

LISTE DES ABREVIATIONS :

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AK	: Amikacine
AMC	: Amoxicilline - acide clavulanique
AMX	: Amoxicilline
ARN	: Acide Ribonucléique
AZT	: Aztréonam
BGN	: Bacilles à Gram négatif
BLSE	: Bêta-lactamases à spectre étendu
BT	: Bouillon au Thioglycolate
CA-SFM	: Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.
CAZ	: Ceftazidime
CEF	: Céfalogtine
CHL	: Chloramphénicol
CHNU	: Centre National Hospitalier Universitaire
CIP	: Ciprofloxacine
CRO	: Ceftriaxone
CS	: Colistine
CTX	: Céfotaxime
DGU	: Dénombrement des Germes Urinaires
FEP	: Céfépime
FOX	: Céfoxitine
GMN	: Gentamicine
H₂S	: Sulfure d'hydrogène
IAS	: Infections Associées aux Soins
IMP	: Imipénème
KMN	: Kanamycine
LCR	: Liquide Céphalo-Rachidien
LEV	: Lévofloxacine
MH	: Mueller Hinton
MHSC	: Mueller Hinton au Sang Cuit
NA	: Acide Nalidixique

NET	: Nétilmicine
NI	: Nitroxoline
NOR	: Norfloxacin
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ONPG	: Ortho-Nitro-Phényl Galactopyranoside
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PBN	: Pénicilline de Haut Niveau
PEF	: Péfloxacin
PHN	: Pénicilline de Bas Niveau
PIP	: Pipéracilline
SXT	: Triméthoprim sulfaméthoxazole
TEM	: Temoneira
TF	: Test de Filamentation
TIC	: Ticarcilline
TOB	: Tobramycine

LISTES DES FIGURES

Figure 1: Mécanisme d'imperméabilité chez les BGN	17
Figure 2: Schéma explicatif du mécanisme d'efflux	18
Figure 3: Schéma représentatif du mécanisme d'inactivation enzymatique de	18
Figure 4: Traitement des urines	29
Figure 5: Traitement de sang	30
Figure 6: Traitement du liquide céphalo-rachidien	31
Figure 7: Traitement du prélèvement vaginal	32
Figure 8: Traitement des selles	33
Figure 9: Traitement des pus et liquides d'épanchement	34
Figure 10: Répartition des souches selon le sexe	39
Figure 11: Répartition des souches selon la tranche d'âge	39
Figure 12: Répartition des souches selon le service d'hospitalisation	40
Figure 13: Répartition des entérobactéries isolées selon les espèces	41
Figure 14: Répartition des entérobactéries selon la nature du produit pathologique	41
Figure 15: Phénotypes de résistance des souches d'entérobactéries aux bêta-lactamines	44
Figure 16: Phénotypes de résistance des principales entérobactéries isolées aux bêta-lactamines	45

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Caractères biochimiques des entérobactéries les plus fréquemment rencontrées ...	7
Tableau II: Phénotypes de résistance acquise du groupe I	21
Tableau III: Phénotypes de résistance acquise du groupe II	22
Tableau IV: Phénotypes de résistance acquise du groupe III	23
Tableau V: Phénotypes de résistance acquise du groupe IV	24
Tableau VI: Phénotypes de résistance acquise du groupe V	25
Tableau VII: Liste des antibiotiques testés pour les entérobactéries	37
Tableau VIII: Répartition des souches selon leur origine	40
Tableau IX: Taux de résistance des entérobactéries aux bêta-lactamines	42
Tableau X: Taux de résistance des entérobactéries aux quinolones et fluoroquinolones	43
Tableau XI: Taux de résistance des entérobactéries aux aminosides	43
Tableau XII: Taux de résistance des entérobactéries aux autres antibiotiques	43

TABLE DES MATIERES

Introduction	1
Première partie : Rappels	4
Chapitre I : Généralités sur les entérobactéries	5
I-1- Définition	5
I-2- Classification	5
I-3- Habitat et pouvoir pathogène	5
I-4- Caractères bactériologiques	6
I-4-1- Caractères morphologiques	6
I-4-2- Caractères cultureux	6
I-4-3- Caractères biochimiques	6
I-4-4- Caractères antigéniques	7
Chapitre II : Généralités sur les antibiotiques	9
II-1- Définition	9
II-2- Classification des antibiotiques	9
II-2-1- Classification selon l'origine	9
II-2-2- Classification selon l'effet	9
II-2-3- Classification selon le spectre	9
II-2-4- Classification selon la nature chimique	9
II-3- Mécanismes d'action des antibiotiques	12
II-3-1- Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne	12
II-3-2- Antibiotiques agissant sur les membranes	13
II-3-3- Antibiotiques inhibant la synthèse protéique	13
II-3-4- Antibiotiques agissant sur les acides nucléiques	14
Chapitre III : Généralités sur la résistance bactérienne	15
III-1- Définition	15
III-2- Différents types de résistance bactérienne	15
III-3- Support génétique	16
III-3-1- Résistance chromosomique	16
III-3-2- Résistance extra chromosomique	16
III-4- Mécanismes biochimiques de la résistance bactérienne	17
Chapitre IV : Généralités sur les phénotypes de résistance des entérobactéries aux Bêta-lactamines	20

IV-1- Phénotypes de résistance	20
IV-2- Phénotypes de résistance aux bêta-lactamines	20
Deuxième partie : Travail personnel	26
Chapitre I : Cadre de l'étude	27
I-1- Lieu de l'étude	27
I-2- Période d'étude.....	27
I-3- Critères d'inclusion	27
I-4- Critères de non inclusion.....	27
I-5- Recueil et analyse des données	27
Chapitre II : Méthodologie	28
II-1- Souches bactériennes	28
II-2- Nature des produits pathologiques étudiés.....	28
II-3- Techniques de traitement des produits pathologiques	28
II-4- Identification des entérobactéries	35
II-4-1- Galerie d'identification des entérobactéries	35
II-4-2- Galerie Api 20E	35
II-5- Étude de la sensibilité aux antibiotiques : Antibiogramme.....	36
Chapitre III : Résultats	39
III-1- Profil épidémiologique des entérobactéries isolées.....	39
III-1-1- Répartition des souches selon le sexe	39
III-1-2- Répartition des souches selon l'âge	39
III-1-3- Répartition des souches selon leur origine	40
III-2- Profil bactériologique des entérobactéries isolées.....	41
III-2-1- Répartition globale des entérobactéries selon les espèces.....	41
bactériennes :	41
III-2-2- Répartition des souches selon la nature du produit pathologique	41
III-3- Profil de résistance des souches d'entérobactéries aux antibiotiques.....	42
III-4- Phénotypes de résistance des souches d'entérobactéries isolées aux bêta-lactamines ...	44
III-5- Phénotypes de résistance des principales entérobactéries isolées aux bêta-lactamines .	45
Chapitres IV : Discussion.....	46
IV-1- Profil épidémiologique des entérobactéries isolées.....	46
IV-1-1- Répartition selon le sexe	46
IV-1-2- Répartition selon l'âge	46
IV-1-3- Répartition selon l'origine des souches	46

IV-2- Profil bactériologique des entérobactéries isolées	47
V-2-1- Répartition selon l'espèce	47
IV-2-2- Répartition selon le produit pathologique	47
IV-3- Profil de résistance des souches d'entérobactéries isolées aux	47
antibiotiques	47
IV-4- Phénotypes de résistance des souches d'entérobactéries isolées.....	49
Chapitre V : Recommandations	52
CONCLUSION	53
REFERENCES	53

INTRODUCTION

La résistance bactérienne est un phénomène qui est devenu alarmant, pouvant conduire à des problèmes de prise en charge et d'impasse thérapeutique pour le traitement des patients.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié récemment un rapport portant sur la résistance aux antimicrobiens, dont la résistance aux antibiotiques. Selon l'OMS, ce phénomène est qualifié de « problème de santé publique et une grave menace qui touche tous les pays » [1].

En effet, ce phénomène intéresse particulièrement les entérobactéries qui représentent une des principales familles de bacilles Gram négatif responsables d'infections humaines graves [2]. Ces bactéries deviennent de plus en plus résistantes aux antibiotiques. Leur dissémination présente une menace grave qui met en cause la validité de l'arsenal antibiotique actuellement disponible, d'autant plus qu'aucune classe nouvelle d'antibiotique n'est attendue dans les prochaines années [3].

Les causes de l'émergence et de la dissémination de cette résistance sont multiples, mais l'utilisation excessive et/ou inappropriée de ces antibiotiques est, sans conteste, la principale raison de cette évolution. Au Sénégal, la première enquête nationale de prévalence des IAS a révélé que 28% des patients hospitalisés au niveau des hôpitaux nationaux et 40% au niveau des hôpitaux régionaux, recevaient une prescription inadéquate d'antibiotiques [4].

Face à cette problématique, nous avons mené une étude sur les phénotypes de résistance des souches d'entérobactéries isolées au CHNU de Fann de Dakar au cours de la période qui s'étend de 2014 à 2016 avec comme :

Objectif principal : Déterminer les phénotypes de résistance des entérobactéries isolées au CHNU de Fann de Dakar de 2014 à 2016.

Objectifs spécifiques :

- Identifier les entérobactéries isolées.
- Déterminer leur répartition en fonction de plusieurs paramètres tels que le sexe, l'âge, le service, le produit pathologique, ...
- Etablir leur profil de résistance aux antibiotiques.
- Orienter l'antibiothérapie probabiliste.

Notre travail sera articulé autour de deux parties :

Une première partie qui sera consacrée aux rappels sur les entérobactéries, les antibiotiques, la résistance bactérienne aux antibiotiques et le phénotype de résistance des entérobactéries aux bêta-lactamines.

Une seconde partie qui présentera les résultats de l'étude, leur discussion par rapport aux données de la littérature puis une formulation de quelques recommandations afin de guider l'antibiothérapie probabiliste avant de conclure.

Première partie : Rappels

Chapitre I : Généralités sur les entérobactéries

I-1- Définition [5] :

Les entérobactéries appartiennent à la famille des *Enterobacteriaceae*. C'est une famille très hétérogène qui regroupe de nombreux genres et espèces bactériens retrouvés principalement dans l'intestin de l'homme ou de certains animaux. Les entérobactéries sont à la fois des bactéries saprophytes, commensales et pathogènes (opportunistes ou obligatoires).

Elles sont définies par les caractères suivants :

- bacilles à Gram négatif,
- mobiles avec ciliature péritriche ou immobiles,
- poussant sur milieux de culture ordinaires,
- aérobies - anaérobies facultatifs,
- fermentant le glucose avec ou sans production de gaz,
- réduisant les nitrates en nitrites,
- oxydase négative.

I-2- Classification :

La famille des entérobactéries comprend actuellement une centaine d'espèces [5].

Les entérobactéries d'intérêt médical appartiennent à 12 genres : *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Hafnia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, et *Yersinia* [6].

I-3- Habitat et pouvoir pathogène [5,7] :

Les entérobactéries sont pour la plupart des hôtes normaux de l'intestin de l'homme et des animaux. Ces bactéries représentent la majorité de la flore intestinale aéro-anaérobie. Chez l'homme, l'entérobactérie prédominante est *Escherichia coli* (*E. coli*). Parmi les nombreuses espèces d'entérobactéries, certaines sont trouvées dans l'environnement, d'autres chez les végétaux. Il en est qui ont un pouvoir phytopathogène.

Parmi les espèces qui peuvent être isolées chez l'homme, certaines (*Shigella*) sont constamment pathogènes. D'autres espèces se comportent comme des pathogènes opportunistes responsables d'infection chez les malades fragilisés (*Klebsiella*). Leur identification constitue une part importante du travail du laboratoire de bactériologie.

I-4- Caractères bactériologiques :

I-4-1- Caractères morphologiques [8, 9]:

Toutes les entérobactéries ont une morphologie habituellement typique de type bacilles à Gram négatif, de 2-3 microns de long sur 0.6 microns de large, généralement polymorphes. Les espèces mobiles, qui sont les plus nombreuses, le sont grâce à une ciliature péritriche. Certaines sont immobiles (*Klebsiella*, *Shigella*, *Yersinia pestis*). La présence d'une capsule visible au microscope est habituelle chez *Klebsiella*. La plupart des espèces pathogènes pour l'homme possèdent des fimbriae ou pili qui sont des facteurs d'adhésion.

I-4-2- Caractères culturels [5] :

Les entérobactéries se développent bien dans un bouillon ou sur gélose ordinaire incubés pendant 18 heures à 37°C. Sur gélose, on peut obtenir différentes formes :

- Les formes S (smooth) sont l'aspect naturel au sortir de l'organisme. Les colonies sont lisses, bombées, brillantes et humides, elles ont 2 à 4 mm de diamètre.
- Les formes R (rough) s'observent surtout avec des souches ayant subi plusieurs repiquages. Les colonies sont rugueuses, sèches, à contours irréguliers et teinte mate. En bouillon, les formes R donnent un aspect grumeleux.
- Les colonies muqueuses sont habituelles avec les *Klebsiella*. Leur diamètre peut dépasser 10 mm; elles ont une tendance à la confluence. On peut les rencontrer aussi avec d'autres espèces, notamment *Salmonella Paratyphi B*.
- Les colonies naines s'observent avec des souches déficientes dans certaines de leurs chaînes métaboliques. Elles ne sont pas exceptionnelles chez *Escherichia coli* isolés d'infections urinaires.

I-4-3- Caractères biochimiques :

Les caractères d'identification sont essentiellement biochimiques et utilisent des tests qui étudient le métabolisme protéique (présence d'uréase, production d'indole, dégradation du tryptophane) ou la fermentation des sucres (glucose, lactose, saccharose...), la capacité d'utiliser le citrate, la présence d'enzymes (décarboxylases, désaminases), la production d'hydrogène sulfuré ou la formation de gaz [10, 11].

Le tableau ci-dessous résume les caractères d'identification des genres les plus fréquemment rencontrés :

Tableau I: Caractères biochimiques des entérobactéries les plus fréquemment rencontrées [12].

	Glu	Lac	ONPG	Ind	VP	Cit	Mob	Urée	PDA	H2S
<i>Escherichia</i>	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-
<i>Citrobacter</i>	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+/-
<i>Enterobacter</i>	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-
<i>Klebsiella</i>	+	+	+	+/-	+	+	-	+	-	-
<i>Serratia</i>	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-
<i>Salmonella</i>	+	-	-	-	-	+/-	+	-	-	+
<i>Shigella</i>	+	-	+/-	+/-	-	-	-	-	-	-
<i>Proteus</i>	+	-	-	+/-	-	+/-	+	+	+	+/-
<i>Providencia</i>	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-
<i>Yersinia</i>	+	-	+	+/-	+	-	+	+	-	-

Légende : **Glu:** Glucose ; **Lac :** Lactose ; **Ind:** Indole ; **VP :** Voges-Proskauer ; **Cit :** Citrate ; **Mob:** Mobilité ; **PDA:** Phénylalanine désaminase ; **H2S:** Sulfure d'hydrogène.
ONPG: Ortho-Nitro-Phényl-Galactopyranoside ;

I-4-4- Caractères antigéniques [5,7] :

Les entérobactéries possèdent différents antigènes :

- Antigène Kunin ou Enterobacterial Common Antigen (ECA) : C'est un antigène, qui n'existe que chez les entérobactéries et, de ce fait, a un intérêt taxonomique.

