

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|-----------------------------|---|
| CHNU | : Centre hospitalier national universitaire de Fann |
| PLP | : Protéines liant la pénicilline |
| MLS | : Macrolides Lincosamides et Streptogramines |
| NAG | : N-acétylglucosamine |
| NAM | : Acide N-acétylmuranique |
| BLSE | : Bétalactamases à spectre étendu |
| LPS | : Lipopolysaccharide |
| ADN | : Acide désoxyribonucléique |
| ARN | : Acide ribonucléique |
| CA-SFM | : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française |
| SARM | : <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline |
| <i>E. coli</i> | : <i>Escherichia coli</i> |
| <i>S.aureus</i> | : <i>Staphylococcus aureus</i> |
| <i>P. aeruginosa</i> | : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| <i>S. enterica</i> | : <i>Salmonella enterica</i> |
| <i>P. mirabilis</i> | : <i>Proteus mirabilis</i> |
| <i>C. freundii</i> | : <i>Citrobacter freundii</i> |
| <i>S.marescens</i> | : <i>Serratia marcescens</i> |
| MBL | : Métallo-bêta-lactamases |
| APH | : Aminoglycoside-3'-phosphotransférase |

| | |
|--------------|---|
| AAC | : Aminoglycoside N-acétyltransférases |
| ANT | : Aminoglycoside O-nucléotidyltransférase |
| CTX-M | : Cefotaximase |
| TEM | : Temoneira |
| SHV | : Sulfhydryl variable |
| Gly | : Glycine |
| Asp | : Acide aspartique |
| ATP | : Adénosine triphosphate |
| QRDR | : Quinolone-resistance determining region |
| SDR | : Specific Drug Resistance |
| MDR | : Multiple Drug Resistance |
| CMI | : Concentration Minimale Inhibitrice |
| CMB | : Concentration Minimale Bactéricide |
| LP | : Liquide pleural |
| PV | : Prélèvement vaginal |
| LBA | : Lavage bronchoalvéolaire |
| ORL | : Oto-Rhino-Laryngologie |
| CTCV | : Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire |
| SAU | : Service Accueil et Urgences |
| AMC | : Amoxicilline + Acide Clavulanique |
| C1G | : Céphalosporines de première génération |

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1: Structure du peptidoglycane des bactéries à Gram positif | 7 |
| Figure 2: Représentation schématique de la paroi bactérienne à Gram négatif et à Gram positif | 7 |
| Figure 3: Mécanisme d'action des quinolones..... | 9 |
| Figure 4: Voies de l'acquisition de résistances aux antibiotiques | 12 |
| Figure 5: Représentation du transfert horizontal d'un fragment chromosomique à travers un plasmide conjugalif | 13 |
| Figure 6: Différents mécanismes de résistance aux antibiotiques des bactérie à Gram négatif..... | 14 |
| Figure 7: Schéma simplifié des mécanismes de résistance aux fluoroquinolones | 19 |
| Figure 8: Représentation simplifiée du passage des bêtalactamines et fluoroquinolones à travers la porine OmpF | 19 |
| Figure 9: Représentation de la porine OmpF et la région de constriction | 20 |
| Figure 10: Représentation schématique comparative des pompes d'efflux chez les bactéries à Gram négatif et celles à Gram positif | 21 |
| Figure 11: Répartition selon la nature du produit pathologique | 31 |
| Figure 12: Répartition selon l'âge des patients | 31 |
| Figure 13: Répartition selon le sexe des patients | 32 |
| Figure 14: Répartition selon le statut des patients | 32 |
| Figure 15: Répartition selon le service d'origine | 33 |
| Figure 16: Répartition des bactéries isolées selon le type..... | 34 |
| Figure 17: Répartition selon l'espèce isolée | 35 |
| Figure 18: Répartition selon le phénotype de résistance des entérobactéries | 36 |
| Figure 19: Répartition selon le phénotype de résistance des <i>Staphylococcus spp</i> | 36 |
| Figure 20: Profil de résistance de <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> et <i>Enterobacter spp</i> 40 | |
| Figure 21: Résistances aux antibiotiques de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Pseudomonas spp</i> et <i>Acinetobacter spp</i> | 43 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau I: Phénotypes de résistances des entérobactéries | 11 |
| Tableau II: Différentes classes des bétalactamases et principaux exemples..... | 15 |
| Tableau III: Principales enzymes responsables de l'inactivation des aminosides | 16 |
| Tableau IV: Résistance des entérobactéries au bétalactamines | 37 |
| Tableau V: Résistance des entérobactéries aux aminosides, quinolones, fluoroquinolones et colistine | 38 |
| Tableau VI: Résistance des bacilles à Gram négatif non fermentaires aux bétalactamines. | 41 |
| Tableau VII: Résistance des bacilles à Gram négatif non fermentaires aux aminosides | 42 |
| Tableau VIII: Résistance des bacilles à Gram négatif non fermentaires aux quinolones et fluoroquinolones. | 42 |
| Tableau IX: Résistance des bacilles à Gram négatif non fermentaires au cotrimoxazole et à la colistine..... | 43 |
| Tableau X: Résistance des <i>Staphylococcus spp</i> aux aminosides | 44 |
| Tableau XI: Résistance des <i>Staphylococcus spp</i> aux macrolides et lincosamides | 44 |
| Tableau XII: Résistance des <i>Staphylococcus spp</i> aux quinolones | 45 |
| Tableau XIII: Résistance des <i>Staphylococcus spp</i> aux autres antibiotiques | 45 |

SOMMAIRE

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION | 1 |
| PREMIERE PARTIE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES | 3 |
| CHAPITRE 1 : RAPPELS SUR LES ANTIBIOTIQUES | 4 |
| 1.1. Définition..... | 4 |
| 1.2. Principales familles des antibiotiques et leurs spectres d'activités..... | 4 |
| 1.3. Mode d'action des antibiotiques | 7 |
| 1.3.1. Inhibition de synthèse de la paroi..... | 7 |
| 1.3.2. Inhibition de la synthèse des protéines..... | 8 |
| 1.3.3. Inhibition de la synthèse de l'ADN..... | 8 |
| 1.3.4. Destruction de la membrane cytoplasmique | 9 |
| CHAPITRE 2 : MECANISMES DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES | 10 |
| 2.1. Types de résistances | 10 |
| 2.1.1. Résistance naturelle..... | 10 |
| 2.1.2. Résistance acquise et mécanismes d'acquisition | 12 |
| 2.2. Mécanismes de la résistance | 14 |
| 2.2.1. Inactivation enzymatique | 14 |
| 2.2.2. Modification de la cible..... | 17 |
| 2.2.3. Diminution de la perméabilité..... | 19 |
| 2.3.4. Mécanisme d'efflux..... | 21 |
| CHAPITRE 3 : METHODES DE DETECTION DE RESISTANCE AU LABORATOIRE..... | 23 |
| 3.1. Antibiogramme..... | 23 |
| 3.2. Biologie moléculaire | 24 |
| DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL | 26 |
| CHAPITRE 1 : CADRE D'ETUDE | 27 |
| 1.1. Lieu d'étude..... | 27 |
| 1.2. Période d'étude..... | 27 |

| | |
|--|-----------|
| 1.3. Critères d'inclusion | 27 |
| 1.4. Critères de non inclusion..... | 27 |
| CHAPITRE 2 : METHODOLOGIE | 28 |
| 2.1. Recueil et analyse des données | 28 |
| 2.2. Souches bactériennes..... | 28 |
| 2.3. Antibiogramme..... | 28 |
| 2.4. Lecture interprétative | 30 |
| CHAPITRE 3 : RESULTATS..... | 31 |
| 3.1. Résultats globaux | 31 |
| 3.1.1. Répartition selon la nature du produit pathologique | 31 |
| 3.1.2. Répartition selon l'âge des patients..... | 31 |
| 3.1.3. Répartition selon le sexe des patients..... | 32 |
| 3.1.4. Répartition selon le statut des patients | 32 |
| 3.1.5. Répartition selon le service d'origine | 33 |
| 3.2. Profil de sensibilité des souches isolées | 34 |
| 3.2.1. Bactéries isolées | 34 |
| 3.2.2. Phénotypes de résistance..... | 36 |
| 3.2.3. Résistance aux antibiotiques | 37 |
| CHAPITRE 4 : COMMENTAIRES | 46 |
| 4.1. Résultats globaux de l'étude | 46 |
| 4.2. Profils de résistance des souches isolées aux antibiotiques | 47 |
| 4.2.1. Les entérobactéries | 47 |
| 4.2.2. Les bacilles à Gram négatif non fermentaires..... | 52 |
| 4.2.3. Les staphylocoques | 54 |
| CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS | 57 |
| REFERENCES | 59 |
| ANNEXES | |

INTRODUCTION

La résistance aux antibiotiques constitue aujourd’hui l’une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, elle peut toucher toute personne, à n’importe quel âge et dans n’importe quel pays.

Selon le Comité de l’Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) « les souches catégorisées résistantes sont celles pour lesquelles il existe une forte probabilité d’échec thérapeutique, quels que soient le type de traitement et la dose d’antibiotique utilisée » [1].

L’Organisation mondiale de la Santé (OMS), révèle que cette grave menace n’est plus une prévision, mais bien une réalité dans chaque région du monde, et que tout un chacun, quels que soient son âge et son pays, peut être touché. Il est donc primordial que les nombreux acteurs concernés agissent d’urgence, de manière coordonnée. En effet, le monde s’achemine vers une ère postantibiotique, où des infections courantes et des blessures mineures qui ont été soignées depuis des décennies pourraient à nouveau tuer [2].

L’émergence et l’augmentation continue de l’antibiorésistance en feraient la première cause de mortalité dans le monde dépassant les pathologies graves comme le cancer, le diabète, les maladies diarrhéiques ou même les accidents de la route. C’est ce qui ressort des conclusions d’une commission d’experts réunie par le gouvernement britannique qui estiment à 10 millions le nombre de morts par antibiorésistance en 2050 [3].

Les données manquent pour l’Afrique, tandis qu’au Sénégal, la première enquête nationale de prévalence des IAS (infections associées aux soins) 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], augmentant ainsi la dissémination ainsi que l’émergence des résistances sous la pression de sélection, ce constat a été rapporté de nombreuses fois dans la littérature [5,6,7].

Dans le but de réduire ce risque, ainsi que celui des échecs thérapeutiques une actualisation régulière des spectres d'activité des antibiotiques doit être effectuée.

Dans ce cadre, nous avons mené une étude portant sur les bactéries isolées au CHNU de FANN au cours de l'année 2020, avec comme objectif général d'établir le profil de résistance aux antibiotiques des souches isolées à partir d'échantillons provenant de malades hospitalisés dans les différents services de l'Hôpital, ou reçus à titre externe.

Les objectifs spécifiques sont :

- Identifier les bactéries isolées.
- Déterminer leur répartition en fonction de l'âge, du sexe, du type de prélèvement et du service d'origine.
- Déterminer le pourcentage d'entérobactéries productrices de BLSE
- Déterminer le pourcentage de SARM

Notre travail sera articulé en deux parties :

Une première partie qui sera consacrée aux rappels sur l'antibiorésistance et ses différents mécanismes.

Une seconde partie qui présentera les résultats de l'étude, que nous commenterons par rapport aux données de la littérature avant de conclure et de formuler des recommandations.

**PREMIERE PARTIE : RAPPELS
BIBLIOGRAPHIQUES**

CHAPITRE 1 : RAPPELS SUR LES ANTIBIOTIQUES

1.1. Définition

Un antibiotique (du grec *anti* : contre, *biotikos* : la vie) est une substance naturelle ou synthétique disposant de la capacité d'inhiber la croissance et/ou de détruire les microorganismes.

On parle de l'effet bactéricide quand l'antibiotique élimine le microorganisme, et de l'effet bactériostatique quand il bloque sa croissance.

1.2. Principales familles des antibiotiques et leurs spectres d'activités

1.2.1. Les bétalactamines

Les bétalactamines constituent la famille d'antibiotiques la plus importante, et la plus prescrite.

Cette famille a en commun un cycle bétalactame, indispensable à son activité sur des protéines de la membrane cytoplasmique dénommés protéines liant la pénicilline (PLP) ou *pénicilline binding proteins* [8].

Les bétalactamines sont caractérisés par leur spectre très large, leur effet bactéricide, avec un effet temps-dépendant et inoculum-dépendant et sans effet post-antibiotique [9].

1.2.2. Les aminosides

Leur structure de base est constituée d'un aminocyclitol, sur lequel sont fixées deux hexoses par des liaisons glycosidiques.

Les aminosides sont caractérisés par leur effet bactéricide, et post-antibiotique marqué qui se traduit par une durée d'activité très supérieure au temps d'exposition.

Les aminosides sont actifs sur les germes aérobies à Gram négatif, certains germes à Gram positif, la streptomycine et kanamycine sont actifs sur *M.tuberculosis*, l'amikacine est active sur les mycobactéries atypiques dont *M.avium* , *M.intracellulare* [10].

1.2.3. Les macrolides et apparentés (MLS)

Il s'agit de différentes familles d'antibiotiques de structures chimiques différentes mais regroupées dans un même groupe du fait de leur spectre d'activité et mécanisme d'action similaire, qui repose sur l'inhibition de la synthèse protéique.

Ils sont actifs sur les germes à Gram positif aérobies et anaérobies tels que les streptocoques et pneumocoques, les bacilles à Gram positif tel que les corynébactéries, *Listeria spp*, *Bacillus anthracis* et quelques rares cocci à Gram négatif et bacilles à Gram négatif tel que *Mycoplasma spp*, *Chlamydiae*, *Coxiella burnetii*, *Rickettsia spp*.

La clindamycine a une très bonne activité sur les anaérobies strictes notamment *Propionibacterium acnes* et *Clostridium spp* [11].

1.2.4. Les quinolones

Les quinolones ont en commun le noyau pyridone-β-carboxylique, sur lequel des substitutions atomiques sont appliquées sur différentes positions.

Ces substitutions ont pour objectif d'améliorer leur efficacité et élargir leur spectre tout en réduisant la toxicité de la molécule.

Le spectre d'activité des quinolones varie selon les modifications apportées à la structure de base.

En effet les quinolones de première génération (acide nalidixique) sont caractérisées par un spectre étroit actif sur les entérobactéries.

Le spectre des Fluoroquinolones (deuxième génération) s'élargit vers *Staphylococcus aureus* sensible, *S. pyogenes* et les bactéries intracellulaires. En dernier viennent les troisième et quatrième génération, les fluoroquinolones anti-pneumococciques qui sont actifs sur les streptocoques et les bactéries anaérobies [12].

1.2.5. Les phénicolés

Les phénicolés sont des antibiotiques bactériostatiques sur la majorité des germes sensibles, et bactéricides sur quelques-uns dont *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria meningitidis*.

Ils sont caractérisés par leur spectre large, actif sur la plupart des bactéries aérobies ainsi que de nombreux microorganismes intracellulaires tels que les *Chlamydiae*, mycoplasmes, rickettsies et les spirochètes.

Les germes naturellement résistants aux phénicolés sont *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumanii*, *Serratia marcescens* et les mycobactéries[13].

1.2.6. Les glycopeptides

Les glycopeptides sont de volumineuses molécules de haut poids moléculaire avec un noyau central peptidique de sept acides aminés.

Il s'agit d'une famille d'antibiotiques bactéricide pour les bactéries à Gram positif.

Les glycopeptides sont efficaces pour traiter les patients infectés hospitalisés en réanimation [14].

1.2.7. Les polymyxines

Les polymyxines sont caractérisées par une structure chimique amphipathique, possédant à la fois des régions hydrophiles et hydrophobes.

Cette structure, la rapprochant d'une molécule de détergent, leur permet d'agir sur les phospholipides de la membrane bactérienne, par fixation sur le lipopolysaccharide [15].

Les polymyxines sont actives principalement sur les bactéries aérobies à Gram négatif tels que *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter spp*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Moraxella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp*, *Shigella spp* et sont efficaces également contre les bactéries

multirésistantes comme *P. aeruginosa*, *A. baumannii* et *K. pneumoniae* sécrétrice de BLSE.

Néanmoins les polymyxines sont inactives sur les aérobies à Gram positif [16].

