

**Ministère de l'Enseignement  
Supérieur et de la Recherche  
Scientifique**

**République du Mali**

**Un Peuple - Un But - Une Foi**

**UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES  
TECHNOLOGIES DE BAMAKO  
FACULTE DE PHARMACIE**

**Année universitaire 2011 - 2012**

**Thèse N°/...../P**

**TITRE**

**PREVALENCE DES ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE BETA-LACTAMASES A  
SPECTRE ELARGI AU CHU DU POINT G DE  
2006 A 2008.**

**THESE**

**Présentée et soutenue publiquement le...../...../2012  
Devant la Faculté de Pharmacie**

**JURY**

**Président :** Professeur Drissa DIALLO

**Membres:** Professeur Saharé FONGORO

Professeur Sounkalo DAO

**Directeur:** Professeur Ibrahim Izetiégouma MAIGA

## Dédicaces

**A mon père, Akouni** , ta patience, ton amour, ton éducation, tes sages paroles et ta rigueur pour le travail bien fait m'ont permis de braver tous les obstacles pour en arriver là. Tu as su envoyer ton fils à l'école dans une localité où la scolarisation était encore mal perçue. Merci pour cette confiance.

Ce travail est le tien et reçois ici toute la reconnaissance d'un fils heureux. Que Dieu te garde aussi longtemps auprès de nous puisque nous avons toujours besoin de tes bénédictions pour prospérer.

**A ma mère, Yatanou SAYE**, les mots ne suffisent peut-être pas pour exprimer ce que tu représentes pour moi, néanmoins, maman, je te dédie ce modeste travail pour ton amour et ta bienveillance. Tu as joué toute ta partition pour que je devienne ce que je suis aujourd'hui.

Que le bon Dieu te donne la santé et une longue vie pour que nous continuions à apprécier ton amour.

**A mes grands-pères paternel et maternel**, in memoriam, paix à votre âme.

**A ma grand-mère paternelle**, que je n'ai pas connue, repose en paix.

**A ma grand-mère maternelle**, ton petit fils a encore besoin de tes conseils, que Dieu te donne la santé et encore beaucoup d'années à vivre.

**A mon frère et sœurs défunts : Atimé, Menekounon et Sodiougo** arrachés subitement à leur enfance. Vous resterez dans notre mémoire jour et nuit, paix à votre âme.

## Remerciements

**A DIEU, le Créateur, le Tout Puissant**, grâce à qui toute œuvre humaine se réalise.

Tu es le DIEU qui secoure, qui aime, qui fortifie et qui pardonne, gloire à toi et merci pour ta fidélité constante et le souffle de vie que tu renouvelles en nous.

**A celui qui a vaincu la mort, notre seigneur et sauveur Jésus CHRIST**, tu es notre providence. Que ton nom soit loué et gloire à toi aux siècles des siècles !

**A mon père, Akouni**, je te dis merci du fond du cœur.

**A mes mamans: Yatanou SAYE et Sami SAYE**, merci pour votre amour et accompagnement.

**A mes tontons : Akougnon, Ambbè, Ana, Sagou, Assiguè**, merci pour votre soutien.

**A mes tantes et oncles: Amaga, feues Baroumon et Yatimin (paix a votre âme), Akougnon, Evèlou.**

**A mes frères et sœurs : Monihiré, Amakana, Yapilenou, Mondière, Menehiré, Ogobassa, Abbo, Marie**, je vous aime tous et restons toujours unis.

**A mes cousins et cousines**, particulièrement à **Sogon, Atanou, Dounley et Suzane**. Merci pour le réconfort que vous m'accordé toujours.

**A Nany KASSOGUE et sa famille à Sangha**, merci de m'avoir offert un logement pour mes trois années d'étude au second cycle. Tu as été une maman pour nous en nous prodiguant des conseils et en nous orientant sur la voix du **Christ**.

**A mon tonton Basso SAYE et sa famille à Sévaré**, merci pour votre accueil et sympathie. Mes études au lycée ont réussi grâce à vous. Un merci particulier à **Minta**.

**A mon tuteur de Bamako Abdoulaye SAYE et sa famille**, merci pour votre amour et soutien. Vous m'avez offert une famille au sein de laquelle j'ai appris l'unité et l'entraide. Merci pour tout et ce travail est le votre.

**A ma chérie Yagninin Micheline Tolofoudié**, merci pour l'amour que tu me donnes. Ta compagnie m'a permis de surmonter toutes les difficultés confinées à la réalisation de cette thèse. Tu resteras pour moi un exemple d'amour et de tendresse.

