



HAL
open science

Les infections associées aux soins d'origine bactérienne en France : situation, évolution, prévention et perspectives

Aurélie Ferrand

► **To cite this version:**

Aurélie Ferrand. Les infections associées aux soins d'origine bactérienne en France : situation, évolution, prévention et perspectives. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03622123

HAL Id: dumas-03622123

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03622123v1>

Submitted on 28 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
D'INNOVATION PHARMACEUTIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 20 janvier 2022

Par Mlle FERRAND Aurélie

Né(e) le 14/04/1992

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

----oOo----

LES INFECTIONS ASSOCIEES AUX SOINS D'ORIGINE
BACTERIENNE EN FRANCE : SITUATION, EVOLUTION,
PREVENTION ET PERSPECTIVES

----oOo----

JURY :

Président : Dr DAVIN-REGLI Anne

Membres :

- Pr JUMAS-BILAK Estelle
- Dr MIENS Sylvie
- Mme LORY Anne

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
M. Quentin ALBERT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD
Mme Camille DESGROUAS
M. Charles DESMARCHELIER
M. Mathieu CERINO

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Duje BURIC
M. Pascal PRINDERRE

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET
STRUCTURALE

Mme Sandrine ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA
Mme Manon ROCHE
Mme Fanny MATHIAS

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Valérie MAHIOU-LEDDET
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN
M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Cyril PUJOL

DROIT ET ETHIQUE

Mme Laurie PAHUS

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET
COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET
GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

DISPOSITIFS MEDICAUX

Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE

REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur DAVIN-REGLI Anne, mes sincères remerciements pour l'honneur que vous me faites de présider mon jury de thèse. Merci pour le temps que vous m'avez accordé pour ce travail. Je vous remercie aussi du fond du cœur pour votre gentillesse et votre bienveillance à mon égard.

A Madame le Professeur JUMAS-BILAK Estelle, Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse. Je vous remercie également pour le temps accordé à la lecture et au jugement de ce travail.

A Madame le Docteur MIENS Sylvie, Je vous remercie d'être présente ce jour ainsi que pour le temps accordé à mon travail. Je vous remercie également pour l'accueil chaleureux que vous m'avez fait au sein de l'EOH d'Aubagne.

A Madame LORY Anne, Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse ainsi que pour le temps accordé pour juger de mon travail.

Je remercie toute l'équipe du MCT pour votre accueil chaleureux au sein de l'unité.

Mention particulière pour les doctorants : Azza, Johan, Marine, René, Sophie, Thomas et Virginie merci pour votre soutien tous les jours et merci pour les si bons moments partagés ensemble.

Spéciale dédicace à ma petite biche chérie merci pour ton humour ainsi que pour ton soutien.

Mention spéciale également pour Julia merci pour ton écoute, ta gentillesse et ta très grande patience face à mes centaines de questions !!

Merci à Véro pour ta gentillesse et pour ce brain storming enflammé afin de trouver le titre de la thèse

A Monsieur le Docteur PAGES Jean-Marie pour les discussions enrichissantes, les conseils aussi bien scientifiques que culinaires ou pédestres ainsi que pour toutes ces anecdotes !

Je remercie également toute l'équipe d'hygiène hospitalière qui m'a si gentiment accueillie. Merci Anne, Christine, Anne, Sylvie, Patricia et Julie.

A Magali, merci de m'avoir soutenue pendant ma première année d'internat, merci pour tes conseils et ta gentillesse.

A mes parents, Papa merci de m'avoir toujours soutenue dans mes choix et de m'avoir planté la graine de la recherche car de choisir cette voie m'a permis de trouver ce que je voulais vraiment faire comme métier ; Maman merci de m'avoir poussée à aller à ce concours sans toi j'aurais peut-être renoncé, merci de toujours croire en moi.

A mon parrain et à ma marraine, Laurent merci pour ta grande gentillesse à mon égard, merci à toi et Marie de m'avoir accueillie pour que je puisse réviser mon concours et de m'avoir offert un endroit où je me sente bien sans être seule, c'est en grande partie grâce à vous que j'ai pu réussir ; Marie merci pour ta gentillesse et ton écoute depuis toutes ces années, merci de m'avoir offert ton soutien surtout pour ces années pharma quelques fois difficiles, merci aussi de m'avoir montré que je pouvais y arriver et de m'avoir donné la force de continuer.

A mes frères, Antoine et Louis, merci pour tous ces moments de joie partagés ensemble. Je vous aime de tout mon cœur et je suis fière de voir les hommes que vous devenez aujourd'hui.

A ma famille, mes oncles et tantes, mes cousins cousines, Mamie Carmen merci pour tous ces souvenirs d'enfance si beaux. Merci de m'avoir accueillie dans votre famille vous êtes tous si chers à mon cœur.

A ma belle-famille, merci pour votre chaleureux accueil et votre gentillesse. Je suis heureuse de faire désormais partie de votre si belle famille.

A mes grands-mères chéries, mes arrières grands parents adorés, à E & V vous me manquez énormément je vous garde dans mon cœur chaque jour.

A Cécile, merci du fond du cœur pour toutes ces années d'amitié pour ton soutien ton écoute ta gentillesse. Merci de m'avoir choisie comme marraine pour ton fils. Bienvenue aussi à la petite poupette Léa.

A mon filleul, Raphaël merci pour toute la joie que tu m'apportes je suis tellement heureuse d'être ta marraine et de faire partie de ta vie

Aux Totally spies Coline, Célia, Nath et Elo, merci pour vos encouragements tout au long de ce parcours pharma merci pour ces années fac voire lycée ces années ont été belles grâce à vous. Je suis heureuse qu'on maintienne le lien malgré la distance vous comptez énormément pour moi. Je suis heureuse de voir grandir notre petite princesse Léonie.

A Ariane, Choups merci pour ta douceur et ton amitié si importante à mes yeux. Merci pour ces petits road trip et ces moments de joie. Je rajoute une spéciale dédicace à Bébé Chat qui nous aura quand même bien fait rire !

A Alex, Pioupiou merci pour tous ces moments, ces discussions si enrichissantes, cette écoute attentive que tu sais donner aux autres. Qu'on se le dise « Piou c'est bon » est toujours dans un coin de ma tête.

A tous ceux que j'ai rencontré au lycée ou à la fac de pharma, Palpy, Cécilia, Eugénie, Clémence, Anaïs, Arnaud, Julie, Isa, merci pour ces moments partagés.

A toi Mél des salles de TPs à Marseille on s'est suivies toujours trop bruyantes et expressives, merci pour ces moments de joie.

A Khady, Rémi, Malya et Zahyn merci pour votre accueil à la Réunion, merci pour votre gentillesse vous êtes des amis chers à mon cœur.


A Tristana, doudou merci pour ta bienveillance et le réconfort que tu m'as apporté chaque fois que j'en avais besoin tu es une personne tellement gentille je suis reconnaissante que tu fasses partie de mes amies.

A Sandra merci pour ton soutien quand je bossais à la pharmacie et que j'attendais les résultats du concours. Merci pour ton oreille attentive et ta gentillesse.

A Albane et Rémi, Merci pour votre gentillesse et votre aide pour les travaux !! Merci Albane pour ton soutien ces derniers mois, pour ton écoute et ta compassion merci pour ton amitié.

Aux boulets du M2, Marion, Océane et Céline merci les filles pour le groupe que nous formons et l'amitié que nous avons développée. Je suis très heureuse de vous avoir pour amies et d'avoir agrandi notre team avec le petit Augustin.

A toi Romain, merci pour ton amour, avec toi je suis totalement moi-même. Je suis heureuse de partager ma vie avec toi et de bientôt devenir ta femme. Merci pour la famille que nous formons ensemble et tous les beaux projets que nous avons. Je t'aime de tout mon cœur (promesse du petit doigt).

A toi mon bébé, dont les petits coups m'émerveillent à chaque fois. J'ai hâte de te rencontrer et de pouvoir te serrer dans mes bras. Je t'aime déjà de tout mon cœur mon bébé Oscar 

« L'université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
I/ Evolution de la situation et de la politique de prévention.....	3
1/ Organisation de l'hygiène hospitalière en France.....	3
2/ Enquêtes nationales de prévalence (ENP) : définition, but, organisation.....	8
3/ Les IAS à travers les différentes ENP.....	10
A/ 1996.....	10
B/ 2001.....	12
C/ 2006.....	14
D/ 2012.....	15
E/ 2017.....	16
F) ENP en EHPAD.....	18
4 /Evolution des paramètres au cours du temps.....	19
A/ Comparaison des ENP : évolution des IAS.....	19
B/ Evolution des sites d'IAS.....	22
C/ Evolution des espèces bactériennes impliquées dans les IAS.....	23
D/ Evolution des antibiotiques prescrits pour traiter ces IAS.....	24
II/ Etude de bactéries majoritairement impliquées dans les IAS.....	25
1/ Bactéries à Gram positif.....	26
A/ <i>S. aureus</i>	26
B/ <i>S. epidermidis</i>	32
C/ <i>E. faecalis/ E. faecium</i>	36
D/ <i>C. difficile</i>	41
2/ Bactéries à Gram négatif.....	48
A/ <i>E. coli</i>	48
B/ <i>K. pneumoniae</i>	52
C/ <i>P. aeruginosa</i>	56
D/ <i>A. baumannii</i>	63
III/ Résistance aux antibiotiques.....	70
Santé publique France ; Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Synthèse mise à jour 2019.....	70
1/ Généralités sur les mécanismes de résistance.....	71
A/ Imperméabilité membranaire.....	72
B/ Efflux.....	75
C/ Mécanismes enzymatiques.....	78
D/ Mutations de cibles.....	80

2/ Surveillance et évolution de ces mécanismes de résistance chez les bactéries responsables d'IAS	84
A/ Bactéries multirésistantes (BMR).....	84
B/ Bactéries hautement résistantes (BHRe)	87
3/ Evolution et adaptation des traitements en fonction de cette évolution de la résistance bactérienne	91
4/ Amélioration du bon usage des antibiotiques et perspectives en termes de traitements	95
A/ Les démarches vers un meilleur usage des antibiotiques	96
B/ Alternatives thérapeutiques	99
CONCLUSION	107
BIBLIOGRAPHIE	110
ANNEXES :	138

ABREVIATIONS :

ABC : ATP Binding Cassette

ABRI : *Acinetobacter baumannii* résistante à l'Imipénème

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AFLP : Amplified Fragment Length Polymorphism

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APHP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

ARN : Acide RiboNucléique

ARN_R : Acide RiboNucléique ribosomique

ARS : Agence Régionale de Santé

ATP : Adénosine TriPhosphate

BCP : Bromo Cresol Purple

BEH : Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire

BHRe : Bactérie Hautement Résistante

BLSE : β -lactamase à spectre étendu

BMR : Bactérie Multi Résistante

C3G : Céphalosporine de 3ème Génération

CCD : Colite à *C. difficile*

CCFA : milieu Cyclosérine Céfoxitine Fructose Agar

CCLIN-ARLIN : Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales -
Agence Régionale de Lutte contre les Infections Nosocomiales

CDC : Centers for Disease Control and prevention

CH : Centre Hospitalier

CHR : Centre Hospitalier Régional

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales

CME : Commission Médicale d'Etablissement

CNR : Centre National de Référence

COVID-19 : CoronaVirus Disease 2019

CPIAS : Centre d'appui pour la Prévention des Infections Associées aux Soins

DASRI : Déchet d'Activités de Soins à Risques Infectieux

DGCS : Direction Générale de la Cohésion Sociale

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DGS : Direction Générale de la Santé

DI : Densité d'incidence

DM : Dispositif Médical

E-BLSE : Entérobactéries productrices de Bêta-Lactamases à Spectre Étendu

ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control

ECEH : *Escherichia coli* Entérohémostatique

ECEI : *Escherichia coli* Entéro-Invasif

ECEP : *Escherichia coli* EntéroPathogène

ECET : *Escherichia coli* Entéro-Toxinogène

EFS : Etablissement Français du Sang

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EI : Endocardite Infectieuse

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EMH : Equipe mobile d'Hygiène

EMS : Etablissement Médico-Social

ENP : Enquête Nationale de Prévalence

EOH/EOHH : Equipe Opérationnelle d'Hygiène Hospitalière

EPC : Entérobactéries Productrices de Carbapénémases

EPRUS : Etablissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires

ERC : Entérobactéries Résistantes aux Carbapénèmes

ERG Entérocoques Résistants aux Glycopeptides

ERL : Entérocoques Résistants au Linézolide

ERV : Entérocoques Résistants à la Vancomycine

ES : Etablissements de Soins

FISH : Fluorescence *In Situ* Hybridization

GISA : *Staphylococcus aureus* de sensibilité Intermédiaire aux Glycopeptides

GRSA : *Staphylococcus aureus* Résistante aux Glycopeptides

HAD : Hospitalisation à Domicile

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

IAS : Infections Associées aux Soins

IC : Immunocompétent

ID : Immunodéprimés

IN : Infection Nosocomiale

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

InVS : Institut de Veille Sanitaire

ISO : Infections du Site Opératoire

IU : Infection Urinaire

IV : Intra-Veineuse

LPS : Lipopolysaccharide

LPV : Leucocidine de Penton et Valentine

MALDI-TOF : Matrix Assisted Desorption Ionization-Time Of Flight

MATE : Multidrug And Toxic compound Extrusion

MFS : Major Facilitator Superfamily

MCO : Médecine-Chirurgie-Obstétrique

MLSB : Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B

MLST : Multi-Locus Sequence Typing

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PBP2 : Penicillin-Binding-Protein 2

PCC : Précautions Complémentaires Contact

PCR : Polymerase Chain Reaction

pH : potentiel Hydrogène

PLP : Protéine de Liaison à la Pénicilline

PLP2A : Protéine de Liaison à la Pénicilline additionnelle

PNA-FISH : Peptide Nucleic Acid-Fluorescence In Situ Hybridization

PROPIAS : Programme national d'actions de Prévention des Infections Associées aux Soins

PS : Précautions Standards

PSPH : établissement de soins Participant aux Services Public Hospitalier

PTG : Prothèse Totale du Genou

PTH : Prothèse Totale de la Hanche

QRDR : Quinolone Resistance Determining Region

RAISIN : Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales

REPIAS : REseau de Prévention des Infections Associées aux Soins

RND : Resistance Nodulation cell Division

RREVA : Réseau Régional des structures de Vigilance et d'Appui

SARM : *Staphylococcus aureus* résistante à la méticilline

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2

SCN : Staphylocoque à Coagulase Négative

SHA : Solution Hydro-Alcoolique

SIN : Signalement des Infections Nosocomiales

SLD : Soins de Longue Durée

SMR : Small Multidrug Resistance

SPARES : Surveillance et Prévention de l'AntibioRésistance en Etablissements de Santé

SPF : Santé Publique France

SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

ST : Séquence Type

TSA : milieu Tryptic Soy Agar

TSST-1 : Toxic Shock Syndrome Toxin – 1

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

La découverte de l'importance du lavage des mains dans la lutte contre les infections acquises lors de soins par le Dr Semmelweis dans les années 1850, a été un point de départ dans la réalisation de l'importance de l'hygiène hospitalière dans l'acte de soin.

Les infections acquises au cours d'un soin étaient alors appelées infection nosocomiale (IN). Cette dénomination ancienne est de nos jours restreinte aux infections associées aux soins acquises en secteur hospitalier.

Aujourd'hui, une définition plus précise de l'infection associée aux soins ou IAS est donnée par le ministère des solidarités et de la santé. En effet, celle-ci est présentée comme étant une infection survenant au cours d'une prise en charge d'un patient par un professionnel de santé à l'hôpital comme à la ville. Elle est définie par un délai d'apparition des symptômes de 48h après l'acte de soin, ce délai est étendu à 30 jours pour les infections du site opératoire ou ISO et à un an pour les poses d'implants ou de prothèses.

De plus, l'infection, pour être considérée comme une IAS, ne doit ni être en incubation ni présente au début de la prise en charge. Il est donc nécessaire de connaître les temps d'incubation des infections en fonction de l'agent pathogène responsable. (1)

Les bactéries et autres micro-organismes impliqués dans ces infections peuvent être d'origines diverses comme l'environnement, les soignants, le matériel, le patient lui-même. Une vision globale de la prise en charge du patient est nécessaire afin de trouver l'origine de l'infection et d'endiguer sa propagation aux autres patients ou personnels soignants.

D'un point de vue global, les IAS entraînent : un allongement du temps d'hospitalisation, une augmentation du coût de prise en charge et surtout une augmentation du risque de séquelles et de décès (d'autant plus si les germes impliqués sont résistants aux traitements administrés). De ce fait, la lutte contre les IAS représente un enjeu majeur de santé publique.

En outre, avec l'émergence de plus en plus fréquente de souches résistantes ou multirésistantes (BMR) le traitement de certaines IAS peut se révéler difficile. En effet, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) la résistance aux antibiotiques constitue une menace pour la santé globale. (2) Elle a renforcé cette année, avec le soutien de l'Organisation des Nations-Unies pour l'alimentation et l'agriculture ainsi qu'avec l'organisation mondiale de la santé animale, la stratégie « One health » ou « une seule santé » afin de coordonner les secteurs touchant la

médecine humaine, animale et l'environnement dans la « lutte contre les menaces sanitaires » et notamment l'antibiorésistance. (3)

Cette thèse s'articulera donc autour d'un bilan général de l'évolution des IAS des années 1990 à nos jours grâce aux enquêtes nationales de prévalence ou ENP (I), de l'étude plus approfondies de bactéries majoritairement impliquées dans ces IAS (II), des mécanismes de résistance les plus problématiques actuellement ainsi que de la réponse thérapeutique adaptée à l'évolution de ces mécanismes et les perspectives de traitement pour palier à ces résistances (III).

I/ Evolution de la situation et de la politique de prévention

1/ Organisation de l'hygiène hospitalière en France

La lutte contre les IAS est organisée sur trois niveaux : national, régional et local.

- **A l'échelle nationale :** Le Ministère des Solidarités et de la Santé, avec le soutien du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP), de Santé Publique France (SPF) et des sociétés savantes assure l'orientation et le suivi des bonnes pratiques de prévention des IAS. Ils assurent également la coordination des différents acteurs de cette lutte ainsi que l'évaluation de l'impact des mesures prises.

L'élaboration d'un Programme national d'actions et de Prévention des IAS ou PROPIAS a permis d'orienter la politique de lutte des IAS en trois axes principaux :

- "Le développement de la prévention des IAS tout au long du parcours de santé, en impliquant les patients et les résidents
- Le renforcement de la prévention et la maîtrise de l'antibiorésistance dans l'ensemble des secteurs de l'offre de soins
- La réduction des risques infectieux associés aux actes invasifs tout au long du parcours de santé". (4)

Ce programme est piloté par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), la Direction Générale de la Santé (DGS) et la Direction Générale de la Cohésion Sociale (DGCS). Sa mise en place ainsi que la coordination des acteurs se fait grâce à un comité de suivi.

Celui-ci travaille en lien avec le HCSP et plus particulièrement la commission « Sécurité des patients ». Le HCSP créé en 2004 est composé des directeurs de SPF, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), l'agence de la biomédecine, l'institut de radioprotection et de sûreté nucléaire, l'Etablissement Français du Sang (EFS), des acteurs de droits et du personnels qualifiés. Il agit en tant qu'expert en donnant son avis et ses recommandations sur les IAS et travaille en partenariat avec la commission des "maladies infectieuses et maladies émergentes".

Les pans épidémiologiques, prévention et information sont couverts par SPF qui a été créée en 2016 lors de la réforme des vigilances de la loi de modernisation du système de santé. Depuis le décret n° 2016-523 du 27 avril 2016, cette instance réunit l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), l'Etablissement de Préparation et de Réponse aux Urgences

Sanitaires (EPRUS) et l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES). (5) (6)

La Haute Autorité de Santé (HAS) quant à elle, sous l'impulsion du ministre de la Santé a créé en 2006 la mission nationale d'informations et de développement de la médiation sur les IN. Dans la prévention et la lutte des IAS, cette instance surveille les indicateurs du tableau de bord afin d'abonner la qualité et la sécurité des soins.

Les indicateurs obligatoires à ce jour sont :

- ICHSA 3 comme indicateur de la consommation des produits hydroalcooliques,
- ISO ORTHO qui est une mesure des ISO après pose de prothèse totale de hanche (PTH) hors fracture ou prothèse totale du genou (PTG),
- VAG qui est « l'indicateur d'évaluation de la vaccination antigrippale du personnel hospitalier ».

Les autres indicateurs tels que « indicateur de bonnes pratiques d'antibiothérapie : ATBIR » et « indicateur de bonnes pratiques des précautions complémentaires contact : PCC » sont à réaliser pour le moment en essai au choix de l'établissement.

- **A l'échelle régionale** : En 2017, à la suite du décret n°2017-129, dix-sept CPIAS ou Centre d'appui pour la Prévention des IAS ont été créés. Ceux-ci sont nommés et financés dans chacune des régions par l'Agence Régionale de Santé (ARS) qui définit le programme de prévention des IAS propre à chaque région. Ces centres jouent un rôle d'appui et d'expertise notamment dans la prévention du risque infectieux associé aux soins dans les établissements de soins (ES) et médico-sociaux (EMS).

Les missions des CPIAS s'organisent autour de :

- « L'expertise et l'appui aux professionnels de santé, quels que soient leurs lieux et modes d'exercice, pour la prévention des infections associées aux soins et de la résistance aux anti-infectieux ;
- La coordination ou l'animation de réseaux de professionnels de santé concourant à la prévention des IAS ;
- L'investigation, le suivi des déclarations obligatoire et l'appui à leur gestion à la demande des professionnels concernés ou de l'ARS » (7)

Des réseaux de surveillance permettant le suivi annuel de l'évolution d'un certain nombre de paramètres concernant les IAS ont été définis comme suit :

- PRIMO, pour la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques et des IAS en soin de ville et en secteur médico-social ;
- SPARES pour la Surveillance et la Prévention de l'Antibiorésistance en ES ;
- SPICMI pour la Surveillance et prévention du risque infectieux en chirurgie et médecine interventionnelle ;
- SPIADI pour la Surveillance et Prévention des Infections Associées aux Dispositifs Invasifs ;
- MATIS comme Mission d'Appui Transversal à la prévention des IAS"

Ces réseaux sont coordonnés par des CPIAS particuliers répondant à un cahier des charges sur les différents réseaux. Le réseau PRIMO est coordonné par le CPIAS de Nantes, le réseau SPARES par le CPIAS Grand-est et Nouvelle-Aquitaine, le réseau SPICMI par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP), le réseau SPIADI par le CPIAS Occitanie et le réseau MATIS par le CPIAS Nouvelle-Aquitaine et îles de Guadeloupe.

(8) (9)

Les CPIAS sont inclus dans le Réseau Régional de Vigilance et d'Appui ou RREVA. Celui-ci comprend :

- La Structure Régionale d'Appui à la qualité et à la sécurité ou SRA
- l'Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des innovations ou OméDIT
- Le Centre d'Evaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance ou CEIP
- Le Centre Régional de Pharmacovigilance ou CRPV
- Le Centre Régionale d'Hémovigilance ou CRH
- Le Centre Anti-Poison et de ToxicoVigilance ou CAPTV
- Le Centre d'appui à la Prévention des IAS ou CPIAS (10)

Ce réseau permet avec la coordination de l'ARS de faciliter et de promouvoir le signalement des évènements indésirables au niveau sanitaire. Concernant les IAS, ceci permet, au niveau régional d'améliorer et simplifier la surveillance, le suivi et l'accompagnement de la gestion des risques et des épisodes infectieux. (11)

- **A l'échelle locale :** Le décret du 6/12/1999, a obligé les établissements de santé publics et privés d'être pourvus d'un Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) et d'une équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière (EOHH) avant le 31/12/2001. (12)

Le CLIN est composé au maximum de 22 individus désignés par le représentant légal de l'ES pour une durée de 4 ans.

Le décret précédemment cité définit également les missions du CLIN qui sont :

- « 1. Coordonner l'action des professionnels de l'ES dans les domaines visés par l'article R. 711-1-1 ;
- 2. Préparer, chaque année, avec l'EOHH, le programme d'actions de lutte contre les IN ;
- 3. Elaborer le rapport annuel d'activité de la lutte contre les IN ; ce rapport d'activité peut être consulté sur place, sur simple demande ; il comporte le bilan des activités, établi selon un modèle défini par arrêté du ministre chargé de la santé ; ce bilan est transmis annuellement, par le représentant légal de l'établissement de santé, à la direction départementale des affaires sanitaires et sociales et au centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales »

Depuis 2005, dans un souci de simplification d'organisation et d'autonomisation des ES, le CLIN qui était obligatoire est désormais une instance consultative pouvant s'intégrer à la Commission Médicale d'Etablissement (CME) pour les ES publics ou à la Conférence Médicale d'Etablissement pour les établissements privés sous forme de sous-commission spécialisée. (13)

L'EOHH est constituée de professionnels spécialisés en hygiène hospitalière. Elle doit comprendre au moins un personnel médical et un personnel paramédical. Elle peut se coordonner sur plusieurs petits établissements.

C'est une instance exécutive dont les missions sont définies par la circulaire du 18/11/2011 :

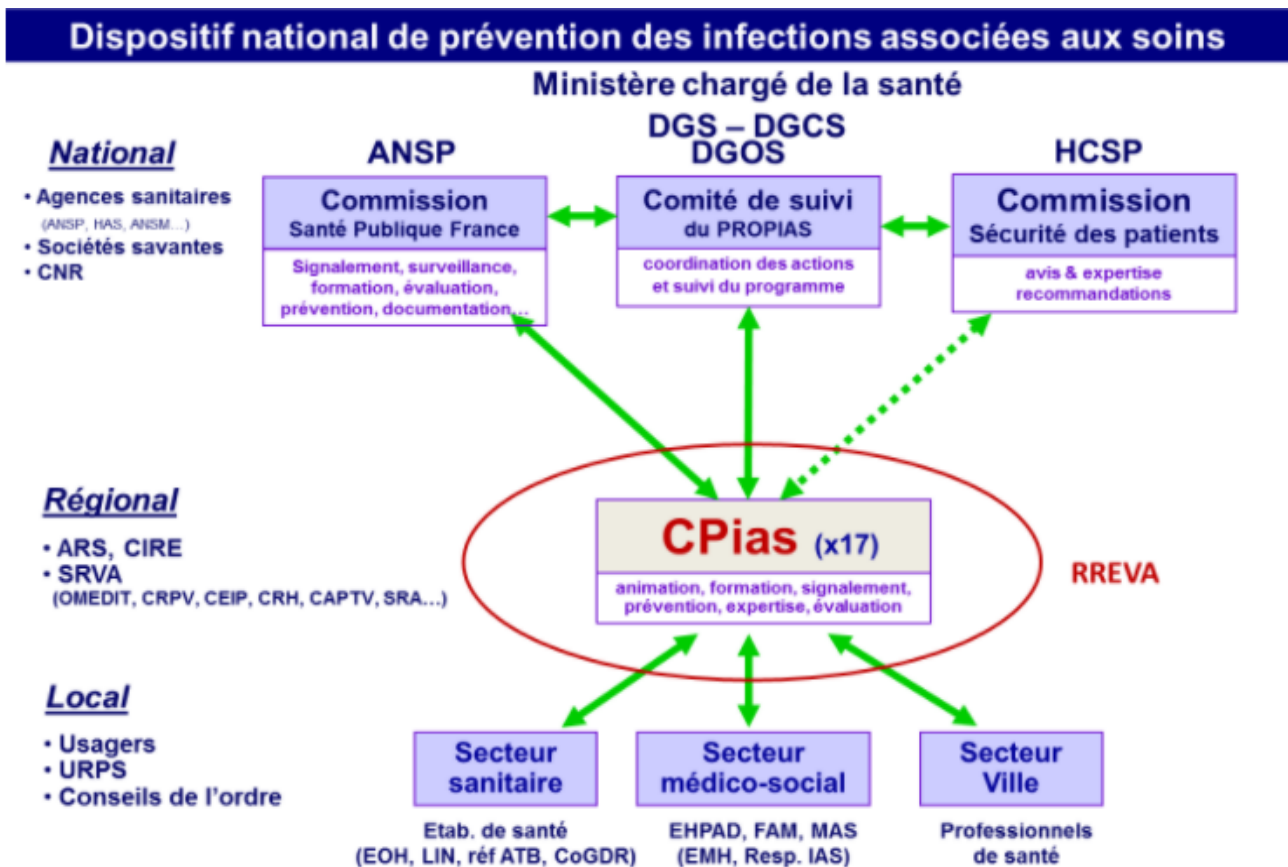
- « Impulser et coordonner la gestion à priori du risque infectieux nosocomial dans ses différentes dimensions (environnement, acte de soin, état de santé du patient) ;
- Impulser et coordonner la gestion à posteriori du risque infectieux nosocomial par le signalement, l'investigation et les interventions lors d'infections, les surveillances épidémiologiques, le suivi d'indicateurs, etc... ;

- Promouvoir la formation et l'information sur le risque infectieux nosocomial, pour les professionnels, les patients et les usagers » (14)

Un référent en antibiothérapie (infectiologue, biologiste, pharmacien...) est également désigné depuis 2013 au sein des ES.

Le relais du CLIN est également assuré par des correspondants en hygiène hospitalière. En effet, dans chaque service sont présents un correspondant médical et un correspondant paramédical.

Afin d'élargir la lutte et la prévention des IAS, des équipes mobiles d'hygiène ou EMH, localisées dans les ES et composées d'hygiénistes interviennent dans les EMS. Ces EMH sont en cours de développement dans toute la France. (15)



Organigramme du dispositif national de prévention des IAS après 2017 (16)

Le signalement des IN est devenu obligatoire depuis la circulaire du 30/07/2001. (17). Depuis 2017, ces signalements peuvent se faire au sein des ES via le portail dématérialisé E-sin à l'ARS et au CPIAS. Les critères pour les IAS à signaler sont comme suit :

- « L'IAS est inattendue ou inhabituelle du fait :
 - Soit de la nature, des caractéristiques, notamment du profil de résistance aux anti-infectieux, de l'agent pathogène en cause ;
 - Soit de la localisation ou des circonstances de survenue de l'infection chez la personne atteinte
 - Soit de l'utilisation d'un dispositif médical
- L'IAS survient sous forme de cas groupés ;
- L'IAS a provoqué un décès ;
- L'IAS relève d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire (maladie à déclaration obligatoire) ». (18)

Ces signalements permettent d'alerter les autorités sanitaires afin d'avoir un recul sur des événements dits « sentinelles », de fournir un soutien aux établissements si nécessaire, de réaliser une surveillance et une analyse de l'évolution de certains événements à l'échelle nationale.

Un autre outil de visualisation globale de l'état des lieux des IAS en France sont les enquêtes nationales de prévalence.

2/ Enquêtes nationales de prévalence (ENP) : définition, but, organisation

Les enquêtes nationales de prévalence ou ENP sont des études transversales effectuées tous les 5 ans au sein d'ES depuis 1996. Elles sont réalisées sur une journée par les CPIAS et les ES sous la direction du Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN) et la coordination de SPF.

La prévalence est un indicateur utilisé en épidémiologie. Il permet de comptabiliser le nombre de cas (par exemple d'IAS) pour un instant donné. (19)

Les objectifs de ces ENP sont :

- De décrire l'état des lieux des IN et de l'utilisation des anti-infectieux par région en France
- De connaître et faire connaître les données de ces ENP à l'échelle locale, régionale, nationale et européenne afin d'avoir une meilleure communication sur les IN, de fournir des indicateurs permettant d'évaluer l'impact des mesures de prévention.
- De sensibiliser et former l'ensemble du personnel, de mobiliser les soignants dans la lutte contre les IN et de proposer aux ES des outils pour le recueil des données épidémiologiques.
- De comparer ces données standardisées tous les 5 ans. (20)

Tout ceci, a permis de mieux orienter les actions au fil des années afin de mieux prévenir ces IAS et donc de réduire leur prévalence. (21)

Avant 1996, une première enquête avait été réalisée en 1990 au sein de 39 hôpitaux publics dans le cadre de la démarche « hôpital propre ». (22)

En 2016 une autre ENP des IAS et traitements antibiotiques, appelée Prév'EHPAD, a été réalisée au sein d'établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD). Cette ENP s'inscrit également dans le PROPIAS 2015, elle a été mise en place par le Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales - Agence Régionale de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLin-Arlin) sous l'égide du RAISIN et en coordination avec SPF.

Ses objectifs étaient :

- « Décrire et mesurer la prévalence, un jour donné, des IAS et des traitements antibiotiques prescrits aux résidents ;
- Mobiliser l'ensemble des professionnels et prescripteurs en Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD)
- Dégager des priorités d'actions et de suivi en matière de politique de prévention et de bon usage des antibiotiques. » (23)

Pour l'ENP de 1996, les définitions des IN étaient celles issues du Conseil supérieur d'hygiène publique de France parues dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) de 1992. Pour les ISO et les infections en dehors des 5 sites principaux, les définitions étaient celles du Center

for Disease Control CDC de 1988. Des définitions spécifiques ont été établies concernant les services de long et moyen séjour gériatriques.

Depuis 2001, une partie des INs est définie par site infectieux en suivant les « 100 recommandations » du Conseil supérieur d'hygiène publique en France. Ces définitions évoluent au cours du temps en fonction de l'actualisation des critères inclus dans l'analyse effectuée lors des ENPs, par exemple l'ajout des infections liées à la pose des cathéters. L'autre partie des INs comme les ISOs est définie par le CDC. Une particularité à noter concerne les patients en gériatrie, les nouveau-nés et les enfants pour qui des définitions particulières sont établies. (24)

Les données sont recueillies à l'aide de fiches et transmises par l'établissement aux CCLIN avant 2017 ou au CPIAS après 2017 pour analyse au niveau régional et transférées à l'InVS pour analyse au niveau national. Les résultats sont ensuite discutés et validés au sein du RAISIN.

De nos jours, le recueil des données se fait par des questionnaires standardisés. Ceux-ci concernent soit des données générales sur l'ES soit des données personnelles sur les patients hospitalisés (Annexe 1). Au sein de l'ES, les questionnaires sont remplis par les enquêteurs et les correspondants en hygiène de chaque service. Le personnel responsable de la collecte des données est sous la coordination de l'EOHH. (25)

3/ Les IAS à travers les différentes ENP

A/ 1996

L'ENP de 1996 se déroulait au sein de 830 établissements de santé, incluant 10 199 services et 236 334 patients.

Le taux de prévalence des infections nosocomiales cette année-là était de 7,6% et le taux des patients hospitalisés présentant une ou des IN était de 6,7%. Le ratio infection/infectés était de 1,14. Certains patients avaient donc contracté plusieurs IN.

Les cinq principaux sites d'IN lors de cette ENP étaient les infections urinaires IUs (36,3%), les ISOs (10,6%), les bactériémies (5,9%), les infections sur cathéter localisées (2,4%) ou généralisées (1,4%) et les infections respiratoires basses (12,5%). Toutefois les autres sites infectieux devaient être pris en compte car ils représentaient ensemble 30% des IN.

Concernant les micro-organismes impliqués dans ces IN, 53% étaient des bacilles à Gram négatif et 33% des *cocci* à Gram positif. Les bactéries étaient les agents pathogènes majoritaires, retrouvés dans 91% des prélèvements contre 6% pour les *fungi*, 2% pour les virus et 1% pour les parasites.

Parmi ces bactéries, les 3 majoritaires étaient *E. coli* suivie de *S. aureus* puis de *P. aeruginosa*. Elles représentaient à elles seules près de la moitié des micro-organismes responsables d'IN (47%). Le problème des bactéries multirésistantes était déjà mis en avant notamment avec la présence de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) dans 57% des échantillons de *S. aureus* isolés lors d'IN.

Une prédominance de certains micro-organismes en fonction du site d'infection était observée. En effet pour les ISO, *S. aureus* était majoritaire alors que les bacilles à Gram négatif étaient responsables de 2/3 des infections urinaires. Plus de la moitié des infections sur cathéters étaient causées par *S. aureus* ou par un Staphylocoque à coagulase négative (SCN).

Certains actes invasifs ou dispositifs médicaux pouvaient également influencer le risque de contracter une IN. Par exemple, le taux des infections urinaires étaient 14 fois plus important chez les patients sondés et ceux-ci représentaient 10% de la population hospitalisée.

De plus, les chirurgies représentaient également un facteur de risque avec une prévalence des IN 2 fois plus élevée chez les patients opérés. Au moment de cette enquête, 18% des patients étaient opérés le mois précédent voire l'année précédente si un matériel implantable avait été installé. Parmi eux 32% avaient développé une IN.

D'autres facteurs avaient influé le risque de développement d'une IN, comme l'âge avec un taux de prévalence des IN 2 fois plus élevé si le patient avait plus de 65 ans. Cette tranche d'âge représentait 54% soit une proportion importante des patients hospitalisés.

Toutefois le genre n'avait pas eu d'impact avec un pourcentage d'hommes atteints d'IN de 6,8% contre 6,7% de femmes.

Les types d'ES et de service présentaient quant à eux une influence sur le pourcentage d'IN. En effet, le taux moyen d'IN était plus élevé en Centre Hospitalier Régional (CHR) et dans les services où l'exposition au risque était plus élevée qu'en centre hospitalier (CH) spécialisé. Au niveau des différents services de soins, les IN avaient moins touché ceux de psychiatrie (moins de patients, moins âgés et moins de soins invasifs) que ceux de moyen séjour.

Face à cette révélation, une adaptation de la prévention des IN en fonction des services était une des idées d'amélioration issue de cette ENP.

Un autre point important était révélé : la mise en évidence d'une part non négligeable d'infections nosocomiales importées d'autres ES. Ces infections ne démontraient pas une anomalie dans la prise en charge du patient de l'établissement receveur mais entraînaient des conséquences pour celui-ci notamment en termes de surcoût lié à une hospitalisation plus longue ainsi qu'une modification de la flore microbienne locale. (26) (27)

B/ 2001

Cette année-là, 1533 établissements de santé avaient participé à l'ENP. Parmi eux, 47% étaient des ES publics, 37% des ES privés et 17% des ES privés participants au service public hospitalier (PSPH).

Le jour de l'enquête, 305 656 patients étaient hospitalisés. La prévalence des patients infectés était de 6,9% et celle des IN de 7,5%

Les infections urinaires étaient encore une fois les infections les plus fréquentes dans tous les services sauf en réanimation (2^{ème} place après les pneumopathies). Elles représentaient 40% des infections dont 59% étaient asymptomatiques. Les infections de la peau et des tissus mous étaient le deuxième site le plus touché et représentaient 11% des IN. Les ISOs arrivaient en 3^{ème} place avec une proportion de 10,3% des INs, suivies par les pneumopathies (10%), les infections respiratoires autres (8,7%), et les bactériémies/ septicémies (5,56%). Les autres sites infectieux représentaient quant à eux 14,67%.

E. coli, *S. aureus* et *P. aeruginosa* étaient toujours les trois bactéries les plus impliquées et représentaient à elles seules 53,5% des germes isolés lors d'INs. Plus particulièrement, *E. coli* était impliquée dans 4 IU sur 10 ; *S. aureus* dans les mêmes proportions mais pour les infections respiratoires et les ISOs.

Concernant les phénotypes de résistance des micro-organismes, 64% des *S. aureus* isolés étaient résistants à la méticilline ; 17% des *P. aeruginosa* étaient résistants à la ceftazidime et 11% des *E. coli* étaient résistants au céfotaxime. En tenant compte des biais de l'enquête, il pouvait être considéré que l'isolement d'une entérobactérie ou d'un *Pseudomonas* résistants aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) était fréquent.

Une des nouveautés de cette ENP était la description de la prescription d'anti-infectieux. Celle-ci, concernait 1 patient sur 6 et parmi eux 15,9% recevaient un antibiotique dont 4,5% à cause d'une IN. L'amoxicilline + acide clavulanique était l'antibiotique le plus prescrit (20%) suivi par les fluoroquinolones (17%) et les céphalosporines 15% (dont 10% C3G).

Là encore, la pratique d'actes invasifs exerçait une influence sur la survenue des infections associées aux soins. En effet les IUs étaient 13 fois plus fréquentes chez les patients porteurs de sonde urinaire et ces patients étaient plus fréquemment infectés par une infection non liée à la présence de la sonde. Les patients ayant subi une opération étaient aussi encore une fois plus prédisposés aux IN avec 1,3 fois plus de risque d'être infectés par une infection autre qu'une ISO que les patients non opérés.

Certaines caractéristiques pouvaient également influencer sur l'augmentation du risque de contracter une IN lors de l'hospitalisation. Par exemple : l'immunodépression, l'âge supérieur à 65 ans ou la présence de comorbidités. Ces patients pouvaient représenter une part non négligeable des patients inclus dans l'enquête : 9 % étaient immunodéprimés et 55,2% des sujets avaient plus de 65 ans.

Dans cette ENP aussi, le type d'ES avait un impact sur la prévalence des IN. En effet, la fréquence de ces infections était de 5,3% dans les ES privés non PSPH, 7,8% en ES public et 9,4% en ES privés PSPH. Outre l'influence du type d'ES, le service dans lequel le patient était hospitalisé avait aussi un impact sur le risque de contamination par une IN ainsi que sur le site d'infection et le niveau de résistance des germes isolés.

Lors de cette ENP tout comme celle de 1996, une proportion importante d'IN avait été acquise dans un autre ES (15%).