1.3. Mode d'action des antibiotiques

1.3.1. Inhibition de synthèse de la paroi

Structure de la paroi bactérienne

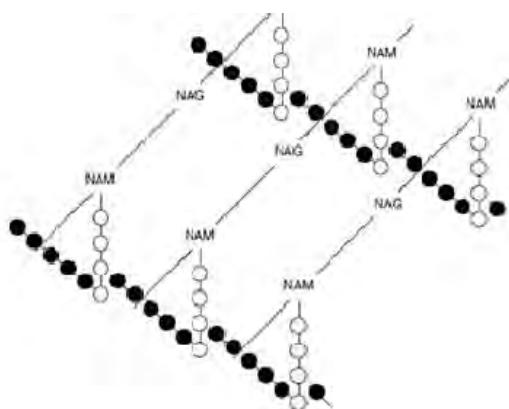


Figure 1: Structure du peptidoglycane des bactéries à Gram positif [8]

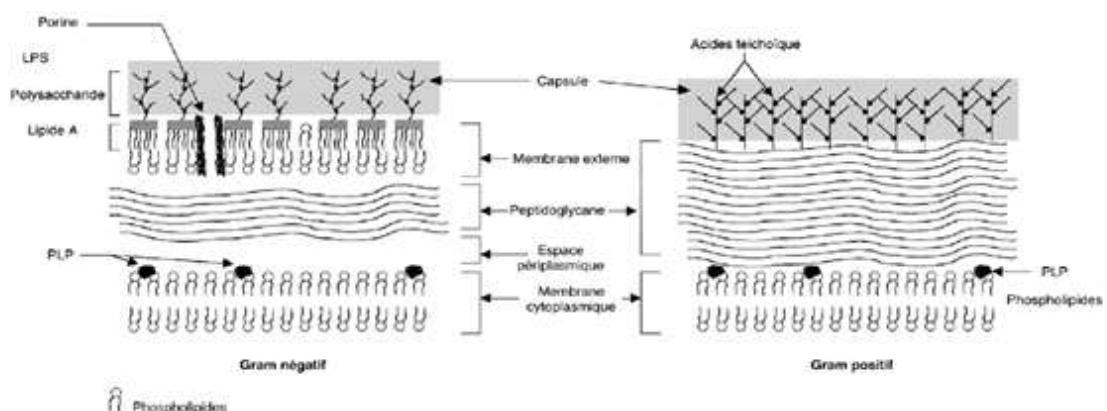


Figure 2: Représentation schématique de la paroi bactérienne à Gram négatif et à Gram positif [8]

Mécanismes d'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne

Parmi les antibiotiques qui agissent par inhibition de la synthèse de la paroi, on peut citer deux exemples, les bétalactamines et les glycopeptides.

- Bétalactamines

Les bétalactamines se fixent aux PLP, et inhibent leurs activités

transpeptidases, transglycosylases et carboxypeptidases. Bloquant ainsi la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane [9].

- **Glycopeptides**

L'inhibition de la synthèse du peptidoglycane est le principal mécanisme d'action des glycopeptides.

Les glycopeptides, en se liant aux disaccharidepentapeptide (DSP), forment au niveau du dipeptide terminal D-ala-D-ala une poche rigide, qui gêne le positionnement des transglycosylases et masque le site d'action des transpeptidases [14].

1.3.2. Inhibition de la synthèse des protéines

- **Aminosides**

Les aminosides ciblent le siteA de l'ARN 16S, constituant principal de la sous-unité 30S, et accessoirement la sous unités 50S.

Il s'en suit une perturbation de la synthèse protéique par inhibition de la traduction aux stades d'initiation, d'elongation ou de translocation, et /ou par induction d'erreurs de traduction qui aboutissent à l'accumulation des protéines aberrantes [10,17,18].

- **Tétracyclines**

Les tétracyclines se fixent à la sous-unité 30S du ribosome et inhibent le site A, il en résulte une inhibition de la fixation de l'amino-acyl-ARNt ce qui provoque l'arrêt de l'elongation.

1.3.3. Inhibition de la synthèse de l'ADN

Les quinolones ciblent deux enzymes, l'ADN gyrase et la topoisomérase IV.

Il s'agit d'enzymes heterotétrameriques composées de paires de deux sous-unités: GyrA et GyrB pour l'ADN gyrase et ParC et ParE pour la topoisomérase IV.

Les quinolones en se fixant sur ces enzymes bloquent leur activité et entraînent une inhibition de synthèse de l'ADN [20].

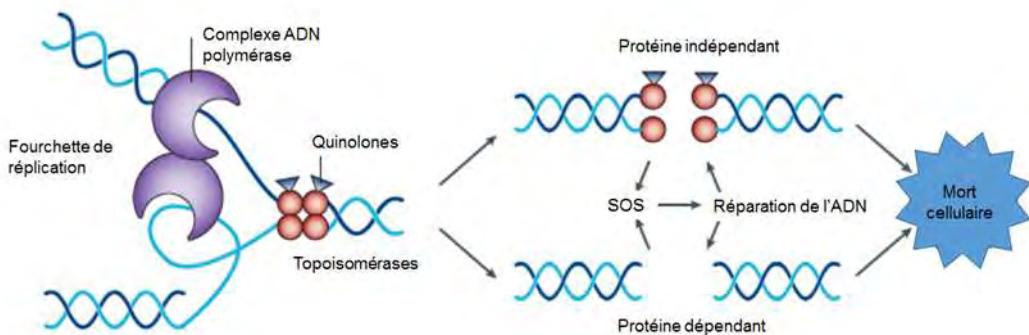


Figure 3: Mécanisme d'action des quinolones [21]

1.3.4. Destruction de la membrane cytoplasmique

Les polymyxines, sulfactants cationiques, interagissent avec le lipopolysaccharide (LPS) anionique de la membrane externe bactérienne.

En s'incorporant entre les couches lipidiques et protéiques de la membrane bactérienne, les polymyxines provoquent la formation de pores qui induisent des anomalies d'échange et fuite ionique notamment du phosphate [15] aboutissant à une déstabilisation complète de l'intégrité membranaire.

CHAPITRE 2 : MECANISMES DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

2.1. Types de résistances

Définition de la résistance

Selon le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française (CA-SFM) « les souches catégorisées résistantes sont celles pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique, quels que soient le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée » [1].

2.1.1. Résistance naturelle

2.1.1.1. Définition

La résistance naturelle est un trait commun à toutes les bactéries de la même espèce ou du même genre, elle est due à un ou association de plusieurs mécanismes de résistance innés.

Il s'agit d'une résistance dont le support est chromosomique et transmis verticalement.

Ce type de résistance définit le phénotype sauvage de la bactérie [22].

2.1.1.2. Phénotypes de résistance naturelle

Les phénotypes de résistance naturelle sont établis après de profondes études, d'une part des aspects morphologiques et métaboliques de la bactérie, et d'autre part des molécules d'antibiotique, leurs caractéristiques chimiques et pharmacodynamiques.

Au jour d'aujourd'hui nous disposons des informations nécessaires permettant de prédire avec précision les résistances naturelles de nombreuses espèces notamment :

- Les cocci à Gram positif sont résistants à l'aztréonam, à la ceftazidim, à l'acide Nalidixique et à la colistine [1].

En plus de ces résistances communes, certaines espèces au sein des cocci à Gram positifs sont résistantes à d'autres molécules, par exemple :

- *Entérococcus spp* sont résistants à la pénicilline G, à l'acide fusidique, à l'oxacilline et aux C1G-C4G [1].
- *Streptococcus spp* sont résistants à la pénicilline G et à l'acide fusidique [1].

- Les entérobactéries :

Les entérobactéries sont classiquement classées en quatre phénotypes, auxquels s'est dernièrement rajouté un cinquième, les cinq regroupés dans le tableau suivant [9] :

Tableau I: Phénotypes de résistances des entérobactéries [9]

| Phénotype | Caractéristiques |
|----------------------------|--|
| <u>Premier phénotype</u> | Dit sensible mais peut être divisé en deux sous-phénotypes selon la présence ou absence du gène codant pour une céphalosporinase C non détectable. Ce phénotype se caractérise par une sensibilité à toutes les bétalactamines à large spectre, telles que les aminopénicillines, les carboxypénicillines, les uréidopénicillines, les céphalosporines de toutes les générations et les carbapénèmes. Observé chez : <i>E. coli</i> , <i>S. enterica</i> , <i>Shigella spp</i> , <i>P. mirabilis</i> . |
| <u>Deuxième phénotype</u> | Dit pénicillinase de bas niveau, est caractérisé par une résistance de bas niveau vis-à-vis des aminopénicillines et des carboxypénicillines. Cette résistance de bas niveau est inhibée par l'acide clavulanique. Ce phénotype est observé chez : <i>Citrobacter non freudnii</i> , <i>Klebsiella spp</i> . |
| <u>Troisième phénotype</u> | Dit céphalosporinase, présente une résistance de bas niveau vis-à-vis des aminopénicillines et des céphalosporines, au moins C1G et C2G (exemple céfaloquine, céfuroxime, céfoxidine) En revanche ce phénotype est sensible aux carboxypénicillines Cette résistance naturelle n'est pas inhibée par l'acide clavulanique. Observé chez : <i>C. freundii</i> , <i>S. marescens</i> , <i>Providencia spp</i> , <i>Morganella spp</i> . |
| <u>Quatrième phénotype</u> | Présente une résistance de bas niveau vis-à-vis des aminopénicillines, des carboxypénicillines, et des céphalosporines (C1G et C2G). Cette résistance naturelle combine celle du deuxième et celle du troisième phénotype par production naturelle de deux bétalactamases (une pénicillinase et une céphalosporinase). Seule la pénicillinase est inhibée par l'acide clavulanique. |
| <u>Cinquième phénotype</u> | Présente une résistance de bas niveau vis-à-vis des aminopénicillines, des carboxypénicillines et des céphalosporines (C1G et C2G). Ce phénotype est sensible aux céphamycines (céfoxidine, céfotétan) et aux C3G. Cette résistance est réversible en présence de l'acide clavulanique |

2.1.2. Résistance acquise et mécanismes d'acquisition

Les études ont révélé qu'un grand pourcentage du génome de la plupart de bactéries se compose de gènes acquis horizontalement.

La résistance acquise résulte d'un transfert horizontal d'un ou de plusieurs gènes de résistance, ce phénomène affecte certaines souches au sein d'une espèce ou d'un genre bactérien.

Statistiquement la résistance acquise la plus fréquente est due à la production d'une ou de plusieurs bétalactamases, en second plan viennent les autres mécanismes tels que l'expression accrue d'un système d'efflux, la modification de porines et la modification de PLP [9].

Mécanismes d'acquisition

L'acquisition peut être effectuée par trois mécanismes différents, la conjugaison, la transformation ou par intermédiaire d'un phage [23].

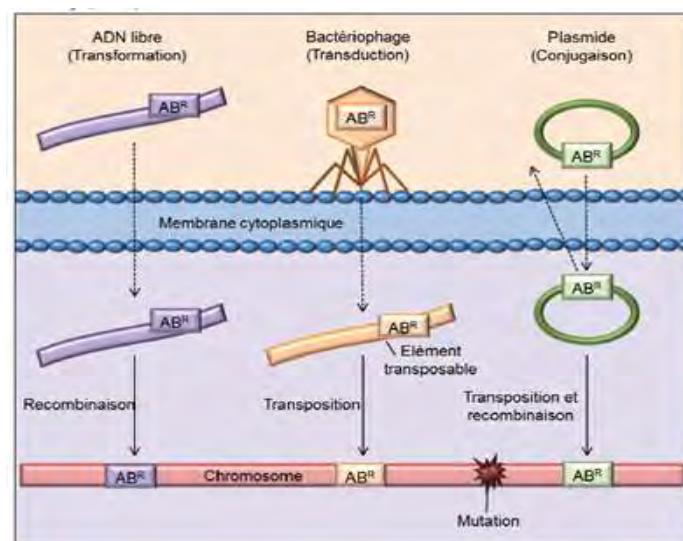


Figure 4: Voies de l'acquisition de résistances aux antibiotiques [24]

2.1.2.1. La conjugaison et le plasmide conjugal

La conjugaison représente le mode de transmission le plus fréquent chez les bactéries.

Il s'agit d'un processus qui implique un contact physique direct entre la cellule donneuse et celle receveuse.

En règle générale, l'ADN est transféré à partir d'une souche de donneur à une souche de receveur par un fragment transmissible plasmidique ou chromosomique [25].

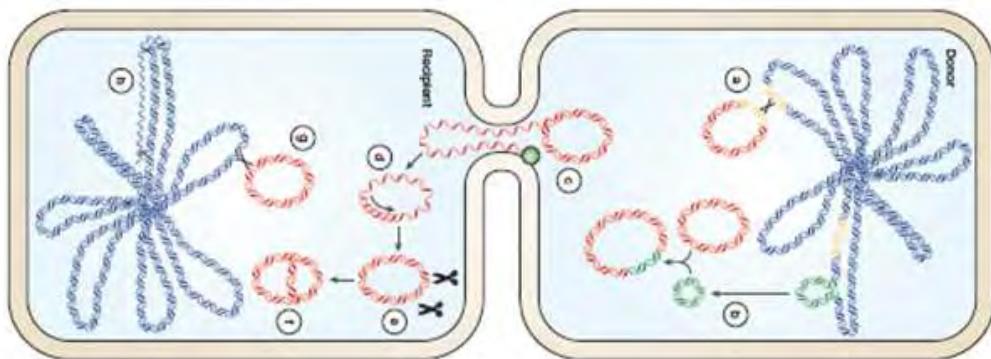


Figure 5: Représentation du transfert horizontal d'un fragment chromosomique à travers un plasmide conjugal [23]

2.1.2.2. La transformation

La transformation est un phénomène d'absorption d'un ADN nu dans l'environnement, issu d'une bactérie morte en cours de dégradation.

Ce mécanisme de transfert permet la transmission de l'ADN entre des organismes éloignés, néanmoins ce phénomène exige que la bactérie soit dans un état particulier, dit état de compétence.

2.1.2.3. Les phages

Un nouveau matériel génétique peut être introduit dans une bactérie par un bactériophage, virus infectant les bactéries.

Après sa multiplication dans le microorganisme donneur, le phage peut effectuer soit une transduction généralisée, au cours de laquelle n'importe quelle région du génome de la cellule hôte peut être transférée à une autre, soit une

transduction spécialisée, au cours de laquelle seuls certains gènes proches du site d'attachement dans le chromosome du phage lysogénique peuvent être transférés[23].

2.2. Mécanismes de la résistance

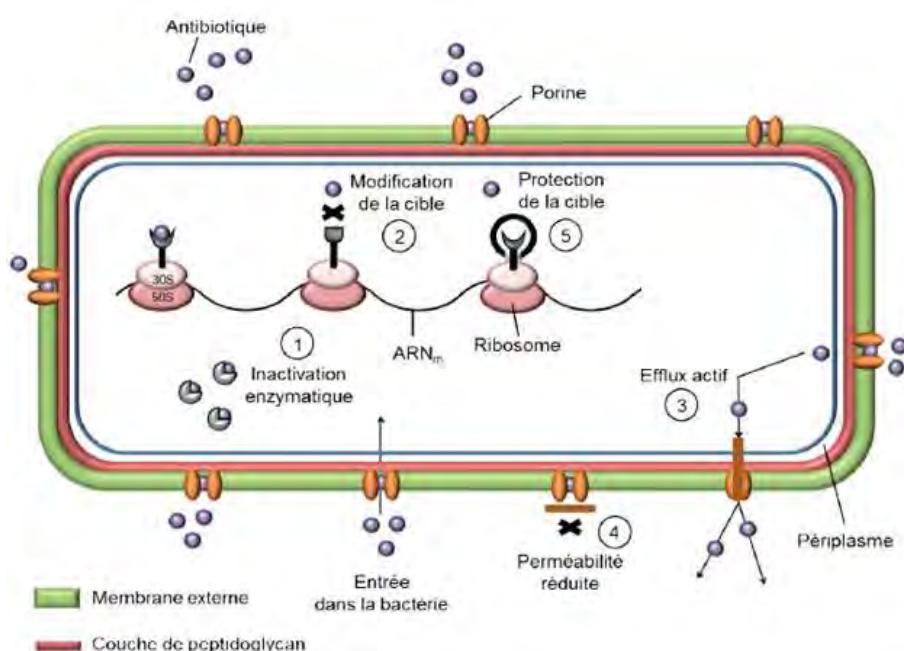


Figure 6: Différents mécanismes de résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram négatif [26]

2.2.1. Inactivation enzymatique

- *Inactivation des bétalactamines*

Les bétalactamines sont inhibées par les bétalactamases, enzymes hydrolysant la liaison amide du cycle bétalactame.

Il s'agit du principal mécanisme de la résistance naturelle et acquise, et sont extrêmement diversifiées, en effet plus de 350 types sont répertoriées [9].

Les bétalactamases peuvent être classifiées selon la distribution moléculaire en quatre classes ABCD.

Celles appartenant aux classes A, C et D sont des enzymes à sérine active, possédant une serine qui intervient dans le mécanisme d'acylation.