- Les antigènes O ou somatique est l'endotoxine des bactéries à Gram négatif. Il est composé de Lipopolysaccharides (LPS) complexes, très toxiques, capables de provoquer dans l'organisme humain : fièvre, leucopénie, bradycardie, hypotension et choc, coagulation intra-vasculaire disséminée et mort.
- Les antigènes H ou flagellaires : Ils n'existent que chez les souches mobiles. Constitués d'une protéine, la flagelline, ils sont thermolabiles et inactivés par l'alcool.
- Les antigènes K capsulaires, sont généralement constitués d'une couche externe polysaccharidique. Parmi les antigènes K se trouvent les antigènes L, A, B des *Escherichia coli* et l'antigène Vi de certaines *Salmonella* ou *Citrobacter*. Ces antigènes rendent la souche qui les possède inagglutinable par les antisérums O.

Chapitre II : Généralités sur les antibiotiques :

II-1- Définition [13] :

Un antibiotique est une substance antibactérienne d'origine biologique, produite par des microorganismes (bactéries ou champignons) ou préparée par hémi-synthèse à partir des molécules initiales (extractives). Certains produits obtenus par synthèse chimique (les sulfamides et dérivés, l'isoniazide, les quinolones et dérivés,...) témoignant d'une activité antibactérienne sont classés avec les antibiotiques. Ils doivent être capables d'inhiber ou de détruire les bactéries responsables d'une infection sans nuire à l'organisme qui les héberge.

II-2- Classification des antibiotiques :

II-2-1- Classification selon l'origine [13] :

- Antibiotiques naturels :
 - Pénicilline : à partir de la moisissure du genre *Penicillium*
 - Céphalosporine C : à partir d'une culture de *Cephalosporium acremonium*,
 - Streptomycine, tétracycline, chloramphénicol.
- Antibiotiques semi-synthétiques : bêta-lactamines
- Antibiotiques synthétiques : quinolones, sulfamides

II-2-2- Classification selon l'effet [13] :

- **Antibiotiques bactéricides** : Bêta-lactamines, Aminosides, Polypeptides, Rifamycines, Nitro-imidazolés, Cotrimoxazole.
- **Antibiotiques bactériostatiques** : Phénicolés, Cyclines, Sulfamides, Triméthoprime

II-2-3- Classification selon le spectre [13] :

- **Antibiotiques à large spectre** : Aminosides, Phénicolés, Cyclines, Sulfamides
- **Antibiotiques à spectre étroit** : Pénicillines, Macrolides, Polymyxines, Glycopeptides

II-2-4- Classification selon la nature chimique [14,15] :

Cette classification permet de distinguer les antibiotiques en familles qui sont subdivisées en sous familles, groupes, générations...

a)- Famille des bêta-lactamines :

La famille des bêta-lactamines se compose de quatre groupes de molécules : les pénames, les pénèmes, les céphèmes et les monolactames. On doit ajouter les inhibiteurs des bêta-lactamases dont certains sont inclus dans ces quatre groupes. La structure de base des bêta-lactamines est le noyau azétidinone qui contient la structure carbonyle lactame, indispensable à l'activité des molécules. Sur cette structure, est fixé un cycle penta-atomique saturé (péname), insaturé (pénème) ou hexa-atomique (céphèmes).

Le noyau azétidinone seul peut être substitué ; en fonction des substituants de l'atome d'azote, on distingue : les monophosphatames et d'autres hétérocycles... Actuellement, du fait de la complexité de ce groupe, il est dénommé monolactame.

❖ Les Pénames composés par :

- Les Pénicillines :
 - Péni G (pénicilline G, extencilline)
 - Péni A (ampicilline, amoxicilline)
 - Péni M (oxacilline, méthicilline) : résiste à la pénicillinase des staphylocoques
 - Carboxypénicillines (carbénicilline, ticarcilline)
 - Uréidopénicillines (pipéracilline, mezlocilline)
 - Amidinopénicilline (pivmécillinam : sélexid)
- Les Métoxy-pénames : Témocilline
- Les Oxapénames : Acide clavulanique
- Les Carbapénames

❖ Les Pénèmes composés par :

- Les Carbapénèmes : Imipénème, Méropénème
- Les Sulfopénèmes
- Les Oxapénèmes

❖ Les Céphèmes comprenant :

- Les Céphalosporines avec 4 générations :
 - 1^{ère} génération : céfalotine, céfazoline
 - 2^{ème} génération : céfuroxime, céfamandole
 - 3^{ème} génération : céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime

- 4^{ème} génération : céfépime, cefpirome

- Les Oxacéphèmes : Lamoxactam
- Les Céphamycines : Céfotétan
- Les Carbacéphèmes

❖ **Les Monolactames** comprenant :

- Les Monobactames : Aztréonam
- Les Nocardicines
- Les Monophosphames
- Les Monocarbames
- Les Monosulfactames

b)- Famille des macrolides et apparentés :

- Les macrolides vrais : Erythromycine, Spiramycine, Oléandomycine, Josamycine
- Les Lincosamides : Lincomycine, Clindamycine
- Les Synergistines : 2 composés : Streptogramines (A et B), Pristinamycine (I et II), Virginiamycine (M et S)
- Les Azalides : Azithromycine
- Les Kétolides : produit dérivé de l'érythromycine

c)- Famille des glycopeptides :

Vancomycine, Teicoplanine

d)- Famille des Polymyxines :

Polymyxine B (Polymycine), Polymyxine E (Colymycine)

e)- Familles des Aminosides :

Streptomycine B (antituberculeux), Nétilmycine, Gentamicine, Kanamycine, Tobramycine.

f)- Famille des Cyclines :

Tétracycline, Minocycline, Doxycycline

g)- Familles des Phénicolés :

Chloramphénicol, Thiamphénicol

h)- Famille des Sulfamides + associé :

Sulfadiazine, Cotrimoxazole (triméthoprime + sulfaméthoxazole)

i)- Famille des Quinolones :

- 1^{ère} génération : Acide nalidixique, Acide pipémidique, Acide oxolinique
- 2^{ème} génération : Fluoroquinolones : fluméquine, péfloxacin, norfloxacine

k)- Produits nitrés :

- Oxyquinoléines : Nitroxoline
- Nitrofuranes : Nitrofurantoïne
- Nitro-imidazolés : Métronidazole

II-3- Mécanismes d'action des antibiotiques [15,16]:

II-3-1- Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne :

- ***Bêta-lactamines***

Les B-lactamines se fixent sur les PLP (protéines liant les pénicillines) et inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane, substance glycopeptidique spécifique aux bactéries et qui constitue la paroi. Cette inhibition entraîne un arrêt de la croissance bactérienne (bactériostase). L'inhibition est poursuivie par une dégradation de mécanisme mal connu aboutissant à une désorganisation et une lyse de la bactérie (bactéricidie).

- ***Glycopeptides***

Les glycopeptides inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane en contractant des liaisons hydrogène avec le précurseur de ce dernier. Il en résulte un accès difficile pour les enzymes de transformation du précurseur et donc une inhibition de la synthèse du peptidoglycane.

- ***Fosfomycine***

La fosfomycine se lie de façon covalente et inhibe ainsi la pyruvyl-transférase, enzyme impliquée dans la synthèse du précurseur du peptidoglycane.

II-3-2- Antibiotiques agissant sur les membranes :

- ***Polypeptidiques***

Les polypeptidiques se fixent sur la membrane externe, puis sur la membrane cytoplasmique, ce qui provoque la désorganisation de ces structures et entraîne la mort de la bactérie.

II-3-3- Antibiotiques inhibant la synthèse protéique :

Plusieurs familles d'antibiotiques peuvent inhiber par différents mécanismes, la traduction de l'ARN messager en protéines :

- ***Aminosides***

Les aminosides traversent la membrane des bactéries par transport actif puis se fixent sur l'ARN ribosomal 16S, l'un des constituants de la sous-unité 30S. Cette fixation altère la traduction de l'ARN messager en protéines aboutissant à des protéines anormales et réduites en nombre. Les protéines anormales sont intégrées dans la membrane cytoplasmique qui perd ainsi son intégrité. Ce phénomène confère aux aminosides un effet bactéricide puissant et rapide.

- ***Cyclines***

Les cyclines pénètrent dans la bactérie par diffusion passive, s'y accumulent selon un gradient de pH transmembranaire et par complexation avec les ions Mg^{2+} se fixent sur les sous-unités ribosomales 30S et inhibent ainsi la phase d'élongation de la traduction de l'ARN messager en protéines.

- ***Macrolides et apparentés***

Les macrolides et apparentés se fixent sur la sous-unité 50S au niveau de l'ARN ribosomal 23S entraînant une inhibition de la phase d'élongation de la synthèse protéique. Les macrolides, du fait de leur hydrophobicité, ne peuvent pénétrer la membrane externe des bacilles Gram négatif et sont donc inactifs sur ces germes.

- ***Phénicolés***

Les phénicolés et apparentés se fixent sur la sous-unité 50S au niveau de l'ARN ribosomal 23S entraînant une inhibition de la phase d'élongation de la synthèse protéique.

- ***Acide fusidique :***

Le mécanisme d'action est mal connu et serait par blocage de la phase d'élongation de la synthèse protéique.

II-3-4- Antibiotiques agissant sur les acides nucléiques :

- ***Rifampicine***

L'effet bactériostatique s'explique par la fixation covalente sur la sous-unité B de l'ARN polymérase ADN-dépendante, enzyme responsable de la transcription de l'ADN en ARN messenger. L'effet bactéricide pourrait s'expliquer par la stabilité de cette liaison covalente et par la formation de radicaux libres (par oxydation du noyau quinone de la rifampicine) toxiques pour l'ADN bactérien.

- ***Quinolones***

Les quinolones pénètrent dans le cytoplasme bactérien par diffusion passive et inhibent l'ADN gyrase en formant un complexe ternaire ADN-gyrase-quinolone. Il s'ensuit une inhibition rapide de la synthèse de l'ADN suivie par la mort de la bactérie.

- ***Sulfamides***

Les sulfamides sont des analogues structuraux de l'acide para-aminobenzoïque et, de ce fait, inhibent de façon compétitive la formation de l'acide dihydrofolique (DHF), nécessaire à la synthèse de l'acide tétrahydrofolique (THF) indispensable aux bactéries. Les bactéries, contrairement aux eucaryotes, ne peuvent utiliser les folates exogènes et doivent les synthétiser (à l'exception des entérocoques).

- ***Triméthoprim***

Le triméthoprim est un analogue de l'acide dihydrofolique (DHF) et inhibe de façon compétitive la synthèse de l'acide tétrahydrofolique (THF) indispensable aux bactéries. Les bactéries, contrairement aux eucaryotes, ne peuvent utiliser les folates exogènes et doivent les synthétiser (à l'exception des entérocoques).

- ***Nitro-imidazolés***

Les nitro-imidazolés ont leur groupement nitro (NO₂) réduit par les systèmes transporteurs intracytoplasmiques des bactéries sensibles. Les dérivés réduits diffusent vers l'ADN bactérien, l'oxydent et provoquent des coupures des brins d'ADN provoquant ainsi la mort de la bactérie.

- ***Nitrofuranes***

Les nitrofuranes, comme les nitro-imidazolés, ont leur groupement nitro (NO₂) réduit par les systèmes transporteurs intracytoplasmiques des bactéries sensibles. Les dérivés réduits diffusent vers l'ADN bactérien, l'oxydent et provoquent des coupures des brins d'ADN provoquant ainsi la mort de la bactérie.

Chapitre III : Généralités sur la résistance bactérienne :

III-1- Définition [17,18] :

Il existe plusieurs approches et définition de la résistance. Dès 1961, un comité d'experts réunis par l'OMS avait donné deux définitions de la résistance bactérienne :

- Une souche est dite « résistante » quand la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est notablement plus élevée que la concentration qu'il est possible d'atteindre in vivo.
- Une souche microbienne ou une bactérie sont aussi dites résistantes quand elles supportent une concentration d'antibiotique notablement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce.

Ces deux définitions bactériologiques de la résistance doivent être complétées par deux autres :

- La **définition clinique** associe la notion de succès et d'échec clinique. En première approximation, une bactérie résistante est une bactérie qui échappe au traitement, ce qui peut se manifester par un échec clinique.
- La **définition génétique** correspond à la présence de gènes de résistance au sein de la bactérie, détectés par des techniques biophysiques et/ou génétiques.

III-2- Différents types de résistance bactérienne [19,20] :

La résistance aux antibiotiques des bactéries peut être naturelle ou acquise.

- **La résistance naturelle** est une caractéristique d'une espèce bactérienne, de support habituellement chromosomique qui délimite le spectre des antibiotiques et peut aider à l'identification. La transmission de cette résistance est verticale, de la bactérie vers sa descendance.
- **La résistance acquise**, de support chromosomique ou plasmidique, fait suite à une mutation ou une acquisition de gènes conférant la résistance.
Cette résistance est transmissible à la descendance (verticale) ou à d'autres bactéries de la même espèce ou d'espèces différentes (transmission horizontale).

Ces résistances sont rarement limitées à un seul antibiotique. En effet, un même mécanisme de résistance peut atteindre plusieurs antibiotiques, au sein d'une même classe thérapeutique ou parfois au sein de classes thérapeutiques différentes (résistances croisées).

Il arrive que plusieurs mécanismes de résistance soient associés entre eux et concernent ainsi des antibiotiques de classes thérapeutiques différentes (résistances associées). Les résistances

acquises sont imprévisibles contrairement aux résistances naturelles, cette imprévisibilité justifie le recours à l'antibiogramme avant instauration de toute antibiothérapie.

III-3- Support génétique [20, 21] :

Au plan génétique, la résistance acquise peut survenir par mutation ponctuelle, par remaniement du génome ou par acquisition de matériel génétique étranger.

Il existe deux supports essentiels :

III-3-1- Résistance chromosomique

- ***Résistance chromosomique par mutation***

Il peut s'agir d'une mutation ponctuelle dans un gène de régulation entraînant par exemple une hypersécrétion d'enzymes inactivant les antibiotiques ou dans un gène de structure qui modifie le spectre d'une enzyme.

Une mutation se caractérise par:

- La rareté
- La spontanéité
- La discontinuité
- La spécificité et l'indépendance
- La stabilité

- ***Résistance chromosomique par remaniement***

Il peut s'agir d'un remaniement du génome. À titre d'exemple, il peut s'agir de l'insertion de séquences apportant un promoteur permettant d'exprimer des gènes silencieux ou alors de l'acquisition de fragment de chromosome étranger par transformation.

III-3-2- Résistance extra chromosomique

L'information génétique est portée par des plasmides transférables à d'autres bactéries par conjugaison, transduction ou transformation.

L'ensemble de ces gènes peuvent être sur des fragments d'acide désoxyribonucléique (ADN) appelés transposons qui peuvent s'intégrer, soit dans des plasmides, soit dans le chromosome en allant de l'un à l'autre.

III-4- Mécanismes biochimiques de la résistance bactérienne [16, 21, 22, 23]:

Les mécanismes biochimiques de la résistance acquise peuvent être regroupés en trois grands types de mécanismes :

- diminution de la perméabilité et efflux actif.
- production d'enzymes inactivant les antibiotiques.
- modifications de la cible des antibiotiques

❖ Diminution de la perméabilité :

Les porines de la membrane externe des bactéries à Gram négatif empêchent l'entrée de l'antibiotique dans la cellule, soit par diminution de leur nombre ou par modification de leur structure. Des mutations au niveau des gènes qui codent pour les porines pourraient conduire à leur perte ou à la réduction de leur taille ou encore à une diminution de leur expression et se traduit par l'acquisition de bas niveaux de résistance vis-à-vis de nombreux antibiotiques. La diminution de la perméabilité est un mécanisme de résistance cliniquement très important chez les bactéries Gram négatives et plus précisément chez *Pseudomonas aeruginosa* et les **entérobactéries** étant donné le large spectre d'antibiotiques qu'elle concerne.

