



## Résistance bactérienne : états des lieux au Maroc

## Bacterial resistance : state of play in Morocco

### المقاومة الجرثومية : الوضعية الراهنة في المغرب

S. Serragui, S. Derraji, F. Mahassine, Y. Cherrah

#### الملخص :

في المغرب، على الرغم من أهمية الموضوع، لم تجر أية دراسات على المستوى الوطني، على مشكلة مقاومة الجراثيم للمضادات الحيوية. على مستوى المستشفى، قد أظهرت نتائج بعض الدراسات أن استخدام أموكسيسيلين وحدها أو بالاشتراك مع حمض الكلافولانيك لعلاج التهابات المسالك البولية أن معدل مقاومة كولاي ما بين 50 و 70 % في المدينة، يعتبر نمو المقاومة للمضادات الحيوية لهذا الكائن في التهابات المجتمع أيضا مثيرة للقلق و تظل معدلات المقاومة عالية جدا..

أسباب هذه المقاومة كثيرة ولكن المحدد الرئيسي هو الاستخدام المفرط و / أو غير المناسب للمضادات الحيوية. لقد أظهرت الدراسات أن المضادات الحيوية تبتلع أكثر من 25 % من إجمالي استهلاك الأدوية في المستشفيات المغربية. بالإضافة إلى ذلك، في مدنتنا، هناك أيضا إفراط في الوصفات الطبية من المضادات الحيوية. بيعها في الصيدليات بدون وصفات طبية أو تشخيص قد يفسر سوء استخدام هذه الأدوية وزيادة التطبيب الذاتي. هذه العادات السيئة في وصف المضادات الحيوية، وزيادة الاستهلاك تنتج أنماط للمقاومة مغايرة لأنواع البكتيرية وظهور البكتيريا المتعددة المقاومة للأدوية.

لقد حان الوقت أن جميع الأطراف المعنية على بيئة من خطورة هذه المشكلة. ينبغي اعتماد سياسة مراقبة وإدارة هذه المقاومة البكتيرية.

**الكلمات الرئيسية :** البكتيريا - المضادات الحيوية - المقاومة.

#### Résumé :

Au Maroc, malgré l'importance du sujet, aucune étude n'a été réalisée à l'échelle nationale sur l'ampleur du problème de la résistance bactérienne aux antibiotiques. En milieu hospitalier, les résultats de quelques études ont montré que l'utilisation de l'amoxicilline seule ou en association avec l'acide clavulanique pour le traitement des infections urinaires présentaient un taux de résistance d'E.Coli compris entre 50 et 70%. En ville, la croissance de l'antibiorésistance de ce germe lors des infections communautaires est considérée aussi comme un phénomène inquiétant puisque les taux de résistance restent très élevés.

Les causes de cette résistance sont multiples mais le déterminant majeur est l'utilisation excessive et/ou inappropriée des antibiotiques. Des enquêtes ont montré que les antibiotiques englobent plus de 25% de la consommation globale en médicament des hôpitaux marocains. En plus, dans nos villes, il y a aussi un abus dans la prescription de l'antibiothérapie. Leur vente en automédication dans les officines favorise aussi l'utilisation abusive de ces médicaments et l'augmentation du taux de résistance. De ces mauvaises habitudes en matière de prescription et de l'augmentation de la consommation antibiotique découlent une modification des profils de résistance des espèces bactériennes et l'émergence des bactéries multirésistantes.

Il est grand temps que toutes les instances concernées prennent conscience de la gravité de ce problème. Une politique de surveillance et de gestion de cette résistance bactérienne doit être adoptée.

**Mots clés :** Bactéries - Antibiotiques - Résistance

#### Abstract :

In Morocco, despite the importance of the subject, no studies concerning the magnitude of the problem of bacterial resistance to antibiotics have been conducted nationally. In hospitals, the results of some studies have shown that the use of amoxicillin alone or in combination with clavulanic acid for the treatment of urinary tract infections showed a resistance rate of E. Coli that goes from 50 to 70%. In the city, the growth of antibiotic resistance of this organism in community infections is also considered a disturbing phenomenon since resistance rates remain very high.