***A mes frères et amis : Yogara, Dr Amaguiré, Apéné, Elie, Laurent, Issa, Moise, Amadaga, Mathias, Dr Renion, Dr Zakari, Emanuel, Moumini, Atimé, Pierre, Mathieu, Zakari, Sylvestre, Alpha, Daouda KODIO, Fatimata TANGARA.*** Merci pour votre amitié et soutien.

***A tous les membres et sympathisants de l'AEERTPS,*** je vous dis engagement et persévérance pour la cause de notre association.

***Aux partenaires de l'AEERTPS,*** notamment à l'association << ***coup de pouce pour les enfants de Dagha***>> et son président ***Sébastien BOULANGER*** au Havre en France.

***A Joseph SAYE et Audrey*** en France. Nous avons passés de bons moments ensemble et je vous souhaite heureux ménage.

***Au groupe des cinq : Dr Joseph KODIO, Dr Mamadou BALAM, Dr Abdou DIALLO dit Couz, Julien et moi-même.*** Pendant les moments difficiles nous avons su s'allier et gérer nos problèmes ensemble, restons toujours unis.

***A Salamata MAIGA,*** merci pour tes conseils et ton accompagnement moral.

***A mes camarades de la cycille.***

***A la famille TEBSOUGUE au Point G.***

***A toute la promotion Amagana DOLO et Rokia SANOGO.***

***A tout le personnel du laboratoire du CHU du Point G*** notamment : ***Pr Ibrahim I MAIGA, Oumar DICKO, Dr Soumaïla SAVADOGO, Miriam Ramos ACOSTA, Barbara, Dr Drissa KONE, SANGARE et Abdoulaye KONE,*** pour tous les agréables et difficiles moments partagés ensemble.

***Au Dr Bengaly Korotoumou TRAORE*** pour votre accueil et formation au sein de la pharmacie ***Vamara TRAORE.*** Votre simplicité et votre sens élevé de compréhension m'ont beaucoup marqué.

***A mes collaborateurs de l'officine Vamara TRAORE : Arouna SOGODOGO et Awa BERTHE.***

***A toutes les populations de TEREI, DAGHA, DANOUYANGAM, SANGHA et SEVARE.***

***Au groupe ALLURE (Alliance Universitaire pour le Renouveau),*** toujours imitée mais jamais égalée !

***A tous les enseignants de la FMPOS, pour votre encadrement.***

***A tous ceux qui seront frustrés lorsqu' ils ne verront pas leur nom sur cette liste, je leur dis merci.***

***HOMMAGES AUX  
MEMBRES DU JURY***

**A notre Maître et Président du jury**

**Professeur Drissa DIALLO :**

- ✓ **Professeur titulaire de Pharmacognosie ;**
- ✓ **Chef de service du Département de la Médecine Traditionnelle de l'Institut National de Recherche en Santé Publique (D.M.T /I.N.R.S.P) ;**
- ✓ **Responsable des cours de la Pharmacognosie et de la Phytothérapie à la Faculté de Pharmacie (F.P) ;**
- ✓ **Professeur associé à l'Université d'Oslo (Norvège) ;**
- ✓ **Expert de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S) pour la Médecine Traditionnelle.**

Cher Maître ;

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider le jury de ce travail malgré vos nombreuses occupations.

Votre simplicité et modestie, votre rigueur scientifique, votre habilité, fascinent et illustrent vos qualités d'homme de science.

Nous vous réitérons ici notre profond respect et toute notre reconnaissance.

**A notre Maître et Juge**

**Professeur Saharé FONGORO :**

**Maitre de Conférences de Néphrologie à la Faculté de Médecine et  
d'Odonto Stomatologie (F.M.O.S) ;**

**Chevalier de l'Ordre National du Mérite de la Santé.**

Cher Maître ;

Nous avons été très honorés quand vous avez accepté de façon spontanée  
d'améliorer et de juger ce travail.

Votre sympathie, votre courtoisie, vos qualités sociales, scientifiques et  
pédagogiques nous ont beaucoup fascinées et font de vous un maître respecté  
et convoité par tous.

Veillez recevoir ici, cher maître le témoignage de notre profonde gratitude et  
notre entière satisfaction.

**A notre Maître et Juge**

**Professeur Sounkalo DAO :**

- ✓ **Professeur titulaire de Maladies Infectieuses ;**
  
- ✓ **Chef de DER en médecine à la F.M.O.S ;**
  
- ✓ **Responsable de l'enseignement des maladies infectieuses à la F.M.O.S ;**
  
- ✓ **Investigateur clinique au Centre de Recherche et de Formation sur le VIH et la Tuberculose : SEREFO/FMPOS/NIAID ;**
  
- ✓ **Président de la Société Malienne des Pathologies Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT) ;**
  
- ✓ **Membre de la SAPI (Société Africaine des Pathologies Infectieuses) et de la SPILF (Société des Pathologies Infectieuses en Langue Française).**

Cher Maître ;

Malgré vos multiples sollicitations, vous avez bien accepté de siéger dans le jury de ce travail afin de l'améliorer.