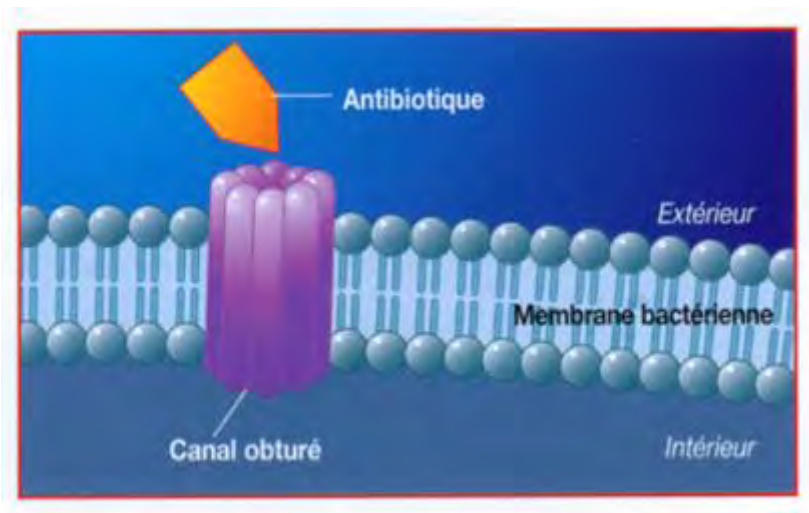


Figure 1: Mécanisme d'imperméabilité chez les BGN [24]

❖ Efflux actif :

Ce mécanisme de résistance est médié par des protéines transmembranaires connues sous le terme de pompes à efflux ou transporteurs actifs, qui expulsent l'antibiotique hors de la cellule bactérienne. Par mutations affectant les systèmes d'efflux constitutifs conduisant à une surexpression de ces systèmes.

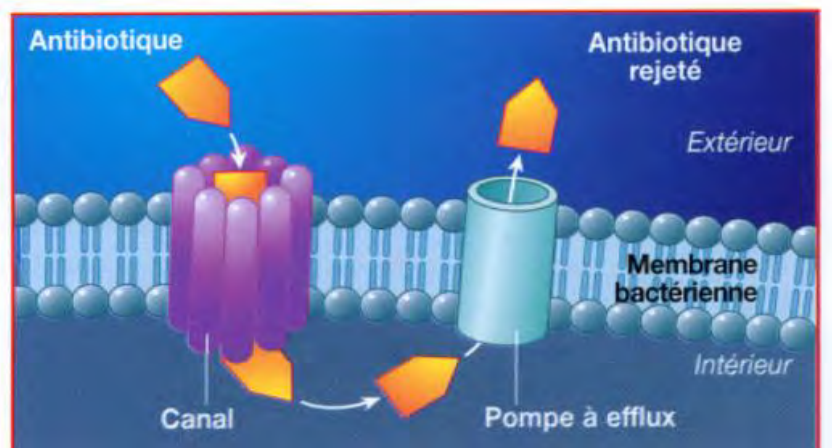


Figure 2: Schéma explicatif du mécanisme d'efflux [24]

❖ **Inactivation enzymatique :**

Elle représente le principal mécanisme de résistance bactérienne aux antibiotiques. Une enzyme neutralise l'antibiotique en le modifiant ou en l'hydrolysant. Les bêta-lactamases par exemple sont des enzymes capables de cliver le cycle bêta-lactame et ainsi de réduire les bêta-lactamines en produits inactifs (Ex : les pénicillines, les céphalosporines, les bêta-lactamases à spectre étendu et les carbapénèmes).

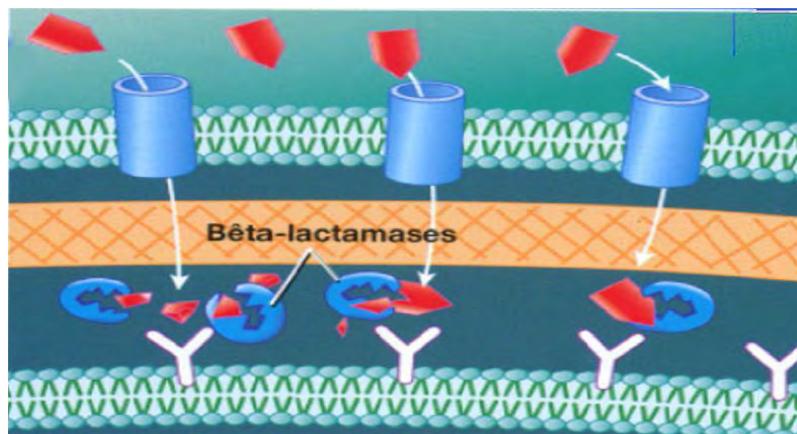


Figure 3: Schéma représentatif du mécanisme d'inactivation enzymatique de Bêta-lactamines [24].

❖ **Modification de la cible de l'antibiotique:**

Toute modification, substitution et/ou hyperproduction de la cible d'antibiotique entraînent une diminution de son affinité pour l'antibiotique ou une « inondation » noyant l'action de l'antibiotique. Exemple : les PLP ou protéines liant les pénicillines ; cible des pénicillines.

Ce mécanisme concerne plus souvent les Cocci à Gram positif que les bactéries à Gram négatif.

Chapitre IV : Généralités sur les phénotypes de résistance des entérobactéries aux Bêta-lactamines :

IV-1- Phénotypes de résistance :

C'est un groupe, un ensemble d'antibiotiques permettant au mieux, avec le plus de précision possible de préjuger des mécanismes de résistance dont dispose une bactérie donnée et notamment mais pas exclusivement de son équipement enzymatique [25].

Au sein de chaque espèce, on distingue le phénotype sauvage ou sensible, déterminé par les mécanismes naturels de résistance et les phénotypes résistants déterminés par des mécanismes acquis de résistance [26].

IV-2- Phénotypes de résistance aux bêta-lactamines :

- Résistance naturelle ou phénotype « sauvage » [27, 28]:

Les entérobactéries sont naturellement résistantes aux macrolides et apparentés, glycopeptides, acide fusidique, pénicilline G, oxacilline.

Les entérobactéries sont classées en cinq groupes de sensibilité aux bêta-lactamines. Ces groupes de sensibilité naturelle déterminent les phénotypes sauvages.

Groupe I : entérobactéries naturellement sensibles à toutes les bêta-lactamines : *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Shigella spp*, *Proteus mirabilis*, *Yersinia pseudotuberculosis*

Groupe II : entérobactéries naturellement résistantes aux aminopénicillines et carboxypénicillines par production d'une pénicillinase à bas niveau : *Klebsiella*, *Citrobacter koseri*...

Groupe III : entérobactéries naturellement résistantes aux aminopénicillines associées ou non aux inhibiteurs des bêta-lactamases, aux céphalosporines de première et deuxième génération par production d'une céphalosporinase bas niveau : *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*...

Groupe IV : entérobactéries naturellement résistantes aux aminopénicillines associées ou non aux inhibiteurs des bêta-lactamases, aux carboxypénicillines, aux céphalosporines de première génération par production d'une pénicillinase et d'une céphalosporinase : *Yersinia enterocolitica*

Groupe V : entérobactéries naturellement résistantes aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines, aux céphalosporines de première et deuxième génération par production d'une céfuroximase : *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri*...

- **Résistance acquise ou phénotype « résistant » [27]:**

Les phénotypes de résistance acquise des entérobactéries appartenant aux groupes I, II, III, IV sont mentionnés dans les tableaux II, III, IV, V, VI :

Tableau II: Phénotypes de résistance acquise du groupe I [27]

Antibiotiques	Phénotype sauvage	PBN	PHN	Case	TRI	BLSE	CHN
Aminopénicillines	S	R	R	R	R	R	R
Aminopénicillines+IBL	S	R	I/R	R	R	R	R
Carboxypénicillines	S	R	R	S	R	R	R
Uréidopénicillines	S	I/R	I/R	S	R	R	R
C1G	S	I	I/R	R	S	R	R
C2G	S	S	S/R	S	S	R	R
C3G	S	S	S	S	S	R	R
C3G+IBL	S	S	S	S	S	S	R
C4G	S	S	S	S	S	R	R
Céphamycines	S	S	S	S/R	S	S	S
Carbapénèmes	S	S	S	S	S	S	S

Légende : **PBN:** Pénicillinase bas niveau ; **PHN :** Pénicillinase haut niveau

Case : Céphalosporinase inductible ; **TRI :** TEM Resistant Inhibitor ;

BLSE : Bêta-lactamases à spectre étendu ; **CHN :** Céphalosporinase haut niveau plasmidique ; **IBL :** Inhibiteur de bêta-lactamases.

C1G : Céphalosporine de 1^{ère} génération ; **C2G :** Céphalosporine de 2^{ème} génération ;

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération ; **C4G :** Céphalosporine de 4^{ème} génération

Tableau III: Phénotypes de résistance acquise du groupe II [27].

Antibiotiques	Phénotype sauvage (=PBN)	PHN	BLSE
Aminopénicillines	R	R	R
Aminopénicillines+IBL	S	R	R
Carboxypénicillines	R	R	R
Urédopénicillines	I	R	R
C1G	S	R	R
C2G	S	I/R	R
C3G	S	S	R
C3G+IBL	S	S	S
C4G	S	S	R
Céphamycines	S	S	S
Carbapénèmes	S	S	S

Légende : **PBN** : Pénicillinase bas niveau ; **PHN** : Pénicillinase haut niveau ; **BLSE**: Bêta-lactamases à spectre étendu ; **IBL** : inhibiteur de bêta-lactamases.

C1G : Céphalosporine de 1^{ère} génération ; **C2G** : Céphalosporine de 2^{ème} génération ;

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération ; **C4G** : Céphalosporine de 4^{ème} génération

Tableau IV: Phénotypes de résistance acquise du groupe III [27]

Antibiotiques	Phénotype sauvage =Case inducible	PHN	BLSE	CHN
Aminopénicillines	R	R	R	R
Aminopénicillines+IBL	R	I/R	R	R
Carboxypénicillines	S	R	R	R
Urédopénicillines	S	I/R	R	R
C1G	R	I/R	R	R
C2G	S/R	R	R	R
C3G	S	S	R	R
C3G+IBL	S	S	S	R
C4G	S	S	R	S/I
Céphamycines	S/R	S/R	S/R	R
Carbapénèmes	S	S	S	S

Légende : **Case** : Céphalosporinase ; **PHN**: Pénicillinase haut niveau ; **BLSE** : Bêta-lactamases à spectre étendu ; **CHN**: Céphalosporinase haut niveau ; **IBL** : Inhibiteur de bêta-lactamases.

C1G : Céphalosporine de 1^{ère} génération ; **C2G** : Céphalosporine de 2^{ème} génération ;

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération ; **C4G** : Céphalosporine de 4^{ème} génération

Tableau V: Phénotypes de résistance acquise du groupe IV [27]

Antibiotiques	Phénotype sauvage= PBN	BLSE
Aminopénicillines	R	R
Aminopénicillines+IBL	R	R
Carboxypénicillines	R	R
Urédopénicillines	I/R	R
C1G	R	R
C2G	S	R
C3G	S	R
C3G+IBL	S	S
C4G	S	R
Céphamycines	S	S
Carbapénèmes	S	S

Légende : PNB : Pénicillinase bas niveau, **BLSE** : Bêta-lactamases à spectre étendu ;

IBL : inhibiteur de bêta-lactamases

C1G : Céphalosporine de 1^{ère} génération ; **C2G** : Céphalosporine de 2^{ème} génération ;

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération ; **C4G** : Céphalosporine de 4^{ème} génération

Tableau VI: Phénotypes de résistance acquise du groupe V [27]

Antibiotiques	Phénotype sauvage	Pase chromosomique	BLSE
Aminopénicillines	R	R	R
Aminopénicillines+IBL	S	R	R
Carboxypénicillines	R	R	R
Urédopénicillines	S	R	R
C1G	I/R	R	R
C2G	I/R	R	R
C3G (CRO, CTX)	S	R	R
C3G (CAZ)	S	S	R
C3G (ATM)	S	R	R
Céphamycines	S	S	S
Carbapénèmes	S	S	S

Légende : **Pase** : Pénicillinase, (BLSE) : Bêta-lactamases à spectre étendu

C1G : Céphalosporine de 1^{ère} génération ; **C2G** : Céphalosporine de 2^{ème} génération ;

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération

Deuxième partie : Travail personnel

Chapitre I : Cadre de l'étude

I-1- Lieu de l'étude :

Notre étude s'est déroulée au laboratoire de Bactériologie-Virologie du Centre Hospitalo-Universitaire de Fann à Dakar.

I-2- Période d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur une période de 3 ans allant du 1^{er} Janvier 2014 au 31 Décembre 2016.

I-3- Critères d'inclusion :

Ont été incluses dans l'étude, toutes les entérobactéries isolées au laboratoire pendant la période d'étude possédant une fiche d'antibiogramme et considérées comme pathogènes.

I-4- Critères de non inclusion :

- Les doublons (même patient, même entérobactérie, même antibiogramme) étant systématiquement éliminés.
- Toutes les souches qui ne répondent pas aux critères d'inclusion ont été non considérées.

I-5- Recueil et analyse des données :

Les données ont été collectées à partir des registres et des fiches d'antibiogrammes du laboratoire. Elles ont ensuite été enregistrées sur un masque de saisie (**annexe 1**) et exploitées à l'aide des logiciels Epi Info dans sa version **3.5.4** et Excel, afin d'obtenir des résultats statistiques.

Chapitre II : Méthodologie

II-1- Souches bactériennes

Notre étude a porté sur un ensemble de 2404 souches appartenant à la famille des *Enterobacteriaceae*.

Ces 2404 souches, réparties en 24 espèces, ont été isolées à partir de divers produits pathologiques provenant de malades hospitalisés dans les différents services de l'Hôpital, mais aussi de malades externes.

II-2- Nature des produits pathologiques étudiés :

Les souches d'entérobactéries ont été isolées de différents prélèvements :

Urines, sang, selles, prélèvements respiratoires, prélèvements génitaux, pus, liquides de ponctions (liquide céphalo-rachidien, d'ascite, pleural) et divers matériaux (cathéters, sondes,...).

II-3- Techniques de traitement des produits pathologiques :

Les démarches techniques de traitement des divers produits pathologiques sont schématisées au niveau des figures 4,5,6,7,8,9.

