



**HAL**  
open science

# Infections nosocomiales et résistance aux antibiotiques chez les bacilles à GRAM négatifs : étude de cohorte multicentrique dans les hôpitaux libanais

Roula Matta

► **To cite this version:**

Roula Matta. Infections nosocomiales et résistance aux antibiotiques chez les bacilles à GRAM négatifs : étude de cohorte multicentrique dans les hôpitaux libanais. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2023. Français. NNT : 2023BORD0485 . tel-04498032

**HAL Id: tel-04498032**

**<https://theses.hal.science/tel-04498032v1>**

Submitted on 11 Mar 2024

**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.

THÈSE PRÉSENTÉE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR DE**

**L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

SOCIÉTÉS, POLITIQUE, SANTÉ PUBLIQUE

Santé publique, Option Epidémiologie

Par Roula MATTA

**Infections nosocomiales et résistance aux antibiotiques chez les bacilles à GRAM négatif : Etude de cohorte multicentrique dans les hôpitaux Libanais**

Sous la direction de : Anne-Marie ROGUES  
(co-directrice : Pascale SALAMEH)

Soutenue le 21 Décembre 2023

Membres du jury :

Mme. ROGUES, Anne-Marie	Université de Bordeaux	Directrice de thèse
Mme. SALAMEH, Pascale	Université Libanaise	Co-directrice de thèse
M. ABI HANNA, Pierre	Lebanese American University	Rapporteur
M. ZAHAR, Jean- Ralph	Université Paris Sorbonne Nord	Rapporteur
Mme. BERRI, Fadwa	Université Libanaise	Examineur
Mme. DUBOIS, Véronique	Université de Bordeaux	Examineur
Mme. KHOURY HANNA, Hiam	Université Saint Esprit	Examineur
M. SALMI, Louis-Rachid	Université de Bordeaux	Président

# Titre : Infections nosocomiales et résistance aux antibiotiques chez les bacilles à GRAM négatif : Etude de cohorte multicentrique dans les hôpitaux Libanais

## RESUME

Les infections nosocomiales et la résistance bactérienne aux antibiotiques sont répandues au niveau mondial avec une prévalence plus élevée dans les pays en développement aux ressources limitées dont le Liban. Au Liban, les données épidémiologiques sur la résistance chez les bactéries à Gram négatif aux antibiotiques de dernier recours dans les hôpitaux et sur les infections nosocomiales sont rares. **Objectifs** : Nous avons conduit trois travaux visant à répondre aux objectifs suivants : une première étude pour identifier et comparer les différentes bactéries identifiées dans les infections communautaires et les infections nosocomiales, en mettant l'accent sur les comorbidités et les facteurs sociodémographiques associés. Puis deux études ciblant la résistance aux antibiotiques de dernier recours chez les bacilles à Gram négatif afin d'en décrire l'épidémiologie et d'identifier les caractéristiques des patients associées à cette résistance. La mortalité chez les patients porteurs d'un bacille à Gram négatif résistant aux carbapénèmes a été analysée. **Méthodes**. Le premier travail a consisté en une étude de cohorte rétrospective, multicentrique, menée dans cinq hôpitaux. Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche standardisée (données démographiques : genre et âge, maladies sous-jacentes et type d'infection acquise). Les deux autres études ont reposé sur une étude de cohorte prospective à partir d'une base de données constituée dans neuf hôpitaux libanais entre 2016-2017 (caractéristiques des patients, variables liées à l'hospitalisation et variables liées aux caractéristiques de l'infection). Les données ont été collectées et traitées avec Statistical Package for the Social Sciences SPSS, version 24. Des régressions logistiques ont été utilisées pour définir le profil des patients pour chaque type de résistance (céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération-C3G, fluoroquinolones, aminosides, carbapénèmes) observées chez les bacilles à Gram négatif (entérobactériales, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*). Une analyse de sensibilité basée sur les résultats extrêmes des valeurs manquantes relatives à la sensibilité des bactéries a permis de prendre en compte les données manquantes et de fournir des résultats robustes.

**Résultats.** La première étude a montré l'importance des bacilles à Gram négatif résistants aux antibiotiques au sein des infections nosocomiales mais aussi des infections communautaires avec deux facteurs indépendants de l'acquisition d'une infection nosocomiale : âge avancé et état d'immunosuppression. Les deux autres études ont montré des pourcentages de résistances élevées chez les bacilles à Gram négatif ciblés et ont permis d'établir différents profils de patients pour chaque type de résistance.

Par exemple, pour *Escherichia coli*, la résistance aux C3G était associée à une admission antérieure à l'hôpital et à la présence d'une sonde urinaire. De la même façon, la résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatif était associée aux patients chirurgicaux, à la présence d'une sonde urinaire ainsi qu'à une infection pulmonaire ou du site opératoire. Concernant la mortalité globale, le modèle proportionnel de Cox a montré que la résistance aux carbapénèmes était associée à une différence significative en termes de survie hospitalière chez les patients porteurs de bacilles à Gram négatif non fermentants par rapport aux bactéries sensibles.

**Conclusions.** Nous avons rapporté la résistance aux antibiotiques de derniers recours chez les entérobactérales (*E. coli* et entérobactérales non- *E. coli*) et les bacilles à Gram négatif non fermentants identifiées dans des hôpitaux libanais où les données épidémiologiques sont rares. La description des profils de patients porteurs de ces souches bactériennes résistantes permettra aux cliniciens de prescrire une antibiothérapie probabiliste adaptée.

**Mots clés :** résistance aux antibiotiques, infections nosocomiales, céfotaxime, ciprofloxacine, gentamicine, imipénème, méropénème, bacilles à Gram négatif

# **Title: Hospital-acquired infections and antibiotic resistance in GRAM negative bacilli: study of a multicenter cohort in lebanese hospitals**

## **ABSTRACT**

Hospital-acquired infections and bacterial resistance to antibiotics are widespread worldwide, with a higher prevalence in developing countries with limited resources, including Lebanon. In Lebanon, epidemiological data on resistance among Gram-negative bacteria to antibiotics of last resort in hospitals and on nosocomial infections are scarce. **Aims:** We conducted three studies to meet the following objectives: a first study to identify and compare the different bacteria identified in community-acquired infections and nosocomial infections, focusing on associated co-morbidities and socio-demographic factors. This was followed by two studies targeting resistance to last-resort antibiotics in Gram-negative bacilli, in order to describe the epidemiology and identify patient characteristics associated with this resistance. Mortality in patients with Gram-negative bacilli resistant to carbapenems was analyzed. **Methods.** The first study was a retrospective, multicenter cohort study conducted in five hospitals. Data were collected using a standardized form (demographic data: gender and age, underlying diseases and type of acquired infection). The other two studies were based on a prospective cohort study using a database compiled in nine Lebanese hospitals between 2016 and 2017 (patient characteristics, variables related to hospitalization and variables related to the characteristics of the infection). Data were collected and processed using Statistical Package for the Social Sciences SPSS version 24. Logistic regressions were used to define the profile of patients for each type of resistance (3rd generation cephalosporins-3GC, fluoroquinolones, aminoglycosides, carbapenem) observed in Gram-negative bacilli (*Enterobacteria*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*). A sensitivity analysis based on the extreme results of the missing values for bacterial sensitivity was used to take account of the missing data and provide robust results. **Results.** The first study showed the importance of Gram-negative bacilli resistant to antibiotics in both hospital and community-acquired infections, with two independent factors in the acquisition of a nosocomial infection: advanced age and immunosuppression. The other two studies showed high percentages of resistance in the targeted Gram-negative bacilli and established different patient profiles for each type of resistance.

For example, in *Escherichia coli*, resistance to 3GC was associated with previous hospital admission and the presence of a urinary catheter. Similarly, resistance to carbapenems in Gram-negative bacilli was associated with surgical patients, the presence of a urinary catheter, and pulmonary or surgical site infection. In terms of overall mortality, the Cox proportional model showed that carbapenem resistance was associated with a significant difference in hospital survival in patients with non-fermenting gram-negative bacilli compared with susceptible bacteria.

**Conclusions.** We report on resistance to antibiotics of last resort in enterobacteria (*E. coli* and Non-*E. coli* enterobacterales) and non-fermenting Gram-negative bacilli identified in Lebanese hospitals, where epidemiological data are scarce. Describing the profiles of patients carrying these resistant bacterial strains will enable clinicians to prescribe appropriate probabilistic antibiotic therapy.

**Keywords:** antibiotic resistance, nosocomial infections, cefotaxime, ciprofloxacin, gentamicin, imipenem, meropenem, Gram-negative bacilli

**Bordeaux Population Health Research Center**

[UMR-S U1219 BPH 146 Rue Léo Saignat 11, 33076 Bordeaux, France]

## Remerciements

Arrivée au terme de cette thèse, il m'est particulièrement agréable d'exprimer ma gratitude et mes remerciements à tous ceux qui, par leur enseignement, leur soutien et leurs conseils, m'ont aidé à sa réalisation.

À notre jury de thèse,

Aux rapporteurs, Monsieur le Professeur Jean-Ralph ZAHAR et Monsieur le Professeur Pierre ABI HANNA Je vous remercie d'avoir accepté de lire cette thèse et d'en être rapporteurs. Vos commentaires vont enrichir mes réflexions présentes et futures.  
Je vous remercie pour le temps passé à la correction de ce document.

Aux examinateurs, Mesdames les Professeures Véronique DUBOIS, Fadwa BERRI, Hiam KHOURY HANNA, et Monsieur le Professeur Louis-Rachid SALMI.  
Soyez assurés de ma sincère gratitude et mes vifs remerciements.

Avec Professeur Anne-Marie ROGUES, ma directrice de thèse, où tout au long de ce travail, vous m'avez apporté une disponibilité, une écoute et une confiance. Vos connaissances, conseils et critiques constructifs m'ont permis de mener à bien ce travail. Je vous remercie pour l'ensemble de savoirs que vous m'avez transmis et pour vos qualités humaines associées La relation de confiance dont j'ai besoin pour m'exprimer pleinement promet de fructueuses collaborations futures.

Ma seconde professeur Pascale SALAMEH, ma codirectrice de thèse m'a accompagnée même avant mes études en master ; Vous m'avez enseignée les fondamentaux de la recherche. Vous avez transformé mon cerveau formaté pour l'exécution, en système autonome de réflexion. Vos domaines de compétences variés sont une source inépuisable d'informations polyvalentes et transversales. Je ne saurais comment vous démontrer toute ma reconnaissance.

L'Université de Bordeaux pour m'avoir permis de réaliser ce projet.

L'Université Libanaise (faculté de Santé Publique et Pharmacie) pour l'éducation et pour le travail qu'elle m'a accordée ; j'en serais à toujours reconnaissante.

Alors que j'arrive après 15 ans de ma carrière professionnelle, cette thèse m'a permis de côtoyer des professionnels exceptionnels dont chacun à sa façon a forgé un aspect de ma pensée scientifique. J'espère croiser de nombreux professionnels avec qui je partage le goût de la résistance aux antibiotiques....

## Dédicaces

Cette thèse est dédiée à mes parents...

Ma mère Laudy

Mon papa Faouzi bien que décédé l'année passée tu es toujours présent

Vous deux vous avez toujours compris ce que représente cet exercice pour moi dans toute sa dimension émotionnelle et psychologique. Sans votre amour, cette thèse n'aurait jamais vu le jour.

Cette thèse est aussi dédiée à ma sœur Kinda qui sans elle je ne suis rien, à mon neveu John... Tu es mon amour du ciel

A la famille MATTA, oncles, tantes, cousins et cousines et leurs enfants... la famille grandit... Que du BONHEUR

Je dédie cette thèse à l'âme de mon frère Elie, parti trop tôt quand je n'étais qu'un embryon d'adolescente

Je dédie cette thèse à Chadia, Sandrella, Dalal mes meilleures amies et partenaires du crime pour avoir été là lorsque j'avais besoin d'elles, pour les bons moments passés ensemble qui m'ont permis d'oublier momentanément le stress, la fatigue, l'angoisse... Vous avez toujours su comment me remonter le moral et me distraire

Alors que j'arrive après 15 ans de ma carrière professionnelle, je dédie cette thèse à tous les professionnels exceptionnels que j'ai côtoyés dont chacun à sa façon a forgé un aspect de ma pensée scientifique

Je souhaite aussi dédier ce travail à tous ceux qui auraient bien voulu... mais qui n'ont pas pu. Parce qu'ils ne savaient pas que c'était possible, parce que la famille passait avant le reste, parce que c'était trop tard, parce que financièrement c'était compliqué ... Ce travail est dédié à tous ceux qui n'ont pas eu de deuxième chance

L'aventure de la thèse s'arrête ici. Ces derniers mots ferment un chapitre de 6 ans de ma vie passée avec des hauts et des bas. J'ai passé ces années à étudier, à travailler, à prendre soin de mon père, la pandémie du COVID-19, ce virus qui a bouleversé le quotidien et les habitudes de chacun. Dès demain, une nouvelle aventure commencera mais je profite de ces dernières lignes pour remercier toutes les personnes que j'ai rencontrées durant cette thèse de loin ou de près.



## Liste des tableaux

Tableau 1. Facteurs de risque d'acquisition d'une infection associée aux soins liés à l'hôte .....	36
Tableau 2. Facteurs de risque d'acquisition d'une infection associée aux soins liés à l'environnement.....	37
Tableau 3. Facteurs de risque d'acquisition d'une Infection associée aux soins liés aux soins pratiques .....	38
Tableau 4. Bactéries identifiées dans le cadre d'infections nosocomiales et communautaires ..	50
Tableau 5. Bactéries résistantes identifiées dans le cadre d'infections nosocomiales et communautaires .....	51
Tableau 6. Régression logistique des caractéristiques des patients associés à une infection nosocomiale versus communautaire .....	52
Tableau 7. Description des hôpitaux participants dans l'étude .....	86
Tableau 8. Description des patients de la population étudiée.....	99
Tableau 9. Sensibilité d' <i>E. coli</i> et des entérobactérales non- <i>E. coli</i> aux antibiotiques cibles...	100
Tableau 10. Régression logistique et analyses de sensibilité des profils des patients porteurs d' <i>E. coli</i> résistants aux différents antibiotiques cibles et leurs combinaisons .....	102
Tableau 11. Pourcentage de résistance d' <i>E. coli</i> aux antibiotiques cibles dans les hôpitaux participants .....	103
Tableau 12. Régression logistique et analyses de sensibilité des profils des patients porteurs d'entérobactérales non- <i>E. coli</i> résistantes aux différents antibiotiques cibles et leurs combinaisons.....	105
Tableau 13. Pourcentage de résistance des entérobactérales non- <i>E. coli</i> aux antibiotiques cibles dans les différents hôpitaux inclus dans l'étude.....	105
Tableau 14. Caractéristiques des patients porteurs d'un bacille à Gram négatif résistants aux carbapénèmes stratifié sur chaque type.....	113
Tableau 15. Sensibilité des bacilles à Gram négatif aux carbapénèmes .....	114
Tableau 16. Délai moyen de découverte de la bactérie, service d'hospitalisation et résistance aux carbapénèmes .....	115
Tableau 17. Régression logistique et analyse de sensibilité des profils des patients porteurs de bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes .....	116
Tableau 18. Régression logistique et analyse de sensibilité des profils des patients porteurs d'entérobactérales résistants aux carbapénèmes .....	117

Tableau 19. Régression logistique et analyse de sensibilité des profils des patients porteurs de bacilles à Gram négatif non fermentants résistants aux carbapénèmes.....	118
Tableau 20. Profils de résistance chez les patients décédés.....	119
Tableau 21. Risques proportionnels de Cox de la mortalité globale liée aux caractéristiques des patients porteurs de bacilles à Gram négatif .....	122
Tableau 22. Risques proportionnels de Cox de la mortalité globale liée aux caractéristiques des patients porteurs d'entérobactérales .....	123
Tableau 23. Risques proportionnels de Cox de la mortalité globale liée aux caractéristiques des patients porteurs de bacilles à Gram négatif non fermentants.....	124

## Liste des figures

Figure 1. Dates essentielles dans l'histoire de la découverte des antibiotiques et du développement de la résistance.....	5
Figure 2. Illustration de la transmission croisée lors des soins .....	10
Figure 3. Principaux moteurs de la résistance aux antibiotiques dans les pays à revenu moyen ou faible .....	13
Figure 4. Mécanismes de résistance des $\beta$ -lactamines chez les entérobactérales .....	70
Figure 5. Différents mécanismes de résistance acquise aux fluoroquinolones .....	73
Figure 6. Mécanisme de résistance aux aminosides .....	74
Figure 7. Courbes de Kaplan – Meier de survie des patients porteurs de bacilles à Gram négatif résistant aux carbapénèmes .....	120

## Liste des annexes

Annexe 1. Les carbapénémases des différentes classes d'Amblar .....	161
Annexe 2. Revue de la littérature de l'épidémiologie des bacilles à Gram négatif aux antibiotiques cibles.....	164
Annexe 3. Analyse bivariée des caractéristiques des patients présentant des <i>E. coli</i> résistants aux antibiotiques cibles .....	173
Annexe 4. Analyses de sensibilité/ régressions logistiques avec prise en compte des bactéries non-testés d' <i>E. coli</i> résistants aux antibiotiques cibles .....	185
Annexe 5. Analyse bivariée des caractéristiques des patients présentant des entérobactérales non- <i>E. coli</i> résistants aux antibiotiques cibles .....	194
Annexe 6. Analyses de sensibilité/ régressions logistiques avec prise en compte des bactéries non-testés des entérobactérales non- <i>E. coli</i> résistant aux antibiotiques cibles.....	204
Annexe 7. Analyse bivariée des caractéristiques des patients porteurs des bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes.....	210
Annexe 8. Analyses de sensibilité/ régressions logistiques avec prise en compte des bactéries non-testés des bacilles à Gram négatif aux carbapénèmes .....	217

## Liste des principales abréviations

*A. baumannii* : *Acinetobacter baumannii*

ADN : Acide désoxyribonucléique

Amp C: Ampicillin resistant genes cephalosporinase

APVP : Années potentielles de vie perdues

ARN : Acide ribonucléique

AUBMC : American university of Beirut medical center

AVAI : Années de vie ajustées sur l'incapacité

AVI : Années vécues avec incapacité

BGN : Bacille à Gram négatif

*Bla* : Béta lactamase gene

*BLSE* : Béta-lactamase à spectre étendu

C3G : Céphalosporine de troisième Génération

*CTX-M* : Céfotaximase-Munich

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

DDJ : Dose définie journalière

EARS-Net : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

*E. coli*: *Escherichia coli*

GLASS: Global antimicrobial resistance and use surveillance system

HDF: Hôtel Dieu de France

IAS : Infection associée aux soins

IC : Infection communautaire

IN : Infection nosocomiale

ISO : Infection du site opératoire

IC<sub>95</sub> % : Intervalle de confiance à 95 %

*KPC* : *Klebsiella pneumoniae* carbapénèmase

MBL: métallo-β-lactamases

*NDM*: New Delhi metallo beta-lactamase

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

OMS : Organisation mondiale de la Santé

OR: Odds ratio

*OXA*: Oxacillinase

*P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*

PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

RR: Risque relatif

SGUMC: Saint Georges University medical center

*SHV* : sulfhydryl variable

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la mécilline

*TEM* : Temoneira

UE/EEE : Union européenne/Espace économique européen

USI : Unité de soins intensifs

*VIM* : Verona Integron-encoded Metallo-β-lactamase

## Table des matières

Résumé.....	ii
Abstract.....	iv
Remerciements.....	vi
Dédicaces.....	vii
Liste des tableaux .....	viii
Liste des figures.....	x
Liste des annexes.....	xi
Liste des abbréviations.....	xii
Chapitre 1. Introduction et contexte.....	1
1.1 Antibiotiques et résistances : généralités .....	3
1.1.1 Chronologie de la découverte des antibiotiques .....	3
1.1.2 Résistance aux antibiotiques.....	5
1.2 Consommations communautaires et hospitalières d'antibiotiques.....	6
1.2.1 Consommations d'antibiotiques à travers le monde.....	6
1.2.2 Consommations d'antibiotiques dans le secteur hospitalier au Liban .....	7
1.2.3 Consommations d'antibiotiques en communauté au Liban .....	8
1.3 Infections associées aux soins et résistance bactérienne .....	8
1.3.1 Définition des infections associées aux soins et historique.....	8
1.3.2 Transmission des bactéries lors des soins .....	9
1.3.3 Charge des infections associées aux soins .....	11
1.3.4 Charge de la mortalité due aux infections associées aux soins .....	12
1.4 Moteurs de la résistance dans les pays à revenu moyen ou faible.....	13
1.4.1 Voyages et déplacements de populations .....	14
1.4.2 Antibiotiques contrefaits .....	16
1.4.3 Résidus d'antibiotiques dans les effluents des hôpitaux .....	16
1.4.4 Réservoirs animaux et résistance aux antibiotiques .....	17
1.5 Conséquences de la résistance aux antibiotiques.....	18
1.5.1 Charge de la morbidité de la résistance aux antibiotiques.....	18
1.5.2 Charge de la mortalité due à la résistance aux antibiotiques .....	20
1.6 Coûts de la résistance aux antibiotiques .....	22
1.6.1 Coûts directs et indirects de la résistance .....	22

1.6.2	Coûts de santé liés à la résistance aux antibiotiques et aux infections associées aux soins au Liban .....	23
1.6.3	Les coûts économiques des infections urinaires dues à <i>E. coli</i> au Liban .....	24
Chapitre 2. Infections associées aux soins et résistance des principales bactéries identifiées ..		26
2.1	Données de la littérature et justification du travail .....	27
2.1.1	Prévalence des infections associées aux soins et principales bactéries identifiées .....	28
2.1.1.1	Données Européennes .....	28
2.1.1.2	Données des Etats- Unis .....	29
2.1.1.3	Données du Moyen-Orient.....	30
2.1.1.4	Données du Consortium international du contrôle des infections nosocomiales .....	31
2.1.2	Facteurs de risque des principales infections associées aux soins.....	32
2.1.2.1	Facteurs liés à l'hôte .....	32
2.1.2.2	Infections urinaires associées aux cathéters.....	33
2.1.2.3	Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique .....	34
2.1.2.4	Bactériémies liées aux cathéters centraux .....	34
2.1.2.5	Infections du site opératoire .....	35
2.1.3	Epidémiologie des infections associées aux soins au Liban .....	39
2.1.3.1	Epidémiologie des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique .....	40
2.1.3.2	Epidémiologie des infections du site opératoire .....	40
2.1.3.3	Epidémiologie des bactériémies liées aux cathéters centraux.....	41
2.1.3.4	Epidémiologie des infections nosocomiales au Liban.....	41
2.2	Travail de recherche : Epidémiologie et profil microbiologique des infections communautaires et nosocomiales .....	43
2.2.1	Introduction et objectif .....	45
2.2.2	Matériels et méthodes .....	47
2.2.3	Principaux résultats .....	49
2.2.4	Discussion.....	53
2.2.5	Conclusion .....	55
Chapitre 3. Résistance aux antibiotiques chez les bacilles à Gram négatif et profils des patients porteurs.....		65
3.1	Données de la littérature et justification du travail .....	66
3.1.1	Les bacilles à Gram négatif : entérobactérales et bacilles à Gram négatif non fermentants.....	67



3.1.1.1	Famille des entérobactérales .....	67
3.1.1.2	Bacilles à Gram négatif non fermentants .....	68
3.1.2	Les antibiotiques de dernier recours et la résistance des bacilles à Gram négatif .....	69
3.1.2.1	Les $\beta$ -lactamines.....	69
3.1.2.2	Les carbapénèmes .....	71
3.1.2.3	Les fluoroquinolones.....	73
3.1.2.4	Les aminosides.....	74
3.1.3	Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques chez les bacilles à Gram négatif .....	75
3.1.3.1	Rapport de l'Organisation mondiale de la santé.....	75
3.1.3.2	Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques en Europe.....	77
3.1.3.3	Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des pays du Levant .....	78
3.1.3.4	Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques au Liban .....	79
3.2	Travail de recherche : Epidémiologie et profils des patients porteurs de bacilles à Gram négatif résistants aux antibiotiques de dernier recours dans 9 hôpitaux libanais .....	84
3.2.1	Objectifs .....	85
3.2.2	Matériels et méthodes .....	86
3.2.2.1	Conception de l'étude .....	86
3.2.2.2	Bactéries ciblées et résistances étudiées.....	87
3.2.2.3	Constitution de la base de données .....	87
3.2.2.4	Méthodes d'identification des bactéries et de leurs résistances .....	89
3.2.2.5	Analyses statistiques .....	92
3.2.2.5.1	Analyses bivariées.....	92
3.2.2.6	Analyses multivariées .....	92
3.2.2.6.1	Régressions logistiques.....	92
3.2.2.6.2	Analyses de sensibilité .....	93
3.2.2.6.3	Régression proportionnelle de Cox.....	93
3.2.3	Épidémiologie et profil des patients porteurs d' <i>Escherichia coli</i> et autres entérobactérales résistantes aux antibiotiques de dernier recours : étude multicentrique dans neuf hôpitaux libanais.....	94
3.2.3.1	Introduction et objectif.....	96
3.2.3.2	Résultats.....	98
3.2.3.3	Discussion .....	106

3.2.4	Epidémiologie et profil des patients porteurs de bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes : étude multicentrique dans neuf hôpitaux libanais .....	109
3.2.4.1	Introduction.....	110
3.2.4.2	Résultats.....	112
3.2.4.3	Discussion .....	125
Chapitre 4. Discussion générale .....		129
4.1	Les biais méthodologiques.....	131
4.2	Perspectives .....	133
4.2.1	Perspectives de la recherche .....	133
4.2.2	Perspectives pratiques générales.....	134
4.3	Conclusion.....	135
Références bibliographiques .....		137

# Chapitre 1. Introduction et contexte



Dans ce premier chapitre, nous proposons une revue de la littérature sur l'histoire de la découverte des antibiotiques et les principaux moteurs de la résistance bactérienne aux antibiotiques, notamment la consommation des antibiotiques et l'acquisition de bactéries résistantes lors des soins. Nous discuterons ensuite des enjeux de santé publique liés à l'augmentation de la résistance bactérienne aux antibiotiques observées depuis plusieurs décennies.

## **1.1 Antibiotiques et résistances : généralités**

### **1.1.1 Chronologie de la découverte des antibiotiques**

Les microbes survivent sur Terre depuis plusieurs milliards d'années. Néanmoins, c'est en 1928 qu'ils ont apporté une contribution phénoménale à la santé et au bien-être de l'homme (1). Par un heureux hasard, Sir Alexander Fleming a ouvert l'ère des médicaments microbiens en découvrant qu'un composé produit par une moisissure était capable de tuer les bactéries (1). La moisissure, identifiée comme *Penicillium notatum*, produisait un agent actif, appelé pénicilline, qui tuait les colonies de *Staphylococcus sp.*

Le mot "antibiotique" a été utilisé pour la première fois en 1940 par Selman Waksman pour décrire toute molécule fabriquée par un microbe qui tue ou inhibe la croissance d'autres microorganismes (2, 3). En 1941, ce médicament miracle a été utilisé comme puissant composé antibactérien pendant la Seconde Guerre mondiale et a rapidement trouvé une application pratique dans la lutte contre les maladies infectieuses, y compris les infections humaines endémiques presque incurables (4). Par la suite, de nombreuses autres molécules antibiotiques résultant de l'évolution rapide de nouvelles classes thérapeutiques ont été découvertes (5, 6). Dès 1945, Sir Alexander Fleming, dans une interview accordée au New York Times, avertissait qu'une mauvaise utilisation d'un antibiotique pourrait entraîner la sélection de bactéries résistantes (7). Fleming avait compris que les traitements antibiotiques avaient deux conséquences : à court terme, combattre la croissance bactérienne mais, à long terme, accélérer l'évolution de la résistance aux antibiotiques.

Par la suite, différentes générations de nouveaux antibiotiques ont été produites par voie synthétique ou semi-synthétique, avec un large spectre d'activité et une efficacité améliorée. Les décennies après la découverte de la pénicilline ont été appelées l'âge d'or de la thérapie antimicrobienne ; période pendant laquelle la solution au problème dépendait principalement du développement de nouveaux antibiotiques (8) Figure 1. Quarante ans plus tard, des bactéries résistantes à un, deux ou même à tous les antibiotiques disponibles sont signalées dans le monde entier, en particulier chez les entérobactéries, *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa* (9).



**Figure 1. Dates essentielles dans l'histoire de la découverte des antibiotiques et du développement de la résistance (8)**

### 1.1.2 Résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques est le processus qui se produit spécifiquement chez les bactéries entraînant une diminution de l'efficacité des antibiotiques dans le traitement. Elle résulte soit d'une résistance naturelle, soit d'une résistance acquise (10, 11). La problématique de la résistance aux antibiotiques concerne plus spécifiquement le phénomène de résistance acquise qui se produit principalement par transfert horizontal de gènes ou par des mutations de l'ADN chromosomique bactérien. L'acquisition de matériel génétique peut être temporaire ou permanente (12). La résistance des entérobactériales aux  $\beta$ -lactamines incluant les carbapénèmes, aux fluoroquinolones et à la gentamicine est apparue de manière séquentielle et s'est répandue dans le monde constituant une menace globale pour les traitements antibiotiques conventionnels (9).

La résistance acquise aux antibiotiques est la conséquence délétère directe de deux causes synergiques liées à l'activité humaine : l'utilisation massive d'antibiotiques en santé qui entraîne la sélection des bactéries les plus résistantes et la dissémination des bactéries résistantes ainsi sélectionnées, directement par transmission croisée au sein des populations humaines et indirectement via l'environnement.

L'antibiotique est un médicament original prescrit sur une cible bactérien donnée mais avec une action sur tout le microbiote humain et qui va se conduire comme un sélecteur des souches résistantes au sein des flores commensales ; souches qui vont diffuser chez d'autres personnes via différents mécanismes de transmission et notamment, la transmission entre les patients à l'hôpital via les équipes soignantes par le non-respect des précautions standards d'hygiène hospitalière lors des soins.

Tout traitement antibiotique prescrit individuellement est potentiellement sélecteur et source de diffusion de la résistance aux antibiotiques au sein de la collectivité (13).

La pression de sélection exercée par les antibiotiques favorise l'émergence de souches résistantes à la fois en communauté et à l'hôpital. La relation entre l'utilisation d'antibiotiques et la résistance aux a été démontrée notamment dans les pays à faible niveau de ressource (14).

## **1.2 Consommations communautaires et hospitalières d'antibiotiques**

### **1.2.1 Consommations d'antibiotiques à travers le monde**

Concernant la surveillance de la consommation d'antibiotiques à travers le monde, au cours de la dernière décennie, il y a eu un changement radical. Dans une étude analysant les tendances et les facteurs de la consommation entre 2000 à 2015 dans 76 pays : le taux de la consommation mondiale d'antibiotiques a augmenté de 39 % au cours de la période d'étude, passant de 11,3 à 15,7 DDJ pour 1 000 habitants par jour ; principalement du fait de l'augmentation de la consommation dans les pays à revenu moyen ou faible. Ainsi, pour les pays à revenu moyen ou faible, le taux de consommation d'antibiotiques a augmenté de 77 %, passant de 7,6 à 13,5 DDJ pour 1 000 habitants par jour entre 2000 à 2015. Alors que dans les pays à revenu élevé, le taux de consommation d'antibiotiques a diminué de 4 %, passant de 26,8 à 25,7 doses DDJ pour 1 000 habitants par jour. En 2015, les principaux consommateurs d'antibiotiques dans les pays à revenu élevé étaient les États-Unis, la France et l'Italie, tandis que les principaux consommateurs dans les pays à revenu moyen ou faible étaient l'Inde, la Chine et le Pakistan.

Les pénicillines à large spectre représentaient la classe d'antibiotiques la plus consommée au niveau mondial avec une augmentation de 36 % entre la période de 2000 à 2015. En outre, les taux de consommation des céphalosporines et des quinolones ont augmenté globalement mais d'une façon disproportionnée entre les pays à revenu moyen ou faible et les pays à revenu élevé.



Les pays à revenu moyen ou faible ont connu une augmentation du taux de consommation des céphalosporines et des quinolones de 399 % et 125 %, respectivement.

Tandis que pour les pays à revenu élevé, la consommation des céphalosporines et de quinolones a diminué de 18 % et 1 %, respectivement. Le taux de consommation des carbapénèmes a fortement augmenté dans les pays à revenu moyen ou faible entre 2000 et 2015 mais est resté bien en deçà des taux de consommation dans les pays à revenu élevé.

Selon les auteurs, l'utilisation mondiale d'antibiotiques devrait augmenter de 15 % entre 2015 et 2030 et le taux de consommation d'antibiotiques augmenterait de 161 % pour atteindre 41.1 DDJ pour 1 000 habitants par jour (15).

### 1.2.2 Consommations d'antibiotiques dans le secteur hospitalier au Liban

Deux études au Liban ont été publiées sur la consommation d'antibiotiques dans le secteur hospitalier au Liban.

La première étude a été réalisée dans les services de médecine et de chirurgie de 27 hôpitaux Libanais en 2012. La consommation moyenne d'antibiotiques est de  $72,56 \pm 18,08$  DDJ /100 jours-lits occupés, avec une consommation totale d'antibiotiques à large spectre de  $12,14 \pm 5,25$  DDJ /100 jours-lits occupés. La consommation moyenne des carbapénème était de  $5,12 \pm 2,52$ , et les aminosides de  $3,3 \pm 11,89$  DDJ /100 jours-lits occupés. Concernant la consommation d'antibiotiques qui nous intéresse, la consommation moyenne élevée des aminosides était à Beyrouth  $4,28 \pm 2,47$  DDJ /100 jours-lits occupé, les quinolones au Sud du Liban  $12,70 \pm 5,93$  DDJ /100 jours-lits occupé, et les carbapénèmes au Mont Liban avec une consommation moyenne de  $6,35 \pm 2,33$  DDJ /100 jours-lits occupé. A noter que la consommation moyenne des carbapénèmes a été significativement plus élevée si l'hôpital contient une unité d'oncologie  $5,26 \pm 2$  DDJ /100 jours-lits occupé ou une unité de transplantation d'organe, un service disponible dans moins de 4 % des hôpitaux participants  $10,10 \pm 2,36$  DDJ /100 jours-lits occupé (16).

La seconde étude entre 2015 et 2016, dans l'unité de soins intensifs d'un hôpital, la consommation d'antibiotiques a montré que les carbapénèmes étaient les antibiotiques les plus couramment utilisés  $16,2$  DDJ /100 jours-lits occupé, suivis par les fluoroquinolones  $9,68$  DDJ /100 jours-lits occupé, et les aminosides  $1,95$  DDJ /100 jours-lits occupé (17).

### 1.2.3 Consommations d'antibiotiques en communauté au Liban

D'après Lahoud "et al.", la consommation d'antibiotiques dans la communauté libanaise, mesurée en DDJ par 1000 habitants par jour a augmenté de 67,12 %, passant de 18,71 à 31,26 entre 2004 et 2016. Les pénicillines, les associations de pénicillines et les quinolones étaient les classes d'antibiotiques les plus consommées. En outre, les quinolones représentaient la troisième classe d'antibiotiques la plus consommée avec une contribution à la consommation totale d'antibiotiques de 12,3 % en 2004 et 13,4 % en 2016. Il faut noter que les quinolones et les aminosides ont affiché une tendance générale à l'augmentation significative de leur consommation et l'augmentation de la contribution des céphalosporines de 3ème génération à la consommation totale d'antibiotiques s'est accompagnée d'une diminution parallèle de la contribution des céphalosporines de 1ère et 2ème génération (18).

## 1.3 Infections associées aux soins et résistance bactérienne

### 1.3.1 Définition des infections associées aux soins et historique

Les infections associées aux soins (IAS) sont définies comme des infections qui surviennent après une exposition aux soins de santé (19, 20). Ces IAS sont souvent le résultat d'une transmission croisée dans un contexte d'administration de dispositifs temporaires, par exemple, les sondes urinaires, les dispositifs d'accès vasculaire et les trachéotomies. Elles peuvent aussi apparaître comme une complication après une intervention chirurgicale. Les IAS comprennent un large éventail d'infections classées en fonction du dispositif médical infecté. Elles comprennent les infections du site opératoire (ISO), les bactériémies liées aux cathéters centraux, les infections urinaires liées aux cathéters et les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique PAVM (21). Les ISO peuvent survenir après une opération ou après l'implantation de dispositifs permanents spécifiques (22).

Entre la fin XVIIIe et la fin XIXe, les concepts d'hygiène d'Ignace Philippe Semmelweis (1818-1865), d'asepsie et d'antisepsie de Joseph Lister (1827-1912) seront les premiers outils de lutte efficace contre l'infection hospitalière, bien avant l'apparition des antibiotiques. Les observations de Semmelweis en 1847 font le rapprochement entre une possible contamination des mains lors de dissection des cadavres et la fièvre puerpérale post-partum survenue chez des parturientes pris en charge par des étudiants en médecine. Le streptocoque A était alors à l'origine de la plupart des problèmes associés aux soins. Il prescrit dans la même année l'utilisation d'une solution d'hypochlorite de calcium pour le lavage des mains après le travail de dissection et avant

de soigner les malades. Une observation de la baisse du taux de mortalité de 12 % à 2,4 % (23, 24).

Pendant les 50 à 60 années suivantes, les streptocoques et *Staphylococcus aureus* ont été les bactéries pathogènes hospitalières les plus préoccupantes.

Dans les années 1970, les BGN sont devenus synonymes d'IAS.

Au début des années 1990, les *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (25) sont apparus dans les IAS. Les entérobactériales, *E. coli* et entérobactériales non- *E. coli*, résistantes aux céphalosporines à spectre étendu et aux carbapénèmes ainsi que les BGN non fermentants résistants aux carbapénèmes étaient les principaux BGN résistants entre 1990 à 1996 (26, 27).

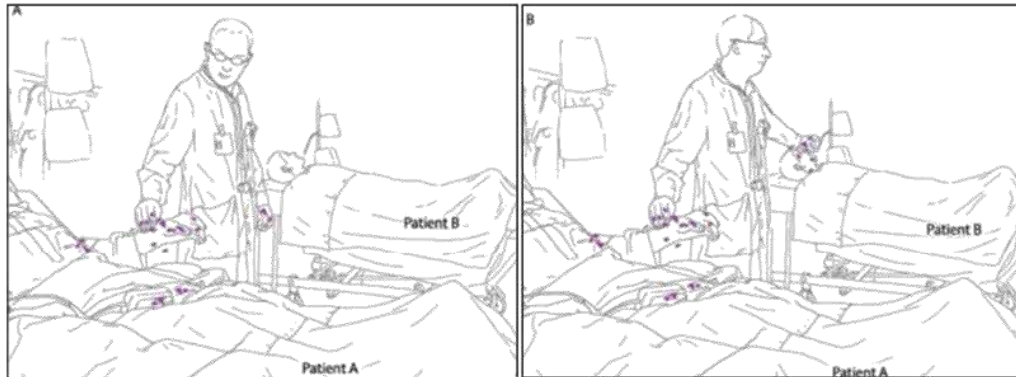
Grace au Pr Didier Pittet, les solutions hydro-alcooliques ont remplacé l'hypochlorite de calcium pour l'hygiène des mains, afin d'éviter le manu portage des bactéries lors des soins (28). Ce médecin est responsable d'une avancée majeure de l'hygiène hospitalière et sera un acteur majeur de l'élaboration des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé et deviendra par la suite une source d'inspiration pour de nombreux hygiénistes (29).

### 1.3.2 Transmission des bactéries lors des soins

Les précautions complémentaires contact ont pour but de lutter contre les bactéries à fort potentiels de transmission croisée lors des soins tels que les entérobactériales productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendus EBLSE, SARM et les entérobactériales résistantes à l'imipénème ; bactéries qui participent à l'augmentation continue de la prévalence des bactéries résistantes (30).

Les surfaces inanimées autour du patient sont contaminées indirectement en raison de la fréquence élevée des interactions avec les mains du professionnel de santé (31, 32). La transmission bactérienne d'un professionnel à un patient se produit le plus souvent via les mains des professionnels de santé et les surfaces hospitalières contaminées (33). Les mains peuvent se contaminées après avoir été en contact avec des surfaces inanimées entourant le lit d'un patient (par exemple les barrières de lit, les chariots d'urgence) (34) ou après avoir utilisé des équipements et des objets fréquemment manipulés (par exemple, moniteurs (35), ventilateurs (36), téléphones (37) et dossiers médicaux (38).

Lorsque un même profil génétique des isolats est observé, la contamination environnementale est accusée de jouer un rôle dans la colonisation des patients (39). Figure 2



**Figure 2. Illustration de la transmission croisée lors des soins (40)**

L'environnement peut être contaminé directement par des entérobactérales issues des microbiotes des patients ou indirectement par manu-portage avec des entérobactérales contaminant de façon transitoire les mains des soignants ou des visiteurs. Un des facteurs déterminants de la transmission des *EBLSE* dans les hôpitaux est le nombre de cas importés par les patients atteints d'infections communautaires avec des antécédents d'hospitalisation récente où ils ont pu être colonisés. Ces *EBLSE* ont tendance à s'enrichir lors des contacts avec les professionnels de santé (41, 42). Ces bactéries sont capables de survivre dans l'environnement pendant des jours, voire des semaines ce qui représente un risque permanent de transmission pour les patients hospitalisés (13). Ainsi, pour les *EBLSE*, il existe un risque plus important pour un patient d'acquérir la bactérie lorsqu'il est hospitalisé dans une chambre précédemment occupée par un patient porteur de cette bactérie (43). L'étude de Bouguenoun "et al." a montré que les poignées de porte pouvaient être contaminées avec des entérobactérales non- *E. coli* résistantes aux carbapénèmes (44). La dispersion d'entérobactérales résistantes aux carbapénèmes à partir des éviers a également été observée, en particulier si la conception de l'évier facilite la formation de biofilms dans le drain (45).

Concernant *Pseudomonas aeruginosa*, les patients peuvent développer une IN à *P. aeruginosa* via le manu portage entre deux patients ou entre l'environnement et le patient. A l'hôpital de Besançon entre 2007 et 2008, l'analyse génotypique a montré que la transmission croisée était responsable d'environ 70 % des cas de *P. aeruginosa* multirésistant (46).

Les données d'une autre étude à l'Université de Maryland a montré que parmi les 151 cas d'acquisition de *P. aeruginosa* résistant à l'imipénème, 46 ont été définis comme des cas de transmission de patient à patient (47).

Une étude multicentrique française a été poursuivie afin de déterminer l'origine de la contamination des patients à *P. aeruginosa*. Les auteurs ont démontré que dans 45,6 % des cas, la contamination des patients était d'origine exogène et que dans 17,1 % des cas, l'eau d'un point d'eau à proximité était la source de la contamination du patient (48).

Un autre exemple, la douche préopératoire d'un patient a été à l'origine d'une bactériémie sur un cathéter veineux périphérique. La souche clinique présentait le même profil que la souche isolée dans l'eau de la douche, prouvant ainsi que l'eau du point d'eau était la source directe de l'infection (49).

### 1.3.3 Charge des infections associées aux soins

En Europe, sur la base des données de 2011-2012, les auteurs ont estimé que 2 609 911 nouveaux cas d'IAS se produisent chaque année dans l'UE/EEE.

Ces IAS sont responsables d'un total de 2 506 091 AVAI par an dans l'UE/EEE, ce qui correspond à 501 AVAI pour 100 000 populations.

Ces AVAI se composent de 2 millions d'APVP (75 % du total des AVAI) et de 681 400 AVI.

Concernant les estimations de la charge annuelle des IAS, la charge mesurée en AVAI la plus élevée qui représentaient 60 % de la charge totale des IAS étudiées sont les pneumonies associées aux soins y compris les PAVM, et les bactériémies primaires, alors que les infections urinaires associées aux soins et les ISO représentaient 30 %.

Les pneumonies associées aux soins représentaient 169 AVAI, bactériémies primaires 145 AVAI, infections urinaires associées aux soins 81,2 AVAI, et les ISO 58.2 AVAI pour 100 000 populations (50).

#### 1.3.4 Charge de la mortalité due aux infections associées aux soins

En Europe, Cassini “*et al.*” ont estimé qu’au total 91130 décès par an étaient attribués à 6 IAS dans les pays de l’UE/EEE durant la période 2011-2012 avec 56% des décès attribuables aux pneumonies associées aux soins et aux bactériémies primaires associées aux soins. Les quatre autres IAS sont les infections urinaires associées aux soins, les ISO, les infections à *Clostridioides difficile* associées aux soins et le sepsis néonatal associé aux soins (50).

L’estimation du nombre de décès attribués à la résistance aux antibiotiques dans les IAS aux Etats-Unis en 2013 était de 1700 décès pour les 26000 IAS dus aux *EBLSE*, 600 décès pour les 9300 IAS dues aux entérobactériales résistantes aux carbapénèmes, 500 décès pour les 7300 IAS dues à la résistance d’*A. baumannii* aux carbapénèmes, et 440 décès pour les 6700 IAS dus au *P. aeruginosa* multirésistant (51).

Au Liban, Kanj “*et al.*” ont conduit une étude chez des patients adultes admis dans une unité de soins intensifs entre 2007 à 2010. Les auteurs ont montré que la mortalité brute des patients atteints de bactériémies associées aux cathéters centraux était de 60 % contre 19 % pour les patients avec une infection non-associée à un dispositif médical soit une surmortalité de 40 %. La mortalité globale était de 15 % et de 12,5 % pour les patients atteints de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique et les patients ayant des infections urinaires associées aux cathéters, respectivement (52).

## 1.4 Moteurs de la résistance dans les pays à revenu moyen ou faible

Dans notre monde interconnecté, la résistance aux antibiotiques n'a pas de frontières et affecte toutes les régions et les populations avec des conséquences critiques dans les pays à revenu moyen ou faible. Le plan d'action mondial de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques souligne l'importance d'utiliser une seule approche en santé (53). Cette approche peut être définie comme l'étude des actions et des interventions visant à promouvoir la santé par une collaboration multisectorielle entre les humains, les animaux et leur environnement (54). Ce concept considère la santé comme une seule entité interconnectée (55). L'étendue de ces voies peut varier en fonction des différents types de résistance ainsi que des différents lieux et environnements (56). La résistance aux antibiotiques peut se propager entre les réservoirs humains, animaux et environnementaux (57). Les facteurs responsables de la progression de la résistance aux antibiotiques sont bien identifiés. Figure 3

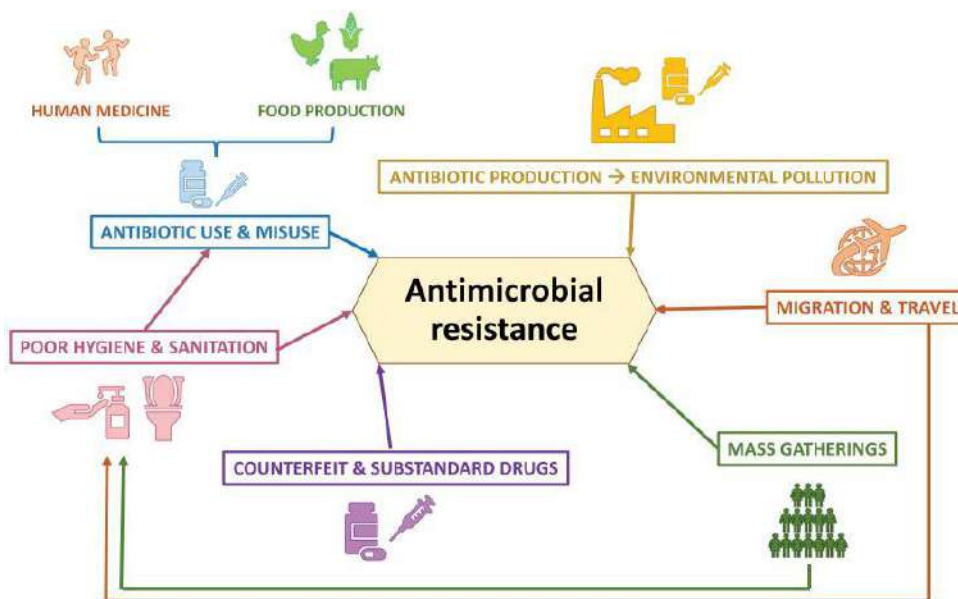


Figure 3. Principaux moteurs de la résistance aux antibiotiques dans les pays à revenu moyen ou faible (58)

#### 1.4.1 Voyages et déplacements de populations

Les déplacements continus de personnes à travers le monde jouent un rôle clé dans la dissémination des bactéries résistantes aux antibiotiques (59). En 2010, des entérobactérales non- *E. coli* productrices de NDM-1 importées d'Irak ont été détectées au Liban (60) et entre 2011 et 2013, un taux de prévalence de 60 % d'*A. baumannii* résistants aux carbapénèmes a été enregistré à Tripoli (61). Concernant les voyages médicaux, des études ont mentionné que les isolats résistants aux antibiotiques liés à ces voyages peuvent provoquer des épidémies dans les instituts d'accueil de ces patients (62, 63) et ont suggéré des protocoles pour de tels scénarios (64).

Concernant les entérobactérales, plusieurs études ont montré l'acquisition d'entérobactérales résistantes aux antibiotiques au retour de voyage. Meurs "*et al.*" ont recherché des entérobactérales productrices de *BLSE* (65). La cohorte Carriage of Multiresistant Bacteria After Travel (COMBAT) a révélé des niveaux significatifs de co-résistance de *BLSE* avec d'autres antibiotiques (66). En outre, l'étude VOYAG-R (67, 68), Tufic-Garutti "*et al.*" (69) et l'étude Global TravEpiNet (GTEN) (70, 71) ont procédé au dépistage d'entérobactérales productrices de *BLSE* indépendamment ou de manière concomitante avec des entérobactérales productrices de carbapénémases.

Concernant les BGN non fermentants, des souches d'*A. baumannii* (62, 63, 72-78) et de *P. aeruginosa* (79-83) montraient une résistance aux carbapénèmes. Ainsi, d'après cette revue de la littérature un grand nombre des bactéries résistantes aux antibiotiques détectées comprenaient des espèces figurant sur la liste des pathogènes prioritaires de l'OMS (84).

Afin d'éviter leur propagation, il est parfois préconisé de faire une détection précoce de ces bactéries par un dépistage des sujets à risque de portage avant une hospitalisation. Il faut noter que le voyageur peut être victime d'une BMR soit en raison du portage prolongé de ses bactéries après son retour et constituer le véhicule de la dissémination de la bactérie multirésistante vers des régions indemnes (85).



De la même façon, les rassemblements de masse et les manifestations publiques de grande ampleur génèrent toute une menace pour la santé liée à la surpopulation, au manque d'hygiène et aux contacts étroits entre des individus provenant d'une multitude de zones géographiques (86). Les bactéries résistantes aux antibiotiques peuvent facilement être importés dans le pays d'accueil et exportés vers d'autres environnements une fois que les participants sont rentrés chez eux (86).

En outre, la prophylaxie antimicrobienne parfois obligatoire pour certains participants entraîne une consommation d'antibiotiques qui participe à la sélection de la résistance. Les infections entériques résistantes aux antibiotiques trouvent parfois un terrain très fertile lors de tels événements comme par exemple le pèlerinage du Hajj à la Mecque (87), favorisant la propagation de souches *BLSE* et l'acquisition de carbapénémases chez les entérobactériales (86, 87).

### 1.4.2 Antibiotiques contrefaits

Les antibiotiques contrefaits peuvent entraîner un développement de la résistance aux antibiotiques, donc des échecs thérapeutiques contribuant à la charge de morbidité et par conséquent une mortalité excessive provoquant une baisse de confiance dans les systèmes de santé (88). L'OMS estime qu'environ 10 % des antibiotiques dans le monde sont contrefaits ou de qualité inférieure, un problème qui touche de manière disproportionnée les pays à revenu moyen ou faible en raison d'un cadre réglementaire médiocre, d'une chaîne d'approvisionnement plus faible et d'une surveillance insuffisante (89). Au total, 100 articles publiés présentaient des enquêtes sur la qualité des antibiotiques menées dans 88 États membres de l'OMS et portant sur 48 218 échantillons d'antibiotiques, avec 11 156 antibiotiques contrefaits dans les pays à revenu faible et 36 884 dans les pays à revenu moyen, contre seulement 178 dans les pays à revenu élevé (89). A noter que la moitié des antibiotiques contrefaits signalés étaient des bêta-lactamines suivies par les quinolones (90).

### 1.4.3 Résidus d'antibiotiques dans les effluents des hôpitaux

Dans les pays à revenu moyen ou faible où le déversement direct des eaux usées hospitalières brutes dans les rivières est une pratique courante (91), ces eaux peuvent être retrouvées plus tard dans l'eau utilisée à des fins domestiques. La dissémination dans les effluents des hôpitaux de résidus d'antibiotiques, de bactéries résistantes aux antibiotiques ainsi que de gènes de résistance aux antibiotiques peut exacerber la situation.

Les fluoroquinolones sont une des familles les plus fréquemment détectées dans les effluents hospitaliers (92, 93) ; probablement du fait de structures chimiques stables dans l'environnement, vraisemblablement non biodégradables (diminution de 50 % de la concentration initiale après 100 jours) (94, 95). Malgré la forte consommation de bêta-lactamines dans le monde, leur fréquence de détection dans les effluents hospitaliers est relativement faible ; ce sont des molécules très instables dont les produits de l'hydrolyse sont biodégradés (96, 97). Akter "*et al.*" ont indiqué que tous les isolats d'*E. coli* provenant des eaux usées hospitalières testées au Bangladesh présentaient des profils multirésistants qui étaient en corrélation avec les antibiotiques utilisés par les médecins pour traiter les patients (98). Outre les bactéries résistantes aux antibiotiques, la présence de gènes de résistance aux antibiotiques dans l'environnement aquatique constitue un problème en raison de la possibilité de transfert de gènes de bactéries portant des gènes de résistance à des bactéries sensibles (99).

Au Liban, des échantillons d'eaux usées ont été prélevés dans deux hôpitaux, l'un à Beyrouth en août 2011 et l'autre au Nord en juin 2012. Dans cette étude, Daoud "et al.", ont identifié des gènes de résistance *bla*<sub>OXA</sub>, *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>TEM</sub>, et *bla*<sub>SHV</sub> dans des échantillons d'*E. coli* et d'entérobactériales non-*E. coli*.

Pour les isolats d'*E. coli*, la distribution de *bla*<sub>CTX-M</sub> variait entre 81,5 % et 94,4 %, *bla*<sub>SHV</sub> entre 44,4 % et 55,6 %, *bla*<sub>TEM</sub> entre 38,9 % et 40,7 %, et *bla*<sub>OXA</sub> entre 59,3 % et 72,2 %.

Pour les isolats d'entérobactériales non- *E. coli*, la distribution de *bla*<sub>CTX-M</sub> était de 100 % dans les deux hôpitaux, *bla*<sub>SHV</sub> 100 % dans un hôpital, *bla*<sub>TEM</sub> et *bla*<sub>OXA</sub> 50 % et 60 % dans un hôpital, respectivement (100).

#### 1.4.4 Réservoirs animaux et résistance aux antibiotiques

Une étude réalisée au Liban par Diab "et al.", a montré une prévalence relativement élevée de *bla*<sub>CTXM-15</sub> dans les *E. coli* d'origine bovine (101).

En outre, une autre étude menée par Dandachi "et al.", dans des élevages de poulets a rapporté un taux élevé de portage intestinal de BGN producteurs de *bla*<sub>ampC</sub> (102) ainsi qu'une autre étude par les mêmes auteurs détectant *E. coli* présentant une résistance au gène *bla*<sub>TEM-135</sub> isolé de volailles dans le Sud du Liban (103).

De plus, une étude par Al Bayssari "et al.", a rapporté la détection de *P. aeruginosa* producteurs de VIM2 et d'*A. baumannii* producteurs d'OXA-23 chez des animaux d'élevage (104).

Une autre étude réalisée par Dandachi "et al.", dans les élevages porcins libanais a révélé que 66,5 % des échantillons fécaux collectés étaient producteurs de *bla*<sub>ampC</sub> (105).

## 1.5 Conséquences de la résistance aux antibiotiques

Dans une ère post antibiotique, la résistance aux antibiotiques compromet la capacité du système immunitaire humain à combattre les maladies infectieuses. Les conséquences indésirables de la résistance aux antibiotiques peuvent être cliniques (décès ou échec du traitement) ou économiques (coûts des soins, durée du séjour). Il faut ajouter que l'ampleur de ces effets indésirables sera d'autant plus prononcée que la gravité de la maladie, la virulence de la souche bactérienne et la vulnérabilité de l'hôte augmentent.

La résistance aux antibiotiques peut compromettre la sécurité des hôpitaux et celle de nombreuses interventions médicales, où cette situation peut à son tour inciter les patients à ne pas subir les procédures recommandées en raison du risque accru d'infection et de décès potentiel, ce qui peut entraîner une augmentation de la morbidité et des dépenses de santé (106).

### 1.5.1 Charge de la morbidité de la résistance aux antibiotiques

L'utilisation des antibiotiques dans les soins cliniques tout au long de la seconde moitié du XXe siècle a considérablement réduit le fardeau des maladies infectieuses. Les antibiotiques constituent un outil essentiel de la médecine moderne mais la résistance aux antibiotiques représente une menace directe pour toutes ses avancées. Pour faire face à cette menace, il est important de disposer d'estimations précises du fardeau sanitaire de la résistance.

Des aspects importants du dommage causé par la résistance aux antibiotiques peuvent être quantifiés comme entraînant des taux de mortalité plus élevés ou la perte d'années de vie ajustées sur l'incapacité AVAI en raison de l'échec du traitement ou de l'apparition des séquelles à long terme. AVAI est un indicateur synthétique du fardeau sanitaire qui combine des données de morbidité et de mortalité. Il s'agit d'une mesure composite de la santé estimant les années vécues avec incapacité AVI après l'apparition d'une maladie, et les années potentielles de vie perdues APVP par rapport à une espérance de vie standardisée (107).

En Europe, à partir des données 2015 du réseau EARS-Net, les auteurs ont estimé que 671689 cas d'infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques sont survenus correspondant à une incidence de 131 infections causant 170 AVAI pour 100000 populations. Les années potentielles de vies perdues représentaient 85,3 % et les bactériémies 71,7 % du total des AVAI, suggérant que les estimations du fardeau affectent particulièrement les bactériémies.