La classe B regroupe les métallo-bêta-lactamases (MBL) et nécessite des ions Zn⁺⁺ pour être active [27,28].

Tableau II: Différentes classes des bêtalactamases et principaux exemples [28]

| Classe | Type | Exemples principaux |
|----------|---|---------------------|
| A | Pénicillinases Bétalactamases plasmidiques à large spectre | TEM1/2, SHV, CTX-M |
| B | Carbapénèmases | Type IMP, type VIM |
| C | Céphalosporinase | AmpC, ACT, CMY |
| D | Oxacillinas | OXA |

- *Inactivation des aminosides*

Le mécanisme de résistance aux aminosides le plus fréquent résulte de l'inactivation enzymatique par adénylation, acétylation ou phosphorylation.

Les gènes codants pour ces enzymes sont le plus souvent portés par des plasmides.

Le tableau ci-dessous regroupe les enzymes les plus fréquemment rencontré chez les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram négatif [17].

Tableau III: Principales enzymes responsables de l'inactivation des aminosides

| Les bactéries à Gram positifs | |
|--------------------------------------|---|
| APH (3')-III | Inactive la kanamycine et l'amikacine/isépamicine Et abolit la synergie avec les bêtalactamines. Phénotype K du <i>S. aureus</i> . |
| APH (2")-AAC (6') | Enzyme bifonctionnelle ayant des activités de phosphorylation et d'acétylation confère une résistance de haut niveau à la gentamicine et est capable de modifier tous les autres aminosides sauf la streptomycine. Phénotype KTG du <i>S. aureus</i> . |
| ANT (4') | Confère une résistance de haut niveau à la tobramycine et à la kanamycine et, à un niveau plus bas, à l'amikacine, mais pas à la gentamicine ou la nétilmicine. Affecte aussi la synergie avec les bêtalactamines. Phénotype KT du <i>S. aureus</i> . |
| Les bactéries à Gram négatifs | |
| AAC(3)-II | Confère une résistance à tous les aminosides sauf à l'amikacine, l'isépamicine et à la streptomycine. |
| AAC (6')-I | L'enzyme la plus fréquente, seule ou en association, en particulier chez <i>Klebsiella pneumoniae</i> . Induit des résistances à la tobramycine et à la nétilmicine mais ne modifie pas la sensibilité à la gentamicine |
| AAC (6')-II | Confère une résistance à tous les aminosides sauf l'amikacine et l'isépamicine |
| ANT (2") | Confère une résistance à la gentamicine et à la tobramycine mais n'affecte pas l'amikacine, l'isépamicine et la nétilmicine. |

- *Inactivation des phénicolés*

L'inactivation enzymatique est le principal mécanisme de résistance aux phénicolés, en transformant la molécule d'origine en un dérivé diacétyl inactif. Ce phénotype de résistance a été rapporté lors de certaines épidémies de fièvres typhoïdes et de shigelloses survenues en Amérique centrale et en Asie du Sud-Est [13].

2.2.2. Modification de la cible

- **Modification de la PLP**

L'Altération des protéines de liaison aux pénicillines (PLP) est l'un des principaux mécanismes de résistances chez plusieurs bactéries notamment les cocci à Gram positif.

Ce mécanisme réduit l'affinité de la cible (PLP) pour les β -lactamines soit par une mutation des gènes chromosomiques, soit par l'acquisition de gènes supplémentaires exprimant de nouvelles PLP dite PLP modifiés [29].

C'est un phénomène fréquemment observé chez les cocci à Gram positif par exemple :

- *S. aureus* : SARM produit une PLP2a additionnelle codée par le gène *mecA*, il s'agit d'une PLP de faible affinité qui induit une résistance intrinsèque à toutes les bétalactamines avec ou sans inhibiteurs (à exception de nouvelles molécules céphalosporines actives sur les SARM) Autre variante au *mecA*, le *mecC* qui code pour une PLP2c additionnelle décrite en 2011 chez *S. aureus*.
- *S. pneumoniae* et les streptocoques du groupe *mitis* produisent une PLP5 de faible affinité pour les bétalactamines et entraîne une résistance aux céphalosporines et une augmentation des valeurs de CMI des pénicillines.

Certains cocci à Gram négatif peuvent exprimer une PLP modifiée, notamment le méningocoque, qui peut acquérir le gène *penA* qui code pour la PLP2, dont l'affinité pour la pénicilline G est diminuée.

Le méningocoque est naturellement compétent, et peut acquérir facilement et à tout moment des fragments d'ADN extrinsèques, surtout avec les *Neisseria* commensales naturellement résistante à la pénicilline G, avec lequel il échange souvent du matériel génétique [29].

- **Modification de la cible ribosomale**

Par méthylation

Ce mécanisme est retrouvé chez le pneumocoque résistant à l'érythromycine.

L'acquisition du gène *erm* (*erythromycin ribosome methylase*) lui permet de coder pour une méthylase ribosomale qui diméthyle l'adénine 2058 de l'ARN ribosomal 23S.

Cette méthylation réduit l'affinité de l'érythromycine pour le ribosome et confère également une résistance croisée avec les antibiotiques du groupe MLS.

Par mutation ribosomale

De nombreuses études portées sur des pneumocoques résistants ont permis de mettre en évidence la relation entre la résistance au groupe MLS et des mutations qui touchent les sites de liaisons des macrolides, notamment les domaines V et II de l'ARN 23S, au niveau des bases A752, A2058, A2059, C2610 et C2611 et les protéines L22 et L4 [31].

- **Altération de l'ADN gyrase et la topoisomérase**

La modification de la cible est le mécanisme de résistance le plus fréquent des , et survient principalement au niveau des gènes cibles des quinolones, à savoir gènes de l'ADN gyrase et de la topoisomérase IV.

Chez les bactéries à Gram négatif, la région QRDR (*quinolone-résistance determining region*) se situe à proximité du site catalytique où sont localisées la

majorité des résistances aux fluoroquinolones dont ceux qui touchent la sous unité GyrA, qui connaît le plus grand nombre de mutations [32].

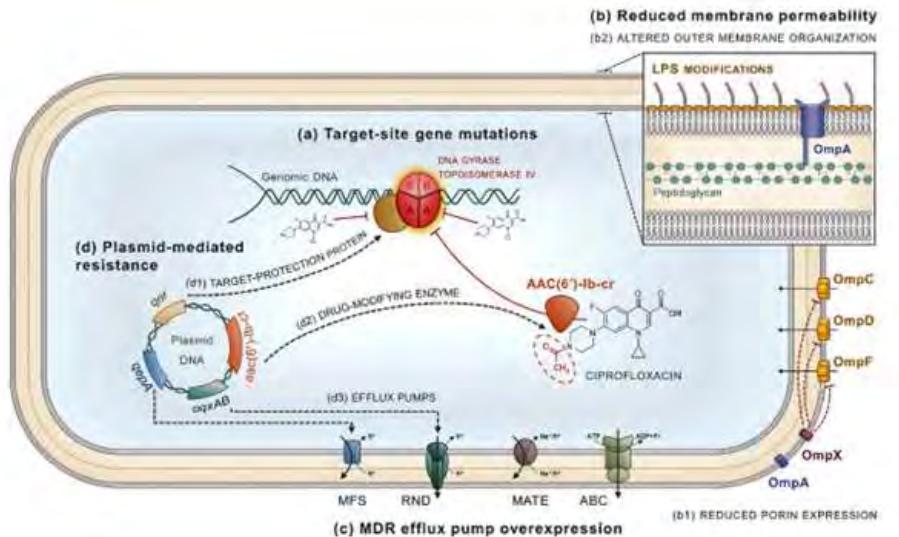


Figure 7: Schéma simplifié des mécanismes de résistance aux fluoroquinolones [33]

2.2.3. Diminution de la perméabilité

On retrouve ce mode de résistance chez les bactéries à Gram négatif dont les principales voies d'entrée des antibiotiques sont les porines.

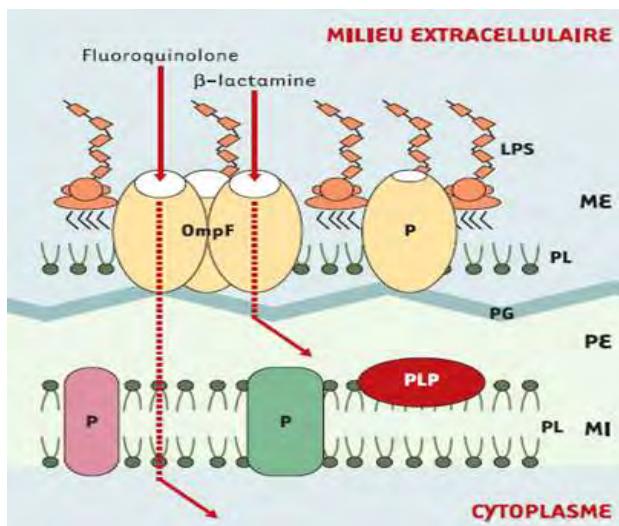


Figure 8: Représentation simplifiée du passage des bêtalactamines et fluoroquinolones à travers la porine OmpF [34]

La résistance par les porines à lieu principalement selon deux mécanismes :

- Par mutation

La mutation affecte la structure et non pas le nombre des porines.

Exemple : Le remplacement d'un résidu Gly par un résidu Asp dans la boucle L3, provoque le rétrécissement du canal et l'altération du champ électrostatique ce qui diminuera considérablement le passage des molécules (Figure 9) [35].

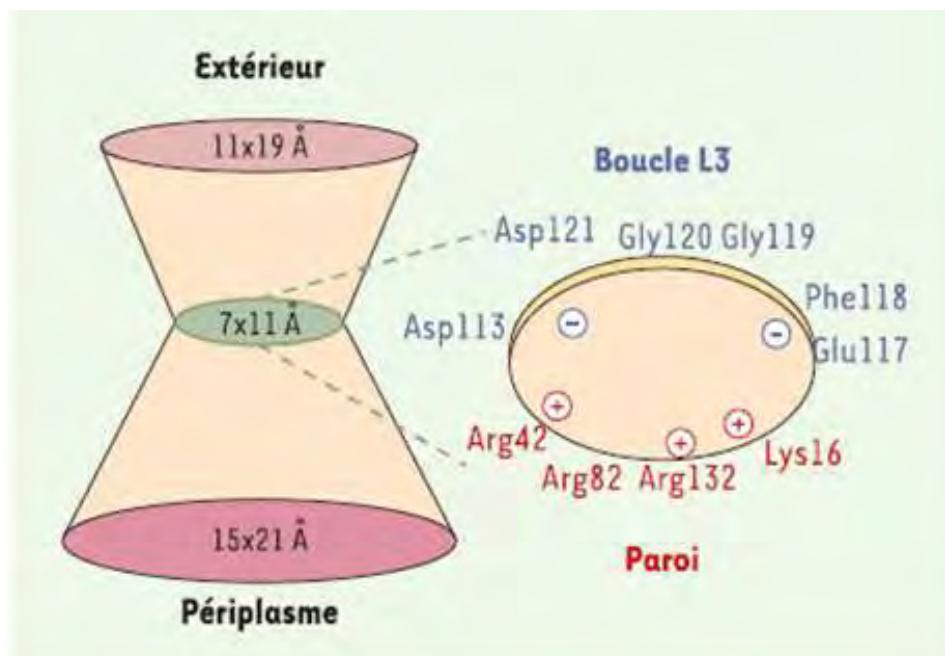


Figure 9: Représentation de la porine OmpF et la région de constriction [34]

- Par disparition complète de la porine

Chez plusieurs bactéries, la disparition des porines fait intervenir l'opéron *mar*, qui déstabilise l'ARNm de la porine. À cette déstabilisation, souvent, s'associe l'augmentation de l'expression des pompes d'efflux.

Ce mécanisme est souvent induit par l'administration d'un autre antibiotique, et s'est reproduit chez plusieurs autres bactéries notamment chez les souches résistantes de *Klebsiella spp.* *Enterobacter spp.* *Proteus spp.* et *Pseudomonas aeruginosa* [36,37].

2.3.4. Mécanisme d'efflux

Ce mécanisme permet à la bactérie d'exporter activement l'antibiotique grâce à des transporteurs membranaires appelés pompes d'efflux.

Les pompes d'efflux sont catégorisées selon le mode de fonctionnement et l'énergie fournie, qui peut être par dissipation d'un gradient de protons (familles MFS, RND et SMR) ou d'ions sodium (famille MATE) ou encore par hydrolyse d'ATP (famille ABC) chez les eucaryotes [38].

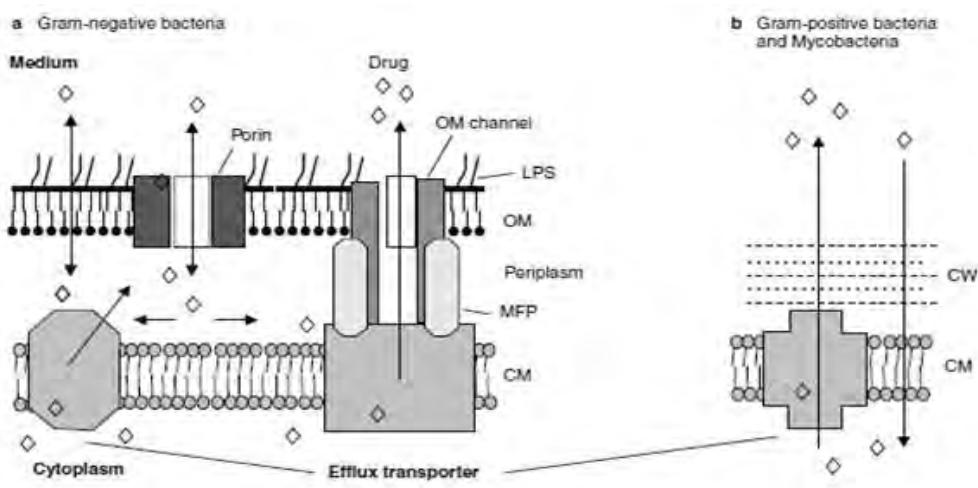


Figure 10: Représentation schématique comparative des pompes d'efflux chez les bactéries à Gram négatif et celles à Gram positif [39]

- Les pompes SDR

Les pompes SDR (*Specific Drug Resistance*) confèrent un haut niveau de résistance vis-à-vis d'une seule classe d'antibiotique, par exemple : pompes d'efflux des tétracyclines Tet ou des MLS systèmes MsrA.

Les gènes de ce type de pompes sont généralement portés par des éléments génétiques mobiles, les plasmides ou les transposons.

Récemment, une pompe d'efflux spécifique des quinolones, QepA, codée par un gène de support plasmidique, a été décrite chez les entérobactéries [32].

- Les pompes MDR

Les pompes MDR (*Multiple Drug Resistance*) confèrent un bas niveau de résistance et dont les gènes sont généralement chromosomiques. Ce type de transporteur est responsable de résistances multiples aux antibiotiques et utilise le gradient électrochimique transmembranaire de protons et d'ions sodium pour expulser la molécule à l'extérieur de la cellule [26,40].

De nombreux exemples de pompes MDR ont été mis en évidence chez différentes bactéries à Gram positif et à Gram négatif , on peut citer par exemple la MtrC de *Neisseria gonorrhoeae*, la MexA, MexB, OprM de *P. aeruginosa*, AcrAB-TolC, probablement la plus caractéristique de la famille RND (*the resistance-nodulation-cell division*) des *Escherichia coli*, MexF-like chez *Serratia marcescens*, VceAB chez *Vibrio cholerae*, SmeABC de *Stenotrophomonas maltophilia*, MreA du *S. agalactiae*, MefA du *S. pyogenes* et MsrA et QacA du *S.aureus* [39].

CHAPITRE 3 : METHODES DE DETECTION DE RESISTANCE AU LABORATOIRE

3.1. Antibiogramme

L’antibiogramme consiste à déterminer la sensibilité et la résistance aux antibiotiques d’une bactérie isolée à partir d’un prélèvement [41].

Il permet de tester l’effet de molécules antibiotiques *in vitro* sur une souche bactérienne.

L’antibiogramme peut être réalisé par des méthodes classiques ou automatisées. Sur milieux liquides, il s’agit de la méthode de référence du NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*) ou sur milieux solides, méthode de dilution sur gélose et méthode de diffusion sur gélose en utilisant des disques préimprégnés d’antibiotiques.

Notion CMI et CMB

Lors de la réalisation de l’antibiogramme deux paramètres fondamentaux sont retenus, la CMI et CMB.

La CMI ou *Concentration Minimale Inhibitrice* est la concentration de l’antibiotique la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne est inhibée. La mesure de la CMI permet de déterminer si une souche est sensible ou résistante à l’antibiotique testé.