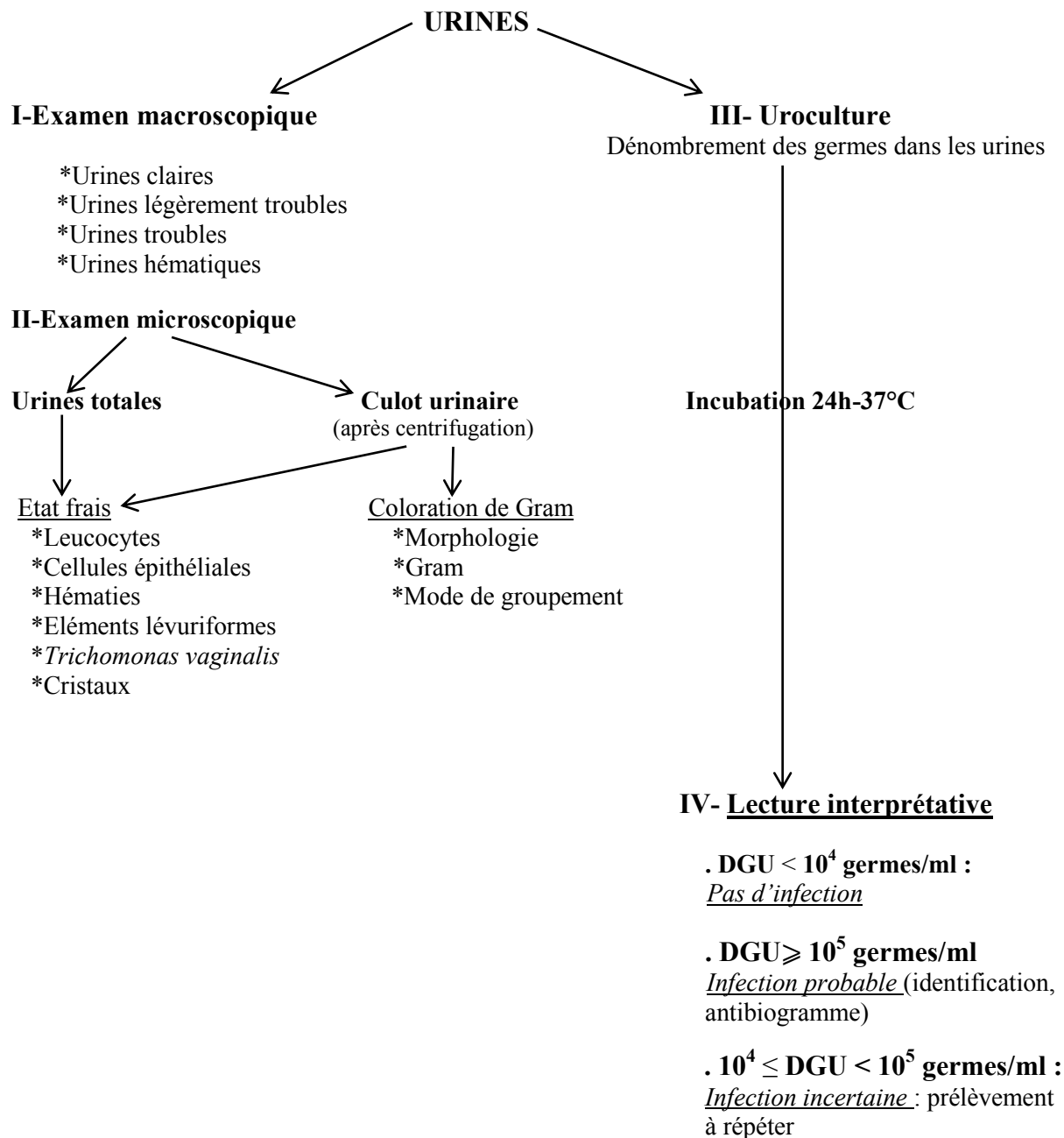


Figure 4: Traitement des urines

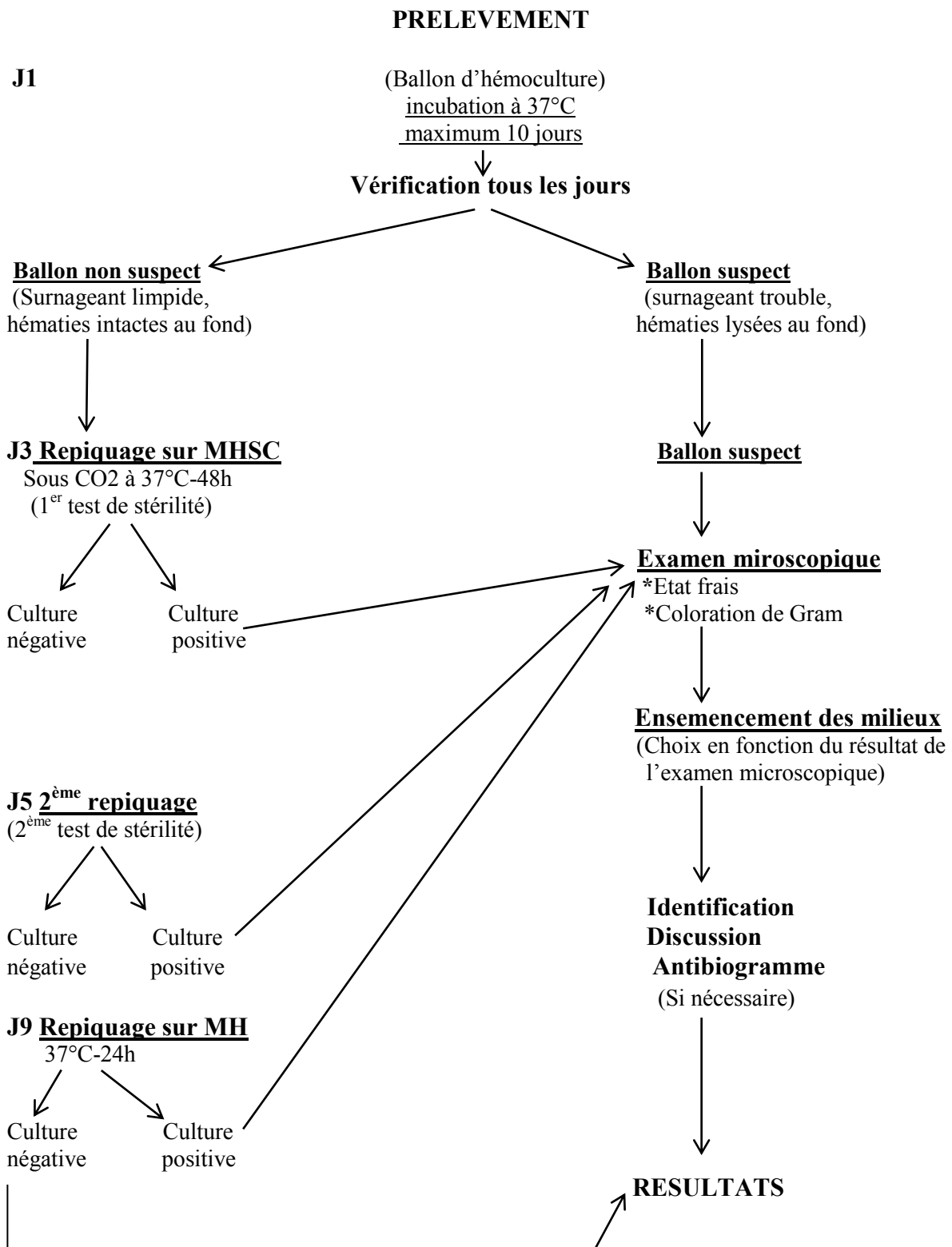


Figure 5: Traitement de sang

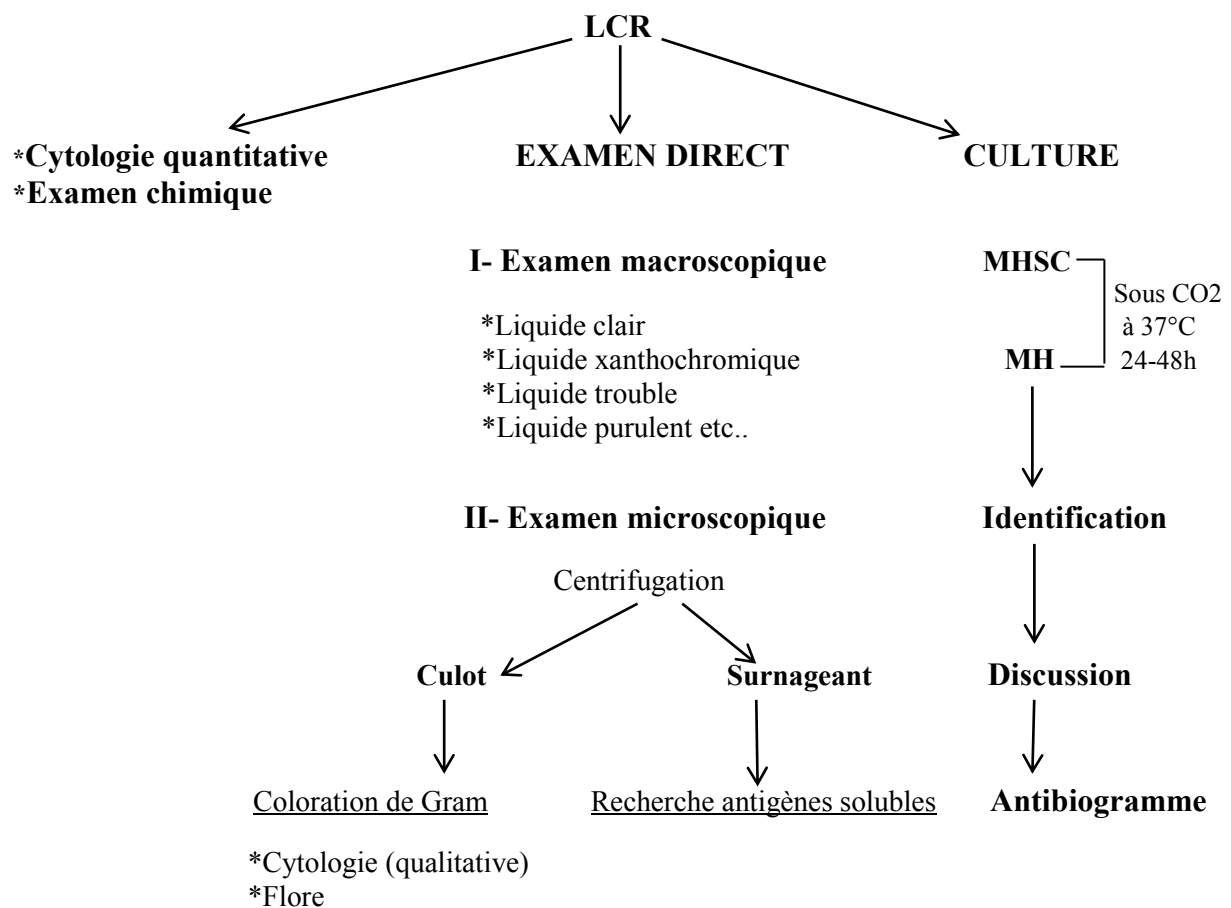


Figure 6: Traitement du liquide céphalo-rachidien (LCR)