Un certain nombre de biais ont pu influencer sur les résultats de cette ENP dont :

- L'inclusion des patients présents depuis moins de 48 heures
- Le dépistage systématique des IU chez les patients sondés recommandé et décompté dans la proportion des IUs asymptomatiques
- L'ensemble des IN a été pris en compte même celles en dehors des 5 sites habituellement surveillés
- Les IN acquises dans un autre ES étaient également prises en compte
- Tous les types d'ES et tous les secteurs ont été inclus hormis l'ambulatorie

- Les modalités de mise en évidence des IN pouvaient différer entre les enquêtes mais aussi pour la même enquête en fonction de l'ES car la mise en œuvre était expert dépendante. (28) (29)

C/ 2006

Pour l'ENP de 2006, 2337 ES avaient participé à l'enquête parmi eux 42% étaient des établissements publics, 17% des ES PSPH et 41% des ES privés.

358 467 patients étaient hospitalisés le jour de l'ENP. Parmi eux 55,7% avaient plus de 65 ans et 3,5% avaient moins de 1 an.

La prévalence des patients infectés était de 4,97% et la prévalence des IN était de 5,38%.

Les trois localisations majoritaires étaient : l'IU (30%) en tête pour la 3^{ème} ENP consécutive, suivie par les pneumopathies (15%) et les ISO (14%). Elles représentaient à elles seules 59% des sites infectieux. Concernant les deux autres sites majeurs surveillés : les bactériémies et les infections sur cathéters représentaient quant à elles respectivement : 6,4% et 2,8% des IN diagnostiquées ce jour.

Les trois micro-organismes les plus isolés étaient encore *E. coli* 25%, *S. aureus* 19% et *P. aeruginosa* 10%, ils représentaient à eux seuls 53,5% des souches isolées. A noter toutefois l'apparition de *C. difficile* représentant 1,1% des germes isolés lors d'IN.

La prévalence des patients sous anti-infectieux était de 15,88%. Leur utilisation était majoritaire en service de réanimation pour 1 patient sur 2. Concernant les traitements utilisés, les pénicillines, les C3G et les fluoroquinolones correspondaient aux familles d'antibiotiques prescrites dans 2/3 des cas. L'amoxicilline + acide clavulanique était, tout comme lors de l'ENP de 2001, la molécule la plus prescrite (20,3%) suivie par l'ofloxacine (8,2%), l'amoxicilline (6,8%), le ceftriaxone (6,6%) et la ciprofloxacine (5,9%).

Concernant les résistances aux antibiotiques, 52% des *S. aureus* isolés lors d'IN étaient des SARM, 24,9% des *Pseudomonas* et apparentés étaient résistantes à la ceftazidime, 14,9% des entérobactéries étaient résistantes ou avec une sensibilité intermédiaire au céfotaxime et ceftriaxone. Concernant les entérocoques, 7,3% des *E. faecium* et 2,4% des *E. faecalis* étaient résistants à la vancomycine.

Tout comme pour les ENP précédentes, la prévalence des IN variait en fonction de la nature de l'ES, du service et des caractéristiques des patients.

Au niveau de la nature de l'ES les IN étaient plus fréquentes dans les centres hospitaliers universitaires (CHU), les centres de lutte contre le cancer, les hôpitaux locaux et les centres de soins de suite et de réadaptation/soins longue durée (SSR/SLD). Elles étaient moins retrouvées dans les cliniques Médecine-chirurgie-obstétrique (MCO), les CH spécialisés et psychiatriques.

Au niveau des services, les prévalences les plus élevées ont été retrouvées dans les services de réanimation et les plus faibles dans les services d'obstétriques.

Ces différences de prévalence ont également été retrouvées en fonction des caractéristiques des patients. En effet, les sujets âgés de plus de 65 ans, de sexe masculin, immunodéprimés, avec un antécédent d'opération ou d'actes invasifs, intubés ou ayant subi une trachéotomie étaient prédisposés à l'acquisition d'une IN. (24)

D/ 2012

Cette année-là, 1938 ES avaient participé à l'ENP, soit un pourcentage de lits d'hospitalisation en France de 90,6%.

300 330 patients avaient participé à l'analyse, parmi eux 5,1% étaient infectés par une IN et 16,6% étaient sous antibiotiques le jour de l'enquête.

La prévalence des IN était de 5,3% dont 3,9% de ces infections acquises au sein de l'ES, 1,2% importées et 0,3% indéterminées.

Au niveau du site infectieux, les IU arrivaient toujours en tête avec 29,9% suivie des pneumopathies 16,7%, des ISO 13,5%, des bactériémies 10,1%, des infections de la peau et des tissus mous 6,7%, des infections respiratoires 6,1% et des infections du tractus gastro-intestinal 4,8%.

Les germes isolés les plus impliqués dans les IN étaient les entérobactéries 45% et les *cocci* à Gram positif 34%.

Les trois germes majoritairement isolés lors d'IAS étaient encore une fois : *E. coli*, la plus impliquée et retrouvée dans 26% des IN suivi de *S. aureus* 15,9% et *P. aeruginosa* 8,4%. Ils représentaient à eux seuls plus de 50% des germes isolés d'IN.

Parmi les patients sous antibiotiques, 4,6% l'étaient pour une IN. Les β -lactamines représentaient la famille d'antibiotiques la plus prescrite avec une prévalence de prescription de 12,1% dont 6,9% de pénicillines et 3,7% de C3G. Les fluoroquinolones arrivaient en troisième position avec une prévalence de prescription de 3,6%. L'amoxicilline + acide clavulanique

représentait 18,36% des antibiotiques prescrits et restait donc l'anti-infectieux le plus prescrit contre les IN.

Au niveau de la résistance, les SARM représentaient 38,1% des *S. aureus* isolés impliqués dans les IN. Concernant les entérobactéries, la proportion de souches résistantes aux C3Gs étaient de 23%. Une des nouveautés de cette ENP était la prise en compte de la proportion des bactéries impliquées dans les IAS productrices de (β -lactamases à spectre étendu) BLSE et résistantes aux C3G soit 13,6% et celles productrices de carbapénémases soit 1,5%.

L'influence du type d'ES, du type de séjour et des caractéristiques du patient était toujours présente. En effet, la prévalence des patients ayant contracté une IN dans les centres de lutte contre le cancer était de 10% contre 1,3% dans les CH spécialisés/ psychiatriques ; celle des patients en réanimation était nettement supérieure à celle des services obstétriques (23,2% contre 0,8%) ; celle des patients âgés de plus de 65 ans, immunodéprimés, ayant une infection sous-jacente, ou ayant subi une intervention chirurgicale ou acte invasif récent était également plus élevée.

Les nouveautés de cette ENP 2012 sont : l'inclusion des structures d'hospitalisation à domicile (HAD) qu'elles soient rattachées ou non à un ES ainsi que l'inclusion des patients admis avant 8h le jour de l'enquête. (30) (21)

E/ 2017

La principale nouveauté de cette ENP était de devenir la première enquête à être faite sur un échantillon aléatoire d'ES associé à des ES volontaires. Au niveau du traitement anti-infectieux, était pour la première fois pris en compte, les doses prescrites, la date du début du traitement, le changement de molécules et la cause de ce changement.

Le type d'échantillon était également plus précis que les autres années, avec des données concernant le nombre d'hémocultures et le nombre de coprocultures pour détecter *C. difficile*.

Pour cette ENP, 449 ES ont été sélectionnés au hasard avec un taux de participation de 90,6% soit 403 ES.

Au sein de ces ES, 80 988 patients étaient présents le jour de l'enquête.

La prévalence des patients infectés était de 4,98%, celle des IN de 5,21% et celle des patients sous antibiotiques de 15,12%.

Parmi ces IN, 4,09% étaient acquises dans l'établissement audité et 1,03% étaient importées d'un autre ES.

L'influence du type d'ES et de séjour était encore présente. La prévalence de ces IN était supérieure dans les CHR/CHU que dans les CH avec respectivement des taux de 7,92% contre 5,12%.

Au niveau des services, la réanimation était la plus touchée (27,31%) et à l'inverse le service psychiatrique le moins touché (1,01%).

Les caractéristiques des patients tels que l'âge, l'immunodépression, les affections malignes associées, les interventions/ actes invasifs subis après admissions représentaient encore une fois, des facteurs de risque pour l'acquisition d'une IN. Par exemple, la prévalence des IN chez les sujets âgés de plus de 65 ans était de 11,56%. Chez les immunodéprimés (ID) ceci était encore plus marquant, avec un taux de 11,80% contre 4,24% chez les sujets immunocompétents (IC). En ce qui concerne les interventions ou actes invasifs, les patients qui présentaient au moins un dispositif invasif avaient un taux de prévalence pour les IN de 10,60% alors que pour ceux sans dispositifs ce taux était de 2,31%. La proportion des sujets présentant un des facteurs de risque était non négligeable. En effet, 56,69% d'entre eux avaient plus de 65 ans, 9,18% étaient immunodéprimés, 1/6 des patients avaient été opérés et 1/3 portaient un dispositif invasif dont 29,7% de cathéters, 8,55% de sondes urinaires et 1,04% étaient sous assistance respiratoire.

Au niveau des sites infectieux, les infections urinaires étaient toujours l'IN majoritaires (28,47% des IN), suivies des ISO (15,92%), des pneumonies (15,63%), et des bactériémies (11,43%).

E. coli, *S. aureus* et *E. faecalis* qui monte sur le podium constituaient le trio de tête des germes isolés lors d'IN avec respectivement 23,59%, 13,83% et 6,50%. Ces trois micro-organismes étaient suivis par *P. aeruginosa* (6,28%), *K. pneumoniae* (5,60%), *S. epidermidis* (5,39%).

Parmi ces agents responsables d'IN, 26,53% étaient des SARM ; 5,46% étaient des entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) ; 13,46% des *P. aeruginosa* et 19,61% des *A. baumannii* étaient résistants aux carbapénèmes. Concernant les entérobactéries, 22,52% étaient résistantes aux C3G, 15,33% étaient des souches BLSE et 0,65% étaient résistantes aux carbapénèmes.

Concernant la prévalence des classes d'antibiotiques utilisées dans le traitement des IN, les principales molécules sont toujours :

- les pénicillines en première position (6,45%), suivies par les C3G (3,62%), les fluoroquinolones (2,39%)

Au niveau des spécialités, les trois plus prescrites sont l'amoxicilline + acide clavulanique (3,57%), le ceftriaxone (2,19%) et l'amoxicilline (1,45%)

Les résultats obtenus lors de cette ENP démontraient qu'il fallait maintenir les efforts en ce qui concerne la prévention et la gestion des IAS et ce notamment pour les infections les plus rencontrées et / ou les plus graves. (25)

La prochaine ENP aura lieu dans quelques mois et cette nouvelle étude risque peut-être de surprendre du fait de l'évolution de certains résultats tant au niveau bactériologique qu'au niveau résistance aux antibiotiques. Le profil des patients hospitalisés ainsi que l'impact de la crise sanitaire risquent de chambouler l'orientation de certaines données de suivi.

F) ENP en EHPAD

L'ENP, appelée Prév'EHPAD, était réalisée en parallèle en 2016 au sein d'EHPADs tirés au sort. Cette ENP permettait de quantifier pour la première fois les IAS et l'usage des antibiotiques au sein de ces établissements.

Cette enquête avait révélé que, sur 367 EHPADs ayant participé avec un nombre de résidents de 28 277 au total, la prévalence des patients infectés était de 2,93%, celle pour les patients sous antibiotiques de 2,76% et enfin celle des IAS de 3,04%.

Les infections urinaires représentaient 37% des IAS. Pour les entérobactéries responsables d'IU nosocomiales 26,3% étaient résistantes aux C3G dont la moitié par production de BLSE. Or la moitié des antibiotiques prescrits étaient des β -lactamines et principalement des C3G. Il était donc retenu de cette étude qu'il fallait améliorer certains points notamment : l'hygiène des mains, une meilleure utilisation des antibiotiques et un accès à une meilleure expertise en antibiothérapie et en hygiène. (23)

Le principal but de ces enquêtes nationales de prévalence est de pouvoir comparer tous les 5 ans l'état des lieux concernant les IAS en établissements de santé et leur évolution au cours du temps.

4 /Evolution des paramètres au cours du temps

A/ Comparaison des ENP : évolution des IAS

a/ Comparaison des ENPs de 1996 et 2001 :

Lors de l'ENP 2001, les IN acquises dans d'autres ES étaient prises en compte alors qu'en 1996 seuls les patients ayant contracté leur IN dans l'ES avaient été comptabilisés.

De plus, le nombre d'ES participant était plus important en 2001 notamment dû à l'augmentation de l'inclusion des établissements privés.

Une autre différence, cette fois dans les pratiques est à souligner avec la recommandation de la réalisation d'une bandelette urinaire chez le patient sondé en systématique en 2001 alors qu'elle était un choix du service dans l'ENP de 1996.

En ce qui concerne la prévalence des IN acquises au sein de l'ES, elle était de 6,4% en 2001 contre 7,6% en 1996. Quant à la fréquence des SARM en 2001, elle était de 64% contre 57% en 1996.

La comparaison de ces taux doit tenir compte de la nature des ES participants avec une participation accrue des établissements privés en 2001. De plus, les méthodes de réalisation de l'enquête n'étaient pas identiques avec notamment une amélioration dans l'ENP de 2001. En effet, afin d'apporter plus de précisions, un recueil des données par patients et non plus par service a été effectué. Le recueil des facteurs de risque a également été complété en 2001 par l'ajout : du score de Mac Cabe, de la prescription d'anti-infectieux, de la résistance aux antibiotiques autre que les SARM ainsi que de la présence d'un cathéter vasculaire.

Afin de rendre l'étude comparable, seules les données récoltées sur les IN acquises dans les ES ayant participé aux deux enquêtes ont été comparées (hors les IU asymptomatiques).

Ceci a permis de mettre en évidence une diminution de la prévalence des IN de 1996 à 2001 au sein des CHU et CH. Toutefois toutes les comparaisons et interprétations ont été faites avec de nombreuses précautions en tenant compte des limites de chacune des enquêtes. (28)

b/ Comparaison des ENP 2001-2006 :

De façon générale les ENP de 2001 et 2006 ont été réalisées en suivant la même méthodologie et avec les mêmes définitions d'IN. Les facteurs d'exposition sont identiques à l'exception de l'inclusion d'un nouveau critère pour cette ENP de 2006 : intubation ou trachéotomie. Toutefois des différences ont été observées avec l'ENP de 2001, notamment la définition d'infection liée au cathéter après sa mise à jour lors de la XIIème conférence de consensus de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) ainsi que l'arrêt de la recherche en systématique des IU asymptomatiques chez les patients sondés.

La proportion de participation des ES privés était plus importante lors de cette ENP avec une part de 89% des lits d'hospitalisation privés en 2006 contre 55% en 2001. Le taux de participation totale était de 95% des lits en France pour 2006. Afin de comparer les valeurs entre 2001 et 2006 des ajustements avaient dû être faits. Le taux de prévalence des IN en 2001 était donc descendu à 5.9% et celui des patients infectés à 5.4%. En prenant en compte l'ensemble des facteurs de risque et ces réajustements il a été démontré une diminution de 4% de la prévalence des patients infectés entre ces deux ENP. La diminution de la prévalence des SARM était également un résultat positif de la prévention des IAS et notamment de la lutte contre les BMR. Ce qui était très encourageant pour la poursuite des actions menées par les EOHH et EMH. (24)

c/ Comparaison des ENP 2006-2012 :

La prévalence globale en données brutes des IN était stable de 2006 à 2012 à 5% et en diminution avec une analyse multivariée.

Selon le service, le nombre de patients hospitalisés avait fluctué. En effet, une diminution était constatée dans les services de SLD et court séjour chirurgie alors qu'une augmentation était relevée en SSR. Le pourcentage de présence d'un dispositif invasif était plus élevé en 2012.

Au niveau du nombre de patients infectés par service, la prévalence était stable en court séjour et avec une diminution de 21% en SSR-SLD et en psychiatrie.

Sans ajustement des résultats, les infections urinaires restaient le site majoritaire bien qu'en diminution, à l'inverse des pneumonies nosocomiales dont la prévalence augmentait. Les germes majoritairement impliqués restaient les mêmes. A noter toutefois, une augmentation du nombre de *K. pneumoniae* responsable d'IN et une diminution de l'implication des *S. aureus* et

P. aeruginosa. Avec une baisse notable de 50% de l'implication des SARM dans les IAS et *a contrario* une augmentation de 38% des entérobactéries résistantes aux C3G.

En ce qui concerne la prévalence des traitements antibiotiques elle était stable entre les deux ENP. Toutefois certains antibiotiques étaient plus prescrits comme la ceftriaxone, la vancomycine, l'imipénème, la piperacilline-tazobactam et le métronidazole. D'autres l'étaient moins comme les fluoroquinolones. Ces résultats étaient en cohérence avec les évolutions observées par le réseau ATB-RAISIN et l'ANSM.

Il était ressorti de cette comparaison :

- Une nécessité de renforcer les actions de préventions des IN notamment en court séjour où la prévalence ne bougeait pas depuis 2006 mais aussi pour certains actes invasifs comme la pose de cathéters
- Une consolidation de la lutte contre la diffusion des BMRs surtout pour les entérobactéries
- Un soutien plus actif pour un meilleur usage des antibiotiques en ES. (21)

d/ Comparaison des ENP 2012-2017 :

En ce qui concerne les caractéristiques des patients, ils étaient plus âgés en 2017 et le genre masculin était plus présents (47,40% en 2017 contre 45,7% en 2012).

La proportion des patients opérés ou porteurs de dispositifs invasifs restait stable et une diminution du nombre de sujets sous assistance respiratoire était toutefois relevée

En ce qui concerne le site infectieux, le pourcentage de patients ayant développé une ISO dépassait celui des pneumonies de peu en 2017 par rapport à 2012 ou la tendance était inversée.

Au niveau des bactéries impliquées dans les IAS, la part de *C. difficile* responsable d'IN avait augmenté depuis 2012 passant à 2,31% tout comme celle d'*E. faecalis* qui représentait 4,6% des germes responsables d'IAS en 2012 contre 6,60% en 2017. La tendance inverse était observée pour *P. aeruginosa* avec une proportion passant 8,4% en 2012 à 6,28% en 2017. Ceci était également remarqué pour *E. coli* passant de 26% à 23,59% ainsi que pour *S. aureus* passant de 15,9% à 13,83%.

Au niveau des résistances aux antibiotiques :

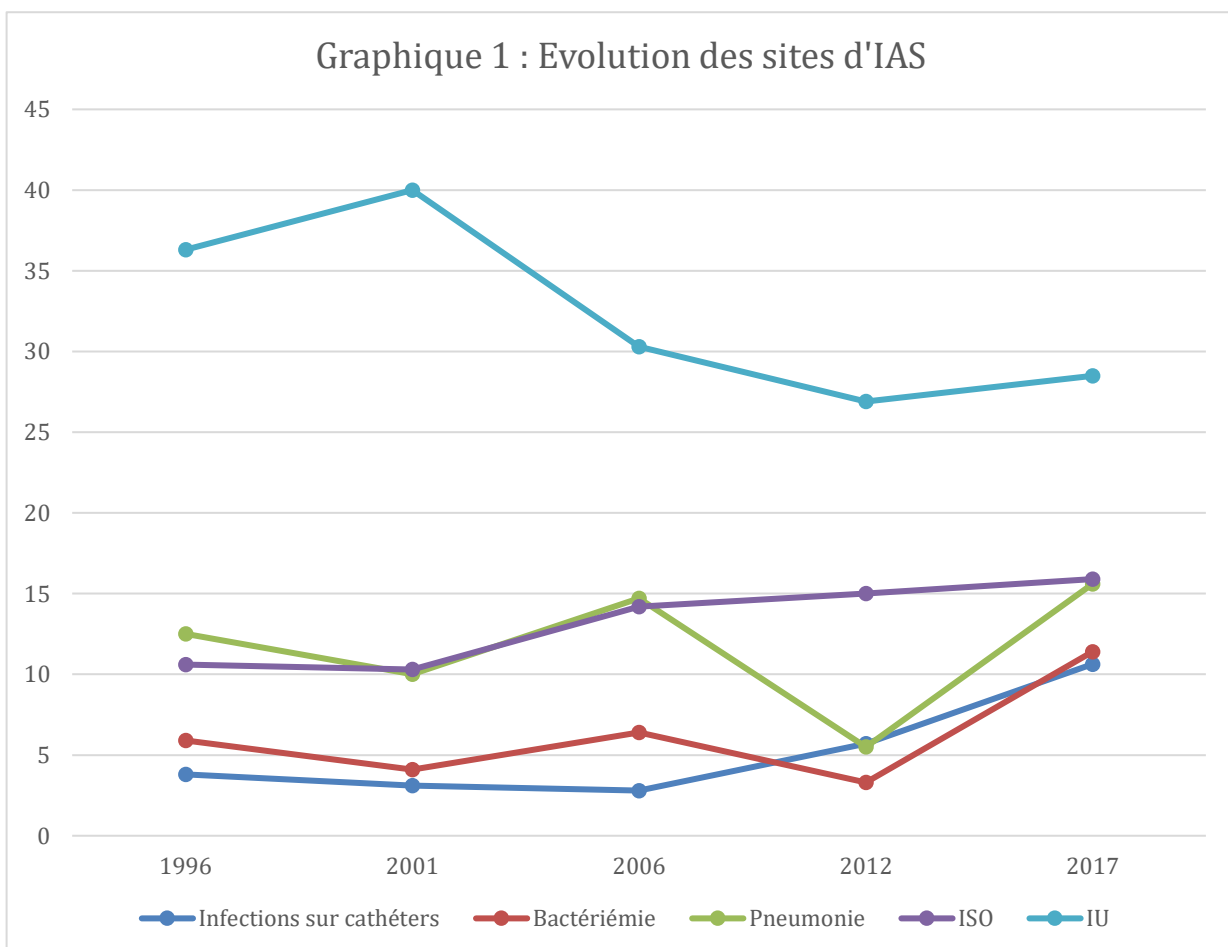
- Les SARM avaient diminué entre 2017 et 2012 passant de 38% des *S. aureus* responsables d'IN à 26,53%

- Les souches de *E. coli* productrices de BLSE avaient quant à elles augmenté passant de 11% à 14,87%

- les entérobactéries présentait une résistance aux C3G dans les mêmes proportions entre 2012 et 2017.

Les mêmes familles d'antibiotiques étaient prescrites en majorité entre les deux ENP. Cependant, par rapport aux molécules, l'ordre de prescription avait changé, avec une diminution de la prescription d'ofloxacine. On observait également une réduction du taux d'usage pour l'Augmentin® passant de 4,1% à 3,57% ainsi que celui de la ceftriaxone passant de 2,7% à 2,19%. (25)

B/ Evolution des sites d'IAS

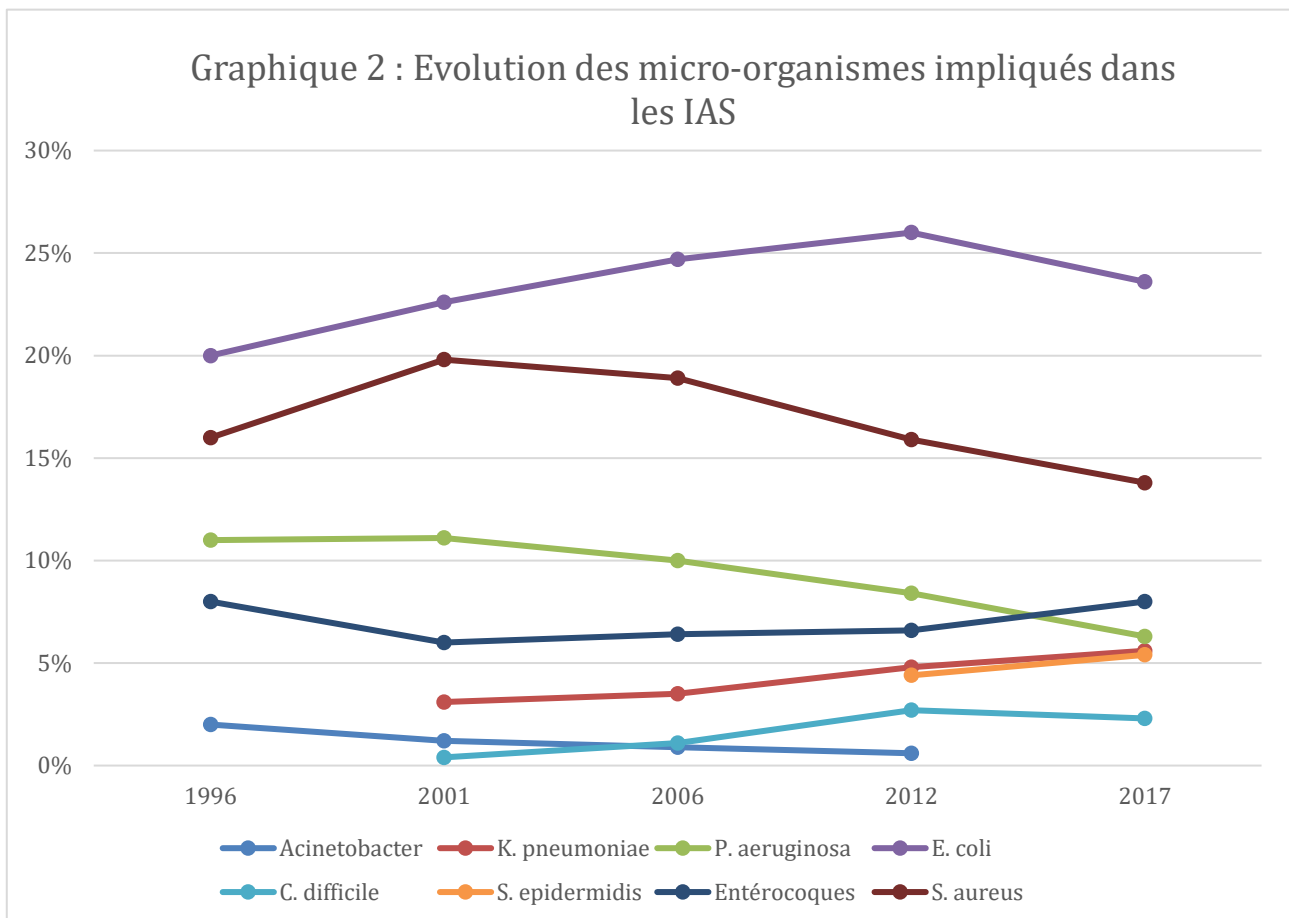


L'infection urinaire reste le site majeur des IAS au cours du temps, suivi par les ISO/pneumonies, les bactériémies et les infections sur cathéter.

Pour les infections sur cathéter, il est parfois non précisé selon l'étude, si la part des infections généralisées (bactériémies/ septicémie) est comptabilisée dans l'ensemble des infections sur cathéter ou non. Ceci peut donc constituer un biais dans la proportion totale enregistrée.

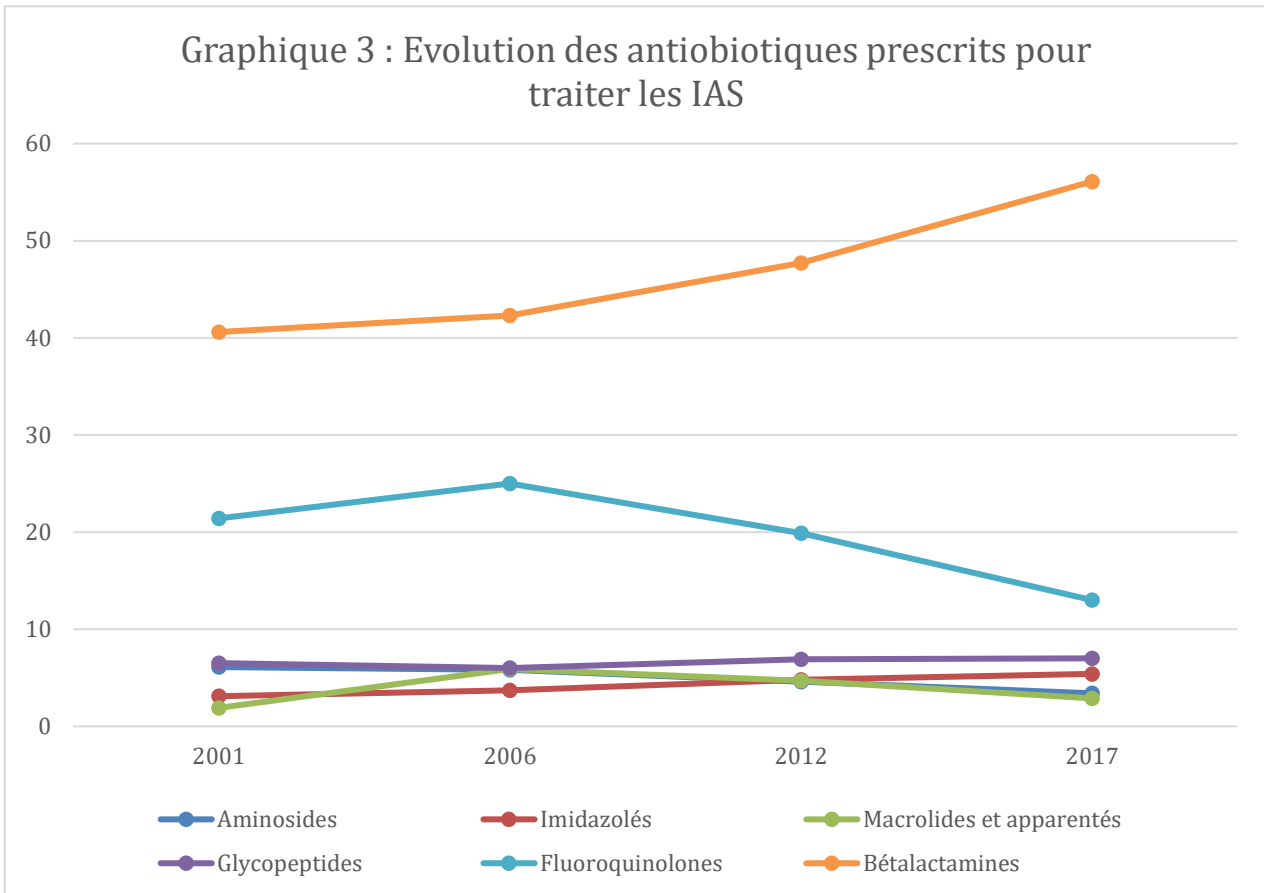
(26) (28) (31) (21) (25)

C/ Evolution des espèces bactériennes impliquées dans les IAS



Les trois bactéries majoritaires au cours du temps sont *E. coli* en tête suivie de *S. aureus* puis de *P. aeruginosa*. Une exception toutefois en 2017 avec l'arrivée des entérocoques en troisième position supplantant *P. aeruginosa*. Plus particulièrement *E. faecalis* avec une proportion de 6,5% des micro-organismes responsables d'IAS contre 6,3% pour *P. aeruginosa*. (Références idem graphique 1)

D/ Evolution des antibiotiques prescrits pour traiter ces IAS



Les β -lactamines restent les molécules de choix dans le traitement des IAS. En particulier les pénicillines et les C3G. Les fluoroquinolones arrivent en seconde position des antibiotiques les plus prescrits avec une diminution notable depuis 2012. La troisième classe la plus prescrite est celle des glycopeptides avec une proportion d'utilisation relativement stable au cours du temps. (Références idem graphique 1)

II/ Etude de bactéries majoritairement impliquées dans les IAS

Nous avons vu dans le chapitre précédent que les bactéries sont les agents pathogènes majoritairement impliqués dans les IAS.

Toutefois nous avons également montré que certaines sont plus impliquées que d'autres. Dans ce chapitre, sont présentées les plus fréquentes dans les IAS comme *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* ... ; mais également des bactéries nécessitant une surveillance particulière comme *A. baumannii* ou encore une prise en charge particulière comme *C. difficile*. Ces bactéries par leur haut niveau de résistance potentiel, sont suivies par certains réseaux de surveillance du Réseau de Prévention des IAS (REPIAS) et par les ARS.

Il est présenté, pour chacune d'entre elles, les caractéristiques bactériologiques générales ainsi que la prise en charge thérapeutique et « protocolaire » au sein d'un service en cas de présence de cas déclaré voire d'épidémie.

Pour se faire, les bactéries sont classées en fonction des critères classiques c'est à dire la coloration de Gram. Cette coloration, élaborée par Hans Christian Gram vers 1880, permet de différencier et classifier les différents groupes bactériens en fonction de la composition membranaire. Cette méthode permet également de pouvoir visualiser la forme des bactéries.
(32)

Micro-organisme	MO	Part relative des MO	
	n	%	[IC95%]
<i>Escherichia coli</i>	904	23,6	[21,9-25,4]
<i>Staphylococcus aureus</i>	601	13,8	[12,5-15,4]
<i>Enterococcus faecalis</i>	288	6,5	[5,6-7,5]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	285	6,3	[5,2-7,5]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	266	5,6	[4,8-6,5]
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	251	5,4	[4,5-6,5]
<i>Enterobacter cloacae</i>	185	3,8	[3,0-4,7]
<i>Proteus mirabilis</i>	130	2,9	[2,4-3,6]
<i>Clostridium difficile</i>	83	2,3	[1,8-3,0]

Répartition des micro-organismes (MO) les plus souvent responsables d'IAS données issues de l'ENP de 2017 (33)

1/ Bactéries à Gram positif

A/ *S. aureus*

Historique et classification :

En 1880, le chirurgien écossais, Alexander Ogston a identifié le micro-organisme à l'origine des abcès suppurés comme étant une bactérie de forme sphérique appelées *micrococci* du grec *kokkos* qui signifie le grain. L'approfondissement de son étude, a permis quelques années après de décrire plus précisément des bactéries rondes en forme de grappe de raisin, les staphylocoques (du grec *staphyle* signifiant grappe de raisin). (34)

En 1884, un chirurgien d'origine allemande, A. Rosenbach, a différencié deux souches de staphylocoques grâce à leur couleur. L'une « dorée » qu'il nomma *S. aureus* et l'autre blanche *S. albus*. (35) (36)

D'abord classés parmi le genre *Micrococcus*, les *Staphylococcus* sont devenus un genre à part entière dans les années 1990. (37)

Des analyses plus poussées ont permis de reclasser les *Staphylococcus* de la famille des *Micrococcaceae* à la famille des *Staphylococcaceae*. (38)

Caractéristiques bactériologiques :

- Cocci à Gram positif, en amas
- Caractères biochimiques et enzymatiques : catalase positive, DNase positive, oxydase négative, mannitol positif, coagulase positive
- Facteurs de virulence :
 - o Toxines : TSST-1, exfoliatine, entérotoxines, Leucocidine de Penton Valentine (LPV), coagulase, hémolysine, protéines de liaison au collagène, fibrinogène...

Diagnostic par culture :

- Pousse sur milieu ordinaire
- Pousse sur milieu enrichi type :
 - o Au sang, gélose de Chapman
- Colonies hémolytiques sur gélose au sang
- Pigmentées dans les tons jaunes/orangés
- Colonies naines possibles
- Aérobies anaérobies facultatifs (40)



S. aureus sur gélose de Chapman (39)

Diagnostic direct :

- Caractères macroscopiques, catalase, coagulase...
- Galeries d'identification biochimiques
- Tests d'agglutination type latex
- PCR en temps réel (41)

Environnement :

- Bactéries ubiquitaires
- Flore permanente de la peau de l'homme et des animaux (30% de porteurs sains environ) au niveau de la sphère ORL
- Flore transitoire pour les autres sites (aisselles, périnée, muqueuses, mains) (40)
- Présentes dans l'environnement : eaux, sols, objets contaminés à partir d'une contamination humaine ou animale

Transmission :

- Contamination endogène ou exogène par les mains ou une surface contaminée
 - Puis colonisation d'une surface cutanée ou muqueuse
 - Puis pénétration lors d'une effraction cutanée, d'une intervention chirurgicale ou d'une manœuvre invasive (pose de cathéter, intubation etc...)
 - La bactérie diffuse ensuite de proche en proche dans les tissus profonds jusqu'à atteindre la circulation sanguine lorsque l'infection se propage. (42)

Clinique :

- Bactériémies :
 - Elles peuvent être compliquées ou non compliquées
 - Compliquées :
 - Présence d'une endocardite infectieuse
 - Appareil prothétique implanté
 - Hémoculture positive à 48-96h
 - Fièvre persistante plus de 72h
 - Signes d'infection systémique (43)
 - L'inverse est considéré comme une bactériémie non compliquée
 - Facteurs de risque :
 - Ages extrêmes
 - Sexe masculin

- Origine ethnique africaine (44)
 - Certaines infection ex : le VIH (45)
 - Certains comportements à risque ex : consommation de drogues en IV
 - Certaines comorbidités ex : le diabète (46) (47)
- Endocardite infectieuse (EI) :
- Facteurs de risque :
 - Principalement sur prothèse valvulaire
 - Antécédent d'endocardite infectieuse
 - Bactériémie
 - Consommation de drogues par voie IV (48)
 - Sexe masculin
 - Pathologie valvulaire préexistante (49)
 - Infection d'une plaie superficielle (46)
- Infections de la peau et des tissus mous :
- Principal micro-organisme responsable d'ISO, d'abcès cutanés et cellulite purulente
 - Peuvent être :
 - Bénigne par exemple : impétigo, panaris
 - Graves : pronostic vital engagé (46)



Impétigo dû à *S. aureus* (50)

- Infections ostéoarticulaires :
 - Bactérie la plus impliquée dans les trois classes d'infections ostéoarticulaires :
 - Ostéomyélite (51)
 - Arthrite septique articulaire native (52)
 - Infection articulaire prothétique (53)
 - Facteurs de risque :
 - Age
 - Comorbidités : diabète (54)
 - Comportements à risque : usage de drogue IV
 - Immunodépression (46) (55)
- Infections sur prothèses :
 - *S. aureus* a la capacité de former des biofilms à la surface de prothèses
 - La guérison nécessite l'ablation du dispositif étranger dans la majeure partie des cas

- Infections sur prothèse cardiaque, sur cathéter intravasculaire, ou autres prothèses tels que les prothèses mammaires. (46) (56)
- Infections pleuropulmonaires :
 - *S. aureus* est impliquée dans les pneumonies associées aux soins, les pneumonies des patients sous ventilation mécanique. (57)
 - Pathogène fréquent chez les sujets atteints de mucoviscidose.
- Doivent également être pris en compte les autres infections telles que :
 - Infections urinaires, méningites, syndrome du choc toxique. (46)

La dernière enquête de prévalence place *S. aureus* en 2^{ème} position avec une part relative de 13,8% des bactéries isolées lors d'IAS derrière *E. coli*. Il occupe la 2^{ème} place depuis de nombreuses années et il se place au 1^{er} rang des bactéries responsables des ISO (23%), des pneumonies (14,6%), des infections de la peau et des tissus mous (35%), et des bactériémies (16%). Ci-dessous le tableau récapitulatif de la répartition des principaux sites où l'on retrouve *S. aureus* en établissement sanitaire. (58)

<u>S. aureus</u>			
<u>Site infectieux</u>	n	%	IC95%
Inf. du site opératoire	199	35,00	[30,39-39,91]
Bactériémie	131	16,91	[14,11-20,14]
Inf. peau et tissus mous	54	11,49	[8,37-15,57]
Pneumonie	75	11,13	[7,76-15,71]
Inf. os et articulation	59	9,95	[7,09-13,80]
Autres	83	15,52	[11,1-21,27]
TOTAL	601	100	-

Traitements :

- Bactériémie :
 - Formes non compliquées : traitement antibiotique par voie intra-veineuse plus de 2 semaines pour prévenir le risque de rechute. (59)
 - Meilleur taux de réponse au traitement des pénicillines anti-staphylococciques qu'avec la vancomycine. (60)
 - Si infection à SARM : la vancomycine et la daptomycine sont les molécules recommandées. (46) (61)

- Formes compliquées : durée de traitement prolongée de 4 à 6 semaines par voie IV. (46) (62)
- Endocardites infectieuses :
 - Traitement longue durée, administration par voie IV
 - EI droite sur valve native :
 - Daptomycine comme molécule de choix y compris les infections à SARM. (61)
 - Si sensibilité diminuée à la daptomycine :
 - Tests *in vitro* en cours : association possible : gentamicine, rifampicine (63), β -lactamines. Avec une efficacité supérieure pour cette dernière association. (64)
 - Endocardite infectieuse à SARM sur valve prothétique :
 - Association : vancomycine/gentamicine/rifampicine
 - A optimiser car la rifampicine et la gentamicine :
 - Présentent des effets indésirables pouvant être graves
 - Pas d'amélioration des EI à *S. aureus* sur valves natives. (65)
 - La chirurgie précoce pourrait être une alternative. (66)
- Infections de la peau et des tissus mous :
 - Impétigo :
 - Efficacité supérieure des antibiotiques topiques : mupirocine, acide fusidique, rétapamuline. (67)
 - Cotrimoxazole en traitement court pourrait être une alternative. (68)
 - Infections simples : le drainage et l'incision suffisent (69)
 - Infections complexes à SARM :
 - Si infection purulente : vancomycine, linézolide, daptomycine, télavancine, ceftaroline. (70)
 - Si non purulente :
 - β -lactamines si forme non grave
 - Vancomycine si forme sévère
 - Fasciite nécrosante : antibiotique à spectre comprenant les SARM et bactéries anaérobies. (46)

- Combinaison : vancomycine ou linézolide + pipéracilline-tazobactam ou carbapénème. (70)
 - Plus généralement :
 - β -lactamines si infection à *S. aureus* méticillino sensible
 - Vancomycine si SARM
 - Débridement chirurgical + antibiotiques anti-staphylococciques. (70)
- Infections ostéo articulaires :
 - Thérapie au long cours supérieure à 8 semaines afin d'éviter les récurrences. (71)
- Infections pleuropulmonaires :
 - Traitement de première intention : vancomycine et linézolide
 - Avec une efficacité similaire démontrée pour ces deux molécules dans l'étude de Rubinstein et al. Cette analyse présente le linézolide comme un antibiotique alternatif et efficace dans le traitement des pneumopathies à *S. aureus*. (46) (72)

Mécanismes de résistance :

- Les SARM se caractérisent par :
 - Une tendance à la baisse depuis 2005 dans les pays dits industrialisés. (73)
 - Une diffusion par transmission croisée. (74)
 - Découverte de 2 clones de SARM capables :
 - De disséminer en dehors du milieu hospitalier donc dans le milieu communautaire
 - D'atteindre des sujets ne présentant pas de facteurs de risque associés. (36)
 - Modification de la cible : acquisition d'un gène codant pour une protéine modifiée de liaison aux pénicillines (PLP2A) (75)
 - Font partie des BMRs :
 - SARM hospitaliers : multirésistants : résistance à la kanamycine, tobramycine et aux fluoroquinolones mais ces résistances évoluent à la baisse depuis plusieurs années (10% de résistance aux aminosides et 20% aux fluoroquinolones)
 - SARM communautaires : répondent mieux aux antibiotiques en dehors des pénicillines et la méticilline.