La CMB ou *Concentration Minimale Bactéricide* est la concentration de l’antibiotique la plus faible permettant de détruire 99.99% des bactéries présentes au départ (soit une bactérie survivante sur 10000).

Si $CMB < 5 \text{ CMI}$ l’antibiotique est très efficace, alors que si le rapport dépasse 10 l’antibiotique est considéré peu efficace [1].

Catégories cliniques

Selon CA-SFM [1] il existe trois catégories cliniques d’une souche vis-à-vis des antibiotiques :

1. Souches sensibles : une souche est catégorisée S quand la CMI est inférieure ou égale à la concentration critique basse. Il s'agit des souches pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique est forte dans le cas d'un traitement par voie générale ou orale.
2. Souches résistantes : une souche est catégorisée R quand la CMI est supérieure à la concentration critique haute. Il s'agit des souches pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique quels que soient le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée.
3. La catégorie intermédiaire : Les souches catégorisées I sont celles pour lesquelles la CMI mesurée est supérieure à la concentration critique basse et inférieure ou égale à la concentration critique haute la probabilité de succès thérapeutique est forte dans deux cas seulement, par voie systémique avec une posologie forte ou lorsque l'antibiotique est concentré au site de l'infection.

3.2. Biologie moléculaire

La biologie moléculaire joue un rôle important dans le laboratoire de bactériologie, non seulement par sa capacité de détection et identification de l'agent pathogène, mais aussi la détection des mécanismes de résistances, procédures pouvant tarder plusieurs jours avec les méthodes conventionnelles.

Ces méthodes, caractérisées par leur rapidité, sensibilité et spécificité élevées sont capables d'identifier précisément, de typer et de réaliser l'antibiogramme en un temps nettement plus réduit que les techniques conventionnelles [42].

Mais malheureusement le cout élevé des automates et réactifs limite l'utilisation de ces méthodes en routine.

Le diagnostic bactériologique moléculaire repose principalement sur des techniques d'hybridation et d'amplification des acides nucléiques dans le but de détecter des gènes spécifiques de l'espèce bactérienne, mais aussi des gènes de résistances aux antibiotiques et des gènes de virulence.

Le diagnostic peut être réalisé soit à partir de colonies bactériennes, soit directement à partir des échantillons cliniques.

Il existe actuellement un grand nombre de puces génétiques qui ciblent les gènes de résistance chez les bactéries, par exemple :

Le gène *mecA* du *S.aureus* et staphylocoques à coagulase négative résistants à la méthicilline, le gène *ileS-2* codant pour une résistance à la mupirocine.

Les gènes *vanA*, *vanB* et *vanC* des entérocoques résistants à la Vancomycine.

Le gène *pbp1A* chez *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline et les gènes *ermB*, *mefE* codants pour des résistances aux macrolides.

Les gènes *bla Rob* et *bla Tem* respectivement chez *Haemophilus influenzae* et *E. coli* résistants à l'ampicilline [43]

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL

CHAPITRE 1 : CADRE D'ETUDE

1.1. Lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée au laboratoire de Bactériologie-Virologie du CHNU de Fann.

1.2. Période d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive s'étalant sur une période de 12 mois allant du 1^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020.

1.3. Critères d'inclusion

Ont été incluses dans l'étude, toutes les souches bactériennes isolées à partir des produits pathologiques reçus au laboratoire et disposant d'une fiche d'antibiogramme.

1.4. Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus :

Les doublons (même patient, même bactérie, même antibiogramme à la même date)

CHAPITRE 2 : METHODOLOGIE

2.1. Recueil et analyse des données

Les données ont été collectées à partir des registres et des fiches d'antibiogramme du laboratoire. Elles ont ensuite été enregistrées sur un masque de saisie (Annexe1).

L'exploitation a été faite à l'aide du logiciel Epi-Info, les tableaux et histogrammes ont été réalisés sur Excel.

2.2. Souches bactériennes

Notre étude a porté sur 1861 souches isolées à partir d'échantillons provenant de malades hospitalisés dans les différents services de l'Hôpital, ou reçus à titre externe.

2.3. Antibiogramme

L'antibiogramme a été réalisé par deux méthodes :

- La méthode de diffusion sur gélose, dite méthode classique, pour laquelle l'ensemencement se fait par écouvillonnage et le choix des disques d'antibiotique selon les recommandations du Comité d'Antibiogramme 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 1/100ème avant l'ensemencement des boites de pétri, qui seront portées à l'étuve pour être incubées à +37°C pendant 18 à 24 heures.

- Le VITEK-2 a été également utilisé pour faire l'antibiogramme.
Il s'agit d'un automate d'analyse utilisé en routine au laboratoire, il permet l'identification du germe et l'établissement de l'antibiogramme par la détermination des CMI pour une large gamme d'antibiotiques.

Les antibiotiques testés pour chaque famille sont :

Pour les entérobactéries :

- *Bétalactamines*
 - Pénicillines : amoxicilline, AMC, Ticarcilline, Pipéracilline.
 - Céphalosporines : céfalotine, céfuroxime, ceftriaxone, ceftazidime, céfémipe.
 - Monobactames : aztréonam.
 - Carbapénèmes : imipénème, ertapénème.
- *Aminosides* : kanamycine, gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine.
- *Quinolones et fluoroquinolones* : acide nalidixique, ciprofloxacine, péfloxacine, lévofloxacine.
- *Autres antibiotiques* : colistine.

Pour les bacilles à Gram négatif non fermentaires :

- *Bétalactamines* :
- Pénicillines : Ticarcilline, Pipéracilline.
- Céphalosporines : ceftriaxone, ceftazidime, céfémipe.
- Monobactames : aztréonam.
- Carbapénèmes : imipénème.
- *Aminosides* : kanamycine, gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine.
- *Quinolones et fluoroquinolones* : acide nalidixique, ciprofloxacine, péfloxacine, lévofloxacine.

Pour les staphylocoques :

- *Aminosides* : kanamycine, gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine.
- *Macrolides et lincosamides* : érythromycine, lincomycine, pristinamycine.

- *Quinolones et fluoroquinolones* : acide nalidixique, ciprofloxacine, péfloxacine, lévofloxacine.
- *Autres antibiotiques* : vancomycine, acide fusidique, cotrimoxazole.

2.4. Lecture interprétative

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

CHAPITRE 3 : RESULTATS

3.1. Résultats globaux

3.1.1. Répartition selon la nature du produit pathologique

Les produits pathologiques les plus fréquemment reçus étaient les urines pour un pourcentage de 44%, suivis des pus (31,5%), le sang occupait la troisième position avec un pourcentage de 14,4%, en moindre proportion le LP, les PV et le LBA.

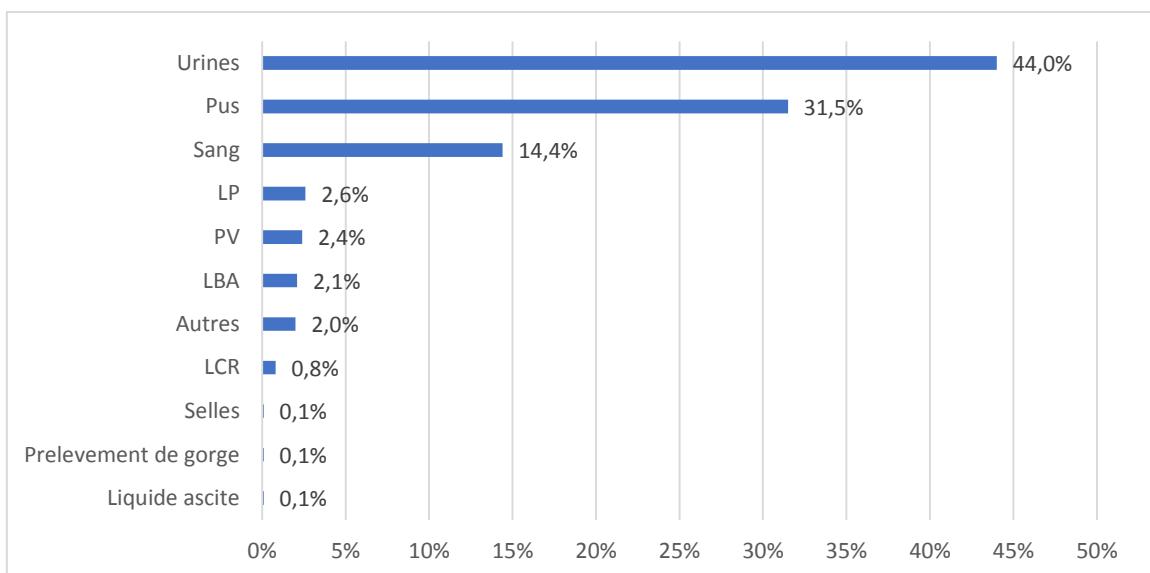


Figure 11: Répartition selon la nature du produit pathologique

3.1.2. Répartition selon l'âge des patients

L'âge moyen des patient était de 49,9 ans, avec des extrêmes d'inférieur à 1 an et 111 ans.

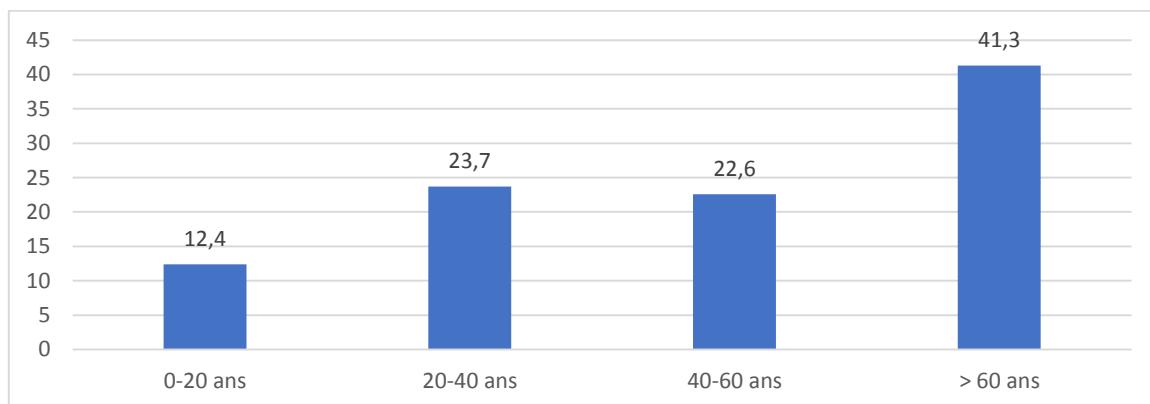


Figure 12: Répartition selon l'âge des patients

3.1.3. Répartition selon le sexe des patients

Les patients inclus dans notre étude étaient majoritairement de sexe masculin (53,5%), les patients de sexe féminin représentaient 43,2%, soit un sex-ratio H/F de 1,2 ; tandis que le sexe n'était pas précisé pour 3,3% des patients.

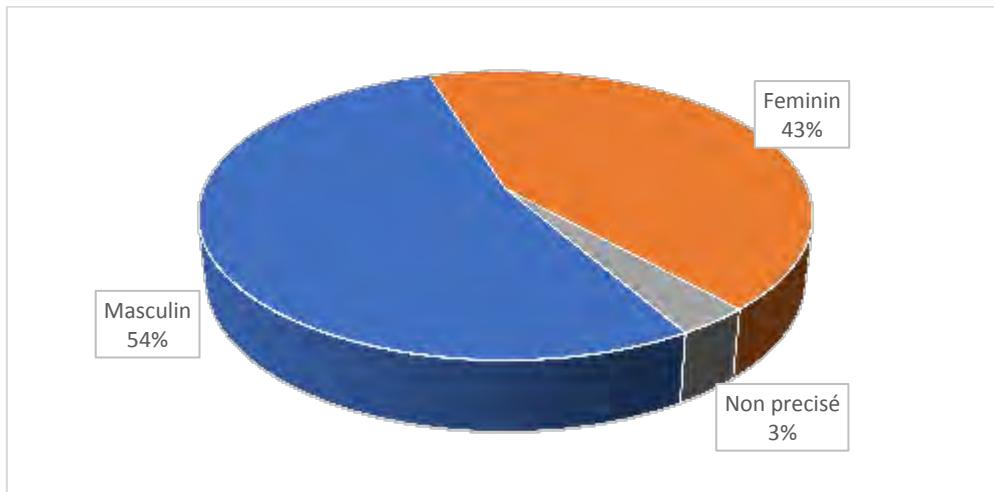


Figure 13: Répartition selon le sexe des patients

3.1.4. Répartition selon le statut des patients

Les 1861 souches ont été isolées chez des patients hospitalisés ou externes.

Les internes représentaient 54,8% de la totalité des patients, tandis que les externes représentaient 42,8%, l'origine n'avait pas été précisée pour 2,4%.

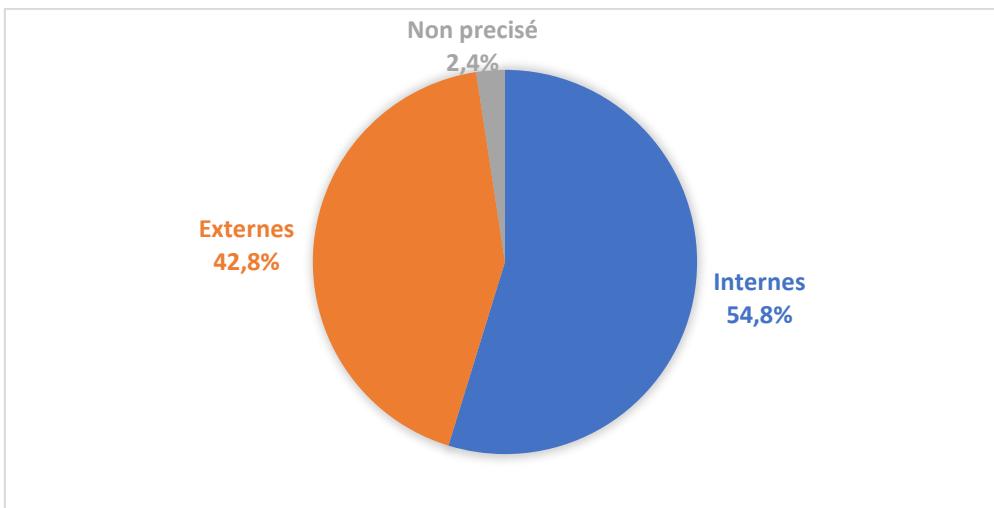


Figure 14: Répartition selon le statut des patients

3.1.5. Répartition selon le service d'origine

Les produits pathologiques reçus provenaient de tous les services de l'hôpital, le service de neurochirurgie était le plus représenté avec un pourcentage de 26,4% suivi par le service de neurologie avec 22%, et le service CTCV avec 14,7%.