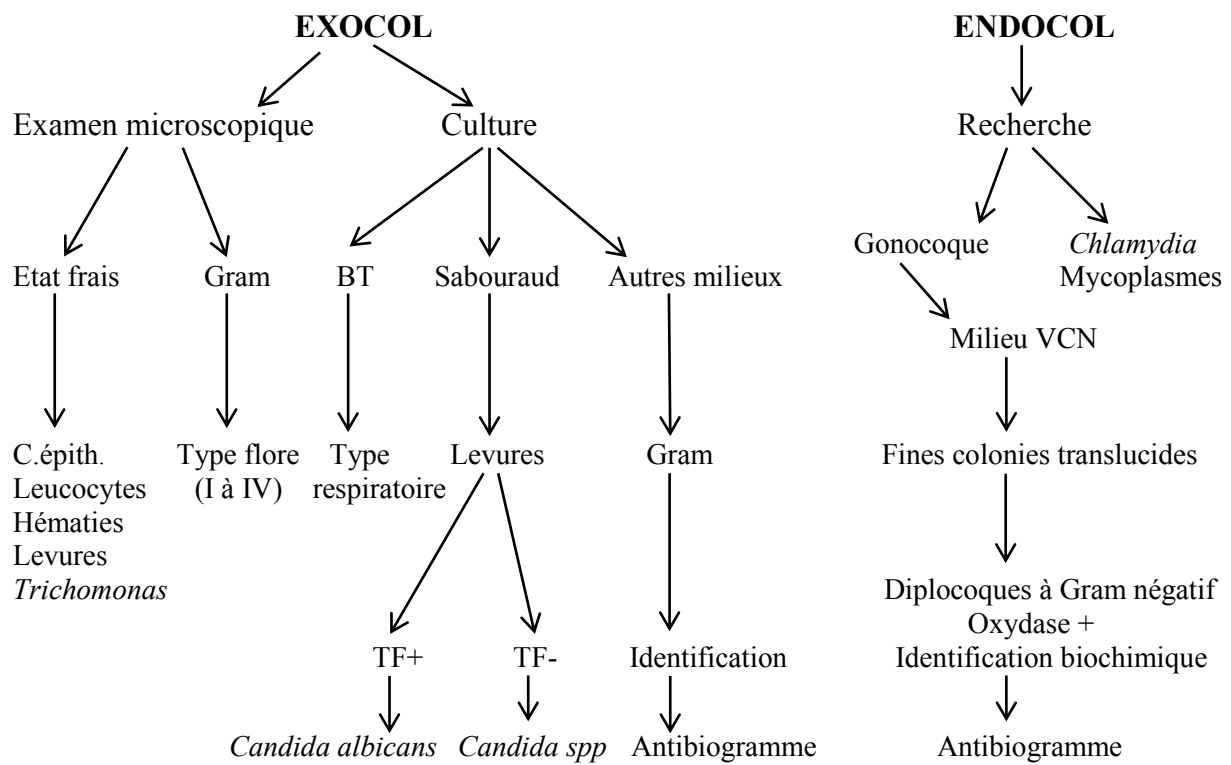


Figure 7: Traitement du prélèvement vaginal

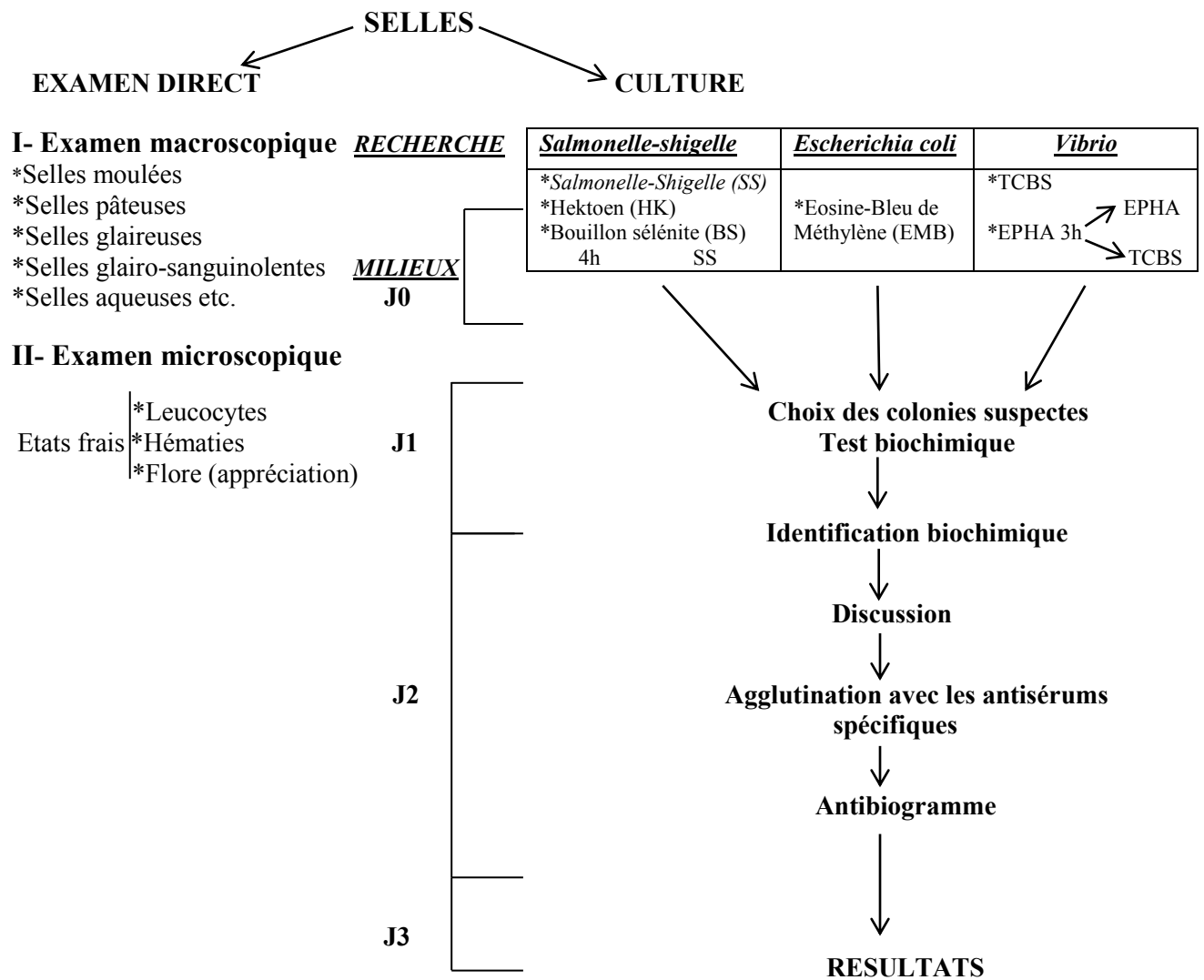


Figure 8: Traitement des selles

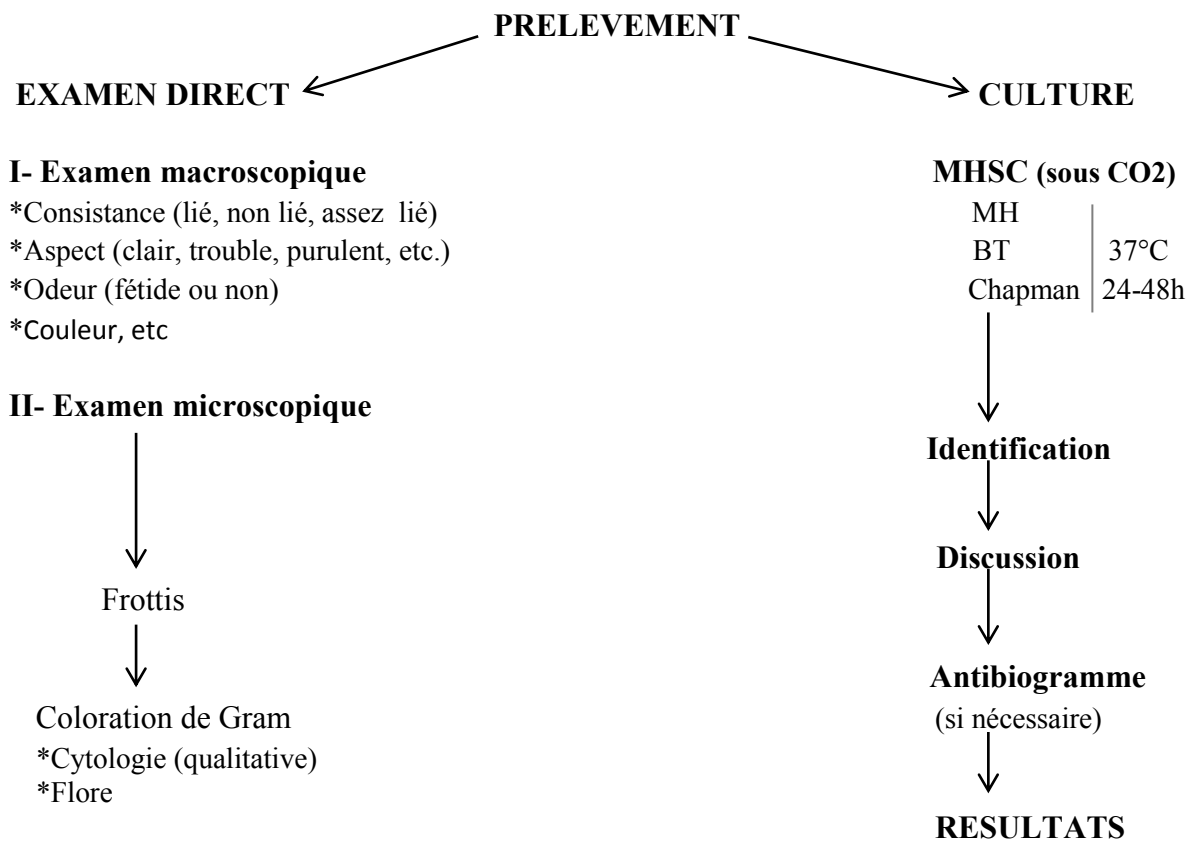


Figure 9: Traitement des pus et liquides d'épanchement

II-4- Identification des entérobactéries :

L'identification des entérobactéries se fait sur la base de caractères morphologiques, biochimiques, culturels et antigéniques.

Pour identifier les entérobactéries au laboratoire on dispose de deux types de galeries :

- la galerie d'identification des entérobactéries en tubes
- la galerie Api 20E

II-4-1- Galerie d'identification des entérobactéries

Elle permet l'identification des entérobactéries sur la base de caractères biochimiques. Elle est composée de cinq milieux :

- Le milieu **Kligler Hajna (KH)**. Ce milieu permet la lecture de quatre caractères :
 - la fermentation du glucose
 - la fermentation du lactose
 - la production d'hydrogène sulfuré
 - la production de gaz
- Le milieu **Mannitol-Mobilité**. Il permet de lire :
 - l'utilisation du mannitol par le germe
 - la mobilité
- Le milieu **Citrate de Simons**. Il permet de lire l'utilisation du citrate par le germe
- Le milieu **Urée-Indole**. Il permet de lire :
 - la possession d'une uréase par le germe
 - la possession d'une tryptophane désaminase par le germe, en présence de chlorure ferrique
- Le milieu **eau peptonée simple**. Il permet de lire la possession d'une tryptophanase en présence du réactif d'Erlich-Kovacs (recherche d'indole).

II-4-2- Galerie Api 20E

L'identification d'une bactérie avec le système Api 20E consiste à réaliser 20 tests avec la galerie Api 20E, puis à interpréter les résultats obtenus à l'aide de la base de données Api 20E.

Cette interprétation se fait de façon manuelle, à l'aide du tableau d'identification de la notice technique. Elle peut aussi être automatisée grâce à l'ordinateur qui fait la comparaison symptomatique de tous les résultats obtenus pour la souche étudiée avec les informations contenues dans la base de données. Cette base de données est constituée par l'ensemble des

taxons, groupes de bactéries que la galerie Api 20E permet de distinguer les uns des autres et par le pourcentage de positivité de chaque test pour chaque taxon.

La galerie Api 20E fournit ainsi l'identification d'un grand nombre de profils obtenus sur Api 20E, ce qui confère une grande fiabilité à l'interprétation des résultats, tout en facilitant beaucoup le travail du laboratoire.

Les différents tests réalisés sont :

- ONPG (recherche de β -galactosidase)
- Arginine dihydrolase
- Lysine décarboxylase
- Utilisation du citrate
- Production de H₂S
- Uréase
- Tryptophane désaminase
- Production d'indole
- Production d'acétoïne
- Gélatinase
- Fermentation/oxydation de glucose, mannitol inositol, sorbitol, rhamnose, saccharose, mélibiose, amygdaline arabinose
- Oxydase (cytochrome-oxydase)

II-5- Étude de la sensibilité aux antibiotiques : Antibiotogramme

❖ Réalisation de l'antibiotogramme :

L'antibiotogramme a été réalisé par la méthode de diffusion sur gélose en réalisant un écouvillonnage et en choisissant les antibiotiques selon les recommandations du comité d'antibiotogramme de la société française de microbiologie CA-SFM.

Pour chaque souche, un inoculum étalonné à 0.5 Mac Farland a été réalisé puis dilué au 1/100^{ème} avant l'ensemencement des boîtes de pétri.

La dilution ainsi obtenue a été ensemencée sur boîte de pétri contenant de la gélose Mueller-Hinton (MH) par écouvillonnage sur toute la surface du milieu.

Après séchage pendant 15 minutes, les disques d'antibiotiques (Tableau VII) ont été appliqués à l'aide d'une pince flambée ou d'un distributeur automatique périodiquement désinfecté.

Les boîtes ont été incubées à l'étuve à 37°C pendant 18 à 24 heures.

Tableau VII: Liste des antibiotiques testés pour les entérobactéries

Pénicillines	Pénicillines A	Amoxicilline
		Amoxicilline-acide clavulanique
	Uréidopénicillines	Pipéracilline
	Carboxypénicillines	Ticarcilline
Céphalosporines	Céphalosporine 1 G	Céfalotine
	Céphalosporine 2 G	Céfoxitine
	Céphalosporine 3 G	Céfotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime
	Céphalosporine 4 G	Céfipime
Monobactame	Aztréonam	
Carbapénèmes	Imipénème	
Quinolones	Acide nalidixique, Fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, péfloxacine, norfloxacine)	
Aminosides	Kanamycine, Amikacine, Tobramycine, Gentamicine, Nétilmicine	
Autres antibiotiques	Cotrimoxazole, colistine, Chloramphénicol, Nitroxoline	

❖ Détection de la production de bêta-lactamase :

La recherche d'une bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE) a été réalisée par le test de synergie en disposant un disque de céphalosporine de troisième génération (Ceftriaxone, Ceftazidime, Céfotaxime...) et/ou d'aztréonam (Monobactame) et un disque contenant un inhibiteur de bêta-lactamases comme l'acide clavulanique (Amoxicilline-acide clavulanique). Ce dernier est placé au centre à une distance de 30 mm des autres antibiotiques. La production d'une BLSE a été mise en évidence par une image de synergie en forme d'un « bouchon de champagne ».

❖ **Lecture interprétative :**

Pour chaque antibiotique, le diamètre de la zone d'inhibition a été mesuré à l'aide d'un pied à coulisse. Les différents résultats ont été classés en sensible (S), intermédiaire (I) ou résistant (R).

Pour faciliter la lecture interprétative, les souches intermédiaires ont été considérées comme résistantes.

Dans le laboratoire, l'interprétation des phénotypes de résistance des entérobactéries a concerné uniquement les bêta-lactamines.

Chapitre III : Résultats

III-1- Profil épidémiologique des entérobactéries isolées

III-1-1- Répartition des souches selon le sexe :

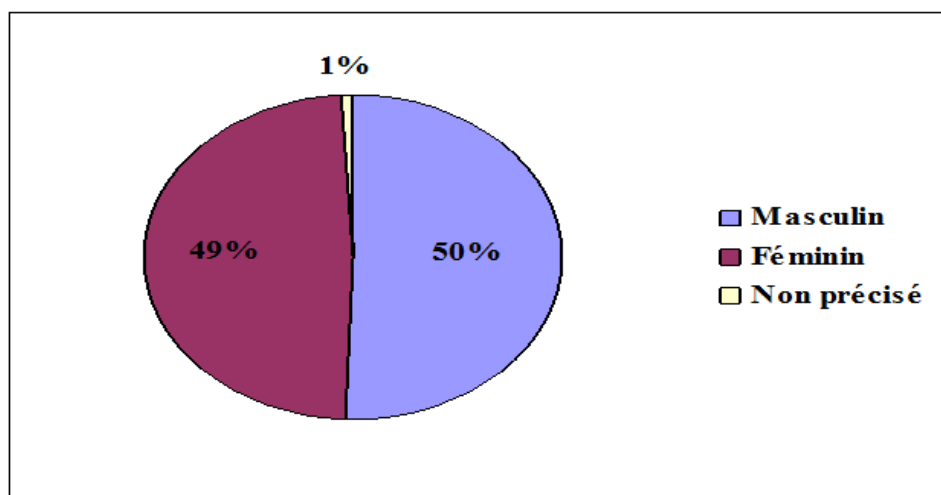


Figure 10: Répartition des souches selon le sexe

Dans notre étude, le sexe masculin représente 50 % contre 49% de sexe féminin, avec un sex-ratio H/F de 1,02.

III-1-2- Répartition des souches selon l'âge :

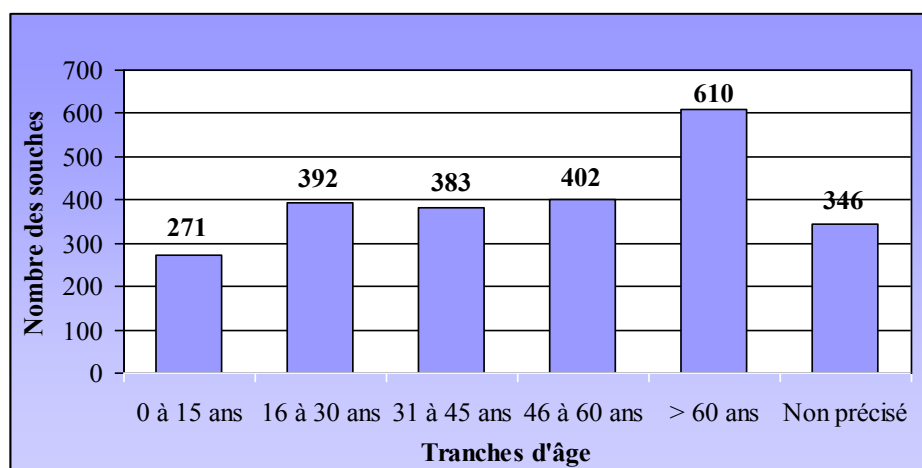


Figure 11: Répartition des souches selon la tranche d'âge

L'âge moyen dans notre étude était de 45 ans avec des extrêmes de 3 jours et 98 ans.

La tranche d'âge la plus touchée était celle > 60 ans (610 cas soit 25.37%) suivie de la tranche [46-60 ans] (402 cas soit 16.72%) et de [16-30 ans] (392 cas soit 16.31%).

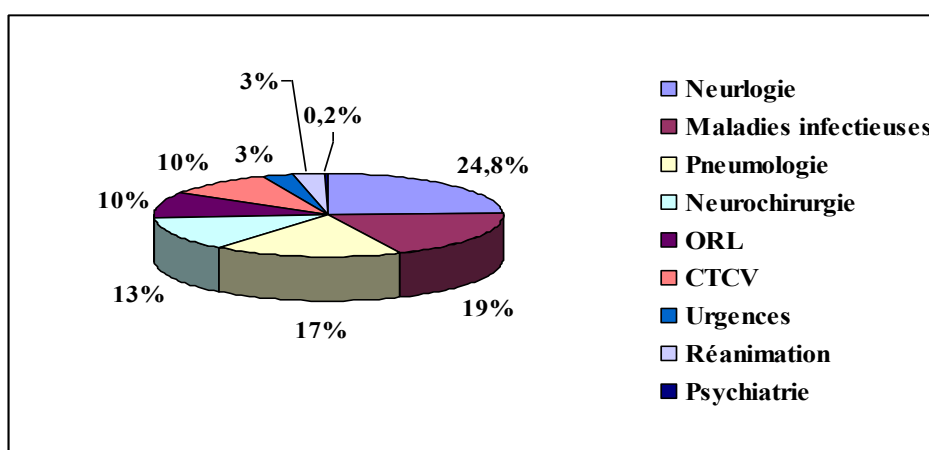
III-1-3- Répartition des souches selon leur origine :

Sur un total de 2404 souches d'entérobactéries isolées, 1227 soit 51% provenaient de malades hospitalisés et 861 soit 36% de malades externes. 13% des souches étaient non précisées (tableau VIII).