Soixante-huit pourcent du nombre total des AVAI pour 100 000 populations ont été causées par des infections dues à 4 bactéries résistantes aux antibiotiques par ordre décroissant, *E. coli* résistantes aux C3G 21,9 %, SARM 19,2 %, *P. aeruginosa* résistants aux carbapénèmes 16 % et 13,2 % d'entérobactérales non- *E. coli* résistant aux C3G.

Les pourcentages médians d'A. sp, entérobactérales non- *E. coli*, et *E. coli* résistant aux carbapénèmes s'élevaient à 8,24 %, 6,75 %, et 0,47 % respectivement (108).

L'Italie et la Grèce sont les pays où la charge des infections due à des bactéries résistantes aux antibiotiques est la plus élevée soit 21 % du total des AVAI de l'UE/EEE pour 100 000 populations et 36 % des AVAI de l'UE/EEE pour 100 000 populations dues à des bactéries résistantes aux carbapénèmes présentant une part plus grande de la charge en Grèce qu'en Italie ; le Portugal présentait une plus grande proportion de SARM ; la France avec une proportion égale d'*E. coli* et d'entérobactérales non- *E. coli* résistants aux C3G (108).

Pour les pays de l'OCDE, la sélection des antibiotiques inclus dans l'analyse s'est fondée sur l'importance de la charge de morbidité dans le secteur hospitalier (résistance d'*Acinetobacter sp.*, *P. aeruginosa*, et entérobactérales non- *E. coli* aux carbapénèmes) ou dans le secteur hospitalier et communautaire (*E. coli* et entérobactérales non- *E. coli* résistant aux C3G, et SARM). Le modèle de l'OCDE estime que la résistance aux antibiotiques entraîne chaque année la perte d'un total de 1,75 million et d'un million d'AVAI dans l'ensemble des pays inclus dans le modèle et dans les pays de l'UE/EEE, respectivement. D'une manière générale, les pays d'Europe méridionale sont les plus touchés avec un nombre annuel moyen d'AVAI pour 100 000 populations attribuables à la résistance aux antibiotiques. L'Italie est le pays le plus durement touché avec une moyenne estimée de 524 AVAI perdues chaque année à cause de la résistance. Cinq autres pays du sud de l'Europe suivent, à savoir la Grèce, la Roumanie, le Portugal, Chypre et la France, avec des estimations comprises entre 221 et 376 AVAI pour 100 000 populations. En termes absolus, ce sont les plus grands pays qui subissent la plus forte charge sanitaire liée à la résistance aux antibiotiques. Les États-Unis arrivent en tête avec 724 000 AVAI par an, suivis par l'Italie, la France, le Royaume-Uni, l'Allemagne et l'Espagne, avec des estimations allant de 67 000 à 311 000 AVAI (109).

### 1.5.2 Charge de la mortalité due à la résistance aux antibiotiques

En Europe, le nombre médian de décès attribuable à la résistance bactérienne aux antibiotiques est passé de 11 144 en 2007 à 27 249 en 2015 augmentant ainsi de 2,6 fois. Le fardeau des entérobactérales non- *E. coli* résistantes aux carbapénèmes est celui qui a le plus augmenté 6,16 fois suivis par celui des *E. coli* résistants aux carbapénèmes 4,76 fois, *E. coli* résistants aux C3G 4,12 fois, entérobactérales non- *E. coli* résistant aux C3G 3,95 fois et *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes 3,29 fois (108).

Il existe d'importantes variations concernant la mortalité due à la résistance aux antibiotiques pour les pays inclus dans le modèle de l'OCDE où la résistance cause, en moyenne, environ 60 000 décès par an. Parmi ceux-ci, 33 000 proviennent des pays de l'UE/EEE, tandis que 29 500 surviennent aux Etats-Unis.

Avec une moyenne de 18,1 décès pour 100 000 personnes dus à la résistance aux antibiotiques chaque année, l'Italie a le taux de mortalité le plus élevé parmi les pays inclus, suivi par la Grèce, le Portugal, les États-Unis et la France (respectivement 14,8, 11,3, 8,9 et 8,6 décès dus à la résistance aux antibiotiques pour 100 000 personnes). Selon l'OCDE, le nombre cumulé de décès dû à la résistance aux antibiotiques durant la période 2015-2050 sera d'environ 2,4 millions dans les pays inclus et 1,3 million dans la région UE/EEE.

Les Etats-Unis connaîtront le plus grand nombre de décès cumulé avec 1 064 087 décès. Les estimations pour l'Europe montrent de grandes différences entre les différents pays : Italie en première position avec 456 486 décès, France en deuxième position avec 238 004 décès, Grèce avec 69 774 décès et Portugal 49 443 décès (109).

Aux Etats-Unis, le rapport intitulé « Antibiotic Resistant Threats » en 2019 souligne la menace continue de la résistance aux antibiotiques. Le rapport comprend les cultures positives des prélèvements cliniques chez les patients hospitalisés, y compris infections nosocomiales et communautaires.

Pour les EBLSE, le nombre de mortalité est passé de 6300 décès à 9100 décès pour la période de 2012 à 2017.

Pour *A. baumannii* résistant aux carbapénèmes, le taux de décès a diminué de 1000 à 700 décès et de 3900 à 2700 décès pour *P. aeruginosa* multirésistant durant la même période.

Le nombre de décès pour les entérobactérales résistant aux carbapénèmes est de 1100 décès, un nombre qui était stable sur la même période (51).

Dans une publication récente de 2022, sur des données de 2019, trois syndromes infectieux ont dominé la charge mondiale attribuable à la résistance aux antibiotiques.

Ces syndromes sont les infections des voies respiratoires basses, les infections sanguines et les infections intra-abdominales qui représentaient 78,8 % des décès attribuables avec 400 000 décès dus aux infections respiratoires basses.

*E. coli* résistant aux C3G, *A. baumannii* résistant aux carbapénèmes, *E. coli* résistant aux fluoroquinolones, entérobactériales non- *E. coli* résistant aux carbapénèmes et entérobactériales non- *E. coli* résistant aux C3G ont été à l'origine de 50 000 à 100 000 décès attribuables. Vingt et une régions ont été incluses dans cette méta-analyse, le taux de décès global attribué à la résistance aux antibiotiques était de 16,4 pour 100 000 personnes avec 11,2 décès pour 100 000 personnes estimés dans les pays du Moyen- Orient et d'Afrique du Nord. Le taux le plus élevé est observé en Afrique Sub-Saharienne avec 23,7 décès pour 100 000 personnes. Pour les pays du Moyen- Orient et Afrique du Nord, six bactéries résistantes aux antibiotiques étaient responsables de 929 000 décès (par ordre décroissant, *S. aureus*, *E. coli*, entérobactériales non- *E. coli* (*K. pneumoniae*), *Streptococcus pneumoniae*, *A. baumannii*, et *P. aeruginosa*) (110).

## 1.6 Coûts de la résistance aux antibiotiques

### 1.6.1 Coûts directs et indirects de la résistance

Déterminer le coût de la résistance est une tâche difficile en raison de la grande incertitude des paramètres liée à la nature complexe du problème de la résistance. Une estimation précise des coûts doit tenir compte de la spécificité de chaque bactérie en termes de résistance unique ou combinée, des procédures de traitement et des coûts associés (111).

De plus, les études hospitalières sont insuffisantes pour appréhender pleinement le poids économique ou pour évaluer l'impact des interventions sur le développement de la résistance aux antibiotiques.

Les coûts directs de la résistance sont les ressources utilisées pour traiter la maladie ou y faire face, y compris les coûts d'hospitalisation et de médication. Lorsque les bactéries pathogènes sont résistantes aux antibiotiques, ce traitement sera plus coûteux et produira de moins bons résultats pour les patients et la communauté.

Les coûts indirects de la résistance comprennent les coûts actuels et futurs pour la société, la morbidité, l'invalidité et des décès prématurés, en particulier la perte de production causée par une réduction de l'offre de main-d'œuvre en raison de la baisse de la productivité et des décès de travailleurs (112).



### 1.6.2 Coûts de santé liés à la résistance aux antibiotiques et aux infections associées aux soins au Liban

Cette étude était la première au Liban à quantifier à l'échelle nationale le fardeau économique des patients hospitalisés atteints d'IC, IN ou IAS du point de vue du payeur. Iskandar "et al.", ont comparé les infections dues à des bactéries résistantes aux antibiotiques avec celles dues à des bactéries sensibles plutôt qu'avec des patients non infectés comme groupe de contrôle afin d'éviter une surestimation du fardeau économique de la résistance aux antibiotiques (113).

La source de coûts était la base de données financière de l'hôpital. Les données incluaient les frais détaillés du séjour hospitalier, les dépenses pharmaceutiques, les frais d'antibiotiques, les accessoires médicaux et les sérums, les frais de laboratoire et de pathologie, les frais d'imagerie, la ventilation mécanique, le remboursement du tiers payant, le co-paiement du patient et les frais d'hospitalisation totaux.

Tous les coûts ont été exprimés en livres libanaises et convertis en dollars américains \$ où (1 dollar américain = 1507,5 livres libanaises).

Concernant les coûts d'hospitalisation, les auteurs ont montré que les patients ayant une IC due à des bactéries résistantes avaient une durée de séjour excédentaire à l'hôpital statistiquement significative de 2,2 jours avec un excès de frais d'hospitalisation de 889 \$ par rapport aux cohortes des patients ayant une IC avec bactérie sensible. Les patients avec une IN ou une IAS dues à des bactéries résistantes ont entraîné une augmentation statistiquement significative des frais d'hospitalisation de 1297 \$ et une durée de séjour excédentaire de 2,69 jours. Les auteurs ont conclu à la nécessité de renforcer la surveillance de la résistance aux antibiotiques au niveau de la population, ce qui constitue une condition préalable à l'étude du poids économique de la résistance et à la définition d'une politique de santé pour lutter contre la résistance aux antibiotiques (113).

### 1.6.3 Les coûts économiques des infections urinaires dues à *E. coli* au Liban

Il s'agissait de la première étude multicentrique au Liban qui a examiné le fardeau clinique et économique des uropathogènes résistants à *E. coli* en milieu hospitalier. L'analyse des données a pris en compte le moment de l'infection et la durée de séjour pour la durée de l'infection et a contrôlé l'analyse avec divers facteurs démographiques et cliniques potentiellement confondants. Dans la présente étude, les coûts d'hospitalisation, la durée de séjour après l'infection et la mortalité globale à l'hôpital ont été comparés dans deux groupes de patients souffrant d'infections urinaires dues à des isolats d'*E. coli* résistants et sensibles.

Les données économiques ont été collectées à partir du système comptable de chaque hôpital. Seuls les coûts médicaux directs ont été inclus dans l'analyse. Les coûts directs comprennent les coûts des séjours hospitaliers, les coûts des antibiotiques estimés par flacon et par jour, les dépenses totales de pharmacie (médicaments, accessoires médicaux et sérums), les frais totaux de laboratoire (laboratoire de microbiologie et de biochimie), les frais totaux d'imagerie (radiographie, scanner et échographie) et d'autres coûts, tels que les interventions chirurgicales, l'oxygénothérapie et les coûts directs fixes et variables liés au contrôle et à la prévention de l'infection. Les coûts d'hospitalisation comprenaient le tarif facturé par chaque hôpital. Tous les coûts ont été exprimés en livres libanaises et convertis en dollars américains (1 \$ = 1507,5 livres libanaises). Tous les coûts ont été ajustés aux niveaux de prix en dollars de 2017 selon le taux de change de la monnaie libanaise publié par la Banque du Liban. La couverture a été soit par des tiers (publique ou privée) ou de l'auto-payeur lorsque tous les frais d'hospitalisation sont pris en charge par le patient lui-même.

Concernant les coûts totaux d'hospitalisation, les résultats de l'étude ont montré que le fardeau économique associé aux bactéries résistantes était plus élevé.

L'augmentation de 22 % des coûts d'hospitalisation entre les cohortes (résistantes par rapport aux sensibles) a été influencée par la sélection de bactéries résistantes, les comorbidités des patients et le secteur hospitalier privé.

Les patients avec infection urinaire à *E. coli* résistant ont eu des coûts médians d'hospitalisation totaux 29 % plus élevés (3429 \$ contre 2651 \$), y compris des coûts significativement plus élevés de séjours hospitaliers (633 \$ contre 430 \$) et d'antibiothérapie (449 \$ contre 222 \$) par rapport aux patients porteurs de bactéries sensibles (114).

En conclusion,

La résistance aux antibiotiques n'a pas de frontières et affecte toutes les régions et les populations avec des conséquences critiques dans les pays à revenu faible ou moyen. Ces conséquences seront les décès dus à la charge élevée de maladies infectieuses dans ces régions. Les facteurs responsables de l'augmentation de la résistance aux antibiotiques sont bien identifiés ; notamment la pression de sélection exercée par les antibiotiques sur les microbiotes qui favorise l'émergence de souches résistantes à la fois en communauté et à l'hôpital. Beaucoup de pays à revenu moyen ou faible ont une consommation élevée d'antibiotiques en raison du manque de moyens diagnostiques et une culture médicale qui a eu toujours recours à la prescription large d'antibiotiques.

Les données épidémiologiques sont essentielles pour orienter les programmes de prévention de la résistance aux antibiotiques et espérer ainsi réduire les conséquences liées à ce problème de santé publique.

## **Chapitre 2. Infections associées aux soins et résistance des principales bactéries identifiées**

## **2.1 Données de la littérature et justification du travail**

## 2.1.1 Prévalence des infections associées aux soins et principales bactéries identifiées

### 2.1.1.1 Données Européennes

En 2016-2017, la prévalence des patients présentant au moins une IAS dans l'échantillon de l'UE/EEE était de 5,9 %. Elle variait de 4,4 % dans les hôpitaux de soins primaires à 7,1 % dans les hôpitaux de soins tertiaires et était la plus élevée chez les patients admis dans les unités de soins intensifs dans lesquelles 19,2 % des patients étaient infectés. L'incidence annuelle a été estimée à 4,1 patients pour 100 admissions (19).

Les types d'IAS les plus fréquemment identifiés étaient les infections des voies respiratoires (21,4 % de pneumonies et 4,3 % d'autres infections des voies respiratoires inférieures), les infections des voies urinaires pour 18,9 %, les infections du site opératoire pour 18,4 %, et les bactériémies pour 10,8 %. Vingt-trois pour cent des IAS étaient présentes à l'admission, un tiers étaient des infections du site opératoire (19). Au total, 13 085 bactéries ont été identifiées dans 10 340 IAS 52,7 %. Les bactéries les plus fréquemment isolées étaient *E. coli* 16,1 %, *S. aureus* 11,6 %, entérobactérales non- *E. coli* 10,4 % et *P. aeruginosa* 8 % (19).

Concernant la résistance aux antibiotiques dans les infections associées aux soins, la résistance aux carbapénèmes était de 6,2 % chez les entérobactérales et variait de 0 % en Estonie, Finlande, Islande, Lituanie et Royaume-Uni-Irlande du Nord à 43,7 % en Grèce (19). Cet indicateur était en cohérence avec la résistance aux carbapénèmes rapportées chez *E. coli* et entérobactérales non- *E. coli* dans EARS-Net 2016 et était en moyenne 45 % plus élevé dans l'enquête de prévalence que dans les données EARS-Net (115).

### 2.1.1.2 Données des Etats- Unis

La description des IAS signalées au National Healthcare Safety Network (NHSN) pour les patients hospitalisés dans tous les États et territoires américains au cours de la période 2015-2017 montre que les ISO contribuent à la plus grande proportion des bactéries pathogènes 43 %, suivies par les infections urinaires liées aux cathéters 29 %, les bactériémies liées aux cathéters centraux 25 % et les pneumonies associées à la ventilation 3 % (116).

*E. coli* constituait près de 18 % des bactéries isolées. *Staphylococcus aureus* 12 % et les entérobactérales non- *E. coli* 9 % étaient, respectivement, les deuxièmes et troisièmes bactéries identifiées par ordre de fréquence.

Pour tous les phénotypes analysés, le pourcentage de résistance bactérienne est statistiquement plus élevé dans les infections associées à un dispositif médical que dans les autres IAS. Ainsi, le pourcentage de résistance chez *E. coli* aux C3G et aux FQs était respectivement de 20,5 % dans les infections associées à un dispositif médical Vs. 18,2 % et de 37,8 % Vs. 32,1 %.

Pour les entérobactérales non- *E. coli*, la résistance aux C3G et aux carbapénèmes était, respectivement de 21,1 % Vs. 13,7 %, et de 6,8 % Vs. 3,1 %.

Pour les BGN non fermentants, le pourcentage de résistance aux carbapénèmes était de 20,7 % Vs. 9,1 % pour *P. aeruginosa* et de 43,2 % Vs. 26,6 % pour *A. baumannii* (116).

### 2.1.1.3 Données du Moyen-Orient

Une enquête multicentrique de prévalence des infections a été menée une journée dans des hôpitaux de soins aigus de sept pays du Moyen-Orient (4). Cette étude descriptive transversale a été adaptée sur la base du protocole standardisé du Centre Européen pour le contrôle et la prévention des maladies (117). Onze hôpitaux de soins aigus ont participé à l'étude : 4 au Royaume d'Arabie saoudite, 2 en Égypte, et 1 hôpital respectivement au Liban, aux Émirats arabes unis, à Oman, au Bahreïn et au Koweït (118).

Parmi les 5605 patients hospitalisés le jour de l'enquête (nouveau-nés, enfants et adultes), 1586 avaient une infection dont 625 IAS et 944 IC. Ainsi, la prévalence globale de l'infection était de 28,3 % (16,8 % IC et 11,2 % IAS) (118).

Les IAS les plus fréquentes étaient les pneumonies, 39,9 % suivies par les infections des voies urinaires 17,6 %, les bactériémies 12,6 %, les infections de la peau et des tissus mous 11,5 %, les infections du site opératoire 10,2 %, les infections liées à un cathéter vasculaire central 2,7 % et 2,3 % étaient des infections des voies respiratoires basses (autre que la pneumonie). Les bactéries les plus fréquemment identifiées étaient les entérobactérales (entérobactérales non- *E. coli* : 14,6 %, suivies d'*E. coli* : 8,9 %).

Enfin, *P. aeruginosa* représentait 14,5 %, *Staphylococcus aureus* 9,4 % et *A. baumannii* 5,2 % de l'ensemble des bactéries identifiées.

La prévalence de la résistance aux C3G chez les entérobactérales était de 68 % chez *E. coli*, 77,8 % chez les entérobactérales non- *E. coli*. La résistance aux carbapénèmes chez les entérobactérales était plus élevée chez les entérobactérales non- *E. coli* 39,4 % que chez *E. coli* 6 %.

La résistance aux carbapénèmes chez les BGN non fermentants était de 77,4 % chez *A. baumannii* et 40,2 % chez *P. aeruginosa*.

La résistance à l'oxacilline chez les *Staphylococcus aureus* était de 30,4 % (118).



#### *2.1.1.4 Données du Consortium international du contrôle des infections nosocomiales*

Pendant 10 ans, le Consortium international de contrôle des infections nosocomiales a mené une surveillance en incidence des infections associées à un dispositif médical dans 98 unités de soins intensifs médico-chirurgicales adultes, pédiatriques et néonatales dans 18 pays en voie de développement sur 4 continents. L'analyse de ces données a révélé des taux de 19,8 pneumopathies acquises sous ventilation mécanique pour 1000 jours de ventilation, de 8,92 bactériémies associées aux cathéters centraux pour 1000 jours de cathéters centraux et de 6,49 infections urinaires pour 1000 jours de cathéters urinaires. Les données agrégées pour toutes les unités participantes montraient les taux de résistance suivants : 80,8 % de *Staphylococcus aureus* résistants à l'oxacilline, 36,6 % de *Pseudomonas* sp, résistants aux carbapénèmes et 68,2 % d'autres entérobactérales résistantes aux C3G(119).

## 2.1.2 Facteurs de risque des principales infections associées aux soins

### 2.1.2.1 Facteurs liés à l'hôte

Un des axes de la prévention des infections nosocomiales consiste à identifier les patients les plus exposés au risque d'infection afin d'orienter vers l'adoption des soins préventifs nécessaires. Les caractéristiques ou conditions physiologiques des patients au moment de leur admission à l'hôpital peuvent constituer des facteurs de risque d'IAS (120). Les patients âgés sont identifiés comme faisant partie du groupe à haut risque, les modifications de la réponse inflammatoire et immunitaire liées au vieillissement peuvent être associées à un risque accru d'infection (121).

Il a été démontré qu'il existe une tendance de corrélation linéaire significative entre la prévalence des IAS et l'augmentation de l'âge de la population étudiée (122, 123). Par ailleurs, les patients âgés sont fréquemment transférés d'un service hospitalier à un autre ce qui entraîne une fragmentation des soins et peut favoriser le transfert de bactéries pathogènes d'un milieu à un autre et d'une personne à une autre (124). L'augmentation de la longévité a également accru la proportion de la population âgée souffrant de maladies chroniques souvent concomitantes, conduisant à des thérapies pharmacologiques plus complexes (125).

Le tableau particulier que constituent les maladies chroniques et la polymédication peut conduire à des séjours hospitaliers plus longs et à un plus grand besoin de soins de santé (126). En outre, lorsque les comorbidités et les bactéries pathogènes se combinent chez ces patients, le risque de développer une IN est plus élevé (127).

Les IN représentent un fardeau important pour les patients immunodéprimés car l'immunodépression contribue à augmenter le risque infectieux associé aux soins (128) ; notamment du fait de l'exposition aux médicaments cytotoxiques (129).

D'autres facteurs liés à l'hôte sont associés à un risque accru d'IAS, notamment les brûlures graves (130) et la malnutrition sévère (131) qui affectent le pronostic des patients atteints d'IAS.

### 2.1.2.2 Infections urinaires associées aux cathéters

Les facteurs de risque non-modifiables des infections urinaires associées aux cathéters sont le sexe féminin pouvant facilement s'expliquer par les différences d'anatomie urétrale entre les hommes et les femmes (132). Des études antérieures ont mis en évidence le rôle de l'âge comme facteur de risque, ainsi une attention particulière doit être portée aux patients âgés porteurs d'un cathéter urinaire (133-135). Cependant, il y a des données controversées car les résultats peuvent découler des caractéristiques rétrospectives des études incluses, ce qui fait que les estimations réelles de l'âge sont contrebalancées par de nombreux facteurs de confusion (136). En outre, les patients diabétiques contribuent à une prévalence plus élevée des infections urinaires associées aux cathéters ; l'urine de ces patients est une source de croissance microbienne les exposant à un risque infectieux élevé (137).

En ce qui concerne les comorbidités, il a été démontré que les unités neurologiques ont des taux plus élevés d'infections urinaires associées aux cathéters que les autres unités ; l'accident vasculaire cérébral et la paraplégie sont des facteurs de risque pour ces infections (138). Pour les facteurs de risques modifiables, les patients alités ou à mobilisation réduite porteur d'un cathéter urinaire permanent sont à risque de développer des infections urinaires associées aux cathéters car l'immobilisation peut entraîner une stagnation du flux urinaire (139, 140). Pour les patients nécessitant une sonde urinaire à demeure, les antibiothérapies prophylactiques peuvent favoriser le développement de bactéries résistantes (141). En fait, la question de savoir s'il faut administrer des antibiotiques pour prévenir les infections urinaires associées aux cathéters à la mise en place ou au retrait de la sonde reste controversée (135, 142). Lorsque la durée du cathétérisme se prolonge, le risque d'acquisition d'infections urinaires associées aux cathéters augmente également ; la durée du cathétérisme est un facteur de risque établi (143, 144).

En outre, indépendamment de la durée du cathétérisme, la présence de la sonde urinaire peut également être un facteur de risque majeur. Elle peut endommager la muqueuse de la vessie et altérer de nombreux mécanismes de défense. En même temps, les sondes urinaires constituent une porte d'entrée potentielle pour les bactéries (145). Les données de Kabbani "*et al.*" suggèrent que le risque d'infections urinaires associées aux cathéters est plus élevé chez les patients dont la durée d'hospitalisation et la durée de séjour en unité de soins intensifs sont plus longues. Il l'explique par le fait que les patients séjournant plus longtemps dans les hôpitaux ou les unités de soins intensifs souffrent généralement de maladies sous-jacentes graves, les rendant plus vulnérables aux infections (146).

### *2.1.2.3 Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique*

Les facteurs de risque modifiables comme les opérations invasives, notamment la bronchoscopie, l'aspiration endotrachéale des expectorations et la sonde nasogastrique à demeure constituaient des facteurs de risque importants de PAVM. Dans cette même étude, l'augmentation de la consommation de C3G et de FQs a été corrélée à l'incidence des PAVM à entérobactériales résistantes (147).

Pour Liu "et al.", le tabagisme était le facteur patient prédictif le plus fort du développement de la PAVM, s'expliquant par une altération de la fonction des macrophages pulmonaires et une diminution de la clairance bactérienne rendant les poumons vulnérables à l'attaque des bactéries pathogènes (148).

Le sexe masculin est le facteur de risque indépendant non-modifiable généralement reconnu. Les différences de risque de PAVM entre les hommes et les femmes peuvent être liées aux différences entre les hormones sexuelles, aux effets des polymorphismes génétiques liés au sexe sur les réponses immunitaires aux médicaments, aux différences de distribution des bactéries pathogènes infectieuses entre les hommes et les femmes et aux différences de complications entre les hommes et les femmes (149-151).

### *2.1.2.4 Bactériémies liées aux cathéters centraux*

Le cathétérisme vasculaire est à lui seul un facteur de risque pour les bactériémies associées aux cathéters centraux en fonction du type de matériau du cathéter et du site anatomique d'insertion. Une incidence d'infection statistiquement plus élevée a été observée pour le site anatomique fémoral par rapport aux autres sites d'insertion (152). L'insertion du cathéter dans la région fémorale, la non-utilisation d'un champ corporel complet et la non-utilisation de tous les éléments des précautions d'asepsie stérile ont été aussi identifiés comme des facteurs de risque des bactériémies associées aux cathéters centraux (153). Chez l'hôte, les facteurs les plus importants associés à une augmentation du risque de bactériémies liées aux cathéters centraux sont les maladies chroniques comme les tumeurs malignes (avec un risque plus élevé pour les hémopathies que pour les tumeurs solides) (154), l'état d'immunosuppression (155, 156) et la malnutrition (157, 158).

### 2.1.2.5 Infections du site opératoire

De nombreux facteurs de risque ont été identifiés pour le développement d'une ISO après une intervention chirurgicale. Ils peuvent être divisés en facteurs intrinsèques c.à.d. facteurs liés aux patients, modifiables ou non, ainsi que des facteurs extrinsèques (procédure, établissement de soins, préopératoire et opératoire).

Dans l'étude de Alfonso-Sanchez "*et al.*", les ISO superficielles étaient associées à des facteurs environnementaux, tels que la contamination de l'environnement par des bactéries, la contamination des surfaces, l'humidité, la pression différentielle et la température de la salle d'opération (159). Cependant, les facteurs qui étaient associés à l'apparition d'une ISO profonde étaient les facteurs liés au patient tels que l'âge avancé et le sexe féminin ; ce qui est conforme aux résultats d'études antérieures en chirurgie colorectale (160) et chirurgie cardiaque (161).

Les facteurs de risque intrinsèques doivent être identifiés pour réduire le risque ISO (162, 163). Dronge "*et al.*", ont démontré qu'une l'hémoglobine A<sub>1c</sub> élevée (HbA<sub>1c</sub>), marqueur du contrôle du glucose à long terme, est associée à un risque accru de complication infectieuse post-opératoire (164).

A noter qu'un risque accru d'infection est noté dans la chirurgie d'urgence (165, 166).

Le tabagisme est depuis longtemps associé à un risque accru d'ISO (167), ce qui s'explique en partie par la vasoconstriction des vaisseaux à l'origine d'une hypovolémie et d'une hypoxie des tissus (167). Quel que soit le type de chirurgie, les fumeurs actifs sont les plus exposés au risque d'ISO et les anciens fumeurs sont plus exposés qu'une personne qui n'a jamais fumé (168, 169). Les facteurs intrinsèques aux patients et non modifiables comprennent l'âge, une radiothérapie récente et des antécédents d'infection de la peau ou des tissus mous (170, 171).

Les facteurs de risque extrinsèques liés aux établissements de soins et aux pratiques sont nombreux : ventilation inadéquate et trafic accru dans la salle d'opération (170), rasage entraînant des coupures et des abrasions microscopiques (172), durée de l'opération, transfusion sanguine, maintien de l'asepsie, lavage chirurgical des mains et mauvaise qualité des gants, hypothermie et mauvais contrôle de la glycémie (170, 171, 173).

En résumé, les facteurs de risque des IAS vont jouer un rôle variable selon chaque type d'infection.

Ces facteurs sont :

Les facteurs liés à l'hôte, au patient Tableau 1

Les facteurs liés à l'environnement Tableau 2

Les facteurs liés aux soins pratiques Tableau 3

**Tableau 1. Facteurs de risque d'acquisition d'une infection associée aux soins liés à l'hôte**

<b>Facteurs de risque</b>	<b>Pneumopathies <sup>(174)</sup></b>	<b>Infection du site opératoire <sup>(175-177)</sup></b>	<b>Infections liées aux cathéters <sup>(178, 179)</sup></b>
Age avancé	Trouble de la déglutition		
Gravité de la pathologie	Densité des soins, chirurgie abdominale, inhalation	Hémorragie importante	Transfusion sanguine
Pathologies sous jacentes	Pathologie respiratoire chronique, Tabagisme, Traitement immunosuppresseur	Diabète, Défaut de vascularisation locale, Traitement immunosuppresseur	Diabète, Atteinte cutanée aigue
Etat nutritionnel	Nutrition entérale, Trouble ventilatoire dans le cadre de l'obésité	Problème de cicatrisation	Nutrition parentérale, Difficulté de pose de l'abord vasculaire
Durée de séjour	Durée d'exposition à la sonde d'intubation, ou de trachéotomie	Séjour prolongé pré-opératoire, Soins post-opératoire	Durée d'exposition aux matériels invasifs

**Tableau 2. Facteurs de risque d'acquisition d'une infection associée aux soins liés à l'environnement**

<b>Facteurs de risque</b>	<b>Pneumopathies <sup>(174)</sup></b>	<b>Infection du site opératoire <sup>(175-177)</sup></b>	<b>Infections liées aux cathéters <sup>(178, 179)</sup></b>
*Ratio nombre de personnes soignants par patient	+	+	+
*Défaut d'application des règles d'asepsie	+++	+++	+++
*Défaut d'application des précautions standard et complémentaires	++	++	+++
Exposition à une fenêtre ou porte ouverte	+	+++	++
Présence d'un visiteur présentant une pathologie contagieuse ou transmissible	++	+	+
Conception architecturale : ventilation ou atmosphère protégé	+++	+++	++
Conception architecturale : nombre de patients par chambre	+++	+	+
Conception architecturale : existence des travaux à proximité des patients	+++	+	+

\*Ces facteurs pourraient être classés dans les facteurs associés au soin lui même

**Tableau 3. Facteurs de risque d'acquisition d'une Infection associée aux soins liés aux soins pratiques**

<b>Facteurs de risque</b>	<b>Pneumopathies <sup>(174)</sup></b>	<b>Infection du site opératoire <sup>(175-177)</sup></b>	<b>Infections liées aux cathéters <sup>(178, 179)</sup></b>
Complexité du geste	Réintubation, trachéostomie	Techniques chirurgicales	Site d'insertion
Durée d'exposition	Durée de ventilation mécanique	Durée d'hospitalisation pré-opératoire, durée d'intervention	Durée de cathétérisme
Défaut de stérilisation	Matériel d'intubation, respirateur	Contamination du matériel avant utilisation	Déstérilisation du matériel
Défaut dans les pratiques de soins	Aspiration, Endoscopie, Aérosol	Défaut d'asepsie chirurgicale, Non respect des précautions standard	Défaut d'asepsie chirurgicale lors de la pose, Non respect des précautions standard
Traitement associé	Antibiothérapie	Défaut dans l'antibioprophylaxie	Transfusion sanguine



### 2.1.3 Epidémiologie des infections associées aux soins au Liban

De novembre 2007 à mars 2010, une étude a été menée par Kanj "et al." dans une unité de soins intensifs de AUBMC en utilisant les méthodes et les définitions du Consortium international de contrôle des infections nosocomiales (52, 119). Les données ont été collectées de manière prospective sur 666 patients adultes hospitalisés dans cette unité de soins intensifs (52).

La PAVM était la localisation d'infection le plus fréquemment rencontré, représentant 45 % de toutes les infections associées à un dispositif médical, suivie par les infections urinaires sur cathéter à 34 % et les bactériémies liées aux cathéters centraux à 22 %. D'après les auteurs, les patients ont acquis 11,8 infections associées à un dispositif médical pour 1000 jours de soins intensifs. En outre, le taux de bactériémies liées aux cathéters centraux était de 5,2 pour 1000 jours-cathéters centraux.

En ce qui concerne les PAVM, le taux était de 8,1 pour 1000 jours de ventilation mécanique.

Le taux des infections urinaires sur cathéter était de 4,1 pour 1000 jours de cathéters urinaires (52).

Les bactéries identifiées dans les infections associées à un dispositif médical ont été : *E. coli* 32,7 %, *Acinetobacter* 29,1 %, entérobactérales non- *E. coli* 7,3 %, *Pseudomonas sp*, 3,6 % (52).

La sensibilité aux antibiotiques a montré que tous les isolats d'*E. coli* étaient résistants aux FQs. En outre, la résistance d'*E. coli* aux C3G et aux aminosides a été observée chez 50% et 25% des isolats respectivement.

Concernant les entérobactérales non- *E. coli*, la résistance aux aminosides était de 50 % et 33 % pour la résistance aux G3G ou aux FQs.

Toutes les souches d'*E. coli* et entérobactérales non- *E. coli* étaient sensibles aux carbapénèmes et tous les isolats d'*Acinetobacter sp*, étaient résistants aux carbapénèmes (52).

### 2.1.3.1 Epidémiologie des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique

Entre 2008 et 2017, une étude a été menée par Kanafani “*et al.*” dans les unités de soins intensifs à AUBMC chez les patients adultes diagnostiqués avec une PAVM.

Les données ont été collectées d’une manière prospective pour 162 patients contribuant à 20 634 jours de ventilation. Le taux global de PAVM était de 7,8 pour 1000 jours de ventilation mécanique avec un taux minimum de 1,1 pour 1000 jours de ventilation mécanique en 2017 et un taux maximum de 15,8 pour 1000 jours de ventilation mécanique en 2010. Les taux de PAVM ont statistiquement diminué de 91,6 % entre 2008 et 2017 avec une réduction de 13,1 à 1,1 pour 1000 jours de ventilation mécanique.

L’infection était microbiologiquement documentée dans 156 des 162 épisodes de PAVM où les BGN étaient prédominants à 95,4 %. Les bactéries les plus fréquemment identifiées dans les épisodes de PAVM étaient *A. baumannii* 32,6 %, *P. aeruginosa* 16,5 %, et *E. coli* 12,4 %.

Tous les isolats d’*A. baumannii* étaient résistants aux carbapénèmes.

Parmi les entérobactérales, 15 % étaient productrices de *BLSE*, et aucun cas de résistance aux carbapénèmes n’a été décelé.

Seulement 4,6 % des cas de PAVM étaient dus à *Staphylococcus aureus*, dont 70 % étaient résistants à la méticilline (180).

### 2.1.3.2 Epidémiologie des infections du site opératoire

Entre janvier 2001 et décembre 2003, Kanafani “*et al.*” a dirigé une étude sur une cohorte de patients ayant subi une opération de la colonne vertébrale à AUBMC. Vingt-sept cas d’ISO ont été identifiés sur un total de 997 interventions réalisées pendant la période de l’étude avec un taux d’incidence de 2,7 %. L’analyse microbiologique a été obtenue chez 24 patients. Les bactéries les plus fréquemment isolées étaient des *Staphylococcus* à *Coagulase Négative* chez 12 patients, *SARM* chez 1 patient, 2 patients pour *E. coli*, 7 patients pour les entérobactérales non- *E. coli* et 1 patient pour *P. aeruginosa* (181).

### 2.1.3.3 Epidémiologie des bactériémies liées aux cathéters centraux

Entre janvier 2007 et février 2017, une étude a été conduite par Zahreddine “*et al.*”, pour déterminer les taux de bactériémies liées aux cathéters centraux dans les unités de soins intensifs à AUBMC et pour décrire les bactéries les plus fréquemment rencontrées ainsi que leurs profils de résistance. Au total, 96 bactériémies liées aux cathéters centraux ont été identifiées au cours de la période d'étude. Le taux global des bactériémies liées aux cathéters centraux était de 6,1 pour 1000 jours – cathéters centraux.

Concernant le profil microbiologique, *A. baumannii* multirésistant a été le plus souvent retrouvé pour 23 % suivi par *Staphylococcus à coagulase négative* pour 21 % (182).

### 2.1.3.4 Epidémiologie des infections nosocomiales au Liban

Entre Janvier 2006 et Janvier 2008, Al-Hajje “*et al.*”, ont mené une étude rétrospective au Centre Hospitalier Libanais afin d'identifier les IN et les bactéries en cause ainsi que leurs résistances. Quatre-vingt-seize patients ont été inclus dans l'étude. La localisation des IN par ordre décroissant était les urines 42 %, les poumons 28 %, le sang 19 % et les plaies 8 %. Concernant la distribution des IN par bactéries isolées, *E. coli* prédominait 46 %, *P. aeruginosa* 26 %, *K. sp.*, 11 %, *S. aureus* 7 % et *A. sp.*, 4 %. Concernant la résistance aux antibiotiques, toutes les souches d'*E. coli* étaient sensibles aux aminosides et aux C3G, tandis que 20 % de *K. sp.* y étaient résistantes.

En outre 68 % des souches de *P. aeruginosa* étaient résistantes à l'imipénème (183).

Une seconde étude menée par Kanj “*et al.*”, a décrit l'épidémiologie des IN entre octobre 2007 et septembre 2010 à AUBMC. Les taux de PAVM dans les unités de soins intensifs variaient entre 13,2 et 15,5 pour 1000 jours de ventilation mécanique. Le taux des infections urinaires associées aux cathéters variait de 13,3 à 16 pour 1000 jours de cathéters urinaires. Les infections sanguines liées aux cathéters variaient de 9,2 à 15,5 pour 1000 jours-cathéters dans l'unité de soins intensifs.

Les bactéries identifiées dans les PAVM ont été *A. baumannii*, *P. aeruginosa* et *E. coli*.

Pour les infections urinaires associées aux cathéters, *E. coli* et *K. pneumoniae* étaient les bactéries pathogènes les plus fréquentes et *Staphylococcus à coagulase négative* pour les infections sanguines liées aux cathéters (184).

Une troisième étude conduite par Azzam "et al.", a présenté les résultats d'une enquête de prévalence des IN un jour donné dans 14 hôpitaux libanais en mai 1997. Huit cent trente-quatre patients ont été enquêtés dont 57 ont connu un ou plusieurs épisodes d'IN ; la prévalence des IN était de 6,8 %. La pneumonie était le site d'infection le plus fréquemment identifié 30 %, suivi par les ISO 28 %, 17,5 % pour chacune des infections urinaires et des infections associées à un dispositif médical et les bactériémies 7 %. Une bactérie pathogène a été identifiée à partir de 28 cultures dont *Pseudomonas sp*, étant prédominant 53,6 %, *Staphylococcus aureus* et *E. coli* 14,3 % respectivement, *K. sp*, 7,1 % et *Enterobacter sp*, 3,6 % (185).

## 2.2 Travail de recherche : Epidémiologie et profil microbiologique des infections communautaires et nosocomiales



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of Infection and Public Health

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/jiph>



Epidemiology and microbiological profile comparison between community and hospital acquired infections: A multicenter retrospective study in Lebanon



Roula Matta<sup>a</sup>, Souheil Hallit<sup>a,b,c,d,e,\*</sup>, Rabih Hallit<sup>e</sup>, Wafaa Bawab<sup>a</sup>, Anne-Marie Rogues<sup>f</sup>, Pascale Salameh<sup>a,f,g</sup>

IF:  
**3.718**

## Résumé de l'article

**Contexte** : L'objectif de cette étude était d'identifier et caractériser les différentes bactéries identifiées dans les infections communautaires et les infections nosocomiales, en mettant l'accent sur les comorbidités et les facteurs sociodémographiques associés.

**Méthodes** : Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, multicentrique, menée dans cinq hôpitaux privés situés à Beyrouth et au Mont-Liban. Deux cent cinquante-huit patients adultes ont été inclus durant la période d'étude.

**Résultats** : Cent dix bactéries à Gram négatif et 26 bactéries à Gram positif ont été impliquées dans les infections nosocomiales.

Les bactéries à Gram négatif qui ont montré une corrélation positive avec le type d'infection du patient étaient *P. aeruginosa* (12 %), *K. pneumoniae* (6,2 %) et *A. baumannii* (3,1 %).

Ces bactéries étaient plus fréquentes chez les patients atteints d'infections nosocomiales ( $P = 0,002, 0,013$  et  $0,017$  respectivement).

Le pourcentage de SARM, d'*E. coli* producteurs de bêta-lactamase à spectre étendu et de *P. aeruginosa* multirésistant s'est avéré très significatif dans les infections nosocomiales.

La régression logistique des facteurs prédictifs des infections nosocomiales par rapport aux infections communautaires a montré une relation significative avec l'âge ( $p < 0,001$ ,  $OR_a = 5,680$ , IC [2,34 ; 13,76]) et l'état d'immunosuppression ( $p = 0,003$ ,  $OR_a = 3,137$ , IC [1,48 ; 6,63]) et une relation inverse pour la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ( $p = 0,006$ ,  $OR_a = 0,403$ , CI [0,21 ; 0,76]).

**Conclusion** : Nos résultats confirment que les bactéries identifiées dans les IN présentent des taux de résistance plus élevés que celles des identifiées dans les IC. Ces taux augmentent avec l'âge et l'immunosuppression et sont inversement proportionnels à la présence d'une BPCO. Par conséquent, les médecins doivent être conscients des comorbidités des patients afin d'orienter correctement le traitement initial adapté.

### 2.2.1 Introduction et objectif

Les hôpitaux constituent un environnement menaçant en raison du nombre variable d'agents pathogènes virulents qui y sont apportés de la communauté par les patients admis ; ces patients sont alors exposés non seulement à la flore indigène de l'hôpital, mais aussi à la flore d'autres personnes malades (186). Cette situation résulte de l'altération des mécanismes de défense et de la colonisation des bactéries résistantes (187). Les infections nosocomiales sont très répandues dans les hôpitaux du monde entier. La prévalence des infections nosocomiales est généralement plus élevée dans les pays en développement aux ressources limitées (188). Ces bactéries sont généralement résistantes aux antibiotiques, en raison de l'utilisation intensive d'antibiotiques à large spectre dans les hôpitaux, ce qui exerce une forte pression sélective sur les bactéries et provoque des infections difficiles à traiter. Ainsi, les infections nosocomiales sont reconnues depuis plus d'un siècle comme un problème critique affectant la qualité de vie et une source principale d'effets néfastes sur les soins de santé (189).

Les bactéries à Gram négatif sont en grande partie responsables des infections nosocomiales. Des souches multirésistantes aux antibiotiques sont de plus en plus souvent isolées dans ces hôpitaux, notamment *K. pneumoniae* productrice de carbapénémase, *Acinetobacter* sp. et *P. aeruginosa* (190). *A. baumannii* est également devenue l'une des principales bactéries résistantes aux antibiotiques à l'origine d'infections nosocomiales dans le monde entier (191). L'une des principales voies par lesquelles les BGN dont *E. coli* développent une résistance est la présence des enzymes capables d'hydrolyser la plupart des  $\beta$ -lactamines telles que les pénicillines, les céphalosporines à spectre étendu et les monobactames en inactivant leurs noyaux  $\beta$ -lactames. Ces enzymes sont les  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (*BLSE*) (192). Mais les *BLSE* sont inhibées par les inhibiteurs de  $\beta$ -lactamase tels que l'acide clavulanique, le sulbactam et le tazobactam (193). A noter que les  $\beta$ -lactamines étant la classe d'antibiotiques la plus largement utilisée (194). Les infections à *BLSE* d'origine communautaire sont devenues un important problème de santé publique (195).

En outre, *Staphylococcus aureus* peuvent résister à des environnements difficiles pendant de longues périodes, ce qui permet aux personnes sensibles d'être infectées par contact avec des personnes colonisées de manière persistante ou transitoire (196). Ces bactéries sont donc les agents pathogènes les plus fréquents en milieu hospitalier, avec une morbidité accrue (197). Des souches résistantes à la pénicilline sont apparues chez les patients hospitalisés peu de temps après l'introduction de l'antibiotique ; la méthicilline, un dérivé de la pénicilline résistant à la  $\beta$ -lactamase, subdivise les espèces en sous-groupes sensibles et résistants.

Le SARM est apparu en 1961, un an après l'introduction de la méthicilline en clinique (198).

A notre connaissance, aucune étude n'a jamais identifié les caractéristiques des bactéries comparant les milieux communautaires et hospitaliers au Liban.

L'objectif de cette étude multicentrique a été conçu pour identifier et caractériser les différentes bactéries entre les infections communautaires et les infections nosocomiales, en mettant l'accent sur les comorbidités et les facteurs sociodémographiques associés.



### 2.2.2 Matériels et méthodes

#### Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, multicentrique, menée dans cinq hôpitaux situés à Beyrouth et au Mont-Liban. La durée de l'étude a été de 6 mois.

#### Approbation éthique et consentement à la participation

Pour le consentement éclairé, l'Université Libanaise a renoncé à l'approbation de l'étude car il s'agit d'une étude observationnelle non invasive qui respecte l'autonomie et l'anonymat des participants. Chaque échantillon de notre base de données a été analysé dans le cadre des soins de routine à la demande des cliniciens gérant les patients hospitalisés. L'anonymat des patients a été entièrement préservé ; ainsi, leur consentement individuel écrit ou oral pour participer à l'étude n'a pas été nécessaire. Le comité d'éthique de chaque hôpital a donné son accord pour que l'étude soit menée et publiée. Tous les auteurs confirment que toutes les méthodes ont été appliquées conformément aux directives et réglementations pertinentes.

#### Extraction et collecte des données

Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche standardisée d'identification des patients. Le dossier comprenait des données spécifiques à chaque patient tel que les données démographiques (genre et âge), les maladies sous-jacentes et les type d'infection acquis (Communautaire ou nosocomiale). Les variables relatives à l'infection enregistraient le site de prélèvement, la culture positive, le type de bactéries et l'antibiogramme. Seul le premier épisode d'infection lors de l'admission à l'hôpital a été retenu pour chaque patient. Les infections communautaires sont les infections détectées dans les 48 heures suivant l'admission des patients à l'hôpital, tandis que les infections nosocomiales sont les infections contractées après 48 heures d'hospitalisation (199). L'âge a été classé selon les critères du score APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) ; pour cette raison, l'âge a été classé en deux sous-groupes : moins de 44 ans et plus de 44 ans.

## Données microbiologiques

Tous les hôpitaux participants étaient responsables de l'identification des isolats et des antibiogrammes. Chaque laboratoire a réalisé les antibiogrammes selon ses propres techniques standardisées, basées sur les normes actuelles du Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI (200). Tous les isolats d'*E. coli* et de *K. pneumoniae* ont été testés pour la production de *BLSE*.

*S. aureus* a été testé pour sa résistance à la méticilline. *P. aeruginosa* a été testé pour ses résistances multiples. *Streptococcus pneumoniae* a été testé pour sa sensibilité à la pénicilline.

## Comorbidités

Les comorbidités des patients de l'étude comprenait principalement l'immunosuppression, l'administration d'une chimiothérapie dans les 12 mois précédant l'admission à l'hôpital, les maladies hématologiques, le cancer, la radiothérapie, l'administration de stéroïdes pendant au moins 3 mois avant l'admission à l'hôpital, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, les maladies hépatiques chroniques, l'insuffisance cardiaque chronique, les maladies respiratoires chroniques, l'insuffisance rénale chronique et le diabète sucré.

## Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées aux moyens d'analyses bivariées dans le but d'identifier les bactéries identifiées résistantes ou non aux antibiotiques ainsi que les facteurs indépendants démographiques et comorbidités associés à la présence d'une infection contractée à l'hôpital par rapport aux patients atteints d'une infection contractée au sein de la communauté. Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel Statistical Package for Social Sciences SPSS, version 22. (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Les variables catégorielles ont été présentées sous forme de fréquences et de pourcentages. Pour l'analyse bivariée, le test du chi-deux ( $\chi^2$ ) a été utilisé pour comparer deux pourcentages, et lorsque les valeurs attendues dans les cellules étaient  $<5$ , le test exact de Fisher a été utilisé. Dans toutes les analyses, une valeur  $p < 0,05$  a été considérée comme significative. Une régression logistique multivariable pas à pas ascendant a été réalisée avec le type d'infection (nosocomiale contre communautaire) comme variable dépendante et les caractéristiques présentant les valeurs  $p < 0,2$  dans l'analyse bivariée comme variables indépendantes.

Le modèle final a été sélectionné après avoir vérifié l'adéquation des modèles aux données par le test de Hosmer-Lemeshow.

### 2.2.3 Principaux résultats

#### Population de l'étude

Deux cent cinquante-huit patients ont été inclus dans cette étude. Sur l'ensemble des patients, 116 (45 %) avaient une infection acquise à l'hôpital, et 142 (55 %) une infection acquise dans la communauté.

#### Isolats bactériens les plus courants provenant de différents types de prélèvements

La plupart des isolats ont été obtenus à partir des prélèvements suivants :

48,1 % dans l'urine, 28,7 % dans le sang, 19,8 % dans les expectorations, 10,5 % dans les selles, 8,9 % lors d'une bronchoscopie, 7 % à partir d'un cathéter, 4,7 % dans le liquide d'ascite, 3,1 % dans la peau et les tissus mous et 0,8 % dans le liquide céphalorachidien.

Les cultures positives à partir du cathéter (12,1 % Vs. 2,8 %  $p = 0,004$ ) et de la bronchoscopie (16,4 % vs 2,8 %  $p < 0,001$ ) étaient plus fréquentes dans les IN que dans les IC.

#### Isolats bactériens les plus couramment impliqués dans les infections nosocomiales

Bien que *E. coli* soit l'isolat le plus fréquent dans les deux groupes (24,6 % dans la communauté contre 32,8 % en milieu hospitalier), il n'y avait pas de différences significatives entre les infections communautaires et celles contractées en milieu hospitalier.

Les bactéries Gram négatif qui ont montré une relation positive avec le type d'infection du patient étaient *P. aeruginosa* (19 % contre 6,3 %  $p = 0,002$ ), *K. pneumoniae* (10,3 % contre 2,8 %  $p = 0,013$ ) et *A. baumannii* (6 % contre 0,7 %  $p = 0,017$ ) ; ces germes étaient donc plus fréquents chez les patients souffrant d'infections acquises à l'hôpital ou nosocomiales Tableau 4.

**Tableau 4. Bactéries identifiées dans le cadre d'infections nosocomiales et communautaires**

Bactéries	IC 142 (55 %)	IN 116 (45 %)	P-value
<i>E. coli</i>	32 (24,6 %)	38(32,8 %)	0,150
<b><i>K. pneumoniae</i></b>	<b>2 (2,8 %)</b>	<b>12 (10,3 %)</b>	<b>0,013</b>
<b><i>P. aeruginosa</i></b>	<b>9 (6,3 %)</b>	<b>22 (19 %)</b>	<b>0,002</b>
<b><i>A. baumannii</i></b>	<b>1 (0,7 %)</b>	<b>7 (6 %)</b>	<b>0,017</b>
<i>H. influenzae</i>	3 (2,1 %)	3 (2,6 %)	0,559
<i>K. oxytoca</i>	1 (0,7 %)	2 (1,7 %)	0,447

*En gras : résultats significatifs*  
*H. influenzae : Haemophilus influenzae ; K. pneumoniae : Klebsiella pneumoniae ; K. oxytoca : Klebsiella oxytoca,*

#### Bactéries résistantes

Le pourcentage de SARM à l'origine d'infections nosocomiales est de 12,9 %, contre 2,8 % dans les infections communautaires ( $p = 0,001$ ). *E. coli* productrices de BLSE sont présentes dans 30,2 % des IN, contre 13,4 % dans les IC ( $p = 0,001$ ).

*P. aeruginosa* a montré une fréquence de résistance significativement plus élevée aux FQs ( $p < 0,001$ ), à l'imipénème ( $p = 0,005$ ), aux  $\beta$ -lactamines ( $p = 0,041$ ) et *P. aeruginosa* dont multirésistant ( $p = 0,001$ ). Tableau 5

**Tableau 5. Bactéries résistantes identifiées dans le cadre d'infections nosocomiales et communautaires**

Bactéries	Communautaire	Nosocomiale	P-value
<i>P. aeruginosa</i> résistant			
Imipénème	5 (3,5 %)	15(12,9 %)	<b>0,005</b>
Fluoroquinolones	3 (2,1 %)	17(14,7 %)	<b>&lt;0,001</b>
Béta-lactamines	4 (2,8 %)	10 (8,6 %)	<b>0,041</b>
multirésistant	4 (2,8 %)	16 (13,8 %)	<b>0,001</b>
<i>E. coli</i> producteur de Béta-lactamase	19 (13,4 %)	35 (30,2 %)	<b>0,001</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline	4 (2,8 %)	15 (12,9 %)	<b>0,002</b>

## Facteurs de risques associés aux infections nosocomiales

Une analyse bivariée a été réalisée pour déterminer s'il existait une relation entre les infections nosocomiales et le profil sociodémographique des patients et les comorbidités. La répartition par genre des patients atteints d'une infection nosocomiale était de 54,2 % d'hommes et de 41,7 % de femmes ( $p = 0,046$ ). Les patients atteints d'une infection nosocomiale étaient plus âgés que les patients atteints d'une infection communautaire dans les deux groupes d'âge ( $p = 0,003$ ) ; ces patients présentaient une prévalence plus élevée de comorbidités antérieures, à savoir une hémopathie maligne (12,1 % contre 4,9 %  $p = 0,037$ ), une immunosuppression (24,1 % contre 10,6 %  $p = 0,004$ ), l'administration préalable de stéroïdes (15,5 % contre 7,7 %  $p = 0,049$ ) et une chimiothérapie (7,8 % contre 1,4 %). La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) était prédominante chez les patients de la communauté (16,4 % contre 30,3 %  $p = 0,009$ ). Les résultats de la régression logistique ont montré que les facteurs indépendants de l'acquisition d'une infection nosocomiale par rapport à une infection communautaire sont le groupe d'âge plus élevé ( $OR_a = 5,680$  ; IC [2,34 ; 13,76]  $p < 0,001$ ) et l'état d'immunosuppression ( $OR_a = 3,137$  ; IC [1,48 ; 6,63]  $p = 0,003$ ), tandis que pour la BPCO ( $OR_a = 0,403$  IC [0,21;0,76]  $p = 0,006$ ), elle est plus fréquente parmi les infections communautaires. Tableau 6

**Tableau 6. Régression logistique des caractéristiques des patients associés à une infection nosocomiale versus communautaire (n=258)**

Variables indépendantes	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>	P-value
Age>44 ans	5,680	[2,34;13,76]	<0,001
Etat d'immunosuppression	3,137	[1,48;6,63]	0,003
Bronchopneumopathie chronique obstructive	0,403	[0,21;0,76]	0,006

*Variables incluses dans le modèle : Classe d'âge, bronchopneumopathie chronique obstructive, état d'immunosuppression, hématologie maligne et radiothérapie, administration d'une chimiothérapie dans les 12 mois précédant l'admission à l'hôpital*

#### 2.2.4 Discussion

Dans cette étude, les patients atteints d'infections nosocomiales présentaient des taux plus élevés de *P. aeruginosa* (dont *P. aeruginosa* multirésistants), de *K. pneumoniae* (dont *K. pneumoniae* producteur de *BLSE*), de *E. coli*, d'*A. baumannii* et de SARM. L'hémopathie maligne, l'immunosuppression, l'administration préalable de stéroïdes et la chimiothérapie sont des facteurs de risque qui ont montré une corrélation positive avec les patients atteints d'IN. La BPCO était plus particulièrement associée avec les infections communautaires.

Ces résultats sont conformes à ceux d'autres études dans lesquelles la région méditerranéenne a été identifiée comme une zone d'hyper-endémicité pour les pathogènes hospitaliers multirésistants aux antibiotiques (201).

Ces résultats sont également similaires à ceux observés dans les pays européens (202) et non européens (203) ; par exemple, la prévalence du SARM varie de moins de 1 % en Europe du Nord à plus de 40 % en Europe du Sud et de l'Ouest (202). En ce qui concerne les bactéries pathogènes résistantes, *E. coli* productrice de (*BLSE*) ont été le plus souvent retrouvés chez les patients avec une IN, suivis par les patients atteints d'une IC (204). En outre, *P. aeruginosa* acquis à l'hôpital étaient significativement plus résistants que *P. aeruginosa* communautaires. Ces résultats sont cohérents avec le concept selon lequel les isolats acquis à l'hôpital sont généralement plus résistants que ceux acquis dans la communauté (205) et la majorité des infections causées par des bactéries pathogènes résistantes ont été décrites comme étant acquises à l'hôpital (206). Ceci est en accord avec nos résultats où les bactéries communautaires étaient plus sensibles aux antibiotiques testés que les isolats nosocomiaux, mais nous avons tout de même trouvé environ 13 % de résistance aux *BLSE* parmi les *E. coli* dans la communauté. En fait, des données récentes suggèrent que les infections causées par des micro-organismes résistants constituent un problème émergent chez les patients de la communauté (204).

Nos résultats ont montré que les infections à streptocoques n'étaient pas fréquentes dans la communauté, contrairement aux études précédentes (207, 208), Cela pourrait être dû au fait qu'actuellement, *Streptococcus pyogenes* est considéré comme une cause rare de pneumonie communautaire, étant une entité clinique observée uniquement de manière sporadique après une infection grippale (209). En outre, la proportion de PAC attribuées à *S. pneumoniae* varie considérablement d'un pays à l'autre, avec des taux moyens de 24 % au Japon, 14 % en Corée du Sud et à Taïwan, 12 % aux Philippines, 8 à 9 % en Thaïlande, en Chine et en Inde, et 4 à 5 % en Malaisie et à Singapour (210).