There are many reasons for this resistance but the major determinant one is the excessive and / or inappropriate use of antibiotics. Surveys have shown that antibiotics engulf more than 25% of the total drug consumption in Moroccan hospitals. In addition, in our cities, there is also an abuse in the prescription of antibiotics. Their counter in pharmacies without prescriptions or diagnosis may explain the misuse of these drugs and the increase of self-medication. From these bad habits in prescribing and increasing antibiotic consumption result the change of the resistance patterns of bacterial species and the emergence of multidrug-resistant bacteria.

It is high time that all concerned are aware of the seriousness of this problem. Policy monitoring and management of this bacterial resistance should be adopted.

**Keywords :** Bacteria - Antibiotics - Resistance

**Tiré à part :** S. Serragui : Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie Faculté de Médecine et de Pharmacie CHU de Rabat-Salé. Maroc  
Email : samiraserragui@gmail.com

## Introduction

La résistance aux antibiotiques suscite peu d'intérêt face aux espoirs générés par de grands progrès pharmaceutiques. Ce n'est que depuis quelques années, que l'on assiste à une prise de conscience progressive et générale des répercussions de cette résistance. Cette préoccupation ne réside pas tant dans l'apparition de bactéries résistantes, mais plutôt dans l'extrême rapidité et l'importance de cette apparition.

Aujourd'hui, l'évolution de la résistance bactérienne acquise aux antibiotiques se concrétise par des taux élevés de multirésistance de certaines espèces bactériennes qui étaient sensibles à l'origine, espèces plutôt impliquées dans les infections acquises à l'hôpital comme *Staphylococcus aureus* mais aussi espèces bactériennes plutôt responsables d'infections communautaires comme *Streptococcus pneumoniae* [1]. La progression de cette multirésistance risque de conduire à une augmentation de la létalité de certaines infections bactériennes et représente donc une menace réelle pour l'avenir.

En effet, après la publication de son premier rapport, en avril 2014 sur la résistance bactérienne, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) s'alarme d'une « grave menace pour la santé publique » pointant l'inefficacité d'antibiotiques contre certaines bactéries. Selon l'organisme, celle-ci « n'est plus une prévision, mais bien une réalité dans chaque région du monde » [2].

Le rapport fait état de lacunes majeures dans le suivi de la résistance aux antibiotiques dans la région africaine de l'OMS, le Maroc en fait partie. Bien qu'il ne soit pas possible d'évaluer la véritable ampleur du problème, compte tenu du manque de données, celles dont on dispose sont inquiétantes. Pour avoir une vision globale sur cette problématique, un état des lieux s'impose et cela en se basant sur les résultats des études qui ont été menées dans les différentes villes du royaume.

## Etat des lieux

Globalement, la perte d'activité touche des classes d'antibiotiques très variées et très différentes, mais on peut néanmoins faire état d'une famille particulièrement touchée, les bêta-lactamines. Ce problème est d'autant plus inquiétant qu'au Maroc, l'amoxicilline est parmi les antibiotiques les plus prescrits, tant en ville qu'à l'hôpital malgré le développement de nombreuses résistances.

### - En milieu hospitalier :

Les études réalisées dans différents hôpitaux du royaume sur le traitement des infections urinaires à *E. Coli* par l'amoxicilline soit seule soit en association avec l'acide clavulanique, ont montré que le taux de résistance de ce germe est entre 50 et 70%. Ainsi, en 2005, à l'hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat, le pourcentage de résistance d'*E.coli* à l'amoxicilline + acide clavulanique était de 50% [3] par contre il était de 60% à l'hôpital universitaire Cheikh Zayd de Rabat entre 2005 - 2007 [4]. Une autre étude réalisée à l'hôpital militaire de Marrakech entre 2009 et 2010 a révélé que, chez les nourrissons, le taux de résistance de ce germe était de 69% à l'amoxicilline seule et de 55% pour cet antibiotique en association avec l'acide clavulanique [5]. Ce pourcentage était de 67% au CHU de Fès pour l'association amoxicilline / acide clavulanique [6].