- De nos jours les SARMs communautaires tendent vers le même niveau de résistance que les SARMs hospitaliers (76)
- *S. aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides :
 - GISA : *S. aureus* de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides
 - Résistance acquise qui confère une diminution de sensibilité des bactéries pour les glycopeptides
 - Par hyperproduction de peptidoglycane
 - GRSA : *S. aureus* résistants aux glycopeptides
 - Par acquisition plasmidique contenant des gènes de résistance provoquant une modification de la cible (77)

Conduite à tenir si IAS :

- Fiche annexe 2 : conduite à tenir si IAS par BMR

B/ *S. epidermidis*

Historique :

Staphylococcus epidermidis fait partie des Staphylocoques à Coagulase Négative (SCN) qui se différencient de *S. aureus* comme son nom l'indique par l'absence de production de coagulase. Elle est d'abord nommée par F. J Rosenbach *S. albus* du fait de la couleur blanche de ses colonies en comparaison aux colonies dorées de *S. aureus*. (78)

C'est l'espèce prépondérante parmi les SCNs isolées en clinique. Bien que commensale de la peau et des muqueuses elle est considérée également comme un contaminant environnemental. C'est aussi l'espèce parmi les SCNs qui est majoritairement impliquée dans les infections associées aux soins lors par exemple de la pose de matériels implantables. (79) (80) Ce sont des bactéries opportunistes associées à des facteurs favorisant : l'immunodépression, la présence de cathéters veineux ou de matériaux prothétiques.

Caractéristiques bactériologiques :

- *Cocci* à Gram positif en amas ou isolés (80)
- Non sporulé, non capsulé, immobile
- Appartient aux staphylocoques à coagulase négative ou SCN
- Aérobie-anaérobie facultatif
- Caractères enzymatiques et biochimiques : catalase positive, oxydase négative, uréase positive, coagulase négative
- Facteurs de virulence :
 - o Ilot de pathogénicité codant pour des entérotoxines, (81)
 - o Protéase, (82)
 - o Production de toxines cytolytiques, (83)
 - o Production de peptides antimicrobiens, (84)
- Capables de former des biofilms (85)

Diagnostic par culture :

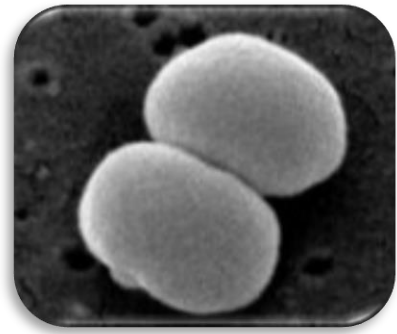
- Pousse sur milieu ordinaire
- Pousse sur milieu enrichi :
 - o Type BCP, gélose au sang, gélose de Chapman
- Croissance en 18-24 heures
- Colonies blanches, grisâtre, opaques et lisses (80)
- Sensible à la novobiocine (diagnostic différentiel avec *S. haemolyticus*) (86)

Diagnostic direct :

- Galeries d'identification biochimique manuelles ou sur automates
- Spectrométrie de masse : MALDI-TOF
- Biologie moléculaire :
 - o Tests PCR multiplex (80)
 - o Puces à ADN (87)
 - o Hybridation in situ par fluorescence d'acide nucléique peptidique (PNA-FISH) (88)



Gélose au sang : colonies blanches de *S. epidermidis* (89)



S. epidermidis au microscope électronique à balayage (90)

Environnement :

- Ubiquitaire et retrouvé très fréquemment sur les prélèvements de surface et d'air
- Flore permanente de la peau de l'Homme et des animaux
 - o Surtout au niveau des zones humides
 - Type aisselles/périnée
 - Zones interdigitales
 - Conjonctive (91)
 - o Muqueuse nasopharyngée (80)
- Flore transitoire sur les autres sites (40)
- Retrouvées dans l'alimentation d'origine animale (80)

Clinique :

- Infections favorisées par certains facteurs de risque comme l'immunosuppression ou la présence de dispositif médical (DM) ou d'implants. (92)
 - o *S. epidermidis* est le micro-organisme modèle pour l'analyse des IAS liées à du matériel médical implanté. (80) Il est à la 6ème place des IAS représentant 5,4% de ces infections. (58)
- Ces infections liées aux dispositifs médicaux implantées peuvent être :
 - o Locales :
 - Au site de sortie du DM : visualisation de drainage purulent, symptômes inflammatoires
 - Responsable de 73% des méningites/ventriculites associées aux soins suite à la pose d'un drain (80) (93)
 - Péritonites
 - Infections articulaires suite à la pose d'une prothèse (94)

- Endophtalmie tardive suite à la pose de lentilles intraoculaires artificielles post opération de la cataracte (95)
 - Systémiques : bactériémie (96)
 - *S. epidermidis* est la cause la plus fréquente d'endocardite infectieuse précoce sur prothèse valvulaire (97)
- D'autres infections sont décrites comme :
 - Des endocardites sur valves natives (80)
 - Des endocardites infectieuses droites chez les usagers de drogues par voie IV avec du matériel non stérile (98)
 - Des infections en service de néonatalogie chez les nourrissons prématurés et de faible poids de naissance dues à un système immunitaire immature. (80)

Traitements :

- Antibiotiques : les β -lactamines, les fluoroquinolones, les aminosides, les macrolides...Mais les résistances acquises sont très fréquentes aboutissant à des souches multi-résistantes. (99)
- Traitement local :
 - Le retrait du dispositif implanté est parfois nécessaire
- Débridement (100)

Mécanismes de résistance :

- Fréquence élevée d'acquisition de résistance
 - Résistance à la méticilline touche 70 à 90% des isolats cliniques
 - Par acquisition « d'une cassette staphylococcique *mec* » porteuse du gène *mecA* (101)
 - Fréquemment associée à une résistance aux aminosides : 60 à 80% des souches résistantes à la gentamicine
 - Résistance liée à une augmentation de l'utilisation des β -lactamines (102)
 - Résistance fréquente également aux :
 - Fluoroquinolones par mutation au niveau de la région QRDR (Quinolone Resistance Determining Region) et le plus souvent au niveau de *gyrA* et *parC* avec une résistance accrue si les deux gènes sont mutés. (103)
 - Cyclines, cotrimoxazole ...

- Résistance aux glycopeptides en augmentation avec notamment des souches présentant une résistance hétérogène à la teicoplanine (104)
- Certaines souches sont également résistantes au linézolide et à la daptomycine (99)
- Apparition au cours des 10 dernières années de trois lignées multi-résistantes parmi les souches de *S. epidermidis* responsables d'IAS :
 - Deux souches de Séquence Type ST2 et ST23 (105)
 - Ces souches sont notamment résistantes à la rifampicine
 - Par mutation *rpoB* qui est un gène codant pour la sous unité β de l'ARN polymérase (105)
 - Ce qui empêche l'action de la rifampicine au niveau de cette enzyme rendant les souches résistantes à cette molécule (106)
 - Ces souches présentent également une hétérorésistance à la vancomycine
 - Ces lignées peuvent être pan-résistantes et causer des problèmes dans la prise en charge thérapeutique des patients
 - Deux isolats décrits retrouvés comme étant également résistants à la daptomycine et linézolide avec comme seule alternative thérapeutique la tétracycline. (105)

Conduite à tenir si IAS :

- Fiche annexe 2 : conduite à tenir si IAS par BMR

C/ E. faecalis/ E. faecium

L'appellation entérocoque a été proposée par Thiercelin en 1899 afin de présenter des bactéries commensales pouvant devenir pathogènes. (107) Ils ont longtemps appartenu au genre *Streptococcus*, et plus particulièrement aux streptocoques du groupe D, en raison de caractères morphologiques et biochimiques similaires. (108) (109) (110) Ce groupe correspond au complexe *S. bovis/S. equinus* qui comprend : *S. gallolyticus*, *S. infantarius*, *S. equinus* et *S. bovis*. Ces bactéries, contrairement aux entérocoques ne présentent pas l'enzyme pyrrolidonyl arylamidase, ne poussent pas sur milieu hypersalé et sont sensibles à l'oxacilline. (40) C'est pour cela, qu'en 1970, Kalina a soumis l'idée que ces streptocoques entériques du groupe D deviennent un genre à part entière : les *Enterococcus*. (111) Cette proposition a été admise en 1984 (112) et le genre a été reconnu en tant que tel en 1986. (113) (108)

A l'heure actuelle, ce genre regroupe 58 espèces. (108) (114) Les deux espèces les plus impliquées dans les IAS sont *E. faecalis* suivie de *E. faecium*.

Ces deux espèces ont été séparées en 1919 par Orla Jensen en se basant sur l'aptitude d'*E. faecalis* de tolérer le tellurite de potassium et à former des colonies de couleur noire. (108) (115)

Caractéristiques bactériologiques :

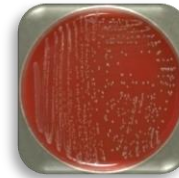
- Bactérie à Gram positif, de forme ovoïde non sporulée
- Individuelle, en paire, chaîne ou groupe (40)
- Oxydase/ catalase négative
- Tolérante au sel
- Hydrolyse l'esculine et produit du glucosidase
- Au niveau métabolique :
 - o Aérobie-anaérobie facultatif
 - Fermentation glucidique donnant majoritairement de l'acide lactique (117)



E. faecalis au microscopie électronique à balayage (116)

Diagnostic par culture :

- Température de croissance comprise entre 10 et 45°C avec un développement optimal entre 35-37°C (118)
- Colonie de 1 à 2 mm, d'aspect muqueux (108)
- *Alpha, beta* ou non hémolytique sur gélose au sang
- Culture sur milieux sélectifs :
 - o Milieux renfermant des sels biliaires, des antibiotiques (acide nalidixique et colistine), de l'esculine, du tétrazolium
 - o Utilisable pour les espèces majoritaires en clinique mais pas pour toutes les espèces du genre
- Amélioration de l'identification d'espèce par plusieurs tests :
 - o Réduction des sels de tétrazolium en formazan en présence de glucose
 - o Typage sérologique de Lancefield (120)
 - o Kits commerciaux (108)
- Identification classique par galeries d'identification de type API, Vitek



E. faecalis sur gélose au sang (119)

Diagnostic par biologie moléculaire :

- Avantages : augmente la précision du diagnostic notamment par rapport au profil de résistance, ces tests permettent également de réduire le coût et la durée d'analyse par rapport aux autres moyens d'identification.
- Exemples de techniques utilisées : MALDI-TOF, MLST.

Environnement :

Les entérocoques sont ubiquitaires et peuvent être isolées au niveau du sol, des eaux de surface et de mer, des plantes, des aliments fermentés, du microbiote intestinal des vertébrés et invertébrés.

Ces bactéries peuvent également coloniser la peau. (40)

Clinique :

Ces bactéries sont le plus souvent responsables :

- D'infections urinaires majoritairement après explorations au niveau de la sphère urologique.
- De bactériémies
- D'endocardites
- D'infections intra-abdominales et pelviennes
- D'infections cutanées, des tissus mous et des plaies (120)
- Des infections néonatales sont également possibles (40)

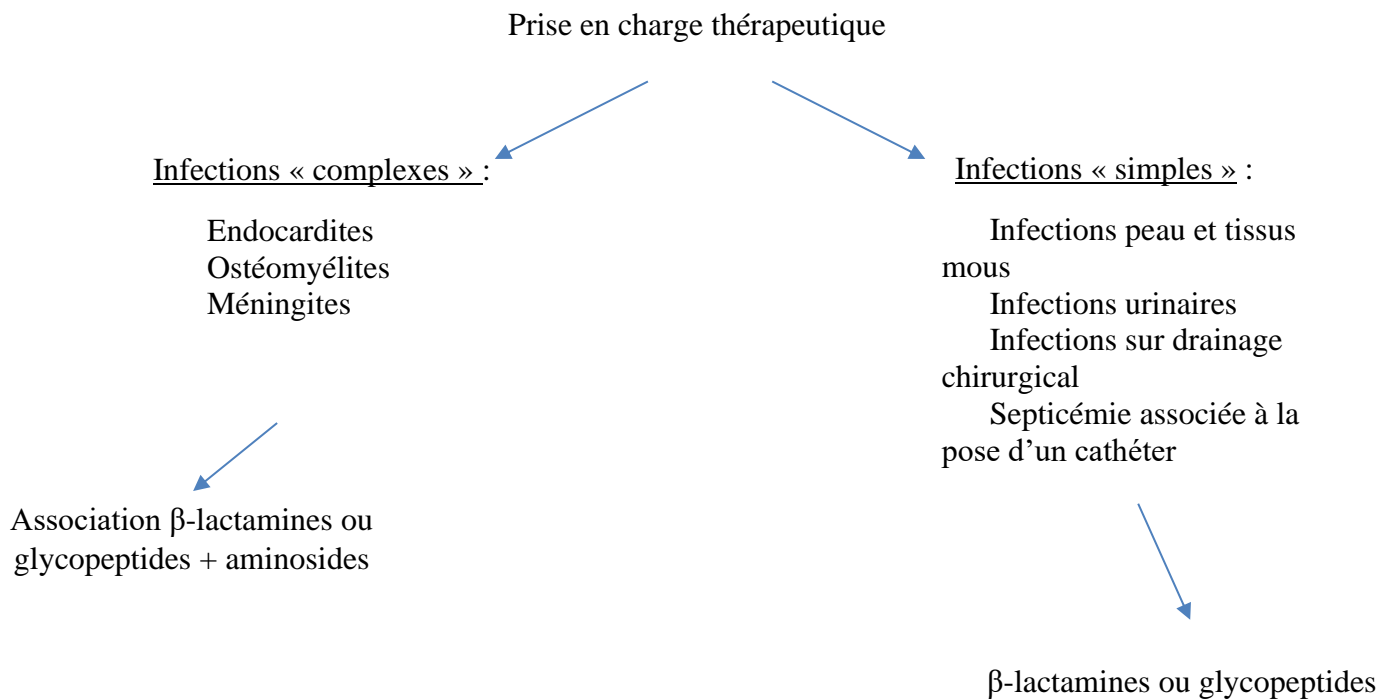
L'ENP 2017 a révélé que *E. faecalis* était à la 3^{ème} place des bactéries responsables d'IAS supplantant *P. aeruginosa* et juste derrière *E. coli* et *S. aureus*.

Ci-dessous le tableau décrivant les principaux sites infectieux où *E. faecalis* a été retrouvé dans la dernière ENP. (58)

<u>E. faecalis</u>			
<u>Site infectieux</u>	n	%	IC95%
Inf. urinaire	118	46,18	[39,72-52,77]
Inf. du site opératoire	72	23,74	[18,76-29,55]
Bactériémie	39	10,44	[7,05-15,17]
Inf. du tractus digestif	9	4,70	[2,17-9,87]
Inf. peau et tissus mous	10	3,92	[2,22-6,84]
Autres	40	11,03	[6,71-17,60]
TOTAL	288	100	-

Traitements :

Les deux familles d'antibiotiques principalement utilisées dans la prise en charge thérapeutique des infections à entérocoques sont : les β -lactamines et les glycopeptides. (108)



- Associations bénéfiques :

- Il a en effet été démontré que les taux de guérison d'une endocardite traitée par pénicilline seule sont de 40% contre au moins 70% si cette molécule est associée à la streptomycine. (121) Toutefois cette association a entraîné l'apparition de souches productrices d'enzymes altérant les aminosides et entraînant un haut niveau de résistance des entérocoques à cette classe d'antibiotiques. (122)
- Une efficacité de l'association de l'ampicilline avec une C3G contre *E. faecalis* a été démontrée *in vitro*, (123) dans un essai sur animal (124) et dans un essai clinique sur humains. (125)
 - Cette association pourrait être prometteuse dans le traitement des endocardites notamment pour les souches résistantes aux aminosides
 - De plus, les β -lactamines présentent moins d'effets indésirables que les aminosides et peuvent être utilisés chez les patients atteints de pathologie rénale. (108)

- Autres molécules d'intérêt :
 - Le linézolide : classe des oxazolidinones.
 - Activité *in vitro* sur des souches résistantes
 - Activité bactériostatique et non bactéricide de cette molécule (126)
 - La daptomycine : classe des lipopeptides cycliques.
 - Activité bactéricide contre les entérocoques (127)
 - Potentiel effet bénéfique de l'association daptomycine avec une β -lactamine sur des souches *E. faecium* résistantes (128)

Des progrès restent à faire concernant la prise en charge thérapeutique des infections à entérocoques, en particulier si les bactéries incriminées sont résistantes ou l'infection « compliquée ».

Mécanismes de résistance :

- β -lactamines :
 - La présence d'une résistance intrinsèque fait qu'un faible nombre de molécules sont actives sur les entérocoques
 - La résistance se manifeste par deux mécanismes :
 - Minoritaire : production enzymatique de β - lactamases (129)
 - Majoritaire : mutation de la cible qui entraîne une affinité réduite de l'antibiotique pour celle-ci (130) (108)
- Glycopeptides : La résistance est principalement due à l'acquisition d'opérons *van* qui engendre des changements sur la nature des précurseurs du peptidoglycane. (131)
- Fluoroquinolones : La mutation de la cible thérapeutique est le mécanisme majoritairement impliqué. Cependant l'implication des pompes d'efflux peut également être noté (132) (133)
- Tétracyclines : La résistance se fait par la protection du ribosome, sa cible thérapeutique (134) (135)
- Aminosides : La résistance est liée à l'expression d'enzymes modifiant la molécule (36)
- Daptomycine : Mutations qui entraînent des modifications au niveau des phospholipides membranaires. (136)

Linézolide : Mutations sur les ARN ribosomiaux, ce qui confère une résistance à de nombreuses classes d'antibiotiques.(137) L'acquisition d'un gène plasmidique codant pour les pompes d'efflux ABC (ATP Binding Cassette) confère également une résistance des entérocoques au linézolide. (138)

Conduite à tenir si IAS :

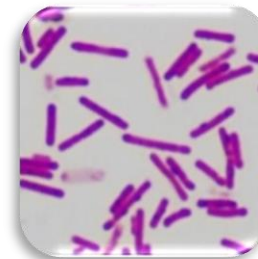
- Fiche annexe 3 : conduite à tenir si IAS par bactéries hautement résistantes (BHRe)

D/ *C. difficile*

Historique :

En 1935, la bactérie *C. difficile* est pour la première fois décrite par I. Hall et E. O'Toole dans la flore intestinale des nouveaux nés. Elle est alors appelée *Bacillus difficilis*. (139)

Plus récemment, il a été démontré après séquençage de l'ARNr 16S de *C. difficile* que son parent le plus proche est *C. mangenotii* et non *C. butyricum*. Il a donc été proposé par Lawson et Rainey de réduire le genre *Clostridium* à *C. butyricum* ainsi qu'aux espèces apparentées. De plus, les espèces *C. difficile* et *C. mangenotii* appartiennent toutes deux à la famille des *Peptostreptococcaceae* qui est distante d'un point de vue phylogénique de *C. butyricum*. Ces deux espèces partagent également des caractéristiques biochimiques communes. Pris tous ensemble, ces éléments ont conduit au rattachement de *C. difficile* et *C. mangenotii* à un nouveau genre : *Clostridioides*. Elles deviennent donc respectivement en 2016 les espèces *Clostridioides difficile* et *Clostridioides mangenotii*. (140)



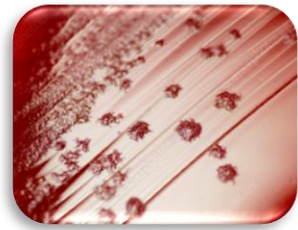
C. difficile : coloration de Gram au microscope optique (141)

Caractéristiques bactériologiques :

- Bacilles droits à Gram positif
- Assez fins, sporulés, capsulés et mobiles
- Bactérie toxinogène :
 - o Production de cytotoxine : toxine B et toxine A (entérotoxine) (142)
- Oxydase et catalase négative, glucosidase positive, nitrate négatif

Diagnostic par culture :

- Pousse sur gélose enrichie, type gélose au sang
- Pousse sur milieu sélectif : milieu Cyclosérine Céfoxitine Fructose Agar de George (CCFA) en 48h
- Anaérobie stricte : utilise la fermentation comme source d'énergie (143)
 - o A repiquer très rapidement car très sensibles à l'oxygène
- Température de croissance comprise entre 25 à 45°C avec une température optimale de 30 à 37°C. (144)



C. difficile sur gélose au sang (145)

- Colonies :
 - Non hémolytiques sur gélose au sang
 - Plates, tramées, à bord irrégulier
 - Blanchâtres/ grisâtres opaques, fluorescentes verte pâle si colonies soumises aux UVs
 - Aspect de verre brisé à la loupe binoculaire
- Odeur caractéristique de crottin de cheval (144) (40)

Diagnostic chronologique :

- Le diagnostic microbiologique repose sur la recherche de la preuve conjointe de présence du germe (glutamate déshydrogénase GDH ou culture) et des toxines ou de ses gènes. Cela se déroule en 1 ou 2 étapes
 - La culture toxigénique :
 - Culture sur milieux sélectifs afin d'isoler les colonies de *C. difficile*
 - Puis détection des toxines (146)
 - Détection de la GDH dans les selles :
 - Test immuno-enzymatique qui permet la mise en évidence de cette enzyme
 - Enzyme produite par les souches toxigènes et non toxigènes
 - Si test positif : celui-ci doit être couplé à la recherche de toxines pour s'assurer que la souche est bien pathogène
 - Mise en évidence des toxines libres dans les selles
 - Tests immuno-enzymatiques ou immunochromatographiques (résultats en 30 minutes)
 - Permet de détecter la toxine A ou les toxines A et B simultanément
 - Également possible toxinotypage par biologie moléculaire : PCR-RFLP (147) → recherche de toxines.

Environnement :

- Microbiote intestinal de l'Homme et des animaux.
 - o Portage sain :
 - Fréquent chez les enfants de moins de 1 an
 - 3 à 7 % chez l'adulte
- Dans l'eau sous forme sporulée
- Dans les sols mais moins fréquents

Transmission :

- Par voie oro-fécale : contamination par manuportage ou par environnement/ matériel contaminés. (143)

Clinique :

Clostridium difficile représente le principal entéropathogène responsable de diarrhée infectieuse nosocomiale chez l'adulte. Si l'incidence du ribotype 027 (nouveau variant hyper- virulent) est élevée, elle semble en diminution dans certains pays témoignant de l'efficacité des actions de prévention. La transmission par des spores de *Clostridium difficile* présents dans l'environnement et chez certains animaux fait que les humains sont de plus en plus colonisés. La mortalité au cours d'une diarrhée simple attribué à *Clostridium difficile* est inférieure à 1 %. Néanmoins, en dehors des ribotypes responsables d'épidémie, la mortalité des colites à *C. difficile* (CCD) est de l'ordre de 15 à 20 % avec dans la moitié des cas une mortalité directement attribuable. Des co- morbidités chez les patients atteints de CCD sont fréquemment observées et contribuent largement à la mortalité. (148) L'infection par *C. difficile* survient majoritairement chez les sujets hospitalisés présentant un traitement antibiotique ou anti-cancéreux. Il occupe maintenant la 9^{ème} place dans les IAS avec 2.3% des infections. (58) On observe depuis quelques années une augmentation des cas communautaires. L'acquisition de la bactérie peut être endogène ou exogène. De plus, toutes les souches ne sécrètent pas de toxines mais seules les souches toxigènes sont responsables des pathologies. (149)

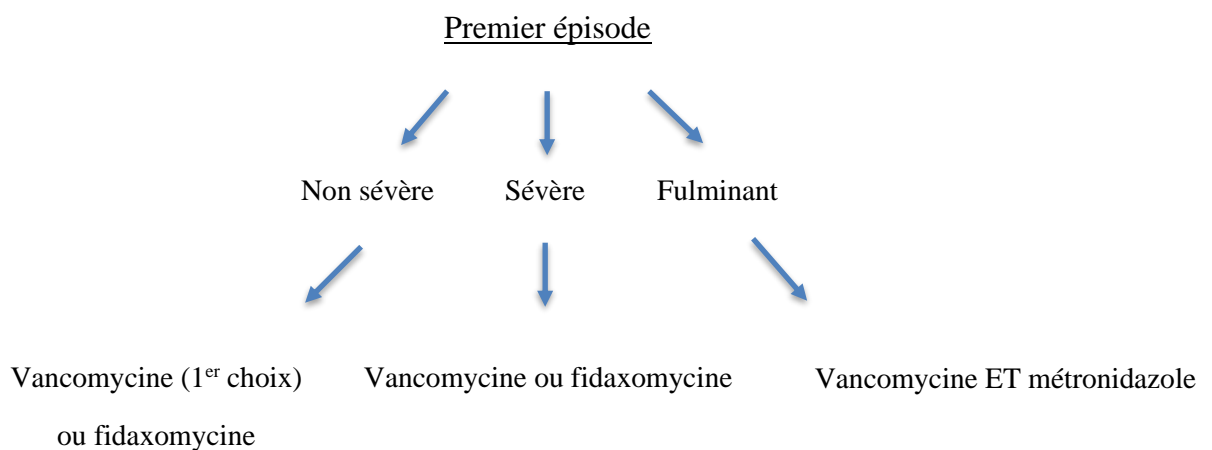
- Tableau clinique variable :
 - o Portage asymptomatique
 - o Diarrhée post-antibiotique simple
 - o Colites pseudo-membraneuses :
 - Les formes sévères post-antibiotique sont dues dans 20-30% des cas à *C. difficile* (149)

Facteurs de risque de contamination :

- Ils sont liés à l'antibiotique et/ou à l'hôte
 - o Liés à l'antibiotique :
 - Spectre large
 - Durée de l'antibiothérapie
 - Poly-antibiothérapie
 - Antibiotiques d'excrétion biliaire
 - o Liés à l'hôte :
 - Les âges extrêmes
 - Terrain à risque (ex : maladie inflammatoire digestive chronique)
 - Hospitalisation antérieures (150)
 - Modificateurs du transit et de l'homéostasie intestinale (IPP, antidiarrhéiques...)

Traitement :

- Traitement symptomatique : réhydratation et rééquilibrage des troubles hydroélectrolytiques
- Quand elle est nécessaire et, si possible, l'interruption du ou des antibiotique(s) inducteur(s) ou leur modification pour un antibiotique à faible risque.
- Ne pas donner de médicament inhibant la motilité intestinale



Traitement des récurrences

1^{ère} : Vancomycine

ou

fidaxomycine

≥ 2 : Vancomycine

ou fidaxomycine

- Traitement adjuvant : bezlotuxumab (151)
 - o Anticorps monoclonal humain ayant pour cible les domaines de liaison de la toxine B. (152)

Mécanismes de résistance :

- Résistance naturelle aux céfamycines et céfotaxime mais beaucoup de souches sensibles aux autres β -lactamines.
- Résistance fréquente aux macrolides, lincosamides, tétracyclines et chloramphénicol (livre de Boeck bactériologie et virologie pratique)
- Résistance aux β -lactamines :
 - o Production de β -lactamases de classe D (153)
 - OXA β -lactamases : d'origine plasmidique (154)
 - o Résistance aux pénicillines, céphalosporines et monobactames (153)
- Résistance à la vancomycine :
 - o Très faible chez la plupart des ribotypes de *C. difficile* majoritairement rencontrés en clinique
- Résistance au métronidazole :
 - o Une étude iranienne a démontré une prévalence de plus de 60% des souches hautement résistante au métronidazole. (155)
- Augmentation du nombre de *C. difficile* présentant un phénotype de multirésistance
 - o Augmentation du nombre de souches avec un profil de résistance aux macrolides, lincosamides, streptogramine B (MLSB) avec une résistance associée aux fluoroquinolones (156)
- Emergence d'un clone hypervirulent 027 :
 - o Plus grande pathogénicité
 - o Hyperproduction des toxines A et B et sécrétion de toxine binaire
 - o Meilleure sporulation

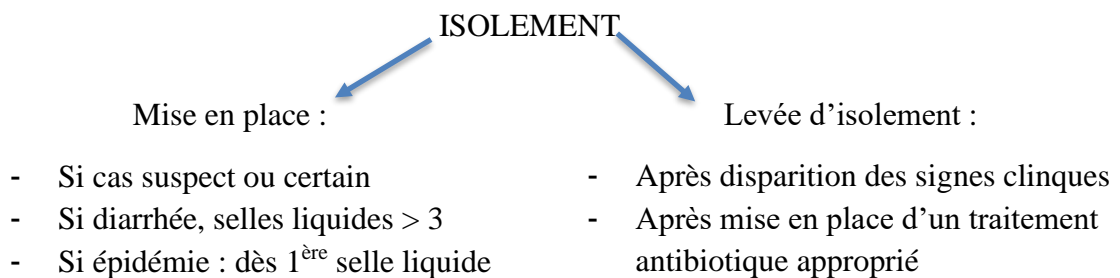
- Résistant à l'érythromycine et aux fluoroquinolones entre autres (157)

Malgré cela, les souches sont pour le moment globalement sensibles aux traitements de référence que sont : la vancomycine, la fidaxomicine et le métronidazole. (158)

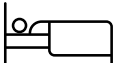




Cependant, ce clone n'est pas devenu majoritaire depuis son apparition et reste dans les 4-5% des sérotypes dans l'ensemble grâce à une surveillance, aux mesures d'hygiène et à la baisse de prescription des fluoroquinolones. (159)

CAT si IAS :

- Mise en place des précautions standards.
- Mise en place des précautions complémentaires contact spécifique



(160)

<p>Isolement</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - Chambre seul ou cohorting
<p>Hygiène des mains</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - SHA en entrant dans la chambre - SHA avant de sorti - Lavage simple des mains hors de la chambre
<p>Equipement de protection individuelle (EPI)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - Port de gant - Surblouse à manches longues : <ul style="list-style-type: none"> o A l'entrée et à retirer avant de sortir o Jeter en DASRI (Déchets d'activités de soins à risque infectieux) - Tablier plastique à usage unique si soin souillant <ul style="list-style-type: none"> o A jeter en DASRI
<p>Linge et Déchets</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - Déchets : filière DASRI - Linge : Sac individualisé dans la chambre et sac hydrosoluble <ul style="list-style-type: none"> o Fermer avant la sortie de la chambre o Evacuation quotidienne
<p>Entretien des locaux</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - Bionettoyage 3 temps : <ul style="list-style-type: none"> o Détersion/ rinçage/ désinfection par désinfectant oxydant (eau de javel 0,5% ou acide peracétique) o Quotidien en dernier

2/ Bactéries à Gram négatif

A/ *E. coli*

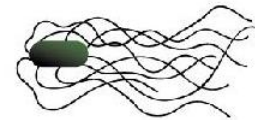
Historique :

D'abord nommée *Bacterium coli*, lors de sa découverte en 1885 dans des prélèvements de selles de nourrissons par le pédiatre et bactériologiste austro-allemand Théodor Eschrich. Cette bactérie fut nommée *Escherichia coli* pour la première fois qu'en 1955. (161) (162) Appartenant à la famille des *Enterobacteriaceae* et à la classe des protéobactéries, le genre *Escherichia* regroupe 6 espèces : *E. coli*, *E. albertii*, *E. blattae*, *E. fergusonii*, *E. hermanii* et *E. vulneris*.

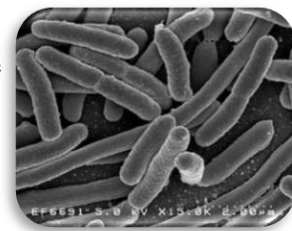
Il existe 7 groupes phylogénétiques principaux pour l'espèce *E. coli* : A, B1, B2, C, D, E, F. (163)

Caractéristiques bactériologiques :

- Bacilles à Gram négatif, non sporulés, non capsulés
- Mobilité possible à 37°C (40)
- Flagellation péritriche (164)
- Oxydase négative, catalase positive, nitrate réductase positive
- Les souches fermentent le glucose avec production de gaz
- Appartiennent aux Entérobactéries de classe 1



Flagellation péritriche d'*E. coli* (164)



E. coli au microscope électronique $\times 15000$ (165)

Diagnostic par culture :

- Pousse sur milieu ordinaire Trypticase-caséine-soja (TSA)
- Pousse sur milieu sélectif pour les bacilles à Gram négatif : Hektoen, Drigalski
- Aérobie-anaérobie facultatif
- Colonies : bombées, rondes, lisses, à bord régulier
- Certaines souches sont naines, d'autres muqueuses (40)

Diagnostic direct :

- Galeries d'identification biochimiques classiques manuelles ou automatisables.
- Milieu sélectifs et d'identifications chromogènes pour les urines.
- Biologie moléculaire par PCR multiplex par exemple pour le diagnostic des *E. coli* productrices de shigatoxine. (166)

- Test d'agglutination sur lame, permettant de détecter par exemple, la véro-cytotoxine produite principalement par la souche *E. coli* O157 :H7 (167)

Environnement :

- Bactéries pouvant être environnementales, commensales ou pathogènes (168)
- Au niveau de la flore commensale de l'humain et des animaux (169) :
 - o Retrouvées dans la flore digestive, avec comme habitat principal le tube digestif (170)
 - o Majoritairement retrouvées dans le colon et le *caecum*
- Au niveau environnemental :
 - o Rejetées dans l'environnement via les fécès (171)
 - Correspond à son habitat secondaire
 - o Principalement retrouvées dans les eaux usées, les fumiers... (161)
 - o Retrouvées sur des surfaces contaminées par les mains ou les excréta

Clinique :

Cette bactérie est capable de causer des infections de type intra- ou extra-intestinal. (172) Parmi les infections intra-intestinale on compte :

- Les gastro-entérites causées par les souches d'*E. coli* entérotoxigène (ECET), entéroinvasive (ECEI), entérohémorragique (ECEH) et entéropathogènes (ECEP) (40)

Parmi les infections extra-abdominales :

- Les infections urinaires : *E. coli* est le principal agent pathogène responsable d'infections urinaires en communautaire comme à l'hôpital.
- Les infections des tissus mous comme la péritonite.
- Les infections touchant le système nerveux central comme les méningites du nouveau-né causées par la souche *E. coli* K1. (40) (173)

En ce qui concerne les IAS, *Escherichia coli* demeure depuis longtemps la bactérie occupant la 1^{ère} place avec une part relative de 23,6% des infections lors de l'ENP de 2017. Ceci s'explique notamment par son implication majeure dans les infections urinaires associées aux soins (47%). Il est également responsable d'une part non négligeable des bactériémies (14,49%), des ISOs (13,40%), des pneumonies (12,72%), des infections de la peau et des tissus mous (7,64%). Le

tableau ci-dessous, montre la répartition des sites infectieux pour l'ensemble des *E. coli* isolés d'IAS (34).

<u>E. coli</u>			
<u>Site infectieux</u>	n	%	IC95%
Inf. urinaire	554	66,40	[62,58-70,02]
Inf. du site opératoire	111	11,83	[8,97-15,45]
Bactériémie	94	9,01	[6,80-11,86]
Pneumonie	66	5,66	[4,18-7,62]
Inf. du tractus digestif	22	1,86	[1,10-3,12]
Autres	57	5,24	[3,75-7,27]
TOTAL	904	100	-

Traitements :

- Souches sauvages : Sensibles à tous les antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram négatif
 - o Sensibles à toutes le β -lactamines (40)

Mécanismes de résistance :

- Souches BLSE = souches productrices de β -lactamases à spectre étendu
 - o Résistant à toutes les β -lactamines sauf les carbapénèmes et céphamycines. Environ 60-70% des souches cliniques sont résistantes aux pénicillines A et 50% à l'amoxicilline-acide clavulanique.
 - o Font parties des Bactéries multi-résistantes (BMR)
 - o Souches de séquence type (ST) 131
 - Lignée dominante parmi les souches responsables d'infections extra-intestinale → souches considérées comme pathogènes
 - Répartition mondiale
 - 3 traits partagés :
 - Résistance aux céphalosporines à spectre étendu
 - o Par production des BLSE de type CTX-M-15 (15)(14)
 - Résistance aux fluoroquinolones, aminosides :
 - o Dissémination d'un plasmide portant une région de gènes de résistance, notamment les gènes *bla_{TEM-1}* et *bla_{OXA-1}*

ainsi que le gène : *aac(6')-Ib-cr* codant pour l'enzyme 6'-N-acétyltransférase

- Enzyme responsable d'une sensibilité diminuée de ces souches porteuses du plasmide aux aminosides et fluoroquinolones (174)
- Ce clone peut également être non producteur de BLSE et résistant aux fluoroquinolones par mutations (169) (175)
 - Présentent des gènes de virulence (169)
- Résistance aux fluoroquinolones :
 - Par mutation au niveau de la zone QRDR qui est la région déterminant la résistance aux quinolones (176). Environ 25% des souches actuellement sont résistantes.
- Présence d'une résistance aux aminosides
 - Plus élevée chez les souches présentant une résistance aux fluoroquinolones (177)
- Les souches d'*E. coli* responsables des infections extra abdominales présentent une plus grande résistance à l'ensemble des classes d'antibiotiques utilisées dans le traitement des infections humaines ou animales (169)
- On observe une augmentation de la prévalence de la résistance aux traitements de première intention :
 - Amoxicilline/ amoxicilline + acide clavulanique/ cotrimoxazole (169) (178)
- Les souches productrices de carbapénèmases
 - Font parties des entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC)
→ ce sont des bactéries hautement résistantes (BHRe) (179)
- Résistance due à une surexpression des pompes d'efflux :
 - Surexpression du complexe AcrAB-TolC majoritaire chez *E. coli* (180)
 - Sensibilité diminuée à la tigécycline (181)
 - Résistance à la tigécycline pouvant être acquise en cours de traitement. (180)
 - Résistance aux fluoroquinolones (182)

Conduite à tenir si IAS :

- Fiche annexe 2 : conduite à tenir si IAS par BMR
- Fiche annexe 3 : conduite à tenir si IAS par BHRe

B/ *K. pneumoniae*

Historique :

Découverte par C. Friedlander en 1882, *K. pneumoniae* d'abord appelée bactérie de Friedlander, est isolée au niveau des poumons de patients ayant succombé à une pneumonie. (183)

K. pneumoniae suivie de *K. oxytoca* sont les deux espèces du genre *Klebsiella* majoritairement impliquées en clinique. (184)

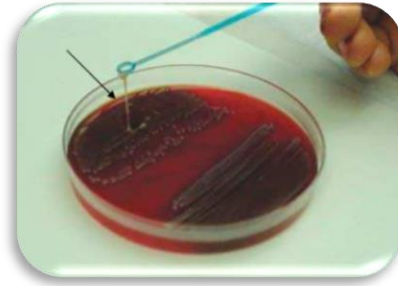
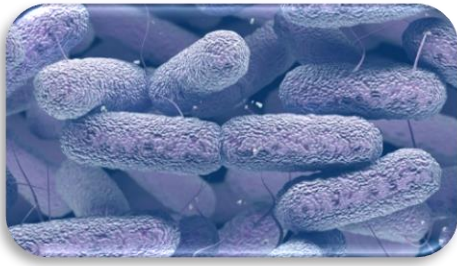
K. pneumoniae est divisée en trois sous espèces : *K. pneumoniae* subsp. *ozaenae*, *K. pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis* et *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* qui nous intéresse ici. (185)

Caractéristique bactériologique :

- Bactérie à Gram négatif, encapsulée, immobile (186)
- Aérobie-anaérobie facultatif
- 3 groupes de souches : opportunistes, hypervirulentes et multirésistantes (187)
- Caractères enzymatiques et biochimiques :
 - o Catalase positive et oxydase négative
 - o Fermente le glucose et le lactose avec production de gaz
 - o Fermente l'acétoïne : réaction de Voges Proskauer
 - o Indole, uréase, nitratase positifs (40)
 - o Présence de nombreux facteurs de virulence tels que :
 - Antigène de surface (188), adhésine (189), sidérophores (190), îlot de pathogénicité (191) ainsi que des éléments d'intégration et de conjugaison (192)

Diagnostic par culture :

- Colonies de forme ronde, bombées, lisses
- Colonies muqueuses à bord régulier de 1.5 à 3mm de diamètre
- Pousse sur gélose ordinaire mais également sur milieu Drigalski et gélose lactosé au bromocrésol pourpre (BCP)
- Culture sur milieu sélectif :
 - o Hektoen, Rambach ou ChromAgar
- « String test » : étirement d'une colonie sur gélose formant un fil d'une longueur supérieur à 5mm : marque un phénotype hypermuqueux (193)



K. pneumoniae au microscope électronique (194) « String test » : marqueur du phénotype hypermuqueux (193)

Environnement :

- Ubiquitaire, retrouvée partout dans l'environnement : plantes, sols, surfaces, eaux usées, ainsi que sur les dispositifs médicaux (186) (195)
- Capable de coloniser les flores commensales humaines et animales.
 - o Colonisation des muqueuses du tractus gastro-intestinal et de l'oropharynx : colonisation bénigne (196) (197)

Clinique :

Comme vu précédemment, *K. pneumoniae* peut être opportuniste, hypervirulente ou multirésistante.

