

SOMMAIRE

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	3
I. GENERALITES SUR LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	3
I.1- Définition	3
I.2- Support génétique de la résistance	3
I.3- Mécanismes de résistance	4
I.3.1- Résistance des entérobactéries aux bêtalactamines	6
I.3.1.1-Résistance naturelle aux bêta-lactamines	6
I.3.1.2-Résistances acquises aux bêta-lactamines	8
I.3.2-Résistances acquises ou phénotypes résistants	9
I.3.2.1-Phénotype pénicillinase de haut niveau ou pénicillinase acquise	9
I.3.2.2-Phénotype Pénicillinase résistant aux inhibiteurs	9
I.3.2.3-Phénotype bêta-lactamase à spectre étendu	9
I.3.2.4-Phénotype hyperoxy	10
I.3.2.5-Phénotype céphalosporinase de haut niveau	10
I.3.3- Résistance aux carbapénèmes	11
II. EPIDEMIOLOGIE DE LA RESISTANCE DES BACILLES GRAM NEGATIFS A ANTANANARIVO	11
III. JUSTIFICATION DE L'ETUDE	12

DEUXIEME PARTIE : NOTRE TRAVAIL	14
I- PATIENTS ET METHODES	14
I.1- Type et durée de l'étude	14
I.2- Cadre de l'étude	14
I.2.1- Mission du service dans l'hôpital	15
I.2.1.1- Activités de soins	15
I.2.1.2- Encadrement pédagogique	15
I.2.1.3- Activités de recherche	15
I.2.2- Effectifs du personnel	15
I.2.3- Nombre de chambres et de lits	16
I.2.4- Indicateurs d'utilisation du service	17
I.2.4.1- Pédiatrie générale	17
I.2.4.2- Pédiatrie nutritionnelle	17
I.2.5- Principales pathologies	17
I.3- Population étudiée	18
I.3.1-Critère d'inclusion	18
I.3.2-Critère de non inclusion	18
I.3.3-Instrument de mesure et paramètres recueillis	18
I.3.4-Déroulement de l'étude	19
I.4- Enquête bactériologique	20
I.4.1- Prélèvement par écouvillonnage rectal	20
I.4.2- Analyse bactériologique	21
I.5- Analyse statistique	21
I.6- Considérations éthiques	21

II- RESULTATS	21
II.1- Caractéristiques des patients inclus	21
II.1.1- Mode d'inclusion	21
II.1.2- Age et sexe des patients	22
II.1.3- Répartition des patients en fonction du portage de BGN résistants aux C3G	23
II.2-Analyse de facteurs de risque de portage à l'admission	24
II.2.1-Portage de BGN résistants aux C3G en fonction du sexe et des tranches d'âge	24
II.2.2-Originé du patient	25
II.2.3-Antécédents du patient	25
II.2.4-Motifs d'hospitalisation	27
II.3-Durée d'hospitalisation et évolution	27
II.4- Analyse des facteurs de risque de portage en cours d'hospitalisation	28
II.4.1-Prise en charge hospitalière	28
II.4.2-Mouvements dans le service et lieu de déplacement	30
II.4.3-Salle d'hospitalisation	31
II.5.Analyse des données bactériologiques	31
II.5.1.Espèces bactériennes isolées	31
II.5.2.Phénotype de résistance	32
TROISIEME PARTIE : DISCUSSIONS ET SUGGESTIONS	34
I.DISCUSSIONS	34
I.1- Limites de notre étude	34
I.2- Résumé des principaux résultats	34

I.2.1- Facteurs de risques d'acquisition de portage de BGN résistants aux C3G	34
I.2.1.1- Facteurs de risque à l'admission des patients	35
I.2.1.2. Facteurs de risque en cours d'hospitalisation	35
I.2.2- Espèces bactériennes isolées	36
I.2.3- Méthode d'analyse bactériologique	37
I.3- Portage de BGN producteurs de BLSE dans les autres pays	37
II.SUGGESTIONS	38
II.1- Réduction de la pression antibiotique	39
II.2- Réduction de la transmission croisée	39
II.3- Perspectives	40
CONCLUSION	42
ANNEXES	
BIBLIOGRAPHIE	

LISTE DES TABLEAUX

		Pages
Tableau I	Principales résistances naturelles aux antibiotiques	5
Tableau II	Résistances chromosomiques des bêta-lactamases	7
Tableau III	Effectif du personnel et leur répartition dans le service	15
Tableau IV	Nombre de chambres et de lits par unité	16
Tableau V	Répartition des enfants porteurs de BGN résistants aux C3G en fonction du sexe et des tranches d'âge	24
Tableau VI	Répartition des enfants porteurs de BGN résistants aux C3G en fonction de la provenance des patients	25
Tableau VII	Répartition des enfants porteurs de BGN résistants aux C3G en fonction des antécédents des patients	26
Tableau VIII	Répartition des enfants porteurs de BGN résistants aux en fonction des motifs d'hospitalisation	27
Tableau IX	Répartition des enfants porteurs de BGN résistants aux C3G en fonction de la durée d'hospitalisation et de l'évolution	28
Tableau X	Répartition des enfants porteurs de BGN résistants aux C3G en fonction de la prise en charge hospitalière	29
Tableau XI	Répartition des enfants porteurs de BGN résistants aux C3G en fonction de mouvements dans le service et le lieu de déplacement	30
Tableau XII	Répartition des enfants porteurs de BGN résistants aux C3G en fonction de la salle d'hospitalisation	31
Tableau XIII	Répartition des espèces bactériennes au cours du premier et du deuxième prélèvement	32

LISTE DES FIGURES

		Pages
Figure I	Service de pédiatrie du CHU.JRB	14
Figure II	Remplissage du questionnaire	19
Figure III	Ecouvillonnage rectal	20
Figure IV	Ensemencement sur le milieu de culture (gélose Drigalski+ceftriaxone 3mg/l)	20
Figure V	Identification du milieu de culture	20
Figure VI	Description des patients inclus	22
Figure VII	Répartition des sujets en fonction du portage de germes résistants aux C3G	23

LISTE DES ANNEXES

- Annexe 1 Fiche d'enquête des patients inclus.
- Annexe 2 Formulaire de consentement éclairé à l'attention des parents
ou tuteurs des patients inclus.
- Annexe 2 bis Fanekena an-tsitrapo handray anjara.
- Annexe 3 Autorisation du comité national d'éthique de Madagascar. **LISTE DES**

ABREVIATIONS ET SIGLES

BGN	Bacille Gram Négatif
BLSE	Bêta-Lactamase à Spectre Etendu
CDC	Center for Disease Control
CHU JRB	Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana
CRENI	Centre de Rééducation et d'Education Nutritionnelle Intensive
C1G	Céphalosporine de première génération
C2G	Céphalosporine de deuxième génération
C3G	Céphalosporine de troisième génération
C4G	Céphalosporine de quatrième génération
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CSB	Centre de Santé de Base
EBLSE	Entérobactéries productrices de Beta-Lactamase à Spectre Etendu
F	Féminin
IC	Intervalle de Confiance
IMC	Indice de Masse Corporelle
IPM	Institut Pasteur de Madagascar
l	litre
M	Masculin
mg	milligramme
OR	Odds ratio
PLP	Protéines de Liaison aux Pénicillines
RDC	Rez de chaussée
RR	Risque relatif
SDS	Salle de soin
GFAOP	Groupe Franco-africain de l'oncologie pédiatrique
RMEF	Réseau Mère Enfant de la Francophonie

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La résistance bactérienne aux antibiotiques est apparue très rapidement après leur introduction dans le traitement des maladies infectieuses. Elle est devenue un élément majeur, compliquant considérablement la prise en charge thérapeutique et obligeant à réviser les thérapeutiques de première ligne. Différents facteurs concourent à expliquer la montée des résistances, ce sont la pression antibiotique dépendante de la quantité d'antibiotiques délivrée dans une communauté et la dispersion des souches résistantes (1)(2)(3).

L'hôpital moderne, avec l'amélioration des soins, les thérapeutiques de plus en plus invasives et le maintien en vie de sujets fragilisés a vu, malgré l'amélioration de l'hygiène, augmenté le nombre d'infections acquises à l'hôpital ou nosocomiales. En effet, de plus en plus de ces infections sont, du fait de la pression antibiotique très forte, liées à des bactéries multirésistantes (BMR) pour lesquelles il est nécessaire de faire appel à des antibiotiques de dernière ligne souvent très onéreux (4).

Parmi les BMR responsables d'infections nosocomiales, les bacilles Gram négatifs (BGN) sont de plus en plus fréquemment isolés et posent des problèmes thérapeutiques majeurs (5)(6).

La résistance aux bêtalactamines des entérobactéries a conduit à modifier les schémas thérapeutiques de première ligne pour les infections nosocomiales. Si à la fin des années 80 en France, l'association recommandée était un aminoside et une céphalosporine de troisième génération, le développement de BGN résistants aux céphalosporine de troisième génération (C3G) par bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) ou céphalosporinase de haut niveau a conduit certains thérapeutes à passer à une association utilisant une fluoroquinolone et un aminoside ou un carbapénème et un aminoside ou une fluoroquinolone (5)(6).

Aussi est-il désormais obligatoire de contrôler l'efficacité d'un traitement par la réalisation d'un antibiogramme permettant de déterminer un schéma thérapeutique personnalisé. Si ceci est possible dans les pays développés, c'est en revanche beaucoup plus compliqué dans les pays en développement où le niveau de vie ne permet bien souvent pas la réalisation d'un tel examen. Aussi, dans ces pays encore plus que dans les pays développés, il est nécessaire de connaître régulièrement le niveau de résistance des bactéries aux antibiotiques (7).

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer le portage des BGN résistants aux C3G chez les enfants hospitalisés à Antananarivo dans le service de Pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Joseph Raseta Befelatanana (JRB) afin de tenter d'en tirer des renseignements nécessaires à la mise en œuvre d'une stratégie de prévention de la multirésistance bactérienne aux antibiotiques.

Comme objectifs spécifiques, ce travail vise à apporter des informations sur :

- le rôle de l'hospitalisation dans l'acquisition du portage des BGN résistants aux C3G,
- les espèces bactériennes productrices et les phénotypes de résistance rencontrés.

Pour atteindre cet objectif, la première partie de notre travail sera consacrée à une revue de la littérature sur la résistance aux antibiotiques.

Dans une deuxième partie, nous rapporterons les résultats d'une étude prospective de cohorte, réalisée du 10 mars au 11 avril 2008 par des écouvillonnages au niveau rectal effectués chez tous les enfants admis dans le service de pédiatrie du CHU JRB Antananarivo.