### - En ville :

La croissance de l'antibiorésistance d'*E.Coli* lors des infections communautaires est un phénomène inquiétant. Les résultats de l'étude faite à El Jadida par Nadmia et al montre que le % de résistance de ce germe à l'amoxicilline est de 61% [7].

Afin de pouvoir émettre des conclusions sur l'état actuel de la résistance bactérienne aux antibiotiques dans notre pays, il faudrait avoir un échantillon statistiquement valable. Malgré le nombre faible des échantillons des études citées précédemment, le taux de résistance trouvés reste élevé. En effet, si on compare la situation de la sensibilité d'E.Coli dans notre pays et celle des pays développés, le constat est contrasté. Les résultats publiés par les réseaux de surveillance de la sensibilité aux antibiotiques en Europe (ECO\*SENS, SENTRY-Europe, ESGAR) ou en Amérique du Nord (The Surveillance Network) sont superposables : Pour *Escherichia coli* le taux de résistance à l'ampicilline varie de 25 à 35%, de 2 à 10% pour l'association aminopénicilline-inhibiteur de bêtalactamase.

### Causes de la résistance aux antibiotiques

Les causes de ce phénomène sont multiples mais le déterminant majeur est l'utilisation excessive et/ou inappropriée des antibiotiques. En effet, le rôle de l'exposition aux antibiotiques dans l'émergence de la multirésistance des bactéries est largement rapporté dans la littérature [8-9].

#### - Prescription inappropriée des antibiotiques (Mésusage des antibiotiques) :

En milieu hospitalier, la plupart des malades atteints d'infections sont admis à l'hôpital par le biais des urgences où les prescriptions sont multiples et changeantes, souvent par des médecins jeunes et moins expérimentés et par conséquent sont les plus sujets aux prescriptions inappropriées. Parmi ces dernières, on cite les mauvaises indications, l'inadéquation en posologie, en mode d'administration et en durée du traitement. Des enquêtes ont montré que les antibiotiques englobent plus de 25% de la consommation globale en médicament des hôpitaux marocains [10-11]. C'est pour ces raisons qu'en

2009, le CHU Ibn Sina de Rabat-Salé a publié un guide d'antibiothérapie des infections communautaires de l'adulte et de l'enfant et d'antibioprophylaxie en chirurgie. Ce guide a pour rôle d'établir et de diffuser les règles de prescription et les modalités de dispensation des antibiotiques, surtout ceux à fort pouvoir de sélection comme les antibiotiques à large spectre. Il a également pour rôle d'élaborer des protocoles d'antibiothérapie et de définir les services cliniques et les situations où la réalisation de ces protocoles est prioritaire. Dans les villes marocaines, comme ailleurs il y a un abus dans la prescription de l'antibiothérapie [12]. En effet, concernant les angines, une étude menée en 2007 par le Centre Marocain de Pharmacovigilance au niveau de 271 cabinets de médecins généralistes du secteur privé représentant tout le Maroc, montre que 80 % des médecins prescrivaient systématiquement une antibiothérapie devant toute angine chez l'enfant. [13-14]. En 2008, une autre étude a été faite sur le taux de prescription dans 6 villes du royaume avec la visite de 114 officines. Sur 1768 ordonnances étudiées, 31,78% comptaient au moins 1 ATB [15]. Récemment, une étude pharmaco-épidémiologique a été réalisée sur le profil de la consommation des ATB au Maroc pour le traitement des infections broncho-pulmonaires et ORL. En étudiant la dispensation en officine, cette étude montre qu'entre 2003 et 2013, l'évolution annuelle moyenne de la consommation des ATB en privé est plus de 6,4% [16].