- En tant que bactéries opportunistes :
 - o Peuvent infecter les patients fragiles et immunodéprimés.
 - o Peuvent disséminer au niveau des tissus profonds et dans le sang et être responsable d'infections graves comme les pneumonies, méningites, bactériémies... (184)
 - o Très souvent responsables d'IAS
 - 2^{ème} entérobactérie la plus fréquente concernant les IAS
 - 5^{ème} bactérie la plus fréquente avec une part relative de 5,6% des IAS en 2017
 - Retrouvée essentiellement dans les urines

D'un point de vue générale, quel que soit la souche de *K. pneumoniae* l'infection des voies urinaires est la plus courantes des infections causées par cette bactérie. Des infections des plaies ou du site opératoire représentent également un site non négligeable avec 13% des infections causées par *K. pneumoniae*. (184) (187) Le tableau ci-dessous montre la répartition des sites infectieux pour cette bactérie lors d'IAS. (58)

K. pneumoniae

<u>Site infectieux</u>	n	%	IC95%
Inf. urinaire	108	46,76	[40,21-53,42]
Pneumonie	35	14,96	[9,72-22,33]
Bactériémie	55	12,76	[9,42-17,06]
Inf. du site opératoire	22	8,08	[5,53-11,66]
Inf. du tractus digestif	11	5,47	[2,82-10,32]
Autres	35	11,97	[8,42-16,74]
TOTAL	266	100	-

- En tant que bactéries hypervirulentes :
 - o Responsables d'infections communautaires pouvant être :
 - Simples tels que des infections urinaires
 - Graves tels que des pneumonies, bactériémies, des atteintes du foie... chez des patients présentant des facteurs de risque (ex : insuffisance respiratoire)
 - o Touchent également des personnes sans comorbidité ni antécédents.
- En tant que bactéries multirésistantes :
 - o Présentent un génome accessoire codant pour des carbapénémases
 - o Bactéries Hautement résistantes. (187)

En plus de son caractère opportuniste et son aptitude à former des biofilms sur les dispositifs médicaux, cette bactérie peut également être responsable d'IAS en particulier au niveau des voies pulmonaires et urinaires surtout en service de réanimation. (198) (199)

Traitements :

- Phénotype sauvage sensible :
 - o Amoxicilline + acide clavulanique
 - o Pipéracilline + Tazobactam
 - o Céphalosporines, céphamycines, aztréonam, carbapénèmes
 - o Également sensible aux aminosides et fluoroquinolones (40)

Mécanismes de résistance :

- Résistance enzymatique aux β -lactamines :
 - o Présence d'une pénicillinase naturelle (SHV1) (200) lui conférant une résistance de bas niveau aux pénicillines : amino-, carboxy- et uréido-pénicillines.

Toutefois cette pénicillinase reste sensible aux inhibiteurs des β -lactamases tel que l'acide clavulanique.

- Souches productrices de β -lactamase à Spectre Etendu (BLSE) :
 - Historiquement les entérobactéries BLSE ont été pour la première fois décrites dans les années 1980 en réanimation avec des épidémies à *K. pneumoniae* (74)
 - Résistance aux C3G et monobactames. Actuellement 30% des souches cliniques sont résistantes.
 - BLSE inactivées par acide clavulanique
 - Souvent résistance plasmidique avec plasmides porteurs d'autres gènes de résistance comme ceux touchant les aminosides (201)
 - Souche BLSE responsable de 23% des IAS à *K. pneumoniae*
- Souches productrices de carbapénèmases (<1% des souches) :
 - Bactéries hautement résistantes (BHRes)
 - Responsables de 11% des IAS à *K. pneumoniae*
 - Expression de carbapénèmases : essentiellement OXA48, KPC (70% des cas), puis IMP, VIM (202)
 - Souches résistantes à quasiment toutes les β -lactamines (186)
 - Association de l'expression de plusieurs enzymes possibles (203)
- Résistance aux fluoroquinolones :
 - Mutation de cible au niveau des gènes *gyrA* codant pour la gyrase
 - Mécanisme d'efflux (AcrAB, OqxAB)
 - Acquisition d'un plasmide codant pour une β -lactamase et le gène déterminant de la résistance aux quinolones *qnrS*, *qnrA*, *qnrB* (204) (205)
- Résistance aux aminosides :
 - Par production d'enzymes inactivatrices
- Capable de s'adapter et de survivre grâce à une hypervirulence
 - 2 catégories :
 - Souches MDR (cKp) : portage de ces souches chez 6-19% des patients au niveau de leur tractus gastro-intestinal.
 - Souches hypervirulentes (hvKp) : pathogènes stricts (206) (207)

Conduite à tenir si IAS :

- Fiche annexe 2 : conduite à tenir si IAS par BMR

- Fiche annexe 3 : conduite à tenir si IAS par BHRe

C/ P. aeruginosa

Historique :

Pseudomonas aeruginosa est découverte pour la première fois en 1862 par Luke. C'est 20 ans après en 1882 qu'elle est isolée à partir d'un échantillon de plaie purulente de couleur « azurée » par C. Gessard. Celui-ci la baptisa bacille pyocyanique, bacille en raison de sa forme en bâtonnet et pyocyanique du fait de son aptitude à produire des pigments bleu-vert. (208)

Caractéristiques bactériologiques :

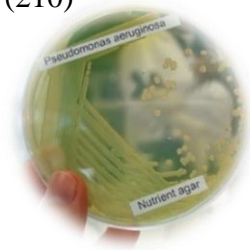
- Bacilles fins à Gram négatif
- Parfois capsulés, non sporulés
- Oxydase positive exceptées les colonies mucoïdes (40)
- Mobile



P. aeruginosa au microscope électronique (209)

- o En milieu liquide : « swimming » grâce à son flagelle polaire
- o En milieu solide : « twitching » / glissement grâce aux pili
- o En milieu semi-solide : « swarming » grâce au flagelle (210)

- Capacité à former des biofilms
- Présence de nombreux facteurs de virulence :



P. aeruginosa sur gélose enrichie (211)

- o Lipopolysaccharide (LPS), pili, flagelle
- o Exotoxines :
 - le patient sous ventilation mécanique.
 - ExoS : majoritaire, enzyme avec une activité cytotoxique de type ADP-ExoU : minoritaire, impliquée dans les pneumonies nosocomiales chez
 - ribosyl-transférase
- o Rhamnolipides : glycopeptides à action détersive, permettent de lyser les membranes des érythrocytes et leucocytes
- o LasB : métallo-peptidase permettant la destruction des peptides antimicrobiens du sujet infecté
- o Grâce au quorum sensing ces bactéries sont capables d'activer une cascade de signalisation qui entraîne la production concomitante de plusieurs facteurs de virulence. (212)

- Chromophores :
 - Pyocyanine (bleu) : toxique pour les cellules hôtes
 - Pyoverdine : sidérophore permet de capter et transporter le fer, rôle également dans la production de certains facteurs de virulence comme l'exotoxine A
 - Pyocheline : Sidérophore (213)

Diagnostic par culture :

- Pousse sur gélose simple
- Pousse sur gélose nutritive, au pourpre de bromocrésol lactosée (BCP), au sang, cétrimide (40)
- Température de croissance de 25 à 42 °C, optimale à 37°C (214)
- Aérobic stricte, non fermentant
- Colonies plates, à bord irrégulier, aspect irisé métallique
- Production de pigments : par tout le groupe pyoverdine et spécifique de *P. aeruginosa* pyocyanine
- Odeur caractéristique de seringat
- Caractéristiques particulières de certaines souches :
 - Colonies non pigmentées
 - Colonies de couleur brune/rouge (production de pyomélanine ou pyorubine)
 - Colonies mucoïdes
 - Colonies naines (40)

Diagnostic direct :

- Caractère microbiologiques macroscopiques (oxydase, pigment fluorescent, odeur)
- Galeries d'identification biochimiques classiques automatisables ou non.
- Techniques immunologiques :
 - ELISA, immunofluorescence, immunoblots
- Techniques de biologie moléculaire :
 - PCR, PCR en temps réel, FISH
- Spectrométrie de masse : MALDI-TOF (215)

Environnement :

- Bactéries ubiquitaires : eau, sols humides, plantes
 - En milieu hospitalier dans l'eau et la nourriture, dans l'environnement proche du patient
 - Les réservoirs dans ce milieu sont :
 - Pour les infections respiratoires : les bronchoscopes, humidificateur, aérosol, système d'aspiration
 - Pour les bactériémies et infections urinaires : manuportage après contact hydrique
 - Eviers et robinets
 - Le patient lui même
 - Survie possible dans environnement de type support et matériel humide à des températures comprises entre 4 et 45°C
- Bactéries commensales de la flore humaine : flore transitoire
 - Tractus gastro-intestinal
 - Zones cutanées humides type aisselles/périnée
 - Colonisation facilitée par antibiothérapie, présence d'une lésion ou si formation d'un biofilm (216)
- Deux modes de vie possibles :
 - Planctonique ou biofilm (217)

Clinique :

- Infections peuvent être endogène ou exogène
- Bactéries opportunistes :
 - Infections nosocomiales chez sujets fragiles tels les immunodéprimés (40)
 - Elle occupe la 4^{ème} place des bactéries responsables d'IAS selon l'ENP de 2017 (6,3%). (58)
 - Touchent fréquemment les patients atteints de mucoviscidose (218)
 - Infections communautaires :
 - Majoritairement des broncho-pneumopathies
 - Otites externes
 - Endophtalmies post-traumatisme
 - Infections cutanées dans les ulcères : folliculite

- « Hot foot syndrome »
- Infections nosocomiales : le tableau ci-dessous présente la répartition des sites infectieux lors de l'isolement de *P. aeruginosa* responsable d'IAS en 2017. (58)

P. aeruginosa

<u>Site infectieux</u>	n	%	IC95%
Inf. urinaire	57	24,55	[19,08-30,99]
Pneumonie	75	23,29	[18,23-29,24]
Inf. du site opératoire	50	17,05	[12,22-23,28]
Bactériémie	39	11,15	[7,16-16,96]
Inf. peau et tissus mous	14	6,73	[4,11-10,82]
Autres	50	17,23	[13,24-22,12]
TOTAL	285	100	-

- 2^{ème} rang pour les pneumopathies chez les patients sous ventilation mécanique
- Infection ostéoarticulaire sur prothèse
- 5^{ème} rang pour les infections urinaires chez le patient porteur de sonde vésicale
- Infections cutanées chez patients grands-brûlés
- Septicémie (40)
- Facteurs de risque pour les IAS : type de service (réanimation, pneumologie), ventilation mécanique, procédures invasives, séjour prolongé, sondage, ... (216)

Traitements :

- Phénotype sauvage sensible :
 - Aux carboxy- et uréido-pénicillines
 - A certaines C3G
 - A l'imipénème, aminosides, rifampicine, fosfomycine, colimycine et ciprofloxacine
- Antibiothérapie pour une infection à *P. aeruginosa*
 - Avant réception de l'antibiogramme

- β -lactamines : choix en fonction des données disponibles concernant : l'épidémiologie, la microbiologie du patient ainsi que ses antécédents thérapeutiques
 - Non recommandé en traitement probabiliste :
 - Un antibiotique utilisé le mois précédent
 - Les carbapénèmes
 - L'association ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam (réservés à la réanimation)
 - Recommandé en probabiliste : bithérapie avec un aminoside si infection grave
 - Après réception de l'antibiogramme :
 - Recommandé : désescalade du traitement antibiotique en évitant les carbapénèmes
 - Non recommandé :
 - Bithérapie sauf si état clinique ou microbiologique le nécessite
 - Modalités de prise en charge thérapeutique
 - Si infection grave traitée par β -lactamine
 - Administration de posologie élevée
 - Voie intra-veineuse continue après dose de charge pour :
 - Pipéracilline-tazobactam, céfépime, ceftazidime, méropénème
 - Choix d'un carbapénème si échec thérapeutique
 - Pas de données sur une efficacité supérieure du méropénème sur l'imipénème
 - Avantages du méropénème :
 - Utilisation en perfusion prolongée et à forte dose possible
 - Utilisation à privilégier si nécessité d'une posologie élevée ou chez patients présentant un risque de toxicité.
- (219)

Mécanismes de résistance :

- Résistance naturelle : amoxicilline, tétracyclines, cotrimoxazole, macrolides, glycopeptides, nitrofuranes, nitroimidazolés, chloramphénicol (216)
- Résistance acquise :
 - Transmission horizontale par d'autres bactéries de plasmides contenant des gènes codant pour de la résistance aux antimicrobiens (220) (221)
 - Enzymatique :
 - Hyperproduction de céphalosporinase AmpC
 - Pénicillinase transférable
 - Carbapénémase type VIM et IMP principalement
 - BLSE (222)
 - Céphalosporinasease inductible (AmpC) :
 - Résistance intrinsèque de faible niveau aux aminopénicillines et céphalosporines (223) (224)
 - Résistance associée : extension de la résistance aux fluoroquinolones et aminosides par surproduction d'AmpC (225)
 - Imperméabilité membranaire :
 - Résistance à l'imipénème par impermeabilité
 - Par défaut de porines OprD (218) (226)
 - Réduction de la quantité de porines non spécifiques et mise en place de canaux plus sélectifs et spécifiques des nutriments (227)
 - Efflux actif (228)
 - Spécificité pour un large panel de substrat
 - Résistance à différentes classes d'antibiotiques
 - 4 pompes d'efflux RND (Resistance Nodulation cell Division) :
 - 2 majoritaires : MexAB-OprM, MexXY/OprM (OprA)
 - 2 minoritaires : MexCD-OprJ et MexEF-OprN (19,23)
 - L'expression du gène *mexAB-oprM* est stable et confère un niveau d'efflux basal de MexAB-OprM à *P. aeruginosa* (229)
 - Autres pompes d'efflux retrouvées chez *P. aeruginosa* :
 - MexJK, MexGHI-OprD, MexVW, MexPQ-OpmE, MexMN, TriABC

- Ces pompes ne sont pas présentes chez les souches sauvages mais participent à la résistance adaptative des souches résistantes (230)
- Mutations de cible :
 - La résistance aux fluoroquinolones est due à de nombreuses mutations dans les gènes cibles (218)

Au vu de la capacité de *P. aeruginosa* à acquérir des multiples résistances aux antibiotiques, principalement lors d'IAS, un groupe international d'experts s'est réuni à l'initiative de l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pour décrire des profils de résistance acquise aux antibiotiques. (231)

Ces profils, largement repris par la suite dans la littérature (232), ont été définis selon la résistance d'une souche à une ou plusieurs familles d'antibiotiques :

- Profil Multi Drug Resistant (MDR) : résistance de 3 à 5 familles d'antibiotiques ;
- Profil Extensively Drug Resistant (XDR) : résistance à au moins 6 familles d'antibiotiques ;
- Profil Pan Drug Resistant (PDR) : résistance à l'ensemble des antibiotiques testés

Les isolats de phénotype sauvage ou résistants à 1 ou 2 familles d'antibiotiques sont catégorisés non MDR. De nombreuses épidémies hospitalières ont été identifiées de par le monde ces dernières décennies en lien avec des isolats MDR ou XDR. Le taux de ces isolats, est estimé entre 15 et 30% dans de multiples régions géographiques. (232) Des données de typage ont identifié que ces isolats appartenaient à un nombre limité de clones, appelés clones épidémiques à haut risque. En Europe, en 2018, le pourcentage de souches de *P. aeruginosa* ayant une résistance combinée (définie par une résistance à au moins 3 groupes d'antibiotiques parmi pipéracilline± tazobactam, ceftazidime, fluoroquinolones, aminosides et carbapénèmes) était de 12,8%. (233)

- Résistance adaptative :
 - Conséquence du contact avec un antibiotique et la présence de stress environnementaux.
 - Réversible quand les stimuli disparaissent
 - Observée chez *P. aeruginosa* comme déclencheur de la résistance aux β -lactamines, aminosides, polymyxines, fluoroquinolones (218)

- Persistance :
 - Possibilité d'une hétérogénéité des sous populations chez patients infectés chroniques
 - Ralentissement métabolique des bactéries sous l'effet du stress
 - Permet la survie des bactéries et retour à un métabolisme et croissance normale lors de l'éviction du stress (234)

Conduite à tenir si IAS :

- Fiche annexe 2 : conduite à tenir si IAS par BMR

D/ *A. baumannii*

Historique :

La découverte du genre *Acinetobacter* n'est pas précise. Dès le début des années 1910 des coccobacilles à Gram négatif ont été répertoriés mais pas forcément bien associés au *Acinetobacter*. (235) Ce genre est très diversifié comprenant plus de 50 espèces. (236) Toutefois la plupart de celles-ci sont des micro-organismes environnementaux non pathogènes. Parmi les espèces pathogènes, *A. baumannii*, longtemps confondue avec *A. calcoaceticus*, est la plus fréquemment rencontrée en clinique (235) (237) et aussi la plus virulente parmi les espèces du genre *Acinetobacter*. (238)

Caractéristiques bactériologiques :

- Bacilles ou coccobacilles à Gram négatif
- Parfois capsulés, non sporulés
- Immobiles
- Non fermentant, aérobic stricte
- Bactérie pathogène opportuniste (40)
- Facteur de virulence :
 - Polysaccharide capsulaire qui permet l'échappement immunitaire
 - LPS qui peut engendrer un choc septique
 - Capacité à former des biofilms
 - Capacité d'adhérence
 - Sidérophores
 - Présence d'une activité phospholipase (235)
 - Protéine OmpA présente sur la membrane externe



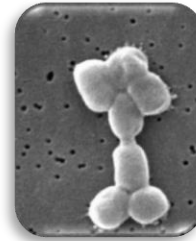
A. baumannii au microscope électronique (239)

- Permettrait l'adhésion aux cellules épithéliales de l'hôte
- Participerait à la formation du biofilm (240)

Diagnostic par culture :

- Poussent sur gélose simples ou enrichies : BCP, gélose au sang, Mac Conkey
- Poussent à 37°C mais la croissance entre 41 et 44 °C est caractéristique de l'espèce *A. baumannii*
- Colonies rondes, lisses à bord régulier
- 2 à 3 mm de diamètre
- Oxydase négative, catalase positive (40)

A. baumannii au microscope électronique à balayage (241)



Diagnostic par direct :

Les galeries biochimiques d'identification sont peu discriminantes

- Par biologie moléculaire :
 - Analyse amplifiée de la restriction génétique de l'ARNr 16S (242)
 - Ribotypage (243)
 - Polymorphisme de longueur de fragment amplifié (AFLP) (244)
 - Analyse de restriction des séquences d'espacement intergénique de l'ARNr 16S-23S (245)

Environnement :

- Bactérie résistante dans l'environnement
 - Résiste à la dessiccation et persiste plusieurs heures sur des surfaces sèche (40)
 - Changement de morphologie avec épaissement de la paroi en zone sèche (246)
 - Peut rester viable plusieurs mois à années sur des surfaces solides (40)
 - Résiste à certains désinfectants
 - Tolère le sel (247)
- Ubiquitaire :
 - Retrouvée dans l'eau, les sols
 - En particulier dans les surfaces humides telles que la boue, les étangs, l'eau de mer...comme les autres espèces de son genre (235) (236)
 - Dans le secteur hospitalier :
 - En particulier dans les unités de soins intensifs (248)

- Retrouvé surtout au niveau des poignées de porte, claviers d'ordinateur, matelas, siphons et portable
 - Responsable par le passé de longues épidémies en réanimation
 - Portage possible chez l'humain : entre autres au niveau de la peau et du tube digestif. (40)
- De base, opportuniste commensal considéré comme étant faiblement virulent, il s'avère plus agressif lors de l'usage des ventilations mécaniques, des cathéters et des traitements antibiotiques, les souches sont devenues plus virulentes et entraînent des infections plus graves et fréquentes en particulier en réanimation. (235) (249)

Clinique :

- Deux infections nosocomiales majeures causées par *A. baumannii*
 - Pneumonie nosocomiale :
 - Au cours d'une aspiration ou une intubation endotrachéale
 - Le tube en plastique inséré dans un environnement humide va être favorable au développement de biofilms (250)
 - Infection directe du tissu pulmonaire par l'aspiration de gouttelettes renfermant *A. baumannii* directement dans les alvéoles pulmonaires
 - Bactériémie :
 - Associée à la pose d'un cathéter périphérique ou central
 - Liée à la propagation de la pneumonie à tout l'organisme (235)
- D'autres infections existent telles que : les infections urinaires, les surinfections de plaies et brûlures, les endocardites, les méningites, l'ostéomyélite (251) (252)
- Les infections communautaires à *A. baumannii* sont principalement :
 - Les pneumonies aiguës et plus rarement des méningites, cellulites, bactériémies primaires (251)
 - Les facteurs de risque pour ces infections communautaires sont :
 - L'environnement : chaleur, humidité
 - La présence de comorbidité comme le diabète...
 - Les comportements à risque : consommation excessive d'alcool ou de tabac (253)
 - Surinfection de plaies, en particulier de plaies de guerre chez les soldats
- Des cas de fasciites nécrosantes à *A. baumannii* ont été récemment recensés :

- Principalement chez des patients fragiles : immunodéprimés, VIH +, atteints de cirrhoses, transplantés d'organes solides, diabétiques. (254)

Traitements :

- La mise en route d'un traitement efficace contre les infections à *A. baumannii* est souvent problématique :
 - Multirésistance très fréquente (235)
 - Les β -lactamines sont les molécules de choix pour les souches sensibles. Toutefois, avec une augmentation des souches résistantes, les carbapénèmes deviennent la seule alternative de cette classe thérapeutique à rester efficace (40) (255)
 - Pour les souches résistantes aux carbapénèmes, la tigécycline peut être une alternative. Cependant son utilisation reste controversée avec un mauvais taux d'éradication bactérienne, un allongement du temps d'hospitalisation et une augmentation de la mortalité (256)
 - L'utilisation de la minocycline peut être une alternative aux traitements par tigécycline (257)
 - Intérêts :
 - Conservation d'une activité thérapeutique contre des souches résistantes à d'autres molécules de sa classe thérapeutique
 - Sur tests *in vitro* : tétracycline la plus active contre les infections à *A. baumannii* (258)
 - Des études plus poussées sont toutefois nécessaires quant à l'emploi de la minocycline afin de traiter des infections à *A. baumannii*
 - Comme alternative aux tétracyclines s'est présenté le sulbactam :
 - Inhibiteurs des β -lactamases de classe A selon la classification d'Ambler
 - Présenterait une activité antibactérienne sur *A. baumannii* par affinité intrinsèque aux protéines de liaison à la pénicilline de cette bactérie.
 - Ce traitement est utilisable en association avec l'ampicilline uniquement aux Etats Unis. (259) (260)
 - Inconvénients de cette molécule :
 - Présence de souches résistantes ou de sensibilité moyenne d'*A. baumannii* (261)

- Comme alternative à la résistance aux β -lactamines on trouve également :
 - Les fluoroquinolones mais la résistance est très importante pour cette classe thérapeutique
 - Les aminosides : Les *A. baumannii* sauvages restent sensibles à cette classe. Toutefois, plus de 80% des souches sont résistantes à au moins une molécule de cette classe thérapeutique. (40)
 - Ces classes thérapeutiques ne sont pas à privilégier en première intention dans le traitement des infections à *A. baumannii* car cette espèce présente un taux élevé de résistance pour ces molécules.
- Les polymyxines sont présentées comme classe d'antibiotique de dernier recours pour les souches ultra résistantes (XDR) d'*A. baumannii*
 - Inconvénients majeurs :
 - Effets indésirables graves : néphrotoxicité et neurotoxicité (235)
 - La nébulisation serait une alternative intéressante comme voie d'administration dans le traitement des pneumonies à *A. baumannii*. En effet, elle présente les avantages d'augmenter la concentration en molécules actives au niveau des poumons et de diminuer la toxicité en diminuant l'exposition systémique (262)
 - Résistance rare mais en augmentation des bactéries contre cette classe thérapeutique (263)
- Des thérapies combinées sont en cours d'étude voici quelques exemples retrouvés dans la littérature :
 - Des tests *in vitro* et sur animaux ont montré une efficacité de l'association sulbactam avec la céfépime, méropénème, imipénème, l'amikacine et la rifampicine. (235) (261)
 - Des études *in vitro* ont montré une association bénéfique de la colistine avec un carbapénème. (264)

En attendant des résultats plus concrets sur les thérapies combinées, la monothérapie reste de rigueur dans le traitement des infections à *A. baumannii*.

Des options thérapeutiques autres que la combinaison de molécules sont envisagées telles que les peptides antimicrobiens, la photothérapie, les bactériophages, la découverte de nouveaux antibiotiques, la vaccination.

La lutte contre ces infections nécessite un approfondissement des recherches que ce soit au niveau des nouvelles thérapeutiques ou des combinaisons afin de pouvoir traiter les patients infectés par cette bactérie. (235)

Mécanismes de résistance :

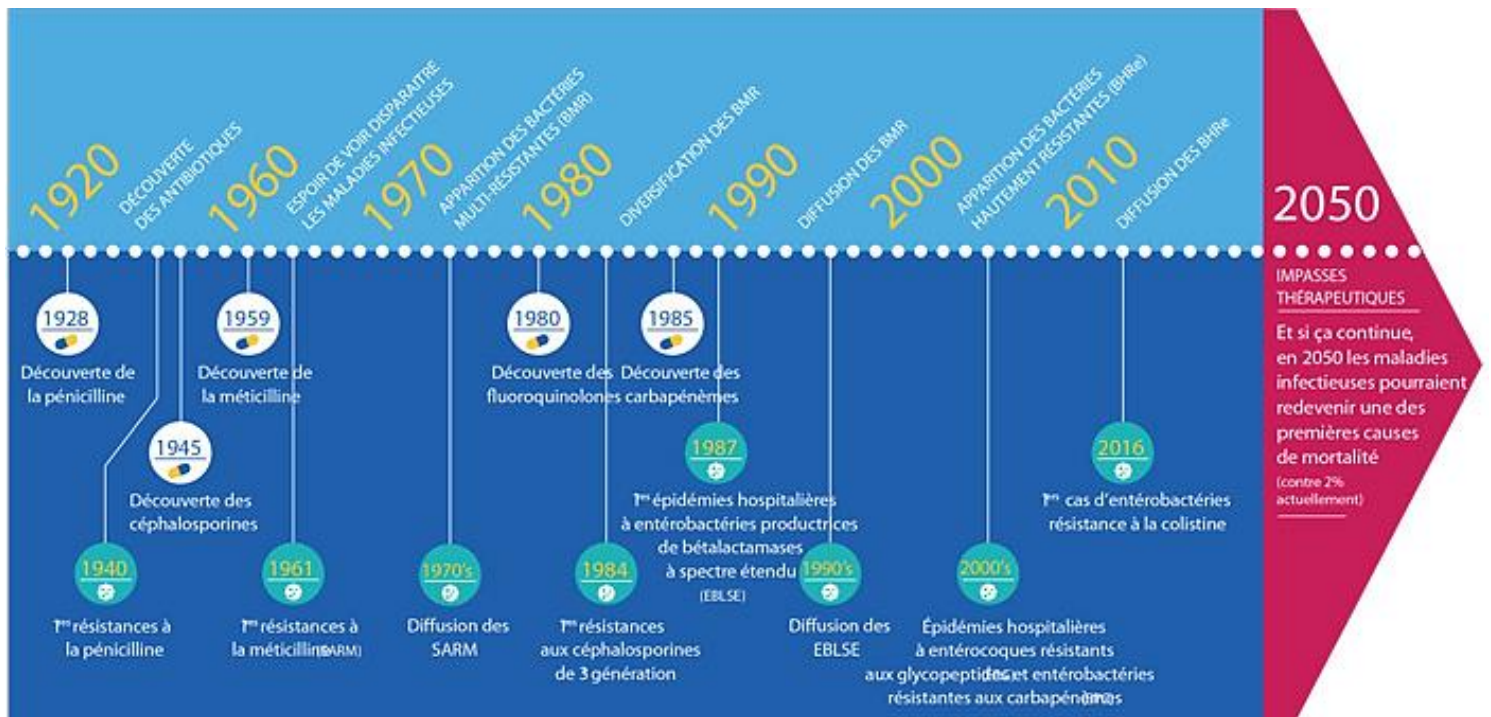
- Résistance aux β -lactamines :
 - Résistance naturelle : amoxicilline, céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération
 - Phénotype de résistance repose sur l'acquisition ou la surexpression de β -lactamases entraînant une résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération. (40)
 - Résistance aux carbapénèmes : association de différents mécanismes de résistance :
 - Production de β -lactamase de classe D : oxacillinase naturelle OXA-23, OXA-72
 - Absence de PLP2
 - Régulation négative additionnelle des porines peut être observée (265)
 - Présence de β -lactamases de classe B (métallo β -lactamase) de type NDM-1 capables d'inactiver toutes les β -lactamines sauf l'aztréonam (266)
- Résistance aux fluoroquinolones :
 - Par mutations chromosomique des gènes codant pour des sous unités de l'enzyme cible (267)
 - Faible perméabilité et présence d'un efflux souvent surexprimé (268)
- La résistance aux aminosides :
 - Résistance enzymatique (269)
- Deux mécanismes de résistance sont à surveiller et à déclarer au CLIN :
 - Les BLSE avec les *A. baumannii* résistantes à l'imipénème (ABRI)
 - Les souches productrices de carbapénémases
- D'un point de vue général, la résistance de cette bactérie provient :
 - Du faible nombre et de la petite taille de ses porines et donc d'une perméabilité membranaire réduite
 - De la présence d'un efflux actif fréquent dû à la pompe AdeIJK (270)
 - De la présence au niveau de son génome, d'un îlot de résistance comprenant 45 gènes de résistance aux antibiotiques

- De la possibilité d'acquérir rapidement des gènes de résistance d'autres espèces bactériennes (271)
- De sa capacité de mettre en place en cours de traitement une multirésistance (235)
- Fréquence élevée des bactéries avec un phénotype de résistance extrême aux antibiotiques (XDR) entraînant jusqu'à 70% de décès
 - Résistantes à l'ensemble des classes d'antibiotiques sauf les polymyxines, la tigécycline et certains aminoglycosides (272)
 - La prévalence de ces souches augmente passant de 4% en 2000 à 60% de nos jours avec des taux encore plus élevés pour les souches responsables d'infections nosocomiales. (235)
 - Seuls les traitements de deuxième intention peuvent être efficaces.
- Souches résistantes à la polymyxine et tigécycline
 - Souches pan-résistantes entraînant une impasse thérapeutique. (273)

Conduite à tenir si IAS :

- Fiche annexe 2 : conduite à tenir si IAS par BMR

III/ Résistance aux antibiotiques.



Santé publique France ; Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Synthèse mise à jour 2019

Depuis l'avènement des antibiotiques la caractérisation de mécanismes de résistance divers aux antibiotiques chez les bactéries a été largement documentée. (274)

Il existe différents modes de résistance des bactéries contre les antibiotiques :

- La résistance innée ou naturelle :
 - o Présente dans toute l'espèce
 - o Peut-être causée par :
 - L'absence de la cible thérapeutique chez la bactérie
 - Le fait que la cible soit inaccessible
 - Certaines caractéristiques propres à l'espèce par exemple la taille des porines
 - La production d'enzymes de résistance par exemple les pénicillinases
 - Un mécanisme d'efflux naturel

- La résistance acquise :
 - Lors d'un traitement antibiotique, il peut se produire une sélection aléatoire de souches présentant une mutation sur un gène cible ou régulateur qui confère à ces bactéries une résistance à une ou plusieurs familles d'antibiotiques.
 - Elle peut se produire par l'acquisition de gènes de résistance transmis de façon spontanée par conjugaison, transformation... par d'autres bactéries proches.

Il existe également différents phénotypes de résistance bactérienne :

- Les bactéries multi résistantes (BMR) : résistance à au moins 3 classes d'antibiotiques
- Les bactéries hautement résistantes (BHRe) elles présentent un haut niveau de résistance à plus de 3 classes d'antibiotiques.
- Les bactéries pan-résistantes : résistance des bactéries à toutes les classes d'antibiotiques. Les infections causées par ces bactéries posent des problèmes lors de la prise en charge et mettent les professionnels de santé face à une impasse thérapeutique.

1/ Généralités sur les mécanismes de résistance

Dans cette partie, vont être présentés les 4 mécanismes de résistance que sont :

- L'imperméabilité membranaire
- L'efflux
- La production d'enzymes
- Les mutations de cible

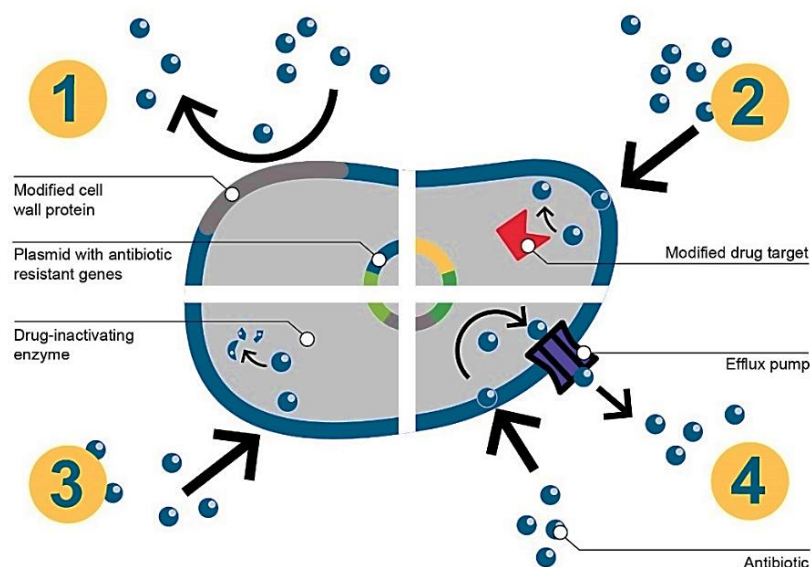


Schéma représentant les mécanismes de résistance retrouvés chez une bactérie (275)

A/ Imperméabilité membranaire

La membrane des bactéries permet à la fois de les protéger des substances toxiques mais assure également d'autres fonctions grâce à des protéines transmembranaires qui permettent de faire pénétrer les nutriments nécessaires à leur survie. (276) Les porines sont des protéines en forme de canaux qui ont été décrites pour la première fois chez *E. coli* en 1976. (277) Ces porines peuvent être soit monomériques soit trimériques et être très abondantes au niveau de la membrane externe pouvant aller jusqu'à 10^6 copies/ bactérie. (278)

Grâce à l'analyse des structures atomiques 6 familles de protéines de la membrane externe sont identifiées :

- Le domaine membranaire : OmpA
- Le protéine OmpX
- L'enzyme à membrane intégrale : phospholipase A
- Les porines non spécifiques du substrat dites « générales » : OmpF, OmpC, PhoE
- Les porines spécifiques du substrat : LamB, ScrY
- Les transporteurs de sidérophores TonB dépendants : FhuA, FepA (276)

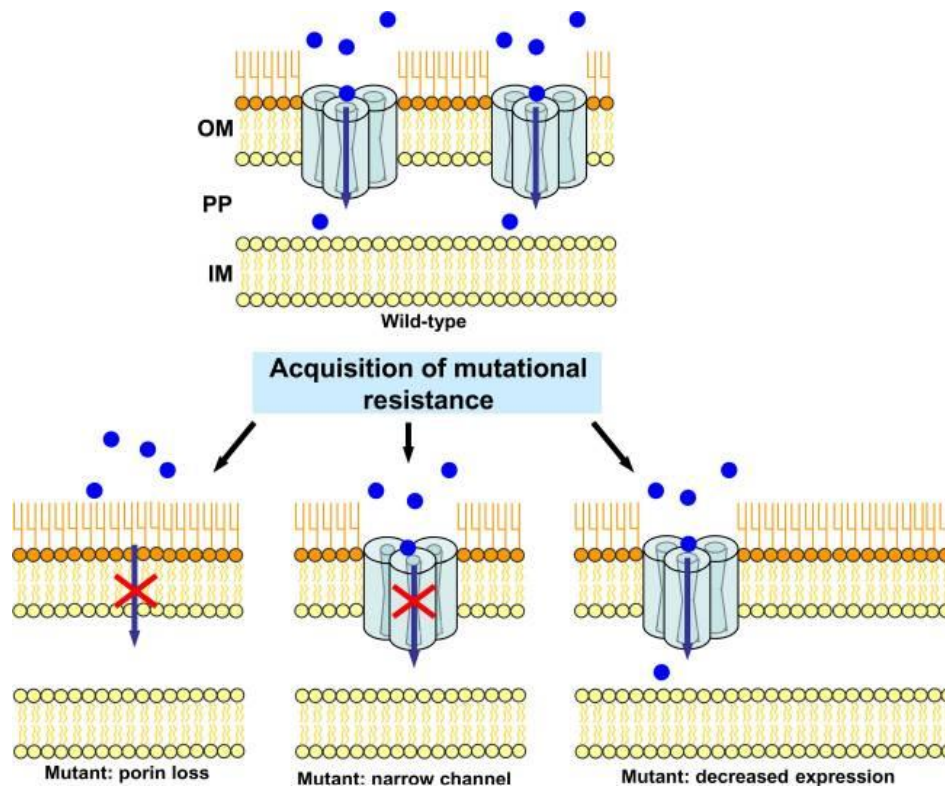
Ces porines, assurent le transport de substances hydrophiles avec une prise en charge préférentielle pour les composés avec des charges opposées à celles des acides aminés internes les composant. (278) (279) La taille de ces porines est fixe ce qui permet d'exclure l'entrée de composés trop volumineux comme certains antibiotiques et donc de limiter l'entrée ou la vitesse de diffusion de ces molécules ce qui participe à la résistance intrinsèque. En plus de ces fonctions, les porines ont également été caractérisées comme des récepteurs des bactériocines, bactériophages et des éléments du système immunitaire.

Nous avons vu que la taille des porines participe à la résistance intrinsèque tout comme leur quantité car cela influe sur la perméabilité membranaire bactérienne « basale ». Par exemple, *P. aeruginosa* présente une faible perméabilité membranaire et donc un niveau élevé de résistance intrinsèque à de nombreuses classes d'antibiotiques. (280)

La résistance acquise quant à elle est due à des mutations au niveau des gènes codant pour les porines mais aussi à des mutations au niveau de la région promotrice/régulatrice entraînant une diminution du niveau de transcription. (281)

Ces mutations peuvent avoir différents impacts sur les porines tels que :

- Perte de porines
- Réduction de l'expression des porines
- Altération du diamètre interne des porines
- Modification de la conductance des porines (280)



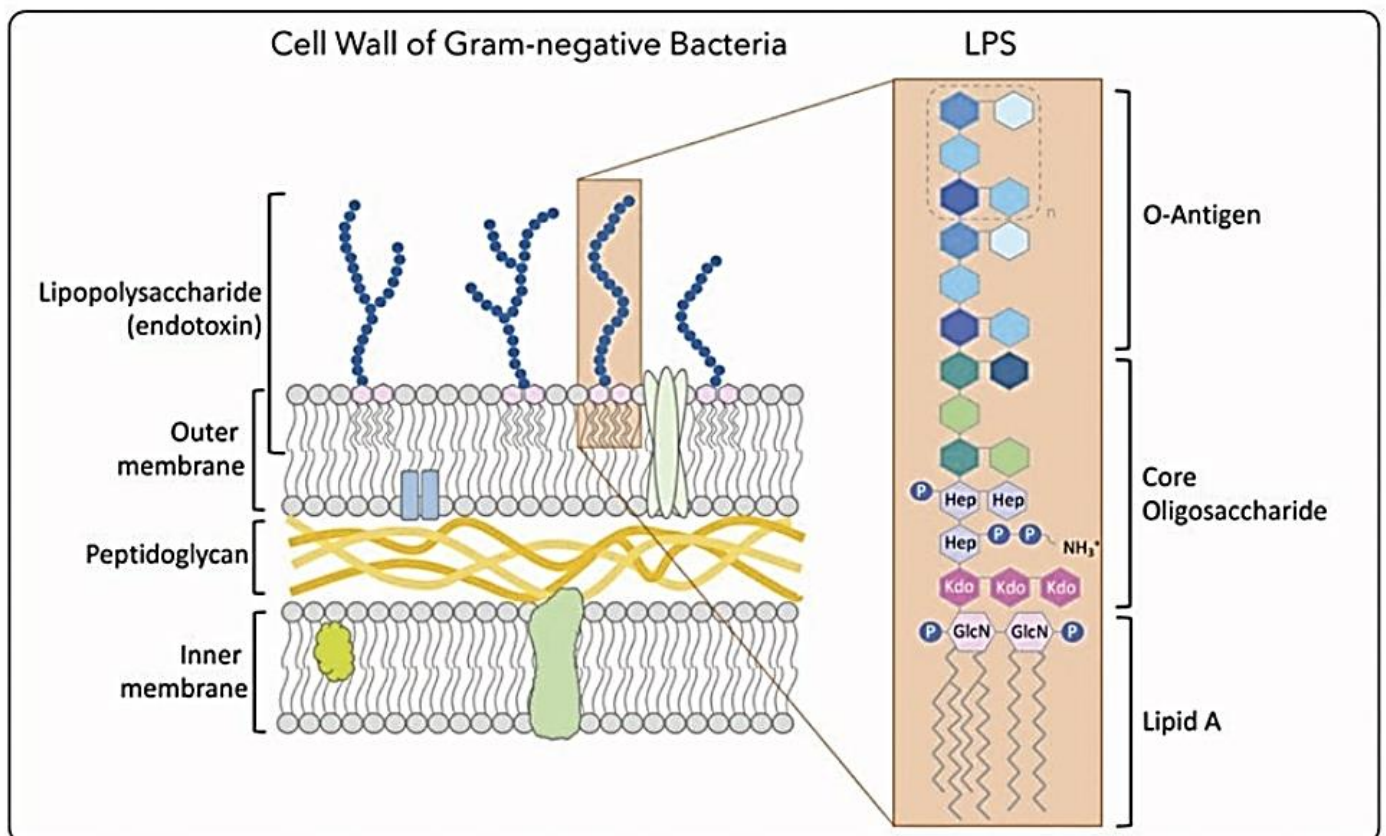
Exemples de différents mécanismes d'acquisition de résistances mutationnelles associées aux porines (38)

Ces mutations peuvent influencer fortement l'entrée d'antibiotiques hydrophiles pris en charge par ces porines tels que les fluoroquinolones, les β -lactamines, la tétracycline et le chloramphénicol. (280) Au cours d'un traitement antibactérien, il peut y avoir une sélection des souches porteuses de mutations au niveau des gènes codant pour les porines. Cela permet en dernier recours lorsque les autres mécanismes ont été inefficaces, d'améliorer la survie de ces souches par un niveau de résistance accru au traitement utilisé. (132) (282)

La résistance peut également être adaptative. En présence de stress extérieur comme un traitement antibiotique, des variations de température ou de pH ...et ce grâce à un système de régulation coordonné entre les réseaux de stress et les voies régulatrices, l'expression des gènes codant pour les porines peut être modifiée. Par exemple chez *E. coli* l'expression des porines présentant un diamètre de pores différent peut être régulée par l'osmolarité. Une faible

osmolarité entrainera une augmentation des porines de diamètre élevé et à *contrario* quand l'osmolarité est plus élevée cela augmentera l'expression des porines de diamètre plus faible. Ceci est contrôlé par des systèmes à deux composants. (280) En pratique clinique, peu de souches porines négative ont été isolées et ce d'autant moins de nos jours que les carbapénèmes sont moins utilisés. Les rares cas concomitants décrits concernaient des patients de réanimation traités au long cours avec des carbapénèmes. Ceci montre bien que la résistance par imperméabilité, excepté dans le cas de *Pseudomonas aeruginosa*, reste un mécanisme de dernier recours utilisé par la bactérie.