Tableau VIII: Répartition des souches selon leur origine

Origine	Nombre de souches	Pourcentage (%)
Interne	1227	51
Externe	861	36
Non précisée	316	13
Total	2404	100

Parmi les 1227 souches isolées au sein de l'hôpital, 24.8% provenaient du service de neurologie, 19% du service des maladies infectieuses et tropicales et 17% du service de pneumologie (figure 12).



Légende : ORL : Oto-Rhino-Laryngologie ; CTCV : Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire

Figure 12: Répartition des souches selon le service d'hospitalisation

III-2- Profil bactériologique des entérobactéries isolées

III-2-1- Répartition globale des entérobactéries selon les espèces bactériennes :

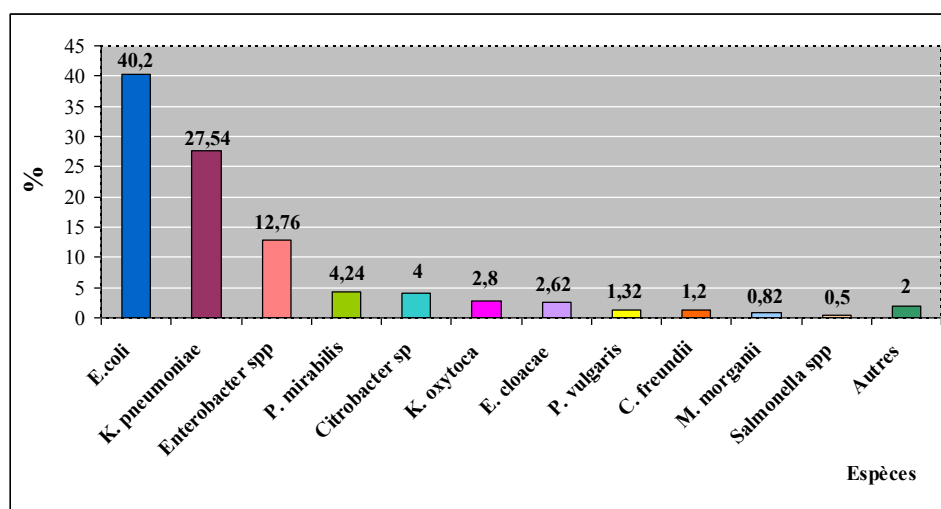
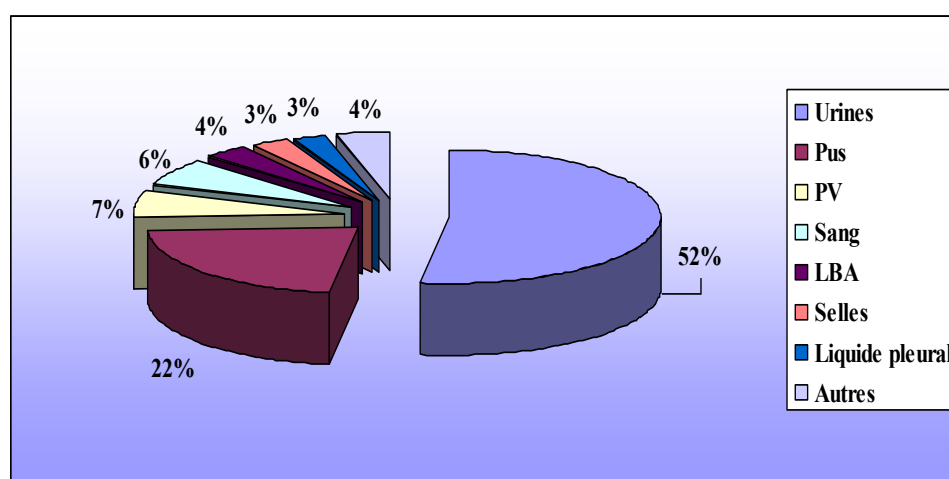


Figure 13: Répartition des entérobactéries isolées selon les espèces

L'espèce d'entérobactérie la plus isolée était *Escherichia coli* (40.2%), suivie de *Klebsiella pneumoniae* (27.54%) et *Enterobacter spp* (12.76%).

III-2-2- Répartition des souches selon la nature du produit pathologique



Légende : PV : prélèvement vaginal ; LBA : liquide broncho-alvéolaire.

Figure 14: Répartition des entérobactéries selon la nature du produit pathologique

La majorité des souches d'entérobactéries provenait des urines (52%), suivie des pus (22%), des prélèvements vaginaux (7%) et des hémocultures (6%).

III-3- Profil de résistance aux antibiotiques des souches d'entérobactéries:

❖ *Sensibilité des entérobactéries aux bêta-lactamines :*

La résistance était forte vis-à-vis de l'amoxicilline (92.5%), de la ticarcilline (83.6%), de la pipéracilline (76.7%), de l'association amoxicilline-acide clavulanique (75.7%) et de la céfalotine (81.3%).

De degré moindre pour la céfoxitine (46,9%), la ceftazidime (49.3%), la céfotaxime (44.5%), la ceftriaxone (41.3%), la céfépime (38.4%) et un très faible niveau de résistance pour l'imipénème (0.9%) (Tableau IX).

Tableau IX: Taux de résistance des entérobactéries aux Bêta-lactamines

Antibiotiques	Nombre de souches testées	(%) Résistance
Amoxicilline	2287	92.5
Ticarcilline	2092	83.6
AMC	2385	75.7
Pipéracilline	520	76.7
Imipénème	2355	0.9
Céfalotine	2185	81.3
Céfoxitine	2173	46.9
Céfotaxime	1299	44.5
Ceftazidime	2185	49.3
Ceftriaxone	1677	41.3
Céfépime	2110	38.4
Aztréonam	2204	43.4

Légende : AMC : Amoxicilline + acide clavulanique

❖ *Sensibilité des entérobactéries aux Quinolones et Fluoroquinolones :*

La résistance des souches d'entérobactéries aux quinolones et fluoroquinolones était de 49.4 % pour l'acide nalidixique, 52.5% pour la norfloxacin, 40.3% pour la péfloxacin , 42.1 % pour la ciprofloxacine et de 31.3% pour la lévofloxacine (Tableau X).

Tableau X: Taux de résistance des entérobactéries aux quinolones et fluoroquinolones

Antibiotiques	Nombre de souches testées	(%) Résistance
Acide nalidixique	2140	49.4
Ciprofloxacine	2149	42.1
Lévofloxacine	1277	31.3
Péfloxacine	457	40.3
Norfloxacine	1999	52.5

❖ *Sensibilité des entérobactéries aux Aminosides :*

Les pourcentages de résistance vis-vis des aminosides s'étendaient de 2.1% pour l'amikacine à 35.5% pour la gentamicine (Tableau XI).

Tableau XI: Taux de résistance des entérobactéries aux aminosides

Antibiotiques	Nombre de souches testées	(%) Résistance
Kanamycine	1936	31.4
Tobramycine	2019	23.8
Gentamicine	1738	35.5
Amikacine	2174	2.1
Nétilmicine	1841	29.3

❖ *Sensibilité des entérobactéries aux autres antibiotiques :*

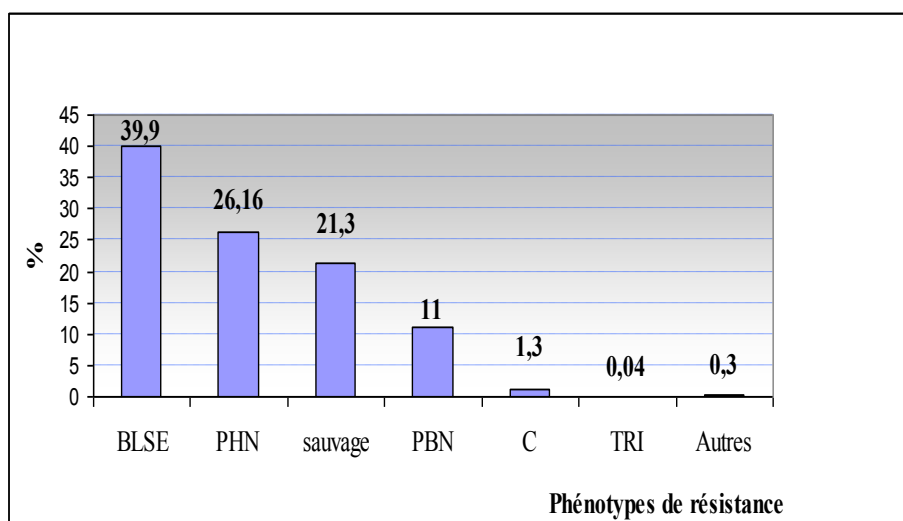
Les entérobactéries étaient résistantes au cotrimoxazole dans 63.7% des cas et à la nitroxoline dans 79.1% des cas.

Des faibles taux de résistance ont été obtenus pour la colistine (12.3%) et le chloramphénicol (24.2%) (Tableau XII).

Tableau XII: Taux de résistance des entérobactéries aux autres antibiotiques

Antibiotiques	Nombre de souches testées	(%) Résistance
Colistine	818	12.3
Chloramphénicol	1462	24.2
Cotrimoxazole	1702	63.7
Nitroxoline	636	79.1

III-4- Phénotypes de résistance des entérobactéries isolées aux bêta-lactamines :

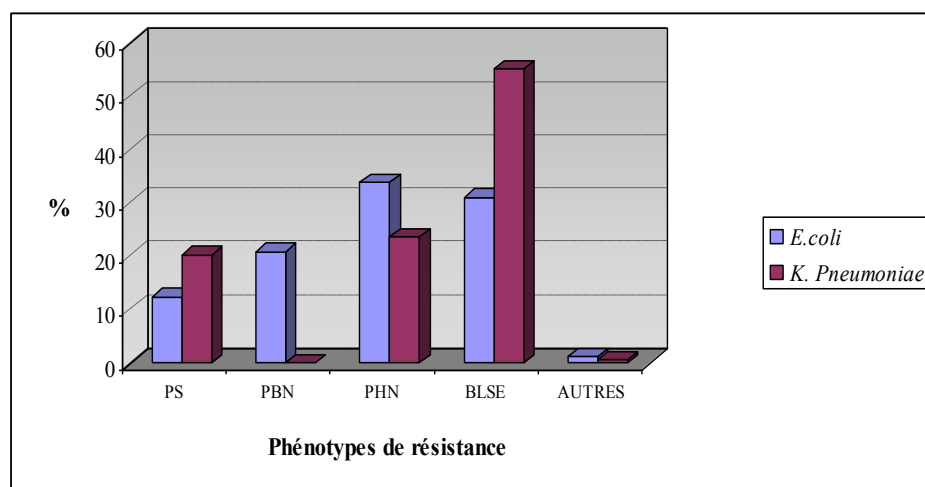


Légende : **BLSE** : Bêta-lactamases à spectre élargi ; **PHN** : Pénicilline à haut niveau
PBN : Pénicilline à bas niveau ; **C** : Céphalosporine ; **TRI** : TEM Resistant Inhibitor

Figure 15: Phénotypes de résistance des entérobactéries aux bêta-lactamines

Le comportement des souches vis-à-vis des bêta-lactamines a permis de les classer en plusieurs phénotypes résistants : le phénotype bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE) était le phénotype le plus fréquent (39.9%), suivi du phénotype pénicilline haut niveau (PHN) (26.16%), phénotype sauvage (21.3%) et phénotype pénicilline bas niveau (PBN) (11%). Les autres phénotypes montraient de faibles fréquences à savoir le phénotype céphalosporine avec 1.3%, sept souches (0.3%) étaient résistantes à l'imipénème et une seule souche (0.04%) était de phénotype TEM Resistant Inhibitor (TRI).

III-5- Phénotypes de résistance des principales entérobactéries isolées aux bêta-lactamines :



Légende : PS : Phénotype sauvage ; PBN : Pénicillinase bas niveau ; PHN : Pénicillinase haut niveau ; BLSE : Bêta-lactamases à spectre élargi

Figure 16: Phénotypes de résistance des principales entérobactéries isolées aux bêta-lactamines

Chez *E. coli*, le phénotype pénicillinase haut niveau (PHN) était le phénotype le plus fréquemment rencontré (34%), suivi des phénotypes bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE) (31.2%), pénicillinase bas niveau (PBN) (31.2%) et phénotype sauvage (12.5%).

Les autres phénotypes étaient peu représentés : 9 souches étaient sécrétrices de céphalosporinase (1%), 2 souches étaient résistantes à l'imipénème (0.2%) et une souche sécrétrice TEM résistant aux inhibiteurs des bêta-lactamases.

Concernant *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), le phénotype BLSE prédominait avec un taux de 55.2%, suivi du phénotype PHN (23.8%) et du phénotype sauvage (20.3%).

Chapitres IV : Discussion

IV-1- Profil épidémiologique des entérobactéries isolées

IV-1-1- Répartition selon le sexe :

Dans notre étude, nous avons noté un taux sensiblement égal entre le sexe masculin avec 50% et 49% pour le sexe féminin. Nos données s'approchent de celles retrouvées en Arabie saoudite [29] où le pourcentage des hommes était de 54.6%.

IV-1-2- Répartition selon l'âge :

Dans notre série, la tranche d'âge la plus touchée par les infections à entérobactéries était celle de plus de 60 ans avec un pourcentage de 25.37%.

Ceci rejoint les résultats rapportés par Tassouiket [30] au Maroc en 2014 et Zhanel et al. [31] en Amérique du nord en 2005 qui ont retrouvé une prédominance de cette catégorie dans leurs études avec des taux respectifs de 37% et 34.1%.

Ces résultats pourraient être expliqués par le fait que ces personnes sont plus vulnérables aux infections à cause de la fragilité de leur système immunitaire [30].

IV-1-3- Répartition selon l'origine des souches :

Notre échantillon a montré une prédominance de l'origine interne des souches d'entérobactéries avec un taux de 51% contre 36% d'origine externe. Ce résultat correspond à celui rapporté par Benhiba et al. [32] au Maroc en 2015 qui a retrouvé une prépondérance des souches d'origine interne avec un pourcentage de 53%.

En ce qui concerne la répartition des souches selon le service d'hospitalisation, venaient en tête les services de neurologie et des maladies infectieuses et tropicales avec des taux de 24.8% et 19% respectivement. Nos résultats concordent avec ceux retrouvés dans une étude précédente réalisée au CHNU de Fann de Dakar en 2015 qui a objectivé une prédominance du service de neurologie (42%) suivi du service des maladies infectieuses (35,68 %) [33].

En effet, plusieurs facteurs sont impliqués dans l'augmentation des infections dans ces services à savoir la survenue fréquente de vessie neurologique chez les patients atteints d'affections neurologiques, la longue durée d'hospitalisation, l'immunodépression et l'usage d'un certain nombre de dispositifs invasifs (sondes urinaires, cathéters, ...).

IV-2- Profil bactériologique des entérobactéries isolées

V-2-1- Répartition selon l'espèce :

D'après nos résultats, sur les 2404 entérobactéries isolées, *E. coli* était l'espèce la plus fréquemment isolée (40.2%) suivi de *K. pneumoniae* avec 27,54%. À Douala (Cameroun), une étude rétrospective, réalisée entre 2005 et 2012, a retrouvé la prédominance de ces deux espèces d'entérobactéries avec un taux de 48.5% pour *E. coli* et 32.8% pour *K. pneumoniae* [34].