Votre amour pour le travail bien fait, votre bonne collaboration avec les étudiants, vos qualités pédagogiques, votre humilité nous ont beaucoup impressionnés et font de vous une référence d'homme scientifique.

Veillez recevoir cher maître, notre profonde gratitude et soyez assuré à nos sentiments de sincères remerciements.

**A notre Maître et Directeur de thèse**

**Professeur Ibrahim I MAIGA :**

**Professeur titulaire de Bactériologie –Virologie à la FMOS ;**

**Responsable des cours de Bactériologie- Virologie à la FMOS ;**

**Chef de service du Laboratoire de Biologie Médicale et Hygiène Hospitalière du CHU du Point G ;**

**Doyen par intérim de la Faculté de Médecine et d’Odonto Stomatologie.**

Honorable Maître ;

Nous n’avons pas eu tort en vous confiant ce travail puisque vous l’avez mené à bout et avec beaucoup d’abnégation malgré vos multiples occupations.

En plus d’une formation scientifique de qualité que vous nous avez inculquée, vous nous avez marqué par votre sens élevé de courtoisie, votre abord facile, votre simplicité, votre sérénité et votre générosité.

Veillez accepter cher maître, nos sentiments de sincère reconnaissance et nous sommes fiers de compter parmi vos étudiants.