Chez les bactéries à Gram négatif, en plus de l'impact des porines, l'imperméabilité membranaire peut être influencer par des modifications au niveau des lipopolysaccharides (LPS). (283)



Représentation de la structure membranaire d'une bactérie à Gram négatif (284)

La perte de porines est globalement associée à une résistance de bas niveau. Il a été démontré que l'addition de mutations touchant différents mécanismes de résistance lui permettait d'acquérir une résistance croissante voire de haut niveau. La perte de porines est donc souvent associée à des mécanismes de résistance complémentaires comme l'efflux ou la production d'enzymes. (280) (285)

B/ Efflux

Le mécanisme d'efflux est un mécanisme de détoxification et de maintien de l'homéostasie de la cellule bactérienne. Les pompes d'efflux permettent d'extruder des composés toxiques pour la bactérie sans les altérer tels que les détergents, les désinfectants, les antibiotiques... (280)

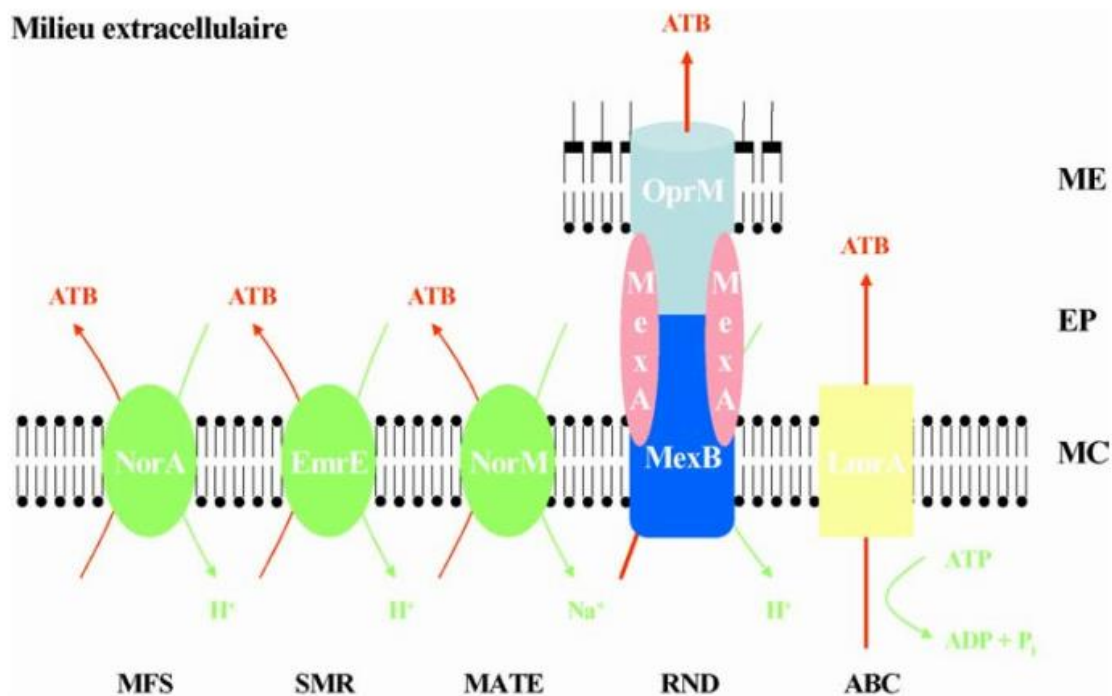
L'efflux est caractérisé chez les bactéries à Gram positif et à Gram négatif et il correspond entre 6 et 18% de l'ensemble des transporteurs présents chez une souche bactérienne. (286)

Les pompes d'efflux sont composées d'un ou plusieurs éléments :

- Chez les Gram positif le système d'efflux est constitué d'un seul polypeptide au niveau de la membrane cytoplasmique
- Chez les Gram négatif il s'agit de systèmes tripartites avec :
 - o Un canal excréteur de la membrane externe
 - o Une protéine de fusion périplasmique
 - o Une protéine excrétrice de la membrane interne (280)

Les pompes d'efflux utilisent de l'énergie pour fonctionner. En se basant sur cela on peut classer les pompes en deux catégories :

- Les pompes utilisant comme énergie l'hydrolyse de l'Adénosine TriPhosphate (ATP)
 - o Les pompes ABC (ATP-binding-cassette)
- Les pompes utilisant l'énergie fournie par gradient ou anti-porteurs :
 - o De protons (force protomotrice)
 - Les pompes MFS (Major Facilitator Superfamily),
 - Les pompes RND (Resistance Nodulation cell Division),
 - Les pompes SMR (Small Multidrug Resistance)
 - o D'ions sodium :
 - Les pompes MATE (Multidrug And Toxic compound Extrusion) (287)



5 familles de pompes d'efflux (45)

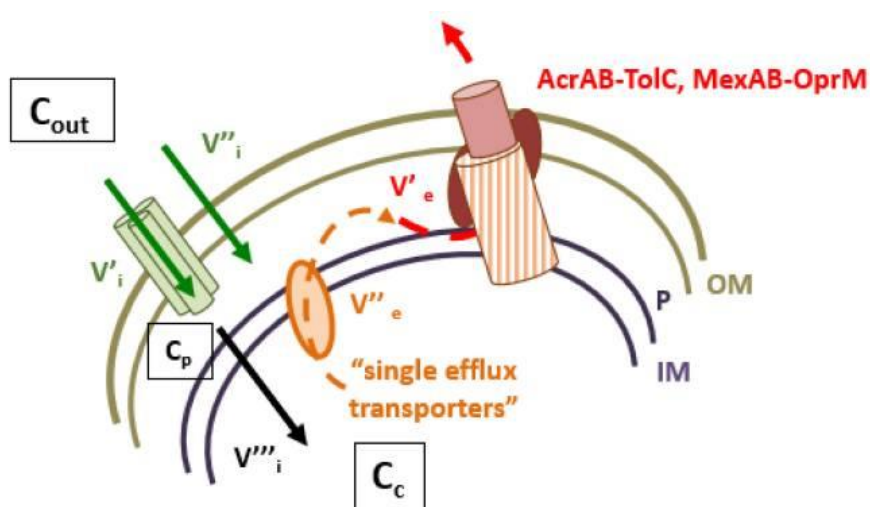
Les pompes d'efflux sont présentes chez tous les micro-organismes que ceux-ci soient pathogènes ou non. Leur niveau d'expression est donc indépendant naturellement de l'utilisation des antibiotiques. Ce sont donc des détoxifiants important pour des substances toxiques présentes dans l'environnement ou produites par les bactéries autres que les antibiotiques, comme les sels biliaires pour les bactéries commensales du tractus gastro-intestinal. (288) Une autre fonction intéressante des pompes a été mise en évidence comme système de sécrétion de signaux de quorum-sensing chez certaines espèces comme *P. aeruginosa*. (289)

La présence de pompes d'efflux actives chez les bactéries peut leur apporter une résistance intrinsèque par la présence d'un niveau basal d'efflux. Une mutation dans les gènes régulateurs des pompes d'efflux peut entraîner une modification conduisant à une augmentation du niveau d'extrusion par cette pompe et donc un niveau de résistance plus élevé. (280) (290) La surexpression des systèmes d'efflux est souvent liée à une réduction de la virulence des bactéries. (291) Le système de régulation de ces pompes est donc très important.

La résistance adaptative au stress environnemental :

- Chez les Gram négatif : le signal de déclenchement de la régulation semble être une concentration toxique en antibactérien. Cela déclenche une cascade de régulation. Au niveau génétique, cette régulation est prise en charge par deux voies (292) (293) :
 - o Fixation d'une protéine sur les promoteurs des gènes modifiant leur expression. Ces protéines régulatrices présentent des motifs de liaison à l'ADN en hélice (HTH). Ce sont soit des protéines activatrices ou répressives. (294)
 - o Activation d'un système à deux composants (TCS) (295)
- Chez les Gram positifs :
 - o La régulation peut se faire par « atténuation traductionnelle » notamment pour l'efflux de la tétracycline par des pompes MFS chez *S. aureus*. (287) (296)
 - o Elle peut également se faire par des régulateurs qui vont activer la transcription des gènes. (297)

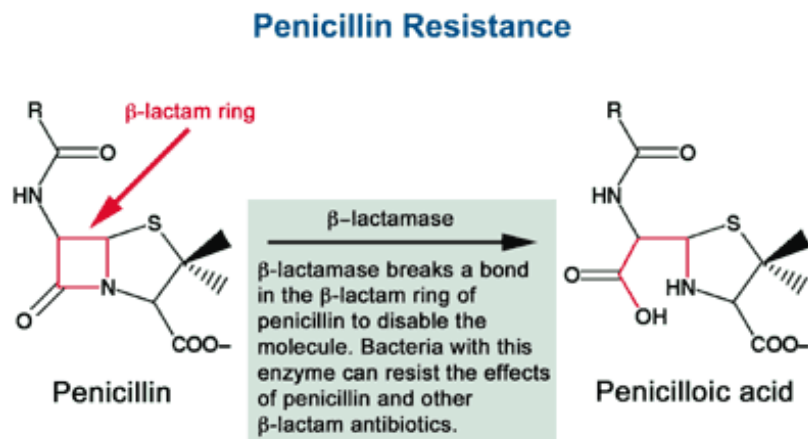
Ce mécanisme de résistance est fortement associé à d'autres mécanismes chez les bactéries multi résistantes. (280) En effet, l'efflux est connu comme étant un facilitateur précoce de l'adaptation des bactéries face à la présence de molécules actives au niveau du site infectieux. Ce mécanisme faciliterait l'activation de mécanismes de résistance complémentaires comme les mécanismes enzymatiques ou les mutations de cible. En particulier grâce à la présence d'un efflux basal au sein des souches cliniques et de la présence d'une concentration sub-thérapeutique d'antibiotiques. (298) De plus, le mécanisme d'efflux en association avec le mécanisme d'imperméabilité membranaire maintiennent une concentration en composés toxiques non délétère en intracellulaire pour les bactéries. (295)



Concentration intracellulaire en antibiotiques et pompes d'efflux de type RND (298)

C/ Mécanismes enzymatiques

Le mécanisme de résistance enzymatique le plus courant est la production de β -lactamases qui viennent hydrolyser le noyau β -lactame des antibiotiques appartenant à la classe des bêtalactamines. Ces enzymes ont été découvertes en 1940. (299)



Mécanisme d'action général des β -lactamases (300)

La synthèse de ces enzymes est médiée par des gènes chromosomiques ou plasmidiques.

La classification d'Amblar se base sur la séquence en acides aminés au niveau du site actif. Elle est composée de 4 classes A, B, C et D. Les enzymes de classe A, C et D présentent un résidu sérine indispensable pour l'hydrolyse du cycle β -lactame. Ceux de classe B ont besoin d'un cofacteur d'ion zinc pour être actif. (301)

- Classe A : les pénicillinases
 - Certaines sont des pénicillinases simples et d'autres des BLSE :
 - SHV : sulfhydryl variant
 - TEM : Temoneira
 - CTX-M : cefotaximase
 - KPC : carbapénèmase de *K. pneumoniae*
- Classe B : les métallo-enzymes : Bêtalactamases L1 de *S. maltophilia*
 - NDM : New Delhi MBL
 - VIM : Verona IMipénèmase
- Classe C : les céphalosporinases :
 - AmpC
- Classe D : pénicillinases plasmidiques à activité renforcée contre l'oxacilline et ses dérivées :
 - OXA : oxacillinase

- PSE-1 chez *P. aeruginosa* (301) (302)

La production de β -lactamases bien que très largement décrite chez les bactéries à Gram négatif est également présente chez les bactéries à Gram positif comme *S. aureus*. (303) Toutefois, elle n'est pas décrite chez les streptocoques et n'a fait qu'une brève apparition dans des souches d'*E. faecalis* dans les années 1980. (304)

Il existe chez certaines espèces comme *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *C. koseri* une pénicillinase de bas niveau leur conférant une résistance intrinsèque aux amino-et carboxypénicillines ainsi qu'une sensibilité intermédiaire aux uréidopénicillines. Cette pénicillinase reste toutefois sensible aux inhibiteurs des β -lactamases comme l'acide clavulanique.

Parmi les classes d'antibiotiques touchées par la résistance à médiation enzymatique, sont également significativement concernées les aminosides.

Trois familles d'enzymes altérant l'action des aminosides sont caractérisées :

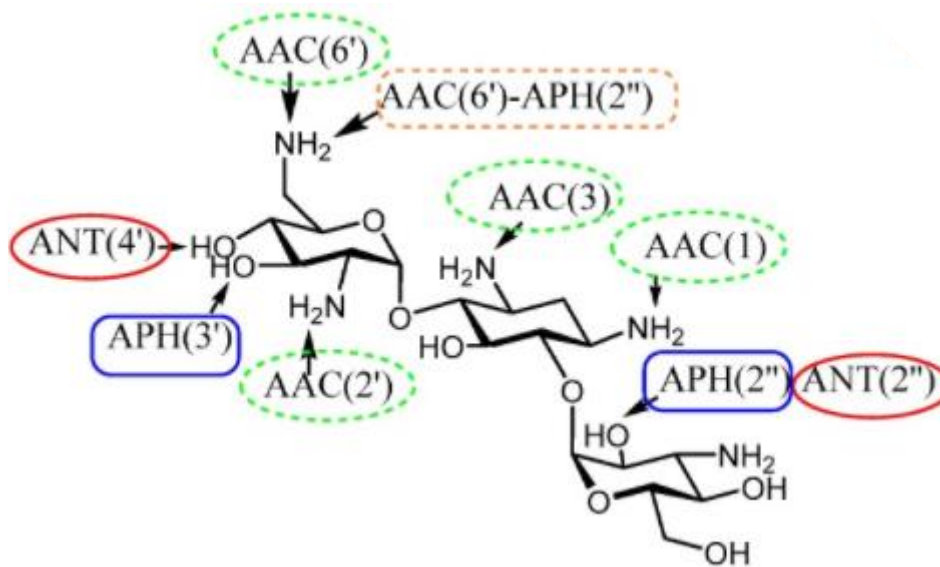
- Les N-acétyltransférases (AAC) : elles acétylent un groupe amino grâce à l'acétyl-coenzyme A
- Les O-nucléotidyltransférases (ANT) : elles transfèrent un groupe adényl de l'ATP à un groupe hydroxyle de l'antibiotique
- Les O-phosphotransférases (APH) : elles phosphorylent un groupe hydroxyle en employant l'ATP comme source d'énergie. (305)

Certaines enzymes sont bifonctionnelles par exemple la APH (2'') -AAC(6') qui associent l'activité de la O-phosphotransférase et de la N-acétyltransférase. Ces enzymes ont la capacité de modifier presque toutes les molécules de la classe des aminosides. (306)

Parmi ces enzymes les AAC sont les plus retrouvées en clinique. Elles sont présentes chez les bactéries à Gram positif et à Gram négatif.

Les APH sont les deuxièmes plus abondantes en clinique. Elles sont présentes chez les souches d'*Enterococcus* et de *Staphylococcus*. (305)

Les ANT arrivent en troisième position parmi les enzymes altérant l'efficacité des aminosides. Elles sont présentes chez les bactéries à Gram négatif. (305) (307)



Zones d'action des enzymes modifiant les aminosides sur la kanamycine (305)

D/ Mutations de cibles

Afin d'exercer leur action thérapeutique, les antibiotiques doivent se fixer sur des cibles bactériennes. Celles-ci sont des éléments essentiels à la survie ou la croissance de la bactérie et elles peuvent se trouver soit au sein de la paroi ou dans le cytoplasme.

En fonction de ces cibles, 6 mécanismes d'action sont décrits :

- Altération de la synthèse du peptidoglycane
 - o Par les β -lactamines et les glycopeptides
- Atteinte de l'intégrité de la paroi
 - o Par la colistine
- Dérèglement du métabolisme
 - o Par le triméthoprime-sulfaméthoxazole
- Perturbation dans la synthèse de l'ADN
 - o Par les quinolones
- Perturbation de la synthèse de l'ARN
 - o Par la rifampicine
- Perturbation de la synthèse protéique
 - o Par les macrolides, les aminosides, acide fusidique et les tétracyclines

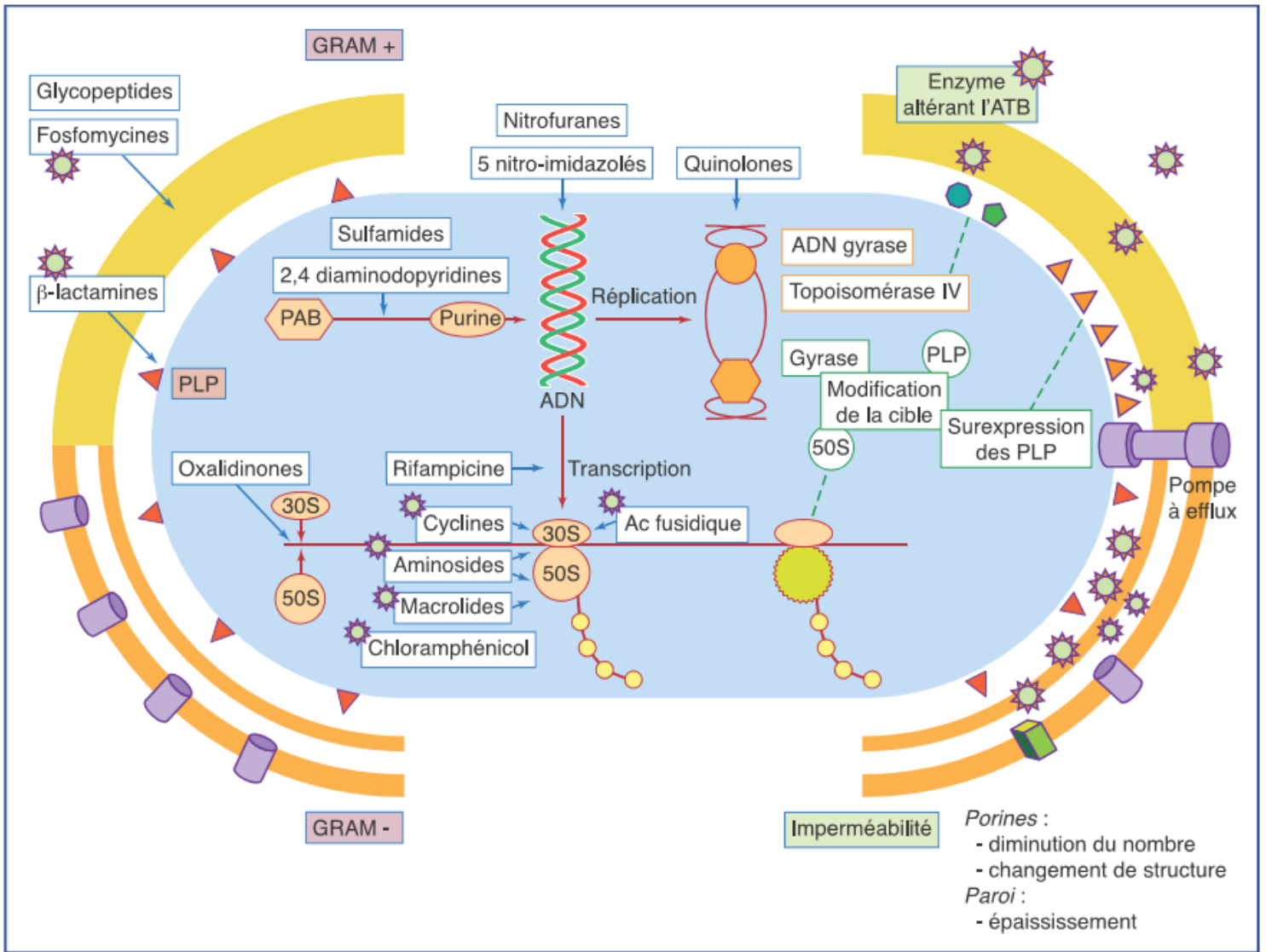


Schéma des cibles thérapeutiques des antibiotiques et de leur mécanisme d'action (308)

Les principales classes d'antibiotiques :

Classe d'antibiotiques	Cible thérapeutique (40)	Modification de la cible
β-lactamines	Inhibition compétitive des PLP ou « protéine liant les pénicillines » : <ul style="list-style-type: none"> - Inhibition la synthèse de la paroi par analogie de structure entre les β-lactamines et le peptidoglycane (substrat naturel des PLP) - Bactéricide 	<ul style="list-style-type: none"> - Mutations ou recombinaisons génétiques des PLP <ul style="list-style-type: none"> ○ Réduction de l'affinité des β-lactamines pour le PLP - PLP alternatives : <ul style="list-style-type: none"> ○ Acquisition du gène <i>mecA</i> qui code pour une PLP alternative la PLP2A ○ Résistance à toutes les β-lactamines ○ Chez les SARM - Surexpression de la PLP5 <ul style="list-style-type: none"> ○ Résistance de haut niveau à toutes les β-lactamines ○ Chez <i>E. faecium</i> (40)
Quinolones	Enzymes responsables de l'enroulement de l'ADN <ul style="list-style-type: none"> - Gram - : ADN gyrase : topoisomérase II - Gram + topoisomérase IV - Fixation sur ces enzymes inhibant leur action - Bactéricides 	<ul style="list-style-type: none"> - Mutations de l'ADN gyrase chez les Gram – et de la topoisomérase IV chez les Gram + <ul style="list-style-type: none"> ○ Mutations au niveau de la zone QRDR des protéines Gyr A et Gyr B ○ Principalement Gyr A (309)
Macrolides	Fixation à la sous unité 50S du ribosome bactérien : <ul style="list-style-type: none"> - Inhibition de la synthèse des protéines - Bactériostatiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Résistance plasmidique : <ul style="list-style-type: none"> ○ Modification du gène <i>erm</i> qui code pour une méthylase ○ <i>ermA</i> et <i>ermC</i> chez Staphylocoques ○ <i>ermB</i> chez Streptocoques et Entérocoques ○ <i>ermF</i> chez Bactéroïdes et anaérobies <ul style="list-style-type: none"> ▪ Méthylation d'une adénine de l'ARNr 23S de la sous unité 50S du ribosome ▪ Bloque la fixation de l'antibiotique sur sa cible ○ Réduction croisée de l'affinité aux Macrolides, Lincosamides et Streptogramines de type B (MLS_B) (40)
Aminosides	Fixation à la sous unité 30S du ribosome : <ul style="list-style-type: none"> - Inhibition de la synthèse protéique 	<ul style="list-style-type: none"> - Méthyltransférases de l'ARNr 16S

	<ul style="list-style-type: none"> - Bactéricides 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Entraînent des altérations des résidus nucléotidiques de l'ARNr spécifiques ○ Empêche les aminosides de reconnaître leur cible thérapeutique (310)
Cyclines	<p>Fixation à la sous unité 30S du ribosome</p> <ul style="list-style-type: none"> - Transport de la tétracycline grâce au magnésium - Inhibition de la synthèse des protéines - Bactériostatiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Protection ribosomale : <ul style="list-style-type: none"> ○ "Protéines de protection ribosomale : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tet(O), Tet(M), Tet(P), Tet(Q), Tet(S) et OtrA ▪ Rendent la cible inaccessible aux tétracyclines (311)
Glycopeptides	<p>Liaison hydrogènes avec l'extrémité D-Ala-D-Ala terminale des précurseurs du peptidoglycane :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Blocage des transpeptidases du fait de leur taille - Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne - Bactéricide 	<ul style="list-style-type: none"> - 6 types de résistance : Van A/B/C/D/E/F/G à la vancomycine chez entérocoques - VanA/B/D/E/G : résistance acquise et VanC : résistance intrinsèque d'<i>E. gallinarum</i> et <i>E. flavescens</i> - Type VanA : résistance haut niveau à la vancomycine et teicoplanine - Type VanB : niveau de résistance modéré à vancomycine seulement - Type VanC/E/G : faible niveau de résistance à la vancomycine et sensibles au teicoplanine - Type VanD : résistance modérée à la vancomycine et teicoplanine - Localisation des opérons : contenant des gènes codant pour des enzymes synthétisant des précurseurs du peptidoglycane de faible affinité <ul style="list-style-type: none"> ○ vanA et vanB : plasmidique ou chromosomique ○ vanD/C/E/G : chromosomique (312)

Des mutations de la cible des antibiotiques vont empêcher l'antibiotique de venir se fixer sur sa cible et vont donc inhiber l'action thérapeutique.

2/ Surveillance et évolution de ces mécanismes de résistance chez les bactéries responsables d'IAS

Au niveau de la surveillance de l'évolution des souches présentant des mécanismes de résistance aux antibiotiques, les BMR et BHRe sont particulièrement surveillées au niveau hospitalier. Parmi elles, les Entérobactéries et *Pseudomonas* productrices de BLSE et de carbapénémases et les Staphylocoques dorés résistants par mutation de cible à la méticilline.

A/ Bactéries multirésistantes (BMR)

De 2002 à 2017 le Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales ou RAISIN surveille l'évolution de deux BMR, les SARMs et les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (E-BLSE) au sein des Etablissements de Soins (ES). Cette surveillance s'inscrit dans le PROPIAS comme une priorité pour la maîtrise de la propagation de ces BMRs. (313)

La participation des ES pour cette surveillance au cours de ces 15 années a augmenté de 274% passant de 478 ES en 2002 à 1311 ES en 2017.

Concernant l'évolution des SARM :

- La densité d'incidence (DI) globale pour 1000 jours d'hospitalisation :
 - o A augmenté de 2002 à 2003 passant de 0,63 à 0,68
 - o A diminué de 2004 à 2017 passant de 0,62 à 0,23
 - o Soit entre 2002 et 2017 une diminution de 63%
- La répartition des souches isolées de SARM par service et site de prélèvement n'a quasiment pas changé durant cette période

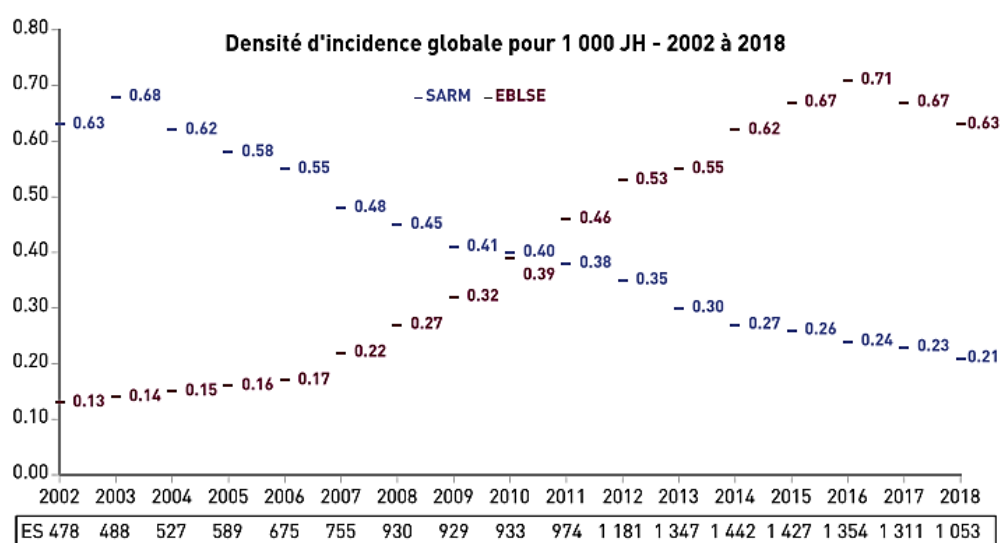
Concernant l'évolution des BLSE :

- La DI globale pour 1000 jours d'hospitalisation :
 - o A augmenté de 2002 à 2017 passant de 0,16 à 0,82 tous services confondus
- Tout comme pour les souches de SARM, la répartition des souches d'E-BLSE par service et site de prélèvement n'a quasiment pas changé
- Risque accru de diffusion de ces souches d'E-BLSE hospitalière vers la population générale en raison du caractère commensal des souches incriminées.
- Incidence des E-BLSE majoritaires :

- Proportion des trois souches principales : *E. coli*, *K. pneumoniae* et *E. cloacae* a augmenté de 38,4% à 92,4% pendant la période de 2002 à 2017. (314)

Pour l'année 2018, les données RAISIN-BMR portent sur 1053 ES soit 2/3 des lits d'hospitalisation en France. Même si ce taux de participation est correct il est à noter une diminution du nombre d'ES participant par rapport à 2017 (1311 ES).

FIGURE 4 | Densité d'incidence globale des SARM et des EBLSE pour 1 000 JH. Données 2002 à 2018 (478 ES participant en 2002 et 1053 en 2018), (source BMR-Raisin 2018, analyse Spares)



Evolution des DI globales des SARMs et EBLSE pour 1000JH de 2002 à 2018 (315)

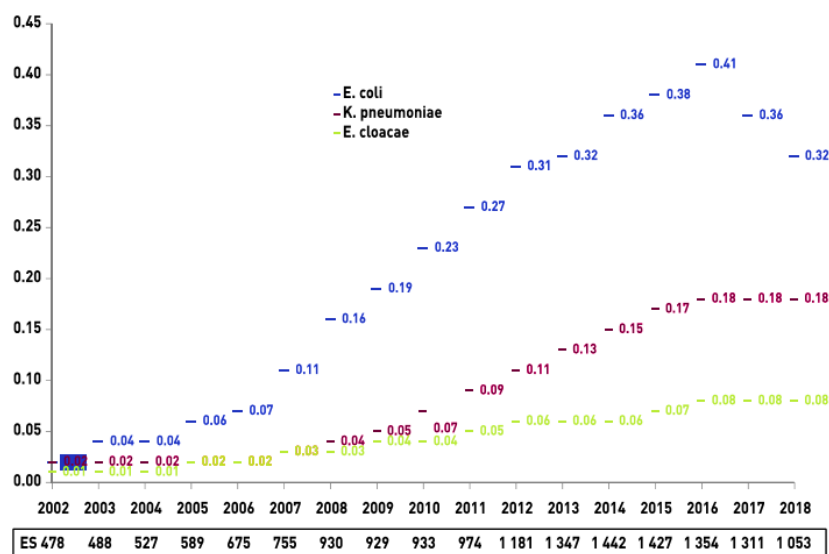
Concernant les SARM :

- La DI continue de baisser passant de 0,23 en 2017 à 0,21 en 2018
- Les échantillons positifs à SARM sont essentiellement des hémocultures et des prélèvements de pus profonds ou de séreuses.

Concernant les E-BLSE :

- Diminution de la DI depuis 2017 avec notamment une réduction des *E. coli* BLSE.
- L'incidence des deux autres entérobactéries majoritaires *K. pneumoniae* et *E. cloacae* reste stable depuis 2016
- Ces trois bactéries restent les E-BLSE majoritaires et représentent 9/10^{ème} des E-BLSE isolées. (315)

FIGURE 5 | Densités d'incidence globale pour 1 000 JH des EBLSE par espèce. Données 2002 à 2018 (478 ES participant en 2002 et 1053 en 2018), (source BMR-Raisin 2018, analyse Spares)



Evolution des DI globale pour 1000JH des EBLSE par espèce de 2002 à 2018 (315)

Depuis 2019, le CPIAS Grand-est coordonne en association avec celui de Nouvelle Aquitaine le réseau de surveillance SPARES pour la Surveillance et Prévention de l'Antibiorésistance en ES. (316)

En 2019 la DI pour les SARM est passée à 0,17 continuant sa diminution.

Pour les BLSE la DI est passée à 0,55 dont 0,25 d'*E. coli*, 0,19 de *K. pneumoniae* et 0,07 de *E. cloacae*. (317)

Le dernier Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) publié en 2021 et basé sur les données SPARES de 2020 a donné les résultats suivants :

Concernant les SARMs :

- Représentent 14% des souches de *S. aureus* impliqués dans des IAS
- La plupart des SARM sont issus de prélèvements de pus profond et séreuses
- Souches SARM isolées le plus souvent sur site urinaire
- DI pour 1000 jours d'hospitalisation : 0,17

Concernant les E-BLSE :

- Représentent 8,3% des souches d'entérobactéries responsables d'IAS
- 95% des E-BLSE : *E. coli* (44,6%), *K. pneumoniae* (32,7%), *E. cloacae* (15,3%), *C. freundii* (1,8%) et *K. oxytoca* (1,6%).

- DI pour 1000 jours d'hospitalisation : 0,59 (318)

Avec cette analyse il a été permis de constater que les pourcentages de SARM et BLSE sont stables de 2019 à 2020. La DI des E-BLSE est depuis 2011 supérieure à celle des SARM avec 3 fois plus d'infections à E-BLSE qu'à SARM. En termes de DI pour 1000 jours d'hospitalisation, on constate pour les E-BLSE une diminution de 2017 à 2019 toutefois pour cette année une augmentation a été constatée alors que pour les SARMs la DI continue de diminuer. (318) Il a été analysé que la baisse des SARM, depuis plusieurs années, était due en grande partie à une meilleure hygiène des mains, un respect accentué des précautions standard et à une baisse des prescriptions de fluoroquinolones sachant que les SARM en 2000 étaient également tous résistants aux fluoroquinolones par mutation de leur cible. Indirectement, les fluoroquinolones sélectionnaient des SARM. (319)

B/ Bactéries hautement résistantes (BHRe)

Parmi les Bactéries Hautement Résistantes (BHRe) surveillées, on retrouve les Entérocoques Résistants aux Glycopeptides (ERG) et les Entérobactéries Productrices de Carbapénèmase (EPC).

a/ Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)

Le BEH soumis en 2021 et rédigé par le Centre National de Référence (CNR) de l'hôpital Kremlin-Bicêtre de Paris fait un état des lieux de l'évolution des souches d'EPC au sein du territoire français sur la période allant de 2012 à 2020. (320)

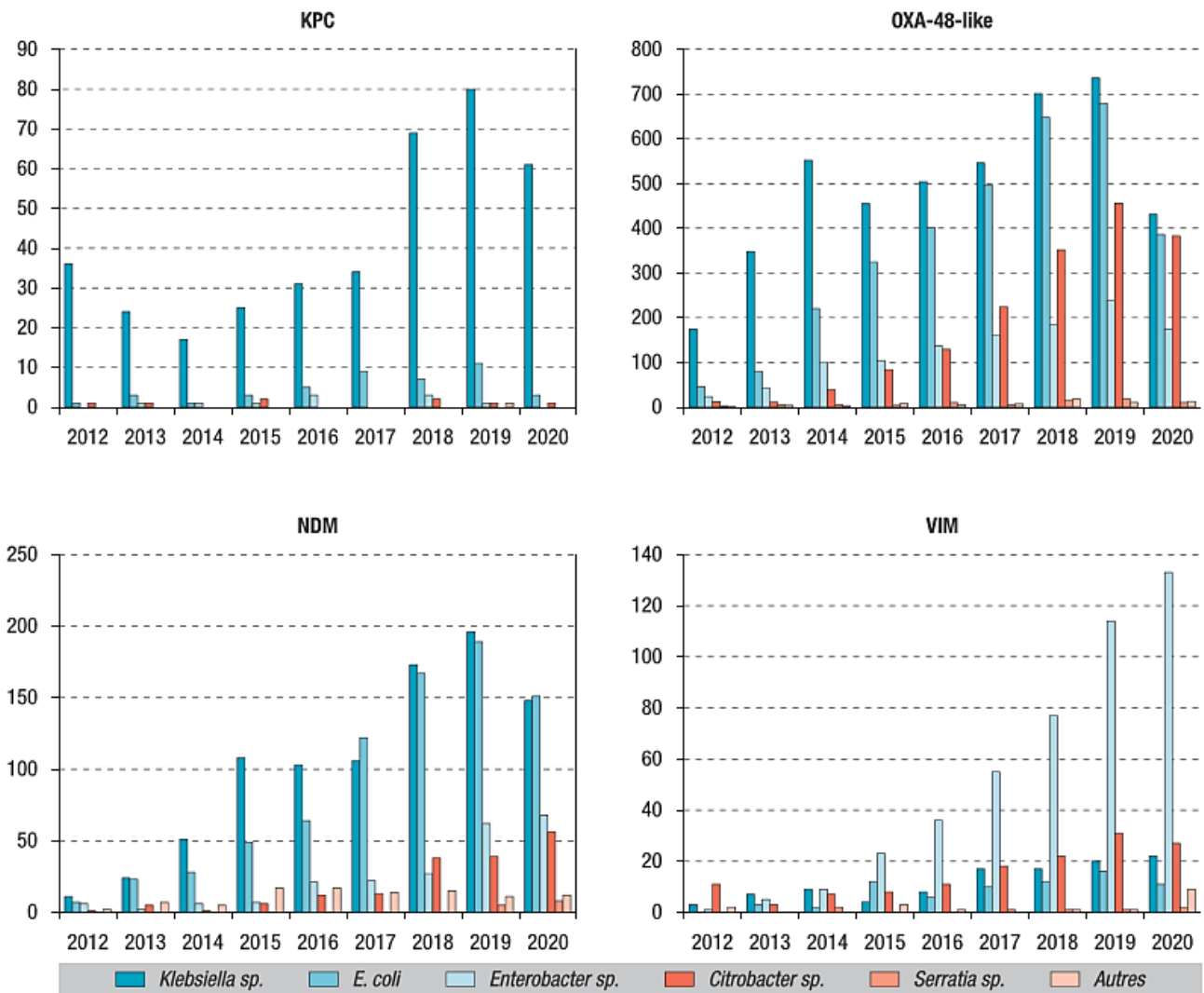
En 2020, 67,1% des souches d'Entérobactéries Résistantes aux Carbapénèmes (ERC) produisaient des carbapénémases. Cette proportion semble stable depuis 2018.

Les principales carbapénémases retrouvées étaient : principalement de type OXA-48-like (63,3%). Puis dans une proportion moindre, les enzymes de type NDM (20,1%), VIM (9,2%) et KPC (2,9%). Les bactéries analysées produisaient soit une ou plusieurs carbapénémases.

Bien que majoritaire, la carbapénèmase OXA-48-like a diminué de 2019 à 2020 passant de 70,5% à 63,3% alors que les métallo- β -lactamases NDM et VIM ont augmenté passant respectivement de 16,6% à 20,1% pour la première et de 6% à 9,2% pour la deuxième de 2019 à 2020. (Attention toutefois à l'effet COVID de 2020 qui a faussé les chiffres avec moins d'hospitalisations tout venant). La fréquence de ces dernières ne cesse d'augmenter depuis 2017 passant de 21,4% à plus de 32% en 2020. Pour la dernière carbapénèmase citée la KPC, bien qu'étant l'enzyme majoritaire dans le monde, elle reste minoritaire en France avec une

proportion de souches produisant des KPC stable depuis 2012 à 2018. Cette proportion de KPC a doublé en 2018 et a continué d'augmenter jusqu'en 2019 avant de rediminuer en 2020.

La localisation géographique en France des EPC est stable depuis 2012 réparties en quatre régions très peuplées avec des épidémies hospitalières pour ces souches signalées : Ile de France, PACA, Nord Pas de Calais, Rhône Alpes.



* CNR : Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques associé de Bicêtre.