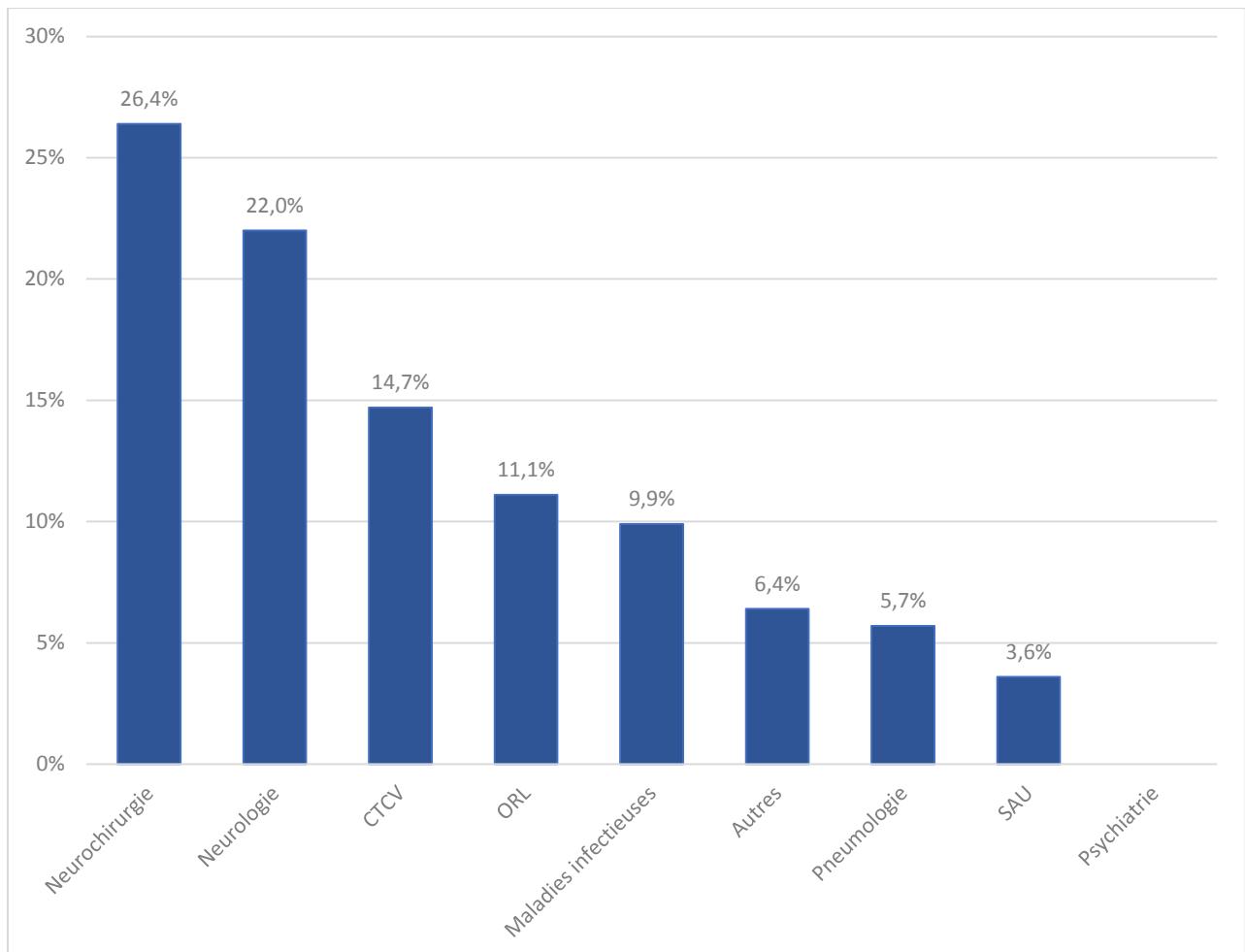


Figure 15: Répartition selon le service d'origine

3.2. Profil de sensibilité des souches isolées

3.2.1. Bactéries isolées

Types de bactéries

Des 1861 souches isolées 1005 appartenaient à la famille des entérobactéries (soit 54%), 403 étaient des staphylocoques (soit 21,6%), et 370 des bacilles à Gram négatif non fermentaires (soit 19,9%).

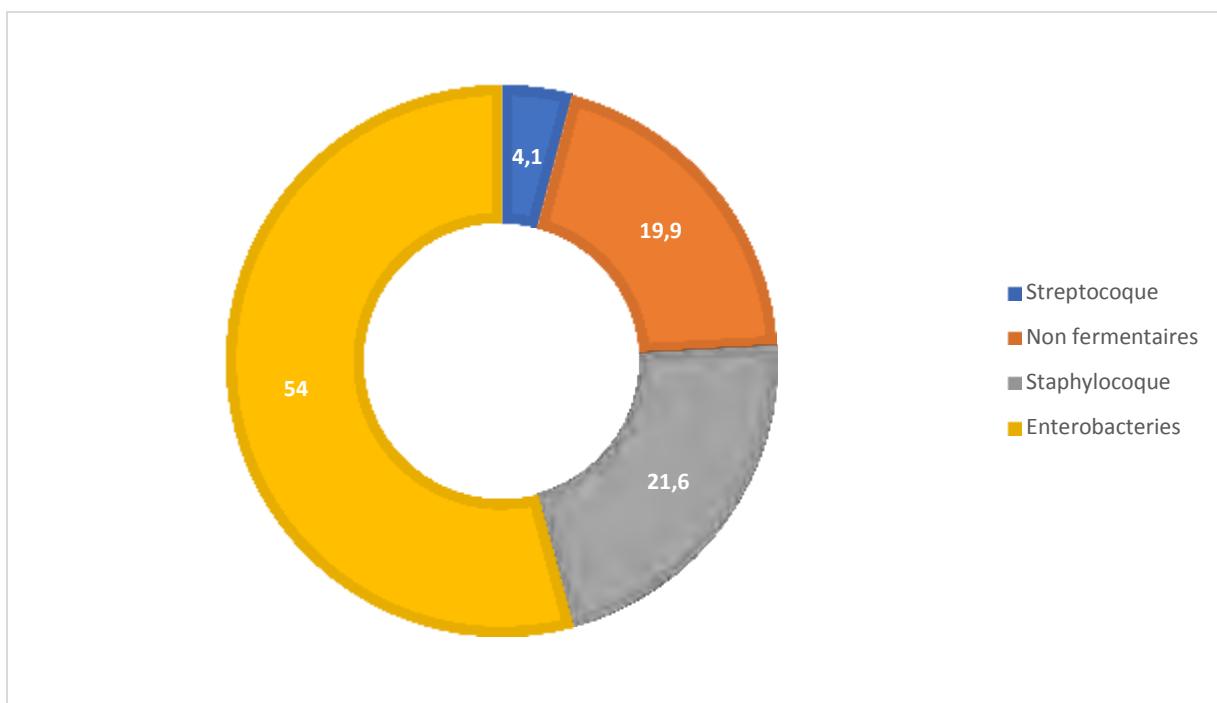


Figure 16: Répartition des bactéries isolées selon le type

Les espèces isolées

L'espèce la plus fréquemment isolée était *Escherichia coli* (20,4%), suivie de *Staphylococcus aureus* (16%), puis de *Klebsiella pneumoniae* et de *Pseudomonas aeruginosa* avec des pourcentages de 15,2% et 11,6% respectivement.

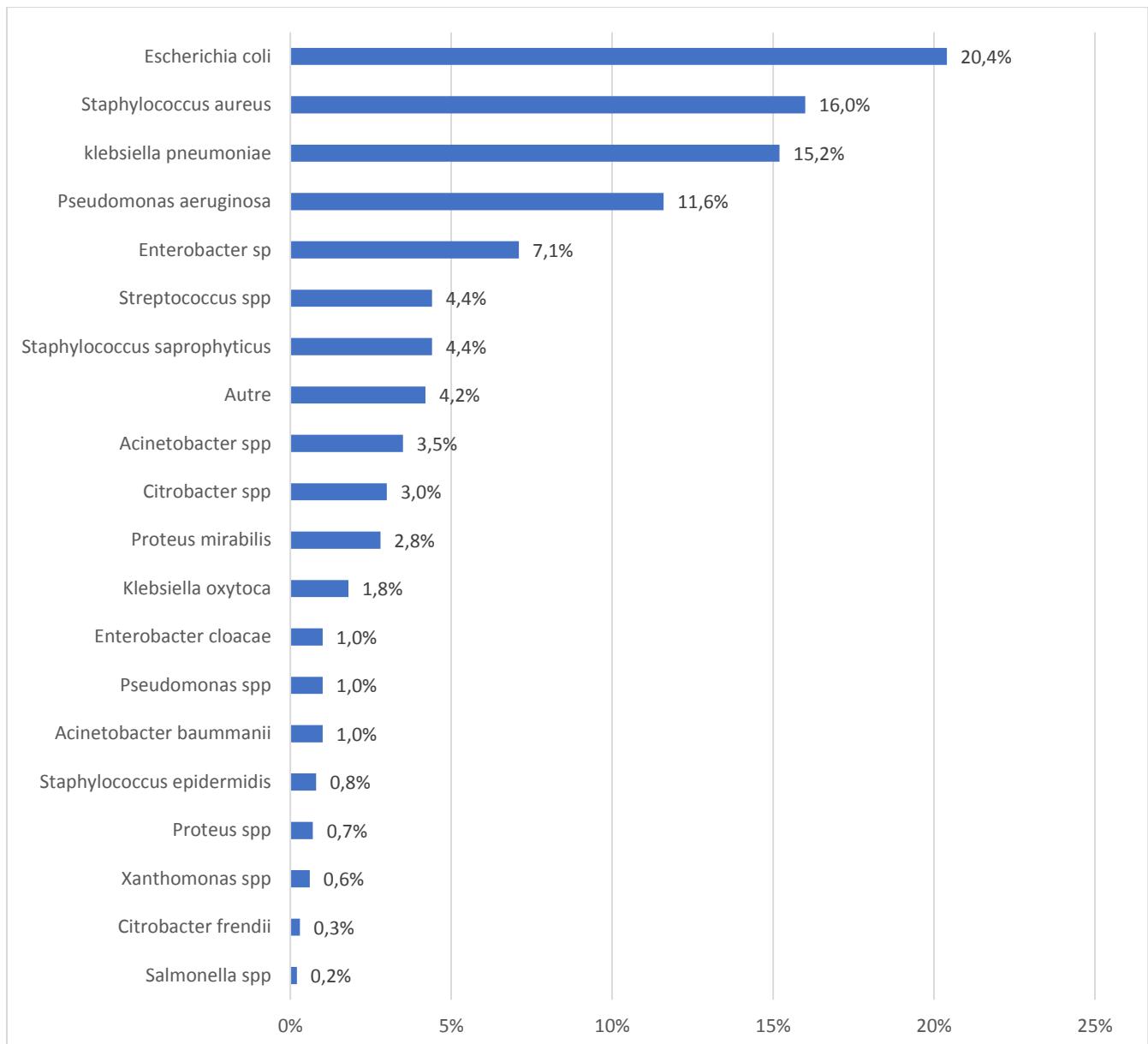


Figure 17: Répartition selon l'espèce isolée

3.2.2. Phénotypes de résistance

3.2.2.1. Répartition selon le phénotype de résistance des entérobactéries

Les souches productrices de BLSE représentaient le phénotype le plus fréquent avec 400 souches isolées soit 29,2%, suivi des entérobactéries sécrétrices de pénicillinase à haut niveau (12,6%) et à bas niveau (11%), 22% de souches étaient de phénotype sauvage

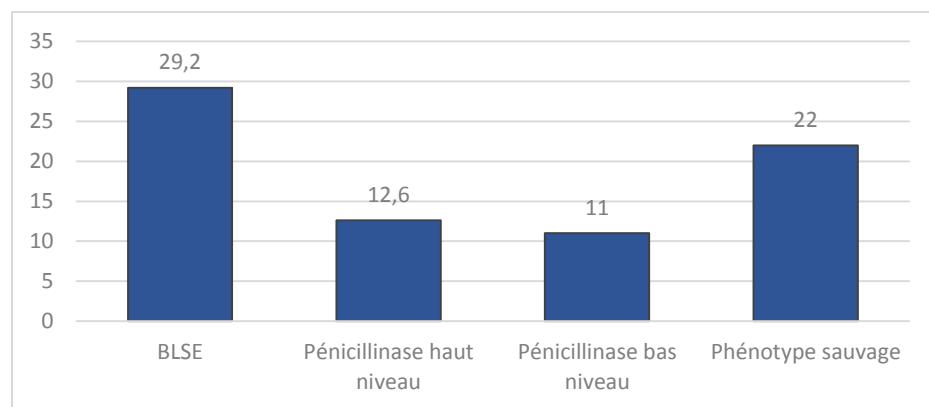


Figure 18: Répartition selon le phénotype de résistance des entérobactéries

3.2.2.2. Répartition selon le phénotype de résistance des *Staphylococcus spp*

Au total, 11,6% étaient des *Staphylococcus aureus* Meti-R et 3,6% des *Staphylococcus aureus* Meti-S.

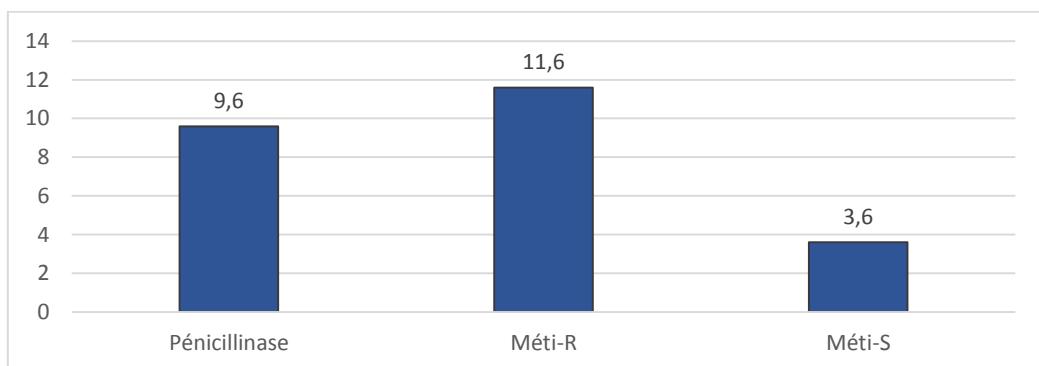


Figure 19: Répartition selon le phénotype de résistance des *Staphylococcus spp*

3.2.3. Résistance aux antibiotiques

3.2.3.1. Résistance des entérobactéries

- *Aux Bétalactamines*

Tableau IV: Résistance des entérobactéries au bétalactamines

| Antibiotiques | Nombre de souches testées | Nombre de souches résistantes | Pourcentage % |
|---------------|---------------------------|-------------------------------|---------------|
| Amoxicilline | 834 | 775 | 92,92 |
| AMC | 995 | 674 | 67,73 |
| Ticarcilline | 1237 | 968 | 78,25 |
| Pipéracilline | 507 | 413 | 81,45 |
| Céfalotine | 920 | 693 | 75,32 |
| Céfuroxime | 202 | 114 | 56,43 |
| Ceftriaxone | 251 | 91 | 36,25 |
| Ceftazidime | 957 | 412 | 43,05 |
| Céf épime | 708 | 310 | 43,78 |
| Aztréonam | 351 | 155 | 44,15 |
| Imipénème | 806 | 53 | 6,57 |
| Ertapénème | 744 | 53 | 7,12 |

Nous avons obtenu une résistance très élevée à l'amoxicilline, à la ticarcilline, à la pipéracilline et à l'AMC, atteignant 92,92%, 78,25%, 81,45% et 67,73% respectivement.

Les résistances aux C1G et C2G étaient également élevées, en effet pour la céfalotine le taux obtenu était de 75,32% et la céfuroxime de 56,43%, tandis que celui de la ceftriaxone était de 36,25%.

Par ailleurs, 44,15% des souches isolées étaient résistantes à l'aztréonam.

Par rapport aux carbapénèmes 6,57% des souches étaient résistantes à l'imipénème et 7,12% à l'ertapenème.

- *Aux aminosides, quinolones et colistine*

Tableau V: Résistance des entérobactéries aux aminosides, quinolones, fluoroquinolones et colistine

| Antibiotiques | Nombre de souches testées | Nombre de souches résistantes | Pourcentage % |
|----------------|---------------------------|-------------------------------|---------------|
| Kanamycine | 297 | 121 | 40,74 |
| Gentamicine | 852 | 256 | 30,04 |
| Nétilmicine | 686 | 45 | 6,55 |
| Amikacine | 722 | 41 | 5,67 |
| Ac nalidixique | 824 | 475 | 57,64 |
| Ciprofloxacine | 747 | 361 | 48,32 |
| Péfloxacine | 479 | 264 | 55,11 |
| Lévofloxacine | 383 | 167 | 43,60 |
| Cotrimoxazole | 546 | 332 | 60,80 |
| Colistine | 777 | 57 | 7,33 |

Nous avons constaté une résistance élevée à la Kanamycine (40,74%) et à la gentamicine (30,04%), l'amikacine demeure l'aminoside le plus efficace avec un taux de résistance de 5,67% des bactéries vis-à-vis de cet antibiotique.

La résistance aux quinolones et aux fluoroquinolones était globalement moyenne, le taux le plus élevé était de 57,64% pour l'acide nalidixique.

Résistance de *E. coli*, *K. pneumoniae* et *Enterobacter spp.*

Nous avons obtenu une résistance d '*E.coli* à l'amoxicilline de 89,68%, à l'AMC de 57,78%, à la ticarcilline et pipéracilline respectivement de 89,33 et 70,93%.

Pour *K. pneumoniae* et *Enterobacter spp*, nous avons obtenu , respectivement, des taux de résistances de 98,92% et 66,66% à la ticarcilline et 65,62% et 61,53% à la pipéracilline.

Par ailleurs des taux de résistance d'*E.coli* à la céfalotine et à la céfuroxime de 56,70% et 52,32% respectivement ont été enregistrés.

Des taux plus élevés ont été obtenus pour *K. pneumoniae* et *Enterobacter spp*.

Les résistances à la ceftriaxone, à la ceftazidime, à la céf épime et à l'aztréonam ont été moyennes pour les trois espèces.

Quant à l'imipénème, *E. coli* a été résistante pour un taux de 1,62%, tandis que *K. pneumoniae* et *Enterobacter spp* avaient des taux rapprochés de résistance (6,57% et 6,4% respectivement).

La résistance à l'acide nalidixique était de 68,35% pour *E.coli* , 52% pour *K. pneumoniae* et 47,79% pour *Enterobacter spp*.

Des taux similaires ont été obtenu pour la résistance à la ciprofloxacine.