L'absence de normes microbiologiques rigoureuses, par exemple la collecte d'échantillons après l'utilisation d'antibiotiques, les retards dans le transport des échantillons ou la culture d'échantillons avec un dépistage microscopique inadéquat des globules blancs, pourrait réduire l'isolement de bactéries plus fastidieuses telles que *S. pneumoniae* (211). Nous émettons également l'hypothèse que la plupart des antibiotiques choisis sont prescrits de manière empirique en raison du temps nécessaire à l'identification des infections respiratoires communautaires, principalement chez les personnes dont la situation financière est critique, et du temps nécessaire à la recherche de la bactérie (212).

En ce qui concerne les facteurs associés, nous avons trouvé des paramètres cliniques en termes de comorbidités qui permettraient de distinguer les infections nosocomiales de celles communautaires.

À l'instar de nos résultats, Haley et Schaberg ont identifié l'âge, le sexe, les comorbidités et la thérapie immunosuppressive comme des facteurs intrinsèques augmentant le risque infectieux (213). Dans une autre étude, les principaux facteurs contribuant au risque de contracter une infection nosocomiale comprennent l'immunosuppression (214), les interventions chirurgicales complexes (215), l'âge et le sexe (216) et l'utilisation d'une antibiothérapie prolongée (217). Dans notre étude, aucune différence entre les sexes n'a été observée. Les maladies néoplasiques, telles que les hémopathies malignes et les tumeurs solides, l'état d'immunodéficiences étaient également des conditions couramment associées chez les patients ayant contracté une infection nosocomiale (25). Nos résultats sont également similaires à ceux de Kang "*et al.*" (218). La BPCO était liée aux IC en raison de ses exacerbations qui nécessitent généralement une hospitalisation (219). Ainsi, afin de réduire les échecs de l'antibiothérapie initiale chez les patients issus de la communauté, il est important de prendre en compte ces facteurs et d'effectuer un contrôle empirique adéquat des antibiotiques.



### 2.2.5 Conclusion

**Cette étude préliminaire** de cohorte rétrospective multicentrique visait à décrire la fréquence de la résistance aux antibiotiques dans les hôpitaux libanais, ainsi que les facteurs de risque intrinsèques individuels d'infections nosocomiales par rapport aux infections communautaires. Elle confirme la fréquence et le poids des IN dans les hôpitaux libanais et identifie des pistes de travail concernant la résistance bactérienne.

Concernant les IN, il existe des facteurs de prédisposition aux infections nosocomiales par rapport aux infections communautaires. Ces facteurs sont le plus souvent associés aux caractéristiques des patients tels que l'âge, les maladies sous-jacentes, et les défenses réduites chez l'hôte (220). Dans notre analyse, comme dans la littérature, les facteurs qui se sont avérés associés à la présence d'une IN étaient l'âge et l'état d'immunosuppression. L'étude de prévalence de Cairns "et al.", ont montré que le risque de contracter des infections nosocomiales augmente linéairement avec l'âge (122). De plus, la bronchopneumopathie chronique obstructive apparaît «comme « protectrice » pour les IN en raison des exacerbations chez les patients (infections communautaires) qui nécessitent généralement une hospitalisation (219).

Concernant la résistance aux antibiotiques, nous remarquons que la fréquence des isolats résistant aux antibiotiques est plus élevée chez les patients ayant une IN plutôt que IC et ce résultat n'est pas surprenant. En effet, outre leur association avec la morbidité, les infections nosocomiales sont fréquemment associées à des bactéries résistantes aux antibiotiques, tels que le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline et les bacilles à Gram négatif producteurs de  $\beta$ -lactamase à spectre étendu qui sont de plus en plus répandus dans les hôpitaux et la communautés (221). Une augmentation constante des *E. coli* BLSE liées à des infections associées aux soins et communautaires a été signalée dans le monde entier (222). *E. coli* BLSE constitue un réservoir d'éléments génétiques mobiles pour d'autres entérobactériales. Les patients hospitalisés recevant un traitement antibiotique favorisent la fréquence de conjugaison entre les espèces d'entérobactériales dans la flore digestive avec une concentration élevée de BLSE (223).

Dans notre travail, l'épidémiologie de la résistance de *P. aeruginosa* résistant aux antibiotiques et *E. coli* BLSE est comparable à la première compilation nationale de la résistance aux antibiotiques qui ne distinguait pas les différents types d'infections (224).

Cependant, nous avons identifiés une part non négligeable de bactéries résistantes aux antibiotiques dans les IC comme par exemple des pneumonies communautaires causées généralement par des bactéries résistantes comme *P. aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline qui ne sont habituellement pas impliquées dans ces types d'infections. En outre, les morbidités liées aux infections communautaires peuvent être aggravées dû au *P. aeruginosa* résistant aux antibiotiques (225). Nous avons remarqué un pourcentage élevé de *BLSE* en communauté qui est comparable à l'étude de la première compilation de la résistance aux antibiotiques dans les hôpitaux Libanais (224). La résistance des bactéries à Gram positif est également largement répandue et en augmentation, avec l'émergence de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline associé à la communauté, ce qui brouille la distinction entre les souches hospitalières et les souches communautaires (226).

Ainsi, afin de réduire les échecs de l'antibiothérapie initiale chez les patients issus de la communauté, il est important de prendre en compte ces facteurs et d'effectuer une prescription empirique adaptée (227, 228).

La résistance aux antibiotiques entraîne souvent des retards dans l'administration d'un traitement efficace. L'inadéquation entre le traitement empirique et les résultats des antibiogrammes est le facteur le plus important de retardement d'un traitement efficace (229).

Les raisons des échecs thérapeutiques associés aux infections causées par des bactéries résistantes sont probablement multifactorielles, comprenant la gravité accrue de la maladie sous-jacente (230), les retards dans l'initiation d'un traitement efficace et, dans certains cas, l'absence de traitement efficace (229, 231). Ainsi, étant donné que l'efficacité des antibiotiques sera réduite en raison de la persistance des tendances de la résistance aux antibiotiques, les médecins devraient utiliser des classes d'antibiotiques de dernier recours comme les carbapénèmes qui ne sont pas nécessairement facilement disponibles dans les pays en développement, à ne pas oublier leur coût élevé ainsi que les effets secondaires (232). Par exemple, dans une étude de Lautenbach "et al.", les auteurs ont montré que les patients atteints d'infections à *E. coli* et aux entérobactériales non- *E. coli* produisant des *BLSE* ont été traités avec des antibiotiques efficaces en moyenne 72 heures après que l'infection ait été suspectée, alors que des témoins appariés infectés par des souches de *E. coli* et d'entérobactériales non- *E. coli* ne produisant pas de *BLSE* ont reçu des antibiotiques appropriés après une moyenne de 11,5 heures (231).

Une méta-analyse par Schwaber “*et al.*”, a corroboré la probabilité significativement accrue de retard dans le traitement efficace des bactériémies associées à des *BLSE* (233). Cette administration tardive d’antibiotiques peut être prolongée par des retards dans la disponibilité de données complètes sur la sensibilité aux antibiotiques (230). Donc les patients qui ne reçoivent pas rapidement un traitement approprié sont plus exposés à une évolution plus longue de la maladie et restent infectieux plus longtemps, ce qui augmente la probabilité de transmission des bactéries résistantes si des mesures de contrôle des infections ne sont pas mises en œuvre (234).

Donc, ce sont les retards au diagnostic et la mise en place d’un traitement efficace pour les patients et le système de santé qui constitue la base de l’impact négatif de la résistance aux antibiotiques. Le fait que les maladies infectieuses ne puissent plus être traitées par des antibiotiques laisse présager un avenir inconnu dans le domaine des soins de santé (235).

Il est donc important que les cliniciens connaissent les profils des patients pouvant être porteurs des bactéries résistantes afin de freiner la propagation des déterminants résistants et de protéger les patients sensibles (236) d’une part, et d’autre part, identifient les patients présentant un risque élevé d’échec thérapeutiques (237).

**La suite de notre travail** s’intéressera à l’épidémiologie de la résistance aux antibiotiques chez les BGN et aux profils des patients porteurs de ces bactéries multirésistantes. En outre, cette résistance aux antibiotiques de dernier recours a été signalée par l’OMS en 2017 comme prioritaire, c’est-à-dire des bactéries qui représentent la plus grande menace pour la santé humaine et la résistance à des antibiotiques d’importance critique (238). Ce même rapport a indiqué des taux de résistance alarmants chez les bactéries à l’origine d’infections courantes dans les hôpitaux ainsi que dans la communauté (84).



## Epidemiology and microbiological profile comparison between community and hospital acquired infections: A multicenter retrospective study in Lebanon



Roula Matta<sup>a</sup>, Souheil Hallit<sup>a,b,c,d,e</sup>, Rabih Hallit<sup>a</sup>, Wafaa Bawab<sup>a</sup>, Anne-Marie Rogues<sup>f</sup>, Pascale Salameh<sup>a,g,h</sup>

<sup>a</sup> Lebanese University, Faculty of Pharmacy, Beirut, Lebanon

<sup>b</sup> Occupational Health Environment Research Team, (U279 BR) Bordeaux Population Health Research Center Inserm – Université de Bordeaux, France

<sup>c</sup> Psychiatric Hospital of the Cross, Jdeidet, Lebanon

<sup>d</sup> Saint-Joseph University, Faculty of Pharmacy, Beirut, Lebanon

<sup>e</sup> Holy Spirit University of Kaslik, Faculty of Medicine and Medical Sciences, Kaslik, Lebanon

<sup>f</sup> INSERM UMR 1037, Bordeaux 2 University, Bordeaux, France

<sup>g</sup> Lebanese University, Faculty of Medicine, Beirut, Lebanon

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 5 March 2017

Received in revised form 27 August 2017

Accepted 9 September 2017

#### Keywords:

Hospital  
Community  
Acquired infections  
Resistance

### ABSTRACT

**Background:** The objective of this study is to identify and characterize the species resistance of different pathogens between community acquired and hospital acquired infections pointing at patients' related independent co-morbidities and socio-demographic factors.

**Methods:** It was a retrospective-cohort, multicenter study from five private hospitals located in Beirut and Mount Lebanon. Two hundred fifty-eight adult patients were included.

**Results:** 110 Gram negative pathogens and 26 Gram positive pathogens were implicated in hospital acquired infections. The Gram-negative bacteria that showed a positive correlation regarding patient's type of infection were *Pseudomonas aeruginosa* (12%), *Escherichia pneumoniae* (6.2%) and *Acinetobacter baumannii* (3.1%). These bacteria were more frequent in patients with hospital acquired infections ( $P=0.002$ , 0.013 and 0.017 respectively). The ratio of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, Extended Spectrum Beta Lactamase producing *Escherichia coli* and *K. pneumoniae* and multi drug *P. aeruginosa* showed high significance in hospital acquired infections. The logistic regression, showed a significant relationship between resistant bacteria and age ( $p<0.001$ , ORs = 5.680, CI [2.344; 13.765]) and immunosuppressed state ( $p=0.003$ , ORs = 3.137, CI [1.485; 6.630]) and an inverse relationship for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) ( $p=0.006$ , ORs = 0.403, CI [0.212; 0.765]).

**Conclusion:** Our results confirm that hospital acquired infections/bacteria have higher rates of resistance when compared to community acquired; these rates increase with age, immunosuppression and are inversely proportional with COPD. Therefore, physicians should be aware of patients' comorbidities to properly guide initial therapy.

© 2017 The Authors. Published by Elsevier Limited on behalf of King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Introduction

Hospitals are a threatening environment because of a variable number of virulent pathogens that are brought to it from the community through admitted patients; these patients are then exposed

not only to the indigenous hospital flora but also to the flora of other sick individuals [1]. This is a result of impaired defense mechanism and the colonization of resistant microorganisms [2]. Hospital acquired infections are quite a common feature in the hospitals throughout the world. The prevalence of hospital acquired infections is generally higher in developing countries of limited resources [3]. These bacteria are generally resistant to antibiotics, owing to the heavy use of wide spectrum antibiotics in hospital settings, which puts a high selective pressure on bacteria and induces difficult to treat infections. Thus, hospital acquired infections have

\* Corresponding author at: Street 8, building 560, 1st floor, Saknet, Mount Lebanon, Lebanon.

E-mail address: [souheilhallit@pharm.lzu.edu.lb](mailto:souheilhallit@pharm.lzu.edu.lb) (S. Hallit).

<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.08.008>

1876-0241/© 2017 The Authors. Published by Elsevier Limited on behalf of King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

been recognized for over a century as a critical problem affecting the quality of health and a principal source of adverse healthcare outcomes [4].

Gram-negative bacteria are largely responsible for acquired infections. Multi-drug resistant strains are increasingly isolated in these settings, including carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* [5]. *Acinetobacter baumannii* has also become one of the most significant antibiotic-resistant bacteria causing hospital acquired infections worldwide [6]. One of the main methods through which Gram negative bacteria develop resistance is carrying genes coding for enzymes, such as beta-lactamases, hydrolyzing and inactivating beta-lactam antibiotics [7], beta-lactams being the most widely used class of antibiotics [8]. A major source of resistance in *Escherichia coli* are plasmid-borne Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases (ESBL), which are classified as enzymes capable of hydrolyzing most  $\beta$ -lactams such as penicillins, extended-spectrum cephalosporins, and monobactams; ESBLs are not inhibited by  $\beta$ -lactamase inhibitors such as clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam [9]. Based on this, community-onset ESBL infections have become an important public health issue [10].

Furthermore, *Staphylococcus aureus* gram-positive cocci can withstand harsh environments for extended periods allowing susceptible individuals to become infected through contact with persistently or transiently colonized people [11]. Thus, these bacteria are the most common hospital acquired pathogens with increased morbidity [12]. Penicillin-resistant strains appeared in hospitalized patients within a short time after the introduction of the antibiotic; methicillin, a  $\beta$ -lactamase-resistant derivative of penicillin, subdivides the species into sensitive and resistant subgroups. Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) appeared in 1961, one year after methicillin was introduced into clinical use [13].

To our knowledge, no study has ever identified characteristics of bacteria comparing community and hospital settings in Lebanon. This multicenter study was designed to identify and characterize the species of different pathogens between community acquired and hospital acquired infections, pointing on patients' related independent co-morbidities and socio-demographic factors.

## Materials and methods

### Study design

This was a retrospective cohort, multicenter study from five private hospitals located in Beirut and Mount Lebanon over one year. Among these, three were university hospitals whereas two were non-university hospital. The study duration was 6 months.

### Population and data collection

The inclusion criterion was the infection diagnosis according to the Centers for Disease Control (CDC) criteria in an adult patient [14]. Only the first episode of infection in the hospital admission was characterized for each patient. Overall, 256 adult patients were included from the five hospitals in Beirut and Mount Lebanon.

Data were collected through a standardized sheet of patient identification. The record included patient-specific parameters such as demographic data, underlying diseases, and risk factors. The infection variables recorded positive culture, type of germs and antibiotic treatment with presence or absence of multi-resistant bacteria. Hospital acquired infections was defined as a localized or systemic condition that resulted from an adverse reaction due to the presence of infectious agents which occurred 48 h or more after hospital admission and was not incubating at the time of admission. Community acquired infections were defined as an infection

detected within 48 h of hospital admitted patients [15]. Age was classified according to the criteria of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) score; for this reason, age was categorized into two subgroups less than 44 years and more than 44 years.

### Microbiology data

All participating medical centers were responsible for isolates identification and susceptibility testing. Each laboratory performed susceptibility testing according to their own standardized techniques based on current National Committee for Clinical Laboratory standards [16]. Data collected were primarily qualitative (resistant, intermediate or susceptible). All isolates of *E. coli* and *K. pneumoniae* were tested for extended-spectrum beta-lactamase production. *S. aureus* was tested for methicillin resistance. *P. aeruginosa* was tested for its multiple resistances. *Streptococcus pneumoniae* were tested against penicillin susceptibility.

### Comorbidity

The comorbidity of patients in the study included mainly immunosuppression, administration of chemotherapy in the 12 months prior to hospital admission, radiation therapy, administration of steroids for at least 3 months prior to hospital admission, infection with human immunodeficiency virus, chronic liver disease, chronic heart failure, chronic respiratory disease, chronic renal failure, hematological disease, cancer, and diabetes mellitus requiring insulin therapy or oral hypoglycemic agents before the infection.

### Data analysis

Statistical evaluation was conducted through bivariate and multivariable risk factor analyses, with the aim of identifying selected bacteria and independent factors associated with the presence of a hospital acquired infection compared to patients with a community acquired infection. Data was entered and analyzed, using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22 software. In all analysis, a p-value <0.05 was considered significant. The Chi<sup>2</sup> test was used for comparing categorical variables between groups; when expected values within cells were <5, Fisher exact test was used. A stepwise forward likelihood ratio multivariable logistic regressions was performed with the type of infection (community hospital acquired versus hospital acquired) as the dependent variable, and the characteristics presenting the lowest p-values in the bivariate analysis as the independent ones. The final model was selected after ensuring models adequacy to data by Hosmer-Lemeshow test.

## Results

### Population

256 patients were included in this study. Of all patients, 142 (55%) had a hospital acquired infection and 116 (45%) community acquired. Almost half of the patients (50.8%) patients were from community hospitals and (49.2%) from university hospitals.

### Correlation between hospital-acquired infection and clinical information

Bivariate analysis was done to assess the relationship between hospital acquired infection and patients' clinical information. Tachycardia was higher in patients with hospital acquired infections compared to the community (83.6% vs 64.1% p<0.001). Moreover, these patients had higher prevalence of tachypnea

**Table 1**  
Clinical outcome and bacterial localisation in community and hospital acquired infections.

	Community acquired N= 142 (50%)	Hospital acquired N= 116 (40%)	Total N= 258	P-value
Temperature > 38.3 °C	74 (52.1%)	72 (62.1%)	146 (56.9%)	0.001
Tachypnoea > 30 breaths/min	81 (54.1%)	97 (83.6%)	188 (73.9%)	<0.001
Tachycardia > 100 breaths/min	47 (33.1%)	52 (44.8%)	99 (38.4%)	0.047
Leucocytosis > 12,000/mm <sup>3</sup> / <4000/mm <sup>3</sup>	39 (63.9%)	50 (79.3%)	106 (71.7%)	0.01
CRP	52 (69.2%)	37 (60%)	90 (34.9%)	0.003
Sepsis	105 (73.9%)	115 (99.1%)	220 (85.3%)	<0.001
Severe sepsis	50 (35.4%)	62 (79.3%)	148 (57.4%)	<0.001
Organ dysfunction	69 (48.6%)	84 (72.4%)	153 (59.3%)	<0.001
Hospital length of stay > 14 days	44 (31.2%)	79 (68.1%)	121 (46%)	<0.001
<b>Bacterial localisation</b>	<b>Community acquired</b>	<b>Hospital acquired</b>	<b>Total</b>	<b>P-value</b>
Sputum	25 (17.6%)	26 (22.4%)	51 (19.8%)	0.335
Blood	35 (24.6%)	30 (25.9%)	64 (24.7%)	0.113
Urine	64 (45.1%)	60 (51.7%)	124 (48.1%)	0.207
Ascites/fluid	3 (2.1%)	7 (6%)	12 (4.7%)	0.340
Skin and soft tissue	3 (2.1%)	5 (4.3%)	8 (3.1%)	0.256
Catheter	4 (2.8%)	14 (12.1%)	18 (7%)	0.004
Stents	11 (7.7%)	16 (13.8%)	27 (10.3%)	0.114
Bronchoscopy/aspirate	4 (2.8%)	19 (16.4%)	23 (8.9%)	<0.001
CRP	0	2 (1.7%)	2 (0.8%)	0.201

(44.8% vs 33.1%  $p=0.047$ ), leukocytosis or leucopenia (79.3% vs 63.9%  $p=0.01$ ), high C-reactive protein (88% vs 50.2%  $p=0.003$ ). Sepsis was more prevalent in patients with hospital acquired infection (99.1% vs 73.9%  $p=0.001$ ). The median of hospital stay was 14 days; we also found a significant difference between the two groups where patients with hospital acquired infections had a higher hospital stay above the median (68.1% vs 31.2%  $p<0.001$ ).

Regarding the characteristics of infections, we had around 60% of patients microbiologically documented infections; this percentage was significantly higher in patients with hospital versus community acquired infections (72.4% vs 48.6%  $p<0.001$ ). Positive culture from the catheter (12.1% vs 2.8%  $p=0.004$ ) and from bronchoscopy (16.4% vs 2.8%  $p<0.001$ ) were more common in hospital-acquired compared to community infections.

#### Most common bacterial isolates from different specimen types

Most isolates were obtained from the following specimens: 48.1% from urine, 28.7% from blood, 19.8% from sputum, 10.5% from stools, 8.9% from bronchoscopy, 7% from a catheter, 4.7% from ascites fluid, 3.1% from a skin and soft tissues and 0.8% from cerebrospinal fluid. Within the urinary tract infection and blood culture isolates, *E. coli* was the most common bacteria in hospital acquired infection. For sputum, *A. baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* were the most common isolates. *Clostridium* species from stools and *E. coli* and *Candida albicans* species from catheter were mainly isolated. Among all types of different specimen collected, bronchoscopy aspirations and catheter were significantly more commonly collected among hospital acquired infections (16.4% vs 2.8%) and (12.1% vs 2.8%) respectively (Table 1).

#### Descriptive statistics of the infection

Fifty-eight point four percent of the infections were due to one Gram negative bacteria at least, 48% due to one Enterobacteriaceae, 30.7% due to one anaerobic bacteria at least and 26.2% due to one Gram positive bacteria at least. Around 73% of patients had more than one severity criterion and 50.8% had sepsis diagnosis at 48 h or more after hospital admission. The mean ICU length of stay was around 8 days. It is of note that 18.2% of these patients died. The total mortality at hospital discharge was 27.1% (Table 2).

**Table 2**  
Description of the infections.

	N	(%)
At least one Gram positive bacteria	53	20.2%
At least one Gram negative bacteria	118	45.4%
At least one enterobacteriaceae	37	14.5%
At least one anaerobic bacteria	62	23.7%
More than one severity criteria	187	72.6%
Mean of 48h or more between admission and sepsis	131	50.8%
ICU length of stay (in days)	8.24%	±10.66%
ICU mortality at discharge	47	18.2%
Total mortality at hospital discharge	71	27.5%

\*ICU = Intensive Care Unit.

\*\*ICU length of stay is expressed as mean ± standard deviation.

#### Most common organisms isolated implicated in hospital acquired infections

A total of 221 isolates from clinical specimens were collected: 171 Gram negative (77.4%) and 50 Gram positive (22.6%) isolates were detected. Among them, 110 (64.3%) of the Gram negative and 26 (52%) of the Gram positive pathogens were implicated in hospital acquired infections. The most common Gram negative bacilli included are *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* and *A. baumannii* the total of which made up to 53.5% of the total bacilli isolated. A flow-chart was drawn to indicate the most common bacteria involved in the community and hospital acquired infections, with their respective percentages (Fig. 1).

Although *E. coli* was the most frequent isolated microorganism in both groups (24.6% in the community vs 32.8% in the hospital setting), there were no significant differences between community and hospital acquired infections. The Gram-negative bacteria that showed a positive correlation regarding patient's type of infection were *P. aeruginosa* (18% versus 6.3%) ( $p=0.002$ ), *K. pneumoniae* (10.3% versus 2.8%) ( $p=0.013$ ) and *A. baumannii* (6% versus 0.7%) ( $p=0.017$ ); these germs were thus mostly frequent among patients with hospital acquired infections (Table 3). Moreover, the most common Gram positive cocci were *S. aureus* and coagulase negative Staphylococci, which together represented 13.6% from cocci isolated. None of the Gram positive bacterial isolates showed a significant relationship between community and hospital acquired infections (Table 4).



**Table 4**  
Gram positive isolates collected from patients in hospital and community acquired infections.

	Community acquired N = 142 (50%)	Hospital acquired N = 116 (40%)	Total N = 258	P-value
<i>Staphylococcus aureus</i>	7 (4.9%)	12 (10.3%)	19 (7.4%)	0.058
<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	7 (4.9%)	9 (7.8%)	16 (6.2%)	0.349
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (2.1%)	2 (1.7%)	5 (1.9%)	0.591
<i>Enterococcus spp.</i>	4 (2.8%)	0	4 (1.6%)	0.090
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (0.7%)	3 (2.6%)	4 (1.6%)	0.230
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0.302

**Table 5**  
Percentage of multidrug-resistant bacteria in hospital and community acquired infections.

Multidrug-resistant bacteria	Community acquired N = 142	Hospital acquired N = 116	P-value
ESBL* gram negative pathogens	16 (11.4%)	35 (30.2%)	0.001
Klebsiella ESBL	3 (2.1%)	2 (1.7%)	0.414
MRSA <sup>†</sup>	4 (2.8%)	10 (8.6%)	0.002
<i>Pseudomonas</i> Resistant to Imipenem	5 (3.5%)	15 (12.9%)	0.005
<i>Pseudomonas</i> Resistant to Aminoglycosides	1 (2.3%)	8 (6.9%)	0.059
<i>Pseudomonas</i> Resistant to Fluoroquinolones	3 (2.1%)	17 (14.7%)	<0.001
<i>Pseudomonas</i> Resistant to beta-lactams other than imipenem	4 (2.8%)	10 (8.6%)	0.041
Mult. Resistant <i>Pseudomonas</i>	4 (2.8%)	16 (13.8%)	0.001
<i>Streptococcus</i> Resistant to Penicillins	0	1 (0.8%)	0.101

\* Extended Spectrum beta lactamase.

<sup>†</sup> Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

that showed a positive correlation with hospital acquired infected patients.

COVID was mainly involved in community infected patients. These results are in line with those of other studies, in fact, the Mediterranean region has been identified as an area of hyperendemicity for multi- drug resistant hospital pathogens [17].

These results are also similar to what was found in both European [18] and non-European countries [19]; as an example, MRSA prevalence varied from less than 1% in Northern Europe to highest than 40% in Southern and Western Europe [18]. With regard to resistant pathogens, (ESBL)-producing *E. coli* was most frequently recovered in hospital acquired patients followed by community acquired infections [20]. Moreover, hospital acquired *P. aeruginosa* were significantly more resistant than community acquired species to all antimicrobial drugs evaluated. These results are consistent with the concept that isolates acquired in the hospital are usually more resistant than those acquired in the community [21], and the majority of infections caused by resistant pathogens were described as hospital acquired [22]. This is in accordance with our results where community-acquired organisms were more susceptible to antimicrobial drugs tested than hospital acquired isolates, but still we found around 13% of ESBL resistance among *E. coli* in the community. In fact, recent data suggest that infections caused by resistant microorganisms are an emerging problem in community patients [20].

Our results showed that *Streptococcus* infections were not frequent in the community setting, in opposite to previous studies [23,24] that showed that this germ was the most common etiological pathogen isolated. This might be due to the fact that currently, *S. pyogenes* is considered a rare cause of community acquired pneumonia, being a clinical entity seen only sporadically after an influenza infection [25]. Furthermore, the proportion of CAP attributed to *S. pneumoniae* showed great variation between countries, with average rates of 24% in Japan, 14% in South Korea and Taiwan, 12% in The Philippines, 8–9% in Thailand, China and India and 4–5% in Malaysia and Singapore [26]. A lack of rigorous microbiological standards, for example, specimen collection following antibiotic use, delays in specimen transport, or culture of specimens with inadequate microscopic screening for white blood

cells, might be expected to reduce the isolation of more fastidious bacteria such as *S. pneumoniae* [27]. We also hypothesize that most of the antibiotic choices are prescribed empirically to patients because of the time required to identify community-acquired respiratory tract infections mainly in people with critical financial conditions, and the time required to find the organism [28].

As for associated factors, we found significant clinical parameters in terms of underlying diseases that would distinguish hospital from community acquired infections. Similar to our results, Haley and Schaberg identified age, sex, underlying disease and immunosuppressive therapy as intrinsic factors increasing the risk of infections [29]. In another study, the principal factors that contributed to the risk of acquiring a hospital acquired infection include immunosuppression [30], extensive surgical procedures [31], age and gender [32], and use of prolonged antibiotic therapy [33]; however, in our study, no difference in gender was reported. Neoplastic diseases, such as hematologic malignancies and solid tumors, immune-compromised state [34] were also commonly associated condition in patients with hospital acquired infected patients. Our results were also similar to Kang et al. [35]. Chronic obstructive pulmonary disease had a relationship with community acquired infections due to its exacerbations that usually require hospitalization [36]. Thus, in order to reduce failure of initial antibiotic therapy in patients from the community, it is important to take these factors into account and perform adequate antibiotic empirical control.

#### Limitations

Our study has limitations, it was an observational, retrospective study conducted on a small sample group with a short duration. Prospective studies involving a large number of patients from different institutions and geographic areas are warranted to confirm our findings and evaluate the need to develop specific guidelines for this new group of patients. Sampling bias is detected by convenient sampling from selected hospitals where university hospitals are over represented [37]; in addition, the season of the year may have a significant influence on rates of diseases and multi drug resistant bacteria [38]; this has to be taken into account in future studies.



**Table 6**  
Bivariate analysis of the predictive factors of hospital acquired infection.

Patient's risk factors	Community acquired 142 (55%)	Hospital acquired 110 (40%)	P-value
<b>Age</b>			
<44 years	30 (21.8%)	107 (78.1%)	<b>0.001</b>
≥44 years	8 (7%)	103 (93%)	
<b>Gender</b>			
Male	51 (45.8%)	77 (54.2%)	0.046
Female	57 (38.2%)	46 (41.7%)	
<b>Obesity</b>			
No	79 (57.7%)	58 (42.3%)	0.542
Yes	27 (32.3%)	34 (41.7%)	
<b>Immunologic compromise</b>			
No	125 (96.1%)	7 (4.9%)	<b>0.002</b>
Yes	102 (67.2%)	14 (12.1%)	
<b>AIDS</b>			
No	142 (100%)	0	0.456
Yes	113 (95.1%)	1 (0.9%)	
<b>Corticoids</b>			
No	110 (97.8%)	3 (2.1%)	0.473
Yes	111 (96.7%)	8 (4.3%)	
<b>Chronic heart failure</b>			
No	88 (60%)	44 (21%)	0.385
Yes	86 (74.1%)	30 (25.9%)	
<b>Melanoid cancer</b>			
No	127 (89%)	15 (10.6%)	0.714
Yes	105 (96.5%)	11 (9.5%)	
<b>CCPD</b>			
No	39 (30.7%)	43 (30.2%)	<b>0.005</b>
Yes	57 (83.6%)	10 (16.4%)	
<b>Alcoholism</b>			
No	139 (97.8%)	3 (2.1%)	0.183
Yes	110 (94.8%)	6 (5.2%)	
<b>Diabetes mellitus</b>			
No	52 (44.8%)	50 (35.2%)	0.263
Yes	81 (58.8%)	37 (30.2%)	
<b>Chronic renal failure</b>			
No	116 (81.7%)	26 (18.3%)	0.757
Yes	51 (80.2%)	12 (19.8%)	
<b>Chronic vascular problems</b>			
No	130 (98.7%)	16 (11.3%)	0.487
Yes	106 (90.4%)	10 (8.6%)	
<b>Bone marrow transplantation</b>			
No	141 (99.3%)	1 (0.7%)	0.482
Yes	114 (98.3%)	2 (1.7%)	
<b>Immunocompromised state</b>			
No	127 (89.4%)	15 (10.6%)	<b>0.004</b>
Yes	86 (71.8%)	39 (24.1%)	
<b>Prior administration of antibiotics</b>			
No	131 (92.3%)	11 (7.7%)	0.040
Yes	89 (8.5%)	18 (15.2%)	
<b>Chemotherapy</b>			
No	140 (98.6%)	2 (1.4%)	<b>0.002</b>
Yes	107 (80.2%)	9 (7.8%)	
<b>Severe malnutrition</b>			
No	128 (97.2%)	4 (2.8%)	0.712
Yes	111 (96.7%)	5 (4.3%)	
<b>Solid organ transplantation</b>			
No	132 (93%)	10 (7%)	0.746
Yes	109 (94%)	7 (6%)	

**Table 7**

Logistic regression of predictors of hospital versus community acquired infections.

Independent variable	OR	95%CI	P-value
Older age class	5.680	[2.346,11.765]	<0.001
Immunocompromised state	3.117	[1.485,6.530]	0.003
CCPD	6.403	[3.212,12.702]	0.006

Overall percentage: 62.7%; Obesity not significant; Menor Limeshow P=0.709 (NS) significant).

Variables initially entered: Age class, CCPD, immunocompromised state, Immunologic compromise and radiation or chemotherapy.

## Conclusion

Our results confirm that hospital acquired infections have higher rates of resistant bacteria when compared to community acquired infections. Microbiologists have to play an important role in the prevention of hospital acquired infections because they are the first to detect the patients' bacteriological flora and their pattern of resistance. Physicians should also be aware of patients' comorbidities to properly guide the initial therapy, particularly age, immunosuppression, and COPD; since resistance is attributed to local epidemiology and uncontrolled use of antimicrobial agents, further research involving a large number of patients from different hospitals are needed in order to confirm our findings and highlight the need for antimicrobial stewardship.

## Ethical approval

The Lebanese University ethical committee waived approval of the study since it is an observational non-invasive study that respects participants' autonomy and anonymity; the study followed principles of the Declaration of Helsinki for such types of studies.

## Conflicts of interest

None declared.

## Funding sources

No funding sources.

## References

- [1] Wu CJ, Lee HC, Lee NY, Shih JL, Su NY, Wang LJ, et al. Prevalence of Gram-negative bacilli and increasing resistance to ampicillin in community blood stream infections at a tertiary hospital in southern Taiwan, 1996–2005. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;18(Apr):215–19–19.
- [2] Chen Y, Su X, Huang J, Lin H. Beta-lactamase inhibitors: clavulanate and amoxicillin: infections from Asia Health Sci 2012;12(2):100–10.
- [3] Alghamdi AS, Alghamdi H, Dagan M, Yous A. Infection control practices in countries with limited resources. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2011;10:36.
- [4] Cangelosi J, Jurek J, Vitor-Gomes R, Pinsky MR, et al. Nosocomial infections: a review. *Clin Infect Dis* 2005;40(1):1–6.
- [5] Dighe S, Kulkarni S, Thakur S, Wadhwa R. Epidemiology of infections acquired in intensive care units. *Ann Indian Acad Physiol* 2011;33(2):174–88.
- [6] Brownstein N, Vogelstein B, Kinzler B. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Ann Intensive Care* 2011;1:107.
- [7] Ho J, Tambyraj PA, Paterson DL. Multiresistant Gram-negative infections: a global perspective. *Curr Opin Infect Dis* 2010;25(December):547–53.
- [8] Tenenbaum JB, et al. Murray PR, Tenenbaum JB, et al. *Microbiology: an introduction*. 6th ed. Washington, DC: ASM Press; 2003.
- [9] Rogers B, Goggin J, Hagan D. Antibiotic use 02/06/03/11: a pandemic, multidrug-resistant, community-associated virus. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(January):12–16.
- [10] Patel SD. Extraintestinal pathogenic Escherichia coli: a combination of virulence with antibiotic resistance. *Emerg Infect Dis* 2010;16(January):5.
- [11] Ben David D, Merzli H, Avramov N. Multiple-antigenic glycoprotein as a vaccine transmembrane: the possible importance of immunized health care workers. *Am J Infect Control* 2008;36(March):214–7.
- [12] Nilsson CE. Hospital-acquired versus community-acquired infections: epidemiology, pathogenesis, and management strategies. *Clin Infect Dis* 2005;40(Suppl 4):S17–7.
- [13] McCall SL, McGeer AP, Brimacombe BC, Conway SP. Nosocomial infections: hospital-acquired versus community-acquired infections. *Arch Dis Child* 2001;86(5):5–9.
- [14] Hirsch JT, Kadane M, Clancy MA. CDC/NHSN surveillance definitions of health care-associated infections and criteria for special types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:200–30.
- [15] Durkin C, et al. National Nosocomial Infection Survey (NNIS) annual report: a practical guide. *J Am Coll Surg* 2004;199(1):15–2002.
- [16] National Commission for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial drug susceptibility tests: approved standard M7-A6. Wayne, PA, USA: NCCLS; 1997.

- [17] CAP 15 (2015). Resistance to antimicrobial agents in Mediterranean countries. *Int J Antimicrob Agents* 2015;17:21–9.
- [18] Tzouvelekis LG, Simoons-Sel EF, Lykathodorou G, Hignett J, Katsiferos A, Karamanolis G, et al. Antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1988–2000. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1627–34.
- [19] Borg MA, de Saadati M, Nafiseh K, van de Sande-Bruinena N, Yonemitsu K, Momeni H, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in intensive cardiac catheters and stents. *Mediterranean countries*. *J Antimicrob Chemother* 2017;60:1370–5.
- [20] Son J, Song JH, Ko KS, Yoon JS, Jo JH, Kim CW, et al. Methicillin resistance and clinical significance of methicillin-associated *Staphylococcus aureus* in a multicenter surveillance study in Korea. *Hospital J Korean Med Soc* 2010;25:920–9.
- [21] Caletka M, Cernochova S, Mach M, Hala R, Bana K. Evolution of antibiotic-resistance profiles of aerobic and facultative gram-negative bacilli causing acute obstructive infections: results from the SAKAT study 2003–2007. *Rev Esp Quimioter* 2008;22(3):194–7.
- [22] Falcón R, Otero M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in Spain: Antibiotic epidemiology and antimicrobial resistance patterns. *J Hosp Infect* 1998;36(2):207–20.
- [23] Melles MC, George AP, Mevius DJ, Elshige and anti-microbial sensitivity of organisms causing mastitis in aquaculture pens: a single hospital study. *J Clin Microbiol* 2015;53(10):3211–20.
- [24] Kozak S, Kozogay S, Pol I, Göl A. Clinical and bacteriological profile of community-acquired pneumonia in Istanbul. *Klinik Mikrobiol Infektol* (in press). <https://doi.org/10.1007/s11172-17-2212-2>.
- [25] Muehle BA, Thomas AZ. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014;371(10):1019–28.
- [26] Park S, Nahm B, Park H, Hahn Y, van Gorp S, Kim H, et al. The bacteriologic ecology of adult community-acquired pneumonia in Korea: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2014;58(10):1567–77.
- [27] Samir H. Diagnostic tests for agents of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2017;55(10):1833–41.
- [28] Gaudin C, Escuret M, Aude E, Nahm B, Hahn Y. Prevalence of *Staphylococcus pneumoniae* isolated from Lebanese patients between 2000 and 2009. *Rev Esp Quimioter* 2011;24(7):44–9.
- [29] Hany RM, Shaban DM. Prevalence and importance of hospital-acquired infections. *Adv J Med* 2011;2(5):1. <https://doi.org/10.1155/2011/2145>.
- [30] Blumberg P. Antimicrobials in long-term care: considerations on prevention. *Clin Infect Dis* 2000;30(5):937–41.
- [31] Zeng W, Muehle BA, Jiang H, Wang H, Hahn Y, Gaudin C. Antibiotic susceptibility of *Staphylococcus pneumoniae* in New Zealand. *N Z J Med* 2009;132(311):43.
- [32] Barlow P, Pitt J. Epidemiology of Clostridium difficile-associated infections. *Clin Microbiol Infect* 2017;17(1):205–11.
- [33] Yoon SH, Yoon J, Kim YH, Cho NH, Park SH. Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. *Korean J Clin Pathol* 2003;27(7):725–34.
- [34] Cardoso T, Ribeiro R, Araujo L, Costa-Pereira A, Sarmento A. Differences in microbiological profile between community-acquired, hospital-acquired and hospital-acquired infections. *Acta Med (Petr)* 2013;23(4):399–404.
- [35] Yang Y, Kim SH, Song JH, Kim HK, Kim H, Kim EE, et al. Community-acquired versus nosocomial *Staphylococcus pneumoniae*: clinical features, treatment outcomes, and genetic acquisition of antimicrobial resistance. *J Korean Med Soc* 2006;21:319–27.
- [36] An DJ, Bryson GL, Chen JW, Sun H, Ohta CM, Kozak S, et al. The effects of changing antibiotic use on the risk of clinical obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med* 2009;24(4):457–65.
- [37] Lupton KR, Wood T, Hoad G, Eborac C, Griffin DR. Investigation of sources of potential risk to laboratory surveillance for antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 2007;45(11):146–51.
- [38] Karamanolis G, Vagstad-Rutan J, Aronsson G, Uggvaldsen P, Skotte, Bjørn JM, Clancy, Candelas JC, et al. The importance of the day of the week and duration of GAC collection in prospective surveys of nosocomial infections. *J Hosp Infect* 2016;57:132–138.

### **Chapitre 3. Résistance aux antibiotiques chez les bacilles à Gram négatif et profils des patients porteurs**

### **3.1 Données de la littérature et justification du travail**

### 3.1.1 Les bacilles à Gram négatif : entérobactérales et bacilles à Gram négatif non fermentants

#### 3.1.1.1 Famille des entérobactérales

La famille des entérobactérales est considérée comme l'une des familles bactériennes les plus diversifiées sur le plan taxonomique (239). De nombreux membres de l'ordre des entérobactérales sont des habitants de la flore normale intestinale, certains peuvent être pathogènes. Les entérobactérales sont aussi présentes dans l'eau et le sol, les insectes et les animaux (240). Aucun groupe de bactéries n'a eu autant d'impact sur la médecine et la santé publique que la famille des entérobactérales (241). Les principaux genres d'entérobactérales associés à l'écosystème humain sont *Escherichia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Shigella*, *klebsiella*, *Proteus*, *Slamonella* et *Yersinia* (242).

*E. coli* a été décrite pour la première fois en 1885 par le pédiatre Allemand Théodore Escherich (1857-1911) dans les entérites des nourrissons (243). Il s'agit d'une bactérie commune de la microflore commensale intestinale de l'homme qui interagit avec son hôte dans une relation mutualiste (244).

Sa niche écologique se trouve dans la couche de mucus sécrétée par l'épithélium du côlon où elle assure, avec les autres composants de la microflore, une barrière de protection de la muqueuse (245). Cette souche pathogène opportuniste a développé différents modes d'interaction avec l'hôte se traduisant par des signes cliniques variés. *E. coli* pathogène intestinal responsable de gastro-entérites ou *E. coli* pathogène extra-intestinal responsable d'infections urinaires, de péritonites, de pneumonies nosocomiales, de méningites ou de sepsis (246).

### 3.1.1.2 Bacilles à Gram négatif non fermentants

#### *Pseudomonas aeruginosa*

*P. aeruginosa*, est un bacille à Gram négatif non fermentants (BGN-NF) de la famille des *Pseudomonadaceae*, décrite pour la 1ère fois en 1882 par Carle Gessard (247). Son autre nom bacille pyocyanique est donné pour sa capacité à produire des pigments de couleur bleu-vert pyocyanine et jaune vert pyoverdine (248). Il est fréquemment retrouvé sous forme de saprophyte dans l'environnement, en particulier dans des milieux hydriques, chez les végétaux et sur les surfaces abiotiques telles que les canalisations et les matériaux sous forme de biofilm (249). Bactérie ubiquitaire de l'environnement, *P. aeruginosa* se comporte chez l'homme comme un commensal opportuniste le plus souvent révélé par la rupture d'une barrière physiologique et/ou la pression de sélection exercée par les antibiotiques qui sélectionne la bactérie au sein de la flore.

L'infection se produit le plus souvent par voie endogène, via la colonisation des muqueuses intestinale ou pharyngée. L'acquisition exogène de *P. aeruginosa* en milieu hospitalier est possible du fait de la multiplicité des réservoirs environnementaux existants (tuyaux des respirateurs, humidificateurs, nébuliseurs, robinets, douches) ou à partir d'un autre patient via du matériel ou les mains des professionnels (250). *P. aeruginosa* fait partie des principales bactéries responsables d'IN particulièrement en réanimation (249).

La résistance aux antibiotiques chez *P. aeruginosa* est devenue au fil des années un enjeu de santé publique majeur du fait de sa virulence et de l'échec croissant des traitements antibiotiques. Cette problématique soulève sa résistance aux carbapénèmes mais également son caractère nosocomial en faisant aujourd'hui, un germe d'intérêt prioritaire (251).

#### *Acinetobacter baumannii*

**Les bactéries du genre *Acinetobacter*, autres BGN-NF**, sont considérées comme ubiquitaires et peuvent être isolées dans l'environnement. Elles font aussi partie de la flore commensale de la peau chez l'homme ; en effet Seifert "*et al.*", ont révélé la présence d'une colonisation cutanée à *A. sp.* chez 43 % de sujets non hospitalisés (252). *A. baumannii* est l'isolat le plus fréquemment responsable d'IN au sein du genre *Acinetobacter*.

### 3.1.2 Les antibiotiques de dernier recours et la résistance des bacilles à Gram négatif

En 2017, l'OMS a publié une liste de pathogènes prioritaires mondiaux comportant douze espèces de bactéries divisées en 3 catégories : critique, élevée, et moyenne et ceci selon l'urgence du besoin d'avoir de nouveaux antibiotiques.

Notre thèse comprend la liste des bactéries prioritaires qui sont les BGN résistants aux carbapénèmes (entérobactérales, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*) ainsi que les entérobactérales productrices de *BLSE*. Ces bactéries représentent une menace particulière dans les hôpitaux (253).

#### 3.1.2.1 Les $\beta$ -lactamines

Les  $\beta$ -lactamines sont des antibiotiques dont la structure chimique est caractérisée par un noyau  $\beta$ -lactame, une fonction cétone au sein d'un hétérocycle azoté, responsable de l'activité de ces antibiotiques. À partir de ce cycle, quatre sous-familles ont été développées par adjonction de chaînes latérales : les pénicillines, les céphalosporines, les monobactames et les carbapénèmes. Toutes ces molécules présentent des caractéristiques communes ainsi que des particularités propres à chaque classe, notamment en termes de spectre antibactérien qui inhibent tous la biosynthèse du peptidoglycane (254, 255).

Parmi les céphalosporines, l'amélioration la plus importante fut apportée par l'apparition des céphalosporines de troisième génération de par la stabilité de ces molécules et leur activité antibactérienne vis-à-vis des BGN. Le céfotaxime est un antibiotique  $\beta$ -lactamine classé parmi les C3G, dont la mise sur le marché a débuté en 1980 (256).

**La résistance aux  $\beta$ -lactamines** peut également être obtenue par modification de la cible. Dans le cas de ces molécules, la résistance est due à des altérations de la structure et/ou du nombre de protéines de liaison à la pénicilline PLP impliquées dans la dernière étape de la biosynthèse du peptidoglycane, qui permet la construction correcte de la paroi cellulaire bactérienne (257).

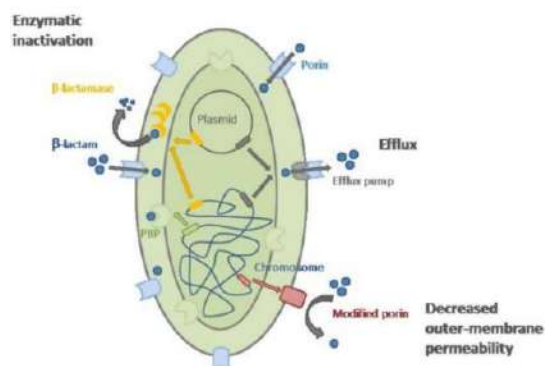
Figure 4

### Les $\beta$ -lactamases à spectre étendu *BLSE*

Les  $\beta$ -lactamases provoquent l'hydrolyse du céfotaxime, réduisant son effet bactéricide. Ces molécules restent cependant hydrolysées par les céphalosporinases hyperproduites ainsi que par les *BLSE* (255).

*E. coli* producteurs de *BLSE* ont été identifiés en 1983, soit trois ans après la mise sur le marché du céfotaxime en 1980 (258). Les *BLSE*, désormais répandues dans le monde entier et détectées dans la plupart des entérobactériales, ont été décrites pour la première fois en Allemagne (1983) et en France (1985) parmi les *Klebsiella spp.* (259, 260). Les premiers isolats de *BLSE* ont été détectés en Europe occidentale, probablement en relation avec le début de l'utilisation clinique élargie des  $\beta$ -lactamines à spectre étendu. Peu de temps après, des *BLSE* ont été détectées aux États-Unis et en Asie (260). Des entérobactériales résistantes ont été sélectionnées et transmises entre les patients et les professionnels de santé soignants (261). En outre, actuellement les isolats producteurs de *BLSE* ne se sont pas limités aux milieux hospitaliers mais se sont finalement étendus à la communauté (262, 263).

Jusqu'en 1991, toutes les  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (*BLSE*) détectées étaient dérivées d'enzymes de type SHV ou TEM à médiation plasmidique (264). Peu après, les enzymes de type CTX-M se sont répandues dans le monde entier grâce à leur succès épidémique (265, 266). La résistance des entérobactériales par production de *BLSE* est très préoccupante et a un impact significatif sur le traitement empirique et définitif devenant un problème critique à l'échelle mondiale (228).



**Figure 4. Mécanismes de résistance des  $\beta$ -lactamines chez les entérobactériales (257)**



### 3.1.2.2 Les carbapénèmes

Les carbapénèmes sont des  $\beta$ -lactamines possédant un très large spectre antibactérien associé à une grande stabilité envers la quasi-totalité des  $\beta$ -lactamases. Ces antibiotiques sont historiquement considérés comme le traitement de choix des infections sévères dues aux BGN (267). L'imipénème a été développé au milieu des années 80 ; une seconde molécule, le méropénème, a fait son apparition dans les années 90 avec une activité in vitro sur les BGN supérieure à celle de l'imipénème (268).

Les carbapénèmes pénètrent dans les BGN par l'intermédiaire des porines. L'un des principaux facteurs expliquant l'activité à large spectre des carbapénèmes est leur capacité à se lier à de multiples protéines de liaison à la pénicilline (269).

Les carbapénèmes devraient être utilisés comme en dernier recours chez les patients gravement malades soupçonnés d'héberger des isolats bactériens résistants. Ainsi, la résistance aux carbapénèmes est problématique quel que soit le BGN puisque ces molécules sont considérées comme le traitement de choix des infections impliquant les entérobactérales sécrétrices de *BLSE* ou *A. baumannii*. Lorsqu'une bactérie est résistante aux carbapénèmes, les possibilités thérapeutiques deviennent très limitées (270).

#### **Résistance aux carbapénèmes**

La résistance aux carbapénèmes notamment les entérobactérales, *Pseudomonas* et *Acinetobacter* est devenue un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Sa propagation rapide et l'absence de développement de nouveaux antibiotiques sont très préoccupantes. Jusqu'au début des années 1990, les carbapénémases étaient considérées comme des  $\beta$ -lactamases spécifiques à l'espèce, codées sur le chromosome (271).

Après la mise sur le marché de l'imipénème en 1985, une résistance par production d'une carbapénémase a été observée en 1996 chez *Klebsiella pneumoniae* (272).

**Le mécanisme de résistance aux carbapénèmes chez les entérobactérales** sera traduit par une absorption réduite des antibiotiques causée par des changements dans l'expression des porines associée à une surexpression des  $\beta$ -lactamases possédant une faible activité carbapénémase (273).

**Les principaux mécanismes de résistance aux carbapénèmes chez *Acinetobacter*** sont les modifications de la perméabilité membranaire pouvant entraîner une résistance aux carbapénèmes. Ainsi, la perte de la protéine de membrane externe CarO, secondaire à l'interruption du gène CarO par différentes séquences d'insertion peut être à l'origine d'une résistance aux carbapénèmes (274). Aussi, il semble que la régulation de l'expression des PLPs puisse être associée à une diminution de sensibilité aux carbapénèmes (275).

**Les mécanismes de résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa*** sont généralement liés à la réduction de la perméabilité de la membrane externe par réduction de l'expression de la porine et des systèmes de pompes d'efflux.

Les carbapénèmes pénètrent dans l'espace périplasmique de *P. aeruginosa* par la porine OprD. La perte mutationnelle de cette porine, probablement due à l'inactivation du gène OprD, est le mécanisme le plus courant de résistance à l'imipénème (276, 277).

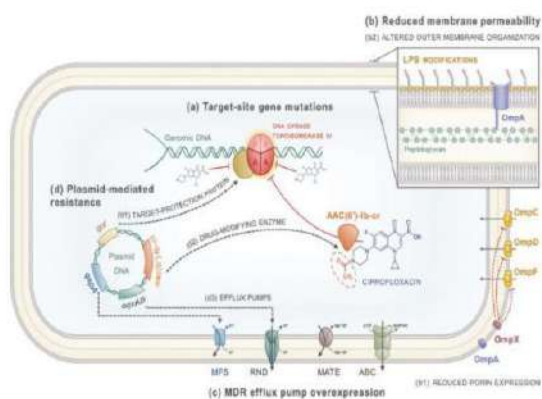
**La production de carbapénémases**,  $\beta$ -lactamase qui peuvent hydrolyser les carbapénèmes est un des mécanismes majeurs de la résistance aux carbapénèmes. Selon la classification d'Ambler, les carbapénémases peuvent être divisées en classe A, B et D. Les premières carbapénémases de classe A, codées chromosomiquement ou par un plasmide, ont été rapportées dans des espèces d'entérobactériales nosocomiales comme *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* ou *Klebsiella spp* de façon sporadique ou lors de petites épidémies (278). Les carbapénémases les plus efficaces, en termes d'hydrolyse des carbapénèmes et de diffusion géographique, sont les types KPC (classe A), VIM, IMP, NDM (classe B) et OXA (classe D). (Annexe 1)

### 3.1.2.3 Les fluoroquinolones

Les fluoroquinolones sont les premiers antibiotiques de synthèse qui ont été mis sur le marché. Ces molécules dérivées de l'acide nalidixique découvert en 1962 sont parmi les antibiotiques les plus fréquemment prescrits dans le monde (279). Dans les années 1980, les fluoroquinolones ont été produites améliorant fortement la biodisponibilité et la pénétration des molécules quinolones dans les cellules. Ces antibiotiques ciblent la gyrase ou les topoisomérases bactériennes, empêchant ainsi la réplication de l'ADN et donc la multiplication bactérienne.

Les mécanismes principaux de résistance des entérobactérales aux fluoroquinolones sont des résistances chromosomiques telles que la modification de la cible et la diminution de l'accumulation intra-cytoplasmique d'antibiotiques. Un exemple emblématique de modification de la cible est la résistance aux fluoroquinolones, qui est médiée par des mutations dans les gènes de l'ADN gyrase et de la topoisomérase IV nécessaires à la réparation et à la réplication de l'ADN bactérien. Ces mutations diminuent ou éliminent la capacité des fluoroquinolones à se lier au composant cible (280, 281).

Une diminution de la concentration intracellulaire en fluoroquinolones peut être la conséquence d'une réduction du nombre de porines ou de l'altération de l'activité de diverses pompes à efflux. L'augmentation de l'activité des pompes à efflux entraîne une diminution de la concentration intracellulaire en antibiotiques qui peut être à l'origine d'une augmentation de la résistance aux fluoroquinolones (282)



**Figure 5. Différents mécanismes de résistance acquise aux fluoroquinolones (283)**

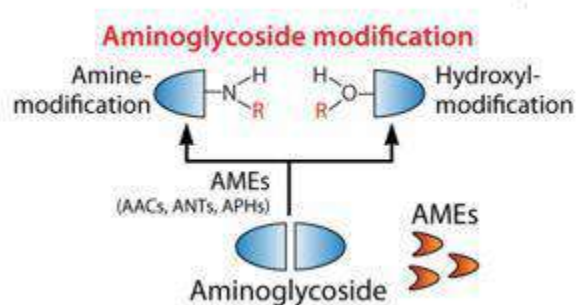
Ces mécanismes peuvent être observés par mutation chromosomique : (i) modification de la cible, (ii) diminution de perméabilité membranaire, surexpression de pompes à efflux, (iv) modification de l'antibiotique (acétylation de la FQ) (283). Figure 5

### 3.1.2.4 Les aminosides

En 1963, la gentamicine est isolée de l'actinomycète *Micromonospora purpurea*. Les aminosides sont composés de deux à cinq unités de glucide substitués par des fonctions amines (-NH<sub>2</sub>), à l'origine de la dénomination aminosides.

L'inactivation enzymatique permet d'expliquer la résistance aux aminosides de plus de 95 % des souches d'entérobactérales (284). Figure 6 Les enzymes altérant les aminosides ou aminoglycoside-modifying enzymes AME sont de simples enzymes cytoplasmiques ne conférant de résistance qu'aux aminosides. Un codage des enzymes par les plasmides les éléments génétiques transposables ou les intégrons explique la diffusion importante des gènes de résistance aux aminosides parmi les souches bactériennes.

Les méthyltransférases de l'ARNr 16S responsables d'une résistance de haut niveau à la grande majorité des aminosides ont été décrites en 2003 chez *K. pneumoniae* (ArmA, « Aminoglycoside resistance methylase ») (285).



**Figure 6. Mécanisme de résistance aux aminosides (284)**

L'inactivation antimicrobienne à médiation enzymatique, qui modifie de manière covalente les éléments structurels clés de l'antibiotique pour empêcher l'interaction avec le site cible bactérien (par exemple, les enzymes modifiant les aminosides qui catalysent les modifications des groupes hydroxyle/amines) (286).

### 3.1.3 Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques chez les bacilles à Gram négatif

#### 3.1.3.1 Rapport de l'Organisation mondiale de la santé

Une revue de littérature de l'OMS montre que les régions du monde ne sont pas affectées de la même façon et que le poids de la résistance aux antibiotiques varie aussi selon les bactéries. Dans ce document, les taux des isolats invasifs d'*E. coli* résistants aux C3G sur le continent africain, pouvaient varier de 17 % en Algérie, 28,4 % au Botswana et 36 % au Burkina Faso. La résistance d'*E. coli* aux fluoroquinolones variait entre 2 % en Algérie et 53 % au Burkina Faso. La résistance aux C3G était plus élevée pour les entérobactérales non- *E. coli*, avec respectivement 55,2 % et 62,2 % au Burkina Faso et au Botswana, et pouvait atteindre jusqu'à 77 % en Afrique du Sud (contre 7% pour *E. coli*) ; Concernant la résistance des entérobactérales non- *E. coli* aux carbapénèmes, la résistance variait de 0% au Burkina Faso, 1,9 % à Maurice et 3,8 % en Afrique du Sud.

Pour la région pacifique occidentale, le Réseau Asiatique de Surveillance des Pathogènes Résistants (Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens ANSORP) a signalé une résistance d'*E. coli* aux C3G dans les isolats sanguins de 28,3 %, et 36,6 % de résistance aux fluoroquinolones. La résistance des entérobactérales non- *E. coli* au C3G s'élevait à 36,4 % et à l'imipénème à 1,4 %

Pour la région de L'Asie du Sud-Est, la résistance d'*E. coli* aux C3G et aux fluoroquinolones dans les isolats invasifs est de 28,3 % et de 36,6 % respectivement. En ce qui concerne les entérobactérales non-*E. coli*, la résistance aux C3G est de 20,2 % et 1,4 % à l'imipénème (84).