Et avant de conclure, la dernière partie portera sur nos commentaires et suggestions.

PREMIERE PARTIE :
REVUE DE LA LITTERATURE SUR LA RESISTANCE AUX
ANTIBIOTIQUES

PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE

I. GENERALITES SUR LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

I.1- Définition

Une résistance est la capacité que possède un agent infectieux pathogène (bactérie, virus, parasite) de s'opposer à l'action d'un médicament (antibiotique, antiviral ou antiparasitaire). Par définition, une souche bactérienne est dite résistante à un antibiotique si la concentration minimale inhibitrice (CMI) de cet antibiotique est supérieure aux concentrations obtenues dans le sérum d'un malade traité à des doses standard par cet antibiotique(8).

I.2- Support génétique de la résistance (9)

Le support génétique de cette résistance peut être variable. On distingue classiquement:

La résistance naturelle ou résistance intrinsèque, est celle que présente un agent infectieux contre un médicament donné sans jamais avoir été en contact avec celui-ci. Elle concerne toutes les souches d'une même espèce et constitue une caractéristique génétique de cette espèce.

La résistance acquise, est la résistance développée par un agent infectieux contre un médicament auquel il a été auparavant sensible. Elle ne touche que certaines souches au sein d'une espèce normalement sensible au médicament concerné, peut être due à une mutation ou être le fait d'une acquisition par l'agent infectieux de matériel génétique facultatif (plasmide, transposons).

La sélection en milieu hospitalier de souches bactériennes virulentes et multirésistantes fait toute la gravité des infections, dites nosocomiales, provoquées par ces bactéries (6).

Une résistance acquise peut apparaître chez un malade au cours du traitement, mais aussi progresser au sein d'une population d'agents infectieux.

La résistance plasmidique est extrêmement fréquente et peut progresser de manière très rapide dans une population bactérienne à l'intérieur d'une même espèce ou entre espèce. Le tube digestif, où se côtoient d'énormes quantités de bactéries est le lieu propice à l'échange de germes de résistances.

I.3- Mécanismes de résistance

Les mécanismes de résistance aux antibiotiques sont variés et peuvent coexister chez une même bactérie en superposant leurs effets :

- Sécrétion d'enzymes inactivant le médicament ; le support peut en être chromosomique ou plasmidique.
- Absence ou modification de la cible sur laquelle agit le médicament ; le support en est en général chromosomique.
- Absence ou modification de pénétration du médicament dans l'agent infectieux ; le support en est chromosomique (10).
- Augmentation de l'élimination de l'antibiotique par la bactérie : mécanismes d'efflux, ce sont des mécanismes de transport membranaire universellement répandus chez des organismes vivants (11) ; le support en est chromosomique.

Des mécanismes de résistance peuvent être communs à plusieurs antibiotiques (mécanismes d'efflux pour les fluoroquinolones et certaines bêtalactamines chez *Pseudomonas aeruginosa* ou être associés sur un même support plasmidique (association de bêtalactamase et d'enzyme inactivatrice d'aminosides). De ce fait, l'utilisation d'un antibiotique peut entraîner une résistance à cet antibiotique mais également à d'autres antibiotiques.

De la même manière, du fait de la transférabilité des gènes de résistances, l'utilisation d'antibiotiques en médecine vétérinaire peut être responsable de l'augmentation des souches résistantes en médecine humaine (12).

C'est pourquoi l'utilisation raisonnée des antibiotiques doit être pensée non seulement en médecine humaine mais aussi à l'échelle d'un pays.

Tableau I: Principales résistances naturelles aux antibiotiques (9)

Antibiotiques	Espèces bactériennes	Mécanismes
Ampicilline	<i>Klebsiella spp,</i>	β -lactamases
Amoxicilline	<i>Citrobacter diversus</i>	Pénicillinases
Aminopénicilline	<i>Enterobacter sp, Citrobacter sp,</i>	
Céfalotine (C1G)	<i>Serratia sp, Proteus morgani sp,</i>	β -lactamases
C2G	<i>Proteus vulgaris, Providencia sp,</i>	Céphalosporinases
	<i>Pseudomonas sp, Bacteroides sp.</i>	
Imipénème	<i>Stenotrophomonas (xanthomonas)</i>	β -lactamases
	<i>maltophilia</i>	Imipénémases
Triméthoprim	<i>Pseudomonas sp, Bacteroides sp,</i>	
	<i>Neisseria sp, Campylobacter sp</i>	Cible de faible affinité
Aminosides	Streptocoques, entérocoques	Perméabilité
Gentamicine	<i>Providencia sp</i>	
Tobramycine	<i>Serratia marscecens</i>	Enzymes inactivatrices
Lincosamide, StreptoGramine A	<i>Enterococcus faecalis</i>	
Colistine	Toutes les bactéries à Gram + <i>Proteus sp, Serratia sp</i>	
Glycopeptides (Vancomycine, teicoplanine)	Toutes les bactéries à Gram – <i>Pediococcus, leuconostoc,</i> certains lactobacilles, <i>Enterococcus</i> <i>gallinarum, Enterococcus</i> <i>casseliflavus, Enterococcus</i> <i>flavescens, Nocardia, Erysipelothrix</i>	Perméabilité Cible différente de celle des autres Gram +

I.3.1- Résistance des entérobactéries aux bêtalactamines

L'enveloppe des entérobactéries comprend de l'extérieur vers l'intérieur, la membrane externe, le peptidoglycane et la membrane cytoplasmique. Les cibles des bêtalactamines sont des protéines membranaires appelées « protéines de liaison aux pénicillines » (PLP) situées sur la face externe de la membrane cytoplasmique (13). Le nombre de PLP est variable selon les espèces bactériennes. L'antibiotique se lie au site actif des PLP pour former un complexe qui inhibe les PLP. L'inhibition des PLP induit un arrêt de la synthèse du peptidoglycane et de la croissance bactérienne. L'effet bactéricide des β -lactamines résulte de phénomènes secondaires mal compris déclenchés par l'inhibition des PLP.

I.3.1.1- Résistance naturelle aux bêta-lactamines

Les entérobactéries produisent naturellement diverses β -lactamases qui permettent de les classer en 6 groupes phénotypiques (14).

Le groupe 0: phénotype sensible d'espèce dépourvue de gène de bêtalactamase

Le groupe 1 : phénotype sensible d'espèces produisant naturellement mais à très bas niveau une céphalosporinase chromosomique non inductible.

Le groupe 2 : phénotype pénicillinase bas niveau

Le groupe 3: phénotype céphalosporinase bas niveau de classe C (AmpC) chromosomique et inductibles par les β -lactamines inductrices (acide clavulanique, cefoxitine et imipénème).

Le groupe 4 : les entérobactéries de ce groupe produisent une céphalosporinase inductible de classe C (AmpC) et une pénicillinase.

Le groupe 5 concerne *Proteus vulgaris* et *penneri* qui produisent une céphalosporinase inductible de classe A, souvent appelée céfuroxime.

Le groupe 6 : phénotype « bêtalactamase à spectre étendu » chromosomique de classe A ou BLSE.

Les résistances conférées par ces bêtalactamases chromosomiques sont résumées dans le tableau suivant (tableau II) :

Tableau II : Résistances chromosomiques des bêtalactamases (14)

Groupe	Peni A	Carb	C1G	C2G	FOX	C3G		
0	S	S	S	S	S	S	<i>Proteus mirabilis</i> , <i>Salmonella sp</i>	Phénotypes sensibles
1	S/I	S	S/I	S	S	S	<i>Escherichia coli</i> , <i>Shigella</i>	Céphalosporinase bas niveau Phénotypes sensibles
2	R	R	S	S	S	S	<i>Klebsiella, citrobacter koseri</i>	Pénicillinase chromosomique
3	R	S	R	R/I/S	R/I/S	S	<i>Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Providencia</i>	Céphalosporinase
4	R	R	R	S	S	S	<i>Yersinia enterocolitica</i>	Pénicillinase + Céphalosporinase
5	R	S	R	R	S	S	<i>Proteus vulgaris</i> <i>Proteus penneri</i>	Cefuroximase
6	R/I	R/I	R/I	R/I	S	I	<i>Kluyvera sp</i> <i>Rhanella aquatilis</i>	Bêtalactamase à spectre étendu chromosomique

I.3.1.2-Résistances acquises aux bêta-lactamines

Les mécanismes de résistance des entérobactéries peuvent être de 4 types (14):

- Imperméabilité par altération qualitative ou quantitative des porines (15). Ce mécanisme de résistance s'exprime en général à bas niveau, peut toucher d'autres familles d'antibiotiques et est souvent associé à un autre mécanisme de résistance.
- Excrétion par des systèmes d'efflux : ces systèmes sont des pompes métaboliques assurant l'expulsion active de produits du métabolisme ou toxiques comme les antibiotiques (15). En cas d'hyper expression, ces systèmes entraînent généralement une résistance de bas niveau. Cependant cette résistance peut être plus élevée en cas d'association de mécanismes de résistance.
- Modification des PLP : perte d'affinité des PLP par mutation, par acquisition de gènes codant pour des PLP d'affinité diminuée ou hyperproduction de PLP normales. Des souches de *Proteus mirabilis* ont ainsi été trouvées résistantes à l'imipénème ou au mércillinam mais ces mécanismes sont très rares chez les entérobactéries.
- Production des bêtalactamases : la production d'enzymes inactivatrices est le principal mécanisme de résistance des entérobactéries aux bêtalactamines. Les β -lactamases sont des **enzymes d'inactivation** de type sérine (classes A, C et D) ou métalloenzymes (classe B) selon la classification d'Ambler (16), dont les substrats sont des bêtalactamines, constituant la principale et la plus importante famille d'antibiotiques, pouvant être classée en sous-groupes selon la structure du noyau de base (pénème, oxapénème, pénème, céphème, oxacéphème, azétididone). La classification de Bush rend compte de la diversité fonctionnelle de ces enzymes et de leur spectre d'action (17). L'inactivation enzymatique (perte de l'activité antibiotique) survient lors de l'ouverture du cycle β -lactame (structure de base des β -lactamines retrouvée dans tous les sous-groupes).

I.3.2-Résistances acquises ou phénotypes résistants (14)

A la résistance naturelle aux bêtalactamines, peuvent s'ajouter un ou plusieurs mécanismes de résistance acquise. La résistance acquise par production de bêtalactamase est le mécanisme prépondérant.