Néanmoins le taux de résistance à la colistine a été le plus bas, pour des taux de 2,25%, 0,9% et 4,61% respectivement pour *E.coli* , *K. pneumoniae* et *Enterobacter spp*.

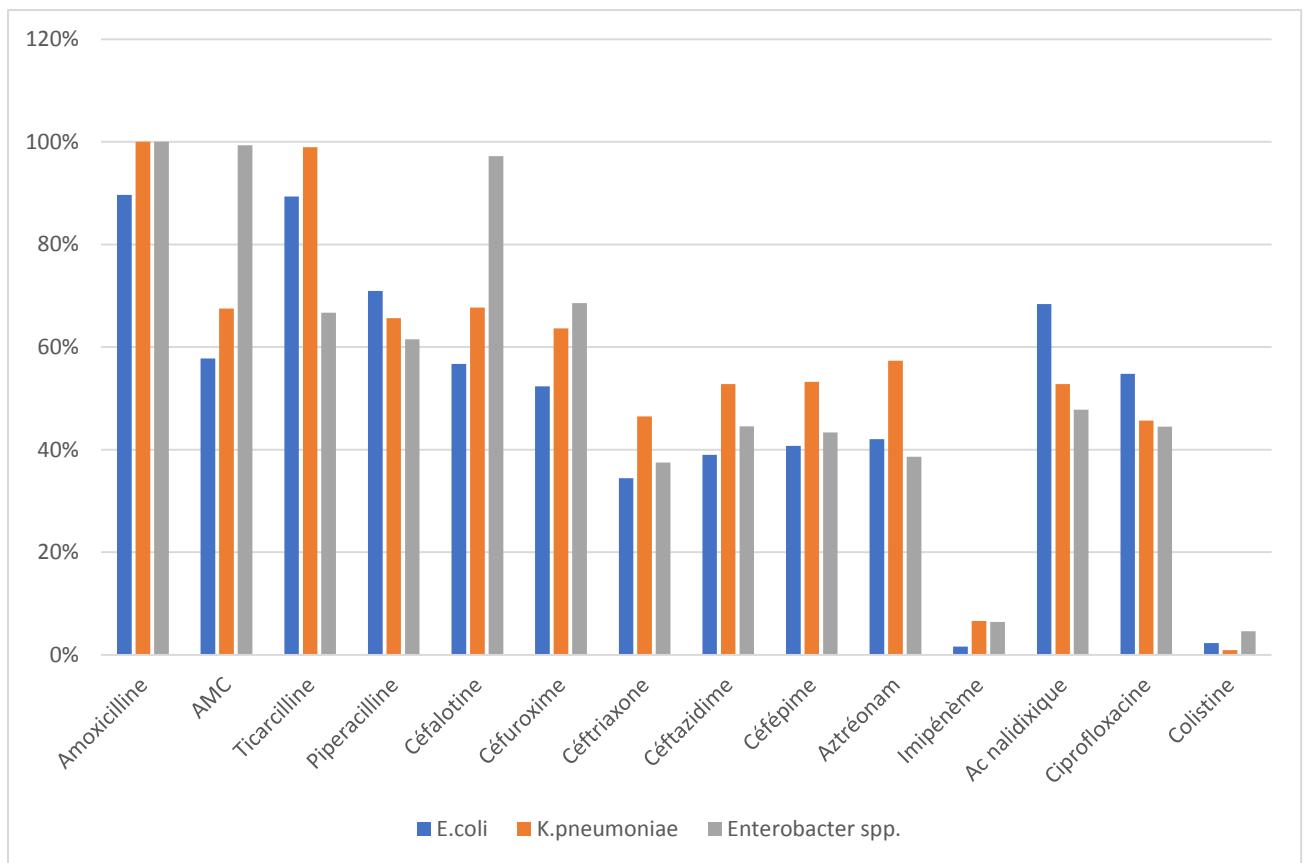


Figure 20: Profil de résistance de *E. coli*, *K. pneumoniae* et *Enterobacter spp*

3.2.3.2. Résistance des bacilles à Gram négatif non fermentaires

Tableau VI: Résistance des bacilles à Gram négatif non fermentaires aux bétalactamines.

| Antibiotiques | Nombre de souches testées | Nombre de souches résistantes | Pourcentage % |
|----------------------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------|
| Ticarcilline | 298 | 154 | 51,67 |
| Pipéracilline | 94 | 30 | 31,91 |
| Ceftriaxone | 19 | 17 | 89,47 |
| Céf épime | 243 | 61 | 25,1 |
| Ceftazidime | 295 | 68 | 23,05 |
| Aztréonam | 123 | 36 | 29,26 |
| Imipénème | 227 | 29 | 12,77 |

Les résultats obtenus montrent une résistance à la ticarcilline pour un taux de 51,67%, à la pipéracilline de 31,91% la résistance à la ceftriaxone a été très élevée atteignant 89,47%, tandis que les résistances à la céf épime et à la ceftazidime étaient relativement bas pour des taux de 25,1% et 23,05% respectivement.

Par ailleurs une forte résistance aux carbapénèmes a été enregistrée, en effet le taux de résistance à l'imipénème était de 12,77%.

Tableau VII: Résistance des bacilles à Gram négatif non fermentaires aux aminosides

| Antibiotiques | Nombre de souches testées | Nombre de souches résistantes | Pourcentage % |
|---------------|---------------------------|-------------------------------|---------------|
| Kanamycine | 220 | 204 | 92,72 |
| Gentamicine | 253 | 60 | 23,71 |
| Nétilmicine | 202 | 24 | 11,88 |
| Amikacine | 237 | 26 | 10,97 |

La résistance aux aminosides était de 92,72% pour la kanamycine, 23,71%, pour la gentamicine, 11,88% pour la nétilmicine et 10,97% pour l'amikacine.

Tableau VIII: Résistance des bacilles à Gram négatif non fermentaires aux quinolones et fluoroquinolones.

| Antibiotique | Nombre de souches testées | Nombre de souches résistantes | Pourcentage % |
|-------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------|
| Acide nalidixique | 20 | 20 | 100 |
| Ciprofloxacine | 255 | 82 | 32,15 |
| Péfloxacine | 110 | 57 | 51,81 |
| Lévofloxacine | 167 | 46 | 27,54 |

Aucune souche testée n'a été sensible à l'acide nalidixique, tandis que la résistance à la ciprofloxacine, à la péfloxacine et à la lévofloxacine était de 32,15%, 51,81%, et 27,54% respectivement.

Tableau IX: Résistance des bacilles à Gram négatif non fermentaires au cotrimoxazole et à la colistine

| Antibiotiques | Nombre de souches testées | Nombre de souches résistantes | Pourcentage % |
|---------------|---------------------------|-------------------------------|---------------|
| Cotrimoxazole | 194 | 149 | 76,8 |
| Colistine | 271 | 22 | 8,11 |

Le taux de résistance au cotrimoxazole était de 76,8%, et celui à la Colistine de 8,11%.

Résistance de *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas spp* et *Acinetobacter spp* aux différents antibiotiques testés.

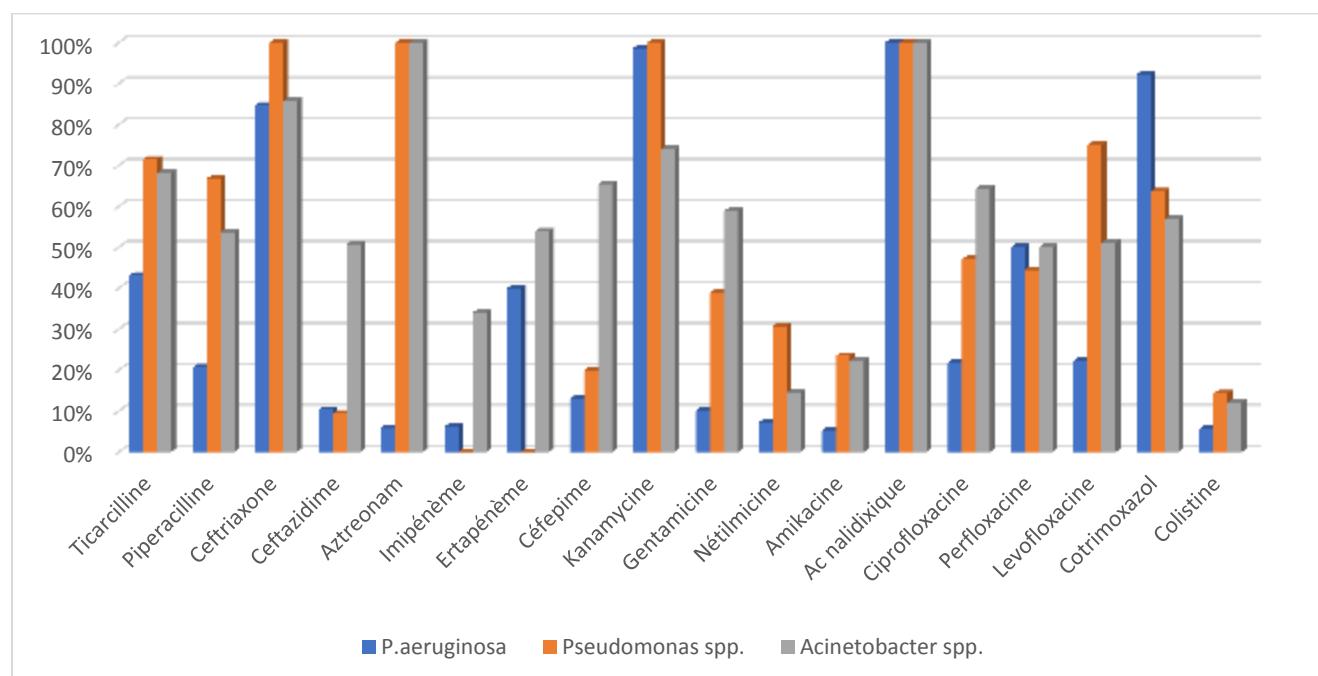


Figure 21: Résistances aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas spp* et *Acinetobacter spp*

3.2.3.3. Résistance des *Staphylocoques*

Tableau X: Résistance des *Staphylococcus spp* aux aminosides

| Antibiotiques | Nombre de souches testées | Nombre de souches résistantes | Pourcentage % |
|---------------|---------------------------|-------------------------------|---------------|
| Kanamycine | 278 | 117 | 42,02 |
| Gentamicine | 355 | 105 | 29,57 |
| Nétilmicine | 145 | 33 | 22,75 |
| Amikacine | 168 | 46 | 27,38 |

Nous avons obtenu un taux de résistance à la kanamycine de 42,02%, à la gentamicine de 29,57%, à la nétilmicine de 22,75%, et à l'amikacine de 27,38%.

Tableau XI: Résistance des *Staphylococcus spp* aux macrolides et lincosamides

| Antibiotiques | Nombre de souches testées | Nombre de souches résistantes | Pourcentage % |
|----------------|---------------------------|-------------------------------|---------------|
| Erythromycine | 378 | 162 | 42,85 |
| Lincomycine | 288 | 58 | 20.13 |
| Pristinamycine | 291 | 24 | 8,24 |

Le taux de résistance à l'Erythromycine était de 42,85%, à la Lincomycine de 20,13%, et à la Pristinamycine de 8,24%.

Tableau XII: Résistance des *Staphylococcus spp* aux quinolones

| Antibiotiques | Nombre de souches testées | Nombre de souches résistantes | Pourcentage % |
|-------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------|
| Acide nalidixique | 47 | 41 | 87,23 |
| Ciprofloxacine | 303 | 104 | 34,32 |
| Péfloxacine | 223 | 77 | 34,53 |
| Lévofloxacine | 145 | 43 | 29,65 |

La résistance à l'acide nalidixique était de 87,23%, à la ciprofloxacine de 34,32%, à la péfloxacine de 34,53%, et à la lévofloxacine de 29,65%.

Tableau XIII: Résistance des *Staphylococcus spp* aux autres antibiotiques

| Antibiotiques | Nombre de souches testées | Nombre de souches résistantes | Pourcentage % |
|-----------------|---------------------------|-------------------------------|---------------|
| Vancomycine | 380 | 16 | 4,21 |
| Acide fusidique | 225 | 59 | 26,22 |
| Cotrimoxazole | 266 | 131 | 49,24 |

La résistance à la vancomycine était de 4,21%, celle de l'acide fusidique de 26,22%, tandis qu'un taux de résistance au cotrimoxazole de 49,24% a été enregistré.

CHAPITRE 4 : COMMENTAIRES

4.1. Résultats globaux de l'étude

Dans notre étude le produit pathologique le plus fréquemment reçu était les urines (44%), suivi des pus (31,5%) puis du sang (14,4%). Ces pourcentages sont similaires à ceux de la littérature [45,46,47,53].

Au total 54.8% de ces patients étaient hospitalisés, la littérature rapporte effectivement une augmentation de l'hospitalisation à temps partiel, particulièrement pour les disciplines chirurgicales [48]. Ce pourcentage semble justifié si on tient en compte que la majorité des échantillons provenaient du service de Neurochirurgie et Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire.

Les patients étaient majoritairement de sexe masculin (53,5%), ce constat n'est pas fixe, mais peut varier selon le nombre et types de services de l'hôpital, en effet dans d'autres établissements une prédominance féminine a été rapportée [49].

La moyenne d'âge des patients dans notre étude était de 49,9 ans, avec des extrêmes d'inférieur à 1 an , et 111ans.

Cette moyenne d'âge peut être expliquée par la fréquence des infections chez les personnes âgées.

La distribution selon les services a montré que la majorité des échantillons provenait du service de Neurochirurgie avec un pourcentage de 26,4%, suivi du service de CTCV, et d'ORL.

Les résultats obtenus pour les services de neurochirurgie et de CTCV pourraient être expliqués par la gravité des infections notamment en cas de septicémie pouvant impliquer le pronostic vital. Tandis que celui du service ORL par l'implication des bactéries dans un grand nombre de pathologies de la sphère ORL.

4.2. Profils de résistance des souches isolées aux antibiotiques

4.2.1. Les entérobactéries

Nos résultats ont confirmé qu'*'Escherichia coli'* reste l'espèce la plus fréquemment isolée à l'hôpital parmi l'ensemble des entérobactéries, suivie de *Klebsiella pneumoniae*. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés dans de nombreuses études menées dans différents pays [45,50,51,52,53].

Antibiorésistance de la famille des entérobactéries globalement

Les taux de résistances aux beta-lactamines étaient les suivants : amoxicilline (92,92%), AMC (67,73%), ticarcilline (78,25%), pipéracilline (81,45%), céfalotine (75,32%), cefuroxime (56,43%), ceftriaxone (36,25%), ceftazidime (43,05%), aztréonam (44,15%), céfèpime (43,78%) imipénème 6,57%, ertapenème 7,12%.

Quant aux aminosides, le taux de résistance le plus élevé a été observé pour la kanamycine (40,74%) suivi de la gentamicine (30,04%) l'amikacine reste l'antibiotique le plus efficace pour un taux de résistance de 5,67%.

En ce qui concerne les fluoroquinolones et la colistine, les taux de résistance étaient de 48,32%, 57,64% et 7,33% pour la ciprofloxacine, l'acide nalidixique et la colistine respectivement.

Des données très proches des nôtres ont été enregistrées en Algérie pour les antibiotiques précédemment mentionnés sauf pour la colistine dont le taux de résistance rapporté s'élevait à 24,3% [52].

Par ailleurs en Côte d'Ivoire, Guessennd N. et al. avaient enregistré des taux de résistance plus bas, sauf pour l'amikacine dont le taux était de 18% [54].

Antibiorésistance d'*Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*

A- Résistance aux pénicillines :

La résistance d'*Escherichia coli* à l'amoxicilline était très élevée (89,68%), rendant cet antibiotique moins actif, un taux similaire a été enregistré au Cameroun [55] et au Maroc [50].

La résistance à la Ticarcilline était également élevée (89,33%), ce taux est nettement plus élevé que ceux rapportés en France, Italie, Tunisie et au Cameroun, dont les taux variaient entre 30 et 60% [56,57,58,59,60].

Cette résistance est acquise et serait la conséquence de la pression de sélection liée à la consommation abusive de ces antibiotiques dans les pays en développement [61].

B- Association Pénicilline + Inhibiteur des β-lactamases :

Les souches d'*E.coli* que nous avions isolées ont montré une résistance à l'AMC de 57,78% tandis que celle de *K. pneumoniae* était de 67,50%.

Des résultats similaires ont été signalés par Gangoue-Pioboji J. et al. au Cameroun [55].

Néanmoins ces taux se sont avérés supérieurs à ceux rapportés dans d'autres études, où ils variaient de 31% à 49,7% [50,58,59,62].