Les pays africains de la ligue arabe sont l'Algérie, Djibouti, Libye, Comores, Égypte, Maroc, Mauritanie, Somalie, Soudan, et la Tunisie. La résistance des entérobactérales aux C3G a été rapportée soit par l'incidence de la résistance aux céphalosporines de troisième génération, soit l'incidence des entérobactérales productrices de *BLSE*.

La résistance la plus élevée a été observée en Egypte 55 % de 796 isolats, suivi par le Soudan 35 % de 214 isolats, tandis que la plus faible résistance a été observée en Algérie 14 % de 712 isolats, Tunisie 9 % de 25 isolats et au Maroc 9 % de 4113 isolats (287).

Les premières données disponibles sur la détection d'entérobactérales résistantes aux carbapénèmes provenaient des échantillons collectés en Egypte en 2009. Ces données ont été détectées à des fréquences plus élevées chez les entérobactérales non- *E. coli* que chez *E. coli*. En Egypte, la résistance était de 40 % contre 5 %, au Maroc 2 % contre 1,5 %, en Libye 2,5 % contre 0,3 %, en Tunisie 2,5 % pour les entérobactérales non- *E. coli* contre 0 % pour *E. coli*. En revanche, en Mauritanie, la résistance d'*E. coli* était supérieure à celle des entérobactérales non- *E. coli* 1 % contre 0 %.

La prévalence de la résistance d'*A. baumannii* aux carbapénèmes a été signalée en Egypte dans 93% de 320 isolats, en Libye avec 88 % de 25 isolats, en Tunisie avec 76 % de 1742 isolats, en Algérie avec 75 % de 125 isolats, et au Maroc avec 75 % de 451 isolats. Les données disponibles sur la résistance de *P. aeruginosa* aux carbapénèmes dans cinq pays de la ligue arabe montraient une prévalence plus élevée en Egypte avec 51 % de 586 isolats, en Libye avec 56 % de 36 isolats, suivi par l'Algérie avec 50 % de 398 isolats. La plus faible prévalence a été observée en Tunisie avec 19 % de 3119 isolats et au Maroc avec 28 % de 155 isolats (287).

### 3.1.3.2 Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques en Europe

La situation de la résistance aux antibiotiques signalés aux réseaux de surveillance de la résistance aux antibiotiques en 2017 variait considérablement selon l'espèce bactérienne, le groupe d'antibiotiques et la région géographique avec des pourcentages de résistance signalés généralement plus élevés dans le Sud et l'Est de l'Europe que dans le Nord de l'Europe. Pour *E. coli*, en 2017, le pourcentage moyen de résistance pondéré par la population de l'UE/EEE le plus élevé a été signalé pour les fluoroquinolones 25,7 %, les C3G 14,9 %, les aminosides 11,4 % avec une moyenne pondérée de résistance combinée (résistance aux FQs, aux C3G et aux aminosides) qui était de 6,3 % chez la population de l'UE/EEE. Les pourcentages de résistance étaient généralement plus élevés chez les entérobactérales non- *E. coli* que chez *E. coli*. Pour *E. coli*, la tendance du pourcentage moyen pondéré par la population de l'UE/EEE pour la résistance aux céphalosporines de troisième génération a connu une augmentation faible mais significative, passant de 14,2 % en 2014 à 14,9 % en 2017 et de 25,4 % à 25,7 % pour la résistance aux fluoroquinolones pour la même période.

La résistance aux carbapénèmes est restée rare chez *E. coli*, et les tendances de l'UE/EEE pour la résistance aux carbapénèmes ont diminué de manière significative de 0,2 % à 0,1 % au cours de la même période (288).

Pour les entérobactérales non- *E. coli*, en 2017, le pourcentage moyen de résistance le plus élevé, pondéré en fonction de la population de l'UE/EEE, a été signalé pour les fluoroquinolones 31,5 %, suivies par les C3G 31,2 %, les aminosides 24,1 % et les carbapénèmes 7,2 %. La moyenne pondérée pour la résistance combinée (fluoroquinolones et C3G et aminosides) était de 20,5 %.

Entre 2014 et 2017, les experts ont observé des tendances significativement à la hausse des pourcentages moyens pondérés par la population de l'UE/EEE pour la résistance aux fluoroquinolones allant de 30,4 % à 31,5 % (288).

Le pourcentage moyen de résistance aux carbapénèmes chez les BGN non fermentants, pondéré par la population de l'UE/EEE, en 2017 était de 17,4 % avec une tendance significative à la baisse chez *P. aeruginosa*.

Les pourcentages d'*A. baumannii* résistant aux carbapénèmes variaient considérablement au sein de la Région en 2017, allant de moins de 1 % dans quatre des 28 pays ayant fourni des données (Norvège, Danemark, Suède, Pays-Bas) à un pourcentage supérieur à 50 % dans 11 des 28 pays principalement en Europe du Sud et de l'Est dont par exemple la Grèce et la Croatie avec les pourcentages les plus fréquents 94,8 % et 96,2 % respectivement. Alors que la résistance aux carbapénèmes est restée rare chez *E. coli*, plusieurs pays ont signalé des pourcentages de résistance aux carbapénèmes supérieurs à 10 % pour les entérobactérales non-*E. coli*.

La résistance aux carbapénèmes était également fréquente chez *P. aeruginosa* et *A. baumannii* et à des pourcentages plus élevés que chez les entérobactérales non-*E. coli* (288).

### 3.1.3.3 *Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des pays du Levant*

Une revue systématique de la littérature a décrit l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques dans la Ligue arabe durant la période allant de 2008 à 2017. Nous serons intéressés au pays du Levant dans cette revue qui sont l'Irak, la Jordanie, les territoires palestiniens, la Syrie, et le Liban.

En ce qui concerne *E. coli* produisant des *BLSE*, la prévalence en Jordanie était de 34.9 % (22 isolats), 52.8 % (104 isolats) en Syrie.

Concernant *E. coli* résistant à la céfotaxime, le pourcentage de résistance était de 71 % (41 isolats) dans les territoires palestiniens. Pour les entérobactérales non-*E. coli*, les prévalences des *BLSE* étaient de 61.5 % (13 isolats) en Irak et 50% (8 isolats) en Jordanie.

La prévalence de la résistance des entérobactérales aux carbapénèmes a été rapportée en Syrie 3 % (111 isolats), en Irak 4 % (51 isolats), et à des pourcentages plus élevés dans les territoires palestiniens 22 % (41 isolats) d'*E. coli*, et 22.5 % (338 isolats) d'*E. coli* en Jordanie.

La prévalence d'*A. baumannii* résistants aux carbapénèmes a été rapportée en Irak 89% (126 isolats), en Syrie 70.5 % (260 isolats) et en Jordanie 64 % (64 isolats).

Concernant la résistance de *P. aeruginosa* aux carbapénèmes, la résistance en Jordanie s'élevait à 93 % (100 isolats) (287).



#### 3.1.3.4 Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques au Liban

Au Liban, des études épidémiologiques monocentriques et multicentriques ont décrit l'évolution de la résistance des BGN aux antibiotiques de dernier recours dressés comme prioritaires par l'OMS (253).

##### *Le rapport GLASS-AMR*

Lancé par l'OMS en 2015 pour soutenir le renforcement de la base de données probante sur la résistance aux antimicrobiens, le système mondial de surveillance de la résistance et de l'utilisation des antimicrobiens GLASS est le premier système qui permet une déclaration mondiale harmonisée des données nationales officielles sur la résistance et la consommation des antimicrobiens.

GLASS-AMR organise chaque année un appel à la collecte des données entre Mai et Aout et recueille des informations sur la mise en œuvre des systèmes nationaux de surveillance de la résistance aux antimicrobiens pour l'année de l'appel y compris le taux de la résistance aux antimicrobiens pour l'année civile précédente.

Les données sur la résistance aux antibiotiques au niveau national sont collectées par le biais d'un système qui recueille les résultats des tests de sensibilité aux antibiotiques pour les pathogènes bactériens humains les plus communs sur quatre sites d'échantillonnage envoyés régulièrement aux laboratoires à des fins cliniques. Les sites d'échantillonnages et les bactéries recherchées sont les suivants :

Les bactériémies causées par les BGN non fermentants (*A. sp.*), entérobactérales (*E. coli* et entérobactérales non- *E. coli* tels que *K. pneumoniae*, *Salmonella sp.*), et les coques Gram positifs *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*.

Les infections urinaires causées par *E. coli* et *K. pneumoniae*.

Les infections gastro-intestinales causées par *Salmonella sp.* et *Shigella sp.*

Les infections génitales causées par *Neisseria gonorrhoeae*.

Outre les résultats microbiologiques des patients, les pays sont également invités à communiquer des variables démographiques et épidémiologiques sous forme agrégée tels que l'âge, le sexe, et l'origine de l'infection, cette dernière étant utilisée comme indicateur pour définir le lieu où l'infection a été contractée (hôpital ou communauté).

Le dernier rapport pour le Liban a été produit en 2021 et rapporte les données sur la résistance aux antibiotiques de 10 sites de surveillance. Les données sur la sensibilité aux antibiotiques, l'âge, et le sexe ont été rapportées pour tous les sites d'échantillonnage à l'exception des infections génitales pour lequel aucune donnée n'est communiquée.

Une présentation de l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques a été réalisée en septembre 2019 sur les données de 2018. Dans cette présentation, le pourcentage de résistance d'*A. baumannii* aux carbapénèmes était de 73,8 %. Pour les entérobactérales, la production de *BLSE* s'élevait à

26,7 % pour *E. coli* et 32,5 % pour *K. pneumoniae*. Pour la résistance des entérobactérales aux carbapénèmes, la résistance pour *E. coli* était de 1,2 %, et 4,1 % pour *K. pneumoniae* (289, 290).

Nous remarquons qu'il n'y a pas de données récentes malgré la participation du Liban au rapport GLASS. (Annexe 2)

### *Les données de la littérature*

**Pour les résistances chez les entérobactérales**, la première étude monocentrique réalisée au Liban a été publiée en 1994 à la suite d'une enquête menée par Araj "et al.", sur les profils des isolats cliniques de AUBMC entre mars 1992 et juin 1993.

La résistance à la ceftazidime et à la gentamicine pour *E. coli* était de 8 % et 3 % (513 isolats) respectivement. Pour les entérobactérales non- *E. coli*, la résistance était de 11 % et 15 % (383 isolats) à la ceftazidime et gentamicine respectivement. Une augmentation de la résistance au céfotaxime a aussi été identifiée entre 2005 et 2011 chez *E. coli* passant de 20 % à 33 % (291) et pour les autres entérobactérales passant de 25 % à 29 % (292). L'étude de Hammouche "et al.", a montré une différence statistiquement significative entre les souches communautaires et hospitalières concernant la résistance au cefotaxime, avec une augmentation significative de la résistance pour les souches hospitalières entre 2006 et 2009 aussi bien pour *E. coli* que pour les autres entérobactérales (31,9 % Vs. 19,3 %) et (36,2% Vs. 23,9%) et (25,4 % Vs. 9,3 %) et (34,9 % Vs. 26,1 %) respectivement (293).

Concernant les BLSE, entre 1997 et 2001, le taux d'*E. coli* produisant des BLSE à SGHUMC était de 2 % (89 isolats) et de 20 % (244 isolats) chez les entérobactérales non- *E. coli* (294).

Dans ce même hôpital, entre 2000 et 2009, le taux d'*E. coli* produisant BLSE est passé de 2,3 % (620 isolats) à 18,6 % (1011 isolats) (295).

Des études ultérieures ont fait état d'une augmentation de ces isolats passant de 4 % (1942 isolats) en 2000 à 30 % (3811 isolats) en 2011 pour *E. coli*, et de 12 % (598 isolats) à 28 % (947 isolats) pour les entérobactérales non- *E. coli* (292). De la même façon, Hammouche "et al.", sur les données issues de HDF entre 2005 et 2009, montre une augmentation significative des souches d'entérobactérales sécrétrices de BLSE (de 17,4 % à 30,4 % pour *E. coli* et de 21,3 % à 31,8 % pour les entérobactérales non- *E. coli*) (293).

Les premières données de surveillance nationale réalisée entre 2011-2013 provenant de 16 hôpitaux ont révélé la présence d'une *BLSE* chez 32,3 % des 30411 isolats d'*E. coli* et chez 29,2 % des 7883 isolats de *K. sp.* ainsi qu'une augmentation significative de la production de *BLSE* entre 2011 et 2013 pour *E. coli* (224). Dans des données issues d'un réseau de 13 hôpitaux, pour 2015-2016, la production de *BLSE* a été observée chez 34 % des entérobactérales variant entre 25 % et 43 % selon l'hôpital (296).

Concernant les fluoroquinolones, et plus précisément la ciprofloxacine, une augmentation de la résistance est aussi constatée chez *E. coli* entre 2000 à 2011 passant de 40 % (2660 isolats) à 47% (3811 isolats) et pour les entérobactérales non- *E. coli* de 17 % (590 isolats) à 26 % (947 isolats) (292). Pour les 13 hôpitaux qui ont fournis des données pour 2015 à 2016, résistance d'*E. coli* à la ciprofloxacine était de 43 % (40524 isolats) et de 29 % pour les *K. sp.* (9311 isolats) (224, 296).

Concernant la gentamicine, pour *E. coli*, une augmentation significative de la résistance a été observée de 24 % (2660 isolats) à 27 % (3811 isolats) entre 2005 et 2011 selon Araj "et al.". Pour les entérobactérales non- *E. coli*, la résistance à la gentamicine a été stable durant la période d'étude 18 % (590 isolats) en 2005, et 19 % (947 isolats) en 2011 (292).

De 2011 à 2016, le pourcentage moyen de la résistance d'*E. coli* à la gentamicine a été stable pour *E. coli* 28 %, mais une diminution significative de 25 % (7601 isolats) à 22 % (9408 isolats) pour les entérobactérales non- *E. coli* (296).

Concernant les carbapénèmes, plusieurs études monocentriques conduites entre 1992 et 2016 n'ont pas identifié de résistance à l'imipénème (17, 291, 292, 297).

Par contre, les rares données multicentriques révélaient dès 2011 l'existence d'une résistance à l'imipénème chez 0,5 % des 4035 isolats d'*E. coli* testés puis 0,7 % en 2012 et 0,8 % en 2013 (224). Sur les données recueillies entre 2015 et 2016 le pourcentage de résistance était de 3 % (296).

Pour les entérobactérales non- *E. coli*, la résistance à l'imipénème en 2011 a été de 0,7 % (947 isolats) dans l'étude de Araj "et al." (292).

Une moyenne de 2 % (7883 isolats) est rapportée entre 2011 et 2013 et à 4 % (9498 isolats) entre 2015 et 2016 ; cette augmentation est statistiquement significative (224, 296).

Pour les résistances chez les BGN non fermentants, sur des données monocentriques, la résistance de *P. aeruginosa* à l'imipénème était de 8 % (41 isolats) entre 1992 et 1993 (291) ; puis de 15 % (755 isolats) sur la période de 2000 à 2011 et, enfin, de 22 % (705 isolats) en 2005 (292).

Dans l'étude de Hammouche "*et al.*", la résistance des isolats hospitaliers de *P. aeruginosa* augmentait entre 2005 et 2009 passant de 39,9 % (736 isolats) à 47 % (766 isolats) alors qu'elle était de 12,9 % en 2005 et de 14 % en 2009 pour les souches communautaires (293).

Une étude multicentrique réalisée en 2012 par Hammoudi "*et al.*" a examiné la résistance de *P. aeruginosa* à l'imipénème dans onze hôpitaux répartis géographiquement dans 5 gouvernorats, elle était de 43 % (679 isolats) (298).

Deux de ces hôpitaux fourniront des données pour Moghnieh "*et al.*", qui montre une augmentation significative de la résistance de *P. aeruginosa* à l'imipénème passant de 27 % (7897 isolats) à 30 % (9005 isolats) durant la période 2011 à 2016 (296).

Pour *A. baumannii*, la résistance aux carbapénèmes dans les études monocentriques était de 10 % (213 isolats) en 1992-1993 (291) avec une augmentation statistiquement significative passant de 20 % (230 isolats) à 70 % (394 isolats) entre 2005 et 2011 (292). Pour l'étude de Hammouche "*et al.*", une augmentation de la résistance a été observée depuis 2006 de 4,7 % (43 isolats) à 55,4 % (130 isolats) en 2009 (293).

En 2012, sur des données multicentriques provenant de 9 hôpitaux, Hammoudi "*et al.*", montrait une résistance de 88 % (638 isolats) à l'imipénème (299).

Dans une autre étude menée par Al Atrouni "*et al.*", sur des souches d'*A. baumannii* résistants à l'imipénème isolées à partir de divers types d'échantillons cliniques provenant de huit hôpitaux entre 2013 et 2015, la résistance était de 76,5 % (119 isolats) (300).

Sur des données de surveillance, le pourcentage d'*A. baumannii* résistant à l'imipénème est passé de 82 % (3409 isolats) pour la période 2011-2013 (224) à 88 % (3675 isolats) pour la période 2015-2016, avec de larges variations inter hôpital (26 % à 97 %) d'après Moghnieh "*et al.*" (287).

**3.2 Travail de recherche : Epidémiologie et profils des patients porteurs de bacilles à Gram négatif résistants aux antibiotiques de dernier recours dans 9 hôpitaux libanais**

### 3.2.1 Objectifs

#### *Objectifs principaux*

Décrire la résistance aux antibiotiques de dernier recours chez les BGN identifiées dans des échantillons cliniques provenant de patients hospitalisés au Liban, ainsi que les caractéristiques de profil des patients associées à la résistance.

#### Objectifs secondaires

Réaliser une analyse de sensibilité basée sur les résultats extrêmes des valeurs manquantes relatives à la sensibilité des bactéries.

Étudier la mortalité chez les patients porteurs d'un BGN résistant aux carbapénèmes.

### 3.2.2 Matériels et méthodes

#### 3.2.2.1 Conception de l'étude

Cette étude observationnelle a été menée entre janvier 2017 et janvier 2018 dans 9 hôpitaux libanais publics et privés qui se sont portés volontaires pour participer. Les hôpitaux étaient situés dans la Beqaa (1 hôpital), le Sud (1 hôpital), le Nord (1 hôpital), le Mont Liban (3 hôpitaux) et Beyrouth, la capitale (3 hôpitaux). Tableau 7

**Tableau 7. Description des hôpitaux participants dans l'étude**

Hôpital	Gouvernorats	Type	Nb de lits	Médical	Chirurgical	Soins intensifs
Gouvernemental Beyrouth	Beyrouth	*Univ/Public	350			
Gouvernemental Nabatieh	Sud	*Univ/Public	80	60	10	10
Haroun	Mont Liban	**Comm/Privé	68	42	12	12
Libano canadien	Mont Liban	**Comm/Privé	83	50	33	10
Belle vue	Mont Liban	**Comm/Privé	101	45	41	15
Al Mounla	Nord	**Comm/Privé	81	40	30	11
Dar el Amal	Bekaa	*Univ/Privé	220			
Libanais Geitaoui	Beyrouth	*Univ/Privé	160			
Rizk	Beyrouth	*Univ/Privé	147	81	54	12

\*Universitaire

\*\*Communautaire

#### *Approbation éthique et consentement à la participation*

Chaque échantillon de notre base de données a été analysé dans le cadre des soins de routine à la demande des cliniciens gérant les patients hospitalisés. L'anonymat des patients a été entièrement préservé ; ainsi, leur consentement individuel écrit ou oral pour participer à l'étude n'a pas été nécessaire. Le comité d'éthique de chaque hôpital a donné son accord pour que l'étude soit menée et publiée. Tous les auteurs confirment que toutes les méthodes ont été appliquées conformément aux directives et réglementations pertinentes.



### 3.2.2.2 Bactéries ciblées et résistances étudiées

Notre travail a ciblé d'une part, les *E. coli* et les entérobactérales non- *E. coli* résistantes aux C3G, aux FQs, à la gentamicine et leurs combinaisons et d'autre part la résistance aux carbapénèmes chez les BGN (entérobactérales et BGN non fermentants).

### 3.2.2.3 Constitution de la base de données

Les données bactériologiques ont été extraites des neufs laboratoires et comprenaient 1178 BGN non dupliqués isolés dans un premier prélèvement à partir de n'importe quel échantillon clinique pendant la période d'étude entre janvier 2017 et janvier 2018.

Il s'agissait de 994 entérobactérales (dont 723 *E. coli* et 271 entérobactérales non- *E. coli*) ainsi que de 184 BGN non fermentants (dont 141 *P. aeruginosa* et 41 *A. baumannii*).

Les échantillons cliniques comprenaient de l'urine, du sang, des sécrétions des voies respiratoires inférieures (expectorations, aspirations trachéales profondes et liquides pleuraux), cutanées (tissus, procédures de drainage et biopsies), des plaies chirurgicales (spécimen chirurgical et aspirations) et d'autres sites de culture, y compris des sécrétions abdominales, des spécimens entériques, et des spécimens vaginaux (301).

La collecte des données cliniques, réalisée par des enquêteurs formés était basée sur les dossiers médicaux des patients et les informations fournies par les médecins (si nécessaire) au moment de l'admission jusqu'à la sortie. Un formulaire a été conçu pour recueillir les données démographiques, cliniques et de laboratoire après examen des dossiers médicaux.

Plusieurs informations ont été recueillies :

- Caractéristique des patients : âge, sexe, et comorbidités (diabète, insuffisance rénale, maladie du foie, tumeurs malignes, maladies cardiovasculaire, maladie cérébrovasculaire et présence d'une bronchopneumopathie chronique obstructive).
- Caractéristique de l'hospitalisation (hospitalisation précédente au cours des 90 derniers jours, type de patient médical ou chirurgical, présence d'un cathéter urinaire ou veineux central avant la découverte de la bactérie, et admission aux unités de soins intensifs avant la découverte de la bactérie).

- Caractéristique de la colonisation/infection : type d'infection (communautaire, nosocomiale ou associée aux soins) ; sensibilité aux antibiotiques de dernier recours (céfotaxime, ciprofloxacine, gentamicine, et imipénème ou méropénème) et site de culture (en tant que variable catégorielle en prenant l'urine comme la catégorie de référence vu que c'est le site de culture le plus fréquent dans notre base de données).

Classification de l'infection (302, 303)

**Infection communautaire (IC)** : Découverte d'une bactérie à partir d'un échantillon clinique prélevé dans les 2 premiers jours de l'admission **sans** notion de séjour à l'hôpital dans les 90 jours précédant

**Infection associée aux soins (IAS)** : Découverte d'une bactérie à partir d'un échantillon prélevé dans les 2 premiers jours de l'admission **avec** un séjour à l'hôpital dans les 90 jours précédant l'admission

**Infection nosocomiale (IN)** : Découverte d'une bactérie à partir d'un échantillon prélevé **après** les 2 premiers jours de l'admission.

#### 3.2.2.4 Méthodes d'identification des bactéries et de leurs résistances

##### *Découverte des entérobactérales*

Tous les échantillons ont été inoculés sur gélose Mac Conkey et incubés en aérobiose à 35°C ± 2°C pendant 20h ± 4h. Des isolats spécifiques ont ensuite été obtenus et vérifiés comme étant des enterobactéries en utilisant l'API 20E (Analytical Profile Index) (304, 305). La bandelette API 20 E qui est constituée de 20 microtubes contient des substrats déshydratés. Ces tests sont inoculés avec une suspension bactérienne qui reconstitue le milieu. Pendant l'incubation, le métabolisme produit des changements de couleur. Les réactions sont lues et l'identification est obtenue en se référant à l'index des profils analytiques ou en utilisant le logiciel d'identification.

##### *Découverte de P. aeruginosa et A. baumannii*

Pour les BGN non fermentants, la galerie API 20NE a été utilisée. L'API 20NE est disponible avec des microtubes et dispose de milieux et de substrats déshydratés. Les produits finaux du test sont détectés par un indicateur ou l'ajout de réactifs. L'API 20NE, méthode manuelle de bio Mérieux comparée aux méthodes biochimiques conventionnelles dans l'identification des BGN non fastidieux n'appartenant pas aux enterobactérales. Les suspensions sont préparées dans du chlorure de sodium à 0,85 % pour l'inoculation dans les 8 substrats conventionnels et dans les ampoules d'API AUX Medium pour l'inoculation dans les 12 cupules d'assimilation et une base de données.

Afin d'identifier la bactérie sur API 20E ou 20NE, un numéro de profil à 7 chiffres est obtenu, soit réalisée à partir de la recherche du profil numérique dans la liste des profils, soit à l'aide du logiciel d'identification apiweb™ (306).

Pour les hémocultures, elles ont été initialement recueillies et conservées dans le système BACTEC (Franklin Lakes, NJ,USA). Les flacons présentant une croissance bactérienne ont été ensemencées sur des milieux de culture pour l'identification des isolats.

### *Antibiogramme et collecte des données sur la sensibilité aux antibiotiques*

L'antibiogramme permet surtout de donner de l'information au clinicien. En fonction de critères microbiologiques, il a été établi pour chaque isolat bactérien la catégorisation de sensible (S), intermédiaire (I), ou résistant (R) pour chaque antibiotique testé selon le diamètre d'inhibition de la culture bactérienne. En outre, la catégorisation R/S/I pour chaque antibiotique n'est pas uniquement reliée aux diamètres d'inhibition lus sur l'antibiogramme, La lecture interprétative de l'antibiogramme correspond à la prise en compte de phénotypes de résistance dont l'expression n'est pas toujours apparente sur la gélose. Par exemple, dans le cas d'une *EBLSE*, la synergie observée entre l'acide clavulanique et les C3G est caractéristique de la présence de ce type de  $\beta$ -lactamase (307).

Une des techniques de base utilisées est l'antibiogramme par diffusion en gélose, qui utilise des disques calibrés imprégnés d'une concentration standard in vitro d'antibiotique. Pour ce faire, un inoculum standardisé de la bactérie à étudier est placé sur une plaque de gélose Mueller-Hinton. La gélose imprégnée de disques est ensuite incubée à  $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  pendant  $20\text{h} \pm 4\text{h}$ . Le diamètre d'inhibition présent autour de chaque disque est mesuré, lu et interprété selon les recommandations et critères EUCAST ou CLSI, par comparaison avec les diamètres critiques. Pour chaque BGN de la base de données, la sensibilité aux antibiotiques suivants a été testée parmi les fluoroquinolones (levofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin), les sulfamides (triméthoprim sulfaméthoxazole), les carbapénèmes (ertapénème, imipénème, méropénème), les  $\beta$ -lactamines inhibiteur de la bêta-lactamase (piperacillin-tazobactam, amoxicillin clavulanic), aminosides (amikacin, gentamicine), céphalosporines de deuxième génération (céfuroxime, céfoxitine), céphalosporines de troisième génération (ceftriaxone, céfotaxime, ceftazidime, céfixime), céphalosporines de quatrième génération (céfépime) et monobactam (aztreonam).

Notre travail visait les profils de la sensibilité aux antibiotiques de dernier recours et de leurs combinaisons : céphalosporines de troisième génération (céfotaxime), fluoroquinolones (ciprofloxacin), aminosides (gentamicine) et carbapénèmes (imipénème et au cas où la sensibilité de l'imipénème serait inconnue, la sensibilité de l'antibiotique méropénème a été testée). Nous avons distingué les souches sensibles d'une part et les souches intermédiaires ou résistantes d'autre part (résultats intermédiaires inclus dans la catégorie des résistants) (308).

Les proportions de souches pour lesquelles les antibiotiques non pas été testés ont également été relevées. En effet, les informations concernant les antibiotiques non testés doivent être soulignées. Les patients n'ont pas été retirés de l'étude, ils témoignent de l'absence de standardisation des antibiogrammes. La sensibilité aux antibiotiques a été déterminée par diffusion sur disque ou par le seuil de sensibilité de la concentration minimale inhibitrice avec interprétation selon ce seuil en fonction des critères du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (230) ou l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (309, 310) de l'année 2017, conformément au protocole du laboratoire de microbiologie clinique de l'hôpital.

L'identification et les tests de sensibilité aux antibiotiques ont été réalisés selon la méthodologie adoptée et les normes d'interprétation de chaque laboratoire. Les antibiotiques ont été testés par la méthode de diffusion des disques selon le CLSI (230) dans sept hôpitaux et l'EUCAST (309) (310) dans deux hôpitaux (Belle vue et Rizk). Il convient de noter qu'un seul hôpital utilise à la fois EUCAST et CLSI (Rizk). Les techniques de sensibilité aux antibiotiques utilisées comprenaient l'automatisation dans un hôpital et les méthodes manuelles dans neuf hôpitaux ; aucun des hôpitaux n'utilisait les deux méthodes.

### 3.2.2.5 Analyses statistiques

#### 3.2.2.5.1 Analyses bivariées

Les données ont été collectées et traitées par Statistical Package for the Social Sciences SPSS, version 24 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Les variables catégorielles ont été présentées sous forme de fréquences et de pourcentages.

Pour l'analyse bivariée, le test du chi-deux ( $\chi^2$ ) a été utilisé pour comparer deux pourcentages, et lorsque les valeurs attendues dans les cellules étaient  $<5$ , le test exact de Fisher a été utilisé. Les variables continues sont indiquées par la médiane et l'intervalle interquartile IQR, et pour la comparaison des moyennes entre plusieurs groupes, le test ANOVA est utilisé.

Les courbes de survie de Kaplan-Meier de la probabilité de survie ont été tracées pour la résistance aux carbapénèmes par rapport à la sensibilité aux carbapénèmes de l'admission jusqu'à la sortie (vivant ou mort). Le test du log-Rank a été effectué pour comparer statistiquement les deux courbes dans la probabilité de décès à tout moment. En ce qui concerne le site d'échantillonnage des cultures, cette variable a été considérée comme une covariante catégorielle dans l'analyse de régression multivariable et l'urine comme site de culture, a été prise comme la catégorie de référence en raison de son pourcentage d'échantillonnage le plus élevé dans notre étude.

Dans toutes les analyses, une valeur  $p < 0,05$  a été considérée comme significative.

### 3.2.2.6 Analyses multivariées

#### 3.2.2.6.1 Régressions logistiques

Des régressions logistiques pas à pas inverse ont été effectuées pour identifier le profil des patients associés à la résistance de *E. coli* et des entérobactérales non- *E. coli* au céfotaxime, à la ciprofloxacine, à la gentamicine à la combinaison céfotaxime - ciprofloxacine et à la combinaison céfotaxime-ciprofloxacine-gentamicine. En outre, nous avons étudié les profils des patients associés à la résistance des BGN (entérobactérales et BGN non fermentants) aux carbapénèmes (imipénème ou méropénème) par rapport aux bactéries sensibles respectivement. Les modèles incluaient les variables indépendantes qui présentaient une valeur  $p < 0,2$  dans l'analyse bivariée.

#### 3.2.2.6.2 Analyses de sensibilité

Chaque variable dépendante d'intérêt comportait des données manquantes. Nous avons donc réalisé une analyse de sensibilité dans laquelle nous avons proposé deux scénarios : le premier suppose que toutes les données manquantes étaient résistantes et le second que les données manquantes étaient sensibles. Pour l'interprétation de chaque analyse de sensibilité, deux analyses multivariées ont été réalisées pour chaque variable dépendante. L'une d'entre elles considère que les données non testées sont toutes sensibles et l'autre qu'elles sont toutes résistantes en utilisant la méthode Enter. L'impact des variations imposées dans le modèle sur les résultats globaux permet d'évaluer leur robustesse, et l'estimation des rapports de cote OR était robuste/pas robuste permettant d'être confiant/pas confiant quant aux résultats obtenus sous l'hypothèse de données manquantes ignorables. Un modèle final a été retenu pour toutes les covariantes significatives.

#### 3.2.2.6.3 Régression proportionnelle de Cox

Il a été difficile de faire la distinction entre la mortalité attribuable à la résistance aux antibiotiques et celle associées à la résistance. Pour cela, nous avons stratifié la mortalité globale pour l'ensemble des BGN, les BGN non fermentants et les entérobactérales afin de déterminer l'impact indépendant de la résistance aux carbapénèmes sur la mortalité globale à l'hôpital.

Pour chaque strata, trois modèles multivariés de risques proportionnels de Cox ont été construits en ajustant l'intervalle entre l'admission et le décès. Les prédicteurs comprenaient les facteurs de risque de mortalité globale liés aux variables du profil caractéristique des patients (sexe, âge et comorbidités), au profil caractéristique de l'hospitalisation (admission précédente dans un établissement de santé, type de patient, pose d'un cathéter urinaire ou veineux central avant la découverte de la bactérie), et au profil caractéristique de la colonisation/infection (type d'infection, sensibilité aux carbapénèmes et site de culture en tant que variable catégorielle).

Un modèle final a été retenu pour toutes les covariables significatives. Les résultats de la régression proportionnelle de Cox sont présentés sous forme de Risk Relatifs (RR) avec des intervalles de confiance (IC) à 95 %. La significativité a été définie comme une valeur P inférieure à 0,05.

### 3.2.3 Épidémiologie et profil des patients porteurs d'*Escherichia coli* et autres entérobactérales résistantes aux antibiotiques de dernier recours : étude multicentrique dans neuf hôpitaux libanais

(Article soumis dans Journal of Infection in Developing Countries IF: 2.5)



## Résumé

**Contexte :** Cette étude a pour but de décrire la résistance aux antibiotiques des entérobactérales (*Escherichia coli* et entérobactérales non- *E. coli*) identifiées dans des échantillons cliniques de patients hospitalisés au Liban ainsi que les caractéristiques des patients, en se concentrant sur les céphalosporines de troisième génération, les fluoroquinolones, les aminosides et leurs combinaisons.

**Méthodes :** Cette étude prospective observationnelle a été menée dans neuf hôpitaux libanais. Les données extraites des neuf laboratoires comprenaient 994 entérobactérales non dupliquées avec le premier isolat d'*E. coli* ou des entérobactérales non- *E. coli* récupérées à partir d'un échantillon clinique pendant la période de l'étude. La résistance au céfotaxime, à la ciprofloxacine, à la gentamicine et à leurs combinaisons ont été analysées. Une analyse de sensibilité basée sur les résultats extrêmes des valeurs manquantes relatives à la sensibilité des bactéries a permis de prendre en compte les données manquantes et de fournir des résultats robustes.

**Résultats :** La résistance d'*E. coli* au céfotaxime, à la ciprofloxacine, à la gentamicine et à leurs combinaisons a été associée à des patients ayant un cathéter urinaire avant la découverte de la bactérie, qui avaient des hospitalisations antérieures, et à des patients ayant subi une intervention chirurgicale. La résistance des entérobactérales non- *E. coli* au céfotaxime a été plus fréquemment isolée chez des patients de sexe masculin ; la présence de plus d'une comorbidité notamment les maladies rénales modérées à sévères ont été trouvées chez les patients ayant une résistance à la ciprofloxacine et la combinaison céfotaxime-ciprofloxacine. En outre, la culture d'échantillon de peau et de tissus mous était associée à la résistance à la gentamicine.

**Conclusion :** Cette étude décrit le profil des patients se rapportant à la résistance d'*E. coli* et d'entérobactérales non- *E. coli* aux antibiotiques de dernier recours, isolés à partir de différents échantillons cliniques dans neuf hôpitaux libanais. La description des profils de patients porteurs de ces souches bactériennes résistantes permettra aux cliniciens de prescrire une antibiothérapie probabiliste adaptée.

**Mots-clés :** Résistance aux antibiotiques, entérobactérales, *BLSE*, céfotaxime, ciprofloxacine, gentamicine.

### 3.2.3.1 Introduction et objectif

Le problème de la résistance aux antibiotiques est un enjeu de santé publique majeur qui menace l'efficacité des traitements. L'OMS signale une augmentation de la résistance aux antibiotiques dans la région du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord, y compris au Liban (311) et a publié le premier rapport du système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (GLASS) issus des données provenant de deux laboratoires hospitaliers libanais (312).

Le Liban étant un pays en développement, le problème de la résistance aux antibiotiques s'explique par des facteurs incontrôlables tels que la mauvaise utilisation des antibiotiques dans la communauté et le contrôle inadéquat des infections dans les hôpitaux, qui représentent des "points critiques" pour la pression sélective exercée sur les bactéries (313). En outre, au Liban, deux publications ont décrit la consommation des antibiotiques dans les hôpitaux. La première a étudié les consommations dans les unités de soins intensifs, où la consommation la plus élevée concernait les carbapénèmes, les fluoroquinolones et la ceftazidime (17). L'autre étude a été réalisée dans les services hospitaliers de 27 hôpitaux, elle a montré des consommations moyennes d'antibiotiques élevées de  $72,56 \pm 17,8$  DDJ /100 jours-lits, la consommation moyenne de carbapénèmes et d'aminosides étant respectivement de  $5,12 \pm 2,52$  et de  $3,31 \pm 1,89$  DDJ /100 jours-lits (16). La famille des enterobactérales peut être résistante à plusieurs classes d'antibiotiques avec des mécanismes d'action distincts, y compris l'altération des antibiotiques en utilisant les  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (*BLSE*). Les *BLSE* confèrent une résistance à la plupart des antibiotiques bêta-lactamines, y compris les céphalosporines à spectre élargi et les monobactames mais pas aux carbapénèmes et aux céphamycine (314). En outre, la résistance aux fluoroquinolones est fréquemment observée en association avec les *BLSE* (315). Ainsi, l'efficacité des antibiotiques de dernier recours, à savoir les C3G, les FQ et les aminosides est compromise par l'émergence de la résistance aux antibiotiques (316). Par ailleurs, la multirésistance d'*E. coli* peut compliquer le traitement des infections et conduire à l'utilisation de carbapénèmes, une classe d'antibiotiques de dernier recours (84). La résistance aux antibiotiques entraîne souvent un retard dans l'administration d'un traitement efficace en raison de la disponibilité tardive de données complètes sur la sensibilité aux antibiotiques (231) conduisant à des répercussions négatives sur la morbidité et la mortalité (317).

Ainsi, dans ce contexte, les cliniciens doivent pouvoir identifier des profils de patients susceptibles d'être porteurs d'entérobactérales résistantes aux antibiotiques de dernier recours afin d'optimiser le traitement empirique. Enfin, les données disponibles sur la sensibilité aux antibiotiques sont

considérées comme primordiales dans les pays sans surveillance de la résistance aux antibiotiques (318, 319).

La connaissance de l'épidémiologie de la résistance et du profil des patients susceptibles d'être porteurs d'un BGN résistant pourrait aider les cliniciens à choisir une antibiothérapie adaptée (236).

Ainsi, notre premier objectif était de décrire l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques d'*E. coli* et des entérobactérales non- *E. coli* au céfotaxime, à la ciprofloxacine, à la gentamicine et à leur combinaison, identifiées dans des échantillons cliniques de patients hospitalisés au Liban et de décrire les caractéristiques du profil des patients porteurs de ces bactéries résistantes. Notre objectif secondaire était d'effectuer une analyse de sensibilité basée sur les résultats extrêmes des valeurs manquantes pour la sensibilité bactérienne.

### 3.2.3.2 Résultats

#### *Caractéristiques des échantillons d'E. coli et d'entérobactérales non E. coli*

Au cours de la période d'étude, un total de 994 isolats consécutifs et cliniquement significatifs d'entérobactérales ont été collectés : 723 *E. coli* et 271 entérobactérales non- *E. coli* (113 *Klebsiella sp.*, 50 *Enterobacter sp.*, 57 *Proteus sp.*, 14 *Morganella morganii*, 13 *Salmonella sp.*, 11 *Citrobacter freundii*, 11 *Serratia marcescens*, et 2 *Providencia rettgeri*). La population de patients était composée de 529 (53,2 %) femmes et 465 (46,8 %) hommes, avec un âge médian de 69 ans IQR [53 ; 80]. Sur l'ensemble des patients, 85 (8,6 %) ont été hospitalisés en soins intensifs, et une minorité avaient une sonde urinaire ou un cathéter veineux central avant la découverte de la bactérie. Environ un tiers de ces patients présentaient des comorbidités et la moitié d'entre eux avaient contracté des infections communautaires.

L'urine était le site de culture prédominant (67 %). Tableau 8

**Tableau 8. Description des patients de la population étudiée**

	<i>E. coli</i>		non- <i>E. coli</i> Entérobactérales	
	N=723	N=271	N=994	
Sexe Ratio (H/F)	0,73	1,39	0,87	
Transfert aux unités de soins intensifs avant la découverte de la bactérie	57 (7,9 %)	28 (10,3 %)	85 (8,6 %)	
Présence d'un cathéter veineux central avant la découverte de la bactérie	8 (1,1 %)	6 (2,2 %)	14 (1,4 %)	
Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie	42 (5,8 %)	20 (7,4 %)	62 (6,2 %)	
<b>Type d'infection</b>				
Infection communautaire	372 (51,6 %)	134 (49,4 %)	506 (50,9 %)	
Infection nosocomiale	163 (22,5 %)	64 (23,6 %)	227 (22,8 %)	
Infection associée aux soins	187 (25,9 %)	74 (27,3 %)	261 (26,3 %)	
<b>Comorbidités</b>				
Présence d'une comorbidité	248 (34,3 %)	87 (32,1 %)	335 (33,7 %)	
Présence de plus d'une comorbidité	193 (26,7 %)	91 (33,6 %)	284 (28,6 %)	
<b>Site d'échantillonnage des cultures</b>				
Urine	550 (76,1%)	116(42,8 %)	666 (67 %)	
Sang	49 (6,8 %)	25 (9,2 %)	74 (7,4 %)	
Peaux et tissus mous	42 (5,8 %)	52 (19,2 %)	94 (9,5 %)	
Sécrétions des voies respiratoires inférieures	30 (4,1 %)	39 (14,4 %)	69 (6,9 %)	
Site opératoire	24 (3,3 %)	24 (8,9 %)	48 (4,8 %)	

### Description de la résistance chez les *E. coli* et entérobactérales non- *E. coli*

Au total, 45,2 % des *E. coli* étaient résistants au céfotaxime (88,4 % avec une *BLSE*), 39,8 % à la ciprofloxacine, 37,3 % à la gentamicine, 28,9 % au céfotaxime et à la ciprofloxacine et

15,9 % à la combinaison céfotaxime, ciprofloxacine et gentamicine.

Les *E. coli* résistants au céfotaxime et à la ciprofloxacine et leur combinaison ont été isolés principalement dans les sécrétions des voies respiratoires inférieures, plus souvent dans des infections nosocomiales.

Pour les entérobactérales non- *E. coli*, 21 % étaient résistantes au céfotaxime (54,3 % avec une *BLSE*), 21,8 % à la ciprofloxacine, 15,9 % à la gentamicine, 10 % au céfotaxime et à la ciprofloxacine, et

4,8 % la combinaison céfotaxime, ciprofloxacine et gentamicine.

La résistance au céfotaxime et à la ciprofloxacine a été trouvée dans les plaies chirurgicales, la peau et les tissus mous, avec davantage de souches d'origine nosocomiale.

La résistance des *E. coli* était plus élevée que celle des entérobactérales non- *E. coli*.

En outre, nous avons souligné la présence de non testés avec une fréquence élevée, d'où la nécessité d'une analyse de sensibilité pour montrer les profils de résultats robustes et non concluant des patients avec des entérobactérales résistantes aux antibiotiques. Tableau 9

**Tableau 9. Sensibilité d'*E. coli* et des entérobactérales non- *E. coli* aux antibiotiques cibles**

	<i>E. coli</i> N=723			Entérobactérales non- <i>E. coli</i> N=271		
	Non testés	Sensibles	Résistants	Non testés	Sensibles	Résistants
<b>Céfotaxime</b>	24 (3,3 %)	372 (51,5 %)	327 (45,2 %)	23 (8,5 %)	191 (70,5 %)	57 (21 %)
<b>Ciprofloxacine</b>	124 (17,2 %)	311 (43 %)	288 (39,8 %)	43 (15,9 %)	169 (62,4 %)	59 (21,8 %)
<b>Gentamicine</b>	5 (6 %)	47 (56,6 %)	31 (37,3 %)	24 (8,9 %)	204 (75,3 %)	43 (15,9 %)
<b>Céfotaxime et ciprofloxacine</b>	130 (18 %)	384 (53,1 %)	209 (28,9%)	55 (20,3 %)	189 (69,7 %)	27 (10 %)
<b>Combinaison</b>	156 (21,6 %)	452 (62,5 %)	115 (15,9 %)	71 (26,2 %)	187 (69 %)	13 (4,8 %)

### *Profil des caractéristiques des patients associés à la résistance d'E. coli*

Les analyses multivariées avec analyse de sensibilité ont identifié les principales caractéristiques des patients porteurs d'une résistance d'*E. coli* aux antibiotiques ciblés ; à savoir,

- Les admissions antérieures à l'hôpital au cours des 90 derniers jours pour la résistance d'*E. coli* au céfotaxime, à la ciprofloxacine, à la gentamicine et à la combinaison céfotaxime-ciprofloxacine.
- La présence d'un cathéter urinaire avant la découverte de la bactérie, également un corrélat robuste associée à la résistance d'*E. coli* au céfotaxime et à la gentamicine.
- Les patients chirurgicaux, comparativement aux patients médicaux, présentaient une résistance significativement plus élevée d'*E. coli* à la ciprofloxacine, à la combinaison céfotaxime-ciprofloxacine et à la combinaison des trois, respectivement. Tableau 10 (Annexes 3 et 4)

Les données ont montré une variabilité hospitalière significative en termes de fréquence de résistance pour *E. coli*. Tableau 11

**Tableau 10. Régression logistique et analyses de sensibilité des profils des patients porteurs d'E. coli résistants aux différents antibiotiques cibles et leurs combinaisons**

<b>Céfotaxime</b>	<b>P-value</b>	<b>OR<sub>a</sub></b>	<b>IC<sub>95%</sub></b>
<b>Admission à l'hôpital au cours des 90 derniers jours</b>	<b>0,008</b>	<b>1,539</b>	<b>[1,12;2,11]</b>
<b>Pose d'une sonde urinaire avant la croissance bactérienne</b>	<b>0,004</b>	<b>2,905</b>	<b>[1,14;5,98]</b>
Transfert aux unités de soins intensifs avant la croissance bactérienne	0,016	2,003	[1,14;3,51]
<b>Ciprofloxacine</b>	<b>P-value</b>	<b>OR<sub>a</sub></b>	<b>IC<sub>95%</sub></b>
<b>Admission à l'hôpital au cours des 90 derniers jours</b>	<b>0,044</b>	<b>1,459</b>	<b>[1,01;2,10]</b>
<b>Patients chirurgicaux comparés aux patients médicaux</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,048</b>	<b>[1,40;2,99]</b>
Type d'infection: IN Vs. IC+IAS	0,018	1,665	[1,09;2,54]
Patients âgés >69 ans par rapport à ceux <69 ans	0,047	1,406	[1,01;1,96]
<b>Gentamicine</b>	<b>P-value</b>	<b>OR<sub>a</sub></b>	<b>IC<sub>95%</sub></b>
<b>Admission à l'hôpital au cours des 90 derniers jours</b>	<b>0,039</b>	<b>1,456</b>	<b>[1,02;2,08]</b>
<b>Pose d'une sonde urinaire avant la croissance bactérienne</b>	<b>0,039</b>	<b>2,102</b>	<b>[1,03;4,26]</b>
Présence de plus d'une comorbidité/ présence d'une comorbidité au maximum	0,022	1,550	[1,06;2,25]
<b>Céfotaxime et ciprofloxacine</b>	<b>P-value</b>	<b>OR<sub>a</sub></b>	<b>IC<sub>95%</sub></b>
<b>Admission à l'hôpital au cours des 90 derniers jours</b>	<b>0,006</b>	<b>1,660</b>	<b>[1,15;2,38]</b>
<b>Patients chirurgicaux comparés aux patients médicaux</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,031</b>	<b>[2,07;4,42]</b>
Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie	0,006	2,658	[1,33;5,31]
Transfert aux unités de soins intensifs avant la croissance bactérienne	0,012	2,133	[1,17;3,86]
Présence de plus d'une comorbidité/ présence d'une comorbidité au maximum	0,017	1,580	[1,08;2,29]
<b>Céfotaxime, ciprofloxacine et gentamicine</b>	<b>P-value</b>	<b>OR<sub>a</sub></b>	<b>IC<sub>95%</sub></b>
<b>Patients chirurgicaux comparés aux patients médicaux</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,098</b>	<b>[2,17;4,04]</b>
Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie	0,009	2,789	[1,29;5,99]
Présence de plus d'une comorbidité/ présence d'une comorbidité au maximum	0,030	1,631	[1,04;2,53]

**En gras les résultats communs de la régression logistique et de l'analyse de sensibilité**



**Tableau 11. Pourcentage de résistance d'*E. coli* aux antibiotiques cibles dans les hôpitaux participants**

	N	Céfotaxime	Ciprofloxacine	Gentamicine	Céfotaxime et ciprofloxacine	Céfotaxime, ciprofloxacine et gentamicine
Hôpital 1	97	45 (46,4 %)	40 (41,2 %)	19 (19,6 %)	28 (28,9 %)	15 (15,5 %)
Hôpital 2	127	57 (44,9 %)	50 (39,4 %)	34 (26,8 %)	40 (31,5 %)	27 (21,3 %)
Hôpital 3	39	15 (38,5 %)	15 (38,5 %)	12 (30,8 %)	11 (28,2 %)	8 (20,5 %)
Hôpital 4	77	51 (66,2 %)	49 (63,6 %)	31 (40,3 %)	40 (51,9 %)	25 (32,5 %)
Hôpital 5	103	37 (35,7 %)	43 (41,7 %)	18 (17,5 %)	24 (23,3 %)	10 (9,7 %)
Hôpital 6	108	43 (40 %)	10 (9,3 %)	18 (16,7 %)	6 (5,6 %)	2 (1,9 %)
Hôpital 7	63	37 (58,7 %)	38 (60,3 %)	17 (27 %)	31 (49,2 %)	14 (22,2 %)
Hôpital 8	23	9 (39,1 %)	8 (34,8 %)	6 (21 %)	6 (26,1 %)	2 (8,7 %)
Hôpital 9	86	33 (38,4 %)	35 (40,7 %)	20 (23,3 %)	23 (26,7 %)	12 (14 %)
P-value		<b>0,002</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,008</b>

*Profil des caractéristiques des patients associés à la résistance chez les entérobactérales non- E. coli*

Pour les entérobactérales non- *E. coli* résistantes aux antibiotiques cibles, le sexe masculin, la présence de plus d'une comorbidité (par rapport à la présence d'une seule comorbidité au maximum) et le fait de disposer d'une maladie rénale modérée à sévère étaient associés à la résistance à la ciprofloxacine et à l'association céfotaxime-ciprofloxacine.

Le site d'échantillonnage peau et tissus mous était associé à une résistance à la gentamicine (par rapport au site urine). D'autres facteurs ont été considérés comme non concluants en ce qui concerne la résistance au céfotaxime. Tableau 12 (Annexes 5 et 6).

Nous avons également noté la variabilité hospitalière en termes de résistance pour les entérobactérales non- *E. coli*. Tableau 13

**Tableau 12. Régression logistique et analyses de sensibilité des profils des patients porteurs d'entérobactériales non- *E. coli* résistantes aux différents antibiotiques cibles et leurs combinaisons**

<b>Céfotaxime</b>	<b>P-value</b>	<b>OR<sub>a</sub></b>	<b>IC<sub>95%</sub></b>
<b>Sexe H/F</b>	<b>0,018</b>	<b>0,442</b>	<b>[0,22;0,86]</b>
Patients âgés >69 ans par rapport à ceux <69 ans	0,027	2,037	[1,08 ;3,82]
Type d'infection : IN Vs. IC+IAS	0,001	3,000	[1,52 ;5,89]
ISO/Urine	0,031	2,955	[1,10;7,88]
<b>Ciprofloxacine</b>	<b>P-value</b>	<b>OR<sub>a</sub></b>	<b>IC<sub>95%</sub></b>
<b>Maladies rénales modérées à sévères</b>	<b>0,022</b>	<b>2,715</b>	<b>[1,15;6,39]</b>
<b>Gentamicine</b>	<b>P-value</b>	<b>OR<sub>a</sub></b>	<b>IC<sub>95%</sub></b>
<b>Peaux et tissus mous/Urine</b>	<b>0,050</b>	<b>2,281</b>	<b>[1,01;5,19]</b>
<b>Céfotaxime et ciprofloxacine</b>	<b>P-value</b>	<b>OR<sub>a</sub></b>	<b>IC<sub>95%</sub></b>
<b>Maladies rénales modérées à sévères</b>	<b>0,011</b>	<b>2,886</b>	<b>[1,27;6,57]</b>
<b>Présence de plus d'une comorbidité/ présence d'une comorbidité au maximum</b>	<b>0,016</b>	<b>4,600</b>	<b>[1,33;15,83]</b>

**En gras les résultats communs de la régression logistique et de l'analyse de sensibilité**

**Tableau 13. Pourcentage de résistance des entérobactériales non- *E. coli* aux antibiotiques cibles dans les différents hôpitaux inclus dans l'étude**

	<b>N</b>	<b>Céfotaxime</b>	<b>Ciprofloxacine</b>	<b>Gentamicine</b>	<b>Céfotaxime et ciprofloxacine</b>	<b>Combinaison</b>
Hôpital 1	44	5 (11,4 %)	11 (25 %)	6 (13,6 %)	4 (9,1 %)	1 (2,3 %)
Hôpital 2	36	12 (33,3 %)	8 (22,2 %)	6 (16,7 %)	7 (19,4 %)	5 (13,9 %)
Hôpital 3	19	1 (5,3 %)	5 (26,3 %)	2 (10,5 %)	0	0
Hôpital 4	23	11 (47,8 %)	9 (39,1 %)	7 (30,4 %)	6 (26,1%)	3 (13 %)
Hôpital 5	40	7 (17,5 %)	10 (25 %)	8 (20 %)	3 (7,5 %)	1 (2,5 %)
Hôpital 6	37	6 (16,2 %)	0	5 (13,5 %)	0	0
Hôpital 7	21	6 (28,6 %)	9 (42,9 %)	4 (19 %)	4 (19 %)	6 (28,6 %)
Hôpital 8	11	4 (36,4 %)	1 (9,1 %)	3 (27,3 %)	0	0
Hôpital 9	40	5 (12,5 %)	6 (15 %)	2 (5 %)	3 (7,5 %)	1 (2,5 %)
P-value		<b>0,01</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,04</b>	0,102

### 3.2.3.3 Discussion

A notre connaissance, cette étude est la première étude multicentrique au Liban à présenter l'épidémiologie de la résistance d'*E. coli* et des entérobactérales non- *E. coli* aux antibiotiques de dernier recours dans les hôpitaux. Ce travail nous a permis d'identifier les caractéristiques des patients pour chaque type de résistance, ce qui serait utile pour orienter la thérapie empirique.

Nos résultats ont fourni des données épidémiologiques provenant d'un large panel d'hôpitaux. En ce qui concerne l'épidémiologie de la résistance des entérobactérales aux antibiotiques ciblés, nous avons constaté une résistance plus élevée chez *E. coli* que chez les entérobactérales non- *E. coli*, ainsi qu'une forte corésistance. La variabilité inter-hospitalière de la fréquence de la résistance pourrait être due à plusieurs facteurs tels que la différence entre les profils des patients hospitalisés, la colonisation des patients par des bactéries résistantes et la transmission croisée d'un patient à l'autre dont nous n'avons pas étudié la dynamique mais aussi à la différence entre les méthodes de diagnostic microbiologique et la consommation d'antibiotiques par les patients dans la communauté (320).

Au Liban, les antibiotiques sont facilement accessibles au public (321) et sont couramment délivrés sans ordonnance dans les pharmacies communautaires.

Par exemple, l'étude de Lahoud "et al." a montré que les fluoroquinolones étaient la deuxième famille d'antibiotiques consommée en 2016, contre les combinaisons de pénicillines au premier rang ; avec une tendance à l'augmentation statistiquement significative entre 2004 à 2016 (18). La ciprofloxacine est la fluoroquinolone la plus couramment prescrite en raison de sa disponibilité dans les préparations orales et intraveineuses.

Nos résultats provenant de neuf hôpitaux en 2017 étaient comparables aux données de la première étude épidémiologique nationale au Liban qui compilait, entre 2011 à 2013, 16 données hospitalières et non-hospitalières toutes confondues, sauf pour la production de *BLSE* pour laquelle nous avons des résultats plus élevés (224).

En ce qui concerne *E. coli* et la production de *BLSE*, les taux étaient comparables à ceux de la Syrie (61,4 %) (322) et plus élevés que ceux observés en Jordanie (35.8 %) (315). En ce qui concerne les entérobactérales non- *E. coli* producteurs de *BLSE*, les taux étaient comparables à ceux de l'Irak et de la Jordanie, respectivement 61,5 % et 50 % (323, 324). Pour la résistance aux C3G, les taux de résistance étaient comparables à ceux de la Palestine 50 % durant la période d'étude entre 2011 et 2015 (325).

Cependant, nos données ont montré une fréquence de la résistance plus élevée pour chaque antibiotique ciblé par rapport à celles observées dans le réseau européen de surveillance de la résistance aux antibiotiques (EARS-Net) 2017 (288).

Les entérobactérales non- *E. coli* ont été associées aux infections nosocomiales et aux admissions aux unités de soins intensifs. L'augmentation des bactéries résistantes acquises en milieu hospitalier peut menacer la capacité à traiter effectivement les patients et conduire à une diminution de l'efficacité des antibiotiques à large spectre.

Les principales explications pourraient être : la prescription d'antibiotiques aux patients hospitalisés est souvent inappropriée au Liban et dans les pays à revenu moyen ou faible un traitement plus long que recommandé, la transmission croisée fréquente dans les hôpitaux (326, 327).