I.3.2.1-Phénotype pénicillinase de haut niveau ou pénicillinase acquise

Ce phénotype est variable selon la nature du promoteur des gènes de structure, le nombre de gènes et l'espèce bactérienne. Ces pénicillinases confèrent une résistance aux amino et aux carboxipénicillines, et une résistance plus ou moins importante aux uréidopénicillines et aux céphalosporine de première génération. La résistance peut parfois s'étendre aux céphalosporine de deuxième génération (C2G).

Les C3G ne sont pas touchées. Ces pénicillinases sont inhibées par l'acide clavulanique et le tazobactam.

Les bêtalactamases impliquées sont les pénicillinases plasmidiques de classe A à large spectre : TEM-1 et plus rarement TEM-2 et SHV-1

I.3.2.2-Phénotype Pénicillinase résistant aux inhibiteurs

Ce phénotype ressemble aux précédents mais avec une résistance aux associations des amino et carboxypénicillines avec des inhibiteurs alors que les C1G conservent généralement leur activité. Les enzymes en cause sont le plus souvent (environ 90% des cas) des TRI (TEM résistantes aux inhibiteurs), puis des oxacillinases (OXA) avec 9% des cas et enfin des enzymes de type CARB.

I.3.2.3-Phénotype bêta-lactamase à spectre étendu

Ces BLSE confèrent une résistance aux pénicillines et céphalosporines à l'exception des céphamycines. Cependant la résistance aux C3G, C4G et à l'aztréonam est plus ou moins marquée selon les enzymes et les souches. Ces BLSE sont inhibées par l'acide clavulanique et le tazobactam.

Les entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE) ont été identifiées pour la première fois au début des années 1980 en Allemagne. Plus de 200 BLSE naturelles ont été décrites depuis cette découverte et classées dans quatre grandes familles : les enzymes de type TEM, SHV, CTX-M et OXA. Les BLSE de type TEM, SHV et CTX-M sont les plus largement répandues (18)(19)(20).

Les premières BLSE dérivées par mutation ponctuelle des pénicillinases TEM-1, TEM-2 et SHV-1. La nature des mutations détermine le spectre d'action de l'enzyme. Plus récemment de nouvelles BLSE non dérivées des pénicillinases TEM et SHV ont émergé : des cefotaximases de type CTX-M et des ceftazidimases de type PER, GES et VEB pour ne citer que les plus fréquentes. Les gènes de ces enzymes proviendraient du chromosome de souches environnementales (groupe 6) suite à un évènement de transposition (PER et CTX-M) ou de recombinaison (GES et VEB).

I.3.2.4-Phénotype hyperoxy

Il concerne seulement des souches de *Klebsiella oxytoca*. Il est liée à une hyperproduction de la bêtalactamase chromosomique naturelle de *K. oxytoca*. Ce phénotype observé en France chez environ 10% des souches hospitalières correspond une résistance de haut niveau à l'ensemble des pénicillines, aux céphalosporine de première génération (C1G), C2G à l'exception des céphamycines et à bas ou haut niveau à l'aztréonam. Le test de synergie est positif avec l'aztréonam, variable avec le céfotaxime et rarement positif avec le ceftazidime ou les C4G.

I.3.2.5-Phénotype céphalosporinase de haut niveau

Ce phénotype correspond à une résistance plus ou moins marquée aux pénicillines, aux C1G, C2G, à l'aztréonam et à au moins une C3G. Il n'y a pas de synergie avec l'acide clavulanique ou la tazobactam mais la résistance aux C3G peut être restaurée en présence de cloxacilline. Les céphamycines ne sont pas actives et les C4G restent le plus souvent efficaces.

La fréquence de ce phénotype a augmenté de manière progressive depuis les années 80. *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*, *C. freundii* et *E. Coli* sont les entérobactéries généralement touchées par ce phénotype. Ce phénotype touche également les bacilles Gram négatifs non fermentaires comme *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter sp.*

Chez les espèces du groupe 3 et les bacilles non fermentaires, ce phénotype est généralement déterminé par l'hyperproduction constitutive d'AmpC suite à des mutations dans les gènes de synthèse de cette enzyme. Chez *E. coli*, la production de l'enzyme à un niveau élevé est la conséquence de mutations de la zone promotrice, de l'atténuateur et/ou de duplications du gène. Enfin le phénotype céphalosporinase de haut niveau peut résulter de l'acquisition d'un gène *ampC* plasmidique (CMY, FOX, MOX, ACT, DHA...).

I.3.3- Résistance aux carbapénèmes

De rares souches d' *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* et *Serratia fonticola* produisent des carbapénémases de classe A chromosomiques et inductibles par les bêta-lactamines. Il existe également des carbapénémases plasmidiques.

II. EPIDEMIOLOGIE DE LA RESISTANCE DES BACILLES GRAM NEGATIFS A ANTANANARIVO

Assez peu de données existent sur la résistance bactérienne en général et des BGN en particulier. Cependant, une étude récente sur la résistance des bactéries responsables d'infections urinaires en milieu communautaire à Antananarivo a montré une résistance très importante aux antibiotiques utilisés en routine avec environ 80% de souches d'*E. coli* résistantes aux aminopénicillines et 70% au cotrimoxazole (21). La résistance aux fluoroquinolones était encore modérée avec 15% de souches résistantes à la ciprofloxacine. Près de 3% des souches présentaient une résistance aux C3G par production de BLSE.

L'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) a mené une enquête sur les infections nosocomiales en chirurgie et réanimation dans les hôpitaux d'Antananarivo. Cette étude a montré une prépondérance des entérobactéries dont 30% présentaient une BLSE (21).

III. JUSTIFICATION DE L'ETUDE

A l'hôpital, la transmission croisée et la sélection de ces BGN résistants aux C3G par les traitements antibiotiques favorisent la contamination des patients entrants. La colonisation de leur tube digestif c'est-à-dire portage des germes, constitue une nouvelle source de contamination qui peut être à l'origine d'infections systémiques. C'est pourquoi la diffusion des BGN résistants aux C3G doit être prise en compte dans le contrôle des infections nosocomiales et les stratégies d'utilisation des antibiotiques (22)(23).

Toutefois, les BGN résistants aux C3G ne doivent pas être considérées comme des agents pathogènes exclusivement rencontrés en milieu hospitalier; elles sont isolées également dans la communauté, dans les aliments, les eaux usées et chez les animaux, ce qui facilite leur portage ambulatoire (3)(24)(25).

Les BGN résistants aux C3G constituent aujourd'hui dans tous les pays l'une des composantes majeures du risque infectieux nosocomial (26). Dans les pays médicalement développés, des mesures de surveillance et de prévention ont été mises en oeuvre, mais cette situation n'est pas encore prise en compte dans de nombreuses régions du monde plus démunies dans le domaine de la santé (7).

Le contrôle des BMR à l'hôpital repose essentiellement sur le dépistage des porteurs à l'entrée et sur les mesures de signalement et d'isolement.

C'est pourquoi il est primordial de réaliser une surveillance du portage intestinal des BGN résistants aux C3G (18)(27).

En pédiatrie, les facteurs de risque de survenue des infections nosocomiales sont l'âge du patient lui-même, les comorbidités, la fréquence des actes invasifs (28).

Parmi les agents infectieux responsables, les entérobactéries occupent une place importante avec les cocci Gram positif (*Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* et les Rotavirus (29)(30).

Bien que la prévalence des infections liées aux BGN résistants aux C3G ne cesse d'augmenter dans le monde, peu d'études ont été consacrées au portage de ces bactéries dans les services hospitaliers africains et malgaches qui négligent encore ce problème faute de moyens (7)(22)(31).

DEUXIEME PARTIE :
NOTRE TRAVAIL

Rapport-gratuit.com 
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

DEUXIEME PARTIE : NOTRE TRAVAIL

I- PATIENTS ET METHODES

I.1- Type et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude exhaustive prospective de cohorte, réalisée du 10 mars au 11 avril 2008 dans le service de pédiatrie du CHU Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo.

I.2- Cadre de l'étude

Le service comprend deux unités de pédiatrie générale et une unité de pédiatrie nutritionnelle.



Figure I : service de pédiatrie du CHU.JRB

I.2.1- Mission du service dans l'hôpital

I.2.1.1- Activités de soins (32)

Pédiatrie générale : prise en charge des enfants de la naissance à 15 ans, nécessitant une hospitalisation, venant directement de son domicile ou référés par un autre centre de santé (à l'exclusion des pathologies chirurgicales et intoxication sévère)

Pédiatrie nutritionnelle ou Centre de Rééducation et d'Education Nutritionnelle Intensive (CRENI) : prise en charge des enfants atteints de malnutrition aiguë

I.2.1.2- Encadrement pédagogique des étudiants en médecine

I.2.1.3- Activités de recherche avec des partenariats nationaux et internationaux IPM, GFAOP, RMEF.

I.2.2- Effectifs du personnel (32)

L'effectif du personnel se résume dans le tableau ci-dessous

Tableau III : Effectif du personnel et leur répartition dans le service

Qualification	Etage I (Marfan)	Etage II (Debré)	Rez de chaussée (CRENI)	Total
Chef de service	1			
Médecins (spécialiste et généraliste)	6	6	2	14
Infirmiers majors	1	1	1	3
Infirmiers	8	7	4	19
Assistants nutritionnels	0	0	5	5
Secrétaires	2			
Agents de santé de service	8			

Le nombre de personnel qui assure la garde de 24 heures pour toutes unités confondues est constitué de deux médecins, des étudiants en médecine (5^{ème} et 7^{ème} année), quatre infirmiers, un assistant nutritionnel, et un agent de service.

I.2.3- Nombre de chambres et de lits (32)

Tableau IV: Nombre de chambres et lits par unité

Unité	Nombre de Chambres	Nombre de lits
Etage II (Debré)	9	40
Etage I (Marfan)	9	40
CRENI	4	25
Total	22	105

Parmi les 22 chambres, 6 chambres seulement disposent d'un point d'eau à l'intérieur de la salle dont 3 ne fonctionnent plus. Ces points d'eau ne sont pas équipés de savon ni d'essuie-main dans la salle des patients. Ces 6 chambres sont des chambres individuelles payantes, le reste étant constitué par des chambres communes avec 6 à 8 lits par chambre. Le service ne dispose pas de chambres d'isolement.