# *ABREVIATIONS*

## Abréviations

**ADH** = Arginine Di hydrolase

**ADN** = Acide Déoxyribo Nucléique

**API 20<sup>E</sup>** = Appareil pour Identification de 20 Entérobactéries

**BLASE** = Bêta-lactamase à spectre élargi

**C** = Celsius

**Case hyper** = céphalosporinase hyperproduite

**Case ind** = céphalosporinase inductible

**C. lapagei** = *Cedecea lapagei*

**C3G** = Céphalosporine de troisième génération

**CHU** = Centre Hospitalier Universitaire

**CIT** = Citrate de Simmons

**CTX-M** = Cefotaximase- Munich

**ECBU** = Examen cyto bactériologique des urines

**E. cloacae** = *Enterobacter cloacae*

**E. coli** = *Escherichia coli*

**FMOS** = Faculté de Médecine et d'Odonto- Stomatologie

**FP** = Faculté de Pharmacie

**FUR** = céfuroximase

**FUR hyper** = céfuroximase hyperproduite

**Gel** = Gélatinase

**G+C** = Guanine + Cytosine

**H. alvei** = *hafnia alvei*

**H<sub>2</sub>S** = Di hydrosulfure

**HNPG** = Hôpital national du Point G

**HOM** = Hémato- Oncologie Médicale

**K. pneumoniae** = *Klebsiella pneumoniae*

**k. oxytoca** = *Klebsiella oxytoca*

**LCR** = Liquide céphalo rachidien

**LDC** = Lysine Décarboxylase

**NIT** = Réduction des nitrates en nitrites

**ODC** = Ornithine Décarboxylase

**OX** = Oxydase

**p. peneri** = *Proteus peneri*

**P. rettgeri** = *proteus rettgeri*

**P. stuartii** = *proteus stuartii*

**P. vulgaris** = *Proteus vulgaris*

**S. marcescens**= *Serratia marcescens*

**SHV**= Sulfudhryl variable

**SMIT**=Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

**TDA**= Tryptophane Désaminase

**TEM**= trois premières lettres d'un malade hospitalisé à Them en 1965

**URE**= Uréase

**VP**= Vogues Proskauer

# *SOMMAIRE*

## Sommaire

<b>I. Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>II. Généralités.....</b>	<b>3</b>
<b>II.1. Entérobactéries.....</b>	<b>3</b>
1.1 Définition.....	3
1.2 Morphologie.....	3
1.3 Culture.....	3
1.4 Pouvoir pathogène.....	3
1.5 Structure antigénique.....	5
1.6 Résistance aux antibiotiques.....	5
<b>II.2. <math>\beta</math>-lactamines.....</b>	<b>6</b>
2.1 Classification.....	6
2.2 Mécanisme d'action.....	7
<b>II.3. BLASE.....</b>	<b>7</b>
3.1 Définition.....	7
3.2 Les différents types de BLASE.....	7
3.3 Facteurs de risque.....	8
3.4 Test de synergie.....	9
<b>III. Méthodologie.....</b>	<b>10</b>
1. Lieu d'étude.....	10
2. Période d'étude.....	10
3. Type d'étude .....	10
4. Echantillonnage .....	10
4.1 Critères d'inclusion.....	10
4.2 Critères de non inclusion.....	10
5. Isolement des entérobactéries.....	10
6. Identification des entérobactéries.....	10
7. Etude de la sensibilité aux antibiotiques des entérobactéries.....	13
8. Aspects éthiques.....	15
9. Analyse statistique des données.....	16
10. Chronogramme de la réalisation de la thèse.....	16
<b>IV. Résultats.....</b>	<b>17</b>
<b>V. Analyses et discussion.....</b>	<b>48</b>
<b>VI. Conclusion et recommandations.....</b>	<b>54</b>

**Références bibliographiques.....57**  
**Résumé.....62**

## **I. INTRODUCTION :**

Dans la famille des entérobactéries sont regroupés les bacilles à Gram négatif qui sont soit mobiles avec une ciliature péritriche, soit immobiles, non sporulés, aérobies et anaérobies facultatifs, qui se cultivent sur les milieux ordinaires à base d'extrait de viande, qui fermentent le glucose avec ou sans production de gaz, qui possèdent une nitrate réductase à l'exception de certaines souches d'*Erwinia* et de très rares mutants. Leurs cultures donnent toujours une réaction négative des oxydases.

Les entérobactéries possèdent une catalase à l'exception des *Shigella dysenteriae* du sérotype 1 (**2, 10, 22, 28, 30, 35, 37, 45, 49**).

C'est une très vaste famille représentant les 2/3 des isollements d'un laboratoire de bactériologie médicale (**4**).

A la date du 20 février 2006, 46 genres ont été validement publiés au sein de la famille des *Enterobacteriaceae* et seule une vingtaine est habituellement rencontrée en clinique humaine étant donné que la plupart des espèces nouvellement décrites demeurent d'isolement rare (**24**).

Dans les années 70-80 de nouvelles  $\beta$ -lactamines stables (notamment céphalosporines à spectre élargi) ont été développées. Cependant, leur utilisation intensive en clinique s'est suivie de l'apparition précoce de résistance par la production d'enzymes : céphalosporinase hyperproduite,  $\beta$ -lactamases à spectre élargi. Ainsi, la première  $\beta$ -lactamase capable d'hydrolyser les céphalosporines à spectre élargi a été décrite en 1983 dans une souche de *K. pneumoniae* en Allemagne (**16**).

Du fait de leur élargissement de spectre d'activité, ces enzymes ont été appelées << $\beta$ -lactamases à spectre élargi>> (BLASE), et à ce jour de nombreuses BLASE (> 230) ont été décrites à travers le monde représentant un problème majeur de santé publique (**3**).

Les  $\beta$ -lactamases à spectre élargi sont des enzymes à médiation plasmidique capables de dégrader ou de désactiver certains antibiotiques comme les aminopénicillines, les carboxypénicillines, les uréidopénicillines, les céphalosporines de deuxième et troisième génération les rendant inefficaces contre les infections. Elles n'inactivent pas les carbapénèmes, le latamoxef et les céphamycines. Les monobactams sont inconstamment actifs sur les entérobactéries productrices de BLASE (**3, 12, 16, 40, 46**).

La résistance des entérobactéries aux antibiotiques a évolué en dent de scie au fil des années (**27**).

En 1992 à l'institut **Gustave ROUSSY** en France, MAIGA a trouvé que 0,4% des entérobactéries produisaient une BLASE (**39**).

COULIBALY a constaté en 1994 que la fréquence des entérobactéries synthétisant une BLASE était de 4,9% à l'hôpital du point G **(9)**.

Par ailleurs, NIANDOU au cours d'une étude menée au laboratoire de biologie médicale et hygiène hospitalière de l'HNPG de décembre 2003 à décembre 2004 a constaté que l'activité des céphalosporines de troisième génération sur les entérobactéries s'affaiblit par production de bêtalactamases (céphalosporinase hyperproduite chez *Enterobacter sp*, BLASE chez *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*) **(44)**.

De 1986 à 1987 à l'hôpital Henri Mondor (France) LEGRAND et collaborateurs ont isolé 129 souches d'entérobactéries élaborant une BLASE **(36)**.

De 2005 à 2007, 542 nouvelles souches productrices de BLASE ont été isolées au CHU de NICE et il a été constaté que les entérobactéries productrices de BLASE sont en évolution constante **(24)**.