Nous avons effectué pour la première fois une analyse de sensibilité en tenant compte des données manquantes, ce qui a permis d'identifier des variables soit robustes ou soit non conclusives pour chaque type de résistance concernant le profil des patients porteurs d'*E. coli* et entérobactérales non-*E. coli* sur la résistance aux antibiotiques de dernier recours. Nos résultats pourraient constituer une plateforme pour les médecins libanais dans la connaissance de l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques de dernier recours, des profils des patients porteurs afin de choisir les antibiotiques les plus appropriés pour le traitement empirique en tenant compte des données robustes des patients pour chaque type de résistance. Pour *E. coli*, les résultats solides étaient la présence d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie, l'admission antérieure au cours des 90 derniers jours et les patients chirurgicaux par rapport aux patients médicaux étaient indépendamment associés à toute résistance aux antibiotiques de dernier recours avec une combinaison. La présence d'une sonde urinaire était un facteur de risque indépendant pour *E. coli* résistants à de nombreux antibiotiques, conformément à d'autres résultats où les sondes à demeure sont un réservoir important de différentes BGN résistants aux antibiotiques, telles que *E. coli* producteurs de *BLSE* et la résistance combinée à la gentamicine et à la ciprofloxacine (328).

En effet, une exposition antérieure aux soins conduirait à la sélection de bactéries mutantes résistantes à partir de la flore du patient au cours du traitement antibiotique (13).

Enfin, l'administration préopératoire d'antibiotiques induirait une résistance chez les bactéries qui survivent dans l'environnement hospitalier.

Les patients chirurgicaux peuvent être transférés à l'unité de soins intensifs, où le taux de prescription d'antibiotiques est élevé, directement après l'opération, afin de passer quelques jours jusqu'à ce qu'ils retournent dans le service de chirurgie (329).

Ces résultats aideraient les médecins à développer des approches permettant d'identifier les profils de patients présentant une résistance aux antibiotiques au niveau de la communauté afin de réduire l'utilisation d'antibiotiques inappropriés et de diminuer les réadmissions à l'hôpital (330).

En ce qui concerne les entérobactériales non- *E. coli*, les maladies rénales modérées à sévères et les infections de la peau et des tissus mous étaient associées à une plus grande résistance. La présence de comorbidités était également un facteur de risque indépendant majeur pour la résistance d'*E. coli* aux antibiotiques de dernier recours, ce qui est cohérent avec la littérature montrant que les patients présentant des comorbidités peuvent être affectés négativement par le processus infectieux. En fait, les comorbidités exposent les patients à une consommation élevée d'antibiotiques largement utilisés, ce qui entraîne une résistance accrue à ces antibiotiques (331). Par exemple, les patients souffrant d'une maladie rénale chronique et nécessitant une dialyse présentent des taux élevés de colonisation et d'infection avec une résistance aux antibiotiques, en particulier à la ciprofloxacine, au céfotaxime et aux aminosides, malgré le risque connu de néphrotoxicité qui peut être problématique pour eux (332).

Enfin, les infections des tissus mous sont associées à une morbidité considérable en raison de la nécessité d'un séjour prolongé à l'hôpital et d'un traitement antimicrobien. Ces patients présentent donc un risque accru d'infections par des bactéries résistantes pour lesquelles la gentamicine est l'un des antibiotiques de choix recommandés pour le traitement (333).

### 3.2.4 Epidémiologie et profil des patients porteurs de bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes : étude multicentrique dans neuf hôpitaux libanais

(article soumis au BMC Infectious Diseases IF : 3.7)

**Contexte :** Cette étude a pour but de décrire l'épidémiologie de la résistance aux carbapénèmes dans les isolats d'entérobactérales, de *P. aeruginosa* et d'*A. baumannii* identifiés dans les échantillons cliniques de patients hospitalisés, ainsi que les caractéristiques des patients associées à cette résistance ; effectuer une analyse de sensibilité basée sur les résultats extrêmes des valeurs manquantes pour la sensibilité bactérienne, et étudier la mortalité chez les patients porteurs d'un BGN résistant aux carbapénèmes.

**Méthodes :** Cette étude prospective observationnelle a été menée dans neuf hôpitaux libanais. Les données extraites des neuf laboratoires comprenaient 994 entérobactérales et 184 BGN non fermentants récupérées à partir d'un échantillon clinique pendant la période de l'étude. La résistance aux carbapénèmes (imipénème/méropénème) a été analysée. Une analyse de sensibilité basée sur les résultats extrêmes des valeurs manquantes relatives à la sensibilité des bactéries a permis de prendre en compte les données manquantes et de fournir des résultats robustes.

**Résultats :** La résistance des bacilles à Gram négatif aux carbapénèmes a montré que les patients ayant subi une intervention chirurgicale, ayant un cathéter urinaire avant la découverte de la bactérie, et chez qui des sécrétions des voies respiratoires inférieures ou du site opératoire ont été prélevés. Des modèles à risques proportionnels de Cox de la mortalité globale des patients porteurs de bacilles à Gram négatif ont été identifiés ; les profils significativement associés à une plus mauvaise survie à l'hôpital comprenaient l'âge avancé, les types d'infection nosocomiale, ainsi qu'à une infection pulmonaire. À noter que la résistance aux carbapénèmes était associée à une différence significative en termes de survie hospitalière chez les patients porteurs de bacilles à Gram négatif non fermentants par rapport aux bactéries sensibles.

**Conclusion :** Cette étude décrit le profil des patients se rapportant à la résistance des Bacilles à Gram négatif (entérobactérales et BGN non fermentants) isolés à partir de différents échantillons cliniques dans neuf hôpitaux libanais, ce pays où les données épidémiologiques sont rares. La description des profils de patients porteurs de ces souches bactériennes résistantes permettra aux cliniciens de prescrire une antibiothérapie probabiliste adaptée.

**Mots-clés :** Résistance aux carbapénèmes, entérobactérales, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, mortalité

#### 3.2.4.1 Introduction

L'émergence et la propagation rapide de la résistance aux carbapénèmes dans le monde, principalement parmi les BGN, ont créé un problème mondial de santé publique d'une importance majeure (334).

En 2017, l'OMS a classé les entérobactériales résistantes aux carbapénèmes, *P. aeruginosa* résistants aux carbapénèmes (CRPA) et *A. baumannii* résistants aux carbapénèmes (CRAB) (parmi les agents pathogènes critiques prioritaires pour la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques (253). En outre, en raison de son implication dans des maladies aux taux de morbidité élevés, la tendance au développement de la résistance aux carbapénèmes chez les enterobactéries, *Acinetobacter* et *Pseudomonas* représente une menace pour le monde entier (335). Par ailleurs, les taux de mortalité élevés associés au portage des BGN résistants aux carbapénèmes (336), en particulier dans les environnements aux ressources limitées ont mis les futurs patients en réel péril (287).

Nous sommes conscients que les carbapénèmes sont considérés comme des antibiotiques de dernier recours les plus fiables pour traiter les infections potentiellement graves en raison de leurs effets indésirables minimes et leur spectre d'activités (337). Il est donc important que les professionnels de santé déterminent et saisissent les facteurs prédictifs associées au portage de ces bactéries résistantes aux carbapénèmes, afin de ralentir la propagation des déterminants résistants, de protéger les patients sensibles et d'améliorer les pronostics des patients en évitant de retarder l'instauration d'une antibiothérapie appropriée (236).

En général, comme pour la majorité des antibiotiques, la résistance aux carbapénèmes est liée à la surconsommation d'antibiotiques. Historiquement, le Liban est un pays où les restrictions en matière de réglementation de l'utilisation des antibiotiques sont très limitées. Ainsi, la consommation de carbapénèmes progresse et est élevée compte tenu de la prévalence élevée des entérobactériales productrices de *BLSE* et n'est pas correctement réglementée dans les hôpitaux (84) et dans la communauté (338). Bien que de nouveaux antibiotiques ciblant les entérobactériales productrices de carbapénémase aient été utilisés, les professionnels de santé doivent les prescrire avec prudence et vigilance pour garantir leur longévité (339). La reconnaissance des caractéristiques des patients à risque de résistance aux carbapénèmes à l'hôpital (340) est donc un élément essentiel pour minimiser la durée du séjour à l'hôpital, les coûts et la mortalité hospitalière (341).



Ainsi, les objectifs de cette étude étaient (i) de décrire l'épidémiologie de la résistance aux carbapénèmes dans les isolats d'entérobactérales, *P. aeruginosa* et *A. baumannii* identifiés dans les échantillons cliniques des patients hospitalisés au Liban, et le profil des caractéristiques des patients associé à cette résistance, (ii) d'effectuer une analyse de sensibilité basée sur les résultats extrêmes des valeurs manquantes pour la sensibilité bactérienne, (iii) de déterminer les facteurs prédictifs de la mortalité globale, ainsi que les risque relatifs associés aux entérobactérales, *Pseudomonas* et *Acinetobacter* résistants aux carbapénèmes respectivement.

#### 3.2.4.2 Résultats

##### *Caractéristiques des patients porteurs de bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes*

Le Tableau 14 décrit les caractéristiques des 95 patients chez qui un BGN résistant aux carbapénèmes a été identifié ; le sex-ratio H/F était de 1,37 avec un âge moyen de 66,13±18,40 ans.

Trente-quatre (35,8 %) de ces patients ont été exposés à une unité de soins intensifs pendant plus de 2 jours, 20 (20,1 %) avaient un cathéter urinaire avant la découverte de la bactérie.

Environ deux tiers des patients, soit 73 (76,8 %), avaient contracté une infection nosocomiale ou une infection associée aux soins, et 37 (38,9 %) avaient déjà été une admission précoce à l'hôpital durant les 90 derniers jours.

Trente patients (31,6 %) présentaient au moins une comorbidité, le diabète sucré étant la plus répandue. Les isolats provenaient principalement des voies respiratoires.

**Tableau 14. Caractéristiques des patients porteurs d'un bacille à Gram négatif résistants aux carbapénèmes stratifié sur chaque type**

	Bacilles à Gram négatif N=95	Entérobactérales N=31	BGN non fermentants N=64
Sexe			
Hommes	55 (57,9 %)	18 (58,1 %)	37 (57,8%)
Femmes	40 (42,1 %)	13 (41,9 %)	27 (42,2%)
Age médian			
<69 ans	43 (45,3 %)	13 (41,9 %)	30 (46,9%)
>69 ans	52 (54,7 %)	18 (58,1 %)	34 (53,1%)
Transfert aux USI avant la croissance bactérienne	34 (35,8 %)	6 (19,4 %)	28 (43,8%)
Pose d'un cathéter veineux central avant la découverte de la bactérie	3 (3,2 %)	1 (3,2 %)	2 (3,1%)
Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie	20 (20,1 %)	2 (6,5 %)	18 (28,1%)
Type de patients			
Patients médicaux	62 (65,3 %)	15 (48,4 %)	47 (73,4%)
Patients chirurgicaux	33 (34,7 %)	16 (51,6 %)	17 (26,6%)
IN ou IC	73 (76,8 %)	19 (61,3 %)	54 (84,4%)
Admission à l'hôpital au cours des 90 derniers jours	37 (38,9 %)	13 (41,9%)	27 (37,5%)
Comorbidités			
Diabète sucré	34 (35,8 %)	12 (38,7 %)	22 (34,4 %)
Maladies cardiovasculaires	19 (20 %)	3 (9,7 %)	16 (25 %)
Hématologie-Oncologie	19 (20 %)	7 (22,6 %)	12 (18,8 %)
Maladies rénales modérées à sévères	14 (41,7 %)	3 (9,7 %)	11 (17,2 %)
Maladies hépatiques modérés à sévères	3 (3,2 %)	0	3 (3,2 %)
BPCO	12 (12,6 %)	2 (6,5 %)	10 (15,6 %)
Maladies cérébrovasculaires	14 (14,7 %)	4 (12,9 %)	10 (15,6 %)
Présence d'une comorbidité au maximum	59 (62,1 %)	24 (77,4 %)	35 (54,7 %)
Présence de plus d'une comorbidité	36 (37,9 %)	7 (22,6 %)	29 (45,3 %)
Site of infection			
Urine	24 (25,3 %)	12 (38,7 %)	12 (8,8 %)
Sécrétions des voies respiratoires inférieures	35 (36,8 %)	6 (19,4 %)	29 (45,3 %)
Sang	11 (11,6 %)	5 (16,1 %)	6 (9,4 %)
Peaux et tissus mou	9 (9,5 %)	3 (9,7 %)	6 (9,4 %)
Site opératoire	8 (8,4 %)	3 (9,7 %)	5 (7,8 %)

*Description de la résistance des entérobactérales et des BGN non fermentants*

Parmi les 1178 BGN inclus dans l'étude, 95 (8,1 %) étaient résistants au carbapénème ; 31 (3,1 %) parmi les entérobactérales (2,5 % pour *E. coli*, 4,8 % pour les entérobactérales non- *E. coli*), et

64 (34,8 %) parmi les BGN non fermentants (22 % pour *P. aeruginosa*, 76,7 % pour *A. baumannii*).

Tableau 15

**Tableau 15. Sensibilité des bacilles à Gram négatif aux carbapénèmes**

	N (100 %)	Sensibles	Résistants	Non testés
<b>Toutes les entérobactérales</b>	<b>994</b>	<b>929 (93,5 %)</b>	<b>31 (3,1%)</b>	<b>34 (3,4 %)</b>
<i>E. coli</i>	723	681 (94,2 %)	18 (2,5%)	24 (3,3 %)
Entérobactérales non- <i>E. coli</i>	271	248 (91,5 %)	13 (4,8%)	10 (3,1 %)
<b>BGN Non fermentants</b>	<b>184</b>	<b>115 (62,5 %)</b>	<b>64 (34,8 %)</b>	<b>5 (2,7 %)</b>
<i>P. aeruginosa</i>	141	105 (74,5 %)	31 (22 %)	5 (3,5 %)
<i>A. baumannii</i>	43	10 (23,3 %)	33 (76,7 %)	0
<b>Total bacilles à Gram négatif</b>	<b>1178</b>	<b>1044 (88,6 %)</b>	<b>95 (8,1%)</b>	<b>39 (3,3 %)</b>

En ce qui concerne le délai d'identification bactérienne pour tous les types de BGN, il existe une différence statistiquement significative entre les groupes, comme le montre l'analyse de la variance ANOVA, où un test post-hoc de Tukey a révélé que le délai d'identification bactérienne était significativement plus élevé pour les bactéries résistantes aux antibiotiques comparés aux bactéries sensibles pour tous les types de bacilles à Gram négatif (entérobactérales et BGN non fermentants) Tableau 12.

En ce qui concerne le service où les BGN résistants aux carbapénèmes ont été identifiés, il y avait une différence statistiquement significative avec un taux d'identification le plus élevé dans les unités de soins intensifs par rapport aux services médicaux et chirurgicaux. Tableau 16

**Tableau 16. Délai moyen de découverte de la bactérie, service d'hospitalisation et résistance aux carbapénèmes**

	Entérobactérales	Non fermentants	Bacilles à Gram négatif
<b>Type de patient</b>	<b>Bactéries sensibles</b>		
Médical	535 (95,9 %)	62 (71,3 %)	597 (92,8 %)
Chirurgical	184 (88 %)	16 (66,7 %)	200 (85,8 %)
USI	210 (92,5 %)	37 (49,3 %)	247 (81,8 %)
	<b>Bactéries résistantes</b>		
Médical	<b>11 (2 %)</b>	<b>23 (27,1 %)</b>	<b>34 (5,3 %)</b>
Chirurgical	<b>6 (2,9 %)</b>	<b>6 (25 %)</b>	<b>12 (5,2 %)</b>
USI	<b>14 (6,2 %)</b>	<b>35 (46,7 %)</b>	<b>49 (16,2 %)</b>
<b>P-value</b>	<b>0,010</b>	<b>0,013</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Délai moyen</b>	<b>Bactéries sensibles</b>		
Moyenne en jours	1,93	2,54	2
IC <sub>95%</sub>	[1,73;2,12]	[1,87;3,21]	[1,81;2,18]
	<b>Bactéries résistantes</b>		
Moyenne en jours	<b>5</b>	<b>6,01</b>	<b>5,68</b>
IC <sub>95%</sub>	[1,94;8,05]	[4,22;7,80]	[4,15;7,20]
<b>P-value</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

### *Profil des patients porteurs de bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes*

Les BGN résistants aux carbapénèmes ont été isolés dans les sécrétions des voies respiratoires inférieures, avec davantage de souches d'origine nosocomiale. Les patients qui ont été transférés en unité de soins intensifs avant la découverte de la bactérie, qui avaient posé un cathéter urinaire avant la découverte de la bactérie et qui avaient une bronchopneumopathie chronique obstructive BPCO comme principale comorbidité avaient un risque significativement plus élevé de résistance aux BGN dans l'analyse bivariée.

La régression logistique et l'analyse de sensibilité ont montré que le fait d'être un patient chirurgical par rapport à un patient médical, d'avoir une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie, d'avoir des sécrétions des voies respiratoires inférieures ou du site opératoires comme culture d'échantillonnage par rapport à l'urine étaient des variables robustes du profil des patients, tandis que les patients ayant transférés à l'unité de soins intensifs avant la découverte de la bactérie, ayant des infections nosocomiales ou associées aux soins par rapport aux infections communautaires, la BPCO comme comorbidité majeure et le sang comme culture d'échantillonnage par rapport à l'urine étaient des données probables pour les patients présentant des BGN aux carbapénèmes. Tableau 17 (Annexes 7 et 8)

**Tableau 17. Régression logistique et analyse de sensibilité des profils des patients porteurs de bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes**

	<b>P-value</b>	<b>OR</b>	<b>IC<sub>95%</sub></b>
<b>Patients chirurgicaux/médicaux</b>	<b>0,016</b>	<b>1,634</b>	<b>[1,09;2,43]</b>
<b>Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie</b>	<b>0,026</b>	<b>2,081</b>	<b>[1,09;3,96]</b>
<b>Sécrétions des voies respiratoires inférieures /Urine</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>10,597</b>	<b>[6,02;18,63]</b>
<b>Infection du site opératoire /Urine</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,198</b>	<b>[1,78;5,71]</b>
Type d'infection: IN Vs. IC+IAS	<0,001	3,947	[2,57;6,05]
Passage en réanimation avant la découverte de la bactérie	0,011	2,144	[1,18;3,87]
BPCO	0,020	2,194	[1,13;4,24]
Prélèvement de sang /Urine	0,001	3,445	[1,63;7,27]

**En gras: résultats communs pour la régression logistique et analyse de sensibilité**

### *Profil des patients porteurs d'entérobactérales résistantes aux carbapénèmes*

Des entérobactérales résistantes aux carbapénèmes ont été trouvées dans les sécrétions des voies respiratoires inférieures, les plaies chirurgicales et les cultures de prélèvements sanguins. L'analyse bivariée a montré que les patients chirurgicaux, comparés aux patients médicaux, présentaient un risque significativement plus élevé de résistance aux entérobactérales.

La régression logistique et l'analyse de sensibilité ont montré que le fait d'être un patient chirurgical par rapport à un patient médical était un résultat robuste du profil des patients.

Tandis que le fait d'avoir des sécrétions des voies respiratoires inférieures, du sang ou une plaie comme échantillon de culture était un facteur de risque probable pour les patients présentant une résistance aux carbapénèmes. Tableau 18 (Annexes 7 et 8)

**Tableau 18. Régression logistique et analyse de sensibilité des profils des patients porteurs d'entérobactérales résistantes aux carbapénèmes**

	<b>P-value</b>	<b>OR</b>	<b>IC<sub>95%</sub></b>
<b>Patients chirurgicaux/médicaux</b>	<b>0,037</b>	<b>2,304</b>	<b>[1,05;5,03]</b>
Sécrétions des voies respiratoires inférieures /Urine	0,013	4,306	[1,36;13,57]
Prélèvement de sang /Urine	0,022	3,684	[1,20;11,27]
Infection du site opératoire /Urine	0,030	4,250	[1,14;15,71]
<b>En gras: résultats communs pour la régression logistique et analyse de sensibilité</b>			

### *Profil des patients porteurs de BGN non fermentants résistants aux carbapénèmes*

Des BGN non fermentants résistants aux carbapénèmes ont été trouvés dans les sécrétions des voies respiratoires inférieures et dans les cultures de prélèvements de tissus mous, avec davantage de souches d'origine nosocomiale. Les patients qui avaient été transférés à l'unité de soins intensifs avant la découverte de la bactérie et qui avaient reçu un cathéter urinaire avant la croissance de la culture présentaient un risque significativement plus élevé de résistance des BGN non fermentants dans l'analyse bivariée.

La régression logistique et l'analyse de sensibilité ont montré que la présence d'un cathéter urinaire avant la découverte de la bactérie et la présence de plus d'une comorbidité par rapport à une seule comorbidité étaient des résultats de données robustes, tandis que les souches nosocomiales, le transfert aux soins intensifs avant la découverte de la bactérie et la présence de sécrétions des voies respiratoires inférieures lors de l'échantillonnage de la culture étaient des données probables pour les patients présentant une résistance aux carbapénèmes. Tableau 19 (Annexes 7 et 8)

**Tableau 19. Régression logistique et analyse de sensibilité des profils des patients porteurs de bacilles à Gram négatif non fermentants résistants aux carbapénèmes**

	P-value	OR	IC <sub>95%</sub>
<b>Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie</b>	<b>0,011</b>	<b>4,151</b>	<b>[1,15;7,54]</b>
<b>Présence de plus d'une comorbidité/ maximum1 comorbidité</b>	<b>0,038</b>	<b>2,593</b>	<b>[1,05;6,37]</b>
Passage en réanimation avant la découverte de la bactérie	0,024	2,947	[1,47;6,26]
Type d'infection: IN Vs. IC+IAS	0,037	2,363	[1,05;5,29]
Sécrétions des voies respiratoires inférieures /Urine	0,016	2,559	[1,18;5,50]
<b>En gras: résultats communs pour la régression logistique et analyse de sensibilité</b>			



### Mortalité globale chez les patients porteurs d'un BGN résistant aux carbapénèmes

Le Tableau 20 présente les taux de mortalité globale pour *E. coli*, entérobactérales non- *E. coli*, *P. aeruginosa* et *A. baumannii* en fonction de l'état de sensibilité aux carbapénèmes.

Au total, 128 patients sont décédés pendant leur séjour à l'hôpital.

Parmi les patients porteurs d'*E. coli* ou entérobactérales non- *E. coli* et qui sont décédés, la majorité d'entre eux avaient des bactéries sensibles.

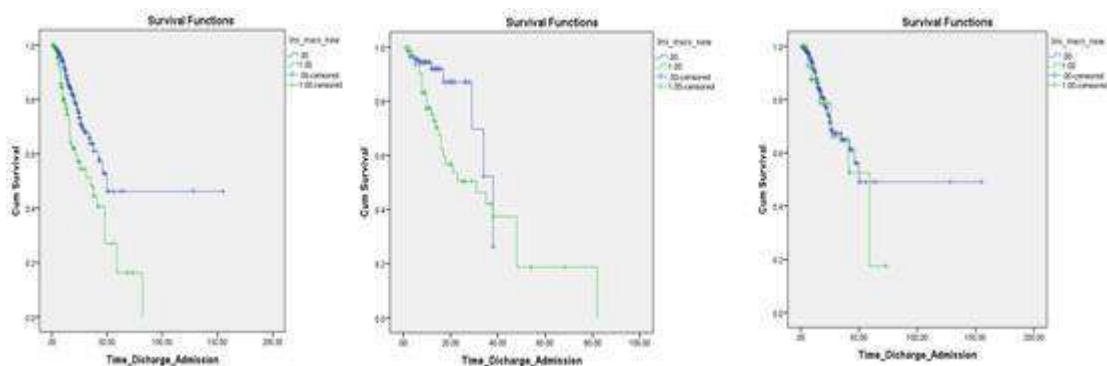
Le taux de mortalité globale dû aux BGN non fermentants résistants aux carbapénèmes était de 30/41 (73,2 %) stratifié en 16/16 (100 %) associés à *A. baumannii* et 14/25 (56 %) associés à un portage de *P. aeruginosa*.

**Tableau 20. Profils de résistance chez les patients décédés**

	N	Sensibles	Résistants	Non testés
Entérobactérales	<b>87</b>	78 (89,7 %)	8 (9,2 %)	1(1,1 %)
<i>E.coli</i>	58	<b>53 (91,4 %)</b>	5 (8,6 %)	
Entérobactérales non- <i>E. coli</i>	29	<b>25 (86,2 %)</b>	3 (10,3 %)	1(3,4 %)
<b>BGN non fermentants</b>	<b>41</b>	11 (26,8 %)	<b>30 (73,2 %)</b>	
<i>P. aeruginosa</i>	25	11 (44 %)	14 (56 %)	
<i>A. baumannii</i>	16		<b>16 (100 %)</b>	
Tous les bacilles à Gram négatif	<b>128</b>	89 (69,5 %)	38 (29,7 %)	1(0,8 %)

En outre, les courbes de survie de Kaplan-Meier montrent la différence entre les patients porteurs de BGN résistants aux carbapénèmes (Log-Rank 14,33 ;  $p < 0,001$ ), des BGN non fermentants résistants aux carbapénèmes (Log-Rank 6,40 ;  $p = 0,015$ ) et des entérobactérales résistantes aux carbapénèmes (Log-Rank 0,69 ;  $p = 0,413$ ) par rapport aux patients sensibles aux carbapénèmes.

Figure 7



**Figure 7. Courbes de Kaplan – Meier de survie des patients porteurs de bacilles à Gram négatif résistant aux carbapénèmes**

Cette figure décrit les analyses de Kaplan- Meier de la probabilité de survie chez les patients porteurs de BGN, BGN non fermentants et entérobactérales respectivement (ligne verte), et des patients porteurs des mêmes bactéries sensibles aux carbapénèmes (ligne bleue) (de gauche à droite)

### *Modèle de risques proportionnels de Cox*

Les données des patients adultes hospitalisés avec un BGN confirmé ont été récupérées pour évaluer les variables associées à la mortalité globale de l'admission à la sortie concernant les facteurs liés aux patients, à l'hospitalisation et à l'infection, respectivement.

Des modèles finaux à risques proportionnels de Cox de la mortalité globale des patients porteurs de bacilles à Gram négatif, des BGN non fermentants et des entérobactérales ont été dérivés et sont présentés dans les tableaux 17,18, et 19

Pour les patients porteurs de BGN, les facteurs significativement associés à une plus mauvaise survie à l'hôpital comprenaient l'âge>69 ans, [RR 2,154, IC95% 1,43; 3,22, P-value <0,001], IN par rapport à IC et IAS, [RR 1,665, IC95% 1,07; 2,54, P-value <0,021], résistance aux carbapénèmes par rapport aux carbapénèmes sensibles [RR 1,93, IC95% 1,22; 3,06, P-value <0,005], sécrétions respiratoires inférieures/Urine [RR 2,078, IC95% 1,26; 3,41, P-value 0,004].  
Tableau 21.

Pour les patients porteurs d'entérobactérales, la résistance aux carbapénèmes n'était pas associée à une différence significative en termes de survie hospitalière par rapport aux patients porteurs d'entérobactérales sensibles aux carbapénèmes. Les patients âgés de plus de 69 ans et ayant des sécrétions des voies respiratoires inférieures comme échantillon ont augmenté la mortalité globale de près de 2 fois. Tableau 22

En ce qui concerne les patients porteurs de BGN non fermentants, le modèle de risque proportionnel de Cox a montré que la culture du site chirurgical [RR 7,40, IC95% 1,26;43,36, P-value 0,026] était le principal facteur de la mortalité globale à l'hôpital, suivi par les sécrétions respiratoires inférieures

[RR 5,058, IC<sub>95%</sub> 1,11;23,05, P-value 0,036], l'infection nosocomiale [RR 4,654, IC95% 1,96;11,02, P-value <0,001], la résistance aux carbapénèmes [RR 3,209, IC<sub>95%</sub> 1,42;7,20, P-value 0,005], et l'âge>69 ans [RR 3,056, IC<sub>95%</sub> 1,37;6,80, P-value 0,006] respectivement. Tableau 23

**Tableau 21. Risques proportionnels de Cox de la mortalité globale liée aux caractéristiques des patients porteurs de bacilles à Gram négatif**

Modèle 1 de risques proportionnels de Cox de la mortalité globale liée aux caractéristiques des patients

Variables	P-value	RR	IC 95%
<b>Age&gt;69 ans</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,322</b>	<b>[1,58;3,40]</b>

*Variables introduites dans le modèle : Sexe, âge, comorbidités (diabète sucré, maladies cardiovasculaires, maladies rénales modérées à sévères, BPCO, maladies cérébrovasculaires, maladies hépatiques, hémato-oncologie).*

Modèle 2 de risques proportionnels de Cox de la mortalité globale liée aux caractéristiques de l'hospitalisation

Variables	P-value	RR	IC 95%
<b>Type de patient : Chirurgical/médical</b>	<b>0,010</b>	<b>1,662</b>	<b>[1,12;2,45]</b>

*Variables introduites dans le modèle: Présence d'un cathéter veineux central avant la découverte de la bactérie, présence d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie, admission précédente à l'hôpital et type de patient.*

Modèle 3 de risques proportionnels de Cox de la mortalité globale liée aux caractéristiques de l'infection

Variables	P-value	RR	IC 95%
<b>Bactéries résistantes aux carbapénèmes/ bactéries sensibles</b>	<b>0,004</b>	<b>1,946</b>	<b>[1,22;3,07]</b>
Bactéries non-testées aux carbapénèmes / bactéries sensibles	0,248	0,311	[0,04;2,25]
<b>Sécrétions des voies respiratoires inférieures /Urine</b>	<b>0,003</b>	<b>2,121</b>	<b>[1,29;3,48]</b>
Sang/Urine	0,584	1,176	[0,65;2,10]
Peaux et tissus mous/Urine	0,054	0,495	[0,24;1,01]
Infection du site opératoire/Urine	0,621	0,815	[0,36;1,83]
<b>Type d'infection: IN Vs. IC+IAS</b>	<b>0,003</b>	<b>1,904</b>	<b>[1,23;2,92]</b>

*Variables introduites dans le modèle : Type d'infection, résistance aux carbapénèmes et site de culture en tant que variable catégorielle, l'échantillonnage d'urine étant la référence.*

**Modèle final de risques proportionnels de Cox de la mortalité globale**

Variables	P-value	RR	IC 95%
<b>Age&gt;69 ans</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,154</b>	<b>[1,43;3,22]</b>
<b>Type d'infection: IN Vs. IC+IAS</b>	<b>0,021</b>	<b>1,655</b>	<b>[1,07;2,54]</b>
<b>Bactéries résistantes aux carbapénèmes/ bactéries sensibles</b>	<b>0,005</b>	<b>1,935</b>	<b>[1,22;3,06]</b>
<b>Sécrétions des voies respiratoires inférieures /Urine</b>	<b>0,004</b>	<b>2,078</b>	<b>[1,26;3,41]</b>

En gras : Résultats significatifs avec l'analyse de Cox.

## Tableau 22. Risques proportionnels de Cox de la mortalité globale liée aux caractéristiques des patients porteurs d'entérobactérales

Modèle 1 de risques proportionnels de Cox : mortalité globale liée au profil des caractéristiques des patients

Variables	P-value	RR	IC <sub>95%</sub>
<b>Age&gt;69 ans</b>	<b>0,004</b>	<b>1,978</b>	<b>[1,24;3,15]</b>

*Variables introduites dans le modèle : L'âge, le sexe, les comorbidités (diabète sucré, maladies cardiovasculaires, maladies cérébrovasculaires, COPD, les maladies cardiovasculaires, les maladies hépatiques modérées à sévères, les maladies hématologie-oncologie).*

Modèle 2 de de risques proportionnels de Cox : mortalité globale liée aux caractéristiques de l'hospitalisation

Variables	P-value	RR	IC <sub>95%</sub>
<b>Type de patient: Chirurgical/médical</b>	<b>0,037</b>	<b>1,644</b>	<b>[1,03;2,62]</b>

*Variables introduites dans le modèle : Présence d'un cathéter veineux central avant la découverte de la bactérie, pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie, admission antérieure à l'hôpital*

Modèle 3 de risques proportionnels de Cox : mortalité globale liée aux caractéristiques de l'infection

Variables	P-value	RR	IC <sub>95%</sub>
<b>Sécrétions des voies respiratoires inférieures /Urine</b>	<b>0,028</b>	<b>1,837</b>	<b>[1,06;3,16]</b>
Sang/Urine	0,782	0,906	[0,45;1,81]
Peau et tissus mous /Urine	0,062	0,444	[0,18;1,04]
Site opératoire /Urine	0,167	0,437	[0,13;1,41]

*Variables introduites dans le modèle : type d'infection, résistance aux carbapénèmes/carbapénèmes sensibles, et le site de culture en tant que variable catégorielle où l'échantillonnage d'urine est la référence.*

### Modèle final de risques proportionnels de Cox de la mortalité globale

Variables	P-value	RR	IC <sub>95%</sub>
<b>Age&gt;69 ans</b>	<b>0,016</b>	<b>1,837</b>	<b>[1,12;3,00]</b>
<b>Sécrétions des voies respiratoires inférieures /Urine</b>	<b>0,019</b>	<b>1,904</b>	<b>[1,11;3,22]</b>

En gras : Résultats significatifs avec l'analyse de Cox.

**Tableau 23. Risques proportionnels de Cox de la mortalité globale liée aux caractéristiques des patients porteurs de bacilles à Gram négatif non fermentants**

Modèle 1 de risques proportionnels de Cox : mortalité globale liée au profil des caractéristiques des patients

Variables	P-value	RR	IC <sub>95%</sub>
<b>Age&gt;69 ans</b>	<b>0,027</b>	<b>2,259</b>	<b>[1,09;4,64]</b>

*Variables introduites dans le modèle : L'âge, le sexe, les comorbidités (diabète sucré, maladies cardiovasculaires, maladies cérébrovasculaires, COPD, les maladies cardiovasculaires, les maladies hépatiques modérées à sévères, les maladies hématologie-oncologie).*

Modèle 3 de risques proportionnels de Cox : mortalité globale liée aux caractéristiques de l'infection

Variables	P-value	RR	IC <sub>95%</sub>
<b>Résistance aux carbapénèmes/carbapénèmes sensibles</b>	<b>0,004</b>	<b>3,531</b>	<b>[1,51;8,25]</b>
<b>Type d'infection: IN Vs. IC+IAS</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>4,483</b>	<b>[2,01;11,61]</b>
<b>Sécrétions des voies respiratoires inférieures /Urine</b>	<b>0,025</b>	<b>5,671</b>	<b>[1,23;25,99]</b>
Sang/Urine	0,068	4,656	[0,89;24,33]
Peau et tissus mous /Urine	0,951	1,058	[0,17;6,47]
Site opératoire /Urine	0,096	4,330	[0,77;24,26]

*Variables introduites dans le modèle : type d'infection, résistance aux carbapénèmes/carbapénèmes sensibles, et le site de culture en tant que variable catégorielle où l'échantillonnage d'urine est la référence.*

**Modèle final de risques proportionnels de Cox de la mortalité globale**

Variables	P-value	RR	IC <sub>95%</sub>
<b>Age</b>	<b>0,006</b>	<b>3,056</b>	<b>[1,37;6,80]</b>
<b>Résistance aux carbapénèmes/carbapénèmes sensibles</b>	<b>0,005</b>	<b>3,209</b>	<b>[1,42;7,20]</b>
<b>Type d'infection: IN Vs. IC+IAS</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>4,654</b>	<b>[1,96;11,02]</b>
<b>Sécrétions des voies respiratoires inférieures /Urine</b>	<b>0,036</b>	<b>5,058</b>	<b>[1,11;23,05]</b>
<b>Site opératoire /Urine</b>	<b>0,026</b>	<b>7,402</b>	<b>[1,26;43,36]</b>

En gras : Résultats significatifs avec l'analyse de Cox

### 3.2.4.3 Discussion

A notre connaissance, il s'agit de la première étude multicentrique au Liban qui rapporte l'épidémiologie des bacilles à Gram négatif (entérobactérales et BGN non fermentants) aux carbapénèmes (imipénème/meropénème), option thérapeutique de référence.

#### *Description de la résistance aux carbapénèmes*

Nos résultats fournissent des données épidémiologiques provenant d'un large panel d'hôpitaux publics et privés. La variabilité inter-hospitalière de la différence de fréquence de la résistance pourrait être due à plusieurs facteurs tels que la différence entre les profils des patients hospitalisés, la colonisation des patients par des bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes, la transmission croisée d'un patient à l'autre, la différence entre les méthodes de diagnostic microbiologique et la consommation d'antibiotiques par les patients au sein de la communauté (320).

Les taux de résistance aux carbapénèmes dans la présente étude variaient en fonction des différents isolats bactériens et étaient proches de l'épidémiologie libanaise rapportée avec un taux plus élevé de résistance aux carbapénèmes pour *A. baumannii* signalée par Al Atrouni "et al." (300), Moussally "et al." (342), Hammoudi "et al." (299), Ballouz "et al." (343), et Chamoun "et al." (216) (224).

En ce qui concerne les pays de la ligue arabe, les taux observés dans notre travail étaient supérieurs ceux des Émirats arabes unis 36 %, du Koweït 44 %, du Bahreïn 58 %, de la Jordanie 64 %, et de la Syrie 70,5 % (287).

En ce qui se rapporte à *P. aeruginosa*, le taux de résistance est le même que celui d'une étude pilote réalisée au Liban par El Kary "et al." où le taux était de 18,5 % (344) et également similaire à l'étude de compilation publiée en 2016 où le taux de résistance des *Pseudomonas* aux carbapénèmes était de 27,2 % (224).

Concernant les pays de la ligue arabe, nos résultats étaient supérieurs à ceux d'Oman 15 %, et du Koweït 3 % mais inférieurs à ceux de la Jordanie 93% (287).

En ce qui concerne les entérobactérales résistantes aux carbapénèmes, les taux observés dans notre travail étaient supérieurs à ceux de la compilation des données de sensibilité aux antibiotiques entre 2011 et 2013, qui montraient que 0,8 % des *E. coli* isolés et 2,7 % des entérobactérales non- *E. coli* provenant de différents types d'échantillons cliniques étaient résistants aux carbapénèmes (224).

De plus, en nous comparant à la ligue arabe, les taux observés étaient supérieurs à ceux de l'Arabie Saoudite et du Qatar 1% respectivement, et inférieurs à ceux de la Palestine 22% (287). La résistance aux carbapénèmes a été détectée à des fréquences plus élevées chez les entérobactérales non- *E. coli* que chez les *E. coli*, conformément à la littérature libanaise (338). Cependant, nos données ont montré une résistance plus élevée pour chaque antibiotique ciblé par rapport à celles du réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (EARS-Net, 2017) (345), où la résistance d'*E. coli* aux carbapénèmes est inférieure à 1 %.

#### *Caractéristiques des patients présentant des bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes*

Dans notre étude, les données ont montré qu'il existe une association significative entre la cohorte résistante et la cohorte sensible avec le type d'infection. La présence de bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes était significativement plus élevée chez les patients chirurgicaux que chez les patients médicaux, comme chez les patients ayant des sécrétions des voies respiratoires inférieures comme culture d'échantillonnage, et porteurs d'un cathéter urinaire avant la découverte de la bactérie.

Les patients qui subissent une intervention chirurgicale augmentent le fardeau clinique, ce qui pourrait être expliqué par les taux croissants de résistance aux antibiotiques (346), où de nombreuses interventions chirurgicales de routine sont devenues mortelles en raison de la résistance aux carbapénèmes qui a compromis l'efficacité et la sécurité des procédures chirurgicales (347). En outre, les chirurgiens sont préoccupés par les entérobactérales à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes, en particulier dans les pays aux ressources limitées comme le Liban du fait de l'absence de nouvelles options thérapeutiques alternatives reste un défi pour les cliniciens quant à la manière de limiter la propagation de la résistance aux antibiotiques (348). Une forte association a été trouvée entre les bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes et les infections du site opératoire, d'où l'importance pour les médecins de connaître les profils des patients porteurs de ces bactéries résistantes (349). Les bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes au niveau du site opératoire peuvent provenir de la peau endogène du patient (350) ou de bactéries exogènes présentes dans l'environnement de la salle d'opération (351).



Les patients gravement atteints courent un plus grand risque de contracter, à partir des sécrétions des voies respiratoires inférieures, des BGN (entérobactérales et BGN non fermentants) résistants aux carbapénèmes (352), situation qui laisse les médecins sans arme pour combattre la maladie et explique les traitements antibiotiques inappropriés (353). Les infections urinaires liées aux cathéters causées par des bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes sont difficiles à traiter en raison des options thérapeutiques limitées (354), ces patients ne peuvent pas retirer leur cathéter en raison de maladies sous-jacentes (355).

Plus précisément, pour les BGN non fermentants résistants aux carbapénèmes, *P. aeruginosa* constituait un réservoir important en raison de sa résistance intrinsèque plus élevée, conformément à d'autres résultats (356). En ce qui concerne les comorbidités, les patients diabétiques, les patients atteints de maladies rénales modérées à sévères (en particulier ceux qui sont sous dialyse) constituent des populations particulièrement préoccupantes, en raison de la gravité de la maladie dans ce contexte et du retard dans la mise en place d'un traitement adapté (357).

L'identification de sous-groupes de patients adultes hospitalisés présentant un risque accru d'acquisition de bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes leur permettrait de bénéficier d'un traitement empirique alternatif.

### *Association entre la mortalité globale et la résistance aux carbapénèmes*

A notre connaissance, il s'agit de la première étude nationale multicentrique qui examine les différents facteurs cliniques associés à la mortalité stratifiée sur chaque type de bacille Gram négatif (entérobactérales et BGN non fermentants). La mortalité globale était significativement plus élevée chez les patients âgés, chez les patients présentant une infection nosocomiale par rapport à une infection communautaire, une résistance aux carbapénèmes, des sécrétions des voies respiratoires inférieures et du site opératoire en tant qu'échantillon de culture.

Les patients atteints de BGN non fermentants résistants aux carbapénèmes présentaient un risque de mortalité globale plus élevé que patients porteurs de BGN sensibles (358, 359). De plus, une revue systématique a identifié que les porteurs d'*A. baumannii* avait des taux de mortalité plus élevés que *P. aeruginosa* (360). Bien qu'il y ait un accord général sur l'association entre les entérobactérales résistantes aux carbapénèmes et la mortalité aucun excès significatif de mortalité globale n'a été détecté dans l'étude de Vardakas "et al." (361).

La mortalité chez les patients âgés hospitalisés pourrait être due à un retard de diagnostic ou de traitement (362), à l'utilisation accrue de dispositifs médicaux (363) et aux effets secondaires des antibiotiques dus aux interactions médicamenteuses (362). La présence d'un BGN non fermentants était souvent associé à un risque élevé de mortalité car ces pathogènes constituaient une cause fréquente d'infections nosocomiales (364).

Les infections des voies respiratoires inférieures étaient l'une des principales causes de mortalité dans les pays en développement (365). Cela pourrait être dû à la formation de biofilms qui présentent une plus grande résistance aux carbapénèmes (366). En outre, les infections du site opératoire, ont été considérées comme un problème médical et sociétal associé à un risque accru de mortalité par rapport à ceux qui n'en souffrent pas (367). Par ailleurs, l'incidence des infections du site opératoire dans les pays à revenu moyen ou faible était beaucoup plus élevée que dans les pays à revenu élevé (368). L'identification précoce des facteurs prédictifs de la mortalité permet de se concentrer sur les patients à haut risque et de guider le traitement.

## Chapitre 4. Discussion générale

Ce travail de recherche utilisant des données extraites des dossiers patients de 9 hôpitaux libanais situés dans les différents gouvernorats apporte des informations sur l'épidémiologie des BGN résistants aux antibiotiques de dernier recours et précisent les profils des patients qui en sont porteurs. Dans ce pays où il n'existe pas de données nationales de surveillance, les données disponibles seront considérées comme représentatives (296).

Nous avons observé un large éventail de fréquence de la résistance pour tous les antibiotiques testés chez des bactéries qui sont les principales responsables des IAS. En conséquence, nous pouvons émettre l'hypothèse que la variabilité des profils de résistances signalées pour ces bactéries pourrait être due à la présence de différents clones circulants dans différents hôpitaux.

Aussi, dans cette thèse, nous avons décrit pour la première fois au Liban le profil des patients hospitalisés porteurs de BGN résistants (entérobactérales et BGN non fermentants) pour chacun des types de résistance étudiés, qu'elle soit d'origine communautaire ou nosocomiale. Les analyses de sensibilité basées sur les possibilités extrêmes de remplacement des données manquantes ont permis de détecter des profils robustes de patients pour chaque type de résistance. Grâce à ces résultats, les médecins pourront estimer les probabilités de résistance chez les patients adultes hospitalisés ; ceci permettrait de mieux orienter le traitement adopté et d'administrer un traitement précoce approprié.

De plus, la fréquence des données manquantes et les variations de la fréquence d'identification des résistances observées dans notre base de données ont montré la nécessité d'une harmonisation des pratiques de diagnostic bactériologique entre les institutions Libanaises. Le personnel doit être formé périodiquement pour s'assurer que le même processus est appliqué dans chaque équipe afin d'obtenir des résultats de laboratoire fiables (369).

Basé sur nos résultats, nous pouvons identifier plusieurs obstacles à une mise en œuvre efficace de la surveillance de la résistance aux antibiotiques dans les pays à revenu moyen ou faible:

- ✓ Les conditions de base d'une infrastructure de laboratoire fonctionnelle ne sont pas assurées en raison des problèmes liés à l'approvisionnement en électricité, à la couverture internet et à la vitesse de connexion limitée, aux installations sanitaires insuffisantes, à la construction inadéquate qui empêche un nettoyage en profondeur (370, 371). Cette infrastructure de laboratoire inadéquate peut influencer la qualité et la fiabilité de la détection des bactéries et des tests de sensibilité aux antibiotiques (372).

- ✓ Les problèmes de communication entre le personnel de laboratoire et l'équipe médicale sont cruciaux (373). Le manque de confiance dans les résultats de laboratoire est lié au retard de la communication des résultats (374), ainsi, qu'aux pénuries fréquentes de réactifs. En conséquence, les médecins peuvent se fonder sur leur jugement clinique et ne pas tenir compte des résultats des analyses microbiologiques (375) ou en contrepartie hésiter à demander un test de laboratoire (376).
- ✓ Une forte dépendance du financement sur le gouvernement ; le financement peut soutenir la recherche par la création de réseaux nécessaires afin de fournir des données de qualité. Lorsque les initiatives de financement sont de courte durée, il est impératif de recourir à l'engagement du gouvernement (290, 377) et ceci se révèle difficile dans le cadre de la crise socio-économique et politique actuelle au Liban.
- ✓ Finalement, les données obtenues peuvent éclairer la mise en œuvre des programmes de prévention et de contrôle des infections (378). Dans les pays à revenu moyen ou faible, les bactéries confrontées à une pression de sélection antibactérienne, liée à un fort mésusage des antibiotiques, améliorent leur condition physique en acquérant et partageant des gènes de résistance. Des données fiables permettraient de fournir une base factuelle et de surveiller les tendances et la propagation de la résistance, pour l'élaboration de lignes directrices en matière de traitement (290, 377).

Ainsi, pour une prise en charge adaptée des patients atteints d'infections bactériennes communautaires, il faut un choix approprié du traitement empirique adapté à la bactérie pathogène au regard du site infectieux, de la clinique, et des comorbidités.

En plus, il est impératif de réévaluer toutes prescriptions d'antibiotiques en fonction des résultats des analyses bactériologiques fiables (379). Concernant la problématique des IN, il existe un risque de dissémination de la bactérie dès lors qu'un patient est porteur d'une bactérie résistante, qu'il s'agisse d'une infection ou d'une simple colonisation. Cette problématique consiste en une impasse thérapeutique pour le patient, du fait de la résistance potentielle de la bactérie à une partie, voire à l'ensemble des antibiotiques disponibles (380).

## 4.1 Les biais méthodologiques

Malgré les points forts de ce travail, plusieurs points faibles peuvent aussi être cités. Les données générées par notre recherche présentent des limites potentielles. Les questionnaires d'enquête basés sur les patients sont des méthodes bien établies où le coût de l'administration du questionnaire et le biais d'échantillonnage en sont des inconvénients bien connus (381).

Ainsi, afin d'éviter les erreurs de jugement ou les conclusions trompeuses, les études épidémiologiques nécessitent une interprétation prudente des données générées (382), les biais dans notre travail sont classés comme suit :

- ✓ Biais de sélection ou distorsion des facteurs qui peuvent affecter la participation à l'étude. Dans le cadre d'une étude multicentrique, le biais de sélection peut survenir si les hôpitaux participants ne sont pas choisis au hasard. Dans notre étude, les hôpitaux sélectionnés sont ceux qui se sont portés volontaires de participer, donc les résultats de ces hôpitaux peuvent ne pas être représentatifs.

En outre, un échantillonnage limité à une saison particulière risque fortement de biaiser l'évaluation de la résistance. Dans notre étude, nous n'avons pas pris en compte l'information de la saison concernant la collecte de l'échantillon.

- ✓ Biais d'information ou distorsion de l'estimation de l'effet en raison d'une erreur de mesure ou d'une ou de plusieurs variables de l'étude. Les politiques qui régissent les protocoles d'essais en laboratoire peuvent introduire des biais. Au Liban, les laboratoires ont souvent des politiques différentes en ce qui concerne les antibiotiques à tester sur les isolats, ceci a mené à la présence des données manquantes.
- ✓ Biais résiduel de confusion ou biais d'analyse qui se produit lorsque l'analyse statistique ne tient pas compte de tous les facteurs pertinents (383, 384).

La méthode de Kaplan Meier fournit une estimation biaisée de l'incidence cumulative (le risque absolu de l'infection) car elle considère les événements concurrents comme des observations censurées, tandis que le hasard proportionnel de Cox fournira un risque prédit biaisée à la hausse (surestimation) selon Andersen "*et al.*" (385).

Nous ne pouvons donc pas éliminer la possibilité que nos résultats ne soient pas précis, et que les associations soient sous-estimées (liées au biais d'information) ou surestimées (liées au biais de confusion résiduelle avec des facteurs variables dans le temps). Même si nous n'avons pas de raison de croire qu'une amélioration des méthodes changerait les résultats obtenus de façon drastique (changement de direction des associations), ceci nous mène à interpréter nos résultats avec prudence et à suggérer d'autres études qui prendraient en considération tous ces points faibles.

## 4.2 Perspectives

### 4.2.1 Perspectives de la recherche

Les résultats de nos travaux permettent d'enrichir notre connaissance de l'épidémiologie et des profils des patients sur la résistance aux antibiotiques au Liban.

Dans les années à venir, d'autres recherches pourront venir compléter nos résultats, résumées comme suit :

- ✓ Avec l'augmentation continue de la résistance aux antibiotiques, de nouvelles approches sont nécessaires pour lutter contre les bactéries, en particulier celles résistantes aux carbapénèmes.
- ✓ Nous devrions reproduire l'étude en prenant un échantillon représentatif de la liste des hôpitaux incluse sur le site du ministère de la santé publique.
- ✓ Commencer à harmoniser les méthodes bactériologiques surtout pour les antibiotiques de dernier recours afin d'éviter les données manquantes.
- ✓ Prise en compte des traitements antérieurs d'antibiotiques des patients avant leurs admissions à l'hôpital et des traitements antibiotiques en cours d'hospitalisation.
- ✓ Nous suggérons de quantifier le fardeau de la résistance aux antibiotiques (morbidité et séquelles).
- ✓ Commencer par la mise en place d'une surveillance rigoureuse surtout pour les antibiotiques de dernier recours.

#### 4.2.2 Perspectives pratiques générales

##### **Mise en place du Plan d'action national pour la lutte contre la résistance aux antibiotiques au Liban (386)**

Le plan national du Liban a été publié en Mars 2019 par le ministère de la Santé Publique, par l'intermédiaire du comité national de lutte contre la résistance aux antibiotiques.

Ce plan comprend 5 axes : sensibilisation à la résistance aux antibiotiques, surveillance, prévention et contrôle des infections, réglementation de l'utilisation des antibiotiques, planification budgétaire et mobilisation de fonds. L'exécution de ce plan stratégique a été mise en veille à cause de la pandémie du COVID-19.

En parallèle, un travail substantiel sur la résistance aux antibiotiques a été réalisé par un comité nommé par le ministère de la Santé Publique. Ce travail a été principalement mené dans le domaine de la sensibilisation et la surveillance. Les points adressés par le comité en question sont les suivants :

- ✓ Formation des laboratoires pour le renforcement des capacités du personnel
- ✓ Application du test de compétences en microbiologie clinique ou Proficiency testing (deux cycles comprenant des inconnus de cinq bactéries pathogènes)
- ✓ Production d'une brochure sur la méthodologie normalisée pour l'antibiogramme par diffusion sur disque



### 4.3 Conclusion

Dans ce travail conduit dans des hôpitaux libanais, nous avons confirmé que la résistance aux antibiotiques est une préoccupation internationale constituant un grave problème en santé publique. Dans le cadre de nos travaux, nous avons rapporté la résistance des entérobactérales (*E. coli* et entérobactérales non- *E. coli*) et des BGN non fermentants aux antibiotiques de derniers recours chez les patients hospitalisés au Liban. Pour ce pays où cette épidémiologie est peu connue, nous avons identifié une fréquence élevée de la résistance sur des souches identifiées dans les infections nosocomiales mais aussi en communautaires et pu décrire les profils de patients porteurs de ces souches bactériennes résistantes. Pour les entérobactérales productrices de *BLSE*, dont la fréquence est enjeu majeur en santé publique, nos données épidémiologiques suggèrent une complexité par l'existence d'une diffusion communautaire même si ces bactéries sont associées fréquemment à une infection nosocomiale. A noter que cette situation est aussi observée dans les pays du pourtour méditerranéen. Cette situation ne serait pas si dramatique si l'arsenal thérapeutique s'enrichissait de nouvelles alternatives.

Nous avons pu définir des profils des patients porteurs spécifiques à chaque type de bactérie résistante notamment en cas de résistance associée c.à.d. lorsque cette résistance concerne une autre famille d'antibiotique que le mécanisme d'action en cause soit le même ou pas.

Les antibiotiques de dernier recours considérés dans notre travail sont ceux utilisés dans le réseau de surveillance de la résistance aux antibiotiques en France EARS-Net.

Concernant les profils des patients, nous avons trouvé pour chaque modèle de résistance, un profil de patient qui pourraient aider les médecins à choisir un traitement initial adapté à la bactérie pathogène au regard du site infectieux, de la clinique et des comorbidités.

L'impact des données manquantes est peu étudié en pratique ; nous avons utilisé une approche intéressante en conduisant des analyses de sensibilité dans lesquelles nous avons proposé deux scénarios : le premier suppose que les données manquantes étaient toutes de type « sensible », le second suppose que ces données étaient toutes de type « résistant ». L'impact des variations imposées dans le modèle sur les résultats généraux permet d'évaluer leur robustesse quant aux résultats obtenus sous l'hypothèse des données manquantes.

Les analyses multivariées et de sensibilité ont identifiées les principales caractéristiques des patients porteurs d'*E. coli* résistants aux antibiotiques et à leurs combinaisons : les admissions antérieures à l'hôpital, les patients chirurgicaux, et la pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie augmentaient ce type de résistance.

Pour le profil des patients porteurs d'entérobactéries non- *E. coli* résistantes aux antibiotiques cibles, les variables robustes étaient le sexe masculin, la présence de plus d'une comorbidité notamment les maladies rénales ainsi que le site d'échantillonnage peaux et tissus mous.

Pour le profil des patients porteurs de BGN résistants aux carbapénèmes, les variables robustes étaient la chirurgie, la pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie, avec échantillonnages des sécrétions des voies respiratoires inférieures et du site opératoire.

Nous avons aussi étudié aussi les facteurs prédictifs de la mortalité globale à l'hôpital. Nous avons trouvé que, en plus des facteurs liés aux caractéristiques des patients, aux caractéristiques de l'hospitalisation et de l'infection, la résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries n'a pas de poids sur la mortalité globale.

Nos recherches ont montré que le poids de la résistance aux antibiotiques n'est pas encore suffisamment déterminé. Comme nous l'avons vu, la résistance aux antibiotiques est un phénomène complexe dont le contrôle nécessite une politique concertée.

En conclusion, notre travail de thèse a contribué à une meilleure connaissance de l'épidémiologie et des profils des patients porteurs d'un BGN résistante aux antibiotiques chez les patients hospitalisés au Liban. Des travaux complémentaires et la mise en place de programmes de surveillance dans une perspective « Une seule Approche » sont nécessaires.

## Références bibliographiques

1. Fleming A. The discovery of penicillin. *British Medical Bulletin*. 1944;2(1):4-5.
2. Clardy J, Fischbach MA, Currie CR. The natural history of antibiotics. *Current biology*. 2009;19(11):R437-R41.
3. Waksman SA, Woodruff HB. The soil as a source of microorganisms antagonistic to disease-producing bacteria. *Journal of bacteriology*. 1940;40(4):581-600.
4. Korzybski T, Kowszyk-Gindifer Z, Kurylowicz W. *Antibiotics: origin, nature and properties*: Elsevier; 2013.
5. Kesharwani P, Chopra S, Dasgupta A. *Drug Discovery Targeting Drug-resistant Bacteria*: Academic Press; 2020.
6. Lode H. Safety and tolerability of commonly prescribed oral antibiotics for the treatment of respiratory tract infections. *The American journal of medicine*. 2010;123(4):S26-S38.
7. Rosenblatt-Farrell N. *The landscape of antibiotic resistance*. National Institute of Environmental Health Sciences; 2009.
8. Fischbach MA, Walsh CT. Antibiotics for emerging pathogens. *Science*. 2009;325(5944):1089-93.
9. Karakonstantis S, Kritsotakis EI, Gikas A. Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: a systematic review of current epidemiology, prognosis and treatment options. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;75(2):271-82.
10. Canton R. Antibiotic resistance genes from the environment: a perspective through newly identified antibiotic resistance mechanisms in the clinical setting. *Clinical microbiology and infection*. 2009;15:20-5.
11. Guillemot D, Leclercq R. Impact de l'exposition des populations sur le risque de résistance bactérienne. *Médecine et maladies infectieuses*. 2005;35:S212-S20.
12. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS microbiology*. 2018;4(3):482.
13. Dancer SJ. Controlling hospital-acquired infection: focus on the role of the environment and new technologies for decontamination. *Clinical microbiology reviews*. 2014;27(4):665-90.
14. Muller A, Lopez-Lozano J, Bertrand X, Talon D. Relationship between ceftriaxone use and resistance to third-generation cephalosporins among clinical strains of *Enterobacter cloacae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004;54(1):173-7.
15. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(15):E3463-E70.
16. Iskandar K, Hanna PA, Salameh P, Raad EB. Antibiotic consumption in non-teaching Lebanese hospitals: A cross-sectional study. *Journal of Infection and Public Health*. 2016;9(5):618-25.
17. Awad LS, Abdallah DI, Mugharbil AM, Jisr TH, Droubi NS, El-Rajab NA, et al. An antibiotic stewardship exercise in the ICU: building a treatment algorithm for the management of ventilator-associated pneumonia based on local epidemiology and the 2016 Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines. *Infection and drug resistance*. 2017:17-28.
18. Lahoud N, Rizk R, Hleyhel M, Baaklini M, Zeidan RK, Ajaka N, et al. Trends in the consumption of antibiotics in the Lebanese community between 2004 and 2016. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2021;43(4):1065-73.
19. Suetens C, Latour K, Kärki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML, et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Eurosurveillance*. 2018;23(46):1800516.