Rangaiahagari et al. [35] dans une étude réalisée au Rwanda en 2013, ont montré aussi la prédominance d'*E. coli* (65.63%) suivi de *K. pneumoniae* (25.55%). Le même constat a été retrouvé dans des études menées en Algérie [36] et au Maroc [37].

E. coli est donc la bactérie la plus fréquemment isolée des prélèvements cliniques à visée diagnostique. Elle est responsable d'infections nosocomiales et communautaires, en particulier, d'infections urinaires (pyélonéphrites, cystites), septicémies, infections néonatales, infections intra-abdominales (péritonite, sigmoïdite, etc) [38].

IV-2-2- Répartition selon le produit pathologique :

Nous avons retrouvé une prédominance du prélèvement urinaire, avec 52% du total des isolats. Ce constat a été observé par Bejaia et al. [39] en Algérie en 2003, Raji et al. [40] au Nigéria en 2013 et Ebong et al. [34] au Cameroun avec des taux respectifs de 53%, 64,7% et 68,7%.

IV-3- Profil de résistance des souches d'entérobactéries isolées aux antibiotiques :

❖ Sensibilité aux bêta-lactamines :

L'étude de la sensibilité aux bêta-lactamines montrait une fréquence très élevée de la résistance de ces souches d'entérobactéries à l'ensemble de ces molécules.

D'après nos résultats, 92.5% de nos souches étaient résistantes à l'amoxicilline. Ces données correspondent également à celles trouvées dans plusieurs études réalisées notamment celles de Ebong et al. [34] entre 2005 et 2012 et Gangoué-Piéboji et al. [41] en 2006 au Cameroun qui ont trouvé respectivement 93.1% et 87% de taux de résistance à l'amoxicilline. Une autre étude Algérienne [39] a montré également un taux de résistance élevé (96.41%) à l'amoxicilline. Cette résistance pourrait être due à l'utilisation abusive de ces antibiotiques par les malades à cause de son coût abordable (disponible en générique) et pourrait également s'expliquer par la production de pénicillinase par les entérobactéries.

L'addition d'un inhibiteur de bêta-lactamase comme l'acide clavulanique a permis de diminuer la résistance qui passe dans notre étude de 92.5% à 75.7%, correspondant à ce qui a été retrouvé dans la plupart des études [34, 41]. Ce taux de résistance à l'association amoxicilline-acide clavulanique, bien qu'il soit inférieur à celui de l'amoxicilline seule, reste néanmoins très élevé. Ceci pourrait s'expliquer par une baisse de l'activité de l'inhibiteur des bêta-lactamases, résultante d'une hyperproduction de pénicillinases, ou de l'inactivation de l'inhibiteur lui-même [42].

A côté des pénicillines, nous avons noté un taux de résistance des souches pour les céphalosporines de 3^{ème} génération assez élevé (41.3% à 49.3%). Ces données rejoignent celles d'Ebong et al. [34] qui ont retrouvé 44.6% de résistance pour la ceftazidime et 45.4% pour la céfotaxime. Ce qui pourrait être expliqué par la production de BLSE par environ 40% de nos souches.

En effet, ces BLSE confèrent aux bactéries une résistance à toutes les bêta-lactamines sauf aux carbapénèmes et aux céphamycines [43]. C'est pour cela que l'imipénème garde une excellente activité dans notre série (seulement 0,9% des souches sont résistantes). Même constat a été retrouvé dans l'étude d'Ebong et al. [34] avec 1.3% de résistance pour l'imipénème.

❖ *Sensibilité aux quinolones :*

Dans notre étude, la prévalence globale des souches d'entérobactéries résistantes aux quinolones a atteint des chiffres inquiétants avec 49.4% à l'acide nalidixique, 52.5% à la norfloxacin et 42.1% à la ciprofloxacine. Ces résultats se rapprochent de ceux observés dans l'étude réalisée à Rabat en 2016 qui a trouvé respectivement 44.42%, 41,5% et 38.42% pour l'acide nalidixique , la norfloxacin et la ciprofloxacine [44]. Ebong et al. [34] ont retrouvé des taux similaires 44.5% pour la norfloxacin, 40.9% pour la ciprofloxacine et 47.2% pour l'ofloxacine.

Ces niveaux de résistance obtenus sont inquiétants et alarmants. Cette situation est la conséquence de la pression de sélection due à la prescription massive et l'usage souvent abusif des fluoroquinolones qui sont très utilisées dans le traitement des infections dues aux entérobactéries, notamment les infections urinaires et digestives [45].

Afin de préserver l'efficacité de cette classe importante d'antibiotiques, la limitation de leur utilisation et le respect des pratiques de bon usage sont en effet indispensables [46].

❖ *Sensibilité aux aminosides :*

Les aminosides peuvent être considérés comme efficaces sur les entérobactéries, vu le taux de résistance relativement faible obtenu avec la tobramycine (23.8%), la kanamycine (31.4%) et la gentamicine (35.5%) dans notre étude. Nos taux de résistance étaient moins élevés que ceux observés dans l'étude de Souna [36] en Algérie en 2011 avec 42.1% de résistance pour la tobramycine, 35% pour la kanamycine et 38.6% pour la gentamicine. L'étude réalisée par Hashemi et al. [47] en Iran en 2013 a montré un taux de résistance près de 35% à la gentamicine, rejoignant ainsi nos constatations.

L'amikacine restait la molécule la plus efficace avec seulement 2.1% de résistance comme cela a été rapporté dans plusieurs études [48, 49].

L'efficacité apparemment conservée des aminosides pourrait s'expliquer par leur voie d'administration souvent parentérale qui limite leur utilisation.

❖ *Sensibilité aux autres antibiotiques :*

Nous avons remarqué une faible résistance des souches à la colistine (12.3%) et au chloramphénicol (24.2%) contre une grande résistance au cotrimoxazole (63.7%). Ces résultats concordent avec ceux retrouvés par Souna [36] en Algérie avec 24.3% de résistance pour la colistine et 60% pour le cotrimoxazole.

Des taux de résistance plus élevés au cotrimoxazole étaient observés également dans l'étude de Gangoué-Piéboji et al. [41], Ebong et al. [34] et Hashemi et al. [47] qui ont trouvé 73%, 80% et 80.7% respectivement. Cette fréquence de résistance serait due au fait que cette molécule est très souvent utilisée aussi bien en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire et parfois même en automédication.

IV-4- Phénotypes de résistance des souches d'entérobactéries isolées :

❖ *Phénotype Bêta-lactamase à spectre élargi :*

L'étude de la répartition des phénotypes de résistance des entérobactéries aux bêta-lactamines a montré la prédominance de phénotype BLSE.

Ce phénotype représente 39.9% du total des phénotypes des entérobactéries. Cette valeur obtenue étant inférieure à celle observée au Bénin [50] en 2016 dont la fréquence était de 56.2%. Par contre, notre fréquence était supérieure à celle de l'étude menée en Tunisie [51] en 2007 avec 30.8% et au Maroc [44] en 2016 avec 25.14% et se rapprochait bien avec celle rapportée en Algérie (37.1%) [36] en 2011 et au Burkina (35%) [52] en 2017.

Les prévalences les moins élevées (moins de 10 %) ont été notées en Europe du Nord, au Canada, aux États-Unis, au Japon, en Australie et en Nouvelle-Zélande [53, 54, 55].

La fréquence de production des BLSE pour les souches d'entérobactéries se répartissent de façon inégale dans le monde. Cette variation géographique peut être expliquée par la variabilité des facteurs épidémiologiques, des politiques d'utilisation des antibiotiques et des mesures d'hygiène hospitalière entre les différentes institutions [56].

Ainsi, les entérobactéries productrices de BLSE constituent un risque infectieux croissant dont il faut contrôler l'émergence et la dissémination par le respect des mesures d'hygiène et la bonne utilisation des antibiotiques.

Pour l'espèce *E. coli*, la production de BLSE a concerné 31.2% des souches. Ce taux est similaire à celui retrouvé dans une ancienne étude réalisée au CHNU de Fann de Dakar en 2015 [33] qui a montré que la fréquence de bêta-lactamases à spectre élargi chez *E. coli* était de 30.17%. Dans d'autres études africaines, la proportion de bêta-lactamases à spectre élargi au sein des souches d'*E. coli* varie d'un pays à l'autre. Ainsi on trouve une fréquence de 14,3 % à Yaoundé au Cameroun [57] en 2005, 22 % au Benin [58] en 2007 et 28,7 % en Tanzanie [59] en 2005.

Chez l'espèce *K. pneumoniae*, On a trouvé un taux de 55.2% de BLSE. Nos résultats se rapprochaient avec ceux rapportés à Dakar (58.23%) [33] en 2015 et en Amérique du Sud (55 %) [60] en 2007. Cependant, ils sont plus élevés que celui trouvé par Sbiti et al. [61] au Maroc en 2017 (25.8%).

❖ **Phénotype pénicillinase haut niveau :**

En ce qui concerne le phénotype pénicillinase à haut niveau dans notre série, il représentait 26.16% chez les souches d'entérobactéries. Cette valeur est similaire au résultat retrouvé en Algérie (25%) [36]. Ce phénotype était le plus fréquemment rencontré chez l'espèce *E. coli* avec 34%. Ce taux est proche de celui rapporté au Cameroun [42] en 2014 avec une fréquence de 27.10%.

Chez *K. pneumoniae* la production de PHN a concerné 23.8% des souches. Cette fréquence est plus élevée à celle observée au Sénégal [33] en 2015 qui a retrouvé un taux de 13.4%.

❖ **Phénotype sauvage :**

Le phénotype sauvage dans notre échantillon a concerné 21.3 % des souches d'entérobactéries. Cette fréquence est inférieure à celle retrouvée par Souma [36] avec 33.6% et Ben Moussa [44] au Maroc en 2016 avec 30.57%.

Pour les espèces *E. coli* et *K. pneumoniae*, les souches sauvages représentaient 12.5% et 20.3% respectivement dans notre série.

En France [62], ce phénotype sauvage représentait environ 50% des souches d'*E. coli* en milieu hospitalier et environ 70% des souches de *K. pneumoniae* [63]. Dans notre étude,

toutes les fréquences des phénotypes sauvages semblent inférieures aux résultats trouvés en France. Le manque de système de surveillance et l'utilisation non contrôlée d'antibiotique au Sénégal favoriserait l'apparition des résistances.

❖ *Autres phénotypes:*

Les phénotypes pénicillinases à bas niveau (PBN) et les céphalosporinases ont été peu représentés avec des fréquences respectivement de 11% et 1.3%.

Nous avons enregistré sept souches résistantes à l'imipénème (0.3%). Ce qui correspond au résultat rapporté par Souna [36] en Algérie qui a trouvé six souches résistantes à cette molécule. Une autre étude réalisée à Eljadida (Maroc) [64] en 2016 a retrouvé un taux de 0.63 % des souches d'entérobactéries résistantes à l'imipénème.

Dans notre étude, On ne peut pas considérer ces souches comme EPC (entérobactéries productrices de carbapénèmases), du moment où on n'a pas réalisé de tests complémentaires à l'antibiogramme. La détection des souches productrices de carbapénèmases reste difficile, et repose sur l'analyse phénotypique, le test de Hodge ou la méthode moléculaire basée sur la PCR [65].

Chapitre V : Recommandations :

Au terme de notre travail, quelques recommandations sont ainsi proposées, afin de guider l'antibiothérapie probabiliste :

- Le choix de l'antibiothérapie probabiliste doit reposer sur la connaissance de l'épidémiologie locale, l'évaluation des probabilités diagnostiques, l'appréciation de la gravité du tableau clinique et de la fragilité du terrain.
- Prendre en compte le taux de résistance élevé aux bêta-lactamines, leur prescription doit être modérée dans le respect de leurs indications.
- Limiter l'utilisation des fluoroquinolones sauf dans quelques situations à bas risque bien définies (les infections du bas appareil urinaire « compliquées », les infections du haut appareil urinaire, les infections de l'appareil génital de l'homme et les infections ostéo-articulaires).
- Eviter une antibiothérapie probabiliste prolongée en respectant une durée limitée de 3-4 jours.
- Envisager de manière systématique une réévaluation de l'état du patient et de son traitement antibiotique aux 48-72^{ème} heures et prévoir une deuxième réévaluation vers le 10^{ème} jour pour apprécier l'efficacité du traitement entrepris et pour juger de la nécessité éventuelle de le poursuivre.
- Savoir décider d'un arrêt de l'antibiothérapie probabiliste quand l'ensemble des données microbiologiques est négatif et orienter la recherche diagnostique vers une étiologie non infectieuse.
- Organiser des réunions dédiées aux problèmes infectieux, centrées sur les résultats des examens microbiologiques, avec discussion et interprétation de ces résultats, réévaluation d'une antibiothérapie en cours, respect des modalités de prescription définies au préalable.
- Assurer une formation médicale continue pour les praticiens.
- Réaliser un prélèvement bactériologique avant toute antibiothérapie, surtout si :
 - infection sévère
 - germes présumés responsables à sensibilité inconstante aux antibiotiques
 - infection nosocomiale

CONCLUSION

L'utilisation des antibiotiques a considérablement augmenté au cours des dernières années et par conséquent a modifié considérablement l'écologie bactérienne. Ces molécules, qui ont sauvé tant de vies humaines, risquent de devenir inefficaces en raison d'une inquiétante augmentation de la résistance des bactéries à leur rencontre et de la raréfaction des nouveaux produits commercialisés.

En effet, ce phénomène de résistance intéresse particulièrement les entérobactéries qui constituent une famille très importante en pathologie humaine.

De ce fait, nous avons mené une étude rétrospective sur les phénotypes de résistance des souches d'entérobactéries durant la période allant du 01 Janvier 2014 au 31 Décembre 2016.

Les données ont été collectées à partir des fiches d'antibiogrammes du laboratoire de Bactériologie-Virologie au CHNU de Fann de Dakar.

Le but de notre étude était de déterminer les phénotypes de résistance des souches d'entérobactéries isolées.

Notre travail a porté sur l'analyse de 2404 antibiogrammes de patients ayant présenté une infection à entérobactéries. Les résultats obtenus sont les suivants :

- La fréquence des entérobactéries était en égalité entre les deux sexes avec un taux de 50% chez les hommes et 49% chez les femmes.
- Les patients âgés de plus de 60 ans avaient été les plus exposés aux infections à entérobactéries avec une fréquence de 25.37%.
- La majorité des souches d'entérobactéries était d'origine interne avec une fréquence de 51%.
- Les entérobactéries étaient retrouvées en majorité dans le service de neurologie avec 24.8% des isolats, puis dans le service des maladies infectieuses et tropicales avec 19% des isolats et dans le service de pneumologie avec 17% des isolats.
- *E. coli* avait dominé le profil épidémiologique avec une fréquence de 40.2%, suivie de *K. pneumoniae* (27.54%) et *Enterobacter. spp* (12.76%).
- La majorité des souches d'entérobactéries provenait des urines (52%), suivie des pus (22%), des prélèvements vaginaux (7%) et des hémocultures (6%).
- Des taux élevés de résistance aux antibiotiques ont été observés à l'amoxicilline (92.5%), la ticarcilline (83.6%), l'amoxicilline-acide clavulanique (75.7%), la céfalotine (81.3%), la ceftazidime (49.3%), la norfloxacine (52.5%) et le cotrimoxazole (63.7%).

Cependant, beaucoup d'autres antibiotiques avaient conservé une bonne activité sur les entérobactéries avec des taux faibles de résistance : la nétilmicine (29.3%), le

chloramphénicol (24.2%) et la colistine (12.3%). Les antibiotiques les plus actifs étaient l'imipénème (0.9) et l'amikacine (2.1%).