Concernant les mesures d'hygiène à l'hôpital, le lavage des sols se fait quotidiennement avec de l'eau et de l'eau de javel. Une désinfection du matelas et des équipements utilisés à chaque changement de malade ainsi que le lavage des murs, portes et fenêtres se fait irrégulièrement. Des recommandations de lavage des mains avant toutes activités de soin ont été prodiguées à tout le personnel médical. Certaines mesures de base ne sont pas respectées : port de gant, masque, sur blouse, callot, utilisation de champs stériles lors de certains actes. Les matériels à usage unique et à jeter sont réduits aux seringues, perfuseurs, épicroâniennes, cathéters.

I.2.4- Indicateurs d'utilisation du service

I.2.4.1- Pédiatrie générale

- 2679 enfants malades ont été hospitalisés dans le service de pédiatrie de Befelatanana durant l'année 2007
- Le nombre de décès était élevé à 293 avec un taux de mortalité de 10.93%
- Le taux moyen d'occupation des lits est de 34 %
- La durée moyenne d'hospitalisation est de 5 jours

I.2.4.2- Pédiatrie nutritionnelle

266 enfants ont été hospitalisés en 2007 dans l'unité de CRENI. Le taux de mortalité est de 15.30 %.

I.2.5- Principales pathologies

Les principales causes de morbidité en pédiatrie générale sont :

- les pathologies respiratoires (infections respiratoires aiguës, pneumonies...) : 650 cas (24.20%)
- les pathologies digestives (diarrhées aiguës...): 572 cas (21.35 %)
- les pathologies neurologiques (convulsions...) : 409 cas (15.20%)
- les pathologies néonatales (prématurité, infections...) : 230 cas (08.58 %)

Concernant la pédiatrie nutritionnelle, 57.89% des enfants sont hospitalisés pour kwashiorkor et le reste pour marasme et forme mixte.

I.3- Population étudiée

I.3.1- Critère d'inclusion

Les patients inclus étaient tous les enfants de moins de 15 ans hospitalisés dans le service de Pédiatrie du CHU JRB pendant la période étudiée, et dont les parents avaient donné un consentement éclairé après information sur les objectifs et les modalités de l'étude (Annexe2).

I.3.2-Critère de non inclusion

Les enfants présentant des pathologies de la région anale ont été exclus (fissure anale, hémorroïde, prolapsus rectal). Ont été également exclus tous les enfants admis le dernier jour de l'étude.

.

I.3.3-Instrument de mesure et paramètres recueillis

Un questionnaire avait été rédigé et pré-testé pour recueillir les données. Le questionnaire comprenait quatre parties (Annexe1):

- Informations générales sur le patient : données socio-démographiques, antécédents notamment hospitalisation antérieure et antécédents d'actes invasifs, date et motif d'entrée, mode de sortie
- Déplacement effectué par le patient dans le service
- Prise en charge thérapeutique au cours de l'hospitalisation : médicaments notamment l'antibiothérapie et les actes invasifs (Intramusculaire, Perfusion, ...)
- Résultats des prélèvements bactériologiques : écouvillonnage rectal



Figure II : Remplissage du questionnaire

I.3.4- Déroulement de l'étude

Afin de mesurer le portage de germes résistants, il a été programmé pour chaque patient inclus dans l'étude un écouvillonnage rectal le jour de l'admission et un écouvillonnage rectal lors de la sortie du service. Le second écouvillonnage rectal était effectué lorsque la durée d'hospitalisation dépassait 48 heures.

Les prélèvements d'admission ont été faits dans les premières 24 heures après l'admission du malade à l'hôpital et ont été ensemencés directement sur le milieu de culture avant d'être acheminés au laboratoire de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) à chaque fin de journée.

Le deuxième prélèvement était réalisé juste avant la sortie de chaque malade. En cas de décès survenant en dehors de la présence des responsables de l'étude, des consignes ont été donnés aux personnels de garde pour assurer le prélèvement.

Le suivi des enfants a été mené quotidiennement pendant toute la période de l'étude.

I.4- Enquête bactériologique

I.4.1- Prélèvement par écouvillonnage rectal

La méthode d'écouvillonnage rectal a été préférée à la coproculture dans le cadre d'un protocole de surveillance réalisé en pédiatrie : elle est validée pour le dépistage du portage des BLSE (3).

L'écouvillon stérile en coton est introduit dans le rectum, puis ensemencé directement dans le milieu de culture (gélose Drigalski additionnée de 3mg/l de ceftriaxone) avant d'être expédié au laboratoire de bactériologie.



Figure III : écouvillonnage rectal



Figure IV : ensemencement sur le milieu de culture (gélose Drigalski + ceftriaxone 3mg/l)



Figure V : identification du milieu de culture

I.4.2- Analyse bactériologique

Les cultures ont été incubées pendant 18 à 24 heures à une température de 37°C.

L'identification des entérobactéries a été effectuée sur galerie API 20E.

I.5- Analyse statistique

La saisie et l'analyse des données ont été effectuées avec les logiciels Microsoft Office Access 2003 et Epiinfo 6.

Les tests utilisés pour l'analyse univariée ont été le test de Chi2 et le test exact de Fisher

I.6- Considérations éthiques

Le protocole de l'étude a été soumis et approuvé par le Comité National d'Ethique de Madagascar (Annexe 3).

II- RESULTATS

II.1- Caractéristiques des patients inclus

II.1.1- Mode d'inclusion

Pendant la période d'étude du 10 mars au 11 avril 2008, 281 patients ont été admis dans le service de Pédiatrie du CHU JRB, dont 37 patients exclus.

Parmi les 244 patients inclus, le deuxième prélèvement n'a pu être obtenu que pour 154 enfants (68,7%). Le deuxième prélèvement n'a pu être réalisé chez 17 patients (6,9%) pour cause de décès et chez 19 patients (7,8%) pour cause de sortie anticipée. La durée de séjour était inférieure à 48h00 pour 54 patients (22,1 %).

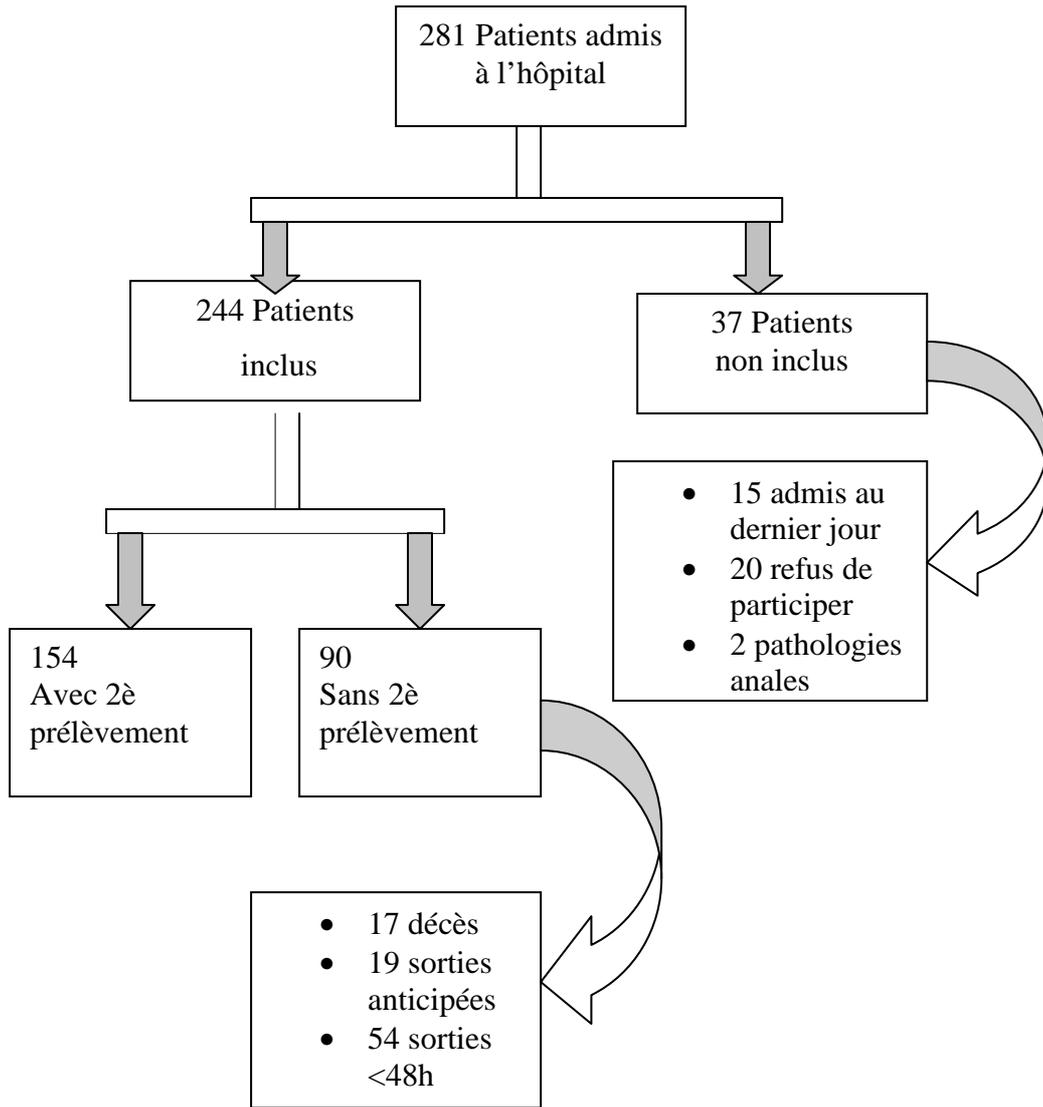


Figure VI : Description des patients inclus

II.1.2- Age et sexe des patients

Sur les 244 patients ayant été inclus et ayant bénéficié d'un suivi de plus de 24h00, le sex ratio (M/F) était de 1,25 et la moyenne d'âge de 89,3 mois (IC à 95% : 83,1 – 95,5).

