi résistantes aux antibiotiques (BMR) 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», selon la définition du Comité Technique National des Infections Nosocomiales (1999) [1,2]. Deux facteurs favorisent l'émergence et la dissémination de la multi résistance : la pression de sélection exercée par les antibiotiques et une fois la résistance acquise, la diffusion de ces bactéries par transmission croisée [3] Les mécanismes de résistance aux antibiotiques

des bactéries multi résistantes sont nombreux et diversifiés.

➤ L'*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 aérobie 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 [12,13]. Les principales infections nosocomiales sévères dues à *Acinetobacter spp*. sont les infections des voies respiratoires, les bactériémies et les méningites secondaires [14]. Cette épidémiologie est confirmée par notre étude où l'*Acinetobacter spp* a été en effet isolé au niveau de tous ces sites.

-L'émergence de la résistance aux carbapénèmes chez *Acinetobacter baumannii* est devenue une préoccupation mondiale dans la mesure où ces molécules sont souvent le seul traitement efficace contre les souches multi résistantes [15]. Dans notre étude, 15 souches (soit 37%) sont résistantes à l'imipénème (phénotype ABRI) par production d'une carbapénémase et n'ont conservé une sensibilité que vis-à-vis de la colistine, du triméthoprime\sulfaméthoxazole pour 8 d'entre elles et uniquement à la colistine dans 5 cas aboutissant à une impasse thérapeutique et par conséquent au décès des malades. 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 [14]. Le taux de résistance varie beaucoup entre les différents



hôpitaux et les différents types de services d'hospitalisations [15].

➤ En ce qui concerne les entérobactéries productrices de BLSE

✚ L'utilisation intensive en clinique des céphalosporines à spectre élargi s'est soldée de l'apparition précoce de résistance. Ainsi, la première Béta lactamase capable d'hydrolyser les céphalosporines de 3^{ème} génération (pénicillinase SHV-2, mutant ponctuel de SHV-1) a été décrite en 1985 dans une souche de *Klebsiella pneumoniae* en Allemagne. Du fait de leur élargissement de spectre d'activité, ces enzymes ont été appelées «Béta lactamases à spectre étendu» (BLSE), et à ce jour de nombreuses BLSE (> 230) ont été décrites à travers le Monde représentant un problème majeur de santé publique [7,8].

✚ Les souches productrices de BLSE sont souvent associées à des épidémies nosocomiales, notamment en unités de soins intensifs (USI). La prévalence des BLSE dans notre étude est plus forte chez *K. pneumoniae* que chez *E. coli*. Mais selon Lahlou Amine I. et al, *Escherichia coli* tend actuellement à être la première entérobactérie excrétrice de BLSE [16].

-Les résultats et l'aspect des antibiogrammes obtenus sont évocateurs d'une BLSE de la classe A d'Ambler pour 7 souches productrices de BLSE isolées, sensibles toutes aux deux inhibiteurs (acide clavulanique, tazobactam) avec une forte hydrolyse des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération, aztréonam et sensibilité à l'imipénème[9,7].

-Ce phénotype se distingue des BLSE de la classe D d'Ambler qui correspondent aux oxacillinases de spectre étendu, caractérisées à l'antibiogramme standard par un phénotype « pénicillinase peu sensible aux inhibiteurs », résistance à la

- L'activité des aminosides reste néanmoins conservée (25 souches de notre série sont sensibles soit 62,5%).

ceftazidime, sensibilité à l'imipénème, hydrolyse du céfépime /cefpime souvent marquée[9,7]. Ce cas est observé pour les 19 autres souches. *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis* sont sensibles aux céphamycines (céfoxitine) contrairement à *E. cloacae*, *C. freundii* qui possèdent une céphalosporinase à l'état sauvage.

La dissémination de souches d'entérobactéries BLSE est un phénomène complexe mettant en jeu 3 mécanismes intriqués. Le 1^{er} est la dissémination clonale, dans laquelle une souche productrice de BLSE peut se disséminer par contact horizontal de patient à patient. Le 2nd est la transmission d'un ou plusieurs plasmides vers une autre souche de la même espèce ou d'une espèce différente). Le 3^{ème} est le transfert d'éléments de résistance présents dans des transposons ou intégrons entre différents plasmides. Les plasmides portent souvent d'autres gènes de résistance (notamment aux aminosides, aux tétracyclines, aux sulfamides et au triméthoprim) d'où la notion de co-résistance, co-expression et co-sélection [7]. De plus, la plupart des souches productrices de CTX-M sont résistantes aux fluoroquinolones. Cette résistance, principalement due aux modifications des topoisomérases, pourrait aussi être expliquée par la diffusion de déterminants plasmidiques associés [7,8].