20. Walter J, Haller S, Quinten C, Kärki T, Zacher B, Eckmanns T, et al. Healthcare-associated pneumonia in acute care hospitals in European Union/European Economic Area countries: an analysis of data from a point prevalence survey, 2011 to 2012. *Eurosurveillance*. 2018;23(32):1700843.
21. Percival SL, Suleman L, Vuotto C, Donelli G. Healthcare-associated infections, medical devices and biofilms: risk, tolerance and control. *Journal of medical microbiology*. 2015;64(4):323-34.
22. Dadi NCT, Radochová B, Vargová J, Bujdáková H. Impact of Healthcare-Associated Infections Connected to Medical Devices—An Update. *Microorganisms*. 2021;9(11):2332.
23. Semmelweis IP. Die aetiologie, der begriff und die prophylaxis des kindbettfiebers: Hartleben; 1861.
24. Lister J. On the antiseptic principle in the practice of surgery. *British medical journal*. 1867;2(351):246.
25. Cardoso T, Ribeiro O, Aragão I, Costa-Pereira A, Sarmiento A. Differences in microbiological profile between community-acquired, healthcare-associated and hospital-acquired infections. *Acta Médica Portuguesa*. 2013;26:377-84.
26. Revelas A. Healthcare-associated infections: A public health problem. *Nigerian medical journal: journal of the Nigeria Medical Association*. 2012;53(2):59.
27. 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. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2013;34(1):1-14.
28. Stewardson A, Pittet D. Ignác Semmelweis—celebrating a flawed pioneer of patient safety. *The Lancet*. 2011;378(9785):22-3.
29. mondiale de la Santé O. Résumé des Recommandations de l'OMS pour l'Hygiène des Mains au cours des soins. Organisation mondiale de la Santé, 2010.
30. Bernard G. Prévention de la transmission croisée: précautions complémentaires contact. *Hygiene*; 2009.
31. Hayden MK, Blom DW, Lyle EA, Moore CG, Weinstein RA. Risk of hand or glove contamination after contact with patients colonized with vancomycin-resistant enterococcus or the colonized patients' environment. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2008;29(2):149-54.
32. Sax H, Allegranzi B, Uckay I, Larson E, Boyce J, Pittet D. 'My five moments for hand hygiene': a user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. *Journal of Hospital infection*. 2007;67(1):9-21.
33. Otter JA, Yezli S, French GL. The role played by contaminated surfaces in the transmission of nosocomial pathogens. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2011;32(7):687-99.
34. Longtin Y, Sax H, Allegranzi B, Schneider F, Pittet D. Hand hygiene. *N Engl J Med*. 2011;364(13):e24.
35. Levin PD, Shatz O, Svirid S, Moriah D, Or-Barbash A, Sprung CL, et al. Contamination of portable radiograph equipment with resistant bacteria in the ICU. *Chest*. 2009;136(2):426-32.
36. Sui Y-S, Wan G-H, Chen Y-W, Ku H-L, Li L-P, Liu C-H, et al. Effectiveness of bacterial disinfectants on surfaces of mechanical ventilator systems. *Respiratory care*. 2012;57(2):250-6.
37. Brady RR, Verran J, Damani N, Gibb A. Review of mobile communication devices as potential reservoirs of nosocomial pathogens. *Journal of Hospital Infection*. 2009;71(4):295-300.
38. Chen K-H, Chen L-R, Wang Y-K. Contamination of medical charts: an important source of potential infection in hospitals. *PloS one*. 2014;9(2):e78512.
39. Russotto V, Cortegiani A, Raineri SM, Giarratano A. Bacterial contamination of inanimate surfaces and equipment in the intensive care unit. *Journal of intensive care*. 2015;3(1):1-8.

40. Pittet D, Allegranzi B, Sax H, Dharan S, Pessoa-Silva CL, Donaldson L, et al. Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. *The Lancet infectious diseases*. 2006;6(10):641-52.
41. Kaier K, Frank U, Hagist C, Conrad A, Meyer E. The impact of antimicrobial drug consumption and alcohol-based hand rub use on the emergence and spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing strains: a time-series analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;63(3):609-14.
42. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;59(2):165-74.
43. Ajao AO, Johnson JK, Harris AD, Zhan M, McGregor JC, Thom KA, et al. Risk of acquiring extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella* species and *Escherichia coli* from prior room occupants in the intensive care unit. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2013;34(5):453-8.
44. Bouguenoun W, Bakour S, Bentorki AA, Al Bayssari C, Merad T, Rolain J-M. Molecular epidemiology of environmental and clinical carbapenemase-producing Gram-negative bacilli from hospitals in Guelma, Algeria: multiple genetic lineages and first report of OXA-48 in *Enterobacter cloacae*. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2016;7:135-40.
45. Aranega-Bou P, George R, Verlander N, Paton S, Bennett A, Moore G, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae dispersal from sinks is linked to drain position and drainage rates in a laboratory model system. *Journal of Hospital Infection*. 2019;102(1):63-9.
46. Cholley P, Gbaguidi-Haore H, Bertrand X, Thouverez M, Plésiat P, Hocquet D, et al. Molecular epidemiology of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a French university hospital. *Journal of Hospital Infection*. 2010;76(4):316-9.
47. Johnson JK, Smith G, Lee MS, Venezia RA, Stine OC, Nataro JP, et al. The role of patient-to-patient transmission in the acquisition of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonization in the intensive care unit. *The Journal of infectious diseases*. 2009;200(6):900-5.
48. Coppy M, Leroyer C, Saly M, Venier AG, Slekovec C, Bertrand X, et al. Exogenous acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units: a prospective multi-centre study (DYNAPYO study). *Journal of Hospital Infection*. 2020;104(1):40-5.
49. Romano S, Bourdier A, Parer S, Masnou A, Burgel L, Raczka F, et al. Peripheral venous catheter and bloodstream infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* after a contaminated preoperative shower. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2013;34(5):544-6.
50. Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, Abu Sin M, Blank H-P, Ducomble T, et al. Burden of six healthcare-associated infections on European population health: estimating incidence-based disability-adjusted life years through a population prevalence-based modelling study. *PLoS medicine*. 2016;13(10):e1002150.
51. Control CfD, Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019: US Department of Health and Human Services, Centres for Disease Control and ...; 2019.
52. Kanj S, Kanafani Z, Sidani N, Alamuddin L, Zahreddine N, Rosenthal V. International nosocomial infection control consortium findings of device-associated infections rate in an intensive care unit of a Lebanese university hospital. *Journal of global infectious diseases*. 2012;4(1):15.
53. Prevention ECfD, Control EMA. ECDC/EMA Joint Technical Report: the bacterial challenge: time to react. European centre for disease prevention and control & European medicines ...; 2009.
54. Iskandar K, Molinier L, Hallit S, Sartelli M, Catena F, Coccolini F, et al. Drivers of antibiotic resistance transmission in low-and middle-income countries from a “one health” perspective—a review. *Antibiotics*. 2020;9(7):372.

55. Lundborg CS, Tamhankar AJ. Antibiotic residues in the environment of South East Asia. *Bmj*. 2017;358.
56. Amador PP, Fernandes RM, Prudêncio MC, Barreto MP, Duarte IM. Antibiotic resistance in wastewater: Occurrence and fate of Enterobacteriaceae producers of Class A and Class C  $\beta$ -lactamases. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*. 2015;50(1):26-39.
57. Iredell J, Brown J, Tagg K. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. *Bmj*. 2016;352.
58. Sulis G, Sayood S, Gandra S. Antimicrobial resistance in low-and middle-income countries: current status and future directions. *Expert review of anti-infective therapy*. 2022;20(2):147-60.
59. van der Bij AK, Pitout JD. The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67(9):2090-100.
60. El-Herte RI, Araj GF, Matar GM, Baroud M, Kanafani ZA, Kanj SS. Detection of carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing NDM-1 in Lebanon. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2012;6(05):457-61.
61. Rafei R, Pailhoriès H, Hamze M, Eveillard M, Mallat H, Dabboussi F, et al. Molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii* in different hospitals in Tripoli, Lebanon using bla OXA-51-like sequence based typing. *BMC microbiology*. 2015;15(1):1-7.
62. Decousser J, Jansen C, Nordmann P, Emirian A, Bonnin R, Anais L, et al. Outbreak of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in France, January to May 2013. *Eurosurveillance*. 2013;18(31):20547.
63. Wybo I, Blommaert L, De Beer T, Soetens O, De Regt J, Lacor P, et al. Outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a Belgian university hospital after transfer of patients from Greece. *Journal of Hospital Infection*. 2007;67(4):374-80.
64. Ahmed-Bentley J, Chandran AU, Joffe AM, French D, Peirano G, Pitout JD. Gram-negative bacteria that produce carbapenemases causing death attributed to recent foreign hospitalization. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013;57(7):3085-91.
65. Meurs L, Lempp FS, Lippmann N, Trawinski H, Rodloff AC, Eckardt M, et al. Intestinal colonization with extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriales (ESBL-PE) during long distance travel: A cohort study in a German travel clinic (2016–2017). *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020;33:101521.
66. Arcilla MS, van Hattem JM, Bootsma MC, van Genderen PJ, Goorhuis A, Schultsz C, et al. The Carriage of Multiresistant Bacteria after Travel (COMBAT) prospective cohort study: methodology and design. *BMC public health*. 2014;14(1):1-8.
67. Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Estellat C, Consigny P-H, El Mniai A, Boussadia Y, et al. High rate of acquisition but short duration of carriage of multidrug-resistant Enterobacteriaceae after travel to the tropics. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;61(4):593-600.
68. Rondinaud E, Ruppé E, Matheron S, Lucet J-C, Armand-Lefevre L, group V-Rs. Screening methods for intestinal carriage of multidrug-resistant Enterobacteriales: interest of enrichment broth. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2020;97(4):115079.
69. dos Santos Tufic-Garutti S, Ramalho JVAR, de Araújo Longo LG, de Oliveira GC, Rocha GT, Vilar LC, et al. Acquisition of antimicrobial resistance determinants in Enterobacteriales by international travelers from a large urban setting in Brazil. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2021;41:102028.
70. Worby CJ, Earl AM, Turbett SE, Becker M, Rao SR, Oliver E, et al., editors. Acquisition and long-term carriage of multidrug-resistant organisms in US international travelers. *Open Forum Infectious Diseases*; 2020: Oxford University Press US.
71. Mellon G, Turbett SE, Worby C, Oliver E, Walker AT, Walters M, et al. Acquisition of antibiotic-resistant bacteria by US international travelers. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(14):1372-4.

72. Hussenet C, Jauréguiberry S, Robert J, Rouby JJ, Bricaire F, Caumes E. Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections in Three Returning Travelers Evacuated From Algeria, Thailand, and Turkey After Hospitalization in Local Intensive Care Units. *Journal of travel medicine*. 2011;18(5):358-60.
73. Landelle C, Legrand P, Lesprit P, Cizeau F, Ducellier D, Gouot C, et al. Protracted outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* after intercontinental transfer of colonized patients. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2013;34(2):119-24.
74. Szabó D, Szentandrassy J, Juhász Z, Katona K, Nagy K, Rókusz L. Imported PER-1 producing *Pseudomonas aeruginosa*, PER-1 producing *Acinetobacter baumannii* and VIM-2-producing *Pseudomonas aeruginosa* strains in Hungary. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2008;7(1):1-5.
75. Hrabák J, Štolbová M, Študentová V, Fridrichová M, Chudáčková E, Zemlickova H. NDM-1 producing *Acinetobacter baumannii* isolated from a patient repatriated to the Czech Republic from Egypt, July 2011. *Eurosurveillance*. 2012;17(7):20085.
76. Rieber H, Frontzek A, Pfeifer Y. Molecular investigation of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. from hospitals in North Rhine-Westphalia, Germany. *Microbial drug resistance*. 2017;23(1):25-31.
77. Tojo M, Mawatari M, Hayakawa K, Nagamatsu M, Shimada K, Mezaki K, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from a traveler returned from Brunei. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2015;21(3):212-4.
78. Boyd DA, Mataseje LF, Pelude L, Mitchell R, Bryce E, Roscoe D, et al. Results from the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program for detection of carbapenemase-producing *Acinetobacter* spp. in Canadian hospitals, 2010–16. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;74(2):315-20.
79. Flateau C, Janvier F, Delacour H, Males S, Ficko C, Andriamanantena D, et al. Recurrent pyelonephritis due to NDM-1 metallo-beta-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* in a patient returning from Serbia, France, 2012. *Eurosurveillance*. 2012;17(45):20311.
80. Josseaume J, Verner L, Brady WJ, Duchateau FX. Multidrug-resistant bacteria among patients treated in foreign hospitals: management considerations during medical repatriation. *Journal of travel medicine*. 2013;20(1):22-8.
81. Angue M, Allou N, Belmonte O, Lefort Y, Lugagne N, Vandroux D, et al. Risk factors for colonization with multidrug-resistant bacteria among patients admitted to the intensive care unit after returning from abroad. *Journal of travel medicine*. 2015;22(5):300-5.
82. Chua KY, Grayson ML, Burgess AN, Lee JY, Howden BP. The growing burden of multidrug-resistant infections among returned Australian travellers. *Medical Journal of Australia*. 2014;200(2):116-8.
83. Nemeth J, Ledergerber B, Preiswerk B, Nobile A, Karrer S, Ruef C, et al. Multidrug-resistant bacteria in travellers hospitalized abroad: prevalence, characteristics, and influence on clinical outcome. *Journal of Hospital Infection*. 2012;82(4):254-9.
84. Organization WH. Antimicrobial resistance: global report on surveillance: World Health Organization; 2014.
85. Bokhary H, Pangesti KN, Rashid H, Abd El Ghany M, Hill-Cawthorne GA. Travel-related antimicrobial resistance: a systematic review. *Tropical medicine and infectious disease*. 2021;6(1):11.
86. Bokhary H, Rashid H, Hill-Cawthorne GA, Abd El Ghany M. The rise of antimicrobial resistance in mass gatherings. *Handbook of Healthcare in the Arab World*: Springer; 2021. p. 1199-214.
87. Leangapichart T, Rolain J-M, Memish ZA, Al-Tawfiq JA, Gautret P. Emergence of drug resistant bacteria at the Hajj: A systematic review. *Travel medicine and infectious disease*. 2017;18:3-17.

88. El-Jardali F, Akl EA, Fadlallah R, Oliver S, Saleh N, El-Bawab L, et al. Interventions to combat or prevent drug counterfeiting: a systematic review. *BMJ open*. 2015;5(3).
89. Organization WH. A study on the public health and socioeconomic impact of substandard and falsified medical products. 2017.
90. Livermore DM, Hope R, Reynolds R, Blackburn R, Johnson AP, Woodford N. Declining cephalosporin and fluoroquinolone non-susceptibility among bloodstream Enterobacteriaceae from the UK: links to prescribing change? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013;68(11):2667-74.
91. Verlicchi P, Al Aukidy M, Zambello E. What have we learned from worldwide experiences on the management and treatment of hospital effluent?—An overview and a discussion on perspectives. *Science of the Total Environment*. 2015;514:467-91.
92. Lien LTQ, Hoa NQ, Chuc NTK, Thoa NTM, Phuc HD, Diwan V, et al. Antibiotics in wastewater of a rural and an urban hospital before and after wastewater treatment, and the relationship with antibiotic use—a one year study from Vietnam. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016;13(6):588.
93. Rodriguez-Mozaz S, Chamorro S, Marti E, Huerta B, Gros M, Sànchez-Melsió A, et al. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river. *Water research*. 2015;69:234-42.
94. Watkinson A, Murby E, Kolpin DW, Costanzo S. The occurrence of antibiotics in an urban watershed: from wastewater to drinking water. *Science of the total environment*. 2009;407(8):2711-23.
95. Lin J-S, Pan H-Y, Liu S-M, Lai H-T. Effects of light and microbial activity on the degradation of two fluoroquinolone antibiotics in pond water and sediment. *Journal of Environmental Science and Health Part B*. 2010;45(5):456-65.
96. Pérez-Parada A, Agüera A, Gómez-Ramos MdM, García-Reyes JF, Heinzen H, Fernández-Alba AR. Behavior of amoxicillin in wastewater and river water: identification of its main transformation products by liquid chromatography/electrospray quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 2011;25(6):731-42.
97. Deshpande A, Baheti K, Chatterjee N. Degradation of  $\beta$ -lactam antibiotics. *Current science*. 2004:1684-95.
98. Akter F, Amin MR, Osman KT, Anwar MN, Karim MM, Hossain MA. Ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in hospital wastewater of Bangladesh and prediction of its mechanism of resistance. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2012;28(3):827-34.
99. Kümmerer K. Antibiotics in the aquatic environment—a review—part II. *Chemosphere*. 2009;75(4):435-41.
100. Daoud Z, Farah J, Sokhn ES, El Kfoury K, Dahdouh E, Masri K, et al. Multidrug-resistant Enterobacteriaceae in Lebanese hospital wastewater: implication in the one health concept. *Microbial Drug Resistance*. 2018;24(2):166-74.
101. Diab M, Hamze M, Madec J-Y, Haenni M. High prevalence of non-ST131 CTX-M-15-producing *Escherichia coli* in healthy cattle in Lebanon. *Microbial Drug Resistance*. 2017;23(2):261-6.
102. Dandachi I, Sokhn ES, Dahdouh EA, Azar E, El-Bazzal B, Rolain J-M, et al. Prevalence and characterization of multi-drug-resistant gram-negative bacilli isolated from Lebanese poultry: A nationwide study. *Frontiers in microbiology*. 2018;9:550.
103. Dandachi I, Leangapichart T, Daoud Z, Rolain J-M. First detection of mcr-1 plasmid-mediated colistin-resistant *Escherichia coli* in Lebanese poultry. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2018;12:137-8.
104. Al Bayssari C, Dabboussi F, Hamze M, Rolain J-M. Emergence of carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in livestock animals in Lebanon. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;70(3):950-1.



105. Dandachi I, Fayad E, El-Bazzal B, Daoud Z, Rolain J-M. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing gram-negative bacilli and emergence of mcr-1 colistin resistance gene in Lebanese swine farms. *Microbial Drug Resistance*. 2018;25(2):233-40.
106. Smith R, Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. *Bmj*. 2013;346.
107. Murray CJ, Ezzati M, Flaxman AD, Lim S, Lozano R, Michaud C, et al. GBD 2010: design, definitions, and metrics. *The Lancet*. 2012;380(9859):2063-6.
108. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet infectious diseases*. 2019;19(1):56-66.
109. Ait Ouakrim D, Cassini A, Cecchini M, Plachouras D. The health and economic burden of antimicrobial resistance. *European Journal of Public Health*. 2020;30(Supplement\_5):ckaa165. 1201.
110. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022.
111. Coast J, Smith RD, Millar MR. An economic perspective on policy to reduce antimicrobial resistance. *Social science & medicine*. 1998;46(1):29-38.
112. Jonas OB, Irwin A, Berthe FCJ, Le Gall FG, Marquez PV. Drug-resistant infections: a threat to our economic future (Vol. 2): final report. HNP/Agriculture Global Antimicrobial Resistance Initiative. 2017.
113. Iskandar K, Roques C, Hallit S, Husni-Samaha R, Dirani N, Rizk R, et al. The healthcare costs of antimicrobial resistance in Lebanon: a multi-centre prospective cohort study from the payer perspective. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):1-12.
114. Iskandar K, Rizk R, Matta R, Husni-Samaha R, Sacre H, Bouraad E, et al. Economic burden of urinary tract infections from antibiotic-resistant *Escherichia coli* among hospitalized adult patients in Lebanon: a prospective cohort study. *Value in health regional issues*. 2021;25:90-8.
115. European Centre for Disease Prevention and Control - Stockholm: ECDC. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016.
116. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, Kallen AJ, Karlsson M, Magill SS, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2020;41(1):1-18.
117. ECDC E. The bacterial challenge: time to react. Stockholm: European Center for Disease Prevention and Control. 2009.
118. Alothman A, Al Thaqafi A, Al Ansary A, Zikri A, Fayed A, Khamis F, et al. Prevalence of infections and antimicrobial use in the acute-care hospital setting in the Middle East: Results from the first point-prevalence survey in the region. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;101:249-58.
119. Rosenthal VD. Device-associated nosocomial infections in limited-resources countries: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *American journal of infection control*. 2008;36(10):S171. e7-S. e12.
120. Guzmán-Herrador B, Molina CD, Allam MF, Navajas RF-C. Independent risk factors associated with hospital-acquired pneumonia in an adult ICU: 4-year prospective cohort study in a university reference hospital. *Journal of Public Health*. 2016;38(2):378-83.
121. Castle SC. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;31(2):578-85.
122. Cairns S, Reilly J, Stewart S, Tolson D, Godwin J, Knight P. The prevalence of health care-associated infection in older people in acute care hospitals. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2011;32(8):763-7.

123. Cristina ML, Spagnolo AM, Giribone L, Demartini A, Sartini M. Epidemiology and prevention of healthcare-associated infections in geriatric patients: a narrative review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(10):5333.
124. Katz MJ, Roghmann M-C. Healthcare-associated infections in the elderly: what's new. *Current opinion in infectious diseases*. 2016;29(4):388.
125. Tragni E, Sala F, Casula M. IL PAZIENTE ANZIANO COMPLESSO: DATI EPIDEMIOLOGICI E DI CONSUMO DEI FARMACI Elders with multiple chronic conditions: epidemiology and drug use. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione*. 2014;6(3):5-16.
126. Sticchi C, Alberti M, Artioli S, Assensi M, Baldelli I, Battistini A, et al. Regional point prevalence study of healthcare-associated infections and antimicrobial use in acute care hospitals in Liguria, Italy. *Journal of Hospital Infection*. 2018;99(1):8-16.
127. Badr M, Hassan T, Sakr H, Karam N, Rahman DA, Shahbah D, et al. Chemotherapy-induced neutropenia among pediatric cancer patients in Egypt: Risks and consequences. *Molecular and clinical oncology*. 2016;5(3):300-6.
128. Puhto T, Syrjälä H. Incidence of healthcare-associated infections in a tertiary care hospital: results from a three-year period of electronic surveillance. *Journal of Hospital Infection*. 2015;90(1):46-51.
129. Galloway-Peña J, Brumlow C, Shelburne S. Impact of the microbiota on bacterial infections during cancer treatment. *Trends in microbiology*. 2017;25(12):992-1004.
130. Sánchez M, Herruzo R, Marbán A, Araujo P, Asensio MJ, Leyva F, et al. Risk factors for outbreaks of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critical burn patients. *Journal of burn care & research*. 2012;33(3):386-92.
131. Rodriguez-Acelas AL, de Abreu Almeida M, Engelman B, Canon-Montanez W. Risk factors for health care-associated infection in hospitalized adults: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Infection Control*. 2017;45(12):e149-e56.
132. Khan MY, Venkateshwarlu C, Sreenivas G, Rahul P. Study of incidence and risk factors of urinary tract infection in catheterized patients admitted at tertiary care hospital, Nizamabad, Telangana State, India. *International Archives of Integrated Medicine*. 2016;3(8):83-92.
133. Vincitorio D, Barbadoro P, Pennacchiotti L, Pellegrini I, David S, Ponzio E, et al. Risk factors for catheter-associated urinary tract infection in Italian elderly. *American journal of infection control*. 2014;42(8):898-901.
134. Hagerty T, Kertesz L, Schmidt JM, Agarwal S, Claassen J, Mayer SA, et al. Risk factors for catheter-associated urinary tract infections in critically ill patients with subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neuroscience Nursing*. 2015;47(1):51-4.
135. Mladenović JL, Veljović M, Udovičić I, Lazić S, Jadranin Ž, Šegrt Z, et al. Catheter-associated urinary tract infection in a surgical intensive care unit. *Vojnosanitetski pregled*. 2015;72(10).
136. Li F, Song M, Xu L, Deng B, Zhu S, Li X. Risk factors for catheter-associated urinary tract infection among hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of advanced nursing*. 2019;75(3):517-27.
137. Hirji I, Guo Z, Andersson SW, Hammar N, Gomez-Caminero A. Incidence of urinary tract infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database (GPRD). *Journal of Diabetes and its Complications*. 2012;26(6):513-6.
138. Dudeck MA, Edwards JR, Allen-Bridson K, Gross C, Malpiedi PJ, Peterson KD, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2013, device-associated module. *American journal of infection control*. 2015;43(3):206-21.
139. Berman A, Snyder SJ, Kozier B, Erb G, Levett-Jones T, Dwyer T, et al. *Kozier and Erb's fundamentals of nursing: Pearson Australia*; 2010.
140. Kuzmanovska D, Risteski A, Kambovska M, Trpcevski T, Sahpazova E, Petrovski M. Voiding urosonography with second-generation ultrasound contrast agent for diagnosis of

- vesicoureteric reflux: first local pilot study. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2017;5(2):215.
141. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2010;50(5):625-63.
142. Tenke P, Köves B, Johansen TE. An update on prevention and treatment of catheter-associated urinary tract infections. *Current opinion in infectious diseases*. 2014;27(1):102-7.
143. Galiczewski JM. Interventions for the prevention of catheter associated urinary tract infections in intensive care units: an integrative review. *Intensive and critical care Nursing*. 2016;32:1-11.
144. Kim B, Pai H, Choi WS, Kim Y, Kweon KT, Kim HA, et al. Current status of indwelling urinary catheter utilization and catheter-associated urinary tract infection throughout hospital wards in Korea: A multicenter prospective observational study. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185369.
145. Lo E, Nicolle LE, Coffin SE, Gould C, Maragakis LL, Meddings J, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2014;35(5):464-79.
146. Kabbani MS, Ismail SR, Fatima A, Shafi R, Idris JA, Mehmood A, et al. Urinary tract infection in children after cardiac surgery: Incidence, causes, risk factors and outcomes in a single-center study. *Journal of Infection and Public Health*. 2016;9(5):600-10.
147. Fihman V, Messika J, Hajage D, Tournier V, Gaudry S, Magdoud F, et al. Five-year trends for ventilator-associated pneumonia: correlation between microbiological findings and antimicrobial drug consumption. *International journal of antimicrobial agents*. 2015;46(5):518-25.
148. Liu Y, Di Y, Fu S. Risk factors for ventilator-associated pneumonia among patients undergoing major oncological surgery for head and neck cancer. *Frontiers of medicine*. 2017;11(2):239-46.
149. Forel J-M, Voillet F, Pulina D, Gacouin A, Perrin G, Barrau K, et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Critical Care*. 2012;16(2):1-10.
150. Cui J, Chen Q, Liu T, Li S. [RETRACTED ARTICLE] Risk factors for early-onset ventilator-associated pneumonia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2018;51.
151. Sharpe JP, Magnotti LJ, Weinberg JA, Brocker JA, Schroepfel TJ, Zarzaur BL, et al. Gender disparity in ventilator-associated pneumonia following trauma: identifying risk factors for mortality. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2014;77(1):161-5.
152. Pitiriga V, Kanellopoulos P, Bakalis I, Kampos E, Sagris I, Saroglou G, et al. Central venous catheter-related bloodstream infection and colonization: the impact of insertion site and distribution of multidrug-resistant pathogens. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2020;9(1):1-8.
153. Bell T, O'Grady NP. Prevention of central line-associated bloodstream infections. *Infectious Disease Clinics*. 2017;31(3):551-9.
154. Böll B, Schalk E, Buchheidt D, Hasenkamp J, Kiehl M, Kiderlen TR, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of hematology*. 2021;100:239-59.
155. Mishra S, Misra R, Azim A, Baronia A, Prasad K, Dhole T, et al. Incidence, risk factors and associated mortality of central line-associated bloodstream infections at an intensive care unit in northern India. *International journal for quality in health care*. 2017;29(1):63-7.

156. Baxi SM, Shuman EK, Scipione CA, Chen B, Sharma A, Rasanathan JJ, et al. Impact of postplacement adjustment of peripherally inserted central catheters on the risk of bloodstream infection and venous thrombus formation. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2013;34(8):785-92.
157. Commission J. Preventing Central Line-Associated Bloodstream Infections: a global challenge, a global perspective. Oak Brook, IL: The Joint Commission Resources, May 2012.[cited on 11 March 2014]. CLABSI\_Monograph pdf.
158. Jackson SS, Leekha S, Magder LS, Pineles L, Anderson DJ, Trick WE, et al. The effect of adding comorbidities to current centers for disease control and prevention central-line-associated bloodstream infection risk-adjustment methodology. *infection control & hospital epidemiology*. 2017;38(9):1019-24.
159. Alfonso-Sanchez JL, Martinez IM, Martín-Moreno JM, González RS, Botía F. Analyzing the risk factors influencing surgical site infections: the site of environmental factors. *Canadian Journal of Surgery*. 2017;60(3):155.
160. Howard DH, Scott RD. The economic burden of drug resistance. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(Supplement\_4):S283-S6.
161. Yavuz SS, Bicer Y, Yapici N, Kalaca S, Aydin OO, Camur G, et al. Analysis of risk factors for Sternal surgical site infection emphasizing the appropriate ventilation of the operating theaters. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2006;27(9):958-63.
162. Bhakta A, Tafen M, Glotzer O, Ata A, Chismark AD, Valerian BT, et al. Increased incidence of surgical site infection in IBD patients. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2016;59(4):316-22.
163. Klemencsics I, Lazary A, Szoverfi Z, Bozsodi A, Eltes P, Varga PP. Risk factors for surgical site infection in elective routine degenerative lumbar surgeries. *The Spine Journal*. 2016;16(11):1377-83.
164. Dronge AS, Perkal MF, Kancir S, Concato J, Aslan M, Rosenthal RA. Long-term glycemic control and postoperative infectious complications. *Archives of Surgery*. 2006;141(4):375-80.
165. Kok TWK, Agrawal N, Sathappan S, Chen WK. Risk factors for early implant-related surgical site infection. *Journal of orthopaedic surgery*. 2016;24(1):72-6.
166. AlMohawis LT, Alfraikh SH, Alfalahi I, Alqarni AH, Alshehri AA, Altamimi IM, et al. Risk of Surgical Site Infection (SSI) in Diabetes Mellitus Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Medical and Health Sciences Research*. 2021.
167. Durand F, Berthelot P, Cazorla C, Farizon F, Lucht F. Smoking is a risk factor of organ/space surgical site infection in orthopaedic surgery with implant materials. *International orthopaedics*. 2013;37(4):723-7.
168. Hawn MT, Houston TK, Campagna EJ, Graham LA, Singh J, Bishop M, et al. The attributable risk of smoking on surgical complications. *Annals of surgery*. 2011;254(6):914-20.
169. Sharma A, Deeb A-P, Iannuzzi JC, Rickles AS, Monson JR, Fleming FJ. Tobacco smoking and postoperative outcomes after colorectal surgery. *Annals of surgery*. 2013;258(2):296-300.
170. Anderson DJ, Podgorny K, Berríos-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2014;35(S2):S66-S88.
171. Neumayer L, Hosokawa P, Itani K, El-Tamer M, Henderson WG, Khuri SF. Multivariable predictors of postoperative surgical site infection after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007;204(6):1178-87.
172. Reichman DE, Greenberg JA. Reducing surgical site infections: a review. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*. 2009;2(4):212.

173. Campbell Jr DA, Henderson WG, Englesbe MJ, Hall BL, O'Reilly M, Bratzler D, et al. Surgical site infection prevention: The importance of operative duration and blood transfusion—results of the first American College of Surgeons–National Surgical Quality Improvement Program Best Practices Initiative. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;207(6):810-20.
174. Charles MP, Kali A, Easow JM, Joseph NM, Ravishankar M, Srinivasan S, et al. Ventilator-associated pneumonia. *The Australasian medical journal*. 2014;7(8):334.
175. Moro M, Carrieri M, Tozzi A, Lana S, Greco D. Risk factors for surgical wound infections in clean surgery: a multicenter study. Italian PRINOS Study Group. *Annali italiani di chirurgia*. 1996;67(1):13-9.
176. Kong L, Cao J, Zhang Y, Ding W, Shen Y. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis. *International wound journal*. 2017;14(3):529-36.
177. Fukuda H. Patient-related risk factors for surgical site infection following eight types of gastrointestinal surgery. *Journal of Hospital Infection*. 2016;93(4):347-54.
178. Lata C, Girard L, Parkins M, James MT. Catheter-related bloodstream infection in end-stage kidney disease: a Canadian narrative review. *Canadian journal of kidney health and disease*. 2016;3:115.
179. Hajje Z, Nasri M, Sellami W, Gharsallah H, Labben I, Ferjani M. Incidence, risk factors and microbiology of central vascular catheter-related bloodstream infection in an intensive care unit. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2014;20(3):163-8.
180. Kanafani ZA, El Zakhem A, Zahreddine N, Ahmadiéh R, Kanj SS. Ten-year surveillance study of ventilator-associated pneumonia at a tertiary care center in Lebanon. *Journal of infection and public health*. 2019;12(4):492-5.
181. Kanafani ZA, Dakdouki GK, El-Dbouni O, Bawwab T, Kanj SS. Surgical site infections following spinal surgery at a tertiary care center in Lebanon: incidence, microbiology, and risk factors. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2006;38(8):589-92.
182. Zahreddine N, Tannous, J, Kardas, T, Ahmadiéh, R, Kanafani, Z, Kanj, S. Epidemiology of central line associated blood stream infections (CLABSI) over ten years in a medical-surgical ICU in a tertiary care center in Lebanon. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2017;6(P212).
183. Al-Hajje A, Ezedine M, Hammoud H, Awada S, Rachidi S, Zein S, et al. Aspects actuels des infections nosocomiales au Centre Hospitalier Libanais de Beyrouth. *EMHJ*. 18(5).
184. Kanj S, Kamel G, Alamuddin L, Zahreddine N, Sidani N, Kanafani Z, editors. *Epidemiology of hospital-acquired infections at a tertiary care center in Lebanon*. BMC Proceedings; 2011: Springer.
185. Azzam R, Dramaix M. A one-day prevalence survey of hospital-acquired infections in Lebanon. *Journal of Hospital Infection*. 2001;49(1):74-8.
186. Wu C-J, Lee H-C, Lee N-Y, Shih H-I, Ko N-Y, Wang L-R, et al. Predominance of Gram-negative bacilli and increasing antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infections at a university hospital in southern Taiwan, 1996-2003. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection= Wei Mian yu gan ran za zhi*. 2006;39(2):135-43.
187. Chen Y, Xu X, Liang J, Lin H. Relationship between climate conditions and nosocomial infection rates. *African Health Sciences*. 2013;13(2):339-43.
188. Alp E, Leblebicioglu H, Doganay M, Voss A. Infection control practice in countries with limited resources. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2011;10:1-4.
189. Cornejo-Juárez P, Vilar-Compte D, Pérez-Jiménez C, Namendys-Silva S, Sandoval-Hernández S, Volkow-Fernández P. The impact of hospital-acquired infections with multidrug-resistant bacteria in an oncology intensive care unit. *International Journal of Infectious Diseases*. 2015;31:31-4.

190. Doyle JS, Buising KL, Thursky KA, Worth LJ, Richards MJ, editors. *Epidemiology of infections acquired in intensive care units*. Seminars in respiratory and critical care medicine; 2011: © Thieme Medical Publishers.
191. Brusselaers N, Vogelaers D, Blot S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Annals of intensive care*. 2011;1:1-7.
192. Ho J, Tambyah PA, Paterson DL. Multiresistant Gram-negative infections: a global perspective. *Current opinion in infectious diseases*. 2010;23(6):546-53.
193. Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL. *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;66(1):1-14.
194. Murray P, Baron E, Jorgensen J. et al. *Manual of clinical microbiology*. Washington DC: ASM Press. 2003;594(611):866.
195. Pitout JD. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: an update on antimicrobial resistance, laboratory diagnosis and treatment. *Expert review of anti-infective therapy*. 2012;10(10):1165-76.
196. Ben-David D, Mermel LA, Parenteau S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission: the possible importance of unrecognized health care worker carriage. *American journal of infection control*. 2008;36(2):93-7.
197. Naber CK. *Staphylococcus aureus* bacteremia: epidemiology, pathophysiology, and management strategies. *Clinical infectious diseases*. 2009;48(Supplement\_4):S231-S7.
198. Miall L, McGinley N, Brownlee K, Conway S. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in cystic fibrosis. *Archives of disease in childhood*. 2001;84(2):160-2.
199. Ducl G, Fabry J, Nicolle L. *Prevention of hospital acquired infections: a practical guide*. Prevention of hospital acquired infections: a practical guide. 2002(Ed. 2).
200. W. P. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 27th ed. Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI supplement M100. 2017.
201. Gür D, Ünal S. Resistance to antimicrobial agents in Mediterranean countries. *International journal of antimicrobial agents*. 2001;17(1):21-6.
202. Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikäinen O, Degener JE, Schrijnemakers P, Bruinsma N, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999–2002. *Emerging infectious diseases*. 2004;10(9):1627.
203. Borg MA, de Kraker M, Scicluna E, van de Sande-Bruinsma N, Tiemersma E, Monen J, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in invasive isolates from southern and eastern Mediterranean countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;60(6):1310-5.
204. Son JS, Song J-H, Ko KS, Yeom JS, Ki HK, Kim S-W, et al. Bloodstream infections and clinical significance of healthcare-associated bacteremia: a multicenter surveillance study in Korean hospitals. *Journal of Korean medical science*. 2010;25(7):992-8.
205. de Microbiología S. Evolution of antimicrobial susceptibility patterns of aerobic and facultative gram-negative bacilli causing intra-abdominal infections: results from the SMART studies 2003-2007. *Rev Esp Quimioter*. 2008;21(3):166-73.
206. Zaman R, Dibb W. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated in Saudi Arabia: epidemiology and antimicrobial resistance patterns. *Journal of Hospital Infection*. 1994;26(4):297-300.
207. Menon RU, George AP, Menon UK. Etiology and anti-microbial sensitivity of organisms causing community acquired pneumonia: a single hospital study. *Journal of family medicine and primary care*. 2013;2(3):244.
208. Bansal S, Kashyap S, Pal L, Goel A. Clinical and bacteriological profile of community acquired pneumonia in Shimla, Himachal Pradesh. *Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences*. 2004;46(1):17-22.

209. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(17):1619-28.
210. Peto L, Nadjm B, Horby P, Ngan TTD, van Doorn R, Kinh NV, et al. The bacterial aetiology of adult community-acquired pneumonia in Asia: a systematic review. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2014;108(6):326-37.
211. Bartlett JG. Diagnostic tests for agents of community-acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(suppl\_4):S296-S304.
212. Daoud Z, Kourani M, Saab R, Nader MA, Hajjar M. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from Lebanese patients between 2005 and 2009. *Rev Esp Quimioter*. 2011;24(2):84-90.
213. Haley RW, Schaberg DR, Crossley KB, Von Allmen SD, McGowan Jr JE. Extra charges and prolongation of stay attributable to nosocomial infections: a prospective interhospital comparison. *The American journal of medicine*. 1981;70(1):51-8.
214. Klastersky J. Infections in compromised hosts: considerations on prevention. *European journal of cancer & clinical oncology*. 1989;25:S53-61.
215. Brett W, Masters P, Lang S, Ikram R, Hatch S, Gordon M. Antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in New Zealand. *The New Zealand Medical Journal*. 1999;112(1083):74-8.
216. Barbut F, Petit J-C. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2001;7(8):405-10.
217. Yassin SF, Young-Fadok TM, Zein NN, Pardi DS, editors. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Mayo Clinic Proceedings*; 2001: Elsevier.
218. Kang C-I, Kim S-H, Bang J-W, Kim H-B, Kim N-J, Kim E-C, et al. Community-acquired versus nosocomial *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: clinical features, treatment outcomes, and clinical implication of antimicrobial resistance. *Journal of Korean medical science*. 2006;21(5):816-22.
219. Au DH, Bryson CL, Chien JW, Sun H, Udris EM, Evans LE, et al. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Journal of general internal medicine*. 2009;24:457-63.
220. Ferreira E, Pina E, Sousa-Uva M, Sousa-Uva A. Risk factors for health care-associated infections: From better knowledge to better prevention. *American journal of infection control*. 2017;45(10):e103-e7.
221. Vincent J-L. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *The lancet*. 2003;361(9374):2068-77.
222. Stewardson AJ, Allignol A, Beyersmann J, Graves N, Schumacher M, Meyer R, et al. The health and economic burden of bloodstream infections caused by antimicrobial-susceptible and non-susceptible *Enterobacteriaceae* and *Staphylococcus aureus* in European hospitals, 2010 and 2011: a multicentre retrospective cohort study. *Eurosurveillance*. 2016;21(33):30319.
223. Sommer MO, Dantas G, Church GM. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. *science*. 2009;325(5944):1128-31.
224. Chamoun K, Farah M, Araj G, Daoud Z, Moghnieh R, Salameh P, et al. Surveillance of antimicrobial resistance in Lebanese hospitals: retrospective nationwide compiled data. *International journal of infectious diseases*. 2016;46:64-70.
225. Prina E, Ranzani OT, Polverino E, Cillóniz C, Ferrer M, Fernandez L, et al. Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(2):153-60.
226. Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009;64(suppl\_1):i3-i10.
227. Müllerova H, Chigbo C, Hagan GW, Woodhead MA, Miravittles M, Davis KJ, et al. The natural history of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database analysis. *Respiratory medicine*. 2012;106(8):1124-33.

228. Li X-J, Li Q, Si L-Y, Yuan Q-Y. Bacteriological differences between COPD exacerbation and community-acquired pneumonia. *Respiratory care*. 2011;56(11):1818-24.
229. Eliopoulos GM, Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clinical infectious diseases*. 2003;36(11):1433-7.
230. Patel JB. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Clinical and laboratory standards institute; 2017.
231. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clinical infectious diseases*. 2001;32(8):1162-71.
232. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathogens and global health*. 2015;109(7):309-18.
233. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;60(5):913-20.
234. Acar JF. Consequences of bacterial resistance to antibiotics in medical practice. *Clinical infectious diseases*. 1997;24(Supplement\_1):S17-S8.
235. Chokshi A, Sifri Z, Cennimo D, Horng H. Global contributors to antibiotic resistance. *Journal of global infectious diseases*. 2019;11(1):36.
236. Lodise TP, Berger A, Altincatal A, Wang R, Bhagnani T, Gillard P, et al., editors. Antimicrobial resistance or delayed appropriate therapy—does one influence outcomes more than the other among patients with serious infections due to carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible Enterobacteriaceae? *Open forum infectious diseases*; 2019: Oxford University Press US.
237. Dunne MW, Puttagunta S, Aronin SI, Brossette S, Murray J, Gupta V. Impact of empirical antibiotic therapy on outcomes of outpatient urinary tract infection due to nonsusceptible Enterobacteriales. *Microbiology spectrum*. 2022;10(1):e02359-21.
238. Tacconelli E. Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development. 2017.
239. Parte AC. LPSN—list of prokaryotic names with standing in nomenclature. *Nucleic acids research*. 2014;42(D1):D613-D6.
240. Brenner DJ, Farmer Iii J. Enterobacteriaceae. *Bergey's manual of systematics of archaea and bacteria*. 2015:1-24.
241. Goldman E, Green LH. *Practical handbook of microbiology*: CRC press; 2015.
242. Janda JM, Abbott SL. *The enterobacteria*: American Society for Microbiology (ASM); 2006.
243. Escherich T. *Die darmbakterien des neugeborenen und sauglings*. 1885.
244. Freter R, Brickner H, Fekete J, Vickerman MM, Carey KE. Survival and implantation of *Escherichia coli* in the intestinal tract. *Infection and immunity*. 1983;39(2):686-703.
245. Poulsen LK, Lan F, Kristensen CS, Hobolth P, Molin S, Krogfelt KA. Spatial distribution of *Escherichia coli* in the mouse large intestine inferred from rRNA in situ hybridization. *Infection and immunity*. 1994;62(11):5191-4.
246. Croxen MA, Finlay BB. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity. *Nature Reviews Microbiology*. 2010;8(1):26-38.
247. Haynes W. *Pseudomonas aeruginosa—its characterization and identification*. *Microbiology*. 1951;5(5):939-50.
248. Yabuuchi E, Ohyama A. Characterization of “pyomelanin”-producing strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 1972;22(2):53-64.
249. Tsuji A, Kaneko Y, Takahashi K, Ogawa M, Goto S. The effects of temperature and pH on the growth of eight enteric and nine glucose non-fermenting species of gram-negative rods. *Microbiology and immunology*. 1982;26(1):15-24.



250. Lashéras A, Guisset O, Boulestreau H, Rogues A-M, Fiore M, Szajner S, et al. Réservoirs et transmission de *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation médicale. *Médecine et maladies infectieuses*. 2006;36(2):99-104.
251. Azam MW, Khan AU. Updates on the pathogenicity status of *Pseudomonas aeruginosa*. *Drug discovery today*. 2019;24(1):350-9.
252. Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Pelzer N, Tjernberg I, Vaneechoutte M. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. *Journal of clinical microbiology*. 1997;35(11):2819-25.
253. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet infectious diseases*. 2018;18(3):318-27.
254. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *International journal of medical microbiology*. 2010;300(6):371-9.
255. Bryskier A. Classification of beta-lactams. *Pathologie-biologie*. 1984;32(5 Pt 2):658-67.
256. Dudley M, Barriere S. Cefotaxime: microbiology, pharmacology, and clinical use. *Clinical Pharmacy*. 1982;1(2):114-24.
257. Beceiro A, Tomás M, Bou G. Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? *Clinical microbiology reviews*. 2013;26(2):185-230.
258. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection*. 1983;11(6):315-7.
259. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a clinical update. *Clinical microbiology reviews*. 2005;18(4):657-86.
260. Bradford PA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical microbiology reviews*. 2001;14(4):933-51.
261. Tschudin-Sutter S, Lucet J-C, Mutters NT, Tacconelli E, Zahar JR, Harbarth S. Contact precautions for preventing nosocomial transmission of extended-spectrum  $\beta$  lactamase-producing *Escherichia coli*: a point/counterpoint review. *Clinical infectious diseases*. 2017;65(2):342-7.
262. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) in the community. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005;56(1):52-9.
263. Osman M, Al Mir H, Rafei R, Dabboussi F, Madec J-Y, Haenni M, et al. Epidemiology of antimicrobial resistance in Lebanese extra-hospital settings: An overview. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2019;17:123-9.
264. Payne D, Amyes S. Transferable resistance to extended-spectrum  $\beta$ -lactams: a major threat or a minor inconvenience? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1991;27(3):255-61.
265. Bernard H, Tancrede C, Livrelli V, Morand A, Barthelemy M, Labia R. A novel plasmid-mediated extended-spectrum  $\beta$ -lactamase not derived from TEM-or SHV-type enzymes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1992;29(5):590-2.
266. Woerther P-L, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clinical microbiology reviews*. 2013;26(4):744-58.
267. Kattan J, Villegas M, Quinn J. New developments in carbapenems. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008;14(12):1102-11.
268. Dalhoff A, Janjic N, Echols R. Redefining penems. *Biochemical pharmacology*. 2006;71(7):1085-95.
269. Hashizume T, Ishino F, Nakagawa J-I, Tamaki S, Matsuhashi M. Studies on the mechanism of action of imipenem (N-formimidoylthienamycin) in vitro: binding to the penicillin-

binding proteins (PBPs) in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*, and inhibition of enzyme activities due to the PBPs in *E. coli*. *The Journal of antibiotics*. 1984;37(4):394-400.

270. Catel-Ferreira M, Coadou G, Molle V, Mugnier P, Nordmann P, Siroy A, et al. Structure–function relationships of CarO, the carbapenem resistance-associated outer membrane protein of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(9):2053-6.

271. Queenan A. Carbapenemases: the versatile  $\beta$ -lactamases| A M. Queenan, K. Bush|| *Clin. Microbiol Rev*. 2007;20:440-458.

272. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45(4):1151-61.

273. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;55(11):4943-60.

274. Mussi MA, Limansky AS, Viale AM. Acquisition of resistance to carbapenems in multidrug-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*: natural insertional inactivation of a gene encoding a member of a novel family of  $\beta$ -barrel outer membrane proteins. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(4):1432-40.

275. Fernández-Cuenca F, Martínez-Martínez L, Conejo MC, Ayala JA, Perea EJ, Pascual A. Relationship between  $\beta$ -lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003;51(3):565-74.

276. Rodríguez-Martínez J-M, Poirel L, Nordmann P. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(11):4783-8.

277. Pages J-M, James CE, Winterhalter M. The porin and the permeating antibiotic: a selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria. *Nature Reviews Microbiology*. 2008;6(12):893-903.

278. Walther-Rasmussen J, Høiby N. Class A carbapenemases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;60(3):470-82.

279. Leshner GY, Froelich EJ, Gruett MD, Bailey JH, Brundage RP. 1, 8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1962;5(5):1063-5.

280. Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry*. 2014;53(10):1565-74.

281. Hooper DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Emerging infectious diseases*. 2001;7(2):337.

282. Routh MD, Zalucki Y, Su C-C, Long F, Zhang Q, Shafer WM, et al. Efflux pumps of the resistance-nodulation-division family: A perspective of their structure, function and regulation in gram-negative bacteria. *Advances in enzymology and related areas of molecular biology*. 2011;77:109.

283. Correia S, Poeta P, Hébraud M, Capelo JL, Igrejas G. Mechanisms of quinolone action and resistance: where do we stand? *Journal of medical microbiology*. 2017;66(5):551-9.

284. Jana S, Deb J. Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. *Applied microbiology and biotechnology*. 2006;70:140-50.

285. Galimand M, Courvalin P, Lambert T. Plasmid-mediated high-level resistance to aminoglycosides in *Enterobacteriaceae* due to 16S rRNA methylation. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003;47(8):2565-71.

286. De Oliveira DM, Forde BM, Kidd TJ, Harris PN, Schembri MA, Beatson SA, et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clinical microbiology reviews*. 2020;33(3):e00181-19.

287. Moghnieh RA, Kanafani ZA, Tabaja HZ, Sharara SL, Awad LS, Kanj SS. Epidemiology of common resistant bacterial pathogens in the countries of the Arab League. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(12):e379-e94.
288. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network EARS-Net 2017.
289. Araj GF, Itani T, Berry A, Sarkis DK. Nationwide proficiency assessment of bacterial identification and antimicrobial susceptibility testing among 110 laboratories in Lebanon. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2021;15(12):1838-44.
290. Organization WH. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2020. 2020.
291. Araj GF, Uwaydah MM, Alami SY. Antimicrobial susceptibility patterns of bacterial isolates at the American University Medical Center in Lebanon. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 1994;20(3):151-8.
292. Araj GF, Avedissian AZ, Ayyash NS. A reflection on bacterial resistance to antimicrobial agents at a major tertiary care center in Lebanon over a decade. *Lebanese Medical Journal*. 2012;103(368):1-11.
293. Hamouche E, Sarkis D. Evolution de la sensibilité aux antibiotiques de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* dans un CHU de Beyrouth entre 2005 et 2009. *Pathologie Biologie*. 2012;60(3):e15-e20.
294. Daoud Z, Hakime N. Prevalence and susceptibility patterns of extended-spectrum betalactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a general university hospital in Beirut, Lebanon. *Rev Esp Quimioter*. 2003;16(2):233-8.
295. Daoud Z, Afif C. *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections of Lebanese patients between 2000 and 2009: epidemiology and profiles of resistance. *Chemotherapy Research and Practice*. 2011;2011.
296. Moghnieh R, Araj GF, Awad L, Daoud Z, Mokhbat JE, Jisr T, et al. A compilation of antimicrobial susceptibility data from a network of 13 Lebanese hospitals reflecting the national situation during 2015–2016. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2019;8(1):1-17.
297. Moghnieh RA, Abdallah DI, Fawaz IA, Hamandi T, Kassem M, El-Rajab N, et al. Prescription patterns for tigecycline in severely ill patients for non-FDA approved indications in a developing country: a compromised outcome. *Frontiers in microbiology*. 2017;8:497.
298. Hammoudi Halat D, Moubareck CA, Sarkis DK. Heterogeneity of carbapenem resistance mechanisms among gram-negative pathogens in Lebanon: results of the first cross-sectional countrywide study. *Microbial Drug Resistance*. 2017;23(6):733-43.
299. Hammoudi D, Moubareck CA, Hakime N, Houmani M, Barakat A, Najjar Z, et al. Spread of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* co-expressing OXA-23 and GES-11 carbapenemases in Lebanon. *International Journal of Infectious Diseases*. 2015;36:56-61.
300. Al Atrouni A, Hamze M, Jisr T, Lemarié C, Eveillard M, Joly-Guillou M-L, et al. Wide spread of OXA-23-producing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* belonging to clonal complex II in different hospitals in Lebanon. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016;52:29-36.
301. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;67(6):e1-e94.
302. Kanoksil M, Jatapai A, Peacock SJ, Limmathurotsakul D. Epidemiology, microbiology and mortality associated with community-acquired bacteremia in northeast Thailand: a multicenter surveillance study. *PloS one*. 2013;8(1):e54714.
303. France SP. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, mai-juin 2017. *Santé Publique France: Saint Maurice, France*. 2018:1-12.

304. Holmes B, Willcox W, Lapage S. Identification of Enterobacteriaceae by the API 20E system. *Journal of clinical pathology*. 1978;31(1):22-30.
305. O'hara CM. Manual and automated instrumentation for identification of Enterobacteriaceae and other aerobic gram-negative bacilli. *Clinical microbiology reviews*. 2005;18(1):147-62.
306. <https://www.biomerieux-usa.com/clinical/api>.
307. Koneman EW, Allen SD, Janda W, Schreckenberger P, Winn W. *Diagnostic microbiology. The nonfermentative gram-negative bacilli* Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1997:253-320.
308. <https://www.sfm-microbiologie.org/>.
309. EUCAST. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-EUCAST. *Clinical breakpoints*. 2017.
310. Testing ECoAS, Testing ECoAS. *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.1, 2017*. 2017.
311. Organization WH. *Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis*. World Health Organization, 2017 9240026436.
312. Tornimbene B, Eremin S, Escher M, Griskeviciene J, Manglani S, Pessoa-Silva CL. WHO global antimicrobial resistance surveillance system early implementation 2016–17. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(3):241-2.
313. Jamhour A, El-Kheir A, Salameh P, Abi Hanna P, Mansour H. Antibiotic knowledge and self-medication practices in a developing country: A cross-sectional study. *American journal of infection control*. 2017;45(4):384-8.
314. Peirano G, Pitout JD. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: update on molecular epidemiology and treatment options. *Drugs*. 2019;79:1529-41.
315. Salah FD, Soubeiga ST, Ouattara AK, Sadjji AY, Metuor-Dabire A, Obiri-Yeboah D, et al. Distribution of quinolone resistance gene (qnr) in ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in Lomé, Togo. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2019;8:1-8.
316. Cižman M, Srovin TP. Antibiotic consumption and resistance of gram-negative pathogens (collateral damage). *GMS infectious diseases*. 2018;6.
317. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruíz M, Pena C, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clinical infectious diseases*. 2010;50(1):40-8.
318. Moghnieh R, Abdallah D, Jadayel M, Zorkot W, El Masri H, Dib MJ, et al. Epidemiology, risk factors, and prediction score of carbapenem resistance among inpatients colonized or infected with 3rd generation cephalosporin resistant Enterobacterales. *Scientific Reports*. 2021;11(1):14757.
319. Matta R, Hallit S, Hallit R, Bawab W, Rogues A-M, Salameh P. Epidemiology and microbiological profile comparison between community and hospital acquired infections: a multicenter retrospective study in Lebanon. *Journal of infection and public health*. 2018;11(3):405-11.
320. Almagor J, Temkin E, Benenson I, Fallach N, Carmeli Y, consortium D-A. The impact of antibiotic use on transmission of resistant bacteria in hospitals: Insights from an agent-based model. *PloS one*. 2018;13(5):e0197111.
321. Farah R, Lahoud N, Salameh P, Saleh N. Antibiotic dispensation by Lebanese pharmacists: a comparison of higher and lower socio-economic levels. *Journal of infection and public health*. 2015;8(1):37-46.
322. Al-Assil B, Mahfoud M, Hamzeh AR. Resistance trends and risk factors of extended spectrum  $\beta$ -lactamases in *Escherichia coli* infections in Aleppo, Syria. *American journal of infection control*. 2013;41(7):597-600.

323. Aqel AA, Meunier D, Alzoubi HM, Masalha IM, Woodford N. Detection of CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases among Jordanian clinical isolates of Enterobacteriaceae. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2014;46(2):155-7.
324. Ronat J-B, Kakol J, Khoury MN, Berthelot M, Yun O, Brown V, et al. Highly drug-resistant pathogens implicated in burn-associated bacteremia in an Iraqi burn care unit. *PLoS one*. 2014;9(8):e101017.
325. Adwan K, Jarrar N, Abu-Hijleh A, Adwan G, Awwad E. Molecular characterization of *Escherichia coli* isolates from patients with urinary tract infections in Palestine. *Journal of medical microbiology*. 2014;63(2):229-34.
326. Okeke IN, Laxminarayan R, Bhutta ZA, Duse AG, Jenkins P, O'Brien TF, et al. Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: recent trends and current status. *The Lancet infectious diseases*. 2005;5(8):481-93.
327. Percival S, Williams DW, Cooper T, Randle J. *Biofilms in infection prevention and control: A healthcare handbook*: Academic Press; 2014.
328. Pépin J, Plamondon M, Lacroix C, Alarie I. Emergence of and risk factors for ciprofloxacin-gentamicin-resistant *Escherichia coli* urinary tract infections in a region of Quebec. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2009;20:e163-e8.
329. Călina D, Docea AO, Rosu L, Zlatian O, Rosu AF, Anghelina F, et al. Antimicrobial resistance development following surgical site infections. *Molecular medicine reports*. 2017;15(2):681-8.
330. Bailey AM, Weant KA, Baker SN. Prevalence and risk factor analysis of resistant *Escherichia coli* urinary tract infections in the emergency department. *Pharmacy practice*. 2013;11(2):96.
331. Vading M, Naucler P, Kalin M, Giske C. Invasive infection caused by *Klebsiella pneumoniae* is a disease affecting patients with high comorbidity and associated with high long-term mortality. *PLoS one*. 2018;13(4):e0195258.
332. Wang TZ, Kodyanplakkal RPL, Calfee DP. Antimicrobial resistance in nephrology. *Nature Reviews Nephrology*. 2019;15(8):463-81.
333. Ki V, Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: a review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2008;19:173-84.
334. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem resistance: a review. *Medical Sciences*. 2017;6(1):1.
335. Diene SM, Rolain J-M. Carbapenemase genes and genetic platforms in Gram-negative bacilli: Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(9):831-8.
336. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerging infectious diseases*. 2014;20(7):1170.
337. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Therapeutic advances in infectious disease*. 2016;3(1):15-21.
338. Lahoud N, Rizk R, Hleyhel M, Baaklini M, Zeidan RK, Ajaka N, et al. Trends in the consumption of antibiotics in the Lebanese community between 2004 and 2016. *International journal of clinical pharmacy*. 2021:1-9.
339. Karaiskos I, Lagou S, Pontikis K, Rapti V, Poulakou G. The “old” and the “new” antibiotics for MDR gram-negative pathogens: for whom, when, and how. *Frontiers in public health*. 2019;7:151.
340. Organization WH. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities: World Health Organization; 2017.