II.1.3- Répartition des patients en fonction du portage de BGN résistants aux C3G

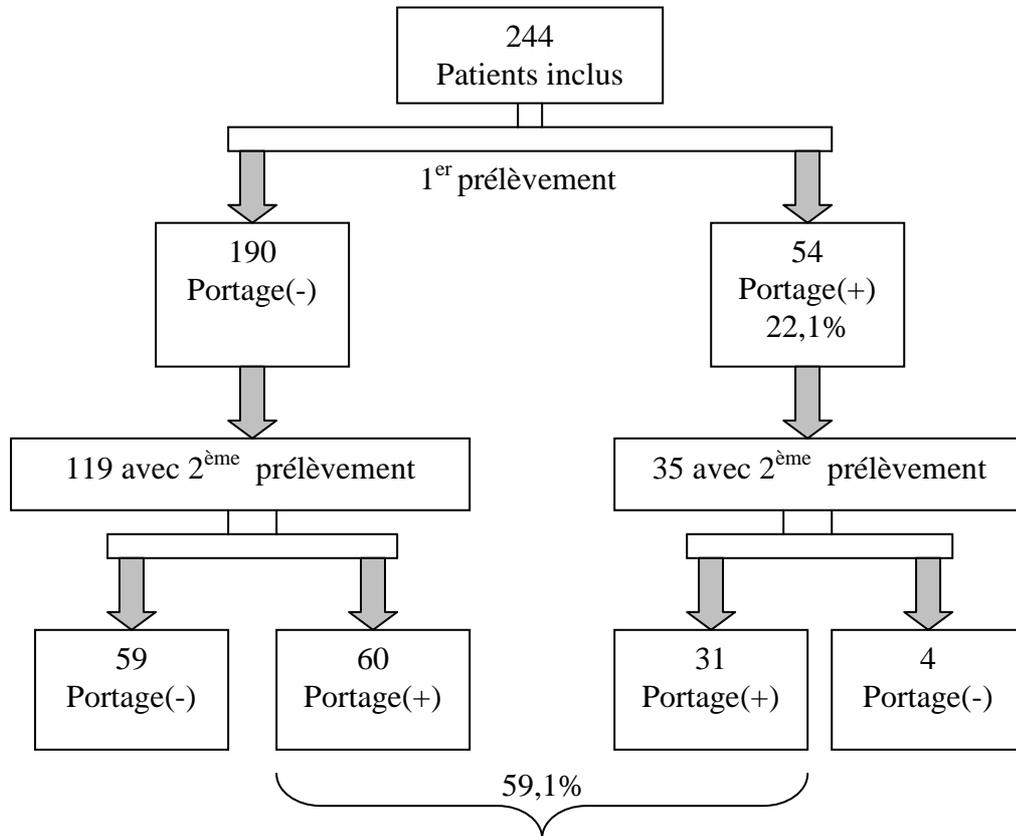


Figure VII : Répartition des sujets en fonction du portage de germes résistants aux C3G

Au total, 54 patients sur 244 (22,1%) ont été trouvés porteurs de BGN résistants aux C3G à l'admission et 91 sur 154 (59,1%) à la sortie (Figure VII).

II.2-Analyse de facteurs de risque de portage à l'admission

L'analyse a porté sur les 244 patients qui ont répondu au questionnaire à l'entrée dans le service.

II.2.1-Portage de BGN résistants au C3G en fonction du sexe et des tranches d'âge

Tableau V : Répartition des enfants porteurs de BGN résistants aux C3G en fonction du sexe et des tranches d'âge

	Total (n=244)	Portage de BGN C3G-R		p
		néгатif (n=190)	positif (n=54)	
	Fréquence (%)	Fréquence (%)	Fréquence (%)	
Sexe				
Masculin	136 (55.7)	104 (54.7)	32 (59.2)	0.5
Féminin	108 (44.3)	86 (45.3)	22 (40.8)	
Tranches d'âge				
<1mois	33 (13.5)	27 (14.2)	6 (11.1)	0.1
1 mois à 12 mois	80 (32.8)	55 (28.9)	25 (46.2)	
13 mois à 24 mois	38 (15.6)	30 (17.8)	8 (14.8)	
25 mois à 36 mois	23 (9.4)	19 (10)	4 (7.4)	
≥ 36 mois	70 (28.7)	59 (31)	11 (20.3)	

La différence de portage n'est pas significative en fonction du sexe ou de l'âge du patient.

II.2.2- Provenance du patient

Des questionnaires concernant la provenance du patient ont été remplis pour déterminer si l'enfant vient directement de son domicile ou référé par un centre de santé ou bien référé par un autre centre hospitalier(Annexe 1).

Tableau VI : Répartition des enfants porteurs de BGN résistants aux C3G en fonction de la provenance des patients

	Total (n=244)	Portage de BGN C3G-R		p
		négatif (n=190)	positif (n=54)	
Provenance des patients	Fréquence (%)	Fréquence (%)	Fréquence (%)	
Domicile	73 (29.9)	58 (30.5)	15 (27.8)	0.2
Centre de santé	149 (61)	118 (62.1)	31(57.4)	
Référé par un hôpital	22 (9)	14 (7.4)	8 (14.8)	

Aucune différence significative n'a été retrouvée en rapport avec la provenance du patient.

II.2.3- Antécédents du patient

Les antécédents des patients ont été étudiés entre autre la notion d'hospitalisation dans les 30 jours avant l'admission du patient à l'hôpital, les antécédents d'actes invasifs et de prise d'antibiotiques.

Tableau VII : Répartition des enfants porteurs de BGN résistants aux C3G en fonction des antécédents des patients

	Portage de BGN C3G-R			p
	Total	négatif	positif	
	(n=244) Fréquence (%)	(n=190) Fréquence (%)	(n=54) Fréquence (%)	
Antécédents dans les 30 jours				
Hospitalisation	23 (9.4)	9 (4.7)	14 (25.9)	<0.01
Actes invasifs	15 (6.1)	4 (2.1)	11 (20.3)	<0.01
Antibiotique	100 (40.9)	78(41)	22 (40.7)	0.9
Sans antécédents dans les 30 jours	106(43,6)	99(52,2)	7(13,1)	

L'antécédent d'hospitalisation dans les 30 jours ainsi que la réalisation d'actes invasifs constituent des facteurs significativement liés au portage rectal de BGN résistants aux C3G à l'admission du patient. Tous ceux qui ont subi un acte invasif avaient eu une voie veineuse périphérique.

Dans les antécédents de prise d'antibiotiques, les bêta-lactamines ont été prescrites chez 21 enfants (37,5%) porteurs de BGN résistants aux C3G à l'admission contre 51 (27,1%) chez les patients non porteurs (p=0.1).

II.2.4- Motifs d'hospitalisation

Tableau VIII : Répartition des enfants porteurs de BGN résistants aux C3G en fonction des motifs d'hospitalisation

	Total (n=244)	Portage de BGN C3G-R		p
		négatif (n=190)	positif (n=54)	
Motif d'admission	Fréquence (%)	Fréquence (%)	Fréquence (%)	
Infectieux	51 (20.9)	32 (16.8)	19 (35.1)	<0.01
Cardio-pulmonaire	77 (31.5)	62 (32.6)	15 (27.8)	0.4
Digestif	30 (12.3)	26 (13.7)	4 (7.4)	0.2

Infectieux : fièvre, refus de téter

Cardio-pulmonaire : dyspnée, toux, œdème des membres inférieurs, cyanose

Digestif : diarrhée, vomissements

Le motif d'hospitalisation d'origine infectieuse est un autre facteur favorisant du portage à l'admission du patient.

II.3-Durée d'hospitalisation et évolution

La durée moyenne d'hospitalisation des enfants sortis au cours de l'enquête était de 5,7 jours (IC à 95% = 5,2-6,2 jours) avec une médiane de 4 jours.

Tableau IX : Répartition des enfants porteurs de BGN résistants aux C3G en fonction de la durée d'hospitalisation et de l'évolution

	Portage de BGN C3G-R			p
	Total	négatif	positif	
	(n=244) Fréquence (%)	(n=190) Fréquence (%)	(n=54) Fréquence (%)	
Durée hospitalisation				
Moins de 6 jours	158 (64.8)	129 (67.9)	29 (53.7)	0.05
A partir de 6 jours	86 (35.2)	61 (32.1)	25 (46.3)	
Evolution				
Guéris	183 (75)	144 (75.8)	39 (72.2)	0.4
Transfert	11 (4.5)	7 (3.7)	4 (7.4)	
Sortie à la demande	6 (2.5)	3 (1.6)	3 (5.6)	
Sortie sans autorisation	7 (2.9)	6 (3.2)	1 (1.9)	
Décédés	18 (7.4)	15 (7.9)	3 (5.6)	
Hospitalisation en				
cours	19 (7.8)	15 (7.9)	4 (7.4)	

II.4- Analyse des facteurs de risque de portage en cours d'hospitalisation

Pour mesurer l'acquisition du portage en cours d'hospitalisation, l'analyse des facteurs de risque concernait les 119 enfants devenus porteurs de BGN résistants aux C3G la veille de leur sortie.

II.4.1-Prise en charge hospitalière

Les modalités de prise en charge hospitalière les plus impliquées dans l'acquisition d'un portage de BGN résistants aux C3G pendant le séjour à l'hôpital sont surtout l'administration d'antibiotiques et l'injection intra-musculaire (tableau IX).

Tableau X : Répartition des enfants porteurs de BGN résistants aux C3G en fonction de prise en charge hospitalière.

Prise en charge hospitalière	Total (n=119) Fréquence (%)	Portage		RR (IC)	p
		négatif (n=59) Fréquence (%)	positif (n=60) Fréquence (%)		
		Antibiotique	78 (31.9)		
Perfusion avec épicroanienne	39 (15.9)	13 (22)	26 (43.3)	1.73 (1.07-2.79)	0.01
Perfusion sur cathéter	21(8.6)	8 (13.55)	13 (21.6)	1.37 (0.77-2.43)	0.2
Injection intra-musculaire	36 (14.7)	10 (20)	26 (43.3)	2.13 (1.22-3.71)	<0.01
Injection intra-veineuse	10 (4)	6 (12)	4 (6.6)	0.81 (0.47-1.39)	0.5
Sonde nasogastrique	30 (12.2)	14 (28)	16 (26.6)	1.08 (0.70-1.67)	0.7

Le risque de devenir porteur de BGN résistants aux C3G en cours d'hospitalisation est accentué par le fait de recevoir au moins deux antibiotiques au cours de l'hospitalisation. La moyenne d'antibiotiques donnés aux patients est de deux (IC à 95%= 1.7-2.3) (Tableau IX).

II.4.2-Mouvements dans le service et lieu de déplacement

Tableau XI : Répartition des enfants porteurs de BGN résistants aux C3G en fonction de mouvements dans le service et le lieu de déplacement

	Total (n=119)	Portage		RR (IC)	p
		négatif (n=59)	positif (n=60)		
	Fréquence (%)	Fréquence (%)	Fréquence (%)		
Mouvements dans le service					
Changement de chambre	35 (14.3)	18 (30.5)	17 (28.3)	0.95 (0.64-1.40)	0.7
Déplacement aux *SDS	107 (43.8)	53 (89.8)	54 (90)	1.01 (0.56-1.83)	0.9
Lieu de déplacement					
SDS rez de chaussée	7 (2.8)	1 (1.6)	6 (10)	3.63 (0.59-22.4)	0.1
SDS 1 ^{ère} étage	40 (16.3)	22 (37.2)	18 (30)	0.8 (0.59-1.23)	0.4
SDS 2 ^{ème} étage	60 (24.5)	30 (50.8)	30 (50)	0.98 (0.68-1.41)	0.9

*SDS= *Salle de soins*

Les déplacements des malades dans le service peuvent être considérés comme un facteur de risque d'acquisition de BGN résistants aux C3G.