#### - Rôle du patient dans la sélection des résistances acquises :

Cédant à la facilité, parfois à l'ignorance, les marocains se jettent sur les antibiotiques à la moindre suspicion de grippe, ou d'état grippal. A cause de ce phénomène d'automédication, le citoyen marocain participe à l'apparition de la résistance bactérienne. Paradoxalement, la sous-utilisation par manque d'accès, posologie insuffisante ou par mauvaise observance,

semble jouer un rôle aussi important que la sur-utilisation. Un autre facteur peut aussi expliquer l'utilisation abusive de ces médicaments dans notre pays. Il s'agit de leur vente libre dans les officines sans ordonnances ni diagnostic. Ce phénomène n'est pas particulier à notre pays, mais il existe dans la majorité des pays en voie de développement. La vente libre de ces médicaments en pharmacie est à l'origine de l'augmentation du taux de résistance bactérienne. Un autre secteur contribue à l'apparition de bactéries résistantes transmissibles à l'homme via son alimentation. Il s'agit de l'agroalimentaire qui fait aussi un usage intensif d'antibiotiques. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, plus de la moitié des antibiotiques produits dans le monde sont destinés aux animaux d'élevage, pour les soigner, prévenir une infection ou favoriser leur croissance [17-18-19]. Les prescriptions d'antibiotiques sont, donc, une cause majeure du développement de la résistance bactérienne. Des recommandations internationales ont été diffusées afin de promouvoir le bon usage des antibiotiques. Celles-ci privilégient une approche globale, associant de multiples interventions complémentaires visant à améliorer l'organisation des soins et à modifier le comportement des prescripteurs. Afin de surmonter ce problème, il est important de mieux connaître les perceptions, attitudes et connaissances des médecins.

#### **- Perceptions, attitudes et connaissances des médecins vis à vis du problème de la résistance bactérienne :**

Peu d'études se sont intéressées aux perceptions, attitudes et connaissances des médecins hospitaliers concernant la résistance bactérienne et les prescriptions antibiotiques. Une équipe française a étudié à l'aide d'un questionnaire les connaissances, attitudes et perceptions des médecins du CHU de Nice vis-à-vis des prescriptions antibiotiques et du problème de la résistance bactérienne.

Les résultats de cette étude montrent que l'utilisation large des antibiotiques, la prescription de molécules à large spectre ou de doses suboptimales d'antibiotiques sont les trois causes de la résistance le plus souvent identifiées. Les quatre mesures identifiées comme les plus utiles pour améliorer la prescription antibiotique sont : la mise à disposition de recommandations thérapeutiques, les sessions de formation, la disponibilité de l'avis d'un infectiologue et les audits avec retour d'information des prescriptions antibiotiques dans un service [20].

### **Résistance bactérienne et infections nosocomiales :**

De ces mauvaises habitudes en matière de prescription et de l'augmentation de la consommation antibiotique découlent une modification des profils de résistance des espèces bactériennes et l'émergence d'infections nosocomiales à bactéries multirésistantes (BMR). Les plus fréquentes sont les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM) et les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) [21-22]. Les infections nosocomiales représentent un véritable problème de santé publique en raison de la fréquence et de la gravité de ces infections, de leurs conséquences en termes de morbidité, et de mortalité, mais aussi par leur poids considérable en termes de consommation de soins, d'exams et de journées d'hospitalisation [23].

En France, selon le rapport de Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin), la prévalence des infections nosocomiales entre mai-juin 2012 était de 5,6% [24]. En Tunisie, une enquête de prévalence nationale faite en 2005 a révélé un taux de 9,03% [25].

Au Maroc, les études de prévalence et d'incidence de ces infections sont rarement publiées. De plus, il n'existe aucun

système de mesure qui permet d'objectiver l'importance du risque dans nos hôpitaux. Une première enquête nationale sur les infections nosocomiales a été menée en 1994 révèle un taux de prévalence de 14 %. Depuis, aucune autre étude n'a été réalisée à l'échelle nationale, alors que le problème de l'infection nosocomiale demeure un problème de santé publique important. En 2007, une étude a été réalisée au service de réanimation au CHU Hassan II de Fès, la prévalence est de 6,7% [26]. Une autre étude faite en 2010 au CHU Ibn Sina, la prévalence trouvée est de 10,3% [27].