Cette augmentation de résistance pourrait s'expliquer par une hyperproduction de pénicillinase, ou par l'inactivation de l'inhibiteur lui-même [61].

C- Céphalosporines

Les taux de résistance de *E. coli* et *K. pneumoniae* à la céfaloïne étaient de 56,70% et 67,68% respectivement.

La résistance de *E. coli* à la céfuroxime était de 52,32% et à la ceftriaxone de 34,40%.

Ces taux élevés pourraient être expliqués par une association d'hyperproduction de bétalactamases chromosomiques à une inhibition voire suppression des porines. Cette hypothèse, qui ne concerne pas que l'espèce *E.coli*, a été démontrée dans de nombreuses études [63,64,65].

Par ailleurs, *Klebsiella pneumoniae* présentait une résistance à la ceftriaxone de 46,47%, ceftazidime de 52,76% et céfèpime de 53,20%.

Comparés aux résultats obtenus en France en 2018 (résistance aux C3G 30,8%) [70] et au cameroun [55] nos résultats ont été nettement supérieurs.

D- Résistance aux quinolones et fluoroquinolones

Les entérobactéries isolées dans notre étude avaient un taux de résistance à l'acide nalidixique de 57,64% à la ciprofloxacine de 48,32% et à la pénicilline de 55,11%.

Nos résultats sont proches à ceux obtenus au Maroc [53] avec un taux de résistance de 38,42%, 44,2%, 41,5% respectivement à la ciprofloxacine, à l'acide nalidixique et à la norfloxacine.

Par contre nos taux de résistance sont supérieurs à ceux obtenus dans d'autres pays, notamment en France où la résistance à l'acide nalidixique oscillait entre 8,3% et 15% [59,74] et en Iran avec un taux de résistance à la ciprofloxacine de 2,8% selon Seyyed HH. et al [71].

Cette résistance acquise aux quinolones serait due à l'association de plusieurs mécanismes, une imperméabilité de la paroi bactérienne (par réduction de l'expression ou carrément l'inactivation du gène codant pour les porines), une mutation des gènes de la région QRDR codant pour la sous-unité *gyrA* de l'ADN-gyrase, et l'acquisition ou la surexpression d'une pompe à efflux réduisant la concentration des fluoroquinolones dans les bactéries [66,67,68].

Par ailleurs la résistance à l'acide nalidixique s'accompagne fréquemment d'une sensibilité diminuée aux fluoroquinolones chez des mutant produisant un bas

niveau de résistance mais pouvant facilement évoluer vers une résistance de haut niveau sous la pression de sélection causée par l'augmentation de la prescription des fluoroquinolones. Cette hypothèse a été démontré de nombreuses fois dans la littérature [5,6,7].

E- Résistance aux carbapénèmes

Les CMI de l'imipénème déterminés dans notre étude indiquaient une résistance globale des entérobactéries de 6,57% avec 1,62% de taux de résistance pour *E.coli*, et 6,57% pour *K. pneumoniae*.

Des taux similaires ont été rapportés au Maroc [50].

Par ailleurs des taux nettement supérieurs ont été observés dans d'autres pays notamment la Bulgarie (21,2%), Chypre (21,8%), l'Italie (26,8%,), la Roumanie (29,5%) et la Grèce (63,9%) sur la période de 2015-2018 [70].

F- Phénotypes de résistance

Les résistances des différentes souches aux différents antibiotiques nous ont permis de les classer par phénotypes de résistance, en effet 22% de la totalité des souches isolées correspondaient au phénotype sauvage, des résultats supérieurs ont été observés en Algérie avec 33,6% de souches qui ont un phénotype sauvage [52] ou encore au Maroc [53] et à Bejaia [73] avec respectivement 30,7% et 39,5% de souches avec un phénotype sauvage.

Nos résultats indiquaient que 29% des résistances correspondaient aux souches sécrétrices de BLSE, des résultats similaires ont été obtenus par Guessennd N. et al. en Côte d'Ivoire [54] et au Maroc [53] avec des taux de 27,2% et 25,14% respectivement. Tandis qu'en Algérie [52] un taux élevé de BLSE (37%) a été enregistré.

Néanmoins d'autres études rapportent une incidence des souches productrices de BLSE beaucoup plus faible que celle que nous avons obtenue [46,74].

L'augmentation des souches productrices de BLSE pourrait être due à la surproduction des enzymes TEM-1, TEM-2 et SHV [68,75], ou encore de la CTX-M enzyme qui constituent désormais la majorité des BLSE [76,77].

En effet de nos jours la CTX-M est exprimée par 30 à 90% des *E. coli* productrices de BLSE, et 10 à 60% des *K. pneumoniae* productrices de BLSE [78].

Les souches productrices de pénicillinase isolées dans notre étude représentaient 23,6%, dont 12,6% de souches productrices de Pénicillinase à haut niveau, et 11% de souches productrices de Pénicillinase à bas niveau.

Un résultat similaire a été obtenu en Algérie [52].

Cependant Touati A. et al. ont rapportés des taux supérieurs à Bejaia [73], atteignant 20,98% pour les souches productrices de pénicillinase à bas niveau , et 17,28% pour les souches productrices de pénicillinase à haut niveau.

4.2.2. Les bacilles à Gram négatif non fermentaires

Notre étude a permis d'isoler 331 bacilles à Gram négatif non fermentaire, soit 17,78% de la totalité des germes isolés, dont 216 (soit 65,25%) souches de *P. aeruginosa* et 85 (soit 25,67%) souches d'*Acinetobacter spp.*

Pseudomonas aeruginosa

Les antibiotiques testés sur les souches de *P. aeruginosa* ont révélés une résistance à la ticarcilline de 43,07%, à la pipéracilline de 20,63%, à la ceftazidime de 10,3%, à l'aztréonam de 5,88%, et à l'imipénème de 6,12%.

La résistance aux aminosides était de 10,17% pour la gentamicine, et de 5,19% pour l'amikacine. Le taux de la résistance à la ciprofloxacine et au cotrimoxazole était de 21,83% et 92,24% respectivement.

Nous avons noté des taux similaires de résistance aux pénicillines [79].

Tandis qu'en Turquie et au Cameroun les taux de résistance à la Piperacilline étaient nettement plus élevés, atteignant 61,5% et 54% respectivement [55,80].

Quant à la résistance à l'imipénème, notre résultat est similaire à celui rapporté par Gangoue-Pioboji J. et al. au Cameroun [55] par contre d'autres études rapportent des taux très plus élevés, allant de 12% à 49% [47,79,80,81].

Ces résistances aux bétalactamines sont généralement dues à l'association de plusieurs mécanismes, notamment la surexpression du système d'efflux MexAB-OprM, la surproduction de céphalosporinase AmpC ainsi que l'acquisition des gènes bétalactamases, notamment de pénicillinase (PSE-1, OXA, TEM), ou de BLSE (PER, VEB, OXA, SHV, TEM) [82].

Le taux de résistance aux fluoroquinolones obtenu a été légèrement inférieur à celui rapporté dans différentes études. En effet des taux variant de 22% à 28% ont été observées [79,80,81].

Nous avons aussi remarqué une baisse de la résistance à la gentamicine, en effet des études rapportent des résistances comprises entre 19% et 51% [55,79,81].

Néanmoins l'antibiotique le plus efficace a été l'amikacine, avec un taux de résistance ne dépassant pas 5,19%. Ce constat concorde avec ceux de la littérature [79,81].

Cette résistance de bas niveau aux aminosides est en général liée à la surproduction de la pompe d'efflux MexXY(OprM). Ce phénotype est très fréquent (25 % des souches), causé par des mutants *agrZ* et *agrW*, cette mutation se traduit par une résistance de bas niveau à l'ensemble des aminosides, aux fluoroquinolones et aux céphalosporines de troisième génération [83,84].

Acinetobacter spp.

Les antibiotiques testés sur les souches de *Acinetobacter spp* ont révélés une résistance à la ticarcilline de 68,23% à la piperacilline de 53,57% et à la ceftazidime de 50,64%.

La résistance aux carbapénèmes était très élevée, en effet 33,92% des souches isolées étaient résistantes à l'imipénème.

La résistance aux aminosides était élevée également, avec des taux de 74%, 58,82% et 22,22% respectivement pour la kanamycine, gentamicine et l'amikacine. Par ailleurs la résistance à la ciprofloxacine était de 64,40%.

Comparés aux résultats de la littérature, les nôtres étaient élevés [79,86].

Cette hausse de la résistance serait due à la surproduction de pénicillinases de type TEM, SHV, hydrolysant les pénicillines, ainsi que des bétalactamases chromosomiques de type AmpC hydrolysant les céphalosporines [87].

Quant à la résistance à l'imipénème, son augmentation est probablement due à l'augmentation de la production des carbapénémases de type OXA au cours de ces dernières années [88,89].

4.2.3. Les staphylocoques

Dans notre étude nous avons isolé 403 germes appartenant à la grande famille des staphylocoques, soit 21,6% de la totalité des germes isolés, 298 souches correspondaient à l'espèce *S. aureus*, soit 73,94%, ce taux met les *Staphylococcus aureus* en deuxième rang des germes les plus isolés au sein du laboratoire de FANN pour un pourcentage de 16% de la totalité des germes isolés.

Le taux des SARM isolés dans notre étude était de 13,5%, cependant la prévalence des SARM est très hétérogène et change d'un pays à un autre, voire même au sein des hôpitaux du même pays, pouvant atteindre des taux très élevés ou très bas.

De nombreuses études avaient rapportés des taux supérieurs aux nôtres, notamment au Nigeria où deux études menées en 2009 et 2015 avaient obtenu des taux respectifs de 20,23% et 22,2% [91,93] tandis qu'au Maroc des taux de 18,52% et 25% ont été enregistrés [86,92].

Cependant le taux de SARM le plus élevé a été enregistré en Asie (64% à Shangai) [96].

La résistance à la méticilline est acquise par la production d'une nouvelle PLP, appelée PLP2a ; dont l'affinité pour les bétalactamines est très faible. Elle n'est en conséquence pas inhibée, même en présence de fortes concentrations d'antibiotiques, et peut assurer la synthèse du peptidoglycane [97].

Le gène codant la PLP2a s'appelle *mecA*. Il est porté par un élément chromosomique qui contient également d'autres gènes de résistance aux métaux lourds et à d'autres antibiotiques, ceci explique le profil de multirésistance des SARM [98].

Resistance des staphylocoques par familles d'antibiotiques testés :

- *Les aminosides*

Nous avons constaté une résistance à la Kanamycine de 42,02% à la gentamicine de 29,57% à l'amikacine de 27,38% et à la nétilmicine de 22,75%, ces taux de résistance sont nettement plus élevés que ceux retrouvés dans des études menées au Nigeria, en Uganda et au Maroc [93,94,95].

Il s'agit d'une résistance enzymatique inactivant les aminosides, ces enzymes sont codées par des gènes plasmidiques ayant un fort potentiel de dissémination, engendrant trois phénotypes : phénotype K, KT, et KTG [99,17].

- *Quinolones et Fluoroquinolones*

Les souches isolées présentaient une résistance à l'Acide nalidixique de 87,23% à la ciprofloxacine de 34,32%, à la péfloxacine de 34,53% et à la lévofloxacine de 29,65%.

Dans la littérature les taux de résistance aux quinolones et fluoroquinolones divergent, des taux de résistance plus bas ou nettement supérieurs, atteignant même 70% de résistance à la ciprofloxacine ont été enregistrés [93,94].

- *Macrolides et lincosamides*

Quant aux macrolides et lincosamides nous avons remarqué une résistance à l'érythromycine de 42,85%, à la pristinamycine de 8,24%, tandis que 20,13% des souches étaient résistantes à la lincomycine.

Des résultats proches ont été observés au Nigeria et en Uganda [93,94], tandis qu'au Maroc la résistance à l'érythromycine et à la lincomycine ont été plus bas de 11,7% et 5,6% respectivement [95].

Cette résistance est due à l'association de trois mécanismes : une modification de la cible, un mécanisme d'efflux et une inactivation enzymatique de

l'antibiotique, Il faut noter que les macrolides et les lincosamides n'ont qu'une activité bactériostatique sur les staphylocoques [99].

- Autres antibiotiques

Nous avons obtenu des taux de résistance à l'Acide fusidique de 26,22% à la vancomycine de 4,21%, et au cotrimoxazole de 49,24%.

Des taux similaires aux nôtres ont été observés au Maroc [95] sauf pour la vancomycine, dont le taux de 4,21% est très alarmant.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

L'antibiorésistance représente un problème majeur de santé publique. L'utilisation abusive et peu contrôlée d'antibiotiques à large spectre contribue à l'émergence des résistances compliquant la prise en charge de certaines infections.

Nous avons mené une étude rétrospective sur les profils de résistance des bactéries isolées au laboratoire de Bactériologie-Virologie du CHNU de Fann durant la période allant du 01 Janvier 2020 au 31 Décembre 2021.

Cette étude a permis de constater la fréquence d'isolement des bactéries ainsi que leurs profils de résistance aux antibiotiques les plus utilisés.

Cette étude a permis également de constater une résistance élevée vis-à-vis de plusieurs familles d'antibiotique,s comparée à celles obtenues dans d'autres pays pour le même groupe de germes, que ce soit pour les entérobactéries, les bacilles à Gram négatifs non fermentaires ou les staphylocoques.

Dans le but de limiter la propagation de ces résistances, nous recommandons :

- Le dépistage actif des patients porteurs des BLSE dans les services à forte incidence de colonisation comme le service de réanimation et aussi pour les patients ayant des facteurs de risque d'acquisition.
- Eviter, dans la mesure du possible, les prescriptions d'antibiotiques probabilistes, cette pratique favorise la pression de sélection dans le cas d'un éventuel échec thérapeutique.
- Organisation de programmes de sensibilisation au sein des hôpitaux visant à améliorer l'hygiène hospitalière en général et l'hygiène des mains en particulier.
- Utilisation systématique de solutions hydroalcooliques, afin de diminuer le nombre d'infections nosocomiales et la transmission de SARM et de souches productrices de BLSE.
- Suivre de près les unités de soins intensifs, vu que ces dernières constituent le foyer des infections nosocomiales. De même pour les

services gériatriques vu que la résistance à méticilline est prédominante chez les adultes et l'âge avancé > 65ans.

- Adéquation entre la nécessité et le séjour dans les services à risques d'infections nosocomiales.
- Surveiller périodiquement les profils de résistance par des études similaires ou plus approfondies que la nôtre.
- La redynamisation du Comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) de l'hôpital.
- Et à la population en général nous recommandons d'éviter l'automédication et de limiter la transmission manuportée par un lavage rigoureux des mains.