Le nombre moyen de déplacements est de 5,4 avec une médiane de 4 déplacements (IC à 95%=4.5- 6.3) (Tableau X).

II.4.3-Salle d'hospitalisation

Tableau XII: Répartition des enfants porteurs de BGN résistants aux C3G en fonction de la salle d'hospitalisation.

Salle d'hospitalisation	Total (n=119) Fréquence (%)	Portage		RR (IC)	p
		négatif (n=59) Fréquence (%)	positif (n=60) Fréquence (%)		
		Salle des nouveaux-nés	17 (6.9)		
Salle de soins rapprochés	26 (10.6)	14 (28)	12 (20)	0.90 (0.59-1.36)	0.6

Ce tableau montre que l'hospitalisation en salle de nouveaux-nés est aussi un facteur de risque d'acquisition d'un portage de BGN Résistants aux C3G.

II.5.Analyse des données bactériologiques

II.5.1.Espèces bactériennes isolées

Au total, les cultures ont permis d'obtenir 66 isolats de BGN résistants aux C3G au premier prélèvement et 114 au second prélèvement.

Escherichia coli était l'espèce bactérienne la plus fréquemment isolée chez les 54 porteurs à l'admission avec 35,8%, Le deuxième prélèvement effectué chez les 154 patients avant leur sortie a identifié 59 porteurs de *Klebsiella pneumoniae* (51,8%).

Tableau XIII : Répartition des espèces bactériennes au cours du premier prélèvement et du deuxième prélèvement

	Total n=180	1^{er} prélèvement n=66	2^eprélèvement n=114
E.coli	56(31,11)	24(35,8)	32(28,0)
K.pneumoniae	81(45)	22(32,8)	59(51,8)
E.cloacae	20(11,11)	9(13,4)	11(9,6)
Autres	23(12,8)	11(16,66)	12(10,6)

Parmi les 35 patients qui avaient un résultat positif lors du premier prélèvement et qui ont bénéficié d'un deuxième prélèvement :

- 11 étaient initialement porteurs de *Klebsiella pneumoniae* (31,3%), parmi lesquels 2 (18,2%) ont acquis *Escherichia coli* en cours d'hospitalisation et un autre est devenu négatif ;
- 15 étaient initialement porteurs d'*Escherichia coli* (44,3%), parmi lesquels 5 ont acquis *Klebsiella pneumoniae* en cours d'hospitalisation et deux sont devenus négatifs ;
- 5 étaient initialement porteurs d'*Enterobacter cloacae*, parmi lesquels 3 ont acquis *Klebsiella pneumoniae* en cours d'hospitalisation.
- Les 4 autres patients sont devenus négatifs.

II.5.2.Phénotype de résistance

Des prélèvements bactériologiques ont été effectués pour rechercher des BGN résistants aux C3G

Parmi les 180 germes isolés, le phénotype de résistance rencontré était la production de BLSE chez 164 bactéries (91,1%) et la production de céphalosporinase de haut niveau par 16 bactéries (8,8%).

TROISIEME PARTIE :
DISCUSSIONS ET SUGGESTIONS

TROISIEME PARTIE : DISCUSSIONS ET SUGGESTIONS

I.DISCUSSIONS

I.1- Limites de notre étude

Nous n'avons pas pu recueillir un prélèvement de sortie pour tous les patients ce qui diminue un peu la puissance de notre analyse. L'étude n'est pas représentative de tous les enfants malgaches hospitalisés étant réalisée dans un seul site de pédiatrie de la capitale.

La courte durée de la période d'étude ne peut pas refléter l'écologie bactérienne des enfants pendant les différentes saisons de l'année dans notre pays.

Parmi les facteurs de risque analysés, nous nous sommes limités aux facteurs considérés comme importants dans la littérature. Le questionnaire ne comportait pas d'items permettant d'étudier certains facteurs qui pourraient être liés aux pays en développement et au milieu communautaire, tels que le niveau d'hygiène et l'accès à l'eau potable. En effet, parmi les enfants identifiés comme porteurs de BGN résistants aux C3G à l'admission, 75% n'avaient pas d'antécédent d'hospitalisation et ont donc probablement été contaminés dans la communauté.

I.2- Résumé des principaux résultats

I.2.1- Facteurs de risques d'acquisition de portage de BGN résistants aux C3G

Cette étude avait pour objectif d'évaluer le portage des BGN résistants aux céphalosporines de troisième génération chez les enfants hospitalisés à Antananarivo dans le service de Pédiatrie du CHU Joseph Raseta Befelatanana afin de tenter d'en tirer des renseignements nécessaires à la mise en œuvre d'une stratégie de prévention de la multirésistance bactérienne aux antibiotiques dans le service.

I.2.1.1- Facteurs de risque à l'admission des patients

A l'admission, il a été retrouvé un taux de portage de germes multirésistants de 22% laissant supposer une circulation et une acquisition en milieu communautaire. Cependant l'étude des facteurs de risque a montré que les antécédents d'hospitalisation étaient un des facteurs en relation avec ce portage. Par contre, il n'a pas été constaté d'augmentation du portage avec l'âge, ce qui aurait pu accréditer l'hypothèse d'une circulation en milieu communautaire.

I.2.1.2. Facteurs de risque en cours d'hospitalisation

Les facteurs de risque identifiés en cours d'hospitalisation ont été le séjour en salle de nouveaux-nés, les passages en salles de soins, les injections avec des aiguilles épicroâniennes ou intramusculaires et les traitements antibiotiques, notamment la bithérapie ampicilline - gentamycine. Par ailleurs, les prélèvements hebdomadaires effectués dans les salles de soins se révélaient souvent positifs, signant une défaillance au niveau de l'hygiène hospitalière.

Les facteurs de risque classiquement décrits sont les antécédents d'hospitalisation, les gestes invasifs, les traitements antibiotiques préalables, les contacts avec des porteurs de BLSE (18). La pression antibiotique, bien plus forte à l'hôpital que dans la communauté, semble donc jouer un rôle très important. Cependant la prévalence importante mise en évidence dans cette étude peut difficilement être expliquée par une pression antibiotique plus forte à Madagascar qu'ailleurs, du moins pour ce qui concerne les C3G, difficilement accessibles à la majorité de la population. Il est à noter cependant que la prévalence élevée d'entérobactéries productrices de BLSE va de pair avec une prévalence très importante d'entérobactéries résistantes aux aminopénicillines avec des taux de 70%, jamais été décrits en France où la résistance des *E. coli* à l'ampicilline culminait à environ 40% dans les années 1980 (20). Une mutation peut suffire à transformer une pénicillinase classique en BLSE. Un tel niveau de résistance pourrait expliquer la forte prévalence du phénotype BLSE.

D'autres facteurs comme une mauvaise hygiène fécale pourraient aussi être responsables de la diffusion de souches hospitalières multirésistantes en milieu communautaire (18).

Quoiqu'il en soit le taux observé est très inquiétant et confirme les résultats d'une enquête nosocomiale en milieu chirurgical à Antananarivo en 2006-2007 (21). Dans cette étude, 52,4% des bactéries isolées étaient des entérobactéries, dont 33,3% produisaient une BLSE. Cette forte prévalence entraîne des difficultés thérapeutiques puisque dans bien des cas seuls les carbapénèmes et l'amikacine, deux antibiotiques non disponibles à Madagascar, conservent une activité *in vitro*. En effet, les résistances associées sont nombreuses, en particulier vis-à-vis des fluoroquinolones et des aminosides. La gentamicine, seul aminoside aisément accessible à Madagascar, est généralement inactive (21). La différence observée entre les phénotypes « BLSE » et « céphalosporinase de haut niveau » dans l'association de résistance aux aminosides a déjà été observée puisque bien souvent ces gènes de résistance sont portés par un même plasmide alors que dans le cas de la céphalosporinase, il s'agit d'une mutation chromosomique (33)(34). Cette différence n'est d'ailleurs pas observée avec les quinolones pour lesquelles la résistance plasmidique est beaucoup plus rare.

I.2.2- Espèces bactériennes isolées

Parmi les BGN résistants aux C3G isolés, la répartition des espèces bactériennes diffère entre l'entrée et la sortie : *Escherichia coli* prédomine à l'admission avec 36% des germes isolés, alors que *Klebsiella pneumoniae* représente près de 50% des isolats en cours d'hospitalisation.

Nos résultats diffèrent de ce qui est observé en Espagne où *E. coli* représente 85 à 100% des entérobactéries productrices de BLSE isolées des selles de porteurs et de malades. (24)(25)(27). Au Liban également, *E. coli* représente la majorité des bactéries résistantes avec près de 80% des isolats contre 12,5 % de *K. pneumoniae* (35).

I.2.3- Méthode d'analyse bactériologique

Il a été choisi de réaliser les ensemencements sur gélose Drigalski pour sélectionner les BGN, additionnée de 3 mg/l de ceftriaxone pour sélectionner les bactéries résistantes aux C3G. Différentes concentrations et différentes céphalosporines peuvent être utilisées pour sélectionner ces bactéries (26). La ceftriaxone a été choisie car c'est la céphalosporine la plus utilisée à Antananarivo en raison de son faible coût lié à la mise sur le marché de produits génériques. La concentration de 3mg/l au lieu des 2 mg/l souvent recommandés a été retenue pour améliorer la spécificité du dépistage. Toutefois, même à cette concentration, des bactéries faussement résistantes ont été sélectionnées. Or la caractérisation de bactéries non résistantes entraîne un surcoût relativement important.

Cette méthode permet d'isoler l'ensemble des BGN résistants aux C3G. Nous avons pris en compte tous les BGN et pas seulement les entérobactéries, au risque d'inclure d'autres espèces potentiellement résistantes à la ceftriaxone comme *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii*. Nous aurions pu recentrer cette étude uniquement sur les entérobactéries productrices de BLSE pour être plus uniciste. Néanmoins, il nous a paru intéressant de montrer la proportion d'entérobactéries productrices de BLSE parmi les BGN résistants aux C3G.