341. Laxminarayan R, Heymann DL. Challenges of drug resistance in the developing world. *Bmj*. 2012;344.
342. Moussally M, Zahreddine N, Kazma J, Ahmadieh R, Kan SS, Kanafan ZA. Prevalence of antibiotic-resistant organisms among hospitalized patients at a tertiary care center in Lebanon, 2010–2018. *Journal of infection and public health*. 2021;14(1):12-6.
343. Ballouz T, Aridi J, Afif C, Irani J, Lakis C, Nasreddine R, et al. Risk factors, clinical presentation, and outcome of *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2017;7:156.
344. El Kary N, El Rassy E, Azar N, Choucair J. Ciprofloxacin and imipenem resistance and cross-resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: a single institution experience. *American Journal of Infection Control*. 2016;44(12):1736-7.
345. Prevention ECfD, Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe—annual report of the European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-Net) 2017. European Centre for Disease Prevention and Control Solna, Sweden; 2018.
346. Mora-Guzmán I, Rubio-Perez I, Martín-Pérez E. Surgical Site Infections by OXA-48 Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Surgical Infections*. 2020;21(5):473-.
347. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22(5):416-22.
348. Dossim S, Bonnin RA, Salou M, Tanga K, Godonou V, Dagnra AY, et al. Occurrence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Togo, West Africa. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2019;53(4):530-2.
349. Sartelli M, Kluger Y, Ansaloni L, Coccolini F, Baiocchi GL, Hardcastle TC, et al. Knowledge, awareness, and attitude towards infection prevention and management among surgeons: identifying the surgeon champion. *World journal of emergency surgery*. 2018;13:1-6.
350. Owens C, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *Journal of hospital infection*. 2008;70:3-10.
351. Dancer SJ, Stewart M, Coulombe C, Gregori A, Viridi M. Surgical site infections linked to contaminated surgical instruments. *Journal of Hospital Infection*. 2012;81(4):231-8.
352. Bajpai T, Shrivastava G, Bhatambare G, Deshmukh A, Chitnis V. Microbiological profile of lower respiratory tract infections in neurological intensive care unit of a tertiary care center from Central India. *Journal of basic and clinical pharmacy*. 2013;4(3):51.
353. Seligman R, Ramos-Lima LF, Oliveira VdA, Sanvicente C, Sartori J, Pacheco EF. Risk factors for infection with multidrug-resistant bacteria in non-ventilated patients with hospital-acquired pneumonia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2013;39:339-48.
354. van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, Bonomo RA. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2013;75(2):115-20.
355. Rubi H, Mudey G, Kunjalwar R. Catheter-Associated Urinary Tract Infection (CAUTI). *Cureus*. 2022;14(10).
356. Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010;65(suppl\_3):iii25-iii33.
357. Alkhudhairy M, Al-Shammari M. Prevalence of metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolated from diabetic foot infections in Iraq. *New microbes and new infections*. 2020;35:100661.
358. Liu Q, Li X, Li W, Du X, He J-Q, Tao C, et al. Influence of carbapenem resistance on mortality of patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection: a meta-analysis. *Scientific reports*. 2015;5(1):11715.
359. Lemos E, de La Hoz F, Einarson T, McGhan W, Quevedo E, Castañeda C, et al. Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(5):416-23.

360. Wieland K, Chhatwal P, Vonberg R-P. Nosocomial outbreaks caused by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: Results of a systematic review. *American journal of infection control*. 2018;46(6):643-8.
361. Vardakas KZ, Matthaïou DK, Falagas ME, Antypa E, Koteli A, Antoniadou E. Characteristics, risk factors and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in the intensive care unit. *Journal of Infection*. 2015;70(6):592-9.
362. Weber S, Mawdsley E, Kaye D. Antibacterial agents in the elderly. *Infectious Disease Clinics*. 2009;23(4):881-98.
363. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(2):760-6.
364. Jamulitrat S, Narong MN, Thongpiyapoom S. Trauma severity scoring systems as predictors of nosocomial infection. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2002;23(5):268-73.
365. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 1997;349(9061):1269-76.
366. Zhao S, Kennedy S, Perry MR, Wilson J, Chase-Topping M, Anderson E, et al. Epidemiology of and risk factors for mortality due to carbapenemase-producing organisms (CPO) in healthcare facilities. *Journal of Hospital Infection*. 2021;110:184-93.
367. Ansari S, Hassan M, Barry HD, Bhatti TA, Hussain SZM, Jabeen S, et al. Risk factors associated with surgical site infections: a retrospective report from a developing country. *Cureus*. 2019;11(6).
368. Rosenthal VD, Richtmann R, Singh S, Apisarnthanarak A, Kübler A, Viet-Hung N, et al. Surgical site infections, International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 30 countries, 2005–2010. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2013;34(6):597-604.
369. Iskandar K, Molinier L, Hallit S, Sartelli M, Hardcastle TC, Haque M, et al. Surveillance of antimicrobial resistance in low-and middle-income countries: a scattered picture. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2021;10(1):1-19.
370. Ombelet S, Ronat J-B, Walsh T, Yansouni CP, Cox J, Vlieghe E, et al. Clinical bacteriology in low-resource settings: today's solutions. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(8):e248-e58.
371. Bebell LM, Muir AN. Antibiotic use and emerging resistance: how can resource-limited countries turn the tide? *Global heart*. 2014;9(3):347-58.
372. Dar OA, Hasan R, Schlundt J, Harbarth S, Caleo G, Dar FK, et al. Exploring the evidence base for national and regional policy interventions to combat resistance. *The Lancet*. 2016;387(10015):285-95.
373. Tucker TJ, Manyike PT. Improving the clinic-laboratory-interface in the context of HIV diagnosis, treatment, and monitoring. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2017;12(2):105-11.
374. Ashley EA, Shetty N, Patel J, Van Doorn R, Limmathurotsakul D, Feasey NA, et al. Harnessing alternative sources of antimicrobial resistance data to support surveillance in low-resource settings. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;74(3):541-6.
375. Hamer DH, Ndhlovu M, Zurovac D, Fox M, Yeboah-Antwi K, Chanda P, et al. Improved diagnostic testing and malaria treatment practices in Zambia. *Jama*. 2007;297(20):2227-31.
376. Mbonye AK, Magnussen P, Chandler CI, Hansen KS, Lal S, Cundill B, et al. Introducing rapid diagnostic tests for malaria into drug shops in Uganda: design and implementation of a cluster randomized trial. *Trials*. 2014;15(1):1-12.
377. Ashley E, Recht J, Chua A, Dance D, Dhorda M, Thomas N, et al. Antimicrobial resistance in low and middle income countries. *An Analysis of Surveillance Networks; IDDO*: Oxford, UK. 2016.

378. Jayatilleke K. Challenges in implementing surveillance tools of high-income countries (HICs) in low middle income countries (LMICs). *Current treatment options in infectious diseases*. 2020;12:191-201.
379. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Therapeutic advances in drug safety*. 2014;5(6):229-41.
380. Cantón R, Horcajada JP, Oliver A, Garbajosa PR, Vila J. Inappropriate use of antibiotics in hospitals: the complex relationship between antibiotic use and antimicrobial resistance. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2013;31:3-11.
381. Van der Putten E, Van der Velden J, Siers A, Hamersma E. A pilot study on the quality of data management in a cancer clinical trial. *Controlled Clinical Trials*. 1987;8(2):96-100.
382. Schumacher M, Allignol A, Beyersmann J, Binder N, Wolkewitz M. Hospital-acquired infections—appropriate statistical treatment is urgently needed! *International journal of epidemiology*. 2013;42(5):1502-8.
383. Kornegay C, Segal JB. Selection of data sources. *Developing a protocol for observational comparative effectiveness research: A user's guide*: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013.
384. Hammer GP, du Prel J-B, Blettner M. Avoiding bias in observational studies: part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2009;106(41):664.
385. Andersen PK, Keiding N. Interpretability and importance of functionals in competing risks and multistate models. *Statistics in medicine*. 2012;31(11-12):1074-88.
386. Moghnieh R. National action plan on combatting antimicrobial resistance. Republic of Lebanon; Ministry of Public Health. 2019.
387. Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2006;57(3):373-83.
388. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *The Lancet infectious diseases*. 2009;9(4):228-36.
389. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Kattan JN, Lopez JA, Quinn JP. First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(4):1553-5.
390. Lim H, Pene J, Shaw R. Cloning, nucleotide sequence, and expression of the *Bacillus cereus* 5/B/6 beta-lactamase II structural gene. *Journal of bacteriology*. 1988;170(6):2873-8.
391. Iaconis JP, Sanders CC. Purification and characterization of inducible beta-lactamases in *Aeromonas* spp. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1990;34(1):44-51.
392. Yang Y, Rasmussen BA, Bush K. Biochemical characterization of the metallo-beta-lactamase CcrA from *Bacteroides fragilis* TAL3636. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1992;36(5):1155-7.
393. Sabath L, Abraham E. Zinc as a cofactor for cephalosporinase from *Bacillus cereus* 569. *Biochemical Journal*. 1966;98(1):11C.
394. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo- $\beta$ -lactamases: a last frontier for  $\beta$ -lactams? *The Lancet infectious diseases*. 2011;11(5):381-93.
395. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *The Lancet infectious diseases*. 2011;11(5):355-62.
396. Livermore DM, Walsh TR, Toleman M, Woodford N. Balkan NDM-1: escape or transplant. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(3):164.
397. Berrazeg M, Diene S, Medjahed L, Parola P, Drissi M, Raoult D, et al. New Delhi Metallo-beta-lactamase around the world: an eReview using Google Maps. *Eurosurveillance*. 2014;19(20):20809.
398. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(9):821-30.



399. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, et al. Cloning and characterization of bla VIM, a new integron-borne metallo- $\beta$ -lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999;43(7):1584-90.
400. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo- $\beta$ -lactamases: the quiet before the storm? *Clinical microbiology reviews*. 2005;18(2):306-25.
401. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1991;35(1):147-51.
402. Osano E, Arakawa Y, Wacharotayankun R, Ohta M, Horii T, Ito H, et al. Molecular characterization of an enterobacterial metallo beta-lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994;38(1):71-8.
403. Ambler RP. The structure of  $\beta$ -lactamases. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B, Biological Sciences*. 1980;289(1036):321-31.
404. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995;39(6):1211-33.
405. Hanson ND. AmpC  $\beta$ -lactamases: what do we need to know for the future? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003;52(1):2-4.
406. Beceiro A, Bou G. Class C  $\beta$ -lactamases: an increasing problem worldwide. *Reviews and Research in Medical Microbiology*. 2004;15(4):141-52.
407. Paton R, Miles R, Hood J, Amyes S. ARI 1:  $\beta$ -lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *International journal of antimicrobial agents*. 1993;2(2):81-7.
408. Donald HM, Scaife W, Amyes SG, Young H-K. Sequence analysis of ARI-1, a novel OXA  $\beta$ -lactamase, responsible for imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* 6B92. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2000;44(1):196-9.
409. Poirel L, Héritier C, Tolùn V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(1):15-22.
410. Chen Z, Qiu S, Wang Y, Wang Y, Liu S, Wang Z, et al. Coexistence of blaNDM-1 with the prevalent blaOXA23 and blaIMP in pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in China. *Clinical infectious diseases*. 2011;52(5):692-3.
411. Daher JA, Shaar TJ, Lababidi HM. MICROORGANISMS PROFILE AND ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY IN THE INTENSIVE CARE UNIT: THE EMERGENCE OF A RESISTANT PATHOGEN-ACINETOBACTER BAUMANII. *Chest*. 2006;130(4):217S.
412. Awad LS, Abdallah DI, Mugharbil AM, Jisr TH, Droubi NS, El-Rajab NA, et al. An antibiotic stewardship exercise in the ICU: building a treatment algorithm for the management of ventilator-associated pneumonia based on local epidemiology and the 2016 Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines. *Infection and drug resistance*. 2018;11:17.
413. Zarrilli R, Vitale D, Di Popolo A, Bagattini M, Daoud Z, Khan AU, et al. A plasmid-borne bla OXA-58 gene confers imipenem resistance to *Acinetobacter baumannii* isolates from a Lebanese hospital. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008;52(11):4115-20.
414. Rafei R, Dabboussi F, Hamze M, Eveillard M, Lemarié C, Gaultier M-P, et al. Molecular analysis of *Acinetobacter baumannii* strains isolated in Lebanon using four different typing methods. *PLoS One*. 2014;9(12):e115969.
415. Soudeiha MH, Dahdouh E, Daoud Z, Sarkis DK. Phenotypic and genotypic detection of  $\beta$ -lactamases in *Acinetobacter* spp. isolates recovered from Lebanese patients over a 1-year period. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2018;12:107-12.

416. Dahdouh E, Hajjar M, Suarez M, Daoud Z. *Acinetobacter baumannii* isolated from Lebanese patients: phenotypes and genotypes of resistance, Clonality, and determinants of pathogenicity. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2016;6:163.

## Liste des annexes

### Annexe 1. Les carbapénémases des différentes classes d'Ambler

#### Classe A d'Ambler

Les carbapénémases de classe A ont été décrites au milieu des années 1980, et ont tout d'abord été rapportées dans des espèces d'entérobactériales nosocomiales comme *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* ou *Klebsiella spp.*, de façon sporadique ou lors de petites épidémies (387).

Les carbapénémases de classe A les plus fréquentes et les plus menaçantes, du fait de leur pouvoir de dissémination important, sont les *Klebsiella pneumoniae* carbapénémase, KPC les plus fréquemment identifiées en bactériologie clinique. Le premier variant de cette famille a été identifié en Caroline du Nord, aux Etats-Unis en 1996 (272).

Les carbapénémases de type KPC sont majoritairement produites par des souches de *K. pneumoniae* d'origine hospitalière, mais dans une moindre proportion, elles peuvent être isolées chez d'autres espèces d'entérobactériales et chez *P. aeruginosa* (388). La première souche de *P. aeruginosa* dotée de cette enzyme a été décrite en Colombie en 2006 (389).

#### Classe B d'Ambler

##### Les métallo- $\beta$ -Lactamases

Les premières Métallo- $\beta$ -Lactamases MBL identifiées étaient des enzymes chromosomiques présentes chez des bactéries opportunistes comme *Bacillus cereus*, *Aeromonas spp.*, et *Bacteroides fragilis* (390-392) et ont été décrites pour la première fois en 1966 (393). Depuis, les MBL impliquées dans la résistance acquise aux carbapénèmes ont émergé chez les entérobactériales, *P. aeruginosa*, et *A. baumannii* (394).

Les MBL sont essentiellement représentées, chez les entérobactériales, par les enzymes NDM ou New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamase, VIM ou Verona Integron-encoded Metallo- $\beta$ -lactamase et IMP ou IMiPéménase.

L'enzyme NDM-1 a été décrite pour la première fois en 2008 dans une souche de *K. pneumoniae* chez un patient Suédois ayant séjourné en Inde, pays dans lequel cette enzyme a diffusé très rapidement, tant en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire et dans l'environnement (395).

Les Balkans, le Moyen-Orient, l'Afrique et la Chine constitueraient des réservoirs secondaires à l'origine de la dissémination de ces enzymes (396) (397). Depuis 2010, des souches cliniques d'EPC de type NDM impliquant différentes espèces ont été isolées sur tous les continents (398). Si *K. pneumoniae* est la principale espèce concernée dans les infections hospitalières, *E. coli* est, de manière préoccupante, l'espèce dominante dans les infections communautaires (398).

#### *L'enzyme VIM*

L'enzyme VIM-1 a initialement été décrite en 1997 à Vérone, en Italie, chez *P. aeruginosa* (399). Mais ces MBL ont également été décrites chez de nombreuses entérobactérales, en particulier *K. pneumoniae* (400).

#### *Les enzymes IMP*

Les enzymes de type IMP ont été les premières MBL acquises décrites. IMP-1 a été isolée pour la première fois au Japon en 1990 sur un plasmide conjugatif dans une souche de *P. aeruginosa* (401), puis a rapidement diffusé chez les entérobactérales. Chez les entérobactérales, le variant IMP-1 a été décrit pour la première fois en 1991 au Japon, chez *S. marcescens* (402). Depuis, les enzymes IMP ont été identifiées chez d'autres entérobactérales, chez *P. aeruginosa* et *A. baumannii* dans de nombreuses régions du monde (398).

### Classe C d'Ambller

Les enzymes *AmpC* sont classées dans la classe C du système structurel d'Ambller et dans le groupe selon la classification de Bush-Jacoby-Medieros (403, 404).

La plupart des  $\beta$ -lactamases *AmpC* sont des céphalosporinases, mais elles sont capables d'hydrolyser toutes les  $\beta$ -lactamines dont certaines à spectre étendu (405). En outre, une augmentation émergente des gènes *AmpC* transmissibles hébergés par des plasmides a été détectée en particulier chez *E. coli* et *Klebsiella sp.*

Des isolats possédant des *AmpC* acquis ont été observés dans des environnements hospitaliers et communautaires. Néanmoins, malgré leur diffusion à l'échelle mondiale, leur fréquence globale reste bien inférieure à celle des *BLSE* (273, 406).

### Classe D d'Ambller

La première carbapénémase de type OXA a été décrite en 1993, dans une souche d'*A. baumannii* isolé en 1985 en Ecosse (407). Cette enzyme plasmidique fut nommée *Acinetobacter resistant to imipenem*, puis renommée *OXA-23* après séquençage (408). L'enzyme *OXA-48* a été identifiée pour la première fois en 2003 dans une souche de *K. pneumoniae*, en Turquie (409). Depuis, les EPC de type *OXA-48* ont largement diffusé dans de nombreux pays du pourtour méditerranéen et semblent actuellement endémiques en Turquie et en Afrique du Nord (398). Ces oxacillinases se répartissent en plusieurs sous-groupes, parmi lesquels on trouve les enzymes dérivant d'*OXA-23*, d'*OXA-24*, d'*OXA-48*, d'*OXA-51* et d'*OXA-58* (387).

À l'exception d'*OXA-48* et ses variants, les oxacillinases sont principalement retrouvées chez *A. baumannii*.

Il est intéressant de noter que la résistance aux carbapénèmes médiée par la coexistence de *bla<sub>NDM-1</sub>*, *bla<sub>OXA23</sub>* et *bla<sub>IMP</sub>* a été détectée dans des isolats d'*A. baumannii* résistants provenant de Chine (410). La résistance aux carbapénèmes chez *A. baumannii* dans la région de la Ligue arabe résulte de mécanismes coexistants dont le principal est l'expression de  $\beta$ -lactamase, en particulier les carbapénémases codées par *bla<sub>OXA-23</sub>*, *bla<sub>OXA-24</sub>*, *bla<sub>OXA-51</sub>*, en plus de la perméabilité et des modifications de la cible. La production de métallo- $\beta$ -lactamases (principalement VIM et IMP) a été le mécanisme le plus important de résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa* dans tous les pays de la Ligue arabe (318).

**Annexe 2. Revue de la littérature de l'épidémiologie des bacilles à Gram négatif aux antibiotiques cibles**

Tableau a. Epidémiologie de la résistance d'E. coli et d'entérobactéribales non- E. coli au Liban						
Auteurs	Hôpital	Années d'extraction des bactéries	Bactéries identifiées	Antibiotiques testés	Nombres d'isolats	Pourcentages de résistance
Araj "et al.", (291)	1	1992- 1993	<i>E. coli</i>	Ceftazidime Gentamicine <b>Imipénème</b>	1513	8 % 3 % <b>0 %</b>
			<i>non- E. coli</i>	Ceftazidime Gentamicine <b>Imipénème</b>	383	11 % 15 % <b>Non-testés</b>
Daoud "et al.", (294)	1	1997-2001	<i>E. coli</i>	<i>BLSE</i>	1997 (7/560) 1998 (7/771) 1999 (11/951) 2000 (28/1214) 2001 36/803)	1,3 % 0,6 % 1,2 % 2,3 % 4 %
			<i>non- E. coli</i>		1997 (9/120) 1998 (38/267) 1999 (40/203) 2000 (110/458) 2001 (47/200)	7,5 % 14,2 % 19,7 % 24 % 24 %
Daoud "et al.", (295)	1	2000-2009	<i>E. coli</i>	Céfotaxime	2000 (620) 2001 (697) 2002 (901) 2003 (1221) 2004 (1094) 2005 (998) 2006 (1072) 2007 (1049) 2008 (1098) 2009 (1011)	4 % 7 % 6 % 17 % 18 % 20 % 17 % 19 % 20 % 21 %
				<i>BLSE</i>	2000 (620) 2001 (697)	2,3 % 4 %

					2002 (901) 2003 (1221) 2004 (1094) 2005 (998) 2006 (1072) 2007 (1049) 2008 (1098) 2009 (1011)	9,8 % 13,6 % 12,9 % 20,3 % 17,4 % 19,4 % 19,4 % 18,6 %
				Ciprofloxacine	2000 (620) 2001 (697) 2002 (901) 2003 (1221) 2004 (1094) 2005 (998) 2006 (1072) 2007 (1049) 2008 (1098) 2009 (1011)	22 % 22 % 24 % 23 % 35 % 38 % 29 % 52 % 53 % 54 %
				Gentamicine	2000 (620) 2001 (697) 2002 (901) 2003 (1221) 2004 (1094) 2005 (998) 2006 (1072) 2007 (1049) 2008 (1098) 2009 (1011)	11 % 11 % 17 % 22 % 22 % 24 % 21 % 20 % 25 % 21 %
				<b>Imipénème</b>	<b>Toutes les années</b>	<b>0 %</b>
Araj "et al.", (292)	1	2000-2011	<i>E. coli</i>	Céfotaxime	2000 (1942) 2011 (2660) 2011 (3811)	8 % 20 % 33 %
				Ciprofloxacine	2000 (1942) 2005 (2660)	27 % 40 %



			<i>non- E. coli</i>	Gentamicine	2011 (3811) 2000 (1942) 2005 (2660) 2011 (3811)	47 % 14 % 24 % 27 %
				<b>Imipénème</b>	<b>2000 (1942)</b> <b>2005 (2660)</b> <b>2011 (3811)</b>	<b>0 %</b> <b>0 %</b> <b>0,1 %</b>
				Céfotaxime	2000 (598) 2005 (590) 2011 (947)	24,1 % 35 % 36,4 %
				Ciprofloxacine	2000 (598) 2005 (590) 2011 (947)	27,8 % 17 % 26 %
				Gentamicine	2000 (598) 2005 (590) 2011 (947)	31,2 % 18 % 19 %
				<b>Imipénème</b>	<b>2000 (598)</b> <b>2005 (590)</b> <b>2011 (947)</b>	<b>0 %</b> <b>0 %</b> <b>0,7 %</b>
Daher "et al.", (411)	1	2004- 2005	<i>E. coli</i> <i>non- E. coli</i>	ESBL ESBL	46 23	13 % 4 %
Hammouche "et al.", (293)	1	2005-2009	<i>E. coli</i>	Céfotaxime	2005 (2031) 2006 (1777) 2007 (1894) 2008 (2420) 2009 (2541)	20,4 % 27,1 % 34 % 32,2 % 30,2 %
				Gentamicine	2005 (2031) 2006 (1777) 2007 (1894) 2008 (2420) 2009 (2541)	27,2 % 26,3 % 31,5 % 26,9 % 27,4 %

			<i>non- E. coli</i>	<i>BLSE</i>	2005 (361) 2006 (473) 2007 (633) 2008 (774) 2009 (773)	17,8 % 26,6 % 33,4 % 32 % 30,4 %
				Céfotaxime	2005 (405) 2006 (413) 2007 (438) 2008 (461) 2009 (560)	26,7 % 20 % 24,2 % 21,5 % 32,3 %
				Gentamicine	2005 (405) 2006 (413) 2007 (438) 2008 (461) 2009 (560)	21 % 14 % 17,8 % 17,6 % 18.9 %
				<i>BLSE</i>	2005 (96) 2006 (84) 2007 (103) 2008 (98) 2009 (178)	23,7 % 20,3 % 23,5 % 21,3 % 31,8 %
Chamoun "et al.", (224)	16	2011-2013	<i>E. coli</i>	Céfotaxime	2011 (1390) 2012 (8569) 2013 (10100)	26,4 % 33,9 % 38,5 %
				Ciprofloxacine	2011 (3035) 2012 (12003) 2013 (14373)	42,6 % 43 % 48 %
				Gentamicine	2011 (4035) 2012 (11491) 2013(13801)	33,3 % 27,3 % 27,8 %
				<b>Imipénème</b>	<b>2011 (4035)</b> <b>2012 (12003)</b>	<b>0,5 %</b> <b>0,7 %</b>

			<i>K. sp.</i>	ESBL	<b>2013 (14373)</b> 2011 (4035) 2012 (12003) 2013 (14373)	<b>0,8 %</b> 32 % 30,8 % 33,6 %
				Céfotaxime	2011 (240) 2012 (2113) 2013 (2397)	24,1 % 35 % 36,4 %
				Ciprofloxacine	2011 (963) 2012 (3222) 2013 (3698)	27,8 % 28,2 % 26,9 %
				Gentamicine	2011 (963) 2012 (3089) 2013 (3549)	31,2 % 24,8 % 24,4 %
				<b>Imipénème</b>	<b>2011 (963)</b> <b>2012 (3222)</b> <b>2013 (3698)</b>	<b>1,4 %</b> <b>1,4 %</b> <b>2,7 %</b>
				ESBL	2011 (963) 2012 (3222) 2013 (3698)	30,2 % 28,1 % 29,9 %
Hammoudi "et al.", (298)	11	2012	<i>Entérobactéries tous confondus</i>	Carbapénème	(103/9485)	1,2 %
Moghnieh "et al.", (297)	1	2012-2013	<i>E. coli</i>	C3G <b>Carbapénèmes</b>	60	12 % <b>0 %</b>
			<i>non- E. coli</i>	C3G <b>Carbapénèmes</b>	48	4,8 % <b>0 %</b>
Awad "et al.", (412)	1	2015-2016	<i>Entérobactéries tous confondus</i>	C3G Ciprofloxacine <b>Carbapénèmes</b>	(3/11) (2/11) <b>(0/11)</b>	27,3 % 18,2 % <b>0 %</b>
Moghnieh "et al.", (296)	13	2015-2016	<i>E. coli</i>	Ceftazidime Ciprofloxacine	(41816) (40524)	38 % 43 %

			<i>K. sp,</i>	Gentamicine <b>Imipénème</b>	(41818) <b>(41813)</b>	28 % <b>3 %</b>
				Ceftazidime	(9498)	36 %
				Ciprofloxacine	(9311)	29 %
				Gentamicine	(9498)	22 %
				<b>Imipénème</b>	<b>(9498)</b>	<b>4 %</b>

Tableau b. Epidémiologie de la résistance des BGN non fermentants au Liban						
Auteurs	Hôpital	Années d'extraction des bactéries	Bactéries identifiées	Antibiotiques testés	Nombres d'isolats	Pourcentages de résistance
Araj "et al.", (291)	1	1992- 1993	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>	Imipénème	41 213	8 % 10 %
Araj "et al.", (292)	1	2000-2011	<i>P. aeruginosa</i>  <i>A. baumannii</i>	Imipénème	2000 (755) 2005 (705) 2011 (940)  2000 (257) 2005 (230) 2011 (394)	15 % 22 % 20 %  1 % 20 % 70 %
Daher "et al.", (411)	1	2004- 2005	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>	Imipénème	110 111	39 % 80 %
Zarilli "et al.", (413)	1	2004-2005	<i>A. baumannii</i>	Imipénème	(17/17)	100 %
Hammouche "et al.", (293)	1	2005-2009	<i>P. aeruginosa</i>  <i>A. baumannii</i>	Imipénème	2005 (876) 2006 (1016) 2007 (1225) 2008 (1000) 2009 (973) 2005 (79) 2006 (43) 2007 (70) 2008 (70) 2009 (130)	35,5 % 44,1 % 41,4 % 44,4 % 40% 39,2 % 4,7 % 15,7 % 42,9 % 55,4 %
Rafei "et al.", (414)	6	2009-2012	<i>A. baumannii</i>	Carbapénème	(31/42)	73,8 %
Ballouz "et al.", (343)	1	2010-2015	<i>A. baumannii</i>	Carbapénème	(82/90)	87,7 %
Rafei "et al.", (61)	6	2011-2013	<i>A. baumannii</i>	Carbapénème	(70/116) * 59 réfugiés Syriens 57 patients Libanais	60,3 %
Chamoun "et al.",(224)	16	2011-2013	<i>P. aeruginosa</i>	Imipénème	2011 (1105) 2012 (3294) 2013 (3498)	20,4 % 29,1 % 27,5 %

			<i>A. baumannii</i>	Imipénème	2011 (242) 2012 (1704) 2013 (1463)	50,8 % 84,8 % 84,9 %
Hammoudi "et al.", (298)	11	2012	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>	Carbapénème	(679/1571) (626/712)	43 % 88 %
Hammoudi "et al.", (299)	9	2012	<i>A. baumannii</i>	Imipénème	638	88 %
Moghnieh "et al.", (297)	1	2012-2013	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>	Carbapénème	(20/45) (87/102)	44 % 85 %
El Kary "et al.", (344)	1	2013	<i>P. aeruginosa</i>	Imipénème	(135)	18,5 %
Soudeiha-Hajjar "et al.", (415)	1	2013-2014	<i>A. baumannii</i>	Imipénème	100	78 %
Dahdouh "et al.", (416)	1	2013-2014	<i>A. baumannii</i>	Carbapénème	(81/90)	90 %
Al Atrouni "et al.", (300)	8	2013-2015	<i>A. baumannii</i>	Imipénème	(91/119)	76,5 %
Awad "et al.", (412)	1	2015-2016	<i>P. aeruginosa</i>	Carbapénème	(10/23)	43,5 %
Moghnieh "et al.", (296)	13	2015-2016	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>	Imipénème Imipénème	9005 3675	30 % 88 %

**Annexe 3. Analyse bivariée des caractéristiques des patients présentant des *E. coli* résistants aux antibiotiques cibles**

<b>Tableau c. Analyse bivariée des caractéristiques des patients présentant des <i>E. coli</i> résistants au céfotaxime</b>						
		Sensibles 372 (51,5 %)	Résistants 327 (45,2 %)	P-value	Non testés 24 (3,3 %)	
<b>Sexe</b>						
	Hommes	307	153 (49,8 %)	141 (45,9 %)	0,595	13 (4,2 %)
	Femmes	416	219 (52,6 %)	186 (44,7 %)		11 (2,6 %)
<b>Age</b>						
	Age médian <69 ans	367	195 (53,1 %)	164 (44,7 %)	0,550	8 (2,2 %)
	Age médian >69 ans	356	177 (49,7 %)	163 (45,8 %)		16 (4,5 %)
<b>Transfert aux unités de soins intensifs avant la découverte de la bactérie</b>						
	Non	666	351 (52,7 %)	292 (43,8 %)	0,031	23 (3,5 %)
	Oui	57	21 (36,8 %)	35 (61,4 %)		1 (1,8 %)
<b>Présence d'un cathéter veineux central avant la découverte de la bactérie</b>						
	Non	715	369(51,6 %)	322 (45 %)	0,607	24 (3,4 %)
	Oui	8	3(37,5 %)	5 (62,5 %)		0
<b>Présence d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie</b>						
	Non	681	361(53 %)	300 (44,1 %)	0,001	20 (2,9 %)
	Oui	42	11(26,2 %)	27 (64,3 %)		4 (9,5 %)
<b>Type de patient</b>						
	Médical	521	277 (53,2 %)	236 (45,3 %)	0,494	8 (1,5 %)
	Chirurgical	202	95 (47 %)	91 (45 %)		16 (7,9 %)
<b>Type d'infection</b>						
	IC / IAS	560	304 (54,3 %)	239 (42,7 %)	0,018	17 (3 %)
	IN	163	68 (41,7 %)	88 (54%)		7 (4,3 %)
	Admission antérieure à l'hôpital Non	479	262 (54,7 %)	200 (41,8 %)	0,010	17 (3,5 %)
	Admission antérieure à l'hôpital Oui	244	110 (45,1 %)	127 (52 %)		7 (2,9 %)
<b>Comorbidités</b>						
	Diabète sucré Non	514	268 (52,1 %)	227 (44,2 %)	0,446	19 (3,7 %)
	Diabète sucré Oui	209	104 (49,8 %)	100 (47,8 %)		5 (2,4 %)



Maladies cardiovasculaires Non	596	312 (52,3 %)	264(44,3 %)	0,277	20 (3,4 %)
Maladies cardiovasculaires Oui	127	60 (47,2 %)	63(49,6 %)		4 (3,1 %)
Hématologie-Oncologie Non	597	311 (52,1 %)	268 (44,9 %)	0,565	18 (3 %)
Hématologie-Oncologie Oui	126	61 (48,4 %)	59 (46,8 %)		6 (4,8 %)
Maladies rénales modérées à sévères Non	654	342 (52,3 %)	289 (44,2%)	0,113	23 (3,5 %)
Maladies rénales modérées à sévères Oui	69	30 (43,5 %)	38 (55,1%)		1 (1,4 %)
Maladies hépatiques modérées à sévères Non	714	368 (51,5 %)	322 (45,1%)	0,741	24 (3,4 %)
Maladies hépatiques modérées à sévères Oui	9	4 (44,4 %)	5 (55,6%)		0
Bronchopneumopathie Chronique Obstructive Non	686	356 (51,9 %)	308 (44,9%)	0,361	22 (3,2 %)
Bronchopneumopathie Chronique Obstructive Oui	37	16 (43,2 %)	19 (51,4%)		2 (5,4 %)
Maladies cérébrovasculaires Non	599	306 (51,1%)	272 (45,4%)	0,748	21 (3,5 %)
Maladies cérébrovasculaires Oui	124	66 (53,2 %)	55 (44,4%)		3 (2,4 %)
Pas de comorbidités	282	157 (55,7 %)	117 (41,5%)	0,083	8 (2,8 %)
Présence de comorbidités	441	215 (48,8 %)	210 (47,6%)		16 (3,6 %)
Présence d'une comorbidité au maximum	530	276 (52,1 %)	234 (44,2%)	0,434	20 (3,8 %)
Présence de plus d'une comorbidité	193	96 (49,7 %)	93 (48,2%)		4 (2,1 %)
Site de prélèvement					
Urine Non	173	90 (52 %)	79 (45,7 %)	0,992	4 (2,3 %)
Urine Oui	550	282 (51,3 %)	248 (45,1 %)		20 (3,6 %)
Sécrétions des voies respiratoires inférieures Non	693	362 (52,2 %)	307 (44,3 %)	0,026	24 (3,5 %)
Sécrétions des voies respiratoires inférieures Oui	30	10 (33,3 %)	20 (66,7 %)		0
Sang Non	674	339 (50,3 %)	331 (46,1 %)	0,040	24 (3,6 %)
Sang Oui	49	33 (67,3 %)	16 (32,7 %)		0
Peau et tissus mous Non	681	351 (51,5 %)	308 (45,2 %)	0,925	22 (3,2 %)
Peau et tissus mous Oui	42	21 (50 %)	19 (45,2 %)		2 (4,8 %)
Site opératoire Non	699	362 (51,8 %)	314 (44,9 %)	0,341	23 (3,3 %)
Site opératoire Oui	24	10 (41,7 %)	13 (54,2%)		1 (4,2 %)

<b>Tableau d. Analyse bivariée des caractéristiques des patients présentant des <i>E. coli</i> résistants à la ciprofloxacine</b>						
		Sensibles 318 (44 %)	Résistants 288 (39,8 %)	P-value	Non testés 117(16,2%)	
<b>Sexe</b>						
	Hommes	307	137 (44,6 %)	119 (38,8 %)	0,661	51 (16,6 %)
	Femmes	416	181 (43,5 %)	169 (40,6 %)		66 (15,9 %)
<b>Age</b>						
	Age médian <69 ans	367	174 (47,4 %)	136 (37,1 %)	0,065	57 (15,5 %)
	Age médian >69 ans	356	144 (40,4 %)	152 (42,7 %)		60 (16,9 %)
<b>Transfert aux unités de soins intensifs avant la découverte de la bactérie</b>						
	Non	666	298 (44,7 %)	259 (38,9 %)	0,204	109 (16,4 %)
	Oui	57	68 (33,7 %)	29 (50,9 %)		8 (14 %)
<b>Pose d'un cathéter veineux central avant la découverte de la bactérie</b>						
	Non	715	315 (44,1 %)	283 (39,6 %)	0,346	117 (16,4 %)
	Oui	8	3 (37,5 %)	5 (62,5 %)		0
<b>Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie</b>						
	Non	681	305 (44,8 %)	263 (38,6 %)	0,026	113 (16,6 %)
	Oui	42	13 (31 %)	25 (59,5 %)		4 (9,5 %)
<b>Type de patient</b>						
	Médical	521	250 (48 %)	233 (44,7 %)	<0,001	38 (7,3 %)
	Chirurgical	202	68 (33,7 %)	55 (27,2 %)		79 (39,1 %)
<b>Type d'infection</b>						
	IC / IAS	560	259 (46,3 %)	209 (37,3%)	0,031	92 (16,4 %)
	IN	163	59 (36,2 %)	79 (48,5%)		25 (15,3 %)
	Admission antérieure à l'hôpital Non	479	230 (48 %)	182 (38 %)	0,016	67 (14 %)
	Admission antérieure à l'hôpital Oui	244	88 (36,1 %)	106 (43,4 %)		50 (20,5 %)
<b>Comorbidités</b>						
	Diabète sucré Non	514	235 (45,7 %)	191 (37,2 %)	0,041	88 (17,1 %)
	Diabète sucré Oui	209	83(39,7%)	97 (46,4 %)		29 (13,9 %)
	Maladies cardiovasculaires Non	596	266 (44,6 %)	225 (37,8 %)	0,083	105 (17,6%)
	Maladies cardiovasculaires Oui	127	52 (40,9 %)	63 (49,6 %)		12 (9,4 %)
	Hématologie-Oncologie Non	597	276 (46,2 %)	230 (38,5 %)	0,022	91 (15,2 %)
	Hématologie-Oncologie Oui	126	42 (33,3 %)	58 (46 %)		26 (20,6 %)

Maladies rénales modérées à sévères Non	654	292 (44,6 %)	253 (38,7 %)	0,104	109 (16,7 %)
Maladies rénales modérées à sévères Oui	69	26 (37,7 %)	35 (50,7 %)		8 (11,6 %)
Maladies hépatiques modérées à sévères Non	714	312 (43,7 %)	286 (40,1%)	0,291	116 (16,2 %)
Maladies hépatiques modérées à sévères Oui	9	6 (66,7 %)	2 (22,2 %)		1 (11,1 %)
Bronchopneumopathie Chronique Obstructive Non	686	305 (44,5 %)	270 (39,4 %)	0,288	111 (16,2 %)
Bronchopneumopathie Chronique Obstructive Oui	37	13 (35,1 %)	18 (48,6 %)		6 (16,2 %)
Maladies cérébrovasculaires Non	599	266 (44,4 %)	241 (40,2 %)	0,991	92 (15,4 %)
Maladies cérébrovasculaires Oui	124	52 (41,9 %)	47 (37,9 %)		25 (20,2 %)
Pas de comorbidités	282	134 (47,5 %)	95 (33,7 %)	0,022	53 (18,8 %)
Présence de comorbidités	441	184 (41,7 %)	193 (43,8 %)		64 (14,5 %)
Présence d'une comorbidité au maximum	530	248 (46,8 %)	195 (36,8 %)	0,004	87 (16,4 %)
Présence de plus d'une comorbidité	193	70 (36,3 %)	93 (48,2 %)		30 (15,5 %)
Site de prélèvement					
Urine Non	173	85 (49,1 %)	73 (42,2 %)	0,699	15 (8,7 %)
Urine Oui	550	233 (42,4 %)	215 (39,1 %)		102 (18,5 %)
Sécrétions des voies respiratoires inférieures Non	693	309 (44,6 %)	269 (38,8 %)	0,027	115 (16,6 %)
Sécrétions des voies respiratoires inférieures Oui	30	9 (30 %)	19 (63,3 %)		2 (6,7 %)
Sang Non	674	289 (42,9 %)	277 (41,1 %)	0,009	108 (16 %)
Sang Oui	49	29 (59,2 %)	11 (22,4 %)		9 (18,4 %)
Peau et tissus mous Non	675	296 (43,9 %)	263 (39 %)	0,418	116 (17,2 %)
Peau et tissus mous Oui	48	22 (45,8 %)	25 (52,1 %)		1 (2,1 %)
Site opératoire Non	705	309 (43,8 %)	281 (39,9 %)	0,759	115 (16,3 %)
Site opératoire Oui	18	9 (50 %)	7 (38,9 %)		2 (11,1 %)

<b>Tableau e. Analyse bivariée des caractéristiques des patients présentant des <i>E. coli</i> résistants à la gentamicine</b>					
		Sensibles 502 (69,4 %)	Résistants 175 (24,2 %)	P-value	Non testés 46 (6,4 %)
<b>Sexe</b>					
Hommes	307	218 (71 %)	69 (22,5 %)	0,357	20 (6,5 %)
Femmes	416	284 (68,3 %)	106 (25,5 %)		26 (6,3 %)
<b>Age</b>					
Age médian <69 ans	367	258 (70,3 %)	86 (23,4%)	0,608	23 (6,3 %)
Age médian >69 ans	356	244 (68,5 %)	89 (25 %)		23 (6,5 %)
<b>Transfert aux unités de soins intensifs avant la découverte de la bactérie</b>					
Non	666	467 (70,1 %)	158 (23,7 %)	0,381	41 (6,2 %)
Oui	57	35 (61,4 %)	17 (29,8 %)		5 (8,8 %)
<b>Pose d'un cathéter veineux central avant la découverte de la bactérie</b>					
Non	715	496 (69,4 %)	173 (24,2 %)	1,000	46 (6,4 %)
Oui	8	6 (75 %)	2 (25 %)		0
<b>Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie</b>					
Non	681	484 (71,1 %)	159 (23,3 %)	<0,001	38 (5,6 %)
Oui	42	18 (42,9 %)	16 (38,1 %)		8 (19 %)
<b>Type de patient</b>					
Médical	521	353 (67,8 %)	143 (27,4 %)	0,003	25 (4,8 %)
Chirurgical	202	149 (73,8 %)	32 (15,8 %)		21 (10,4 %)
<b>Type d'infection</b>					
IC / IAS	560	398 (71,1 %)	132 (23,6 %)	0,072	30 (5,4 %)
IN	163	104 (63,8 %)	43 (26,4 %)		16 (9,8 %)
Admission antérieure à l'hôpital Non	479	347 (72,4 %)	110 (23 %)	0,127	22 (4,6 %)
Admission antérieure à l'hôpital Oui	244	155 (63,5 %)	65 (26,6 %)		24 (9,8 %)
<b>Comorbidités</b>					
Diabète sucré Non	514	362 (70,4 %)	121 (23,5 %)	0,455	31 (6 %)
Diabète sucré Oui	209	140 (67 %)	54 (25,8 %)		15 (7,2 %)
Maladies cardiovasculaires Non	596	428 (71,8 %)	129 (21,6 %)	0,001	39 (6,5 %)
Maladies cardiovasculaires Oui	127	74 (58,3 %)	46 (36,2 %)		7 (5,5 %)
Hématologie-Oncologie Non	597	416 (69,7 %)	145 (24,3 %)	0,997	36 (6 %)
Hématologie-Oncologie Oui	126	86 (68,3 %)	30 (23,8 %)		10 (7,9 %)

Maladies rénales modérées à sévères Non	654	456 (69,7 %)	156 (23,9 %)	0,513	42 (6,4 %)
Maladies rénales modérées à sévères Oui	69	46 (66,7 %)	19 (27,5 %)		4 (5,8 %)
Maladies hépatiques modérées à sévères Non	714	494 (69,2 %)	174 (24,4 %)	0,309	24 (3,4 %)
Maladies hépatiques modérées à sévères Oui	9	4 (44,4 %)	1 (11,1 %)		0
Bronchopneumopathie Chronique Obstructive Non	686	356 (51,9 %)	165 (24,1 %)	0,626	46 (6,4 %)
Bronchopneumopathie Chronique Obstructive Oui	37	8 (88,9 %)	10 (27 %)		0
Maladies cérébrovasculaires Non	599	413 (68,9 %)	145 (24,2 %)	0,861	41 (6,8 %)
Maladies cérébrovasculaires Oui	124	89 (71,8 %)	30 (23,8 %)		5 (4 %)
Pas de comorbidités	282	205 (72,7 %)	60 (21,3 %)	0,297	17 (6 %)
Présence de comorbidités	441	297 (67,3 %)	115 (26,1 %)		29 (6,6 %)
Présence d'une comorbidité au maximum	530	375 (70,8 %)	121 (22,8 %)	0,153	34 (6,4 %)
Présence de plus d'une comorbidité	193	127 (65,8 %)	54 (28 %)		12 (6,2 %)
Site de prélèvement					
Urine Non	173	119 (68,8 %)	40 (23,1 %)	0,820	14 (8,1 %)
Urine Oui	550	383 (69,6 %)	135 (24,5 %)		32 (5,8 %)
Sécrétions des voies respiratoires inférieures Non	693	483 (69,7 %)	164 (23,7 %)	0,166	46 (6,6 %)
Sécrétions des voies respiratoires inférieures Oui	30	19 (63,3 %)	11 (36,7 %)		0
Sang Non	674	466 (69,1 %)	166 (24,6 %)	0,354	42 (6,2 %)
Sang Oui	49	36 (73,5 %)	9 (18,4 %)		4 (8,2 %)
Peau et tissus mous Non	675	472 (69,9 %)	160 (45 %)	0,235	43 (6,4 %)
Peau et tissus mous Oui	48	30 (62,5 %)	23 (47,9 %)		3 (6,3 %)
Site opératoire Non	705	491 (69,6 %)	318 (45,1 %)	0,703	42 (6 %)
Site opératoire Oui	18	11 (61,1 %)	9 (50 %)		4 (22,2 %)

<b>Tableau f. Analyse bivariée des caractéristiques des patients présentant des <i>E. coli</i> résistants au céfotaxime et à la ciprofloxacine</b>					
		Sensibles 384 (53,1 %)	Résistants 209 (28,9 %)	P-value	Non testés 130 (18 %)
<b>Sexe</b>					
	Hommes	307	157 (51,1 %)	0,460	58 (18,9 %)
	Femmes	416	227 (54,6 %)		117 (28,1%)
<b>Age</b>					
	Age médian <69 ans	367	205 (55,9 %)	0,161	63 (17,2 %)
	Age médian >69 ans	356	179 (50,3 %)		110 (30,9 %)
<b>Transfert aux unités de soins intensifs avant la découverte de la bactérie</b>					
	Non	666	361 (54,2 %)	0,033	121 (18,2 %)
	Oui	57	23 (40,4 %)		25 (43,9 %)
<b>Pose d'un cathéter veineux central avant la découverte de la bactérie</b>					
	Non	715	381 (53,3 %)	0,096	130 (18,2 %)
	Oui	8	3 (37,5 %)		5 (62,5 %)
<b>Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie</b>					
	Non	681	369 (54,2 %)	0,008	124 (18,2 %)
	Oui	42	15 (35,7 %)		21 (50 %)
<b>Type de patient</b>					
	Médical	521	309 (59,3 %)	<0,001	45 (8,6 %)
	Chirurgical	202	75 (37,1 %)		42 (20,8 %)
<b>Type d'infection</b>					
	IC/IAS	560	307 (54,8 %)	0,065	103 (18,4 %)
	IN	163	77 (47,2 %)		59 (36,2 %)
	Admission antérieure à l'hôpital Non	479	275 (57,4 %)	0,007	77 (16,1 %)
	Admission antérieure à l'hôpital Oui	244	109 (44,7 %)		82 (33,6 %)
<b>Comorbidités</b>					

Diabète sucré Non	514	278 (54,1 %)	138 (26,8 %)	0,106	98 (19,1 %)
Diabète sucré Oui	209	106 (50,7 %)	71 (34 %)		32 (15,3 %)
Maladies cardiovasculaires Non	596	320 (53,7%)	161 (27 %)	0,061	115 (19,3 %)
Maladies cardiovasculaires Oui	127	63 (50,4 %)	48 (37,8 %)		15 (11,8 %)
Hématologie-Oncologie Non	597	326 (54,6 %)	169 (28,3 %)	0,206	102 (17,1 %)
Hématologie-Oncologie Oui	126	58 (46 %)	40 (31,7 %)		28(22,2%)
Maladies rénales modérées à sévères Non	654	352 (53,8 %)	181 (27,7 %)	0,051	121(18,5%)
Maladies rénales modérées à sévères Oui	69	32 (46,4 %)	28 (40,6 %)		9(13%)
Maladies hépatiques modérées à sévères Non	714	378 (52,9 %)	207 (29 %)	0,541	129(18,1%)
Maladies hépatiques modérées à sévères Oui	9	6 (66,7 %)	2 (22,2 %)		1(11,1%)
Bronchopneumopathie Chronique Obstructive Non	686	369 (53,8 %)	194 (28,3 %)	0,083	123(17,9%)
Bronchopneumopathie Chronique Obstructive Oui	37	15 (40,5 %)	15 (40,5 %)		7(18,9 %)
Maladies cérébrovasculaires Non	599	322 (53,7 %)	175 (29,2 %)	0,969	102(17 %)
Maladies cérébrovasculaires Oui	124	62 (50 %)	34 (37,4 %)		28(22,6 %)
Pas de comorbidités	282	161 (57,1 %)	65 (23 %)	0,010	56(19,9 %)
Présence de comorbidités	441	223 (50,6 %)	144 (32,7 %)		74(16,8 %)
Présence d'une comorbidité au maximum	530	293 (55,3 %)	140 (26,4 %)	0,015	97(18,3 %)
Présence de plus d'une comorbidité	193	91 (47,2 %)	69 (35,8 %)		33(17,1 %)
Site de prélèvement					
Urine Non	173	102 (59 %)	54 (31,2 %)	0,848	17(9,8 %)
Urine Oui	550	282 (51,3 %)	155 (28,2 %)		113(20,5 %)
Sécrétions des voies respiratoires inférieures Non	693	371 (53,5 %)	194 (28 %)	0,038	128(18,5 %)
Sécrétions des voies respiratoires inférieures Oui	30	13 (43,3 %)	15 (50 %)		2(6,7 %)
Sang Non	674	353 (52,4 %)	200(29,7 %)	0,081	121(18 %)
Sang Oui	49	31 (63,3 %)	9 (18,4 %)		9(18,4 %)
Peau et tissus mous Non	681	359 (52,7 %)	195 (28,6 %)	0,930	127(18,6 %)
Peau et tissus mous Oui	42	25 (59,5 %)	14 (33,3 %)		3(7,1 %)
Site opératoire Non	699	371 (53,1 %)	200 (28,6 %)	0,571	128(18,3 %)
Site opératoire Oui	24	13 (54,2 %)	9 (37,5 %)		2(8,3 %)

<b>Tableau g. Analyse bivariée des caractéristiques des patients présentant des <i>E. coli</i> résistants à la combinaison céfotaxime, ciprofloxacine et gentamicine</b>					
		Sensibles 452 (62,5 %)	Résistants 115 (15,9 %)	P-value	Non testés 156 (21,6 %)
<b>Sexe</b>					
Hommes	307	193 (62,9 %)	46 (15 %)	0,601	68 (22,1 %)
Femmes	416	259 (62,3 %)	69 (16,6 %)		88 (21,2 %)
<b>Age</b>					
Age médian <69 ans	367	235 (64 %)	57 (15,5 %)	0,642	75 (20,4 %)
Age médian >69 ans	356	217 (61 %)	58 (16,3 %)		81 (22,8 %)
<b>Transfert aux unités de soins intensifs avant la découverte de la bactérie</b>					
Non	666	421 (63,2 %)	101 (15,2 %)	0,167	144 (21,6 %)
Oui	57	31 (54,4 %)	14 (24,6 %)		12 (21,1 %)
<b>Pose d'un cathéter veineux central avant la découverte de la bactérie</b>					
Non	715	446 (62,4 %)	113 (15,8 %)	0,289	156 (21,8 %)
Oui	8	6 (75 %)	2 (25 %)		0
<b>Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie</b>					
Non	681	434 (63,7 %)	103 (15,1 %)	0,016	144 (21,1 %)
Oui	42	18 (42,9 %)	12 (28,6 %)		12 (28,6 %)
<b>Type de patient</b>					
Médical	521	363 (69,7 %)	98 (18,8 %)	<0,001	60 (11,5 %)
Chirurgical	202	89 (44,1 %)	17 (8,4 %)		96 (47,5 %)
<b>Type d'infection</b>					



IC/IAS	560	358 (63,9 %)	83 (14,8 %)	0,253	119 (21,3 %)
IN	163	94 (57,7 %)	32 (19,6 %)		37 (22,7 %)
Admission antérieure à l'hôpital Non	479	318 (66,4 %)	73 (15,2 %)	0,155	88 (18,4 %)
Admission antérieure à l'hôpital Oui	244	134 (54,9 %)	42 (17,2 %)		68 (27,9 %)
<b>Comorbidités</b>					
Diabète sucré Non	514	326 (63,4 %)	77 (15 %)	0,275	111 (21,6 %)
Diabète sucré Oui	209	126 (60,3 %)	38 (18,2 %)		45 (21,5 %)
Maladies cardiovasculaires Non	596	380 (63,8 %)	79 (13,3 %)	<0,001	137 (23 %)
Maladies cardiovasculaires Oui	127	72 (56,7 %)	36 (28,3 %)		19 (15 %)
Hématologie-Oncologie Non	597	376 (63 %)	99 (16,6 %)	0,451	122 (20,4 %)
Hématologie-Oncologie Oui	126	76 (60,3 %)	16 (12,7 %)		34 (27 %)
Maladies rénales modérées à sévères Non	654	409 (62,5 %)	103 (15,4 %)	0,397	144 (22 %)
Maladies rénales modérées à sévères Oui	69	43 (62,3 %)	14 (20,3 %)		12 (17,4 %)
Maladies hépatiques modérées à sévères Non	714	445 (62,3 %)	114 (16 %)	0,581	155 (21,7 %)
Maladies hépatiques modérées à sévères Oui	9	7 (77,8 %)	1 (11,1 %)		1 (11,1 %)
Bronchopneumopathie Chronique Obstructive Non	686	432 (63 %)	107 (15,6 %)	0,263	147 (21,4 %)
Bronchopneumopathie Chronique Obstructive Oui	37	20 (54,1 %)	8 (21,6 %)		9 (24,3 %)
Maladies cérébrovasculaires Non	599	376 (62,8 %)	99 (16,5 %)	0,51	124 (20,7 %)
Maladies cérébrovasculaires Oui	124	76 (61,3 %)	16 (12,9 %)		32 (25,8 %)
Pas de comorbidités	282	182 (64,5 %)	39 (13,8 %)	0,212	61 (21,6 %)
Présence de comorbidités	441	270 (61,2 %)	76 (17,2 %)		95 (21,5 %)
Présence d'une comorbidité au maximum	530	341 (64,3 %)	75 (14,2 %)	0,027	114 (21,5 %)
Présence de plus d'une comorbidité	193	111 (57,5 %)	40 (20,7 %)		42 (21,8 %)
<b>Site de prélèvement</b>					
Urine Non	173	121 (59,9 %)	26 (15 %)	0,363	26 (15 %)
Urine Oui	550	331 (60,2 %)	89 (16,2 %)		130 (23,6 %)
Sécrétions des voies respiratoires inférieures Non	693	431 (62,2 %)	108 (15,6 %)	0,524	154 (22,2 %)
Sécrétions des voies respiratoires inférieures Oui	30	21 (70 %)	7(23,3 %)		2 (6,7 %)
Sang Non	674	420 (62,3 %)	108 (16 %)	0,707	146 (21,7 %)
Sang Oui	49	32 (65,3 %)	7 (14,3%)		10 (20,4 %)
Peau et tissus mous Non	681	423 (62,1 %)	106 (15,6 %)	0,589	152 (22,3 %)
Peau et tissus mous Oui	42	29 (69 %)	9 (21,4 %)		4 (9,5 %)
Site opératoire Non	699	437 (62,5 %)	112 (16 %)	0,698	150 (21,5 %)

Site opératoire Oui	24	15 (62.5 %)	3 (12,5 %)	6 (25 %)
---------------------	----	-------------	------------	----------

**Annexe 4. Analyses de sensibilité/ régressions logistiques avec prise en compte des bactéries non-testés d'*E. coli* résistants aux antibiotiques cibles**



**Tableau h. Analyses de sensibilité/ régressions logistiques avec prise en compte des bactéries non-testés d'*E. coli* au céfotaxime**