## Conclusion

A la lumière de ces chiffres, une prise de conscience est indispensable et ce sont donc bien les habitudes des médecins et des foyers qu'il faut aujourd'hui changer et il est grand temps que toutes les instances concernées, et à leur tête les médecins, les pharmaciens et les patients, prennent conscience de la gravité du problème de la résistance.

S'inspirant des données de la littérature, une politique de surveillance et de gestion de la résistance bactérienne doit être basée sur 4 axes :

- La mise en place d'un observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne qui aura pour mission de :
  - Analyser, au sein des principales espèces bactériennes d'intérêt médical, des sous populations de souches selon leur niveau de sensibilité aux ATB ce qui va permettre d'établir et de réviser les valeurs critiques qui délimitent les trois catégories clinique : sensibles, intermédiaires,

résistantes. Ceci est possible en recueillant toutes les données qui proviennent des laboratoires hospitaliers, de ville et vétérinaires.

- Surveiller les bactéries multirésistantes et cela en terme de prévalence, d'incidence et de caractéristiques.
- Réaliser des études épidémiologiques autour de ce sujet
- Mettre en place un large programme de formation continue et universitaire doit être réalisé pour les professionnels de santé autour de cette problématique.

En effet, au cours du premier débat de santé publique organisé par l'Ecole Nationale de Santé Publique, le 24 Juin 2014, sous le thème résistance aux antimicrobiens : Ensemble, nous pouvons vaincre ce risque, les intervenants du ministère de la santé ont précisé que la création de ce réseau est en cours et qu'il fait partie du plan national 2012-2016.

- La création d'un réseau de surveillance de la consommation des antibiotiques qui aura pour rôle de suivre au niveau des établissements de santé leur consommation d'ATB ce qui va permettre de valoriser la réalisation de la surveillance des consommations d'antibiotiques et l'analyse des données dans un objectif d'amélioration de l'utilisation de ces médicaments

- Mener une grande campagne de sensibilisation auprès du grand public pour lutte contre la résistance bactérienne d'une part par des spots publicitaires à la télé, à la radio, sur internet ou dans la presse écrite et d'autre part par l'intégration de cette thématique dans les programmes scolaires.