Evolution par espèce du nombre de souches productrices des carbapénémases KPC, OXA-48-like, NDM, VIM reçues au CNR de 2012 à 2020 (320)

Certaines bactéries vont produire préférentiellement certaines carbapénémases :

- Les KPC sont majoritairement produites par les *K. pneumoniae*
- Les VIM sont majoritairement produites par les *E. cloacae*
- Les OXA-48-like et NDM sont produites de façon « équitable » par l'ensemble des entérobactéries responsables de pathologies humaines.

Au sein des entérobactéries, bien que la production de carbapénémases soit en augmentation globale quelle que soit l'espèce, certaines d'entre elles vont produire plus de d'enzymes que d'autres. Par exemple, *K. pneumoniae*, *E. coli* et *C. freundii* produisent plus de carbapénémases que *E. cloacae*. (320) Ceci est dû à la diffusion de certains clones et à l'hébergement de certains plasmides.

Au niveau des Signalements des IN (SIN) impliquant des BHRe recensées, le BEH de 2018 écrit par SPF et les CPIAS d'Auvergne Rhône Alpes, Ile de France, Grand Est, Aquitaine et Bretagne a montré une augmentation de la proportion de SIN parmi l'ensemble des SIN BMR, BHRe et *C. difficile* depuis 2012. Avec un pourcentage passant de 5% des SIN en 2006 à 10% de 2007 à 2011 avec une hausse allant jusque 17,9% en 2008. En 2012 les SIN BHRe représentaient 23,2% des SIN et 50,1% en 2017. Suite à la hausse des SIN dus à une BHRe, un nouvel outil de signalement a été créé en 2017 plus spécifique pour ces souches hautement résistantes. (321)

b/ Entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG)

Le BEH de 2021 publié par le CNR et le Service de bactériologie et d'hygiène hospitalière de Rennes relate l'évolution des ERG et/ou au linézolide (ERL) de 2006 à 2020 en France.

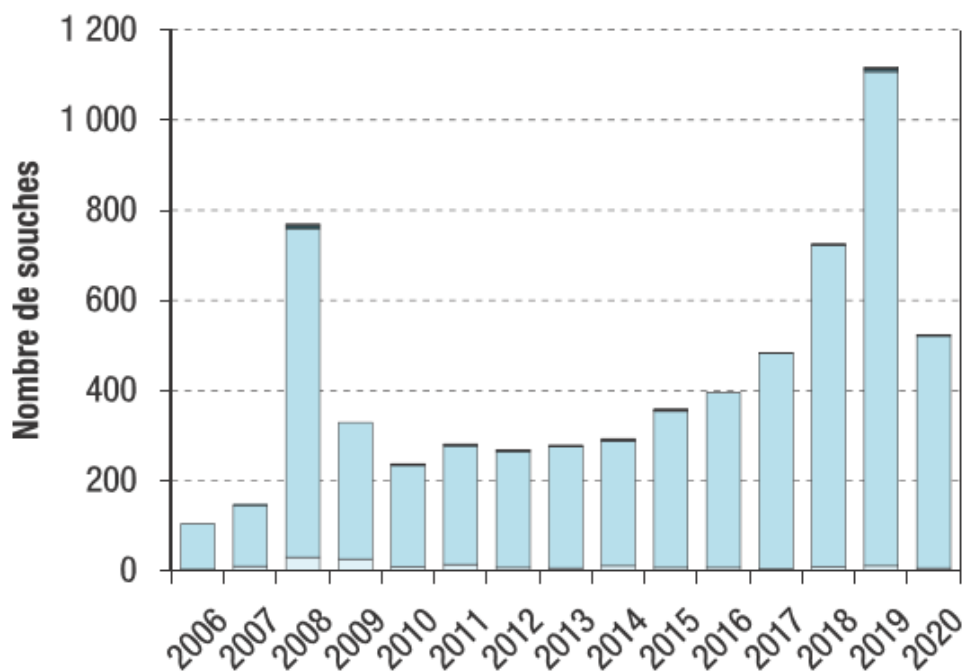
E. faecium (91,8-98,3%) est l'espèce majoritaire des ERG analysées par le CNR suivie par *E. faecalis* (0,8-7,9%). Ces souches ont majoritairement été retrouvées lors de dépistage par écouvillonnages rectaux ou analyse de selles.

Parmi les gènes de résistance impliqués, les gènes *vanA* sont majoritaires sur les gènes *vanB* et *vanD* avec respectivement une proportion de 74,9% contre 23,8% et 0,9%. Une faible proportion de souches a été retrouvée avec à la fois les gènes *vanA* et *vanB* (0,4%)

Une attention particulière est portée aux souches porteuses de gène *vanA* mais sensibles aux glycopeptides qui par pression de sélection peuvent redevenir résistantes à la vancomycine. Ces souches doivent également être signalées.

Depuis 2017 il est également important de noter une augmentation des Entérocoques Résistants au Linézolide (ERL).

La proportion d'ERG est arrivée à un pic en 2008 puis a stagné de 2009 jusqu'à 2014 avant de réaugmenter entre 2015 et 2019 puis de rechuter en 2020.



Nombre de souches ERG reçues au centre national de référence de 2006- à 2020 (322)

Concernant les résistances croisées durant la période étudiée :

- L'ensemble des souches d'*E. faecalis* étaient sensibles à l'ampicilline alors qu'un tiers présentaient un haut niveau de résistance à la gentamicine.
- Plus de 96% des souches d'*E. faecium* étaient résistantes à l'ampicilline et entre 48 et 69% des souches présentaient une résistance de haut niveau à la gentamicine
- La résistance à la tigécycline et à la daptomycine reste rare quelle que soit l'espèce dans l'ensemble de la France.

Concernant les souches ERL :

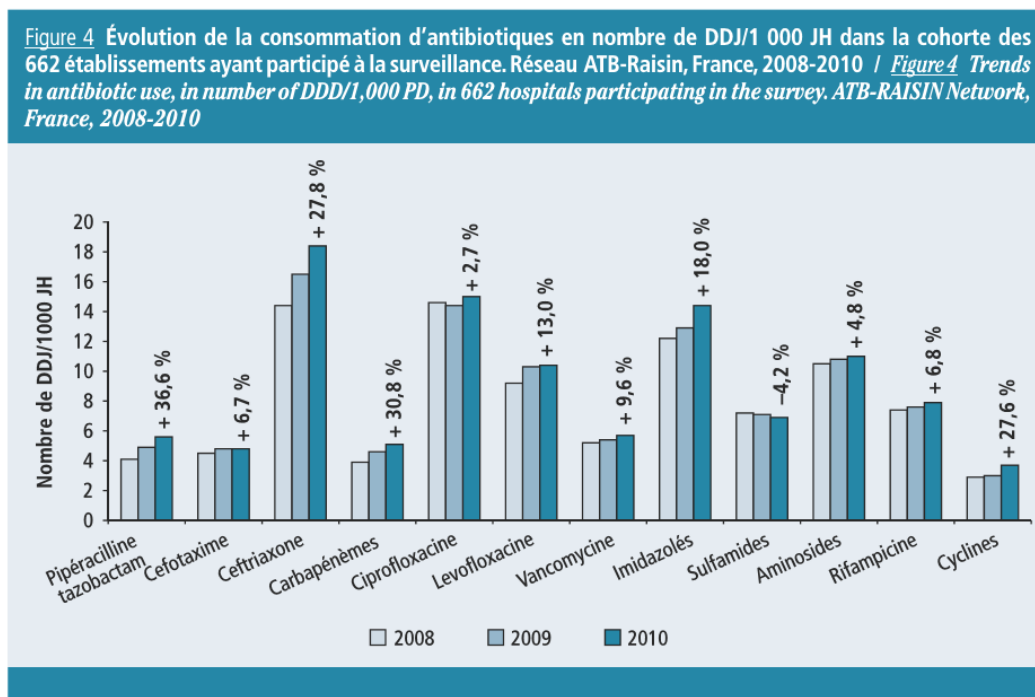
- Avant 2017 : très peu de souches avaient été caractérisées comme résistantes au linézolide

- Depuis 2017 la propagation de ces souches est observée notamment due à des épidémies hospitalières de souches non reliées clonalement avec des résistances chromosomiques ou plasmidiques.
- Les souches d'*E. faecalis* résistantes au linézolide sont pour la quasi-totalité sensibles aux glycopeptides
- *A contrario* les souches d'*E. faecium* résistantes au linézolide sont pour la quasi-totalité résistantes aux glycopeptides avec un génotype *vanA*.

Au niveau de la répartition géographique, des épidémies d'ampleur variable ont été mises en avant grâce à l'analyse du CNR. Elles pouvaient être localisées au sein d'un même établissement ou atteindre plusieurs ES mais le plus souvent situés dans la même région. Ce qui met en avant une diffusion à caractère locorégional. Certains clones peuvent également persister de nombreuses années. On constate également une disparité régionale avec des clones pouvant être « hyper-virulent » localisés au sein d'ES ou d'EMS d'une même région. (322)

3/ Evolution et adaptation des traitements en fonction de cette évolution de la résistance bactérienne

Tout comme pour la surveillance des BMR, la surveillance de la consommation des antibiotiques dans les ES était effectuée par le RAISIN également appelée ATB-RAISIN de 2008 à 2018. Puis dès 2019 le réseau de surveillance SPARES coordonné par le CPIAS Grand Est en association avec celui de Nouvelle Aquitaine a pris le relais.

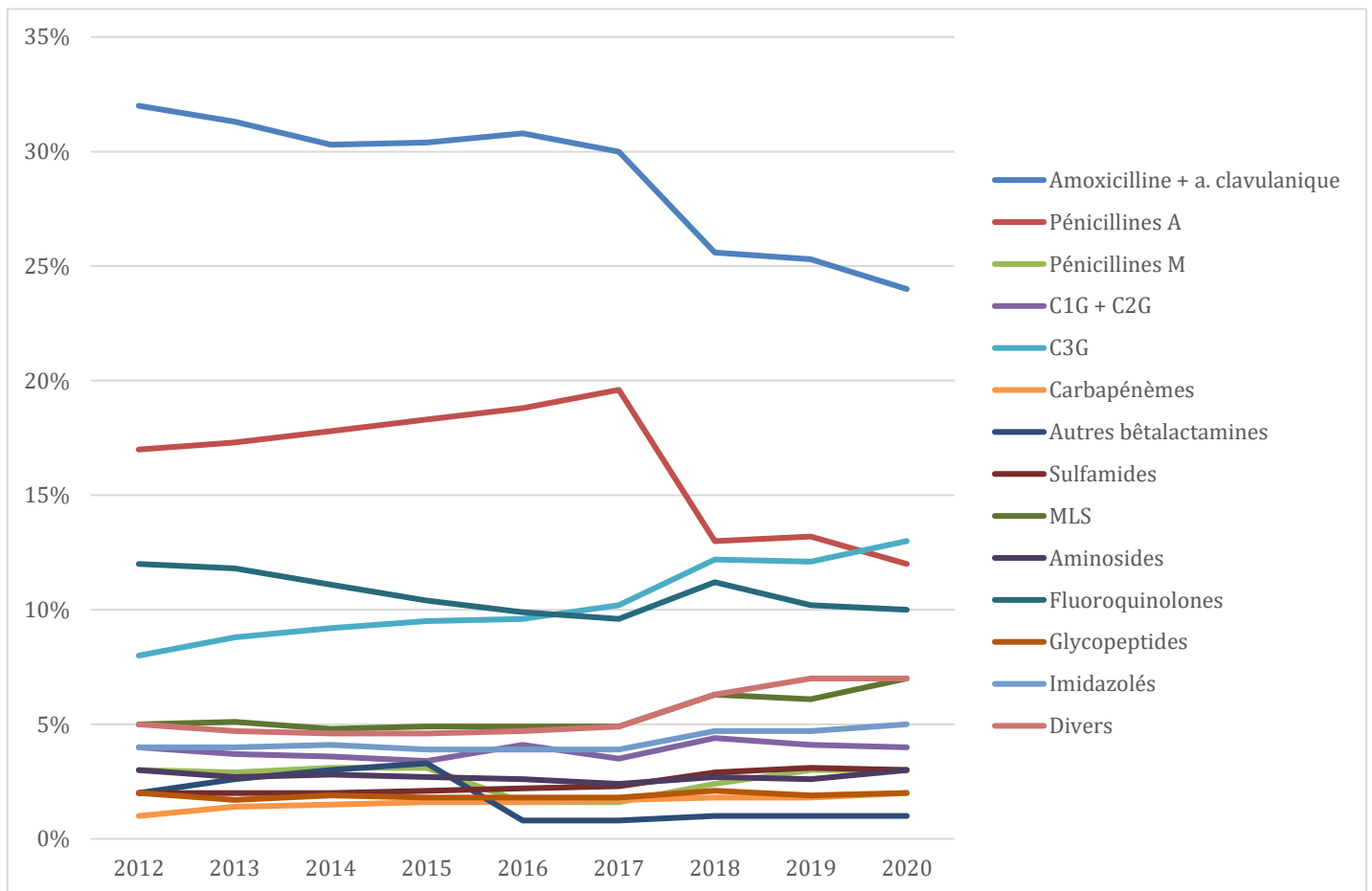


Evolution de la consommation d'antibiotiques en ES pendant la période de 2008 à 2010 (323)

Voici le tableau récapitulatif de la proportion des classes d'antibiotiques les plus utilisées en ES. (324) (325) (326) (327) (328) (329) (330) (317) (318)

Classe d'antibiotique	Distribution/ pourcentage antibiotique								
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Amoxicilline + a. clavulanique	32%	31,30%	30,30%	30,40%	30,80%	30,00%	25,60%	25,30%	24%
Pénicillines A	17%	17,30%	17,80%	18,30%	18,80%	19,60%	13%	13,20%	12%
Pipéracilline tazobactam					2,70%	2,80%	3,60%	4%	4%
Pénicillines M	3%	2,90%	3,10%	3,10%	1,60%	1,60%	2,40%	3,00%	3%
C1G + C2G	4%	3,70%	3,60%	3,40%	4,10%	3,50%	4,40%	4,10%	4%
C3G	8%	8,80%	9,20%	9,50%	9,60%	10,20%	12,20%	12,10%	13%
Carbapénèmes	1%	1,40%	1,50%	1,60%	1,60%	1,70%	1,80%	1,80%	2%
Autres bêtalactamines	2%	2,60%	3%	3,30%	0,80%	0,80%	1,00%	1%	1%
Sulfamides	2%	2,00%	2%	2,10%	2,20%	2,30%	2,90%	3,10%	3%
MLS	5%	5,10%	4,80%	4,90%	4,90%	4,90%	6,30%	6,10%	7%
Aminosides	3%	2,70%	2,80%	2,70%	2,60%	2,40%	2,70%	2,60%	3%
Fluoroquinolones	12%	11,80%	11,10%	10,40%	9,90%	9,60%	11,20%	10,20%	10%
Glycopeptides	2%	1,70%	1,90%	1,80%	1,80%	1,80%	2,10%	1,90%	2%
Imidazolés	4%	4,00%	4,10%	3,90%	3,90%	3,90%	4,70%	4,70%	5%
Divers	5%	4,70%	4,60%	4,60%	4,70%	4,90%	6,30%	7%	7%

Ainsi que le graphique montrant l'évolution de l'emploi des antibiotiques en ES sur la période allant de 2012 à 2020. (Références identiques au tableau précédent)



Grâce à ce graphique, nous pouvons constater que les β -lactamines représentent la classe la plus prescrite sur la période de 2012 à 2020 avec :

- L'amoxicilline + acide clavulanique
- Pénicilline A
- Les C3G
- Les autres β -lactamines

D'un point de vue global sur la période de 2008 à 2010 la consommation d'antibiotiques a augmenté :

- De +3,7% de 2008 à 2009
- De +2,5% de 2009 à 2010

Cette consommation s'est ensuite stabilisée de 2010 à 2012 soit une augmentation globale sur la période 2008 à 2012 de + 7,2% de la consommation d'antibiotiques en ES.

Sur la période 2012-2014 la consommation globale en antibiotiques a commencé à diminuer :

- -0,1% de 2012 à 2013
- -2,1% de 2013 à 2014

Une légère hausse s'est fait sentir entre 2014 et 2015 avec une augmentation de + 0,9%.

Après 2015 et jusqu'en 2019 il y a eu une diminution de la prescription des antibiotiques en ES -9,6% durant cette période.

Ces données de consommation globale sont à prendre avec un certain recul il faut tenir compte que le nombre d'ES participant est variable d'une année sur l'autre et que le type de service inclus exerce une influence sur la consommation en antibiotique. En effet, certains services sont de plus gros consommateurs d'antibiotiques comme les services de court séjour.

Il est mis en évidence grâce à ces études BRM-RAISIN et ATB-RAISIN une corrélation entre la prescription de certaines classes d'antibiotiques en fonction de la propagation des bactéries résistantes.

Pour exemple, de 2008 à 2010 l'augmentation de la prescription des carbapénèmes peut être due à l'augmentation de l'incidence des infections causées par des E-BLSE. (323) La stabilisation remarquée depuis 2011 dans l'emploi de cette sous classe d'antibiotique est sûrement due à la sensibilisation des professionnels de santé afin d'épargner cet antibiotique de dernier recours.

Durant cette même année, une augmentation de la consommation de vancomycine est notée bien que le taux de SARM continue de diminuer. Cette progression à des doses élevées pourrait être due au traitement des SCN résistants à la méticilline ou de *C. difficile*.

Les variations dans les consommations d'antibiotiques peuvent être dues à une fluctuation des infections, de prises en charge ou bien encore à une progression des pratiques.

La lutte contre l'émergence et la propagation des BMR et BHR se fait grâce à des recommandations nationales afin de limiter la prescription de certaines familles d'antibiotiques comme les fluoroquinolones, les glycopeptides, les C3G, les carbapénèmes. (331)

L'année 2020 est particulière avec l'impact de la pandémie Covid-19. Il est noté pour cette année une augmentation de la consommation des antibiotiques à large spectre ainsi que des macrolides. Cette surconsommation (+ 217%) résulte de l'utilisation des antibiotiques en probabiliste pour les patients infectés par le SARS-CoV-2. Pour les macrolides l'utilisation

élevée d'azithromycine est due au protocole recommandé en 2020 qui suggérait une action antivirale et immunomodulatrice. Ainsi qu'aux traitements des surinfections bactériennes liées au Covid-19 chez les sujets avec signes de gravité associé à une C3G. le HCSP fait le point sur la pertinence d'utiliser cet antibiotique pour prendre en charge une infection COVID-19. Les données issues des études cliniques ayant évalué l'azithromycine chez l'homme dans le contexte d'infection virale ne permettent pas d'affirmer un effet antiviral propre et/ou une activité immunomodulatrice de l'azithromycine (seule ou en association). À ce titre, le HCSP conclut qu'il n'existe pas d'argument pour proposer la prescription d'azithromycine dans l'infection par le SARS-CoV-2, que ce soit en préventif ou en curatif. (332) Le HCSP a émis des recommandations pour le traitement des surinfections bactériennes en mettant en avant l'emploi de l'amoxicilline +/- l'acide clavulanique et des C3G en molécules de première ligne.

Une augmentation de la consommation des antibiotiques dits critiques en ES tels les carbapénèmes et les anti-staphylococciques résistants à la méticilline peut résulter du fait que les patients hospitalisés souffraient plus d'infections sévères alors que les autres patients étaient en hospitalisation à domicile afin de désengorger les services. L'usage de ces classes d'antibiotiques n'était pas forcément adapté aux vues des données concernant les infections bactériennes à bactéries résistantes.

Par exemple, il n'y a pas eu d'augmentation des infections à SARM entre 2019 et 2020 ce qui ne justifie pas vraiment l'emploi de ces catégories d'antibiotiques.

Toutefois la consommation d'antibiotiques globale s'est stabilisée en 2020 après une période de réduction de 2015 à 2019. (318)

4/ Amélioration du bon usage des antibiotiques et perspectives en termes de traitements

Devant les difficultés de traitement pouvant être rencontrées lors de la prise en charge de patients infectés par des BMRS ou BHRé, l'ANSM a publié une liste des antibiotiques critiques actualisée en 2015. Cette liste comprend :

- « Les antibiotiques particulièrement générateurs de résistance bactériennes :
 - Association amoxicilline-acide clavulanique
 - Céphalosporines surtout ceux administrés *per os* et ceux de 3^{ème} et 4^{ème} génération
 - Fluoroquinolones

- Témocilline
- Les antibiotiques de dernier recours :
 - Vis-à-vis des *cocci* à Gram positif
 - Daptomycine
 - Glycopeptides
 - Linézolide, tédizolide
 - Vis-à-vis des bactéries à Gram négatif
 - Colistine injectable
 - Pénèmes
 - Phénicolés
 - Tigécycline
 - Vis-à-vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif
 - Fosfomycine injectable (333)

Dans ce paragraphe nous allons aborder les alternatives thérapeutiques afin de contenir la propagation de ces souches résistantes et de conserver des traitements actifs contre celles-ci. Pour ce faire, nous verrons, des actions menées pour le bon usage des antibiotiques et des exemples d'alternatives thérapeutiques afin de lutter contre ces souches résistantes.

A/ Les démarches vers un meilleur usage des antibiotiques

La résistance bactérienne et ses conséquences deviennent un enjeu de santé publique.

En effet, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a déclaré l'antibiorésistance comme une réelle menace pour la santé publique.

Face à cela, différentes stratégies ont été élaborées afin de lutter contre les résistances bactériennes avec notamment :

- De la prévention afin d'éviter la survenue d'infection et limiter la propagation des bactéries potentiellement résistantes
 - De la promotion du bon usage des antibiotiques que ce soit en santé humaine ou animale.
- (334)

Des actions de coordinations, afin d'améliorer les pratiques dans les domaines de la santé humaines, animales, environnementales, ont été mises en place entre autres avec le concept « One Health » depuis les années 2000. Ceci vise à « promouvoir une approche pluridisciplinaire et globale des enjeux sanitaires ». (335) En effet l'utilisation et la production

massive d'antibiotiques en santé humaine et animale entraînent des répercussions sur l'écologie globale. Des quantités variables d'antibiotiques ou des produits de leur dégradation sont retrouvés partout dans l'environnement avec une persistance plus ou moins longue selon les molécules incriminées. Cette présence constante d'antibiotiques notamment dans les eaux sanitaires entraînent une pression de sélection des bactéries résistantes. (336)

Afin d'endiguer ce phénomène, de nombreux plans d'action sont mis en place :

- En novembre 2016, « une feuille de route interministérielle pour la maîtrise de l'antibiorésistance » comprenant 13 grandes mesures réparties en 40 actions (337)
- Ou bien par le chapitre « prévention et maîtrise de l'antibiorésistance » du PROPIAS (338)
- Mais aussi par le plan Ecoantibio concernant l'antibiorésistance en médecine animale (336) (339)

Une des démarches clé dans cette lutte de la propagation et le maintien des bactéries résistantes est la promotion du bon usage des antibiotiques.

Ce bon usage comprend :

- La bonne indication :
 - o Ne plus donner par exemple des antibiotiques pour les infections virales
 - o Réaliser des tests de diagnostic rapide afin de déterminer l'agent pathogène en cause (336)
- La bonne molécule :
 - o Réalisation d'antibiogramme si nécessaire
 - o Utilisation d'antibiotique à spectre étroit
 - o Utilisation d'antibiotique moins sélecteur
- La bonne dose :
 - o Si posologie sub-thérapeutique : risque de sélectionner des bactéries résistantes et d'échec thérapeutique
 - o Si posologie excessive risque accru d'effets indésirables
- La bonne durée

2. MIEUX UTILISER LES ANTIBIOTIQUES

Pour que les antibiotiques restent efficaces, c'est-à-dire pour limiter l'apparition de bactéries résistantes, quelques principes d'utilisation s'imposent !

Bonne indication

Les antibiotiques sont efficaces uniquement pour traiter les infections causées par des bactéries. Ils ne doivent pas être prescrits pour une infection causée par un virus.

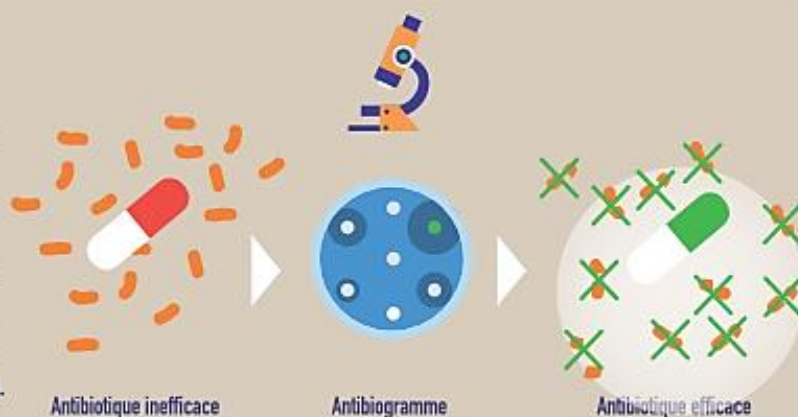


Bonne molécule

Une bactérie peut être naturellement résistante ou devenir résistante à certains antibiotiques. Ces antibiotiques seront alors sans effet sur ces bactéries.

Pour savoir si un antibiotique sera efficace, une analyse bactériologique avec un antibiogramme peut être nécessaire. Son résultat permet d'adapter le traitement. Une molécule dont l'effet cible au mieux la bactérie en cause sera alors prescrite.

Depuis 2016, une analyse bactériologique avec antibiogramme est obligatoire pour prescrire certains antibiotiques à un animal.



Bonne dose

La dose d'antibiotique prescrite doit être adaptée au type d'infection mais aussi à la personne ou à l'animal (âge, poids, ...).

- Si la dose est insuffisante ▶ risque de ne pas guérir de l'infection et risque d'apparition de résistance bactérienne.
- Si la dose est excessive ▶ risque majoré d'effet indésirable.

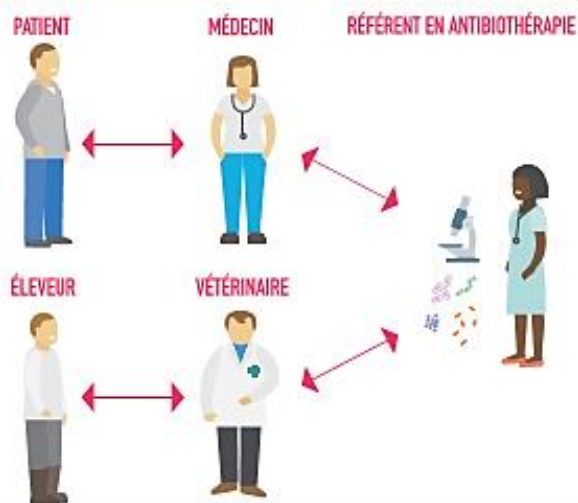


Bonne durée

- La durée de prescription doit toujours être respectée.
- Il existe aujourd'hui des traitements courts (dose unique, 3, 5 ou 7 jours) qui sont efficaces et réduisent le risque que les bactéries développent une résistance.



- Un traitement antibiotique ne doit jamais être pris ni réutilisé (même pour une infection du même type) sans avis médical.
- En cas de doute, en ville comme à l'hôpital ou en santé animale, le prescripteur peut prendre l'avis d'un référent en antibiothérapie.



B/ Alternatives thérapeutiques

Afin de lutter contre les bactéries multi-résistantes, hautement résistantes voire pan-résistantes différentes stratégies sont possibles.

Ce paragraphe va présenter des exemples de différentes approches de lutte contre ces micro-organismes comme les nouveaux antibiotiques, les nouveaux adjuvants et un exemple d'alternative en thérapeutique antibactérienne avec les phages.

a/ Les nouveaux antibiotiques

L'élaboration de nouvelles molécules thérapeutique est un processus très long et couteux.

Face à la propagation des BMRs et au faible développement de nouvelles molécules, l'OMS dans son « plan d'action mondial de lutte contre l'antibiorésistance » a défini un axe soutenant le développement de nouveaux antibiotiques.

a-1/Les céphalosporines anti-SARM

- La ceftaroline :
 - Elle a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2012
 - Céphalosporine anti-SARM
 - Inefficace contre *P. aeruginosa*, les E-BLSE, et les bactéries produisant la AmpC céphalosporinase
 - Indiquée dans les pneumonies communautaires, les infections graves de la peau et des tissus mous
- Le ceftobiprole
 - Il a obtenu son AMM en 2014
 - Activité contre les *cocci* à Gram positif : *S. aureus* (SARM inclus) et *E. faecalis*
 - Activité sur les bactéries productrices de céphalosporinases déréprimées
 - Activité moyenne sur *P. aeruginosa*
 - Indiqué dans les pneumonies communautaires et pneumonies nosocomiales (sauf celles acquises sous ventilation mécanique)

a-2/ Les molécules à activité large spectre

- 2 antibiotiques de la famille des cyclines :
 - La tigécycline qui a obtenu son AMM en 2005 et l'éravacycline qui a obtenu son AMM en 2018
 - Molécules actives sur
 - Les *cocci* à Gram positif y compris les Entérocoques Résistants à la Vancomycine (ERV) et les *S. aureus* résistants à la vancomycine.
 - Les bactéries anaérobies et bactéries à Gram négatif dont *A. baumannii*
 - Faible efficacité sur *P. aruginosa*
 - Indiquées pour les infections intra-abdominales
- Délafloxacinine :
 - A obtenu son AMM en 2019
 - Appartient à la famille des fluoroquinolones
 - Active sur les bactéries à Gram positif et à Gram négatif
 - Efficacité sur les SARM et les SCN résistants aux autres fluoroquinolones
 - Indiquée pour les infections de la peau et des tissus mous

a-3/ Les molécules anti-cocci Gram +

- La dalbavancine :
 - A obtenu son AMM en 2015
 - Appartient à la famille des lipoglycopeptides
 - Active que sur les bactéries à Gram positif
 - Indiquée pour les infections aiguës de la peau et des tissus mous
 - Particularité : demi-vie de 350 heures
- Le tédizolide :
 - A obtenu son AMM en 2015
 - Dérivé du linézolide
 - Spectre restreint aux bactéries à Gram positif et anaérobies à Gram négatif
 - Actif sur les SARM et certains staphylocoques résistants au linézolide et les entérocoques résistants à l'amoxicilline
 - Indiqué pour les infections aiguës de la peau et des tissus mous

- La daptomycine :
 - A obtenu son AMM en 2006
 - Spectre restreint aux bactéries à Gram positif : *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, ...
 - Action bactéricide sur les Staphylocoques
 - Action sur la membrane des bactéries à Gram positif
 - Indiquée pour endocardites du cœur droit et les infections compliquées de la peau et des tissus mous. (25) (26)(27)

a-4/ Le retour d'anciennes molécules

- La témocilline :
 - A obtenu son AMM en 2013
 - Appartient à la famille des pénicillines et dérive de la ticarcilline
 - Apparition sur le marché dans les années 1980
 - Retour de cette molécule oubliée dans les années 2010 avec l'essor des BLSE car elle n'est pas hydrolysée par la plupart de ces enzymes
 - Spectre étroit contre les bactéries à Gram négatif en dehors des non fermentantes telles *P. aeruginosa* ou *A. baumannii*
 - Absence d'activité sur les bactéries anaérobies et les bactéries à Gram positif
 - Indiquée dans les infections urinaires compliquées, les infections respiratoires basses, les bactériémies, les infections sur plaie.
- La colistine :
 - A obtenu une réédition de son AMM en 2016 : avec pour seule indication :
 - « Le traitement des infections sévères dues à des bactéries aérobies à Gram négatif sensibles, chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées »
 - Antibiotique découvert en 1950 mais quasiment plus prescrite dans les années 1970. Elle n'était pas soumise à des mesures de régulation jusque 2016
 - Spectre étroit : bactéries aérobies à Gram négatif
- Le pivmecillinam (Selexid®)
 - Utilisé depuis 1984 puis arrêté en 2002 il a été réintroduit en 2013 à la suite de l'avis de la commission de la transparence par la HAS
 - Apparenté aux β -lactamines
 - Indiqué pour les infections urinaires en 1^{ère} intention

- Conserve une activité sur les entérobactéries productrices de BLSE
- Pas de résistance croisée avec des autres molécules de la même classe (340)

a-5/ Les antibiotiques anti-bacilles à Gram négatif

- Ceftolozane :

- Utilisé en association avec le tazobactam
- Activité antipyocyanique avec :
 - Une efficacité supérieure à 50% sur les souches résistantes à la ceftazidime, ciprofloxacine et aux carbapénèmes
 - Une efficacité supérieure à 30% sur les souches multi-résistantes
- Activité moins bonne sur les entérobactéries multi-résistantes
 - Activité bonne sur *E. coli* mais inférieure à 50% pour *K. pneumoniae*
- Sans activité sur les carbapénémases et céphalosporinases hyperproduites et sur les E-BLSE
- Indiqué pour les infections intra-abdominales compliquées, les pneumonies associées aux soins, les infections urinaires compliquées, les pyélonéphrites aiguës
 - Son intérêt est son efficacité dans le traitement des infections à *P. aeruginosa* si échec des autres thérapeutiques dites « classiques »

- Céfiderocol :

- A obtenu son AMM en 2020
- Appartient à la famille des β -lactamines et à la sous classe des céphalosporines
- Nouveau mécanisme d'action :
 - Capable de contourner les mécanismes de résistance liés à l'imperméabilité membranaire
 - Chaîne latérale remplacée par un sidérophore : pénétration dans les bactéries par les canaux ferriques
 - Le sidérophore lui permet de ne pas être hydrolysé par la plupart des β -lactamases et carbapénémases de type métallo- β -lactamases
- Actif sur les ABRI et *P. aeruginosa* pan-résistant
- Indiqué dans le traitement des infections provoquées par des bactéries à Gram négatif chez l'adulte en cas d'échec des autres traitements (341)

b/ Détournement des mécanismes de résistances, exemple pour les mécanismes enzymatiques et pompes d'efflux

b-1/ Adjuvants : inhibiteurs des β -lactamases

Un adjuvant est une substance utilisée en association avec un antibiotique mais qui n'a pas un effet antibactérien propre. Cette substance permet de potentialiser ou restaurer l'effet de l'antibiotique.

Par exemple un adjuvant célèbre : l'acide clavulanique qui est produit par *S. clavuligerus*, va venir inhiber les β -lactamases secrétées par les bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Il est utilisé en association le plus souvent avec l'amoxicilline. (342)

Cependant avec l'évolution des β -lactamases cet inhibiteur est devenu moins efficace. Une nouvelle génération d'inhibiteurs de β -lactamases s'est développée. (343)

Parmi ces nouvelles molécules, il y'a :

- « Les inhibiteurs de β -lactamases non β -lactames sérine » avec :
 - L'avibactam : cet inhibiteur a montré une efficacité supérieure par rapport à l'acide clavulanique contre les β -lactamases TEM-1, KPC-2 et AmpC de *P. aeruginosa* (344)
 - En association avec la ceftazidime dans la spécialité Zavicefta ®. Il est actif sur les carbapénémases de type KPC et OXA48.
 - Le relebactam : analogue de la pipéridine avec une activité inhibitrice contre les β -lactamases de classe A et C
- Les inhibiteurs de l'acide boronique : qui interagissent avec les protéases sérine (345)
 - RPX7009 inhibe de nombreuses β -lactamases des classes A, C et certaines de classe D. Il présente une activité contre les carbapénémases KPC de classe et serait donc un bon potentialisateur de l'effet antibactérien des carbapénèmes. (343)
- Les inhibiteurs des métallos β -lactamases
 - Les chélateurs d'ions métalliques : principalement par chélation du zinc
 - Ces inhibiteurs ne sont pas encore vraiment développés en clinique du fait de leur défaut de sélectivité et de leur faible efficacité (99) (346)

Parmi les nouvelles approches, des combinaisons d'inhibiteurs sont également approuvées :

- L'association ceftolozane/ tazobactam :
 - Association d'une céphalosporine a forte activité contre *P. aeruginosa* et d'un inhibiteur des β -lactamases (347) (348)
 - Combinaison active contre les *E. coli* produisant les BLSE les plus courantes CTX-M-14 et CTX-M-15 (349)
- L'association ceftazidime/ avibactam :
 - Bonne inhibition des entérobactéries productrices des β -lactamases de classe A, B et certaines de classe D (350)
 - Activité également contre des souches des entérobactéries notamment des *K. pneumoniae* productrices de β -lactamase KPC (351)
- L'association méropénème/varbobactam :
 - A obtenu son AMM en 2018
 - Association d'un carbapénème avec un nouvel inhibiteur des β -lactamases
 - Indiqué pour le traitement des souches productrices de carbapénémases de type KPC (341)

D'autres combinaisons sont quant à elles déjà utilisées en réanimation ou en cours d'essais cliniques :

- Des combinaisons avec l'avibactam telles que :
 - Ceftaroline/ avibactam
 - Aztreonam/ avibactam
- Ou bien d'autres telles que :
 - Imipenème/ relebactam
 - Méropénème/ RPX7009 (343)

b-2/ Détournement du mécanisme d'efflux

- Afin de contourner les mécanismes des pompes d'efflux plusieurs stratégies sont possibles :
 - Diminuer l'affinité du système d'efflux pour l'antibiotique,
 - Augmenter le taux de pénétration de l'antibiotique,
 - Saturer la capacité d'efflux par des concurrents qui imitent le substrat,
 - Dissiper la source d'énergie d'expulsion,
 - Bloquer le canal de sortie,
 - Réguler à la baisse ou déstabiliser le système d'efflux » (298)
- Agir sur les molécules elles-mêmes :
 - Une étude sur les fluoroquinolones a montré une reconnaissance accrue par AcrB de certaines chaînes chimiques constituant des molécules de cette classe thérapeutique. Une pharmacomodulation au niveau de ces chaînes pourrait permettre de diminuer l'affinité et la prise en charge par les pompes d'efflux et donc de diminuer l'expulsion de ces molécules et d'augmenter leur concentration intracellulaire à des concentrations toxiques pour les bactéries. (352)
- Agir sur la relation structure-activité des pompes d'efflux
 - Une des approches était d'épuiser la source d'énergie des pompes notamment pour les pompes RND qui utilise la force protomotrice afin d'expulser les molécules. Cependant la molécule utilisée étant toxique ce procédé ne peut pas être développé en clinique. (353)
 - Le blocage du canal TolC pourrait être une alternative afin d'inhiber l'activité des pompes. (354)
- Trouver des molécules inhibitrices des pompes d'efflux
 - Cela serait une bonne alternative afin de contourner ce mécanisme de résistance mais aucune molécule efficace et utilisable en clinique n'est encore disponible. (298)

c/ Les bactériophages

Une des alternatives afin de lutter contre l'antibiorésistance est l'utilisation de bactériophage comme antibactérien.

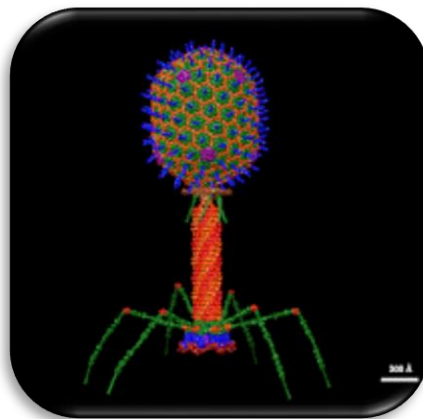
La phagothérapie est l'infection des bactéries par des virus qui sont appelés bactériophages.

Ce traitement alternatif surtout utilisé en Russie et en Europe de l'Est est principalement indiqué pour des infections de surface comme les plaies infectées.

Des entreprises se sont spécialisées dans la production de phages thérapeutiques qui présentent des activités élevées contre plusieurs espèces bactériennes fréquemment impliquées lors d'infections. Le mélange de phages « Pyophage » contient un mélange de virus actifs contre plusieurs souches bactériennes comme les Staphylocoques, Streptocoques, *E. coli*, *P. aeruginosa* et *K. pneumoniae*. (355)

La sélection des phages peut être difficile est nécessite des analyses très poussées par exemple certaines espèces de virus ne peuvent pas être utilisées. Afin d'être utilisés en thérapeutique humaine, les phages ne peuvent pas par exemple diminuer l'immunité de l'hôte contre des agents pathogènes, ni être virulent.

La sécurité du patient avec l'utilisation de cette thérapie alternative est l'enjeu majeur surtout dans l'emploi de phages mélangeant plusieurs espèces de virus dirigées contre plusieurs espèces bactériennes. (355) Cette utilisation des phages reste encore anecdotique et nécessite des études cliniques plus approfondies mais pourrait être une alternative intéressante dans le traitement des infections causées par des BMR et BHRe.



Modèle structurel d'un bactériophage (356)

CONCLUSION

L'amélioration du respect de l'hygiène des mains grâce aux solutions hydroalcooliques, le respect des protocoles de soins, un meilleur usage des antibiotiques et une désinfection optimisée de l'environnement et du matériel, ont permis de voir diminuer le taux d'infections nosocomiales. Aujourd'hui, on connaît parfaitement les réservoirs, les modes de transmissions, les capacités de survie, les facteurs de sélection des bactéries et virus dans l'environnement hospitalier et chez le patient.

L'inclusion à part entière de l'hygiène hospitalière depuis les années 1990 en pratique de soins général avec notamment l'adoption par tous des précautions standards, a permis de limiter les transmissions croisées entre les patients pendant leur hospitalisation. Le renforcement des précautions standards par les précautions complémentaires a permis soit de protéger le patient des infections extérieures avec l'isolement protecteur ; soit de limiter la propagation d'épidémies notamment par les BMR voire BHRé grâce aux isolement contact, air et gouttelettes. Il y a quelques années, toutes ces bonnes pratiques, réfléchies dans le contexte hospitalier, ont été étendues aux domaines médico-social et communautaire où des soins sont également prodigués et des patients à risque pris en charge et le terme d'IAS est maintenant employé de façon plus large.