REFERENCES

1. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française (CASFM) recommandation 2019 V.10 janvier
2. Premier rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques : une menace grave d'ampleur mondiale. 2014.
<https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/fr/>
(Consulté le 10/05/2021)
3. La résistance antibiotique, première cause de mortalité dans le monde en 2050. <https://www.lesechos.fr/2014/12/la-resistance-antibiotique-premiere-cause-de-mortalite-dans-le-monde-en-2050-315586> (Consulté le 10/05/2021)
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 10/05/2021)
5. Trystram D, Grenet K, Cambau E, Péan Y, Fiévet M.H, Jarlier V, et al. Évolution de la sensibilité aux quinolones et aux fluoroquinolones des bactéries à Gram négatif aérobies isolés dans un hôpital universitaire (1992–2000). Pathol Biol 2002;50:30–7
6. Kern WV, Andriof E, Oethinger M, Kern P, Hacker J, Marre R. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* at a cancer center. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:681–7.
7. Muder RR, Brennen C, Goetz AM, Wagener MM, Rihs JD. Association with prior fluoroquinolone therapy of widespread ciprofloxacin resistance among gram-negative isolates in a Veterans Affairs medical center. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:256–8.
8. Cavollo J.D. Bêta-lactam antibiotics , EMC-Maladies Infectieuses 1 (2004) 129–202
9. Philippon A. Entérobactéries bétalactamines. EMC, Biologie clinique, 90-05-0145, 2008.
10. Sebastian F. Les aminosides, Actualités pharmaceutiques, 482 ; 2009
11. Sebastian F. Les macrolides et apparentés, Actualités pharmaceutiques n° 478 Octobre 2008
12. Muylaert A, Mainil J.G. Quinolones et fluoroquinolones: des décennies de, développement et d'utilisation., 2013, 158, 73-81
13. Epaulard O, Brion J-P Phénicolés (chloramphénicol et thiampénicol). Phénicolés, Elsevier Masson, Traité de Médecine Akos, 5-0070, 2009

14. Léone M, Ayem M.L, Martin C. les glycopeptides, éditions scientifiques et médicales Elsevier, Anesth Réanim 2000 ; 19 : 177-87
15. Sotto A, Lavigne J.P. Polymyxines. EMC, Maladies infectieuses, 8-004-J-10, 2007.
16. Bourguignon L, Goutelle S. pharmacologie des anti-infectieux 2018 elsevier masson SAS
17. Lambert T. Etat actuel de la sensibilité des bactéries aux aminosides , rea urg 1997 9s-16s
18. Cocito C, Giambattista M.D. Les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique, médecine, sciences 1990 ; 6: 46-54
19. Merensa A, Servonneta A. revue francophone des laboratoires, mai 2010 - N°422
20. Nicks B. et Vandenput S. annales de médecine vétérinaire, 2013 - Tome 158 N° 2/
21. Kohanski MA . Nature Reviews Microbiology, 2010
22. Philippon A. Résistance bactérienne : définitions, mécanismes, évolution. EMC, Maladies infectieuses, 8-006-N-10, 2008.
23. Thomas CM, Nielsen KM. Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria. Nat Rev Micro 3: 711-721)
24. Muylaert A, Mainil J.G. . Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur contagiosité, Ann. Méd. Vét., 2012, 156, 109- 123
25. Ochman H, Jeffrey G. Lateral gene transfer and the nature of bacterial innovation, NATURE, VOL 405, 18 MAY 2000
26. Guardabassi L, Courvalin P. Modes of Antimicrobial Action and Mechanisms of Bacterial Resistance, 2006
27. Philippon A, G. Arlet G. Les bétalactamases chez les bacilles à Gram négatif ; 2005 ;7 :1-3
28. Karen B. The ABCD's of b-lactamase nomenclature, Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases 2013
29. Bactériologie médicale techniques usuelles 3^{ème} Edition
30. Vester B, Douthwaite S. Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23s rRNA. Antimicrob Agents Chemother 2001 ; 45 : 1-12.
31. Canu A, Leclercq R. Les macrolides: une diversité de mécanismes de résistance, éditions scientifiques et médicales Elsevier, MBd Mal Infect 2002 ; 32 Suppl 1: 32-44
32. Merensa A, Servonneta A. Revue francophone des laboratoires, mai 2010 - N°422

- 33. Correia S.** Mechanisms of quinolone action and resistance: where do we stand 2017 May;66(5):551-559
- 34. Pages JM.** Médecine sciences, Porines bactériennes et sensibilité aux antibiotiques, Volume 20, numero 3, mars 2004
- 35. Dé E, Baslé A, Jaquinod M, Saint N, Malléa M, Molle G, Pagès JM.**
A new mechanism of antibiotic resistance in *Enterobacteriaceae* induced by a structural modification of the major porin. *Mol Microbiol* 2001; 41: 189-98.)
- 36. Bornet C, Davin-Regli A, Bosi C, Pages JM, Bollet C.**
Imipenem resistance of *Enterobacter aerogenes* mediated by outer membrane impermeability. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1048-52.
- 37. Trias J, Nikaido H.**
Protein D2 channel of the *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane has a binding site for basic aminoacids and peptides. *J Biol Chem* 1990; 265: 15680-4.
- 38. Cattoir V.** Efflux-mediated antibiotics resistance in bacteria, 52 (2004) 607–616
- 39. Xian-Zhi L, Nikaido H.** Efflux-Mediated Drug Resistance in Bacteria, Drugs 2004; 64 (2): 159-204
- 40. Muylaert A, Mainil J.G.** Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur contagiosité, *Ann. Méd. Vét.*, 2012, 156, 109- 123
- 41. Jeh F, et al.** L'antibiogramme : diamètres ou CMI ?. Journal des Antifongiques 2015
- 42. Podglajen I.** Chapitre 29. Apport du laboratoire de microbiologie : des techniques conventionnelles 277-281
- 43. Billy C.** Detection of bacterial resistance genes Éditions scientifiques et médicales Elsevier (2003) 192–197
- 44. Dubouix A, Marty N.** Molecular detection of extended-spectrum betalactamases producing enterobacteria: advantages and limits , 2004 ; 6 : 193-201)
- 45. Ebongue CO.** Evolution de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries isolée l'Hôpital Général de Douala de 2005 à 2012
- 46. Foulal L.** Profil épidémiologique des entérobactéries sécrétrices de bêtalactamases à spectre élargi diagnostiquées au sein du laboratoire de microbiologie du CHU de Rabat 2013
- 47. Achkour Z.** Emergence de la résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatif 2012

- 48. Carrasco V.** L'activité des établissements de santé en 2004 en hospitalisation complète et partielle, (456): 12)
- 49. Holubar J.** Consultations externes de médecine interne dans un centre hospitalier non universitaire : étude descriptive rétrospective sur une année et simulation de l'impact de la nouvelle tarification sur leur valorisation
- 50. Naitbourdou B.** Antibiorésistance des entérobactéries aux bétalactamines Au laboratoire de microbiologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat, 2005-2007
- 51. Elmahi F.** Epidémiologique des entérobactéries productrices de carbapénémases diagnostiquées au laboratoire de microbiologie du CHU de Rabat 2013
- 52. Souna D, Sefraoui I, Drissi M.** Résistance aux antibiotiques des entérobactéries au niveau du CHU 2011 de Sidi Bel Abbes Algérie
- 53. Benmoussa A.** Profil de sensibilité des entérobactéries aux fluoroquinolones au CHU de Rabat 2016
- 54. Guessennd N, Bremont S, Gbonon V, Kacou-NDouba A, Ekaza E, Lambert T. et al.** Résistance aux quinolones de type qnr chez les entérobactéries productrices de bétalactamases à spectre élargi à Abidjan en Côte d'Ivoire 15 octobre 2008
- 55. Gangoue-Pieboji J, Koulla-Shiro S, Ngassam P, Adiogo D, Ndumbe P.** Antimicrobial activity against gram negative bacilli from Yaounde Central Hospital, Cameroon
- 56. Soussy CJ, Cavallo JD, Courcol R, Drugeon H, Fahre R, Jarlier V.** Sensibilité aux antibiotiques de souches d'*Escherichia coli* isolées en 1998 et 1999, Méd Mal Infect 2000;30:650–6
- 57. Luzzaro F, Viganò EF, Fossati D, Grossi A, Sala A, Sturla C. et al.** Prevalence and drug susceptibility of pathogens causing bloodstream infections in northern Italy: a two-year study in 16 hospitals. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002;21:849–55
- 58. Talon D, Lallemand-De-Conto S, Thouverez M, Bertrand X.** *Escherichia coli* : résistance aux quinolones et aux b-lactamines des souches cliniques isolées en Franche-Comté. / Pathologie Biologie 52 (2004) 76–81
- 59. Ferjani A, Marzouk M, BenMoussa F, Boukadida J.** Resistance of *Escherichia coli* isolated from the urinary tract to amoxicillin-clavulanic acid and other antibiotics / Médecine et maladies infectieuses 40 (2010) 161–164

- 60. Roussel DM. Caillaux M. Cattoen C. Decoster A. Descamps D. Gravelines N. et al.** Prévalence de la résistance d'*Escherichia coli* isolés de prélèvements urinaires (U) ou gastro-intestinaux (D) à l'association ticarcilline-acide clavulanique et aux autres antibiotiques 2007
- 61. Gonsu K. Nzengang R. Toukam M. Sando Z.**
Phénotypes de résistance des souches d'*Escherichia coli* responsables des infections urinaires communautaires dans la ville de Yaoundé (Cameroun) AJPM. 2014;3:1–4.
- 62. 19es Journées Nationales d’Infectiologie / Médecine et maladies infectieuses 48 (2018) S45–S49**
- 63. Dé E. Baslé A. Jaquinod M. Saint N. Malléa M. Molle G. Pagès JM.**
A new mechanism of antibiotic resistance in *Enterobacteriaceae* induced by a structural modification of the major porin. *Mol Microbiol* 2001; 41: 189-98
- 64. Bornet C. Davin-Regli A. Bosi C. Pages JM. Bollet C.**
Imipenem resistance of *Enterobacter aerogenes* mediated by outer membrane impermeability. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1048-52
- 65. Trias J, Nikaido H.** Protein D2 channel of the *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane has a binding site for basic aminoacids and peptides. *J Biol Chem* 1990; 265: 15680-4
- 66. Merensa A, Servonneta A.** revue francophone des laboratoires 2010 N°422
- 67. Pages JM., médecine sciences, Porines bactériennes et sensibilité aux antibiotiques, Volume 20, numero 3, mars 2004**
- 68. Phénotypes de résistance des souches d'*Escherichia coli* responsables d'infection urinaire au laboratoire du Centre Hospitalo-Universitaire de Befelatanana Antananarivo**
- 69. Lepelletier D. Caroff N. Reynaud A. Richet H.**
Escherichia coli: epidemiology and analysis of risk factors for infections caused by resistant strains. *Clin Infect Dis* 1999;29:548–52
- 70. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/donnees/#tabs> (consulté le 03/05/2021)**
- 71. Seyyed HH, Esna-Ashari F, Tavakoli S, Mamani M.**
The prevalence of Antibiotic Resistance of Enterobacteriaceae Strain Isolated in community and hospital, acquired infection in Teaching Hospitals Of Hamdan, West of Iran 2013
- 72. Akel Z.** Profil épidémiologique des enterobactéries productrices de carbapenemases isolées au CHU Ibn-Sina-Rabat 2014

- 73. Touati A.** Etude des phénotypes de résistance aux bétalactamines des souches d'entérobactéries isolées en milieu hospitalier : cas de l'hôpital d'Amizour 2003 (W. BEJAIA), science et technologie N19, juin 2003, pp 92-97
- 74. Qachaou A.** Entérobactéries productrices de bétalactamases à spectre élargi : épidémiologie et profil de résistance aux antibiotiques 2011
- 75. Ruppé E.** Épidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi : l'avènement des CTX-M)
- 76. Livermore DM.** CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:165-74
- 77. Anton Y.** Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria
- 78. Cantón R, Coque TM.** The CTX-M β -lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:466-75
- 79. Ronald N** Contemporary in vitro spectrum of activity summary for antimicrobial agents tested against 18 569 strains non-fermentative Gram-negative bacilli isolated in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 7 April 2003
- 80. Hikmet A, Colakoğlu S, Turunç T, Demiroğlu YZ, Erdogan F, Akin S. et al.** Four years of monitoring of antibiotic sensitivity rates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients in intensive care unit and inpatient clinics
- 81. Benzriouil B.** Profil bactériologique et sensibilité aux antibiotiques à l'hôpital ibn Sina de Rabat 2010
- 82. Mérens A.** Phénotypes de résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* 2012
- 83. Sobel ML, McKay GA, Poole K.** Contribution of the MexXY multidrug transporter to aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3202-7
- 84. Poole K.** Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa* *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:479-87
- 85. Benjemaâ Z.** Profil bactériologique des bactériémies et sensibilité aux antibiotiques des bactéries en cause dans la région de Sfax . *Pathol Biol* 2004; 52 : 82-88
- 86. Berrezouk M.** Hémoculture : profil bactériologique et sensibilité aux antibiotiques (A propos de 539 prélèvements collectés au laboratoire de l'hôpital Chiekh Zaid à Rabat, 2008, P0142008

- 87. Joly-Guillou ML.**..Les bactéries du genre *Acinetobacter* revisitées : leur importance actuelle, Bergogne-Bérézin
- 88. Joly-Guillou ML. Bergogne-Bérézin E .** Resistance of *Acinetobacter* spp. to antimicrobials. Overview of clinical resistance patterns and therapeutic problems. In “*Acinetobacter - Microbiology, Epidemiology., Infection., Management*”. Press, New-York.1996. Chap 7. pp. 133-183
- 89. Abbo A, Navon-Venezia S, Hammer-Muntz O, Krichali T, Siegman-Igra Y, Carmeli Y.** Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis* 2005 ; 11 : 22-9.
- 90. Breurec S, Zriouil SB, Fall C, Boisier P, Brisson S, Djibo S. et al**
Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineages in five major African towns: emergence and spread of atypical clones 2010
- 91. Ghebremedhin B, Olugbosi MO, Raji AM, Layer F, Bakare RA, König B. et al.** Emergence of a Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strain with a Unique Resistance Profile in Southwest Nigeria, 2009
- 92. Daoudi N.** Prévalence et antibiorésistance du *staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
- 93. Akerele JO, Obasuyi O, D Omede D.** Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* among Healthy Residents of Ekosodin Community in Benin-City, Nigeria june 2015
- 94. Jeremiah S, Bwanga F, Christine F, Makobore P, Okee M, Stephen E. et al.** Molecular Characterization of *Staphylococcus aureus* from Patients with Surgical Site Infections at Mulago Hospital in Kampala, Uganda june 2013
- 95. Vitalis M.** Profil de sensibilité aux antibiotiques des isolats de *Staphylococcus aureus* des hémocultures, cathéters et des prélèvements de pus à l'HMIMV-rabat
- 96. Wang F, Zhu D, Hu F.** Surveillance of bacterial resistance in Shanghai. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2001;81:17-9
- 97. Forestier E, Rémy , Mohseni-Zadeh M, Lesen O, Jauhlaç B, Christmann D. et al.** Bactériémies à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline : aspects épidémiologiques et thérapeutiques récents
- 98. Dumitrescu O, et al.** Résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus* Med Sci (Paris) 2010 ; 26 : 943–949
- 99. Quincampoix J.C, Mainardi J.L,** Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif Réanimation 2001 ; 10 : 267-75

ANNEXES

Annexe 1 :

Profil de résistance aux antibiotiques des bactéries isolées au CHNU de FANN

| | | | | | | | | | |
|----------------|------|-------------------------|-----|---------------------|--|---------------|--|-------------|--|
| Année | 2011 | Numéro échantillon | | Statut | | Service | | | |
| Nom | | Age | | Sexe | | Adresse | | | |
| Diagnostuc | | Produits Path | | Autre PP (Préciser) | | | | | |
| Type Bactérie | | Bactérie | | | | | | | |
| Amoxicilline | | Amox Ac clav | | Ticarcilline | | Pipéracilline | | Céfaloïne | |
| Céfamandole | | Céfuroxime | | Ceftriaxone | | Ceftazidime | | Aztreonam | |
| Imipénème | | Ertapénème | | Céfèpime | | Kanamycine | | Tobramycine | |
| Gentamicine | | Nétilimicine | | Amikacine | | Erythromycine | | Lincomycine | |
| Prystinamycine | | Acide nalidixique | | Ciprofloxacine | | Perfloxacine | | | |
| Ofoxacine | | | | | | | | | |
| Lévofoxacine | | Vancomycine | | Acide-fucidique | | Cotimoxazole | | | |
| Colistine | | Phénotype de résistance | RSE | Profil bactérie | | | | | |

Profil de résistance aux antibiotiques des bactéries isolées au CHNU de FANN

Résumé

L’antibiorésistance est un phénomène qui limite le choix des antibiotiques, augmente les probabilités de l’échec thérapeutique et justifie une surveillance épidémiologique.

A ce titre, nous avons entrepris une étude rétrospective, au laboratoire de Bactériologie-Virologie du CHNU de Fann durant la période allant du 1er janvier 2020 au 31 décembre 2020, tant sur le plan de la fréquence des principales bactéries isolées que sur celui de la résistance de ces dernières à différents antibiotiques.

L’étude portait sur 1861 souches isolées à partir d’échantillons provenant de malades hospitalisés dans les différents services de l’Hôpital, ou reçus à titre externe.

La moyenne d’âge des patients dans notre étude était de 49ans avec un sex-ratio H/F de 1,2. Les produits pathologiques reçus provenaient de tous les services de l’hôpital, le service de neurochirurgie était le plus représenté avec un pourcentage de 26,4% suivi par le service de neurologie avec 22%, et le service CTCV avec 14,7%.

L’étude bactériologique des souches isolées était largement dominée par *Escherichia coli* (20,4%) suivi *Staphylococcus aureus* (16%), puis de *Klebsiella pneumoniae* et de *Pseudomonas aeruginosa* avec des pourcentages de 15,2% et 11,6% respectivement.

La fréquence de la résistance globale des principales espèces isolées vis-à-vis des pénicillines, des céphalosporines, de quinolones et de certains aminosides est élevée. Cependant l’imipénème , l’amikacine et la colistine conservent encore un bon profil d’activité.

La résistance des souches isolées aux antibiotiques, mise en évidence dans notre étude, montre l’intérêt de suivi de l’évolution de l’écologie bactérienne et du profil de résistance. Ces résultats suggèrent la nécessité de la gestion de la prescription des antibiotiques, tout en adaptant l’antibiothérapie à l’antibiogramme, au patient et à son environnement.

Mots clés : antibiorésistance, BLSE, SARM, entérobactéries, Gram négatif non fermentaires.