## Références

- 1- Bingen E. Etat actuel de la résistance du pneumocoque en pédiatrie. *Revue française des laboratoires*, juin/juillet 2003 ; n° 354 :43 -48.
- 2-Antimicrobial resistance : Global report on surveillance OMS ; 2014.
- 3- Sekhsokh Y., Chadli M., El Hamzaoui S.A. Fréquence et sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées dans les urines. *Médecine et maladies infectieuses*. 2008; 38 : 324–327.
- 4-Tagajdid M.R., Boumhil L. , Iken M., Adnaoui M., Benouda A. Étude de la résistance des souches d'*Escherichia coli* isolées dans les urines aux fluoroquinolones et aux céphalosporines de troisième génération. *Médecine et maladies infectieuses*. 2010 ; 40 : 70–73.
- 5-Arsalane L., Zouhair S., Lahlou I., Louzi L., Bouskraoui M. Infection urinaire du nourrisson (376 cas) dans un hôpital marocain (2009–2010) – fréquence étiologique et prévalence de la résistance. *Pathologie Biologie* 2012 ; 60 : e90–e91.
- 6- Thèse en Médecine 40/10, Quassimi L. Epidémiologie des infections nosocomiales en milieu de réanimation (A propos de 147 cas).
- 7- Nadmia H., Elotmani F., Talmi M., Zerouali K., Perrier-Gros-Claude J.D , Timinouni M. Profil de résistance aux antibiotiques des entérobactéries uropathogènes communautaires à El Jadida (Maroc). *Médecine et maladies infectieuses*. 2010 ; 40 : 303–305.
- 8- Guillemot D., Weber P., Leclercq R. Impact de l'exposition des populations sur le risque de résistance bactérienne. *Médecine et maladies infectieuses*. 2004 ; 34 : S 106-S 108.
- 9-Guillemot D. Approche pharmaco-épidémiologique de la résistance bactérienne aux antibiotiques. *Revue Française des Laboratoires* 2003 ; 354 : 53-55.
- 10-Benziane H., Karfo R., Siah S., Taoufik J. Analyse Pharmaceutique de la prescription des antibiotiques au service des brûlés et chirurgie plastique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Maroc. *Ann Burns Fire Disasters*. 2011 ; 24(3): 126–131.
- 11- Jroni I, Azzouzi A, Abouqal R. Prevalence of hospital acquired infection in a Moroccan university hospital. *American journal of infection control* 2007 ; 35 (6) : 412-12.
- 12- Bertrand X., Costa Y., Pina P. Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques dans les bactériémies : données de l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA) 1998–2003. *Médecine et maladies infectieuses*. 2005 ; 35 : 329–334.
- 13- Bulletin d'information de pharmacovigilance. 2008 ; 5(7).
- 14- Bourrousa M., Draiss G., Amineb M., Abouzoubaira A., Bouskraoui M. Enquête sur la prise en charge de l'otite moyenne aiguë chez l'enfant de moins de dix ans par les médecins généralistes. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2011 ; 24 : 8—12.
- 15- Thèse en médecine 69/2008. Naji W. Prescription des antibiotiques au Maroc : Enquête nationale en officine. Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat.
- 16- Belaiche A., info santé 2014 ; 2 : 14-32.
- 17- La lettre de l'Institut de veille sanitaire Prévalence, 2004 ; 11 : 1-7.
- 18- Aubry-Damon H, Andreumont A., Liénard M., Delzescaux D. Résistance aux antibiotiques des bactéries commensales isolées chez les éleveurs de porcs. France 2001. Rapport Institut de Veille Sanitaire, Juin 2004.
- 19-Carlet J., Rambaud C., Pulcini C. Alliance contre les bactéries multirésistantes : sauvons les antibiotiques *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2012 ; 31 : 704–708.
- 20 Naqvi A., Pulcini C. Résistance bactérienne et prescription antibiotique : perceptions, attitudes et connaissances des médecins hospitaliers. *Médecine et maladies infectieuses*. 2010 ; 40 : 625–631.

- 21- El Hamzaoui S., Benouda A., Allali F., Abouqual R., Elouennass M. Sensibilité aux antibiotiques des souches de *Staphylocoques aureus* isolées dans deux hôpitaux universitaires à Rabat, Maroc. *Médecine et maladies infectieuses*. 2009 ; 39 : 891–895.
- 22- Rebiahi S.A., Abdelouahid D.E, Rahmounb M., Abdelali S., Azzaoui H. Emergence of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* identified in the Tlemcen university hospital (North-West Algeria). *Médecine et maladies infectieuses*. 2011 ; 41 : 646–65.
- 23-Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012. Résultats. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 181 p.
- 24-Fki H., Yaïch S., Jdidi J., Karray A., Kassis M., Damak J. Epidémiologie des infections nosocomiales dans les hôpitaux Universitaires de Sfax : résultats de la première enquête nationale de Prévalence de l'infection nosocomiale. *Rev tun infectiol*, 2008 , vol 2, n°1, 22 – 31.
- 25- Carlet J., Jarlier V., Regnier B. La résistance aux antibiotiques à l'hôpital : une urgence. *Actualité et dossier en santé publique* 1998 ; 23 : 11-13.
- 26- El Rhazi K., Elfakir S., Berraho M., Tachfouti N., Serhier Z., Kanjaa C., Nejjari C. Prévalence et facteurs de risque des infections nosocomiales au CHU Hassan II de Fès (Maroc), *La Revue de Santé de la Méditerranée orientale*. 2007 ; Vol. 13, No 1.
- 27- Razine R, Azzouzi A, Barkat A, Mrabet M, Hassouni F, Oualine M, Fikri Benbrahim N , Abouqal R. Enquête de prévalence des infections nosocomiales au centre hospitalier universitaire Ibn Sina de Rabat, Maroc (janvier 2010). *International archives of medicine*. 2012; 5-26.