Le suivi de ces infections, grâce aux enquêtes nationales de prévalence ainsi que la surveillance des souches BMR et BHRé, précédemment par le réseau RAISIN et aujourd'hui par le réseau SPARES du REPIAS, nous permet de vérifier l'efficacité de toutes les recommandations mises en place par l'évolution des données chiffrées et des grandes tendances épidémiologiques. Tous ces indicateurs obtenus permettent encore aujourd'hui d'améliorer ou valider les protocoles d'hygiène ou d'élaborer des actions ciblées.

La propagation rapide des bactéries multirésistantes, en particulier les bacilles à Gram négatif E-BLSE ou EPC, pose un problème de santé public qui a été déclaré par l'OMS comme une menace pour la santé et a été repris de façon plus générale en coordination avec la médecine animale et l'environnement avec la stratégie « One Health ». Cette stratégie tente d'endiguer le problème par différentes actions comme la formation des professionnels de santé au bon usage des antibiotiques. En effet, ce qui a marché avec les SARM n'est pas suffisant pour les E-BLSE car les réservoirs sont différents et qu'avec les E-BLSE, le problème est à prendre en compte plus en amont avec le contact d'un sujet sain, avec des traces d'antibiotiques ou des BMR issues

d'excreta dans l'environnement ou dans l'alimentation, et ce avant même d'être malade et pris en charge médicalement.

Dans cette optique de prévention des infections et de l'antibiorésistance, le Haut Conseil de Santé Publique a émis un avis « relatif à l'évaluabilité de la future stratégie 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance ». Ce document permet d'élaborer un préambule des objectifs à atteindre, des différentes actions à mener et des indicateurs à suivre afin d'y parvenir. Cette démarche concerne aussi bien les infections communautaires que les infections associées aux soins. (357) La problématique d'antibiorésistance est suffisamment prise au sérieux pour que régulièrement des projets de recherche soient nationalement ou internationalement pris en charge pour faire avancer les connaissances, les outils diagnostics et les nouvelles thérapeutiques antibiotiques.

Le contexte actuel, de pandémie mondiale de Covid-19, a un effet sur la stratégie globale de prévention des infections et de l'antibiorésistance et a permis de conforter l'efficacité de certaines mesures barrières comme l'hygiène des mains et le port des équipements de protection respiratoire au niveau général. En effet, cette pandémie a entraîné des conséquences notamment sur la transmission de certaines autres maladies infectieuses. Il n'y a par exemple pas eu d'épidémie de grippe saisonnière et de gastro entérites pendant la saison 2020/2021 avec seulement la mise en évidence de cas sporadique. (358) On a pu noter en réanimation, plus de cas d'infections à *P. aeruginosa* BMR du fait de l'atteinte du tissu pulmonaire par le COVID et de l'usage en systématique des C3G et autres β -lactamines à large spectre. La consommation des antibiotiques pas forcément à bon escient a également été impactée comme on a pu le voir avec l'augmentation de la prescription inconsidérée de l'azithromycine ou de la rocépine en prophylaxie. Cette pandémie a toutefois permis d'améliorer les connaissances et le respect des précautions de la population générale en termes d'hygiène et de vaccination, bien plus que ne l'avait fait le virus H1N1 lors de sa première apparition. Cela a également favorisé la surveillance avec entre autres la création de l'enquête COVIPREV qui doit permettre de suivre les comportements et l'application des gestes barrières en population générale. (359) Santé publique France réalise actuellement une analyse de l'impact du Covid-19 sur les IAS et les résistances aux antibiotiques. Cette pandémie permet de pointer du doigt la nécessité et le bien fondé d'appliquer des précautions standards, complémentaires et des protocoles adaptés afin d'endiguer la propagation des micro-organismes hautement contagieux. (358) Depuis 30 ans, l'hygiène hospitalière œuvre pour voir diminuer les IAS et il faut reconnaître que la baisse de 50% de la prévalence globale depuis que les enquêtes de prévalence existent est un réel succès.

Cependant, des efforts sont encore à mener et les hygiénistes ont encore du travail devant eux. En effet, une part des infections encore observées reste évitable, l'adhésion des soignants comme de tous les individus aux précautions standard demeure le gold standard de la prévention comme on le voit dans la pandémie actuelle mais demeure encore difficile à appliquer systématiquement à tout moment opportun, la sensibilisation restant encore et toujours nécessaire, enfin la multi résistance aux antibiotiques est inquiétante et un travail de fond pluridisciplinaire et international s'avère nécessaire pour les années qui viennent afin de maîtriser cette situation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Infections associées aux soins - IAS [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 31 déc 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/infections-associees-aux-soins-ias/>
2. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 31 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
3. L'OMS, la FAO et l'OIE appellent à une meilleure coordination dans la lutte contre les menaces sanitaires [Internet]. [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/environment-and-health/pages/news/news/2021/4/who,-fao,-and-oie-call-for-stronger-coordination-in-mitigating-health-threats>
4. Instruction DGOS/PF2/DGS/RI1/DGCS no 2015-202 du 15 juin 2015 relative au programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (Propias) 2015.
5. Décret n° 2016-523 du 27 avril 2016 relatif à la création de l'Agence nationale de santé publique - APHP DAJDP [Internet]. [cité 31 déc 2021]. Disponible sur: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/decret-n-2016-523-du-27-avril-2016-relatif-a-la-creation-de-lagence-nationale-de-sante-publique/>
6. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (1). 2016-41 janv 26, 2016.
7. Décret n° 2017-129 du 3 février 2017 relatif à la prévention des infections associées aux soins. 2017.
8. Répias - Réseau de Prévention des Infections Associées aux Soins [Internet]. [cité 31 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.preventioninfection.fr/>
9. SPIADI : Surveillance et prévention des infections associées aux dispositifs invasifs [Internet]. Centre d'Appui pour la Prévention des Infections Associées aux Soins. [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <https://cpias-occitanie.fr/surveillance-et-prevention-des-infections-associees-aux-dispositifs-invasifs/>
10. Réseau régional de vigilance et d'appui (RREVA) [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.bretagne.ars.sante.fr/reseau-regional-de-vigilance-et-dappui-rreva-0>
11. RENFORCER LES DISPOSITIFS D'ALERTE SANITAIRE (communiqué ARS).
12. Décret n°99-1034 du 6 décembre 1999 relatif à l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé et modifiant le chapitre Ier du titre Ier du livre VII du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) - Légifrance [Internet]. [cité 31 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000213452/>
13. Décret n° 2006-550 du 15 mai 2006 relatif aux sous-commissions de la commission médicale d'établissement mentionnées au II de l'article L. 6144-1 du code de la santé publique et modifiant le même code (dispositions réglementaires) - Légifrance [Internet]. [cité 31 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000790902>

14. Circulaire DGOS/PF2 no 2011-416 du 18 novembre 2011 en vue de l'application du décret no 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les évènements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé.
15. DELAROZIERE - L_Organisation de l_Hygiène Hospitalière.pdf.
16. CPIas Auvergne Rhône-Alpes : [Internet]. [cité 4 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.cpias-auvergnerrhonealpes.fr/cpias/dispositif.html>
17. Circulaire DHOS/E 2 - DGS/SD5 C n° 2001-383 du 30 juillet 2001 relative au signalement des infections nosocomiales et à l'information des patients en matière d'infection nosocomiale dans les établissements de santé - APHP DAJDP [Internet]. [cité 31 déc 2021]. Disponible sur: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-dhose-2-dgssd5-c-n-2001-383-du-30-juillet-2001-relative-au-signalement-des-infections-nosocomiales-et-a-linformation-des-patients-en-matiere-dinfection-nosocomiale-dans-les-et/>
18. Décret n° 2017-129 du 3 février 2017 relatif à la prévention des infections associées aux soins. 2017.
19. Enquête de prévalence Infections associées aux soins [Internet]. [cité 31 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.cpias-ile-de-france.fr/surveillance/prevalence.php>
20. 2017_ENP2017_Guide_Complet_4avril2017.pdf [Internet]. [cité 31 déc 2021]. Disponible sur: http://www.cpias.fr/ES/surveillance/2017_ENP2017_Guide_Complet_4avril2017.pdf
21. SPF. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012. Résultats [Internet]. [cité 31 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-france-mai...>
22. SPF. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales en France : « Hôpital propre » (octobre 1990) [Internet]. [cité 31 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-en-france-hopital-propre-octobre-1990>
23. SPF. Enquête nationale de prévalence des infections associées aux soins et des traitements antibiotiques en Établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes. Résultats nationaux 2016 [Internet]. [cité 31 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-associees-aux-soins-et-des-traitements-antibiotiques-en-etablissements-d-hebergement-...>
24. SPF. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales, France, juin 2006. Volume 1 : méthodes résultats, perspectives [Internet]. [cité 31 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-france-juin-2006.-volume-1-methodes-resultats-perspectives>

25. SPF. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2017 [Internet]. [cité 31 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-france-mai...>
26. SPF. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales, 1996 [Internet]. [cité 31 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-1996>
27. Comitetechniquenationaldesinf, Celluleinfectionsnosocomiales, Cllinestcclinouestcclinpar. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales, 1996. Médecine Mal Infect. nov 1997;27(11):931-4.
28. INVS | Enquête de prévalence nationale 2001 - Résultats. Réseau d'alerte, d'investigations et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN). [Internet]. [cité 31 déc 2021]. Disponible sur: http://archives.invs.santepubliquefrance.fr/publications/2003/raisin_enp_2001/index.html
29. SPF. Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN). Enquête de prévalence nationale 2001. Résultats [Internet]. [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/reseau-d-alerte-d-investigation-et-de-surveillance-des-infections-nosocomiales-raisin-.enquete-de-prevalence-nationale-2001.-resultats>
30. SPF. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements d'hospitalisation à domicile (HAD), France, mai-juin 2012. Résultats [Internet]. [cité 31 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-d-hospitalisation-a...>
31. enp_2006_guide.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: http://www.cpias-auvergnerhonealpes.fr/Prevalence/ENP_2006/enp_2006_guide.pdf
32. Coloration de Gram [Internet]. Wikipédia. 2021 [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Coloration_de_Gram&oldid=187468654
33. SPF. Infections associées aux soins en établissement de santé : résultats de l'Enquête nationale de prévalence 2017, France [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/infections-associees-aux-soins-en-etablissement-de-sante-resultats-de-l-enquete-nationale-de-prevalence-2017-france>
34. REPORT UPON MICRO-ORGANISMS IN SURGICAL DISEASES. Presented to the Scientific Grants Committee of the British medical Association. By ALEXANDER OGSTON, M.D., march 1881 [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/ppmc/articles/PMC2263466/pdf/brmedj05004-0001.pdf>
35. Cowan ST, Shaw C, Williams R. Type strain for Staphylococcus aureus Rosenbach. J Gen Microbiol. 1954;

36. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology - PMC [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC6148192/>
37. Hill LRY 1959. The Adansonian Classification of the Staphylococci. *Microbiology*. 20(2):277-83.
38. Ludwig W, Schleifer K-H, Whitman WB. *Bergey's Manual® of Systematic Bacteriology, Vol 3 The Firmicutes*, De Vos P, Garrity G et al. 2009. In: De Vos P, Garrity GM, Jones D, Krieg NR, Ludwig W, Rainey FA, et al., éditeurs. *Bergey's Manual® of Systematic Bacteriology: Volume Three The Firmicutes* [Internet]. New York, NY: Springer; 2009 [cité 8 janv 2022]. p. 15-7. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-0-387-68489-5_2
39. Aryal S. *Staphylococcus aureus*- An Overview [Internet]. *Microbe Notes*. 2020 [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://microbenotes.com/staphylococcus-aureus/>
40. Grosjean J, Clavé D, Archambaud M., Pasquier C. *Bactériologie et Virologie pratique*. De Boeck. 2009.
41. Kobayashi N, Bauer TW, Sakai H, Togawa D, Lieberman IH, Fujishiro T, et al. L'utilisation de la PCR en temps réel pour l'identification bactérienne rapide des ostéomyélites à cultures négatives. *Rev Rhum*. 1 déc 2006;73(12):1419-21.
42. Staphylocoque [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/staphylocoque>
43. Clinical Identifiers of Complicated *Staphylococcus aureus* Bacteremia | Critical Care Medicine | JAMA Internal Medicine | JAMA Network [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/216060>
44. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in the United States. *JAMA*. 17 oct 2007;298(15):1763-71.
45. Larsen M, Harboe Z, Ladelund S, Skov R, Gerstoft J, Pedersen C, et al. Major but differential decline in the incidence of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in HIV-infected individuals from 1995 to 2007: a nationwide cohort study*. *HIV Med*. 2012;13(1):45-53.
46. *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management - PMC [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC4451395/>
47. Zimakoff J, Pedersen FB, Bergen L, Baagø-Nielsen J, Daldorph B, Espersen F, et al. *Staphylococcus aureus* carriage and infections among patients in four haemo- and peritoneal-dialysis centres in Denmark. *J Hosp Infect*. 1 août 1996;33(4):289-300.
48. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG, Olaison L, Paré C, et al. Contemporary Clinical Profile and Outcome of Prosthetic Valve Endocarditis. *JAMA*. 28 mars 2007;297(12):1354-61.
49. Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, Karchmer AW, Buckley MJ. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation*. juill 1985;72(1):31-7.
50. Impétigo [Internet]. Instituto Dermatologico. 2020 [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.institutodermatologico.cl/impetigo/>

51. Sheehy SH, Atkins BA, Bejon P, Byren I, Wyllie D, Athanasou NA, et al. The microbiology of chronic osteomyelitis: Prevalence of resistance to common empirical anti-microbial regimens. *J Infect.* 1 mai 2010;60(5):338-43.
52. Adult native septic arthritis: a review of 10 years of experience and lessons for empirical antibiotic therapy | *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* | Oxford Academic [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jac/article/66/5/1168/783811>
53. Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with 'DAIR' (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother.* juin 2009;63(6):1264.
54. Jung N, Ernst A, Joost I, Yagdiran A, Peyerl-Hoffmann G, Grau S, et al. Vertebral osteomyelitis in patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: Evaluation of risk factors for treatment failure. *J Infect.* 1 sept 2021;83(3):314-20.
55. Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, Fanourgiakis P, Skoutelis A. Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic review of clinical characteristics. *Semin Arthritis Rheum.* août 2009;39(1):10-7.
56. Feldman EM, Kontoyiannis DP, Sharabi SE, Lee E, Kaufman Y, Heller L. Breast Implant Infections: Is Cefazolin Enough? *Plast Reconstr Surg.* sept 2010;126(3):779-85.
57. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2005;171(4):388-416.
58. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, mai-juin 2017. :270.
59. Gould FK, Brindle R, Chadwick PR, Fraise AP, Hill S, Nathwani D, et al. Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother.* mai 2009;63(5):849-61.
60. Fortún J, Navas E, Martínez-Beltrán J, Pérez-Molina J, Martín-Dávila P, Guerrero A, et al. Short-course therapy for right-side endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 juill 2001;33(1):120-5.
61. Fowler VGJ, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus* [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa053783>. Massachusetts Medical Society; 2009 [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa053783>
62. Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, Gould FK, Ridgway GL, Warren RE, et al. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother.* avr 2006;57(4):589-608.
63. Miró JM, García-de-la-Mària C, Armero Y, Soy D, Moreno A, Río A del, et al. Addition of Gentamicin or Rifampin Does Not Enhance the Effectiveness of Daptomycin in Treatment of Experimental Endocarditis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2009;53(10):4172.

64. Entenza JM, Giddey M, Vouillamoz J, Moreillon P. In vitro prevention of the emergence of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus* and enterococci following combination with amoxicillin/clavulanic acid or ampicillin. *Int J Antimicrob Agents*. 1 mai 2010;35(5):451-6.
65. Riedel DJ, Weekes E, Forrest GN. Addition of Rifampin to Standard Therapy for Treatment of Native Valve Infective Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. juill 2008;52(7):2463.
66. Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, Lasca O, Naber C, Fowler VG, et al. Analysis of the Impact of Early Surgery on In-hospital Mortality of Native Valve Endocarditis: Use of Propensity Score and Instrumental Variable Methods to Adjust for Treatment Selection Bias. *Circulation*. 2 mars 2010;121(8):1005.
67. Koning S, Sande R van der, Verhagen AP, Suijlekom-Smit LW van, Morris AD, Butler CC, et al. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 [cité 8 janv 2022];(1). Disponible sur:
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003261.pub3/full>
68. Short-course oral co-trimoxazole versus intramuscular benzathine benzylpenicillin for impetigo in a highly endemic region: an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial - *The Lancet* [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur:
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)60841-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)60841-2/fulltext)
69. Community-Onset Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Skin and Soft-Tissue Infections: Impact of Antimicrobial Therapy on Outcome | *Clinical Infectious Diseases* | Oxford Academic [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur:
<https://academic.oup.com/cid/article/44/6/777/361081>
70. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America | *Clinical Infectious Diseases* | Oxford Academic [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur:
<https://academic.oup.com/cid/article/59/2/e10/2895845>
71. Park K-H, Chong YP, Kim S-H, Lee S-O, Choi S-H, Lee MS, et al. Clinical characteristics and therapeutic outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect*. déc 2013;67(6):556-64.
72. Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant TH, Wunderink RG, Group TLNPS. Linezolid (PNU-100766) versus Vancomycin in the Treatment of Hospitalized Patients with Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. *Clin Infect Dis*. 2001;32(3):402-12.
73. Health Care–Associated Invasive MRSA Infections, 2005–2008 | *Infectious Diseases* | *JAMA* | *JAMA Network* [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur:
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/186385>
74. SF2H_surveiller-et-prevenir-les-IAS-2010.pdf [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur:
https://sf2h.net/wp-content/uploads/2010/09/SF2H_surveiller-et-prevenir-les-IAS-2010.pdf
75. Hartman BJ, Tomasz A. Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*. mai 1984;158(2):513.
76. Conduite à tenir lors d'épisodes de cas groupés d'infections cutanées suppuratives liées aux souches de SARM Co. :48.

77. Hiramatsu K, Okuma K, Ma XX, Yamamoto M, Hori S, Kapi M. New trends in *Staphylococcus aureus* infections: glycopeptide resistance in hospital and methicillin resistance in the community. *Curr Opin Infect Dis.* août 2002;15(4):407-13.
78. Mikro-organismen bei den Wund-Infektions-Krankheiten des Menschen / von Friedr. Jul. Rosenbach. [Internet]. Wellcome Collection. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://wellcomecollection.org/works/xvar7vnm>
79. Otto M. *Staphylococcus epidermidis*--the « accidental » pathogen. *Nat Rev Microbiol.* août 2009;7(8):555-67.
80. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev.* oct 2014;27(4):870-926.
81. Banaszkiwicz S, Calland JK, Mourkas E, Sheppard SK, Pascoe B, Bania J. Genetic Diversity of Composite Enterotoxigenic *Staphylococcus epidermidis* Pathogenicity Islands. *Genome Biol Evol.* déc 2019;11(12):3498.
82. Wang C, Li M, Dong D, Wang J, Ren J, Otto M, et al. Role of ClpP in biofilm formation and virulence of *Staphylococcus epidermidis*. *Microbes Infect.* 1 sept 2007;9(11):1376-83.
83. McKeivitt AI, Bjornson GL, Mauracher CA, Scheifele DW. Amino acid sequence of a deltalike toxin from *Staphylococcus epidermidis*. *Infect Immun.* mai 1990;58(5):1473.
84. Götz F, Perconti S, Popella P, Werner R, Schlag M. Epidermin and gallidermin: Staphylococcal lantibiotics. *Int J Med Microbiol.* 1 janv 2014;304(1):63-71.
85. Foka A, Chini V, Petinaki E, Kolonitsiou F, Anastassiou ED, Dimitracopoulos G, et al. Clonality of slime-producing methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci disseminated in the neonatal intensive care unit of a university hospital. *Clin Microbiol Infect.* 1 déc 2006;12(12):1230-3.
86. AA Staphylocoques : Identification, diagnostic [Internet]. Massart Santé - Matériel médical et de laboratoire. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://massartsante.com/aa-staphylocoques-identification-diagnostic-et-traitement/>
87. Frye JG, Jesse T, Long F, Rondeau G, Porwollik S, McClelland M, et al. DNA microarray detection of antimicrobial resistance genes in diverse bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 1 févr 2006;27(2):138-51.
88. Hensley DM, Tapia R, Encina Y. An evaluation of the advandx *Staphylococcus aureus*/CNS PNA FISH assay. *Clin Lab Sci J Am Soc Med Technol.* 2009;22(1):30-3.
89. *Staphylococcus epidermidis* [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: https://atlas.sund.ku.dk/microatlas/food/bacteria/Staphylococcus_epidermidis/
90. *Staphylococcus epidermidis* - microbewiki [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Staphylococcus_epidermidis
91. Schleifer KH, Kloos WEY 1975. Isolation and Characterization of Staphylococci from Human Skin I. Amended Descriptions of *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus saprophyticus* and Descriptions of Three New Species: *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus haemolyticus*, and *Staphylococcus xylosus*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 25(1):50-61.

92. von Eiff C, Arciola CR, Montanaro L, Becker K, Campoccia D. Emerging Staphylococcus species as new pathogens in implant infections. *Int J Artif Organs*. avr 2006;29(4):360-7.
93. Scheithauer S, Bürgel U, Ryang Y-M, Haase G, Schiefer J, Koch S, et al. Prospective surveillance of drain associated meningitis/ventriculitis in a neurosurgery and neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 déc 2009;80(12):1381-5.
94. Campoccia D, Montanaro L, von Eiff C, Pirini V, Ravaioli S, Becker K, et al. Cluster analysis of ribotyping profiles of Staphylococcus epidermidis isolates recovered from foreign body-associated orthopedic infections. *J Biomed Mater Res A*. 1 mars 2009;88(3):664-72.
95. Jansen B, Hartmann C, Schumacher-Perdreau F, Peters G. Late onset endophthalmitis associated with intraocular lens: a case of molecularly proved S. epidermidis aetiology. *Br J Ophthalmol*. juill 1991;75(7):440.
96. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. janv 2013;34(1):1-14.
97. Evolving trends in infective endocarditis - *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)63892-1/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)63892-1/fulltext)
98. Endocarditis in the drug addict - *American Journal of Cardiology* [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.ajconline.org/article/0002-9149\(70\)90600-4/pdf](https://www.ajconline.org/article/0002-9149(70)90600-4/pdf)
99. Staphylococcus epidermidis (Edition 2019).pdf [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.ctcb.com/documentation/Fiches%20techniques%20BAC/Staphylococcus%20epidermidis%20\(Edition%202019\).pdf](https://www.ctcb.com/documentation/Fiches%20techniques%20BAC/Staphylococcus%20epidermidis%20(Edition%202019).pdf)
100. Infections staphylococciques - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/cocci-gram-positifs/infections-staphylococciques>
101. Barbier F, Ruppé E, Hernandez D, Lebeaux D, Francois P, Felix B, et al. Methicillin-Resistant Coagulase-Negative Staphylococci in the Community: High Homology of SCCmec IVa between Staphylococcus epidermidis and Major Clones of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. *J Infect Dis*. 15 juill 2010;202(2):270-81.
102. Lyytikäinen O, Vaara M, Järviluoma E, Rosenqvist K, Tiittanen L, Valtonen V. Increased resistance among Staphylococcus epidermidis isolates in a large teaching hospital over a 12-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. févr 1996;15(2):133-8.
103. Kang JY, Lee W, Noh GM, Jeong BH, Park I, Lee SJ. Fluoroquinolone resistance of Staphylococcus epidermidis isolated from healthy conjunctiva and analysis of their mutations in quinolone-resistance determining region. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2020 [cité 8 janv 2022];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7640383/>
104. Sieradzki K, Villari P, Tomasz A. Decreased Susceptibilities to Teicoplanin and Vancomycin among Coagulase-Negative Methicillin-Resistant Clinical Isolates of Staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother*. janv 1998;42(1):100.

105. Lee JYH, Monk IR, Silva AG da, Seemann T, Chua KYL, Kearns A, et al. Global spread of three multidrug-resistant lineages of *Staphylococcus epidermidis*. *Nat Microbiol.* oct 2018;3(10):1175.
106. *rpoB* [Internet]. Wikipédia. 2021 [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=RpoB&oldid=187418760>
107. Thiercelin M. E, Jouhaud L. Sur un diplococque saprophyte de l'intestin susceptible de devenir pathogene. *CR Soc Biol.* 1899;
108. García-Solache M, Rice LB. The Enterococcus: a Model of Adaptability to Its Environment. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. avr 2019 [cité 8 janv 2022];32(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC6431128/>
109. Frobisher M, Denny ER. A STUDY OF MICROCOCCUS ZYMOGENES. *J Bacteriol.* nov 1928;16(5):301-14.
110. Andrewes FW, Horder TJ. A STUDY OF THE STREPTOCOCCI PATHOGENIC FOR MAN. *The Lancet.* 15 sept 1906;168(4333):708-13.
111. The taxonomy and nomenclature of enterococci | Microbiology Society [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/ijsem/10.1099/00207713-20-2-185>
112. Schleifer KH, Kilpper-Bälz R 1984. Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the Genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 34(1):31-4.
113. Mundt, J.O. Enterococci. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology.* 1986;2.
114. Schleifer KH, Kilpper-Balz R. Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the Genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. *Int J Syst Bacteriol.* 1 janv 1984;34(1):31-4.
115. Heineman PG. Orla-Jensen's Classification of Lactic Acid Bacteria. *J Dairy Sci.* mars 1920;3(2):143-55.
116. *Enterococcus faecalis* (observation par balayage en microscopie... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Enterococcus-faecalis-observation-par-balayage-en-microscopie-electronique_fig44_281534054
117. Švec P, Franz CMAP. The genus *Enterococcus* [Internet]. John Wiley & Sons; 2014 [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://is.muni.cz/publication/1188609/cs/The-genus-Enterococcus/Svec-M-A-P-Franz>
118. Švec P, Devriese LA. *Enterococcus* [Internet]. *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria.* 2015 [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118960608.gbm00600>
119. *Enterococcus faecalis* [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: https://atlas.sund.ku.dk/microatlas/food/bacteria/Enterococcus_faecalis/

120. Infections à entérocoques - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/cocci-gram-positifs/infections-%C3%A0-ent%C3%A9rocoques>
121. Jawetz E, Sonne M. Penicillin-Streptomycin Treatment of Enterococcal Endocarditis [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM196603312741304>. Massachusetts Medical Society; 2009 [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM196603312741304>
122. Shaw et Rather - Molecular Genetics of Aminoglycoside Resistance Ge.pdf [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC372903/pdf/microrev00024-0152.pdf>
123. Mainardi JL, Gutmann L, Acar JF, Goldstein FW. Synergistic effect of amoxicillin and cefotaxime against *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. sept 1995 [cité 8 janv 2022]; Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/AAC.39.9.1984>
124. Gavaldà J, Cardona PJ, Almirante B, Capdevila JA, Laguarda M, Pou L, et al. Treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* using once-daily dosing regimen of gentamicin plus simulated profiles of ampicillin in human serum. *Antimicrob Agents Chemother*. janv 1996;40(1):173.
125. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavaldà J, Gurgui M, Peña C, de Alarcón A, et al. Ampicillin Plus Ceftriaxone Is as Effective as Ampicillin Plus Gentamicin for Treating *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 1 mai 2013;56(9):1261-8.
126. Lauridsen TK, Bruun LE, Rasmussen RV, Arpi M, Risum N, Moser C, et al. Linezolid as rescue treatment for left-sided infective endocarditis: an observational, retrospective, multicenter study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. oct 2012;31(10):2567-74.
127. Eisenstein BI, Oleson FB Jr, Baltz RH. Daptomycin: From the Mountain to the Clinic, with Essential Help from Francis Tally, MD. *Clin Infect Dis*. 1 févr 2010;50(Supplement_1):S10-5.
128. Sakoulas G, Bayer AS, Pogliano J, Tsuji BT, Yang S-J, Mishra NN, et al. Ampicillin Enhances Daptomycin- and Cationic Host Defense Peptide-Mediated Killing of Ampicillin- and Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 28 nov 2011 [cité 8 janv 2022]; Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/AAC.05551-11>
129. Schell CM, Tedim AP, Rodríguez-Baños M, Sparo MD, Lissarrague S, Basualdo JA, et al. Detection of β -Lactamase-Producing *Enterococcus faecalis* and Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Isolates in Human Invasive Infections in the Public Hospital of Tandil, Argentina. *Pathogens* [Internet]. févr 2020 [cité 8 janv 2022];9(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7168638/>
130. Rice LB, Bellais S, Carias LL, Hutton-Thomas R, Bonomo RA, Caspers P, et al. Impact of Specific *pbp5* Mutations on Expression of β -Lactam Resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. août 2004 [cité 8 janv 2022]; Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/AAC.48.8.3028-3032.2004>
131. Arthur M, Molinas C, Depardieu F, Courvalin P. Characterization of Tn1546, a Tn3-related transposon conferring glycopeptide resistance by synthesis of depsipeptide peptidoglycan

- precursors in *Enterococcus faecium* BM4147. *J Bacteriol* [Internet]. janv 1993 [cité 8 janv 2022]; Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/jb.175.1.117-127.1993>
132. Lou H, Chen M, Black SS, Bushell SR, Ceccarelli M, Mach T, et al. Altered antibiotic transport in *OmpC* mutants isolated from a series of clinical strains of multi-drug resistant *E. coli*. *PloS One*. 2011;6(10):e25825.
 133. Oyamada Y, Ito H, Fujimoto K, Asada R, Niga T, Okamoto R, et al. Combination of known and unknown mechanisms confers high-level resistance to fluoroquinolones in *Enterococcus faecium*. *J Med Microbiol*. 55(6):729-36.
 134. Bacterial resistance to tetracycline: mechanisms, transfer, and clinical significance | *Clinical Microbiology Reviews* [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.5.4.387>
 135. Tn916 Family Conjugative Transposons and Dissemination of Antimicrobial Resistance Determinants | *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/AAC.42.8.1871>
 136. Mechanism of Action and Resistance to Daptomycin in *Staphylococcus aureus* and *Enterococci* [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/6/11/a026997.full>
 137. Gene Dosage and Linezolid Resistance in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* | *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.46.10.3334-3336.2002>
 138. Wang Y, Lv Y, Cai J, Schwarz S, Cui L, Hu Z, et al. A novel gene, *optrA*, that confers transferable resistance to oxazolidinones and phenicols and its presence in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* of human and animal origin. *J Antimicrob Chemother*. 1 août 2015;70(8):2182-90.
 139. HALL IC, O'TOOLE E. INTESTINAL FLORA IN NEW-BORN INFANTS: WITH A DESCRIPTION OF A NEW PATHOGENIC ANAEROBE, *BACILLUS DIFFICILIS*. *Am J Dis Child*. 1 févr 1935;49(2):390-402.
 140. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe*. août 2016;40:95-9.
 141. C Diff Under Microscope - Micropedia [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://micropedia.blogspot.com/2019/01/c-diff-under-microscope.html>
 142. Janoir C, Collignon A. Facteurs de virulence de *Clostridium difficile*. *Rev Fr Lab*. 1 déc 2004;2004(368):43-50.
 143. -L Avril and H. Dabernat, H. Denis, F. Monteil. « Généralités sur les bactéries anaérobies strictes, ». *Ellipses*. 2000. (Bactériologie clinique).
 144. (12) FJ R François, L Roland, and R Philippe,. *Précis de bactériologie clinique*,. ESKA. 2007.
 145. LIBRARY DBP. *Clostridioides difficile* bacteria culture - Stock Image - C029/1364 [Internet]. Science Photo Library. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencephoto.com/media/723028/view/clostridioides-difficile-bacteria-culture>

146. Masson E. *Clostridium difficile* et pathologie digestive [Internet]. EM-Consulte. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/940679/clostridium-difficile-et-pathologie-digestive>
147. Rupnik M, Janezic S. An Update on Clostridium difficile Toxinotyping. J Clin Microbiol. janv 2016;54(1):13.
148. Colomb-Cotinat M, Assouvie L, Durand J, Daniau C, Leon L, Maugat S, et al. Epidemiology of Clostridioides difficile infections, France, 2010 to 2017. Eurosurveillance [Internet]. 29 août 2019 [cité 8 janv 2022];24(35). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC6724465/>
149. (15) CJ and AC. Facteurs de virulence de Clostridium difficile. Française des Lab. Vol. 2004. 2004.
150. (16) GK and DH. Diarrhées associées aux antibiotiques chez le sujet âgé. La Rev. Médecine interne. Vol. 25. 2004.
151. Nouveautés dans le diagnostic et le traitement.pdf.
152. Johnson S, Gerding DN. Bezlotoxumab. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 févr 2019;68(4):699-704.
153. Toth M, Stewart NK, Smith C, Vakulenko SB. Intrinsic Class D β -Lactamases of Clostridium difficile. mBio [Internet]. déc 2018 [cité 8 janv 2022];9(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC6299217/>
154. Beta-lactamase - Wikipedia [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: [https://fr.abcdef.wiki/wiki/Beta-lactamase#OXA_beta-lactamases_\(class_D\)](https://fr.abcdef.wiki/wiki/Beta-lactamase#OXA_beta-lactamases_(class_D))
155. Highly antibiotic-resistant Clostridium difficile isolates from Iranian patients - Baghani - 2018 - Journal of Applied Microbiology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jam.14035>
156. Ackermann G, Degner A, Cohen SH, Silva Jr J, Rodloff AC. Prevalence and association of macrolide–lincosamide– streptogramin B (MLSB) resistance with resistance to moxifloxacin in Clostridium difficile. J Antimicrob Chemother. 1 mars 2003;51(3):599-603.
157. Cheng J-W, Xiao M, Kudinha T, Xu Z-P, Hou X, Sun L-Y, et al. The First Two Clostridium difficile Ribotype 027/ST1 Isolates Identified in Beijing, China—an Emerging Problem or a Neglected Threat? Sci Rep [Internet]. 2016 [cité 8 janv 2022];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC4703979/>
158. Freeman J, Vernon J, Pilling S, Morris K, Nicholson S, Shearman S, et al. The ClosER study: results from a three-year pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent Clostridium difficile ribotypes, 2011–2014. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. juill 2018;24(7):724-31.
159. Jia H, Du P, Yang H, Zhang Y, Wang J, Zhang W, et al. Nosocomial transmission of Clostridium difficile ribotype 027 in a Chinese hospital, 2012–2014, traced by whole genome sequencing. BMC Genomics [Internet]. 2016 [cité 8 janv 2022];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC4942892/>

160. EOH Aubagne. Fiche technique C. difficile CH Aubagne. 2021.
161. Balière C. Les *Escherichia coli* potentiellement pathogènes dans l'environnement littoral: cas des STEC et des EPEC. :180.
162. Cowan ST. Abbreviation of bacterial generic names. *Science*. 31 déc 1954;120(3131):1103-4.
163. Massot M, Picard B, Denamur E. Diversité des populations d'*Escherichia coli* et leurs variations au cours du temps au sein du microbiote intestinal. *Rev Francoph Lab*. nov 2016;2016(486):35-43.
164. mobilite des bactéries [Internet]. (4)
<http://www.biologiemarine.com/micro/mobilite.htm>. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur:
<http://www.biologiemarine.com/micro/mobilite.htm>
165. *Escherichia coli* [Internet]. Wikipédia. 2021 [cité 8 janv 2022]. Disponible sur:
https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Escherichia_coli&oldid=188263018
166. Leotta GA, Chinen I, Epszteyn S, Miliwebsky E, Melamed IC, Motter M, et al. [Validation of a multiplex PCR for detection of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*]. *Rev Argent Microbiol*. mars 2005;37(1):1-10.
167. *E. coli* O157 Latex test [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur:
<https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/MBD/Instructions/X4147C-FR.pdf>
168. Tenailon O, Skurnik D, Picard B, Denamur E. The population genetics of commensal *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol*. mars 2010;8(3):207-17.
169. *Escherichia coli* ST131, an Intriguing Clonal Group - PMC [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC4135899/>
170. Gordon DM, Cowling A 2003. The distribution and genetic structure of *Escherichia coli* in Australian vertebrates: host and geographic effects. *Microbiology*. 149(12):3575-86.
171. Smati M, Clermont O, Bleibtreu A, Fourreau F, David A, Daubié A-S, et al. Quantitative analysis of commensal *Escherichia coli* populations reveals host-specific enterotypes at the intra-species level. *MicrobiologyOpen*. août 2015;4(4):604.
172. Croxen MA, Finlay BB. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity. *Nat Rev Microbiol*. janv 2010;8(1):26-38.
173. Russo TA, Johnson JR. Medical and economic impact of extraintestinal infections due to *Escherichia coli*: focus on an increasingly important endemic problem. *Microbes Infect*. 1 avr 2003;5(5):449-56.
174. Coque TM, Novais Â, Carattoli A, Poirel L, Pitout J, Peixe L, et al. Dissemination of Clonally Related *Escherichia coli* Strains Expressing Extended-Spectrum β -Lactamase CTX-M-15. *Emerg Infect Dis*. févr 2008;14(2):195.
175. Johnson JR, Menard M, Johnston B, Kuskowski MA, Nichol K, Zhanel GG. Epidemic Clonal Groups of *Escherichia coli* as a Cause of Antimicrobial-Resistant Urinary Tract Infections in Canada, 2002 to 2004. *Antimicrob Agents Chemother*. juill 2009;53(7):2733.

176. Johnson JR, Tchesnokova V, Johnston B, Clabots C, Roberts PL, Billig M, et al. Abrupt Emergence of a Single Dominant Multidrug-Resistant Strain of *Escherichia coli*. *J Infect Dis*. 15 mars 2013;207(6):919.
177. Tsukamoto N, Ohkoshi Y, Okubo T, Sato T, Kuwahara O, Fujii N, et al. High Prevalence of Cross-Resistance to Aminoglycosides in Fluoroquinolone-Resistant *Escherichia coli* Clinical Isolates. *Chemotherapy*. 2013;59(5):379-84.
178. Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA*. 24 févr 1999;281(8):736-8.
179. Nouvel éclairage sur la dissémination de la résistance aux carbapénèmes chez *Escherichia coli* [Internet]. Institut Pasteur. 2020 [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/nouvel-eclairage-dissemination-resistance-aux-carbapenemes-escherichia-coli>
180. Sato T, Suzuki Y, Shiraishi T, Honda H, Shinagawa M, Yamamoto S, et al. Tigecycline Nonsusceptibility Occurs Exclusively in Fluoroquinolone-Resistant *Escherichia coli* Clinical Isolates, Including the Major Multidrug-Resistant Lineages O25b:H4-ST131-H30R and O1-ST648. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. févr 2017 [cité 8 janv 2022];61(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC5278711/>
181. MarA-mediated overexpression of the AcrAB efflux pump results in decreased susceptibility to tigecycline in *Escherichia coli* | *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* | Oxford Academic [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jac/article/61/1/46/906917>
182. Fluoroquinolone resistance mechanisms in an *Escherichia coli* isolate, HUE1, without quinolone resistance-determining region mutations - PMC [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC3662882/>
183. Ashurst JV, Dawson A. *Klebsiella Pneumonia* [Internet]. StatPearls. 2021 [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519004/>
184. *Klebsiella* spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors - PMC [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC88898/>
185. Brisse S, Verhoef J. Phylogenetic diversity of *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* clinical isolates revealed by randomly amplified polymorphic DNA, *gyrA* and *parC* genes sequencing and automated ribotyping. *Int J Syst Evol Microbiol*. mai 2001;51(Pt 3):915-24.
186. Paczosa MK, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR*. sept 2016;80(3):629-61.
187. Martin RM, Bachman MA. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2018 [cité 8 janv 2022];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC5786545/>
188. Cryz SJ, Fürer F, Germanier R. Experimental *Klebsiella pneumoniae* burn wound sepsis: role of capsular polysaccharide. *Infect Immun*. janv 1984;43(1):440-1.

189. Old DC, Tavendale A, Senior BW. A comparative study of the type-3 fimbriae of *Klebsiella* species. *J Med Microbiol.* oct 1985;20(2):203-14.
190. Khimji PL, Miles AA. Microbial iron-chelators and their action on *Klebsiella* infections in the skin of guinea-pigs. *Br J Exp Pathol.* avr 1978;59(2):137.
191. *Yersinia* high-pathogenicity island is present in different members of the family Enterobacteriaceae | FEMS Microbiology Letters | Oxford Academic [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/femsle/article/183/2/289/510927>
192. Characterization of Integrative and Conjugative Element ICEKp1-Associated Genomic Heterogeneity in a *Klebsiella pneumoniae* Strain Isolated from a Primary Liver Abscess - PMC [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC2223707/>
193. Yu VL, Hansen DS, Ko WC, Sagnimeni A, Klugman KP, Gottberg A von, et al. Virulence Characteristics of *Klebsiella* and Clinical Manifestations of *K. pneumoniae* Bloodstream Infections. *Emerg Infect Dis.* juill 2007;13(7):986.
194. *Klebsiella pneumoniae* and Healthcare Acquired Infections [Internet]. Nurses Educational Opportunities. 2018 [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://nursesed.net/klebsiella-pneumoniae-and-healthcare-acquired-infections/>
195. Bagley ST. Habitat Association of *Klebsiella* Species. *Infect Control Hosp Epidemiol.* févr 1985;6(2):52-8.
196. Lau HY, Huffnagle GB, Moore TA. Host and microbiota factors that control *Klebsiella pneumoniae* mucosal colonization in mice. *Microbes Infect Inst Pasteur.* oct 2008;10(12-13):1283.
197. Wang S, Li D, Chu Y, Zhu L, Liu F. Determination of oropharyngeal pathogenic colonization in the elderly community. *Chin Med J (Engl).* 5 févr 2009;122(3):315-8.
198. Schroll C, Barken KB, Krogfelt KA, Struve C. Role of type 1 and type 3 fimbriae in *Klebsiella pneumoniae* biofilm formation. *BMC Microbiol.* 2010;10:179.
199. Chatterjee S, Maiti PK, Dey R, Kundu AK, Dey RK. Biofilms on Indwelling Urologic Devices: Microbes and Antimicrobial Management Prospect. *Ann Med Health Sci Res.* févr 2014;4(1):100.
200. Chaves J, Ladona MG, Segura C, Coira A, Reig R, Ampurdanés C. SHV-1 β -Lactamase Is Mainly a Chromosomally Encoded Species-Specific Enzyme in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2001;45(10):2856.
201. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update. *Clin Microbiol Rev.* oct 2005;18(4):657.
202. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance - PMC [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC4576115/>
203. Giakkoupi P, Pappa O, Polemis M, Vatopoulos AC, Miriagou V, Zioga A, et al. Emerging *Klebsiella pneumoniae* Isolates Coproducing KPC-2 and VIM-1 Carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2009;53(9):4048.