Variables indépendantes	Sensibles*			Résistants**		
	P-value	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>	P-value	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>
Patients âgés >69 ans par rapport à ceux <69 ans	0,946	0,989	[0,72;1,35]	0,559	1,098	[0,80;1,50]
Sexe H/F	0,820	0,965	[0,71;1,31]	0,538	0,908	[0,66;1,23]
Transfert aux unités de soins intensifs avant la croissance bactérienne	0,173	1,614	[0,81;3,21]	0,382	1,367	[0,67;2,75]
<b>Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie</b>	<b>0,035</b>	<b>0,455</b>	<b>[0,29;0,70]</b>	<b>0,042</b>	<b>2,274</b>	<b>[1,02;5,02]</b>
<b>Admission à l'hôpital au cours des 90 derniers jours</b>	<b>0,023</b>	<b>0,456</b>	<b>[0,53;0,91]</b>	<b>0,036</b>	<b>1,416</b>	<b>[1,78;2,04]</b>
Patients chirurgicaux comparés aux patients médicaux	0,639	0,918	[0,64;1,31]	0,287	1,213	[0,85;1,72]
Type d'infection: IN Vs. IC+IAS	0,111	1,419	[0,92;2,18]	0,332	1,268	[0,47;3,04]
Présence de comorbidités Vs. absence de comorbidités	0,462	1,132	[0,81;1,57]	0,346	1,172	[0,84;1,63]
Maladies rénales modérées à sévères	0,280	1,342	[0,78;2,28]	0,400	1,259	[0,73;2,15]
Sécrétions des voies respiratoires inférieures /Urine	0,103	1,963	[0,87;4,41]	0,223	1,660	[0,73;3,75]
Sang/Urine	0,083	0,569	[0,30;1,07]	0,029	0,490	[0,25;0,92]
Peaux et tissus mous/Urine	0,852	1,064	[0,55;2,03]	0,702	1,134	[0,59;2,16]
Site opératoire/Urine	0,882	1,070	[0,43;2,607]	0,832	0,907	[0,36;2,23]

\* Non-testés considérés sensibles  
\*\* Non-testés considérés résistants  
**En gras : Résultats significatifs avec l'analyse de sensibilité**



**Tableau i. Analyses de sensibilité/ régressions logistiques avec prise en compte des bactéries non-testés d'*E. coli* à la ciprofloxacine**

Variables indépendantes	Sensibles*			Résistants **		
	P-value	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>	P-value	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>
Patients âgés >69 ans par rapport à ceux <69 ans	0,354	1,169	[0,84;1,62]	0,116	1,297	[0,93;1,79]
Sexe H/F	0,469	1,127	[0,81;1,55]	0,788	1,044	[0,76;1,43]
Transfert aux unités de soins intensifs avant la croissance bactérienne	0,512	1,272	[0,61;2,61]	0,621	1,199	[0,58;2,46]
Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie	0,125	1,824	[0,84;3,93]	0,765	1,128	[0,51;2,48]
<b>Admission à l'hôpital au cours des 90 derniers jours</b>	<b>0,015</b>	<b>0,300</b>	<b>[0,25;0,61]</b>	<b>0,020</b>	<b>1,508</b>	<b>[1,06;2,13]</b>
<b>Patients chirurgicaux comparés aux patients médicaux</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,358</b>	<b>[0,23;0,53]</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,048</b>	<b>[1,40;2,99]</b>
Type d'infection: IN Vs. IC+IAS	0,125	1,479	[0,89;2,43]	0,151	1,439	[0,87;2,36]
Présence de comorbidités Vs. absence de comorbidités	0,676	1,106	[0,68;1,77]	0,569	0,875	[0,55;1,38]
Présence de plus d'une comorbidité/ présence d'une comorbidité au maximum	0,785	1,082	[0,61;1,91]	0,353	1,311	[0,74;2,31]
Diabète sucré	0,564	1,165	[0,69;1,95]	0,746	1,089	[0,64;1,82]
Maladies cardiovasculaires	0,354	1,276	[0,76;2,13]	0,925	1,025	[0,61;1,72]
Hématologie-Oncologie	0,415	1,240	[0,74;2,07]	0,475	1,251	[0,67;2,31]
Maladies rénales modérées à sévères	0,280	1,342	[0,78;2,28]	0,400	1,259	[0,73;2,15]
Maladies hépatiques modérées à sévères	0,161	0,302	[0,05;1,61]	0,131	0,321	[0,07;1,40]
Sécrétions des voies respiratoires inférieures /Urine	0,042	2,355	[1,03;5,37]	0,475	1,363	[0,58;3,19]
Sang/Urine	0,027	0,442	[0,21;0,91]	0,017	0,466	[0,24;0,87]
Peaux et tissus mous/Urine	0,107	1,756	[0,88;3,48]	0,585	0,831	[0,42;1,61]
Site opératoire/Urine	0,042	2,597	[1,03;6,51]	0,096	0,458	[0,18;1,14]

\* Non-testés considérés sensibles

\*\* Non-testés considérés résistants

**En gras : Résultats significatifs avec l'analyse de sensibilité**

**Tableau j. Analyses de sensibilité/ régressions logistiques avec prise en compte des bactéries non-testés d'*E. coli* à la gentamicine**

Variables indépendantes	Sensibles*			Résistants **		
	P-value	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>	P-value	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>
Patients âgés >69 ans par rapport à ceux <69 ans	0,771	0,947	[0,65;1,37]	0,882	1,026	[0,72;1,44]
Sexe H/F	0,311	1,208	[0,83;1,74]	0,370	1,167	[0,83;1,63]
Transfert aux unités de soins intensifs avant la croissance bactérienne	0,411	1,395	[0,63;3,08]	0,550	1,250	[0,60;2,59]
<b>Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie</b>	<b>0,032</b>	<b>0,294</b>	<b>[0,09;0,90]</b>	<b>0,003</b>	<b>3,171</b>	<b>[1,48;6,79]</b>
<b>Admission à l'hôpital au cours des 90 derniers jours</b>	<b>0,013</b>	<b>0,399</b>	<b>[0,19;0,82]</b>	<b>0,023</b>	<b>1,499</b>	<b>[1,05;2,12]</b>
Patients chirurgicaux comparés aux patients médicaux	0,005	0,513	[0,32;0,81]	0,067	0,685	[0,45;1,02]
Type d'infection: IN Vs. IC+ IAS	0,942	1,021	[0,57;1,81]	0,906	1,032	[0,61;1,74]
Présence de comorbidités Vs. absence de comorbidités	0,832	1,049	[0,67;1,63]	0,846	1,041	[0,69;1,56]
Présence de plus d'une comorbidité/ présence d'une comorbidité au maximum	0,782	0,932	[0,56;1,53]	0,846	0,958	[0,61;1,48]
Maladies cardiovasculaires	0,019	1,829	[1,10;3,03]	0,052	1,610	[0,99;2,60]
Maladies hépatiques modérées à sévères	0,256	0,291	[0,03;2,45]	0,132	0,193	[0,23;1,64]
Sécrétions des voies respiratoires inférieures /Urine	0,181	1,762	[0,76;4,04]	0,556	1,279	[0,56;2,90]
Sang/Urine	0,355	0,694	[0,32;1,50]	0,647	0,853	[0,43;1,68]
Peaux et tissus mous/Urine	0,056	1,990	[0,98;4,03]	0,070	1,879	[0,95;3,71]
Site opératoire/Urine	0,936	0,953	[0,29;3,10]	0,317	1,620	[0,62;4,17]
* Non-testés considérés sensibles						
** Non-testés considérés résistants						
<b>En gras : Résultats significatifs avec l'analyse de sensibilité</b>						





**Tableau k. Analyses de sensibilité/ régressions logistiques avec prise en compte des bactéries non-testés d'*E. coli* au céfotaxime et à la ciprofloxacine**

Variables indépendantes	Sensibles*			Résistants **		
	P-value	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>	P-value	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>
Patients âgés >69 ans par rapport à ceux <69 ans	0,579	1,105	[0,67;1,34]	0,271	1,201	[0,86;1,66]
Sexe H/F	0,787	0,954	[0,81;1,55]	0,374	0,866	[0,63;1,18]
Transfert aux unités de soins intensifs avant la croissance bactérienne	0,274	1,531	[0,71;3,28]	0,219	1,590	[0,75;3,33]
Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie	0,032	2,347	[1,07;5,12]	0,242	1,591	[0,73;3,46]
Présence d'un cathéter veineux central avant la croissance bactérienne	0,445	1,942	[0,35;10,61]	0,914	1,102	[0,18;6,47]
<b>Admission à l'hôpital au cours des 90 derniers jours</b>	<b>0,020</b>	<b>0,606</b>	<b>[0,24;0,95]</b>	<b>0,007</b>	<b>1,615</b>	<b>[1,14;2,28]</b>
<b>Patients chirurgicaux comparés aux patients médicaux</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,455</b>	<b>[0,29;0,70]</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,031</b>	<b>[2,07;4,42]</b>
Type d'infection: IN Vs. IC+ IAS	0,571	1,168	[0,68;2,00]	0,794	1,068	[0,65;1,75]
Présence de comorbidités Vs. absence de comorbidités	0,659	1,126	[0,66;1,90]	0,926	0,978	[0,60;1,58]
Présence de plus d'une comorbidité/ présence d'une comorbidité au maximum	0,813	0,928	[0,50;1,72]	0,668	1,135	[0,63;2,02]
Diabète sucré	0,575	1,173	[0,67;2,04]	0,992	0,997	[0,59;1,68]
Maladies cardiovasculaires	0,817	1,068	[0,61;1,85]	0,996	1,001	[0,59;1,68]
Hématologie-Oncologie	0,415	1,240	[0,74;2,07]	0,506	1,196	[0,70;2,03]
Maladies rénales modérées à sévères	0,240	1,457	[0,77;2,73]	0,275	1,409	[0,76;2,60]
BPCO	0,203	1,667	[0,75;3,65]	0,203	1,642	[0,76;3,52]
Sécrétions des voies respiratoires inférieures /Urine	0,126	1,911	[0,83;4,37]	0,979	1,011	[0,43;2,33]
Sang/Urine	0,194	0,599	[0,27;1,29]	0,081	0,562	[0,29;1,07]
Peaux et tissus mous/Urine	0,304	1,452	[0,71;2,15]	0,427	0,761	[0,38;1,49]
Site opératoire/Urine	0,117	2,139	[0,82;5,55]	0,010	0,303	[0,12;0,75]

\* Non-testés considérés sensibles

\*\* Non-testés considérés résistants

**En gras : Résultats significatifs avec l'analyse de sensibilité**

**Tableau I. Analyses de sensibilité/ régressions logistiques avec prise en compte des bactéries non-testés d'*E. coli* au céfotaxime, à la ciprofloxacine et la gentamicine**

Variables indépendantes	Sensibles*			Résistants **		
	P-value	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>	P-value	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>
Patients âgés >69 ans par rapport à ceux <69 ans	0,594	0,890	[0,58;1,36]	0,316	1,179	[0,85;1,62]
Sexe H/F	0,671	1,095	[0,72;1,66]	0,734	1,057	[0,761,45]
Type d'infection: IN Vs. IC+ IAS	0,682	1,144	[0,60;2,18]	0,476	0,835	[0,50;1,37]
Transfert aux unités de soins intensifs avant la croissance bactérienne	0,275	1,595	[0,69;3,68]	0,784	1,100	[0,55;2,18]
Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie	0,172	1,844	[0,76;4,44]	0,054	2,079	[0,98;4,37]
<b>Patients chirurgicaux comparés aux patients médicaux</b>	<b>0,001</b>	<b>0,382</b>	<b>[0,21;0,67]</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,098</b>	<b>[2,17;4,40]</b>
Admission à l'hôpital au cours des 90 derniers jours	0,704	1,088	[0,70;1,68]	0,006	1,598	[1,14;2,22]
Maladies cardiovasculaires	0,003	2,244	[1,32;3,81]	0,227	1,325	[0,83;2,09]
Présence de plus d'une comorbidité/ présence d'une comorbidité au maximum	0,536	1,170	[0,71;1,92]	0,427	1,172	[0,79;1,73]

\* Non-testés considérés sensibles  
\*\* Non-testés considérés résistants  
**En gras : Résultats significatifs avec l'analyse de sensibilité**

**Annexe 5. Analyse bivariée des caractéristiques des patients présentant des entérobactérales non- *E. coli* résistants aux antibiotiques cibles**



<b>Tableau m. Analyse bivariée des caractéristiques des patients présentant des entérobactérales non- <i>E. coli</i> résistants au céfotaxime</b>					
		Sensibles 191 (70,5 %)	Résistants 57 (21 %)	P-value	Non testés 23 (8,5 %)
<b>Sexe</b>					
	Hommes	158	103(65,2 %)	42 (26,6 %)	13 (8,2 %)
	Femmes	113	88(77,9 %)	15 (13,3 %)	10 (8,8 %)
<b>Age</b>					
	Age médian <69 ans	146	106(72,6 %)	23 (15,8 %)	17 (11,6 %)
	Age médian >69 ans	125	85(65 %)	34 (27,2 %)	6 (4,8 %)
<b>Transfert aux unités de soins intensifs avant la découverte de la bactérie</b>					
	Non	243	178 (73,3 %)	47 (19,3 %)	18 (7,4 %)
	Oui	28	13 (46,4 %)	10 (35,7 %)	5 (17,9 %)
<b>Pose d'un cathéter veineux central avant la découverte de la bactérie</b>					
	Non	265	189 (71,3 %)	53 (20 %)	23 (8,7 %)
	Oui	6	2 (33,3 %)	4 (66,7 %)	0
<b>Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie</b>					
	Non	251	182 (72,5 %)	53 (21,1 %)	16 (6,4 %)
	Oui	20	9 (45 %)	4 (20 %)	7 (35 %)
<b>Type de patient</b>					
	Médical	180	138 (76,7 %)	36 (20 %)	6 (3,3 %)
	Chirurgical	91	53 (58,2 %)	21 (2,1 %)	17 (18,7 %)
<b>Type d'infection</b>					
	IC/IAS	208	159 (76,4 %)	35 (16,8 %)	14 (6,7 %)
	IN	63	32 (50,8 %)	22 (34,9 %)	9 (14,1 %)
	Admission antérieure à l'hôpital Non	168	122 (72,6 %)	32 (19 %)	14 (8,3 %)
	Admission antérieure à l'hôpital Oui	103	69 (67 %)	25 (24,3 %)	9 (8,7 %)
<b>Comorbidités</b>					
	Diabète sucré Non	174	131 (75,3 %)	32 (18,4 %)	11 (6,3 %)
	Diabète sucré Oui	97	60 (61,9 %)	25 (25,8 %)	12 (12,4 %)
	Maladies cardiovasculaires Non	217	161 (74,2 %)	38 (17,5 %)	18 (8,3 %)
	Maladies cardiovasculaires Oui	54	30 (55,6 %)	19 (35,2 %)	5 (9,3 %)

Hématologie-Oncologie Non Hématologie-Oncologie Oui	216 55	153 (70,8 %) 38 (69,1 %)	50 (23,1 %) 7 (12,7 %)	0,191	13 (6 %) 10 (18,2 %)
Maladies rénales modérées à sévères Non Maladies rénales modérées à sévères Oui	235 36	171 (72,8 %) 20 (55,6 %)	46 (19,6 %) 11 (30,6 %)	0,077	18 (7,7 %) 5 (13,9 %)
Maladies hépatiques modérées à sévères Non Maladies hépatiques modérées à sévères Oui	270 1	190 (70,4 %) 1 (100 %)	57 (21,1 %) 0	1,000	23 (8,5 %) 0
Bronchopneumopathie Chronique Obstructive Non Bronchopneumopathie Chronique Obstructive Oui	264 7	186 (70,5 %) 5 (71,4 %)	55 (20,8 %) 2 (28,6 %)	0,722	23 (8,7 %) 0
Maladies cérébrovasculaires Non Maladies cérébrovasculaires Oui	218 53	154 (70,6 %) 37 (69,8 %)	41 (18,8 %) 16 (30,2 %)	0,160	23 (10,6 %) 0
Pas de comorbidités Présence de comorbidités	93 178	79 (84,9 %) 112 (62,9 %)	11 (11,8 %) 46 (25,8 %)	0,248	3 (3,2 %) 20 (11,2 %)
Présence d'une comorbidité au maximum Présence de plus d'une comorbidité	180 91	134 (74,4 %) 57 (62,6 %)	32 (17,8 %) 25 (27,5 %)	0,048	14 (7,8 %) 9 (9,9 %)
Site de prélèvement					
Urine Non Urine Oui	155 116	100 (64,5 %) 91 (78,4 %)	35 (22,6 %) 22 (19 %)	0,229	20 (12,9 %) 3 (2,6 %)
Sécrétions des voies respiratoires inférieures Non Sécrétions des voies respiratoires inférieures Oui	232 39	165 (71,1 %) 26 (66,7 %)	48 (20,7 %) 9 (23,1 %)	0,679	19 (8,2 %) 4 (10,3 %)
Sang Non Sang Oui	246 25	171 (69,5 %) 20 (80 %)	56 (22,8 %) 1 (4 %)	0,038	19 (7,7 %) 4 (16 %)
Peau et tissus mous Non Peau et tissus mous Oui	219 52	159 (72,6 %) 32 (61,5 %)	42 (19,2 %) 15 (28,8 %)	0,260	18 (8,2 %) 5 (9,6 %)
Site opératoire Non Site opératoire Oui	247 24	181 (73,3 %) 10 (41,7 %)	49 (19,8 %) 8 (33,3 %)	0,001	17 (6,9 %) 6 (25 %)

<b>Tableau n. Analyse bivariée des caractéristiques des patients présentant des entérobactérales non- <i>E. coli</i> résistants à la ciprofloxacine</b>					
		Sensibles 169 (62,4 %)	Résistants 59 (21,8 %)	P-value	Non testés 43 (15,9 %)
<b>Sexe</b>					
	Hommes	158	99 (62,7 %)	0,898	25 (15,8 %)
	Femmes	113	70 (61,9 %)		25 (22,1 %)
<b>Age</b>					
	Age médian <69 ans	146	91 (62,3 %)	0,196	29 (19,9 %)
	Age médian >69 ans	125	78 (62,4 %)		33 (26,4 %)
<b>Transfert aux unités de soins intensifs avant la découverte de la bactérie</b>					
	Non	243	153 (63 %)	0,711	37 (15,2 %)
	Oui	28	16 (57,1 %)		6 (21,4 %)
<b>Pose d'un cathéter veineux central avant la découverte de la bactérie</b>					
	Non	265	166 (62,6 %)	0,717	42 (15,8%)
	Oui	6	3 (50 %)		2 (33,3 %)
<b>Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie</b>					
	Non	251	161 (64,1 %)	0,002	34 (13,5 %)
	Oui	20	8 (40 %)		3 (15 %)
<b>Type de patient</b>					
	Médical	180	117 (65 %)	0,027	21 (11,7 %)
	Chirurgical	91	52 (57,1 %)		42 (23,3 %)
<b>Type d'infection</b>					
	IC/ IAS	207	135 (65,2 %)	0,027	26 (12,6 %)
	IN	64	34 (53,1 %)		46 (22,2 %)
	Admission antérieure à l'hôpital Non	168	103 (61,3 %)	0,826	30 (17,9 %)
	Admission antérieure à l'hôpital Oui	103	66 (64,1 %)		35 (20,8 %)
<b>Comorbidités</b>					
	Diabète sucré Non	174	104 (59,8 %)	0,944	34 (19,5 %)
	Diabète sucré Oui	97	65 (67 %)		36 (20,7 %)
	Maladies cardiovasculaires Non	217	134 (61,8 %)	0,309	40 (18,4 %)
	Maladies cardiovasculaires Oui	54	35 (64,8 %)		43 (19,8 %)
	Hématologie-Oncologie Non	216	136 (63 %)	0,893	33 (15,3 %)
	Hématologie-Oncologie Oui	55	33 (6 %)		47 (21,8 %)



Maladies rénales modérées à sévères Non Maladies rénales modérées à sévères Oui	235 36	152 (64,7 %) 17 (47,2 %)	47 (20 %) 12 (33,3 %)	0,041	36 (15,3 %) 7 (19,4 %)
Maladies hépatiques modérées à sévères Non Maladies hépatiques modérées à sévères Oui	270 1	168 (62,2 %) 1 (100 %)	59 (21,9 %) 0	1,000	43 (15,9 %) 0
Bronchopneumopathie Chronique Obstructive Non Bronchopneumopathie Chronique Obstructive Oui	264 7	165 (62,5 %) 4 (57,1 %)	57 (21,6 %) 2 (28,6 %)	0,650	42 (15,9 %) 1 (14,3 %)
Maladies cérébrovasculaires Non Maladies cérébrovasculaires Oui	218 53	131 (60,1 %) 38 (71,7 %)	50 (22,9 %) 9 (17 %)	0,237	37 (17 %) 6 (11,3 %)
Pas de comorbidités Présence de comorbidités	93 178	56 (60,2 %) 113 (63,5 %)	16 (17,2 %) 43 (24,2 %)	0,064	21 (22,6 %) 22 (12,3 %)
Présence d'une comorbidité au maximum Présence de plus d'une comorbidité	180 91	110 (61,1 %) 59 (64,8 %)	39 (21,7 %) 20 (22 %)	0,888	31 (17,2 %) 12 (13,2 %)
Site de prélèvement					
Urine Non Urine Oui	155 116	103 (66,5 %) 66 (56,9 %)	32 (20,6 %) 27 (23,3 %)	0,367	20 (12,9 %) 23 (19,8 %)
Sécrétions des voies respiratoires inférieures Non Sécrétions des voies respiratoires inférieures Oui	234 37	144 (61,5 %) 25 (67,6 %)	52 (22,2 %) 7 (18,9 %)	0,577	38 (16,2 %) 5 (13,5 %)
Sang Non Sang Oui	246 25	150 (61 %) 19 (76 %)	57 (23,2 %) 2 (8 %)	0,073	39 (15,9 %) 4 (16 %)
Peau et tissus mous Non Peau et tissus mous Oui	220 51	141 (64,1 %) 28 (54,9 %)	42 (19,1 %) 17 (33,3 %)	0,042	37 (16,8 %) 6 (11,8 %)
Site opératoire Non Site opératoire Oui	246 25	152 (61,8 %) 17 (68 %)	54 (22 %) 5 (20 %)	0,723	40 (16,3 %) 3 (12 %)

<b>Tableau o. Analyse bivariée des caractéristiques des patients présentant des entérobactérales non- <i>E. coli</i> résistants à la gentamicine</b>					
		Sensibles 204 (75,3 %)	Résistants 43 (15,9 %)	P-value	Non testés 24 (8,9 %)
<b>Sexe</b>					
Hommes	158	120 (75,9 %)	24 (15,2 %)	0,716	14 (8,9 %)
Femmes	113	84 (74,3 %)	19 (16,8 %)		10 (8,8%)
<b>Age</b>					
Age médian <69 ans	146	113 (77,4 %)	21 (14,4 %)	0,433	12 (8,2 %)
Age médian >69 ans	125	91 (72,8 %)	22 (17,6 %)		12 (9,6 %)
<b>Transfert aux unités de soins intensifs avant la découverte de la bactérie</b>					
Non	243	181 (74,5 %)	40 (16,5 %)	0,833	22 (9,1 %)
Oui	28	23 (82,1 %)	3 (10,7 %)		2 (7,1 %)
<b>Pose d'un cathéter veineux central avant la découverte de la bactérie</b>					
Non	265	199 (75,1 %)	42 (15,8 %)	1,000	24 (9,1 %)
Oui	6	5 (83,3 %)	1 (16,7 %)		0
<b>Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie</b>					
Non	251	188 (74,9 %)	42 (16,7 %)	0,256	21 (8,4 %)
Oui	20	16 (80 %)	1 (5 %)		3 (15 %)
<b>Type de patient</b>					
Médical	180	142 (78,9 %)	27 (15 %)	0,054	11 (6,1 %)
Chirurgical	91	62 (67,4 %)	16 (17,4 %)		14 (15,2 %)
<b>Type d'infection</b>					
IC/ IAS	207	158 (76,3 %)	33 (15,9 %)	0,519	16 (7,7 %)
IN	64	46 (71,9 %)	10 (15,6 %)		8 (12,5 %)
Admission antérieure à l'hôpital Non	168	129 (76,8 %)	22 (13,1 %)	0,140	17 (10,1 %)
Admission antérieure à l'hôpital Oui	103	75 (72,8 %)	21 (20,4 %)		7 (6,8 %)
<b>Comorbidités</b>					
Diabète sucré Non	174	134 (77 %)	29 (16,7 %)	0,825	11 (6,3 %)
Diabète sucré Oui	97	70 (72,2 %)	14 (14,4 %)		13 (13,4 %)
Maladies cardiovasculaires Non	217	167 (77 %)	32 (14,7 %)	0,262	18 (8,3 %)
Maladies cardiovasculaires Oui	54	37 (68,5 %)	11 (20,4 %)		6 (11,1 %)
Hématologie-Oncologie Non	216	161 (74,5 %)	35 (16,2 %)	0,716	20 (9,3 %)
Hématologie-Oncologie Oui	55	43 (78,2 %)	8 (14,5 %)		4 (7,3 %)

Maladies rénales modérées à sévères Non	235	181 (77 %)	35 (14.9 %)	0,187	19 (8,1 %)
Maladies rénales modérées à sévères Oui	36	23 (63,9 %)	8 (22.2 %)		5 (13,9 %)
Maladies hépatiques modérées à sévères Non	270	203 (75,2 %)	43 (15.9 %)	1,000	24 (8,9 %)
Maladies hépatiques modérées à sévères Oui	1	1 (100 %)	0		0
Bronchopneumopathie Chronique Obstructive Non	264	198 (75 %)	43 (16.3 %)	0,594	23 (8,7 %)
Bronchopneumopathie Chronique Obstructive Oui	7	6 (85,7 %)	0		1 (14,3 %)
Maladies cérébrovasculaires Non	218	160 (73,4 %)	39 (17.9 %)	0,065	19 (8,7 %)
Maladies cérébrovasculaires Oui	53	44 (83 %)	4 (7.5 %)		5 (9,4 %)
Pas de comorbidités	93	72 (77,4 %)	14 (15.1 %)	0,807	7 (7,5 %)
Présence de comorbidités	178	132 (74,2 %)	29 (16.3 %)		17 (9,6 %)
Présence d'une comorbidité au maximum	180	136 (75,6 %)	32 (17.8 %)	0,322	12 (6,7 %)
Présence de plus d'une comorbidité	91	68 (74,7 %)	11 (12.1 %)		12 (13,2 %)
Site de prélèvement					
Urine Non	155	113 (72,9 %)	25 (16.1 %)	0,742	17 (11 %)
Urine Oui	116	91 (78,4 %)	18 (15.5 %)		7 (6 %)
Sécrétions des voies respiratoires inférieures Non	234	173 (73,9 %)	39 (16.7 %)	0,314	22 (9,4 %)
Sécrétions des voies respiratoires inférieures Oui	37	31 (83,8 %)	4 (10.8 %)		2 (5,4 %)
Sang Non	246	183 (74,4 %)	42 (17.1 %)	0,095	21 (8,5 %)
Sang Oui	25	21 (84 %)	1 (4 %)		3 (12 %)
Peau et tissus mous Non	220	174 (79,1 %)	31 (14.1 %)	0,036	15 (6,8 %)
Peau et tissus mous Oui	51	30 (58,8 %)	12 (23.5 %)		9 (17,6 %)
Site opératoire Non	246	187 (76 %)	36 (14.6 %)	0,110	23 (9,3 %)
Site opératoire Oui	25	17 (68 %)	7 (28 %)		1 (4 %)

<b>Tableau p. Analyse bivariée des caractéristiques des patients présentant des entérobactérales non- <i>E. coli</i> résistants au céfotaxime et à la ciprofloxacine</b>					
		Sensibles 189 (69,7 %)	Résistants 27 (10 %)	P-value	Non testés 55 (20,3 %)
<b>Sexe</b>					
	Hommes	158	106 (67,1 %)	0,160	33 (20,9 %)
	Femmes	113	83 (73,5 %)		8 (7,1%)
<b>Age</b>					
	Age médian <69 ans	146	98 (67,1 %)	0,072	39 (26,7 %)
	Age médian >69 ans	125	91 (72,8 %)		18 (14,4 %)
<b>Transfert aux unités de soins intensifs avant la découverte de la bactérie</b>					
	Non	243	173 (71,2 %)	0,231	46 (18,9 %)
	Oui	28	16 (57,1 %)		3 (10,7 %)
<b>Pose d'un cathéter veineux central avant la découverte de la bactérie</b>					
	Non	265	186 (70,2 %)	0,152	54 (20,4 %)
	Oui	6	3 (50 %)		2 (33,3 %)
<b>Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie</b>					
	Non	251	182 (72,5 %)	0,001	44 (17,5 %)
	Oui	20	7 (35 %)		2 (10 %)
<b>Type de patient</b>					
	Médical	180	136 (75,6 %)	0,864	25 (13,9 %)
	Chirurgical	91	53 (58,2 %)		8 (8,8 %)
<b>Type d'infection</b>					
	IC/IAS	134	154 (74 %)	0,015	35 (16,8 %)
	IN	64	35 (55,6 %)		8 (12,5 %)
	Admission antérieure à l'hôpital No	168	115 (68,5 %)	0,875	37 (22 %)
	Admission antérieure à l'hôpital Oui	103	74 (71,8 %)		11 (10,7 %)
<b>Comorbidités</b>					
	Diabète sucré Non	174	122 (70,1 %)	0,592	36 (20,7 %)
	Diabète sucré Oui	97	67 (69,1 %)		11 (11,3 %)

Maladies cardiovasculaires Non Maladies cardiovasculaires Oui	217 54	151 (69,6 %) 38 (70,4 %)	17 (7,8 %) 10 (18,5 %)	0,048	49 (22,6 %) 6 (11,1 %)
Hématologie-Oncologie Non Hématologie-Oncologie Oui	216 55	154 (71,3 %) 35 (63,6 %)	22 (10,2 %) 5 (9,1 %)	1,000	40 (18,5 %) 15 (27,3 %)
Maladies rénales modérées à sévères Non Maladies rénales modérées à sévères Oui	235 36	170 (72,3 %) 19 (52,8 %)	21 (8,9 %) 6 (16,7 %)	0,064	44 (18,7 %) 11 (30,6 %)
Maladies hépatiques modérées à sévères Non Maladies hépatiques modérées à sévères Oui	270 1	188 (69,6 %) 1 (100 %)	27 (10 %) 0	1,000	55 (24 %) 0
Bronchopneumopathie Chronique Obstructive Non Bronchopneumopathie Chronique Obstructive Oui	264 7	185 (70,1 %) 4 (57,1 %)	25 (9,5 %) 2 (28,6 %)	0,118	54 (20,5 %) 1 (14,3 %)
Maladies cérébrovasculaires Non Maladies cérébrovasculaires Oui	218 53	148 (67,9 %) 41 (77,4 %)	21 (9,6 %) 6 (11,3 %)	0,950	49 (22,5 %) 6 (11,3 %)
Pas de comorbidités Présence de comorbidités	93 178	70 (75,3 %) 121 (68 %)	2 (2,2 %) 22 (12,4 %)	0,019	21 (22,6 %) 35 (19,7 %)
Présence d'une comorbidité au maximum Présence de plus d'une comorbidité	180 91	129 (71,7 %) 60 (65,9 %)	15 (8,3 %) 12 (13,2 %)	0,190	36 (20 %) 19 (20,9 %)
Site de prélèvement					
Urine Non Urine Oui	155 116	107 (69 %) 82 (70,7 %)	16 (10,3 %) 11 (9,5 %)	0,795	32 (20,6 %) 23 (19,8 %)
Sécrétions des voies respiratoires inférieures Non Sécrétions des voies respiratoires inférieures Oui	232 39	163 (70,3 %) 26 (66,7 %)	22 (9,5 %) 5 (12,8 %)	0,509	47 (20,3 %) 8 (20,5 %)
Sang Non Sang Oui	246 25	170 (69,1 %) 19 (76 %)	27 (11 %) 0	0,085	49 (19,9 %) 6 (24 %)
Peau et tissus mous Non Peau et tissus mous Oui	219 52	151 (68,9 %) 38 (73,1 %)	20 (9,1 %) 7 (13,5 %)	0,305	48 (21,9 %) 7 (13,5 %)
Site opératoire Non Site opératoire Oui	247 24	177 (71,7 %) 12 (50 %)	24 (9,7 %) 3 (12,5 %)	0,062	46 (18,6 %) 9 (37,5 %)

**Annexe 6. Analyses de sensibilité/ régressions logistiques avec prise en compte des bactéries non-testés des entérobactérales non- *E. coli* résistant aux antibiotiques cibles**



**Tableau q. Analyses de sensibilité/ régressions logistiques avec prise en compte des bactéries non-testés des entérobactérales non- *E. coli* au céfotaxime**

Variables indépendantes	Sensibles*			Résistants **		
	P-value	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>	P-value	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>
Patients âgés >69 ans par rapport à ceux <69 ans	0,049	2,117	[1,00;4,46]	0,494	1,257	[0,652;4,2]
<b>Sexe H/F</b>	<b>0,013</b>	<b>1,399</b>	<b>[1,19;3,82]</b>	<b>0,018</b>	<b>0,422</b>	<b>[0,22;0,89]</b>
Transfert aux unités de soins intensifs avant la croissance bactérienne	0,406	1,702	[0,48;5,97]	0,618	1,354	[0,41;4,42]
Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie	0,131	0,338	[0,08;1,38]	0,297	1,916	[0,56;6,57]
Présence d'un cathéter veineux central avant la croissance bactérienne	0,317	3,262	[0,32;32,94]	0,428	2,323	[0,28;18,40]
Patients chirurgicaux comparés aux patients médicaux	0,827	0,911	[0,39;2,10]	0,329	1,421	[0,70;2,85]
Type d'infection: IN Vs. IC+IAS	0,033	2,995	[1,09;8,19]	0,400	1,493	[0,58;3,80]
Présence de comorbidités Vs. absence de comorbidités	0,078	2,849	[0,88;9,13]	0,194	2,068	[0,69;6,18]
Présence de plus d'une comorbidité/ présence d'une comorbidité au maximum	0,668	1,271	[0,42;3,79]	0,737	0,816	[0,24;2,68]
Diabète sucré	0,347	0,595	[0,20;1,75]	0,709	1,208	[0,44;3,23]
Maladies cardiovasculaires	0,930	0,955	[0,34;2,66]	0,332	1,639	[0,60;4,43]
Hématologie-Oncologie	0,077	0,362	[0,11;1,11]	0,965	1,022	[0,38;2,70]
Maladies rénales modérées à sévères	0,464	1,525	[0,49;4,71]	0,215	1,891	[0,69;5,13]
Maladies cérébrovasculaires	0,662	1,236	[0,47;3,19]	0,496	0,714	[0,27;1,87]
Sécrétions des voies respiratoires inférieures /Urine	0,262	0,535	[0,17;1,59]	0,768	0,865	[0,33;2,25]
Sang/Urine	0,052	0,118	[0,11;1,02]	0,323	0,556	[0,17;1,78]
Peaux et tissus mous/Urine	0,185	1,856	[0,75;4,54]	0,084	2,066	[0,90;4,70]
Site opératoire/Urine	0,672	1,348	[0,33;5,37]	0,171	2,292	[0,69;7,51]

\* Non-testés considérés sensibles

\*\* Non-testés considérés résistants

**En gras : Résultats significatifs avec l'analyse de sensibilité**



**Tableau r. Analyses de sensibilité/ régressions logistiques avec prise en compte des bactéries non-testés des entérobactérales non- *E. coli* à la ciprofloxacine**

Variables indépendantes	Sensibles*			Résistants **		
	P-value	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>	P-value	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>
Patients âgés >69 ans par rapport à ceux <69 ans	0,201	1,548	[0,79;3,02]	0,980	1,007	[0,57;1,77]
Sexe H/F	0,818	0,929	[0,491;1,74]	0,829	0,942	[0,54;1,61]
Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie	0,662	0,715	[0,15;3,21]	0,172	2,208	[0,70;6,88]
Patients chirurgicaux comparés aux patients médicaux	0,805	0,907	[0,41;1,96]	0,151	1,606	[0,84;3,06]
Type d'infection: IN Vs. IC+ IAS	0,882	1,069	[0,44;2,57]	0,377	1,402	[0,66;2,96]
Présence de comorbidités Vs. absence de comorbidités	0,545	1,280	[0,57;2,84]	0,397	0,751	[0,38;1,45]
Maladies cardiovasculaires	0,361	1,463	[0,64;3,30]	0,859	1,069	[0,51;2,24]
<b>Maladies rénales modérées à sévères</b>	<b>0,042</b>	<b>0,411</b>	<b>[0,21;0,89]</b>	<b>0,016</b>	<b>2,654</b>	<b>[1,19;5,87]</b>
Maladies cérébrovasculaires	0,151	0,530	[0,22;1,26]	0,158	0,582	[0,27;1,23]
Sécrétions des voies respiratoires inférieures /Urine	0,415	0,656	[0,23;1,80]	0,086	0,467	[0,19;1,11]
Sang/Urine	0,082	0,253	[0,05;1,18]	0,031	0,311	[0,10;0,89]
Peaux et tissus mous/Urine	0,104	1,913	[0,87;4,17]	0,815	0,918	[0,44;1,88]
Site opératoire/Urine	0,652	0,721	[0,17;2,98]	0,227	0,449	[0,16;1,54]

\* Non-testés considérés sensibles

\*\* Non-testés considérés résistants

**En gras : Résultats significatifs avec l'analyse de sensibilité**

**Tableau s. Analyses de sensibilité/ régressions logistiques avec prise en compte des bactéries non-testés des entérobactérales non- *E. coli* à la gentamicine**

Variables indépendantes	Sensibles*			Résistants **		
	P-value	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>	P-value	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>
Patients âgés >69 ans par rapport à ceux <69 ans	0,317	1,473	[0,68;3,14]	0,147	1,599	[0,84;3,01]
Sexe H/F	0,889	1,052	[0,51;2,14]	0,765	1,096	[0,60;2,00]
Patients chirurgicaux comparés aux patients médicaux	0,241	1,703	[0,70;4,14]	0,023	2,295	[1,11;4,70]
Admission à l'hôpital au cours des 90 derniers jours	0,062	2,046	[0,96;4,34]	0,277	1,423	[0,75;2,68]
Maladies cardiovasculaires	0,274	1,624	[0,68;3,87]	0,184	1,656	[0,78;3,48]
Maladies cérébrovasculaires	0,032	0,294	[0,09;0,90]	0,040	0,422	[0,18;0,96]
Sécrétions des voies respiratoires inférieures /Urine	0,382	0,576	[0,16;1,98]	0,253	0,541	[0,18;1,55]
Sang/Urine	0,106	0,177	[0,02;1,44]	0,320	0,542	[0,16;1,81]
<b>Peaux et tissus mous/Urine</b>	<b>0,040</b>	<b>0,522</b>	<b>[0,38;0,99]</b>	<b>0,016</b>	<b>2,533</b>	<b>[1,18;5,41]</b>
Site opératoire/Urine	0,644	0,713	[0,17;2,98]	0,754	0,825	[0,24;2,73]

\* Non-testés considérés sensibles

\*\* Non-testés considérés résistants

**En gras : Résultats significatifs avec l'analyse de sensibilité**

**Tableau t. Analyses de sensibilité/ régressions logistiques avec prise en compte des bactéries non-testés des entérobactérales non- *E. coli* au céfotaxime et à la ciprofloxacine**

Variables indépendantes	Sensibles*			Résistants **		
	P-value	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>	P-value	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>
Patients âgés >69 ans par rapport à ceux <69 ans	0,199	1,908	[0,71;5,11]	0,195	0,665	[0,35;1,23]
Sexe H/F	0,189	0,533	[0,20;1,36]	0,359	0,759	[0,42;1,36]
Transfert aux unités de soins intensifs avant la croissance bactérienne	0,666	0,653	[0,09;4,51]	0,466	0,647	[0,20;2,09]
Présence d'un cathéter veineux central avant la croissance bactérienne	0,220	4,761	[0,39;13,45]	0,350	2,482	[0,36;16,63]
Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie	0,837	1,232	[0,16;9,04]	0,025	4,032	[1,18;13,60]
Patients chirurgicaux comparés aux patients médicaux	0,479	0,664	[0,21;2,06]	0,119	1,702	[0,87;3,32]
Type d'infection: IN Vs. IC+ IAS	0,766	1,226	[0,32;4,68]	0,691	1,207	[0,47;3,04]
Maladies cardiovasculaires	0,597	1,319	[0,47;3,68]	0,961	0,981	[0,44;2,16]
<b>Maladies rénales modérées à sévères</b>	<b>0,050</b>	<b>0,118</b>	<b>[0,11;0,99]</b>	<b>0,025</b>	<b>3,886</b>	<b>[2,27;7,80]</b>
BPCO	0,291	2,650	[0,43;16,19]	0,468	1,831	[0,35;9,38]
<b>Présence de plus d'une comorbidité/ présence d'une comorbidité au maximum</b>	<b>0,027</b>	<b>0,442</b>	<b>[0,21;0,91]</b>	<b>0,002</b>	<b>3,474</b>	<b>[1,55;13,90]</b>
Sécrétions des voies respiratoires inférieures /Urine	0,833	0,867	[0,23;3,25]	0,737	0,856	[0,34;2,12]
Sang/Urine	1,000			0,265	0,542	[0,18;1,59]
Peaux et tissus mous/Urine	0,337	1,713	[0,57;5,14]	0,589	0,803	[0,36;1,77]
Site opératoire/Urine	0,705	1,436	[0,22;9,39]	0,771	1,187	[0,37;3,77]

\* Non-testés considérés sensibles  
\*\* Non-testés considérés résistants  
**En gras : Résultats significatifs avec l'analyse de sensibilité**

**Annexe 7. Analyse bivariée des caractéristiques des patients porteurs des bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes**



<b>Tableau u. Analyse bivariée des caractéristiques des patients porteurs des bacilles à Gram négatif résistants à l'imipénème/méropénème</b>					
		Sensibles 1044 (88,6 %)	Résistants 95 (8,1 %)	P-value	Non testés 39 (3,3 %)
<b>Sexe</b>					
	Hommes	572	497 (86,9 %)	0,055	20(3,5%)
	Femmes	606	547 (90,3 %)		40 (6,6 %)
<b>Age</b>					
	Age médian <69 ans	606	536 (88,4 %)	0,297	26(4,3%)
	Age médian >69 ans	572	508 (88,8 %)		51 (8,9 %)
<b>Transfert aux unités de soins intensifs avant la découverte de la bactérie</b>					
	Non	1047	950 (90,7 %)	<0,001	36(3,4%)
	Oui	131	94 (71,8 %)		61 (5,8 %)
<b>Présence d'un cathéter veineux central avant la découverte de la bactérie</b>					
	Non	1159	1028 (88,7%)	0,236	39(3,4%)
	Oui	19	16 (84,2%)		92 (7,9 %)
<b>Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie</b>					
	Non	1092	982 (89,9%)	<0,001	35(3,2%)
	Oui	86	62 (72,1%)		75 (6,9 %)
<b>Type de patient</b>					
	Médical	837	759 (90,7%)	<0,001	16(1,9%)
	Chirurgical	341	285 (83,6%)		62 (7,4 %)
<b>Type d'infection</b>					
	IC/IAS	875	807 (92,2%)	<0,001	24(2,7%)
	IN	303	237 (78,2%)		44 (5 %)
	Admission antérieure à l'hôpital Non	763	680 (89,1%)	0,425	25(3,3%)
	Admission antérieure à l'hôpital Oui	415	364 (87,7%)		58 (7,6 %)
<b>Comorbidités</b>					
	Diabète sucré Non	795	705 (88,7%)	0,509	29(3,6%)
	Diabète sucré Oui	383	339 (88,5%)		61 (7,7 %)
	Maladies cardiovasculaires Non	960	847 (88,2%)	0,778	37(3,9%)
	Maladies cardiovasculaires Oui	218	197 (90,4%)		76 (7,9 %)

Hématologie-Oncologie Non	960	854 (89 %)	76 (7,9 %)	0,664	30 (3,1 %)
Hématologie-Oncologie Oui	218	190 (87,2 %)	19 (8,7 %)		9 (4,1 %)
Maladies rénales modérées à sévères Non	1046	928 (88,7 %)	81 (7,7 %)	0,287	37 (3,5 %)
Maladies rénales modérées à sévères Oui	132	116 (87,9 %)	14 (10,6 %)		2 (1,5 %)
Maladies hépatiques modérées à sévères Non	1161	1030 (88,7 %)	92 (7,9 %)	0,162	39 (3,4 %)
Maladies hépatiques modérées à sévères Oui	17	14 (82,4 %)	3 (17,6 %)		0
Bronchopneumopathie chronique obstructive Non	1113	995 (89,4 %)	83 (7,5 %)	0,001	35 (3,1 %)
Bronchopneumopathie chronique obstructive Oui	65	49 (75,4 %)	12 (18,5 %)		4 (6,2 %)
Maladies cérébrovasculaires Non	969	852 (87,9 %)	81 (8,4 %)	0,376	36 (3,7 %)
Maladies cérébrovasculaires Oui	209	192 (91,9 %)	14 (6,7 %)		3 (1,4 %)
Pas de comorbidités	823	376 (88,7 %)	29 (6,8 %)	0,285	19 (4,5 %)
Présence de comorbidités	355	668 (88,6 %)	66 (8,8 %)		20 (2,7 %)
Présence d'une comorbidité au maximum	823	732 (88,9 %)	59 (7,2 %)	0,105	32 (3,9 %)
Présence de plus d'une comorbidité	355	312 (87,9 %)	36 (10,1 %)		7 (2 %)
Site de prélèvement					
Urine Non	473	390 (82,5 %)	71 (15 %)	<0,001	12 (2,5 %)
Urine Oui	705	654 (92,8 %)	24 (3,4 %)		27 (3,8 %)
Sécrétions des voies respiratoires inférieures Non	1052	956 (90,9 %)	60 (5,7 %)	<0,001	36 (3,4 %)
Sécrétions des voies respiratoires inférieures Oui	126	88 (69,8 %)	35 (27,8 %)		3 (2,4 %)
Sang Non	1078	957 (88,8 %)	84 (7,8 %)	0,280	37 (3,4 %)
Sang Oui	100	87 (87 %)	11 (11 %)		2 (2 %)
Peau et tissus mous Non	1040	917 (88,2 %)	86 (8,3 %)	0,439	37 (3,6 %)
Peau et tissus mous Oui	138	127 (92 %)	9 (6,5 %)		2 (1,4 %)
Site opératoire Non	1126	1004 (89,2 %)	87 (7,7 %)	0,033	35 (3,1 %)
Site opératoire Oui	52	40 (76,9 %)	8 (15,4 %)		4 (7,7 %)

<b>Tableau v. Analyse bivariée des caractéristiques des patients porteurs des entérobactérales résistants à l'imipénème/méropénème</b>					
		Sensibles 929 (93,5%)	Résistants 31 (3,1 %)	P-value	Non testés 34 (3,4 %)
<b>Sexe</b>					
Hommes	465	429 (92,3 %)	18 (3,9 %)	0,192	18 (3,9 %)
Femmes	529	500 (94,5 %)	13 (2,5 %)		16 (3 %)
<b>Age</b>					
Age médian <69 ans	513	478 (93,2 %)	13 (2,5 %)	0,297	22 (4,3 %)
Age médian >69 ans	481	451 (93,8 %)	18 (3,7 %)		12 (2,5 %)
<b>Transfert aux unités de soins intensifs avant la découverte de la bactérie</b>					
Non	907	850 (93,7 %)	25 (2,8 %)	0,036	32 (3,5 %)
Oui	87	79 (90,8 %)	6 (6,9 %)		2 (2,3 %)
<b>Présence d'un cathéter veineux central avant la découverte de la bactérie</b>					
Non	978	914 (93,5 %)	30 (3,1 %)	0,491	34 (3,5 %)
Oui	16	15 (93,8 %)	1 (6,3 %)		0
<b>Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie</b>					
Non	932	873 (93,7 %)	29 (3,1 %)	0,922	30 (3,2 %)
Oui	62	56 (90,3 %)	2 (3,2 %)		4 (6,5 %)
<b>Type de patient</b>					
Médical	701	672 (95,9 %)	15 (2,1 %)	0,004	14 (2 %)
Chirurgical	293	257 (87,7 %)	16 (5,5 %)		20 (6,8 %)
<b>Type d'infection</b>					
IC/IAS	767	725 (94,5 %)	21 (2,7 %)	0,175	21 (2,7 %)
IN	227	204 (89,9 %)	10 (4,4 %)		13 (5,7 %)
<b>Admission antérieure à l'hôpital Non</b>					
	647	606 (93,7 %)	18 (2,8 %)	0,411	23 (3,6 %)



Admission antérieure à l'hôpital Oui	347	323 (93,1 %)	13 (3,7 %)		11 (3,2 %)
<b>Comorbidités</b>					
Diabète sucré Non	688	640 (93 %)	19 (2,8 %)	0,370	29 (4,2 %)
Diabète sucré Oui	306	289 (94,4 %)	12 (3,9 %)		5 (1,6 %)
Maladies cardiovasculaires Non	813	752 (92,5 %)	28 (3,4 %)	0,188	33 (4,1 %)
Maladies cardiovasculaires Oui	181	177 (97,8 %)	3 (1,7 %)		1 (0,6 %)
Hématologie-Oncologie Non	813	763 (93,8 %)	24 (3 %)	0,502	26(3,2 %)
Hématologie-Oncologie Oui	181	166 (91,7 %)	7 (3,9 %)		8(4,4 %)
Maladies rénales modérées à sévères Non	889	829 (93,3 %)	28 (3,1 %)	0,847	32(3,6 %)
Maladies rénales modérées à sévères Oui	105	100 (95,2 %)	3 (2,9 %)		2(1,9 %)
Maladies hépatiques modérées à sévères Non	984	919 (93,4 %)	31 (3,2 %)	0,561	34(3,5 %)
Maladies hépatiques modérées à sévères Oui	10	10 (100 %)	0		0
Bronchopneumopathie chronique obstructive Non	950	889 (93,6 %)	29 (3,1 %)	0,566	32(3,4 %)
Bronchopneumopathie chronique obstructive Oui	44	40 (90,9 %)	2 (4,5 %)		2(4,5 %)
Maladies cérébrovasculaires Non	817	758 (92,8 %)	27 (3,3 %)	0,435	32(3,9 %)
Maladies cérébrovasculaires Oui	177	171 (96,6 %)	4 (2,3 %)		2(1,1 %)
Pas de comorbidités	375	347 (92,5 %)	9 (2,4 %)	0,345	19(5,1 %)
Présence de comorbidités	619	582 (94 %)	22 (3,6 %)		15(2,4 %)
Présence d'une comorbidité au maximum	710	656 (92,4 %)	24 (3,4 %)	0,412	30(4,2 %)
Présence de plus d'une comorbidité	284	273 (96,1 %)	7 (2,5 %)		4(1,4 %)
<b>Site de prélèvement</b>					
Urine Non	328	300 (91,5 %)	19 (5,8 %)	0,001	9(2,7 %)
Urine Oui	666	629 (94,4 %)	12 (1,8 %)		25(3,8 %)
Sécrétions des voies respiratoires inférieures Non	927	869 (93,7 %)	25 (2,7 %)	0,005	33(3,6 %)
Sécrétions des voies respiratoires inférieures Oui	67	60 (89,6 %)	6 (9 %)		1(1,5 %)
Sang Non	920	862 (93,7 %)	26 (2,8 %)	0,064	32(3,5 %)
Sang Oui	74	67 (90,5 %)	5 (6,8 %)		2(2,7 %)
Peau et tissus mous Non	895	835 (93,3 %)	28 (3,1 %)	0,936	32(3,6 %)
Peau et tissus mous Oui	99	94 (94,9 %)	3 (3 %)		2(2 %)
Site opératoire Non	951	862 (93,8 %)	28 (2,9 %)	0,119	31(3,3 %)
Site opératoire Oui	43	37 (86 % )	3 (7 %)		3(7 %)



**Annexe 8. Analyses de sensibilité/ régressions logistiques avec prise en compte des bactéries non-testés des bacilles à Gram négatif aux carbapénèmes**

**Tableau x. Analyses de sensibilité/ régressions logistiques avec prise en compte des bactéries non-testés des bacilles à Gram négatif aux carbapénèmes**

Variables indépendantes	Sensibles*			Résistants **		
	P-value	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>	P-value	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>
Patients âgés >69 ans par rapport à ceux <69 ans	0,146	1,426	[0,88;2,30]	0,890	1,029	[0,69;1,53]
Sexe H/F	0,979	0,994	[0,62;1,58]	0,714	0,930	[0,63;1,37]
<b>Patients chirurgicaux comparés aux patients médicaux</b>	<b>0,020</b>	<b>0,457</b>	<b>[0,23;0,63]</b>	<b>0,050</b>	<b>1,537</b>	<b>[1,00;2,36]</b>
Transfert aux unités de soins intensifs avant la croissance bactérienne	0,020	2,040	[1,11;3,72]	0,142	1,501	[0,87;2,58]
<b>Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie</b>	<b>0,045</b>	<b>0,993</b>	<b>[0,01;0,91]</b>	<b>0,032</b>	<b>1,926</b>	<b>[1,05;3,50]</b>
Type d'infection: IN Vs. IC+IAS	0,079	1,663	[0,94;2,93]	0,118	1,432	[0,91;2,24]
Présence de plus d'une comorbidité/ présence d'une comorbidité au maximum	0,671	1,121	[0,66;1,89]	0,969	0,991	[0,62;1,57]
Maladies hépatiques modérées à sévères	0,187	0,526	[0,201;3,6]	0,417	1,731	[0,46;6,51]
BPCO	0,406	1,421	[0,62;3,25]	0,054	1,981	[0,98;3,96]
Maladies cérébrovasculaires	0,235	0,661	[0,33;1,30]	0,080	0,582	[0,31;1,06]
<b>Sécrétions des voies respiratoires inférieures /Urine</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,852</b>	<b>[0,61;0,98]</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,707</b>	<b>[2,15;6,37]</b>
Sang/Urine	0,008	2,857	[1,30;6,24]	0,200	1,555	[0,79;3,05]
Peaux et tissus mous/Urine	0,061	2,176	[0,96;4,91]	0,789	1,100	[0,54;2,21]
<b>Site opératoire/Urine</b>	<b>0,002</b>	<b>0,600</b>	<b>[0,21;0,73]</b>	<b>0,044</b>	<b>2,234</b>	<b>[1,02;4,89]</b>

\* Non-testés considérés sensibles  
\*\* Non-testés considérés résistants  
**En gras : Résultats significatifs avec l'analyse de sensibilité**

**Tableau y. Analyses de sensibilité/ régressions logistiques avec prise en compte des bactéries non-testés des entérobactérales aux carbapénèmes**

Variables indépendantes	Sensibles*			Résistants **		
	P-value	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>	P-value	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>
Patients âgés >69 ans par rapport à ceux <69 ans	0,038	2,309	[1,04;5,08]	0,537	1,183	[0,69;2,02]
Sexe H/F	0,792	0,902	[0,42;1,94]	0,334	0,772	[0,45;1,30]
Transfert aux unités de soins intensifs avant la croissance bactérienne	0,373	1,669	[0,54;5,14]	0,812	0,895	[0,35;2,23]
<b>Patients chirurgicaux comparés aux patients médicaux</b>	<b>0,034</b>	<b>0,459</b>	<b>[0,70;0,93]</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,079</b>	<b>[1,75;5,39]</b>
Type d'infection: IN Vs. IC+IAS	0,666	1,200	[0,52;2,74]	0,576	1,176	[0,66;2,07]
Présence de plus d'une comorbidité/ présence d'une comorbidité au maximum	0,970	0,981	[0,36;2,65]	0,688	0,853	[0,39;1,84]
Maladies cardiovasculaires	0,141	0,370	[0,09;1,39]	0,034	0,302	[0,10;0,91]
Maladies cérébrovasculaires	0,266	0,510	[0,15;1,66]	0,064	0,406	[0,15;1,05]
Sécrétions des voies respiratoires inférieures /Urine	0,008	4,691	[1,50;14,63]	0,187	1,894	[0,73;4,89]
Sang/Urine	0,016	3,929	[1,29;11,94]	0,335	1,545	[0,63;3,73]
Peaux et tissus mous/Urine	0,402	1,757	[0,47;6,57]	0,553	0,741	[0,27;1,99]
Site opératoire/Urine	0,314	2,273	[0,46;11,23]	0,641	1,263	[0,46;3,43]

\* Non-testés considérés sensibles

\*\* Non-testés considérés résistants

**En gras : Résultats significatifs avec l'analyse de sensibilité**

**Tableau z. Analyses de sensibilité/ régressions logistiques avec prise en compte des bactéries non-testés des bacilles à Gram négatif non fermentants aux carbapénèmes**

Variables indépendantes	Sensibles*			Résistants **		
	P-value	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>	P-value	OR <sub>a</sub>	IC <sub>95%</sub>
Patients âgés >69 ans par rapport à ceux <69 ans	0,241	1,656	[0,71;3,84]	0,759	0,887	[0,41;1,91]
Sexe H/F	0,269	1,533	[0,71;3,27]	0,285	1,487	[0,71;3,07]
Transfert aux unités de soins intensifs avant la croissance bactérienne	0,345	1,624	[0,59;4,44]	0,225	1,820	[0,69;4,78]
<b>Pose d'une sonde urinaire avant la découverte de la bactérie</b>	<b>0,011</b>	<b>0,262</b>	<b>[0,47;0,77]</b>	<b>0,037</b>	<b>3,733</b>	<b>[1,08;12,86]</b>
Type d'infection: IN Vs. IC+IAS	0,138	2,074	[0,79;5,44]	0,204	1,802	[0,72;4,46]
Présence de plus d'une comorbidité/ présence d'une comorbidité au maximum	<b>0,010</b>	<b>0,707</b>	<b>[0,07;0,36]</b>	<b>0,038</b>	<b>2,593</b>	<b>[1,05;6,37]</b>
Diabète sucré	0,187	0,526	[0,20;1,36]	0,185	0,573	[0,25;1,30]
BPCO	0,766	0,836	[0,25;2,71]	0,761	1,192	[0,38;3,68]
Sécrétions des voies respiratoires inférieures /Urine	0,554	1,373	[0,48;3,92]	0,978	1,014	[0,37;2,74]
Sang/Urine	0,100	3,329	[0,08;1,23]	0,033	0,251	[0,07;0,89]
Peaux et tissus mous/Urine	0,215	0,459	[0,13;1,57]	0,067	0,325	[0,09;1,08]
Site opératoire/Urine	0,292	2,525	[0,45;14,12]	0,326	2,314	[0,43;12,33]

\* Non-testés considérés sensibles

\*\* Non-testés considérés résistants

**En gras : Résultats significatifs avec l'analyse de sensibilité**