I.3- Portage de BGN producteurs de BLSE dans les autres pays

La plupart de ces bactéries sont des agents du péril fécal et il peut être envisagé qu'elles se transmettent plus facilement dans des communautés où l'accès à l'eau potable est difficile que dans les communautés ayant un haut niveau d'hygiène. Ceci pourrait expliquer pourquoi le taux de portage d'entérobactéries productrices de BLSE est si important dans notre étude par rapport à d'autres travaux publiés. Mais il n'est pas certain que nous aurions pu répondre à cette question avec le recrutement d'enfants de l'hôpital Befelatanana, provenant pour l'immense majorité de quartiers dont le niveau d'hygiène est très insuffisant.

Nous observons en effet un taux de portage très élevé à 59,1% par rapport aux différentes études publiées.

En Espagne, le niveau de portage chez des sujets sains, pouvant être comparé à nos enfants entrants et non hospitalisés auparavant, varie de 3,7% à 6,6 selon les études et les saisons entre 2001 et 2004 (24,25).

Au Liban, un taux de 2,4% a été rapporté chez des porteurs sains (35).

En Arabie Saoudite, ce taux est nettement plus élevé (13,6%) mais bien moins que dans notre étude (36).

En Amérique du Sud, malgré une augmentation importante entre 2001 et 2005, le taux de portage d'*E. coli* producteurs de BLSE chez des enfants sains n'est que de 1,7% alors qu'il excède 10% dans notre étude (37).

La même différence est trouvée chez les patients hospitalisés avec environ 7% en Espagne (25), 16% au Liban (35), et 26% en Arabie Saoudite (36).

En Turquie, au cours d'une surveillance d'acquisition du portage anal des bactéries multirésistantes dans un service de pédiatrie, 18,5% des enfants sont devenus porteurs de *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLSE. Le taux d'incidence des infections nosocomiales dues à cette souche durant la période étudiée était de 1,6% pour 500 patients admis en hospitalisation (38).

II. SUGGESTIONS

Il s'agit de la première étude réalisée à Madagascar sur le portage de BGN producteurs de BLSE. Ce travail permet d'avoir une information sur la prévalence de ce

portage parmi les enfants malgaches hospitalisés. Des implications prophylactiques et thérapeutiques peuvent également être déduites de ces observations.

Pour le service de pédiatrie site de cette étude, ce travail a comme apport original de viser deux points :

II.1- Réduction de la pression antibiotique

Une sonnette d'alarme est tirée sur le mode d'utilisation des antibiotiques et sur la nécessité de mettre en place une surveillance épidémiologique des infections nosocomiales à Madagascar.

Des programmes de formation et de sensibilisation des médecins sont à organiser afin de réviser les protocoles d'utilisation des antibiotiques.

La surveillance épidémiologique des infections nosocomiales permettra un recueil systématique des cas en vue d'une analyse et d'une interprétation des données.

La restitution des informations aux différents acteurs concernés aidera l'équipe soignante à mieux contrôler les infections acquises en milieu hospitalier.

II.2- Réduction de la transmission croisée

La transmission manuportée d'agents pathogènes lors du contact entre soignant et patients en pédiatrie repose principalement sur un simple changement des pratiques de soins. Les recommandations majeures sont :

- le lavage régulier des mains au savon et à l'eau propre, doublé idéalement d'un recours avant et après chaque soin à des produits hydro-alcooliques,
- l'usage de gants dans les situations qui l'exigent (lors de la pose des voies veineuses, injections intramusculaires, injections intraveineuses, prise de sang...),
- décontamination de surface avec de l'eau de javel au moins deux fois par jour.

Le contrôle des patients porteurs de BGN producteurs de BLSE doit être envisagé, basé sur :

- le dépistage systématique des porteurs à l'admission
- le signalement des porteurs positifs aux responsables de l'hygiène hospitalière
- l'isolement du patient

II.3- Perspectives

L'hôpital n'est pas seulement un endroit où l'on regroupe les malades. Les personnels soignants ont également des implications dans la survenue des infections nosocomiales. Une étude du portage des BGN multirésistants chez les personnels soignants permettrait d'éclaircir le rôle de ce groupe de population dans la transmission croisée de ces bactéries en milieu hospitalier.

De même, l'environnement hospitalier devrait faire l'objet d'une étude particulière pour avoir une idée de l'écologie bactérienne du milieu hospitalier pédiatrique malgache afin de renforcer l'hygiène hospitalière.

Une fois les structures de lutte contre les infections nosocomiales créées, des études itératives du portage des bactéries multirésistantes chez les enfants hospitalisés devront être établies pour évaluer l'efficacité des mesures préventives mises en œuvre.

Tout hôpital doit se doter des moyens modernes de lutte contre les infections nosocomiales par la mise en place d'un Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) faisant intervenir une équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière afin d'assurer certaines mesures. Mise à disposition des moyens : masques, gants à usage unique et de taille adaptée, lunettes et tablier de protection, containers à aiguilles, points d'eau courante pour le lavage des mains, solutions ou gels hydro-alcooliques pour la désinfection des mains.

- Éducation et sensibilisation des professionnels de santé pour réduire les pratiques hospitalières à risque
- Notification et recensement des cas
- Réorganisation des soins et des pratiques hospitaliers : stricte observance des précautions universelles, lavage des mains, maintien d'une hygiène satisfaisante, utilisation correcte des matériels, isolement des patients contagieux, bon usage des antibiotiques
- Promotion de la recherche sur les infections nosocomiales

L'instauration de ces mesures implique un engagement de tous les responsables sanitaires nationaux impliquant tout le réseau hospitalier pour progresser.

CONCLUSION

CONCLUSION

L'importance de l'acquisition du portage de BGN résistants au C3G en cours d'hospitalisation fait courir le risque de voir se développer dans l'avenir des épidémies hospitalières d'infections nosocomiales dans notre pays.

Au total, 54 patients sur 244 (22,1%) ont été trouvés porteurs de BGN résistants aux C3G à l'admission et 91 sur 154 (59,1%) à la sortie.

Parmi les BGN résistants aux C3G isolés, la répartition des espèces bactériennes diffère entre l'entrée et la sortie : *Escherichia coli* prédomine à l'admission avec 36% des germes isolés, alors que *Klebsiella pneumoniae* représente près de 50% des isolats en cours d'hospitalisation.

Le motif d'hospitalisation d'origine infectieuse est un autre facteur favorisant du portage à l'admission du patient.

Les facteurs de risque identifiés en cours d'hospitalisation ont été le séjour en salle de nouveaux-nés, les passages en salles de soins, les injections intramusculaires et les traitements antibiotiques, notamment la bithérapie ampicilline - gentamycine. Par ailleurs, les prélèvements hebdomadaires effectués dans les salles de soins se révélaient souvent positifs, signant une défaillance au niveau de l'hygiène hospitalière.

Une étude sur l'origine et la circulation des BGN producteurs de BLSE dans la communauté serait fortement souhaitable à Madagascar pour compléter les informations sur les facteurs de risque d'acquisition de portage.

ANNEXES

ANNEXE 1:

FICHE D'ENQUETE DES PATIENTS INCLUS

Rapport-gratuit.com 
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

1.D. TERRAIN

a. Poids |_|_|, |_|_|_| kg **b. Taille** |_|_|_| cms **c. Poids/taille (%)**|_|_|

d. Tour de bras |_|_|_| cms

e. Vaccination correcte (PEV) Oui Non

Immunodépression _ _ _ _ _ Oui Non Inconnu

Malnutrition Oui Non Inconnu

Diabète Oui Non Inconnu

Cancer Oui Non Inconnu

Pathologie cardio-vasculaire Oui Non Inconnu

Pathologie neurologique _ _ _ _ _ Oui Non Inconnu

Autres _ _ _ _ _ Oui Non Inconnu

1.E. ACCOUCHEMENT

Date __/__/__ Lieu _ _ _ _ _ Domicile centre de santé

Si enfant < 6 mois

Voie basse sans instruments Oui Non

Voie basse avec instruments Oui Non

Césarienne Oui Non

Apgar > 7 à 1 minute Oui Non

Grossesse multiple Oui Non

Semaine d'aménorrhée |_|_| Inconnu

Poids naissance |_|_|_|_| g Inconnu

1.F. TRAITEMENTS DANS LES 30 DERNIERS JOURS

a. Antibiotiques Oui Non Inconnu Posologie

_____ |_|_|_|_| Début __/__/__ Fin __/__/__ _ _ _ _ _

_____ |_|_|_|_| Début __/__/__ Fin __/__/__ _ _ _ _ _

_____ |_|_|_|_| Début __/__/__ Fin __/__/__ _ _ _ _ _

_____ |_|_|_|_| Début __/__/__ Fin __/__/__ _ _ _ _ _

b. Immunosuppresseurs Oui Non Inconnu

c. Corticoïdes Oui Non Inconnu

d. Prescription du traitement antibiotique : Par un médecin de CSB1/2 Inconnu

Par cabinet médical privé Par un pharmacien Automédication

A l'hôpital Par un personnel de santé autre qu'un médecin

e. Y a-t-il eu d'autres types de traitement ? Oui Non Inconnu

Si oui, préciser : Massage aux huiles Décoction de plantes Bains

Tradipraticien Guérisseur de brûlures Autres

FICHE 2 : ENVIRONNEMENT *Tous les patients*

Numéro de fiche |_|_|_|_|

Date de remplissage : __/__/____ Nom de l'enquêteur : _____

2.A. CHAMBRE

Lavabo fonctionnel ?