204. Chen Y-T, Shu H-Y, Li L-H, Liao T-L, Wu K-M, Shiau Y-R, et al. Complete Nucleotide Sequence of pK245, a 98-Kilobase Plasmid Conferring Quinolone Resistance and Extended-Spectrum- β -Lactamase Activity in a Clinical *Klebsiella pneumoniae* Isolate. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2006;50(11):3861.
205. Poirel L, Loo MVD, Mammeri H, Nordmann P. Association of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance with Extended-Spectrum β -Lactamase VEB-1. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 2005;49(7):3091.
206. Finding Order in the Chaos: Outstanding Questions in *Klebsiella pneumoniae* Pathogenesis - PMC [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC8090965/>
207. From *Klebsiella pneumoniae* Colonization to Dissemination: An Overview of Studies Implementing Murine Models - PMC [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC8231111/#B9-microorganisms-09-01282>
208. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Establishment of *Pseudomonas aeruginosa* infection: lessons from a versatile opportunist*Address for correspondence: Channing Laboratory, 181 Longwood Avenue, Boston, MA 02115, USA. *Microbes Infect.* 1 juill 2000;2(9):1051-60.
209. *Pseudomonas aeruginosa* [Internet]. Wikipédia. 2021 [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pseudomonas_aeruginosa&oldid=185620708
210. Rashid MH, Kornberg A. Inorganic polyphosphate is needed for swimming, swarming, and twitching motilities of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 25 avr 2000;97(9):4885.
211. *Pseudomonas aeruginosa* -Gram Stain, Culture Characteristics, Infection [Internet]. MicroscopeMaster. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.microscopemaster.com/pseudomonas-aeruginosa.html>
212. BACTERIE_Pseudomonas.pdf [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/BACTERIE_Pseudomonas.pdf
213. Bricha S, Ounine K, Oulkheir S, Haloui NEE, Attarassi B. FACTEURS DE VIRULENCE ET EPIDEMIOLOGIE LIES AU PSEUDOMONAS AERUGINOSA VIRULENCE FACTORS AND EPIDEMIOLOGY RELATED TO PSEUDOMONAS AERUGINOSA. :8.
214. The Effects of Temperature and pH on the Growth of Eight Enteric and Nine Glucose Non-Fermenting Species of Gram-Negative Rods - Tsuji - 1982 - Microbiology and Immunology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1348-0421.1982.tb00149.x?sid=nlm%3Apubmed>
215. Tang Y, Ali Z, Zou J, Jin G, Zhu J, Yang J, et al. Detection methods for *Pseudomonas aeruginosa*: history and future perspective. *RSC Adv.* 7 nov 2017;7(82):51789-800.
216. Prise en charge d'une épidémie à *Pseudomonas aeruginosa* - ScienceDirect [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0750765803001710?via%3Dihub>

217. Durand É, Bernadac A, Ball G, Lazdunski A, Sturgis JN, Filloux A. Type II Protein Secretion in *Pseudomonas aeruginosa*: the Pseudopilus Is a Multifibrillar and Adhesive Structure. *J Bacteriol.* mai 2003;185(9):2749.
218. *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence - PMC [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC5310132/>
219. Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: https://has-sante.fr/jcms/c_2968915/fr/antibiotherapie-des-infections-a-enterobacteries-et-a-pseudomonas-aeruginosa-chez-l-adulte-place-des-carbapenemes-et-de-leurs-alternatives
220. Davies J, Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* MMBR. sept 2010;74(3):417.
221. Evolved resistance to colistin and its loss due to genetic reversion in *Pseudomonas aeruginosa* - PMC [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC4858706/>
222. *Pseudomonas Aeruginosa*: Resistance to the Max - PMC [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC3128976/>
223. Juan C, Maciá MD, Gutiérrez O, Vidal C, Pérez JL, Oliver A. Molecular Mechanisms of β -Lactam Resistance Mediated by AmpC Hyperproduction in *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Strains. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2005;49(11):4733.
224. Livermore DM. Clinical significance of beta-lactamase induction and stable derepression in gram-negative rods. *Eur J Clin Microbiol.* août 1987;6(4):439-45.
225. Umadevi S, Joseph NM, Kumari K, Easow JM, Kumar S, Stephen S, et al. Detection of extended spectrum beta lactamases, ampc beta lactamases and metallobeta lactamases in clinical isolates of ceftazidime resistant *Pseudomonas Aeruginosa*. *Braz J Microbiol.* déc 2011;42(4):1284.
226. Trias J, Nikaido H. Outer membrane protein D2 catalyzes facilitated diffusion of carbapenems and penems through the outer membrane of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 1990;34(1):52.
227. On the mechanism of solute uptake in *Pseudomonas* [Internet]. 2003 [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.fbscience.com/Landmark/articles/10.2741/1075>
228. RND-type drug efflux pumps from Gram-negative bacteria: molecular mechanism and inhibition - PMC [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC4412071/>
229. The Challenge of Efflux-Mediated Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacteria - PMC [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC4402952/>

230. Antibacterial-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical Impact and Complex Regulation of Chromosomally Encoded Resistance Mechanisms - PMC [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC2772362/>
231. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-81.
232. Horcajada JP, Montero M, Oliver A, Sorlí L, Luque S, Gómez-Zorrilla S, et al. Epidemiology and Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Clin Microbiol Rev.* 18 sept 2019;32(4):e00031-19.
233. Actualités sur la Résistance chez *Pseudomonas aeruginosa* et stratégie d'utilisation des antibiotiques anti-*Pseudomonas* [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-octobre-2017/cours-merc.-11-oct/resist-chez-pseudomonas-aeruginosa-kjeannot.pdf>
234. Unrelated toxin–antitoxin systems cooperate to induce persistence - PMC [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC4528579/>
235. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and Pathophysiological Overview of *Acinetobacter* Infections: a Century of Challenges. *Clin Microbiol Rev.* janv 2017;30(1):409.
236. Reservoirs of Non-*baumannii* *Acinetobacter* Species - PMC [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC4740782/>
237. *Acinetobacter* Species: Which Do We Mean? | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/15/4/748/278404?redirectedFrom=fulltext>
238. Chusri S, Chongsuvivatwong V, Rivera JI, Silpapojakul K, Singkhamanan K, McNeil E, et al. Clinical Outcomes of Hospital-Acquired Infection with *Acinetobacter nosocomialis* and *Acinetobacter pittii*. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 2014;58(7):4172.
239. *Acinetobacter baumannii*: symptoms | transferability | prevention | [Internet]. hygiene in practice. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.hygiene-in-practice.com/pathogen/acinetobacter-baumannii/>
240. Schweppe DK, Harding C, Chavez JD, Wu X, Ramage E, Singh PK, et al. Host-microbe protein interactions during bacterial infection. *Chem Biol.* 19 nov 2015;22(11):1521.
241. *Acinetobacter baumannii* [Internet]. Wikipédia. 2021 [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acinetobacter_baumannii&oldid=187763028
242. Vaneechoutte M, Dijkshoorn L, Tjernberg I, Elaichouni A, Vos P de, Claeys G, et al. Identification of *Acinetobacter* genomic species by amplified ribosomal DNA restriction analysis. *J Clin Microbiol.* janv 1995;33(1):11.
243. Gerner-Smidt P. Ribotyping of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex. *J Clin Microbiol.* oct 1992;30(10):2680.

244. Janssen P, Maquelin K, Coopman R, Tjernberg I, Bouvet P, Kersters K, et al. Discrimination of *Acinetobacter* genomic species by AFLP fingerprinting. *Int J Syst Bacteriol.* oct 1997;47(4):1179-87.
245. Dolzani L, Tonin E, Lagatolla C, Prandin L, Monti-Bragadin C. Identification of *Acinetobacter* isolates in the *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* complex by restriction analysis of the 16S-23S rRNA intergenic-spacer sequences. *J Clin Microbiol.* mai 1995;33(5):1108.
246. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mars 2006;42(5):692-9.
247. Smith MG, Etages SGD, Snyder M. Microbial Synergy via an Ethanol-Triggered Pathway. *Mol Cell Biol.* mai 2004;24(9):3874.
248. Villar M, Cano ME, Gato E, Garnacho-Montero J, Cisneros JM, Alegría CR de, et al. Epidemiologic and Clinical Impact of *Acinetobacter baumannii* Colonization and Infection: A Reappraisal. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. juill 2014 [cité 8 janv 2022];93(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC4602455/>
249. Spellberg B, Bonomo RA. The Deadly Impact of Extreme Drug Resistance in *Acinetobacter baumannii**. *Crit Care Med.* mai 2014;42(5):1289.
250. The prevention of biofilm colonization by multidrug-resistant pathogens that cause ventilator-associated pneumonia with antimicrobial-coated endotracheal tubes - ScienceDirect [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014296121001570X?via%3Dihub>
251. Joly-Guillou M-L. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect.* 1 nov 2005;11(11):868-73.
252. Davis KA, Moran KA, McAllister CK, Gray PJ. Multidrug-Resistant *Acinetobacter* Extremity Infections in Soldiers. *Emerg Infect Dis.* août 2005;11(8):1218.
253. Dexter C, Murray GL, Paulsen IT, Peleg AY. Community-acquired *Acinetobacter baumannii*: clinical characteristics, epidemiology and pathogenesis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* mai 2015;13(5):567-73.
254. Charnot-Katsikas A, Dorafshar AH, Aycock JK, David MZ, Weber SG, Frank KM. Two Cases of Necrotizing Fasciitis Due to *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol.* janv 2009;47(1):258.
255. Lomaestro BM, Drusano GL. Pharmacodynamic Evaluation of Extending the Administration Time of Meropenem using a Monte Carlo Simulation. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2005;49(1):461.
256. Ni W, Han Y, Zhao J, Wei C, Cui J, Wang R, et al. Tigecycline treatment experience against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 1 févr 2016;47(2):107-16.
257. Minocycline: An Old Drug for a New Bug: Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: https://academic.oup.com/cid/article/59/suppl_6/S365/386111

258. Flamm RK, Castanheira M, Streit JM, Jones RN. Minocycline activity tested against *Acinetobacter baumannii* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Burkholderia cepacia* species complex isolates from a global surveillance program (2013). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1 juill 2016;85(3):352-5.
259. Molecular Mechanisms of Sulbactam Antibacterial Activity and Resistance Determinants in *Acinetobacter baumannii* - PMC [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC4325763/>
260. Adnan S, Paterson DL, Lipman J, Roberts JA. Ampicillin/sulbactam: Its potential use in treating infections in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 1 nov 2013;42(5):384-9.
261. Confronting multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a review - ScienceDirect [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857910004619?via%3Dihub>
262. Linden PK, Paterson DL. Parenteral and Inhaled Colistin for Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1 sept 2006;43(Supplement_2):S89-94.
263. Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother*. 1 juill 2012;67(7):1607-15.
264. Zusman O, Avni T, Leibovici L, Adler A, Friberg L, Stergiopoulou T, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of In Vitro Synergy of Polymyxins and Carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. oct 2013;57(10):5104.
265. Fernández-Cuenca F, Martínez-Martínez L, Conejo MC, Ayala JA, Perea EJ, Pascual A. Relationship between β -lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 1 mars 2003;51(3):565-74.
266. Global Challenge of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* - PMC [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC2043292/>
267. Hujer KM, Hujer AM, Endimiani A, Thomson JM, Adams MD, Goglin K, et al. Rapid Determination of Quinolone Resistance in *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol*. mai 2009;47(5):1436.
268. Vila J, Ruiz J, Goñi P, Jimenez de Anta T. Quinolone-resistance mutations in the topoisomerase IV parC gene of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. juin 1997;39(6):757-62.
269. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen - PMC [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC2493088/>
270. Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii* | Journal of Antimicrobial Chemotherapy | Oxford Academic [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jac/article/59/6/1210/711566>
271. Comparative Genome Sequence Analysis of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* - PMC [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC2593238/>

272. Chopra T, Marchaim D, Awali RA, Krishna A, Johnson P, Tansek R, et al. Epidemiology of Bloodstream Infections Caused by *Acinetobacter baumannii* and Impact of Drug Resistance to both Carbapenems and Ampicillin-Sulbactam on Clinical Outcomes. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2013;57(12):6270.
273. Pogue JM, Cohen DA, Marchaim D. Editorial Commentary: Polymyxin-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Urgent Action Needed. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mai 2015;60(9):1304.
274. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>
275. What is antibiotic resistance ? | BioMérieux, Antimicrobial Resistance [Internet]. ANTIMICROBIAL RESISTANCE. [cité 4 janv 2022]. Disponible sur: <https://amr.biomerieux.com/en/about-amr/what-is-antibiotic-resistance/>
276. Koebnik R, Locher KP, Van Gelder P. Structure and function of bacterial outer membrane proteins: barrels in a nutshell. *Mol Microbiol.* 2000;37(2):239-53.
277. Nakae T. Identification of the outer membrane protein of *E.coli* that produces transmembrane channels in reconstituted vesicle membranes. *Biochem Biophys Res Commun.* 9 août 1976;71(3):877-84.
278. Multiple facets of bacterial porins - Achouak - 2001 - FEMS Microbiology Letters - Wiley Online Library [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1574-6968.2001.tb10642.x?sid=nlm%3Apubmed>
279. Van Gelder P, Saint N, Phale P, Eppens EF, Prilipov A, van Boxtel R, et al. Voltage sensing in the PhoE and OmpF outer membrane porins of *Escherichia coli*: role of charged residues. *J Mol Biol.* 20 juin 1997;269(4):468-72.
280. Fernández L, Hancock REW. Adaptive and Mutational Resistance: Role of Porins and Efflux Pumps in Drug Resistance. *Clin Microbiol Rev.* oct 2012;25(4):661.
281. Doumith M, Ellington MJ, Livermore DM, Woodford N. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK. *J Antimicrob Chemother.* 1 avr 2009;63(4):659-67.
282. Citeseer - Full Text PDF [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.516.2812&rep=rep1&type=pdf>
283. Kamoshida G, Akaji T, Takemoto N, Suzuki Y, Sato Y, Kai D, et al. Lipopolysaccharide-Deficient *Acinetobacter baumannii* Due to Colistin Resistance Is Killed by Neutrophil-Produced Lysozyme. *Front Microbiol.* 2020;11:573.
284. Monteiro H, Faciola A. Ruminal acidosis, bacterial changes, and lipopolysaccharides. *J Anim Sci.* 6 août 2020;98.
285. Outbreak of Meropenem-Resistant *Serratia marcescens* Mediated by Chromosomal AmpC β -Lactamase Overproduction and Outer Membrane Protein Loss [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/ppmc/articles/PMC2981282/>

286. Paulsen IT, Sliwinski MK, Saier MH. Microbial genome analyses: global comparisons of transport capabilities based on phylogenies, bioenergetics and substrate specificities¹¹ Edited by G. Von Heijne. *J Mol Biol.* 6 avr 1998;277(3):573-92.
287. Cattoir V. Pompes d'efflux et résistance aux antibiotiques chez les bactéries. *Pathol Biol.* 1 déc 2004;52(10):607-16.
288. Thanassi DG, Cheng LW, Nikaido H. Active efflux of bile salts by *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* avr 1997;179(8):2512.
289. Lamarche MG, Déziel E. MexEF-OprN Efflux Pump Exports the *Pseudomonas* Quinolone Signal (PQS) Precursor HHQ (4-hydroxy-2-heptylquinoline). *PLoS ONE* [Internet]. 2011 [cité 6 janv 2022];6(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC3177830/>
290. Vettoretti L, Plésiat P, Muller C, Garch FE, Phan G, Attrée I, et al. Efflux Unbalance in *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Cystic Fibrosis Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2009;53(5):1987.
291. Sánchez P, Linares JF, Ruiz-Díez B, Campanario E, Navas A, Baquero F, et al. Fitness of in vitro selected *Pseudomonas aeruginosa* nalB and nfxB multidrug resistant mutants. *J Antimicrob Chemother.* nov 2002;50(5):657-64.
292. Fraud S, Campigotto AJ, Chen Z, Poole K. MexCD-OprJ multidrug efflux system of *Pseudomonas aeruginosa*: involvement in chlorhexidine resistance and induction by membrane-damaging agents dependent upon the AlgU stress response sigma factor. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 déc 2008;52(12):4478-82.
293. Dumont E, Vergalli J, Conraux L, Taillier C, Vassort A, Pajovic J, et al. Antibiotics and efflux: combined spectrofluorimetry and mass spectrometry to evaluate the involvement of concentration and efflux activity in antibiotic intracellular accumulation. *J Antimicrob Chemother.* 1 janv 2019;74(1):58-65.
294. Holden ER, Webber MA. MarA, RamA, and SoxS as Mediators of the Stress Response: Survival at a Cost. *Front Microbiol* [Internet]. 2020 [cité 6 janv 2022];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7216687/>
295. Mechanisms of envelope permeability and antibiotic influx and efflux in Gram-negative bacteria | *Nature Microbiology* [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nmicrobiol20171>
296. Chopra I, Roberts M. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* juin 2001;65(2):232.
297. Grkovic S, Brown MH, Skurray RA. Regulation of Bacterial Drug Export Systems. *Microbiol Mol Biol Rev.* déc 2002;66(4):671.
298. Davin-Regli A, Pages J-M, Ferrand A. Clinical Status of Efflux Resistance Mechanisms in Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics* [Internet]. sept 2021 [cité 6 janv 2022];10(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC8467137/>
299. beta-lactamases 1 [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/mecanisme/bla/generalites.html>

300. Organic Chemistry II: Beta-Lactamase [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://mckenzieyoungche342.blogspot.com/2013/03/beta-lactamase.html>
301. Kakoullis L, Papachristodoulou E, Chra P, Panos G. Mechanisms of Antibiotic Resistance in Important Gram-Positive and Gram-Negative Pathogens and Novel Antibiotic Solutions. *Antibiotics* [Internet]. avr 2021 [cité 6 janv 2022];10(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC8069106/>
302. Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton EC, Colenso CK, Hirvonen VHA, Takebayashi Y, et al. β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *J Mol Biol.* 23 août 2019;431(18):3472.
303. Medeiros AA. Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* janv 1997;24 Suppl 1:S19-45.
304. Murray BE, Mederski-Samaroj B. Transferable beta-lactamase. A new mechanism for in vitro penicillin resistance in *Streptococcus faecalis*. *J Clin Invest.* sept 1983;72(3):1168.
305. Zárata SG, De la Cruz Claire ML, Benito-Arenas R, Revuelta J, Santana AG, Bastida A. Overcoming Aminoglycoside Enzymatic Resistance: Design of Novel Antibiotics and Inhibitors. *Molecules.* févr 2018;23(2):284.
306. Labby KJ, Garneau-Tsodikova S. Strategies to overcome the action of aminoglycoside-modifying enzymes for treating resistant bacterial infections. *Future Med Chem* [Internet]. juill 2013 [cité 6 janv 2022];5(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC3819198/>
307. Cox G, Stogios PJ, Savchenko A, Wright GD. Structural and Molecular Basis for Resistance to Aminoglycoside Antibiotics by the Adenylyltransferase ANT(2'')-Ia. *mBio* [Internet]. févr 2015 [cité 6 janv 2022];6(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC4313920/>
308. Chaussade H, Sunder S, Bernard L, Coloby P, Guy L, Karsenty G, et al. Les médicaments antibiotiques en urologie. *Prog En Urol.* 1 nov 2013;23(15):1327-41.
309. Yoshida H, Bogaki M, Nakamura M, Nakamura S. Quinolone resistance-determining region in the DNA gyrase *gyrA* gene of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 1990;34(6):1271-2.
310. Krause KM, Serio AW, Kane TR, Connolly LE. Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. juin 2016 [cité 6 janv 2022];6(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC4888811/>
311. Schnappinger D, Hillen W. Tetracyclines: antibiotic action, uptake, and resistance mechanisms. *Arch Microbiol.* 1 juin 1996;165(6):359-69.
312. Vancomycin Resistance in Gram-Positive Cocci | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: https://academic.oup.com/cid/article/42/Supplement_1/S25/275393
313. *bmr_raisin_2015.pdf* [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: http://www.cpias-auvergnerhonealpes.fr/Reseaux/BMR/Resultats/bmr_raisin_2015.pdf

314. SPF. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé : Réseau BMR-Raisin, France, Résultats 2017 [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-reseau-bmr-raisin-france-resultats-2017>
315. SPF. Bactéries multirésistantes en établissements de santé en 2018 Mission nationale Spares, novembre 2019. Données 2018 du réseau BMR-Raisin [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/bacteries-multiresistantes-en-etablissements-de-sante-en-2018-mission-nationale-spares-novembre-2019.-donnees-2018-du-reseau-bmr-raisin>
316. SPARES [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.cpias-grand-est.fr/index.php/secteur-sanitaire/missions-nationales/spares/>
317. SURVEILLANCE DE LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES ET DES RÉSISTANCES BACTÉRIENNES EN ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ Mission Spares. Résultats préliminaires 2019 [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: http://www.cpias-grand-est.fr/wp-content/uploads/2020/11/SYNTHESE_SPARES_vf.pdf
318. SPF. Consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes en établissement de santé. Données Spares 2020 [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/consommation-d-antibiotiques-et-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante.-donnees-spares-2020>
319. Drugeon HB. La colonisation par SARM: Un effet secondaire de l'utilisation des antibiotiques. médecine/sciences. août 2008;24:18-23.
320. SPF. Caractéristiques et évolution des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) isolées en France, 2012-2020 [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/caracteristiques-et-evolution-des-souches-d-enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-epc-isolees-en-france-2012-2020>
321. SPF. Bilan 2001-2017 des signalements externes d'infections nosocomiales. Part des signalements impliquant une bactérie multirésistante, hautement résistante-émergente ou un Clostridium difficile [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/bilan-2001-2017-des-signalements-externes-d-infections-nosocomiales.-part-des-signalements-impliquant-une-bacterie-multiresistante-hautement-resis>
322. SPF. Caractéristiques et évolution des souches cliniques d'entérocoques résistants aux glycopeptides et/ou au linézolide isolées en France, 2006-2020 [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/caracteristiques-et-evolution-des-souches-cliniques-d-enterocoques-resistants-aux-glycopeptides-et-ou-au-linezolid-isolees-en-france-2006-2020>
323. SPF. Consommation d'antibiotiques dans les établissements de santé français, Réseau ATB-Raisin, 2008-2010. Numéro thématique. Surveillance de la consommation et de la résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/consommation-d-antibiotiques-dans-les-etablissements-de-sante-francais-reseau-atb-raisin-2008-2010.-numero-thematique.-surveillance-de...>

324. SPF. Surveillance de la consommation des antibiotiques. Réseau ATB Raisin. Résultats 2012 [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques.-reseau-atb-raisin.-resultats-2012>
325. SPF. Surveillance de la consommation des antibiotiques - Réseau ATB Raisin - Résultats 2013 [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-reseau-atb-raisin-resultats-2013>
326. SPF. Surveillance de la consommation des antibiotiques - Réseau ATB-Raisin. Résultats 2014 [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-reseau-atb-raisin.-resultats-2014>
327. SPF. Surveillance de la consommation des antibiotiques. Réseau ATB-Raisin. Résultats 2015 [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques.-reseau-atb-raisin.-resultats-2015>
328. SPF. Surveillance de la consommation des antibiotiques : Réseau ATB-Raisin. Résultats 2016 [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-reseau-atb-raisin.-resultats-2016>
329. SPF. Surveillance de la consommation des antibiotiques : Réseau ATB-Raisin, France. Résultats 2017 [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-reseau-atb-raisin-france.-resultats-2017>
330. SPF. Surveillance de l'antibiorésistance en établissement de santé, résultats 2018. Partie 1 - Consommation d'antibiotiques [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-l-antibioresistance-en-etablissement-de-sante-resultats-2018.-partie-1-consommation-d-antibiotiques>
331. SPF. Surveillance de la consommation des antibiotiques. Réseau ATB Raisin. Résultats 2011 [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques.-reseau-atb-raisin.-resultats-2011>
332. COVID19 et antibiothérapie : les recommandations du HCSP [Internet]. VIDAL. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/25108-covid-19-et-antibiotherapie-les-recommandations-du-hcsp.html>
333. Liste des antibiotiques critiques - Actualisation 2015. 2016;14.
334. SPF. Antibiotiques et résistance bactérienne : une menace mondiale, des conséquences individuelles [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur:

<https://www.santepubliquefrance.fr/import/antibiotiques-et-resistance-bacterienne-une-menace-mondiale-des-consequences-individuelles>

335. One Health | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/one-health>
336. SPF. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : une infection évitée, c'est un antibiotique préservé ! [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/consommation-d-antibiotiques-et-resistance-aux-antibiotiques-en-france-une-infection-evitee-c-est-un-antibiotique-preserve>
337. 1 ère RÉUNION DU COMITÉ INTERMINISTÉRIEL POUR LA SANTÉ MAÎTRISER LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX ANTIBIOTIQUES (comité interministériel pour la santé 2016) [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_antibioresistance_nov_2016.pdf
338. DGOS. Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins - PROPIAS [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2022 [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/programme-national-d-actions-de-prevention-des-infections-associees-aux-soins/article/programme-national-d-actions-de-prevention-des-infections-associees-aux-soins>
339. Le plan Écoantibio 2 (2017-2022) [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-2-2017-2022>
340. SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé B/ 12 (CIP : 34009 379 930 5 0) (Avis commission de transparence HAS) [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12645_SELEXID_Ins_Avis1_%20CT%2012645.pdf
341. Les nouveaux antibiotiques ciblant les bactéries multirésistantes [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/27387-les-nouveaux-antibiotiques-ciblent-les-bacteries-multiresistantes.html>
342. Acide clavulanique : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/acide-clavulanique-4375.html>
343. A resurgence of β -lactamase inhibitor combinations effective against multidrug-resistant Gram-negative pathogens - ScienceDirect [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857915003180?via%3Dihub>
344. In vitro activity of the β -lactamase inhibitor NXL104 against KPC-2 carbapenemase and Enterobacteriaceae expressing KPC carbapenemases | Journal of Antimicrobial Chemotherapy | Oxford Academic [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jac/article/64/2/326/716328>
345. NAKATANI H, HANAI K, UEHARA Y, HIROMI K. Temperature-jump Studies on Benzeneboronic Acid-Serine Protease Interactions: Subtilisin and α -Chymotrypsin1. J Biochem (Tokyo). 1 avr 1975;77(4):905-8.

346. Roll DM, Yang Y, Wildey MJ, Bush K, Lee MD. Inhibition of metallo- β -lactamases by pyridine monothiocarboxylic acid analogs. *J Antibiot (Tokyo)*. mai 2010;63(5):255-7.
347. Pak SG, Nikitin EV. [Status of the processes of free-radical oxidation and the antioxidation system in patients with a severe course of hepatitis B]. *Klin Med (Mosk)*. 1 sept 1991;69(9):54-7.
348. Sader HS, Rhomberg PR, Farrell DJ, Jones RN. Antimicrobial Activity of CXA-101, a Novel Cephalosporin Tested in Combination with Tazobactam against Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Bacteroides fragilis* Strains Having Various Resistance Phenotypes. *Antimicrob Agents Chemother*. mai 2011;55(5):2390.
349. Estabrook M, Bussell B, Clugston SL, Bush K. In Vitro Activity of Ceftolozane-Tazobactam as Determined by Broth Dilution and Agar Diffusion Assays against Recent U.S. *Escherichia coli* Isolates from 2010 to 2011 Carrying CTX-M-Type Extended-Spectrum β -Lactamases. *J Clin Microbiol*. 1 nov 2014;52(11):4049-52.
350. Zhanel GG, Lawson CD, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagacé-Wiens PRS, et al. Ceftazidime-Avibactam: a Novel Cephalosporin/ β -lactamase Inhibitor Combination. *Drugs*. 1 févr 2013;73(2):159-77.
351. Shields RK, Clancy CJ, Hao B, Chen L, Press EG, Iovine NM, et al. Effects of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase Subtypes, Extended-Spectrum β -Lactamases, and Porin Mutations on the *In Vitro* Activity of Ceftazidime-Avibactam against Carbapenem-Resistant *K. pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. sept 2015;59(9):5793-7.
352. The challenge of intracellular antibiotic accumulation, a function of fluoroquinolone influx versus bacterial efflux - PMC [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7189378/>
353. Nikaido H, Pagès J-M. Broad Specificity Efflux pumps and Their Role in Multidrug Resistance of Gram Negative Bacteria. *FEMS Microbiol Rev*. mars 2012;36(2):340.
354. Lôme V, Brunel J-M, Pagès J-M, Bolla J-M. Multiparametric Profiling for Identification of Chemosensitizers against Gram-Negative Bacteria. *Front Microbiol* [Internet]. 2018 [cité 6 janv 2022];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC5845390/>
355. Krylov VN, Bourkaltseva MV, Pleteneva EA. Bacteriophage's Dualism in Therapy. *Trends Microbiol*. juill 2019;27(7):566-7.
356. Bactériophage [Internet]. Wikipédia. 2021 [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bact%C3%A9riophage&oldid=189212633>
357. 2021 - Avis relatif à l'évaluabilité de la future stratég.pdf.
358. Avis relatif à l'évaluabilité de la future stratégie 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance. 2021;26.
359. CoviPrev : une enquête pour suivre l'évolution des comportements et de la santé mentale pendant l'épidémie de COVID-19 [Internet]. [cité 5 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/coviprev-une-enquête-pour-suivre-l'évolution-des-comportements-et-de-la-sante-mentale-pendant-l-epidemie-de-covid-19>

360. enp_2006_guide.pdf [Internet]. [cité 4 janv 2022]. Disponible sur: http://www.cpias-auvergnerhonealpes.fr/Prevalence/ENP_2006/enp_2006_guide.pdf
361. Fiche technique protocole BMR CH Aubagne.
362. Fiche technique protocole BHRe CH Aubagne.

ANNEXES :

ANNEXE 1 : Exemple de fiche patient lors de l'ENP de 2006 (360)

Prév. 2006



CCIN Est
CCIN Ouest
CCIN Paris-Nord
CCIN Sud-Est
CCIN Sud-Ouest



Réseau d'Alerte,
d'Investigation et de
Surveillance des
Infections Nosocomiales

Etiquette
du patient

Enquête Nationale de Prévalence
des Infections Nosocomiales 2006

FICHE PATIENT – Page 1

Code de l'établissement :

--	--	--	--	--

N° de fiche :

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

N° de fiche

SERVICE

Date de l'enquête :

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Code du service : *usage interne à l'établissement*

--	--

PATIENT

Spécialité :

--	--	--	--	--	--	--	--

Date de naissance :

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Sexe* : 1. Masculin 2. Féminin

--

Date d'entrée dans l'établissement :

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Indice de gravité MacCabe* : 0. MAC 0 1. MAC 1 2. MAC 2

--

Immuno-dépression* : 1. OUI 0. NON

--

Intervention chirurgicale* : 1. OUI (dans les 30 derniers jours) 0. NON

--

DISPOSITIFS INVASIFS

• Cathéters vasculaires [un ou plusieurs] : 1. OUI 0. NON

--

Si OUI, mentionner chaque molécule (DCI ou spécialité)

- périphérique veineux : 1. OUI 0. NON

--

- périphérique artériel : 1. OUI 0. NON

--

- périphérique sous-cutané : 1. OUI 0. NON

--

- central veineux : 1. OUI 0. NON

--

- central artériel : 1. OUI 0. NON

--

• Intubation/trachéotomie : 1. OUI 0. NON

--

• Sonde urinaire : 1. Ce jour 2. Dans les 7 derniers jours 0. NON

--

ANTI-INFECTIEUX

• Traitement anti-infectieux (le jour de l'enquête) : 1. OUI 0. NON

--

Si OUI, mentionner chaque molécule (DCI ou spécialité)

et préciser en regard son indication* :

1. Curatif pour infection communautaire

Molécule(s) / Indication

--	--

2. Curatif pour infection nosocomiale

--	--

3. Antibioprophylaxie chirurgicale

--	--

4. Prophylaxie des infections opportunistes

--	--

5. Indications multiples

--	--

--	--

INFECTION NOSOCOMIALE

Infection nosocomiale (le jour de l'enquête) : 1. OUI 0. NON

--

Si OUI, remplir la page 2 de ce questionnaire

* En cas de donnée inconnue, coder « 9 »

La loi N° 73-14 du 16 janvier 1978 relative à l'information, aux fichiers et aux libertés, garantit aux personnes physiques concernées un droit d'accès et de rectification pour les données les concernant. Ce droit d'accès pour la présente enquête peut être exercé par l'intermédiaire de tout médecin exerçant dans ce service auprès du président du Comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) de cet établissement, auprès du Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN) pour la base de données interrégionale, ou auprès de l'Institut de Veille Sanitaire pour la base de données nationale.

Prév. 2006



Cclin Est
Cclin Ouest
Cclin Paris-Nord
Cclin Sud-Est
Cclin Sud-Ouest



Réseau d'Alerte,
d'Investigation et de
Surveillance des
Infections Nosocomiales

Enquête Nationale de Prévalence des Infections Nosocomiales 2006

FICHE PATIENT – Page 2

INFECTION NOSOCOMIALE n°1	
• Siège de l'infection	<input type="text"/>
• Origine de l'infection: 1. Acquis dans l'établissement 2. Acquis dans un autre établissement	<input type="checkbox"/>
• Date du diagnostic	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 2 0 0 6
• Micro-organisme n°1	<input type="text"/>
Sensibilité*	<input type="checkbox"/>
• Micro-organisme n°2	<input type="text"/>
Sensibilité*	<input type="checkbox"/>
INFECTION NOSOCOMIALE n°2	
• Siège de l'infection	<input type="text"/>
• Origine de l'infection: 1. Acquis dans l'établissement 2. Acquis dans un autre établissement	<input type="checkbox"/>
• Date du diagnostic	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 2 0 0 6
• Micro-organisme n°1	<input type="text"/>
Sensibilité*	<input type="checkbox"/>
• Micro-organisme n°2	<input type="text"/>
Sensibilité*	<input type="checkbox"/>
INFECTION NOSOCOMIALE n°3	
• Siège de l'infection	<input type="text"/>
• Origine de l'infection: 1. Acquis dans l'établissement 2. Acquis dans un autre établissement	<input type="checkbox"/>
• Date du diagnostic	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 2 0 0 6
• Micro-organisme n°1	<input type="text"/>
Sensibilité*	<input type="checkbox"/>
• Micro-organisme n°2	<input type="text"/>
Sensibilité*	<input type="checkbox"/>

* En cas de donnée inconnue, coder « 9 »

La loi N° 73-14 du 16 janvier 1978 relative à l'information, aux fichiers et aux libertés, garantit aux personnes physiques concernées un droit d'accès et de rectification pour les données les concernant. Ce droit d'accès pour la présente enquête peut être exercé par l'intermédiaire de tout médecin exerçant dans ce service auprès du président du Comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) de cet établissement, auprès du Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN) pour la base de données interrégionale, ou auprès de l'Institut de Veille Sanitaire pour la base de données nationale.

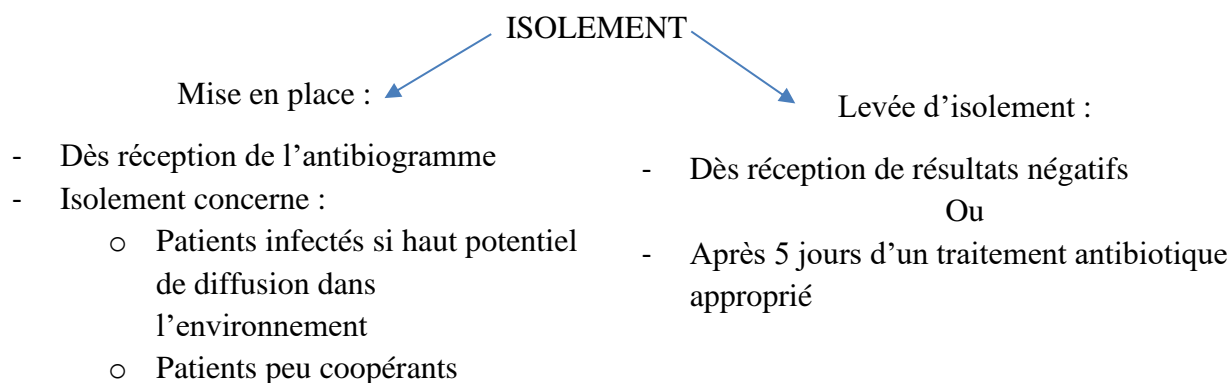
ANNEXE 2 : Conduite à tenir si IAS par BMR

Les Bactéries Multi Résistantes comprennent les *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM), les Entérobactéries productrices de β -Lactamases à Spectre Elargi (E-BLSE), les *Acinetobacter spp.* producteurs de BLSE ou ayant une céphalosporinase de haut niveau et les *P. aeruginosa* résistants ou de résistance intermédiaire à la ceftazidime ou résistants à l'imipénème.

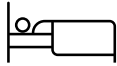




Ces BMRs associent plusieurs mécanismes de résistance à plusieurs classes d'antibiotiques réduisant les possibilités de traitement de ces souches.

Conduite à tenir si IAS à BMRs

- Mise en place des précautions standards (PS)
- Mise en place des précautions complémentaires contact spécifique



(361)

<p>Isolement</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - Chambre seul
<p>Hygiène des mains</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - SHA en entrant dans la chambre - SHA après tout contact avec le patient ou son environnement - SHA après être sorti de la chambre
<p>Equipement de protection individuelle (EPI)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - Tablier plastique à usage unique si soin souillant <ul style="list-style-type: none"> ○ A jeter en DASRI avant de quitter la chambre
<p>Linge et Déchets</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - Déchets : selon PS - Linge : Sac individualisé dans la chambre et sac hydrosoluble <ul style="list-style-type: none"> ○ Fermer avant la sortie de la chambre ○ Evacuation quotidienne
<p>Entretien des locaux</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - Entretien usuel en dernier

ANNEXE 3 : Conduite à tenir si IAS à BHRe

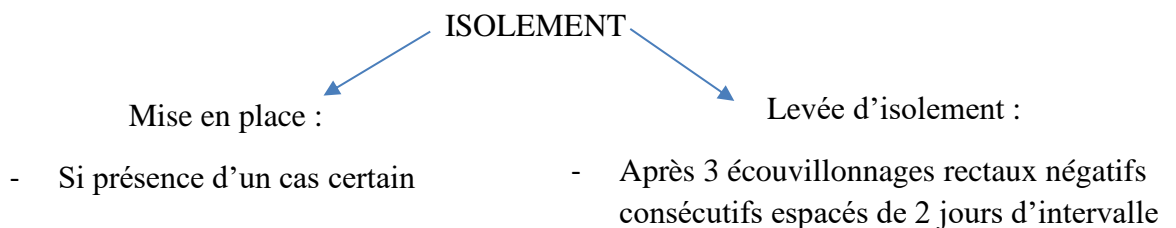
Les Bactéries Hautement Résistantes comprennent les Entérocoques résistants aux Glycopeptides (ERG), les entérobactéries Productrices de Carbapenemase (EPC) et les Entérobactéries Résistantes à la Colistine

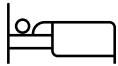





Ces BHRes sont définies comme :

- Des bactéries commensales du tubes digestifs
- Résistantes à de nombreuses classes d'antibiotiques
- Avec des mécanismes de résistances transférables entre souches bactériennes
- Émergentes soit n'ayant diffusé en France que de façon sporadique ou de façon épidémique limité

Conduite à tenir si IAS à BHRe

- Mise en place des précautions standards (PS)
- Mise en place des précautions complémentaires contact spécifique



<p>Isolement</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - Chambre seul ou cohorting
<p>Hygiène des mains</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - SHA en entrant dans la chambre - SHA après tout contact avec le patient ou son environnement - SHA après être sorti de la chambre
<p>Equipement de protection individuelle (EPI)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - Port de gant - Surblouse à manches longues : <ul style="list-style-type: none"> o A l'entrée et à retirer avant de sortir o Jeter en DASRI (Déchets d'activités de soins à risque infectieux) - Tablier plastique à usage unique si soin souillant <ul style="list-style-type: none"> o A jeter en DASRI avant de quitter la chambre
<p>Linge et Déchets</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - Déchets : selon PS - Linge : Sac individualisé dans la chambre et sac hydrosoluble <ul style="list-style-type: none"> o Fermer avant la sortie de la chambre o Evacuation quotidienne
<p>Entretien des locaux</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - Entretien usuel en dernier
<p>Particularités</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - Signalement obligatoire sur e-sin - Contacter l'EOH

(362)

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.