En ce qui concerne les Entérobactéries hyperproductrices de céphalosporinases, qui sont des bétalactamases chromosomiques produites naturellement à bas niveau par un certain nombre d'espèces : *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *E. aerogenes*, *Providencia stuartii*, *Citrobacter freundii*, *Proteus indole* +, *Morganella morganii*,



ainsi que par des bacilles à Gram négatif non fermentants tels que *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp*, *Alcaligenes sp*. Ces Bétalactamases synthétisées à bas niveau, sont dites inductibles [16,17].

Certaines de ces bactéries (*Enterobacter sp*, *Serratia sp*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*) peuvent subir une mutation génétique (au niveau du répresseur qui contrôle le gène AmpC codant pour la céphalosporinase, qui devient inactif) entraînant une synthèse accrue de céphalosporinase indépendamment de la présence d'un inducteur. La céphalosporinase est dite alors déréprimée ou hyperproduite, et ce, irréversiblement. Sa production à haut niveau entraîne une résistance à toutes les bétalactamines sauf au mécillinam, à l'imipénème et au moxalactam. Ce phénomène de dérépression est responsable d'échec thérapeutique [16,18]. Dans notre série, ce mécanisme de résistance est retrouvé chez 6 souches d'*Enterobacter cloacae* et 2 souches de *Enterobacter aerogenes* pour ce qui est des Entérobactéries.

Concernant le *Pseudomonas aeruginosa*, bactérie opportuniste responsable d'infections nosocomiales redoutables tant par leur fréquence que par leur gravité (pneumonies, sepsis, infections urinaires, cutanées et suppurations) [9], 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 (impermeabilité par mutation chromosomique de la porine OprD2, surexpression de systèmes d'efflux actif) [9,19]. Plusieurs de ces mécanismes peuvent être associés et les phénotypes peuvent être parfois difficiles à interpréter [20]. 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 dérépression de la céphalosporinase naturelle de *Pseudomonas* [19,21]. Dans cette étude, six souches résistantes à la ceftazidime (PARC) seulement ont été isolées.

Quant à *Staphylococcus aureus* (SA) résistant à la méticilline (SARM), il est démontré qu'il occupe une place importante dans les infections nosocomiales. Ces bactéries présentent souvent une résistance multiple aux antibiotiques [22]. La résistance aux Bétalactamines chez les staphylocoques repose sur deux grands types de mécanismes qui sont identiques pour les SA et les Staphylocoques à coagulase négative (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 Bétalactamines. La liaison des



Bétalactamines aux PLP empêche la croissance de la paroi des bactéries et entraîne la mort de celles-ci ; il y a 4 PLP chez *Staphylococcus aureus* [4,22]. La résistance à la méticilline, qui entraîne une résistance à toutes les Bétalactamines, 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 Bétalactamines et en particulier pour la méticilline ; c'est la raison pour laquelle les souches méti R sont également résistantes à toutes les Bétalactamines. Ce mécanisme est présent chez les SARM et chez les SCN [22,11]. La résistance à la méticilline touche 30 à 40 % des souches de *Staphylococcus aureus* isolées en France. Notre étude a permis de relever un taux de résistance à la méticilline de 4%, résultat qui corrobore une étude réalisée à Casablanca et publiée en 2009 par Elazhari et col et selon laquelle la prévalence des souches résistantes à la méthicilline est de 5% [23]. Cette résistance est le plus souvent associée à une résistance aux aminosides (> 95% des cas), aux Fluoroquinolones (90% des cas) et aux macrolides (95% des cas). Les souches métiR possèdent pour la plupart une pénicillinase (98 à 100%) [22,11]. Toutes les souches SARM de notre série sont résistantes aux aminosides, macrolides et Fluoroquinolones et sont productrices de pénicillinases. Actuellement, les infections à *Staphylococcus aureus* de résistance intermédiaire aux glycopeptides (GISA) restent rares. Elles sont probablement sous estimées en raison de l'absence de technique de détection adaptée. Elles surviennent sur des terrains fragilisés, patients multiopérés, immunodéprimés et souvent porteurs de matériel étranger ; On trouve souvent un traitement antérieur par vancomycine. L'émergence de ces

infections pose un problème thérapeutique, la vancomycine étant un antibiotique majeur dans le traitement des infections à SARM [24]. Le plus souvent les SARM sont aussi sensibles à au moins un des antibiotiques suivants : acide fusidique, pristinamycine, fosfomycine et rifampicine.