- | | | |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> Chambre personnelle | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| <input type="checkbox"/> Chambre double/triple | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| <input type="checkbox"/> Dortoir (>3 lits) | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |

a. Changement de chambre pendant le séjour hospitalier ? Oui Non

- | | | | |
|---------------------------------------|--------------|----------------|--------------|
| <input type="checkbox"/> Changement 1 | lit _ _ _ _ | Début __/__/__ | Fin __/__/__ |
| <input type="checkbox"/> Changement 2 | lit _ _ _ _ | Début __/__/__ | Fin __/__/__ |
| <input type="checkbox"/> Changement 3 | lit _ _ _ _ | Début __/__/__ | Fin __/__/__ |

b. Lavage des draps pendant le séjour ? Oui Non

Si oui, indiquer le nombre de fois : |_|_|

2.B. DEPLACEMENT DANS LE SERVICE

Date	Heure	Acte	Lieu	Personnel
__/__/__	_ _ h _ _	-----	-----	-----
__/__/__	_ _ h _ _	-----	-----	-----
__/__/__	_ _ h _ _	-----	-----	-----
__/__/__	_ _ h _ _	-----	-----	-----
__/__/__	_ _ h _ _	-----	-----	-----
__/__/__	_ _ h _ _	-----	-----	-----
__/__/__	_ _ h _ _	-----	-----	-----
__/__/__	_ _ h _ _	-----	-----	-----
__/__/__	_ _ h _ _	-----	-----	-----

2.C. ALIMENTATION

- Origine de la nourriture :** Au domicile
 Repas distribué par l'hôpital

FICHE 3 : PRISE EN CHARGE HOSPITALIERE

Numéro de fiche |_|_|_|_|

Date de remplissage : __/__/____ Nom de l'enquêteur : _____

3.A ANTIBIOTIQUES		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	Posologie prescrite
			Dose (24h) Durée (jours)
_____	_ _ _ _	Début __/__/__	_____ _____
_____	_ _ _ _	Début __/__/__	_____ _____
_____	_ _ _ _	Début __/__/__	_____ _____
_____	_ _ _ _	Début __/__/__	_____ _____
_____	_ _ _ _	Début __/__/__	_____ _____
_____	_ _ _ _	Début __/__/__	_____ _____
_____	_ _ _ _	Début __/__/__	_____ _____
_____	_ _ _ _	Début __/__/__	_____ _____

3.B. GESTES INVASIFS			
a. Perfusion IV par cathéter	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Date de début __/__/__	Date de fin __/__/__
b. Perfusion IV par épicrânienne	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Date de début __/__/__	Date de fin __/__/__
c. Injection IV	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Date de début __/__/__	Date de fin __/__/__
d. Injection IM	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Date de début __/__/__	Date de fin __/__/__
e. Sonde naso-gastrique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Date de début __/__/__	Date de fin __/__/__
f. Sondage urinaire	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Date de début __/__/__	Date de fin __/__/__
		Date de début __/__/__	Date de fin __/__/__
g. Lunettes à oxygène	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Date de début __/__/__	Date de fin __/__/__
		Date de début __/__/__	Date de fin __/__/__
h. Aérosol	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Date de début __/__/__	Date de fin __/__/__
i. Ponction Préciser _____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		Date __/__/__
			Date __/__/__
			Date __/__/__
j. Aspiration VAS	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Date de début __/__/__	Date de fin __/__/__
		Date de début __/__/__	Date de fin __/__/__
k. Transfusion de médicaments dérivés du sang	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		Date __/__/__
l. Autres, Préciser _____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		Date __/__/__

ANNEXE 2 :
FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE A L'ATTENTION DES
PARENTS OU TUTEURS DES PATIENTS INCLUS

J'ai pris connaissance de la fiche d'information concernant l'étude sur le portage des Bacilles Gram Négatifs chez les enfants hospitalisés au Service de Pédiatrie du CHU Joseph Raseta Befelatanana, réalisée en collaboration avec l'Institut Pasteur de Madagascar et l'occasion m'a été donnée de poser toutes les questions que je souhaitais.

J'ai bien compris que mon volontariat impliquera

- un entretien avec des enquêteurs
- la réalisation d'un écouvillonnage anal

Je suis conscient que les informations collectées dans le cadre de cette étude restent et resteront totalement anonymes.

Je me reconnais libre de faire participer mon enfant et suis conscient du fait que si mon enfant rejoint cette étude, il pourrait la quitter à tout moment sans avoir à donner une quelconque raison.

<p><u>PARTICIPANT A L'ENQUETE</u> : Père <input type="checkbox"/> Mère <input type="checkbox"/> Tuteur <input type="checkbox"/></p> <p>Nom : _____</p> <p>Prénom: _____ :</p> <p>Date: 1__1__1 / 1__1__1 / 1__1__1</p> <p>Signature ou empreinte digitale POUCE</p>
--

<p><u>ENQUETEUR</u></p> <p>Nom : _____</p> <p>Prénom: _____</p> <p>Date: 1__1__1 / 1__1__1 / 1__1__1</p> <p>Signature: _____</p>

ANNEXE 2 Bis :
FANEKENA ANTSITRAPO HANDRAY ANJARA

ANNEXE 3:

AUTORISATION DU COMITE NATIONAL D'ETHIQUE DE MADAGASCAR

MINISTRE DE LA SANTÉ ET DU PLANNING FAMILIAL

LE MINISTRE

N° 185 - SAGRELA Miniers

AUTORISATION

Après consultation et avis favorable du Comité d'Éthique auprès du Ministre de la Santé,
l'Institut Pasteur de Madagascar est autorisé à effectuer la recherche intitulée: «Study des
modifications de partage oral des lactilles group séquif multirésistants chez les enfants
hospitalisés dans un service de pédiatrie».

Antananarivo, le

Le Ministre de la Santé et du Planning Familial



BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Eveillard M, Schmit JL, Eb F. Antimicrobial use prior to the acquisition of multiresistant bacteria. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:155-158.
- 2- Fish DN, Ohlinger MJ. Antimicrobial resistance: factors and outcomes. *Crit Care Clin* 2006; 22;2: 291-311.
- 3- Livermore DM. Bacterial resistance:origins, epidemiology,and impact. *Clin Infect Dis* 2003; 36;suppl1:11-23.
- 4- Peterson LR. Squeezing the antibiotic balloon: the impact of antimicrobial classes on emerging resistance. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11;Suppl5: 4-16.
- 5 Siegel RE. Emerging Gram-negative antibiotic resistance:daunting challenges, declining sensitivities, and dire consequences. *Respir Care* 2008; 53;4: 471-479.
- 6- Garrabé E, Cavallo JD, Brisou P et al. Sensibilité aux antibiotiques des bactéries d'infections nosocomiales. Evaluation dans les services de réanimation des hôpitaux des armées. *La Presse Méd* 2000:1497-1503.
- 7- Simon F. Le risque nosocomial en Afrique Intertropicale. Partie I: le contexte. *Med Trop* 2006; 66:91-96.
- 8- Charles N. Définition de la résistance aux antibiotiques. *Bactériologie médicale*, Paris: Masson, 2è édition 2005: 241
- 9- Mainardi JL, Goldstein FW, Gutmann L. Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques.Paris: *Encycl Méd Chir* 1996; 8-006-N-10; 2-7.

- 10- Cohen SP, Hooper DC, Wolfson JS et al. Endogenous active efflux of norfloxacin in susceptible *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:1187-1191.
- 11- Jacques C. Les mécanismes de résistance chez les bactéries à Gram négatif. *DUAntibiologie*, 2007: 26
- 12- Andremont A, Corpet D. Colonisation intestinale par les bactéries résistantes aux antibiotiques. Paris: *Encycl Méd Chir*, 1996; 8-001-A-10.
- 13- Spratt BG. Distinct penicillin binding proteins involved in the division, elongation and shape of *Escherichia coli* K12. USA: *Proc Natl Acad Sci* 1975; 72:2999-3003.
- 14- Bonnet R, Courvallin P, Leclercq R, Bingen E. Beta-lactamines et entérobactéries. *Antibiogramme*. Paris: ESKA, 2ème édition 2006:141-162.
- 15- Nikaido H. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science* 1998; 264:382-388.
- 16- Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980; 289:321-231.
- 17- Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1211-1233.
- 18- Perez F, Endimiani A, Hujer KM, et al. The continuing challenge of ESBLs. *Current Opinion Pharmacology* 2007; 7:459-469.
- 19- Denton M. Enterobacteriaceae. *Intern J Antimicrob* 2007; 29; Suppl 3:9-22.

- 20- Paterson DI, Bonomo RA. Extended spectrum Beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:657-686.
- 21- Randrianirina F, Soares JL, Carod JF et al. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in Antananarivo, Madagascar. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59:309-312.
- 22- Ben Ami R, Schaber S, Navon-Venezia D, et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing *enterobacteriaceae* into the hospital. *Clin Infect Dis* 2006; 42; 7:925-934.
- 23- Kim YK, Pai H, Lee HJ, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1481-1491.
- 24- Mesa RJ, Blanc V, Blanch AR, et al. Extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in different environments. *J Antimicrob Chemoter* 2006; 58; 1:211-215.
- 25- Valverde A, Coque TM, Sanchez-Moreno MP, et al. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* during nonoutbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol* 2004; 42; 10:4769-4775.
- 26- Bradford PA. Extended-spectrum Beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:933-951.
- 27- Miro E, Mirelis B, Navaro F, et al. Surveillance of extended-spectrum beta-lactamases from clinical samples and faecal carriers in Barcelona, Spain. *J Antimicrob Chemoter* 2005; 56; 6:1152-1155.

- 28- Stover BH, Shulman ST, Bratcher DF. Nosocomial infection rate in US children's hospitals' neonatal and pediatric care units. *Am J Infect Control* 2001; 29:152-157.
- 29- Mireya UA, Marti PO, Xavier KV, et al. Nosocomial infections in paediatric and neonatal intensive care units. *J Infect* 2007; 54:212-220.
- 30- Gisaru-Soen G, Sweed Y, Lerner-Geva L, et al. Nosocomial bloodstream infections in a pediatric intensive care unit. *Med Sci Monit* 2007; 13; 6:251-257.
- 31- Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008; 8; 159:166.
- 32- Rakotondrainibe T. Infections nosocomiales: Enquête CAP chez les personnels de santé du service de pédiatrie du CHU.JRB. Thèse Médecine Antananarivo, 2008; N°7750: 17-20
- 33- Potz NA, Hope R, Warner M et al. Prevalence and mechanisms of cephalosporin resistance in Enterobacteriaceae in London and South-East England. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:320-326.
- 34- Graffunder EM, Preston KE, Evans AM et al. Risk factors associated with extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:139-145.
- 35- Moubareck C, Daoud Z, Hakimé NI. Countrywide spread of community- and hospital-acquired extended-spectrum beta-lactamase (CTX-M-15)-producing Enterobacteriaceae in Lebanon. *J Clin Microbiol* 2005; 43:3309-3313.

- 36- Kader AA, Kumar A, Kamath KA. Fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in patients and asymptomatic healthy individuals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28; 9:1114-1116.
- 37- Pallecchi I, Bartoloni A, Fiorelli C, et al. Rapid dissemination and diversity of CTX-M extended- spectrum beta-lactamase genes in commensal *Escherichia coli* isolates from healthy children from low- resource settings in Latin America. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51; 8:2720-2725.
- 38- Demir S, Soysal A, Bakir M, et al. Extended spectrum beta lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in paediatric wards: a nested case control study. *J Paediatr Child Health* 2008.