- Le phénotype BLSE était le phénotype le plus fréquent (39.9%), suivi du phénotype PHN (26.16%) et le phénotype sauvage (21.3%). Les autres phénotypes ont été peu représentés.
- Chez l'espèce *E. coli*, le phénotype PHN était prédominant avec un taux de 34%. Cependant chez l'espèce *K. pneumoniae*, le BLSE était le phénotype le plus fréquent (55.2%).

L'étude que nous avons menée a permis de mesurer l'ampleur du phénomène de la résistance des entérobactéries aux antibiotiques au sein de notre hôpital et en milieu communautaire. Cette résistance est probablement due à l'usage abusif d'une même classe d'antibiotiques induisant une pression de sélection. L'augmentation de la résistance aux antibiotiques mène vers des impasses thérapeutiques dans la prise en charge des maladies infectieuses.

La promotion d'alternatives thérapeutiques ainsi qu'une surveillance de l'usage des antibiotiques seraient indispensables pour contrôler la diffusion de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries. La caractérisation moléculaire des génotypes de résistance est souhaitable pour une meilleure prise en charge thérapeutique de ces infections.

REFERENCES

1. **OMS.** Premier rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques : une menace grave d'ampleur mondiale. 2014. <http://www.who.int/mediacentre> (Consulté le 01/10/2017)
2. **Goulet V.** Etude du relevé des bactéries isolées dans les hémocultures et les liquides céphalo-rachidiens par les laboratoires d'hôpitaux publics français en 1983. *Med Mal Infect.* 1985 ; 15 : 342-50
3. **Mkaouar D., Mahjoubi F., Mezghani S., et al.** Etude de la résistance des entérobactéries aux C3G dans les hôpitaux de Sfax, Tunisie (1999-2005). *Méd Mal Infect.* 2008 ; 38 : 293-98.
4. **Ministère de la santé et de l'action sociale du Sénégal.** Recommandations nationales : Bon usage des antibiotiques. Mai 2009 ; p : 4
<http://docplayer.fr/43900543-Recommandations-nationales-bon-usage-des-antibiotiques.html>
(Consulté le 20/10/2017)
5. **Avril JI., Dabernat H., Denis F., Monteil H.** Bactériologie clinique, *Ellipses, Paris, 2000*, 2^{ème} édition ; 171-77
6. **Morice V.** Chapitre 7 - Entérobactéries et autres bacilles à Gram négatif non exigeant. 2003. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.7.html>
(Consulté le 01/11/2017)
7. **Denis F., Ploy M-C., Martin C., Bingen É., Quentin R.** Bactériologie médicale : Techniques usuelles. 2^{ème} édition. Paris. *Elsevier Masson.* 2011 ; 331-60.
8. **Guèye O.** Utilisation des méthodes biométriques dans l'identification de quelques bacilles à Gram négatif. Thèse Pharmacie, Dakar 2007 ; N° 36.
9. **Ndoye R.** Algorithme d'identification des entérobactéries et des bacilles à Gram négatif non fermentaires. Thèse Pharmacie, Dakar 2004 ; N°83
10. **Hart T., Shears P.** Atlas de poche de microbiologie .2^{ème} édition. Paris. *Flammarion.* 1999 ; 71-227.

- 11. Zogheib E., Dupont H.** Entérobactéries multirésistantes. 47 congrès national d'anesthésies et de réanimation, *Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS*. 2005 ; p : 153-65
- 12. Decoster A.** Entérobactéries, FLM 2005 ; pages 1-16.
<http://anne.decoستر.free.fr/btelechar/bpoly/enteroba05.pdf> (Consulté le 5/11/2017)
- 13. Yala D., Merad AS., Mohamedi D., Ouar Korich MN.** Classification et mode d'action des antibiotiques. *Med Magh* 2001 ; 91 : 5-12.
- 14. Dürckheimer W., Blumbach J., Lattrell R., Scheunemann KH.** Recent developpement in the field of B-lactam antibiotics. *Ang. Chem.* 1985 ; 24 : 180-202
- 15. Calop J., Limat S., Fernandez C.** Généralités sur les antibiotiques par voie systémique: Classification, mécanismes d'action, spectre d'activité, prévention de l'iatropathologie. *Pharmacie clinique et thérapeutique* (Troisième Édition). 2008 ; 907-34
- 16. Herschuelz A. et al.,** Pharmacologie et Pharmacothérapie. *Infectieuse*. 2007-2008 ; p 212
- 17. Guillot JF.** Apparition et évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques. *Annales de Recherches Vétérinaires*, INRA Editions. 1989 ; 20 (1) : 3-16
- 18. Weiss K.** La résistance bactérienne : la nouvelle guerre froide. *Le Médecin du Québec*. 2002 ; 37(3) : 41-49
- 19. Moüy D., Cavallo JD., Weber P., Fabre R.** Détection et surveillance épidémiologique des résistances bactériennes aux antibiotiques en milieu communautaire. *Revue Française des Laboratoires*. 2001. (335) ; 31-36
- 20. Briand MY.** Une histoire de la résistance aux antibiotiques : A propos de six bactéries. *édition Harmattan Paris* 2009 ; 147-66
- 21. Mainardi JL., Goldstein FW., Cutmann L.** Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris). Maladies infectieuses*. 1996 ; 8p.

- 22. Coculescu BI.** Antimicrobial resistance induced by genetic changes. *Journal of Medicine and Life*. 2009 ; 2 (2) : 114-23
- 23. Philippon A.** Cours de bactériologie générale. Campus de microbiologie médicale. Sur le lien : <http://www.microbe-edu.org/index.html>. (Consulté le 10/11/2017)
- 24.** Les bactéries résistantes aux antibiotiques, Centre d'Analyse Stratégique, Novembre 2012 http://michel.deleuil.free.fr/phenomene_de_resistance_2.html. (Consulté le 10/11/2017)
- 25. Seck R.** Résistance des souches d'*Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* isolées d'infections urinaires. Thèse de Pharmacie, Dakar 2005 ; N° 01
- 26. Jarlier V.** Phénotypes de résistance aux bêta-lactamines. Description et fréquence, place d'*E. cloacae*. *Med. Mal. Infect* . 1988 ; hors série : 30-40.
- 27. Jehl F., Chomarat M., Weber M., Gerard A.** De l'antibiogramme à la prescription. Ed. Biomérieux 2009 ; 31-64.
- 28. Fauchere JL.** Bactériofiches : Techniques en bactériologie clinique. Edition Marketing S.A, 1997 ; p175
- 29. Kandeel A.** Prevalence and risk factors of extended-spectrum β -lactamases producing *Enterobacteriaceae* in a general hospital in Saudi Arabia. *Journal of microbiology and infectious diseases*. 2014 ; 4 (2) : 50-54.
- 30. Tassouiket S.** Sensibilité aux antibiotiques d'*Escherichia coli* responsables d'infections urinaires communautaires à l'Institut Pasteur de Casablanca. Thèse Pharma, Rabat 2014 ; N°65
- 31. Zhanel GG., Hisanaga TL., Laing NM., et al.** Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *International journal of antimicrobial agents*. 2005 ; 26 : 380-8

32. **Benhiba I., Bouzekraoui T., Zahid T.** Epidémiologie et antibio-résistance des infections urinaires à entérobactéries chez l'adulte dans le CHU de Marrakech et implication thérapeutique. *Revue URO'ANDRO*. 2015 ; 1 (4) : 166-71

33. **Dia ML., Chabouny H., Diagne R., et al.** Profil antibiotypique des bactéries uropathogènes isolées au CHU de Dakar. *Uro'Andro*. 2015 ; 1 (4) : 212-17

34. **Ebongue CO., Tsiazok MD., Mefo'o JPN., et al.** Evolution de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries isolées à l'Hôpital Général de Douala (Cameroun). *The Pan African Medical Journal*. 2015 ; 20 : 227.

35. **Rangaiahagari A., Uwizeyimana JP., Nyirabanzi J., et al.** Antibiotic sensitivity patterns of *Enterobacteriaceae* isolated at king Faisal hospital, Kigali - a three years study. *Rwanda Medical Journal*. 2013 ; 70 : 11-4

36. **Souna D., Sefraoui I., Drissi M.** Résistance aux antibiotiques des entérobactéries au niveau du CHU de Sidi Bel Abbès (Algérie). *Microbiol. Hyg. Alim*. 2011 ; 23 (67) : 37-41

37. **Foulal L.** Profil épidémiologique des entérobactéries sécrétrices de β -lactamases à spectre élargi diagnostiquées au sein du laboratoire de microbiologie du CHU de Rabat. Thèse Pharma. Rabat 2013 ; N°04

38. **Cohen R., Bingen E., Grimpel E., et al.** Résistance aux antibiotiques : un nouveau tournant à ne pas manquer. *Archives de Pédiatrie* 2011 ; 18 : 359-61

39. **Touati A., Benallaoua S., Kecha M., Idres N.** Etude des phénotypes de résistance aux β -lactamines des souches d'entérobactéries isolées en milieu hospitalier : cas de l'hôpital d'AMIZOUR (W. BEJAIA). *Sciences & Technologie*. 2003 ; 19 : 92-97.

40. **Raji MA., Jamal W., Ojemhen O., Rotimi VO.** Point-surveillance of antibiotic resistance in *Enterobacteriaceae* isolates from patients in a Lagos Teaching Hospital, Nigeria. *Journal of Infection and Public Health*. 2013 ; 6 (6) : 431-7

- 41. Gangoue-Piéboji J., Koulla-Shiro S., Ngassam P., Adiogo D., Ndumbe P.** Antimicrobial activity against gram negative bacilli from Yaounde Central Hospital, Cameroon. *African Health Sciences*. 2006 ; 6 (4) : 232-5
- 42. Gonsu Kanga H., Nzengang R., Toukam M., Sando Z., Koulla Shiro S.** Phénotypes de résistance des souches d'*Escherichia coli* responsables des infections urinaires communautaires dans la ville de Yaoundé (Cameroun). *African Journal of Pathology and Microbiology*. 2014 ; 3 : 1-4
- 43. Vodovar D., Marcade G., Raskine L., Malissin I., Megarbane B.** Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi : épidémiologie, facteurs de risque et mesures de prévention. *Revue Med Interne*. 2013 ; 34 : 687-93
- 44. Ben Moussa A.** Profil de sensibilité des entérobactéries aux fluoroquinolones au CHU de Rabat. Thèse Pharma, Rabat 2016 ; N°22.
- 45. Cattoira V.** Quinolones : de l'antibiogramme aux phénotypes de résistance. *Revue Francophone des laboratoires*. 2012 ; 445
- 46. De Lastours V., Fantin B.** Résistance aux fluoroquinolones en 2013 : quel impact pour l'interniste ? *Revue Med Interne*. 2014 ; 35 : 601-08
- 47. Hashemi SH., Esna-Ashari F., Tavakoli S., Mamani M.** The prevalence of antibiotic Resistance of *Enterobacteriaceae* strains isolated in community and Hospital acquired in infections in teaching hospital of Hamadan, west of Iran. *Journal of research in Health Sciences*. 2013; 13 (1) : 75-80
- 48. Ben haj khalifa A., khedher M.** Fréquence et profil de sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées des hémocultures au chu de Mahdia. *Revue tunisienne d'infectiologie*. 2010 ; 4 (3) : 92 – 95
- 49. Hamze M., Dabboussi F., Izard D.** Enterobacterial susceptibility to antibiotics in northern Lebanon (1998-2001). *Cahiers d'études et de recherches francophones / Santé* 2003 ; 13 (2) : 107-12

- 50. Affolabi D., Sogbo F., Haag U., et al.** Profil bactériologique des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi au Centre National Hospitalo-Universitaire Hubert Koutoukou Maga de Cotonou, Bénin. *Ann. Afr. Med.*, 2016 ; 10 (1) : p2487
- 51. Messai L., Achour W., Ben Hassen A.** Profil épidémiologique des entérobactéries isolées chez des patients neutropéniques. *Pathologie Biologie* 2007 ; 55 : 230-34
- 52. Kpoda DS., Guessennd N., Somda NS.** Antimicrobial susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* causing urinary tract infections in Ouagadougou, Burkina Faso. *African Journal of Clinical and Experimental Microbiology*. 2017 ; 18 (3) : 139-44
- 53. Philippon A., Ben Redjeb S., Fournier G., Ben Hassen A.** Epidemiology of extended spectrum β -lactamases. *Infection* 1989 ; 17 : 347-5
- 54. Elhani D., Bakir L., Aouni M.** Changement de l'épidémiologie de *Klebsiella pneumoniae* productrice de β -lactamases à spectre élargi. *Ann Biol Clin (Paris)* 2011 ; 69 : 523-29
- 55. Reinert RR., Low DE., Rossi F., et al.** Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *J Antimicrob Chemother.* 2007 ; 60 : 1018-1029.
- 56. European Centre for Disease Prevention and Control.** Annual epidemiological report 2014: Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. *Eur Cent Dis Prev Control Stockholm*. 2015.
<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-annual-epidemiological-report.pdf> (Consulté le 12/12/2017)
- 57. Gangoué-Piéboji J., Bedenic B., Koulla-Shiro S., et al.** Extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Yaounde, Cameroon. *J Clin Microbiol.* 2005 ; 43 : 3273–7

- 58. Ahoyo AT., Baba-Moussa L., Anago AE., et al.** Incidence d'infections liées à *Escherichia coli* producteur de bêta lactamase à spectre élargi au Centre hospitalier départemental du Zou et Collines au Bénin. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2007 ; 37 (11) : 746-52.
- 59. Bjørn B., Roland J., Manji KP., et al.** High rate of fatal cases of paediatric septicaemia caused by Gram-negative bacteria with extended spectrum bêta-lactamases in Dar es Salaam, Tanzania. *J. Clin. Microbiol.* 2005 ; 43 : 745–9
- 60. Gales AC., Sader HS., Jones RN., SENTR Y.** Urinary tract infection trends in Latin American hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997–2000). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002 ; 44 : 289–99.
- 61. Sbiti M., Lahmadi K., Louzi L.** Profil épidémiologique des entérobactéries uropathogènes productrices de bêta-lactamases à spectre élargi. *The Pan African Medical Journal*. 2017 ; 28: 29
- 62. Chanal C., Bonnet R., De Champs C., et al.** Prevalence of betalactamases among 1 072 clinical strains of *Proteus mirabilis*. A 2- year survey in a French hospital. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2000 ; 44 : 1930-1935
- 63. Courvalin P., Leclercq R., Bingen E.** Bêta-lactamines et Enterobactéries. AntibioGramme. ESKA, Paris 2006 ; 15 : 145-56.
- 64. Fadil I.** Profil de résistance des entérobactéries aux antibiotiques en milieu extra-hospitalier dans la ville d'El Jadida. Thèse Pharma, Rabat 2016 ; N°141
- 65. Miriagou V., Cornaglia G., Edelstein M., et al.** Acquired carbapenemases in Gram negative bacterial pathogens: detection and issues. *Clin Microbiol Infect* 2010 ; 16 : 112-22

ANNEXE

Annexe 1

Phénotypes de résistance des entérobactéries à FANN

Année Statut Service Num enregist

Prénom Nom Age Sexe

Diagnostic Produit Pathol

Bactérie

AMX	AMC	PIP	TIC	FOX
CEF	CTX	FEP	AZT	CRO
CAZ	IMP	KMN	TOB	GMN
AK	NET	CS	NA	CIP
LEV	PEF	NOR	NI	CHL
SXT				
Phénotypes				