Conclusion

L'analyse bactériologique des prélèvements cliniques émanant du service de réanimation de l'hôpital a permis l'isolement de bactéries multi résistantes comportant *Acinetobacter sp*, des entérobactéries productrices de BLSE ou sécrétrices de céphalosporinases hyperproduites, *Pseudomonas aeruginosa* résistants à la ceftazidime et *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. Ceci montre que les efforts déployés pour lutter contre l'infection nosocomiale à BMR 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 multi résistantes 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.



REFERENCES

- 1- Lucet J.C. Lutte contre les bactéries multi résistantes. La revue du praticien 1998, 48 ; 1541-1546
- 2- Mainardi JL, Goldstein FW et Gutmann L. Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques. Encycl Méd Chir , Maladies infectieuses 1996, 8-006-N-10 .
- 3- Basseray A et Micoud M. Infections nosocomiales. Encycl. Med. Chir, Maladies infectieuses 2000, 8-001-F-10 .
- 4- Ministère français de l'Emploi et de la Solidarité. Comité Technique des Infections Nosocomiales-1999.Maîtrise de la diffusion des bactéries multi résistantes aux antibiotiques.
- 5- Inter Clin des Hauts Cantons de l'Hérault 2009. Guide pratique de la maîtrise des bactéries multi résistantes aux antibiotiques.
- 6- Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de microbiologie. Communiqué 2009
- 7- Rodriguez- Villalobos H., Struelens M.J. Résistance bactérienne par Bétalactamases à spectre étendu : Implications pour le réanimateur. Réanimation 15 (2006) 205-213
- 8- Phillippon A., Arlet G., Lagrange P. Bétalactamases à spectre élargi. La revue du praticien 1998, 48 ; 1525- 1529
- 9- Lahlou amine I., Sekhsokh Y., Lkassmi H. Emergence d'isolats cliniques de *Pseudomonas aeruginosa* producteurs de bétalactamases à spectre étendu en milieu hospitalier. Les technologies de laboratoire - N°7 Novembre-Décembre 2007, p 4-9
- 10- Felten A., Casin I. Détection simple des staphylocoques résistants à la méticilline grâce à un disque de céfoxitine ou de latamoxef . Revue française des laboratoires, avril 2003, N°352, p27-30
- 11- Fauchère J.L. Bactériofiches. Techniques en Bactériologie clinique ; 1997.
- 12- 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.
- 13-Fournier PE., Richet H. The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities. Clin. Infect. Dis. 2006; 46(2):828-835.
- 14-Ait el Kadi M., Aghrouch M., Bouklouse A., et al. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates resistant to imipenem by production of metallo-béta-lactamase. Médecine et maladies infectieuses 2006; 36(7): 386-389.
- 15-Otéó 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.
- 16- Granier B., Jarlier V. B-lactamines et bacilles à Gram négatif. Feuilles de biologie 1996 – vol XXXVII- N 211 .
- 17- Pagès JM., Garnotel E. Perméabilité membranaire et résistance aux antibiotiques chez les bacilles à Gram négatif. Revue Française des laboratoires, avril 2003, N° 352, p57-63.
- 18-Davin- Regli A., Chollet R., Bollet C., Pagès JM. Les multirésistances et leurs mécanismes chez *Enterobacter aerogenes*. Antibiotiques 2004 ; 6 : 202- 206 ;
- 19- 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.
- 20-Weber M .Les pièges de l'antibiogramme. .Revue Française des Laboratoires, Avril 2003, N° 352, p 21-26.
- 21- Nordmann P. Mécanismes de résistance aux bétalactamines de *Pseudomonas aeruginosa* Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2003, 22 :527-530
- 22- Quincampoix J.C., Mainardi J.L. Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif Réanimation 2001 ; 10 ; 267-75.
- 23-Elazhari M., Saile 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 ISSN 1450-216X Vol.30 No.1 (2009), pp.128-137
- 24-Pofelski J., Pavese P., Brion J.P., Marrakchi C., Gay E., Recule C. Méningite à *Staphylococcus aureus* de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides : Implications thérapeutiques. La presse médicale 2003, vol. 32, n°5.p 217-220.