Les objectifs de notre étude étaient :

**Objectif général :**

Etudier la prévalence des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du Point G.

**Objectifs spécifiques :**

- Identifier les espèces d'entérobactéries productrices de BLASE au CHU du point G,
- Déterminer les espèces d'entérobactéries productrices de BLASE par année de 2006 à 2008,
- Identifier les espèces d'entérobactéries productrices de BLASE en fonction des services du CHU du Point G,
- Déterminer la sensibilité des principales souches (*E. coli*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter sp*, *Morganella morganii*, *Salmonella enterica*, *Proteus mirabilis*) aux antibiotiques de 2006 à 2008 productrices de BLASE en milieu hospitalier et en milieu communautaire.

## **II. Généralités :**

### **2.1. Entérobactéries :(2, 10, 23, 24, 26-30, 36, 38, 46, 50)**

#### **2.1.1. Définition :**

Les entérobactéries sont des bacilles à gram négatif, aéro-anaérobies, cultivables sur les milieux usuels, mobiles avec une ciliature péritriche ou immobiles, fermentant le glucose avec ou sans production de gaz, réduisant les nitrates en nitrites et ne possédant pas d'oxydase, mais une catalase positive.

Le contenu en G+C de leurs ADN est échelonné de 39 à 59 moles.

Le nom d'entérobactérie a été donné parce que ces bactéries sont en général des hôtes normaux ou pathogènes du tube digestif de l'homme et des animaux.

#### **2.1.2. Morphologie :**

Ce sont des bacilles à Gram négatif de 2 à 3 µm de long sur 0,6 µm de large.

La plupart des espèces pathogènes pour l'homme possèdent des fimbriae ou pili communs qui sont des facteurs d'adhésion.

#### **2.1.3. Culture :**

Les entérobactéries se développent rapidement *in vitro* sur des milieux ordinaires. La température optimale de croissance est de 37°C mais la culture est possible entre 20 et 40°C.

#### **2.1.4. Pouvoir pathogène :**

Les entérobactéries constituent plus de 80% des germes isolés au laboratoire. *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella* et *Yersinia* sont les entérobactéries les plus souvent isolées.

##### **2.1.4.1. *Escherichia coli* :**

C'est un hôte normal du colon de l'homme et de la plupart des animaux à sang chaud qu'il colonise dès la naissance.

Il constitue l'espèce dominante de la flore aérobie. Il n'existe pas dans l'eau et le sol, sa présence est un indicateur de contamination fécale.

Il est le plus souvent en cause dans les infections urinaires.

L'incidence de ces infections est plus élevée chez la femme en milieu extrahospitalier en raison de la colonisation de la région péri-urétrale et de la longueur de l'urètre.

En milieu hospitalier, l'incidence est égale entre les deux sexes en rapport essentiellement avec l'utilisation fréquente des sondes urinaires.

*Escherichia coli* est responsable des infections du tractus digestif, la plus connue étant la diarrhée du voyageur. Il est aussi à l'origine d'infections pulmonaires chez les personnes gravement malades, ces malades sont colonisés au niveau des voies respiratoires supérieures.

*Escherichia coli* peut coloniser également le vagin et générer des méningites néonatales suite au passage du nouveau-né à travers la voie génitale maternelle colonisée ou suite à l'infection du liquide amniotique consécutive à une rupture prolongée des membranes.

#### **2.1.4.2. *Klebsiella pneumoniae* :**

L'habitat de *K. pneumoniae* est le tractus digestif et le système respiratoire supérieur.

Ce germe est principalement isolé en milieu hospitalier, le portage étant fortement accru chez les patients hospitalisés de longues périodes ou bénéficiant de traitements antibiotiques au long cours. Toutefois, il est également présent en dehors des hôpitaux, notamment chez des patients diabétiques, fortement débilisés, ou souffrant de maladies respiratoires chroniques.

Bien que la plupart des personnes colonisées soient asymptomatiques, *K. pneumoniae* peut causer des pneumonies lobaires, des bronchites et broncho-pneumonies, la contamination pulmonaire se faisant surtout par voie aérienne, mais la voie hématogène n'étant pas exclue.

*K. pneumoniae* a été longtemps décrit comme le pneumobacille de **FRIEDLANDER**.

*K. pneumoniae* est également retrouvé dans des infections urinaires suite au passage de la flore fécale aux voies urinaires.

Finalement, des bactériémies compliquent parfois les infections localisées mentionnées ci-dessus.

#### **2.1.4.3. *Klebsiella oxytoca* :**

Cette bactérie est dans la majorité des cas isolée dans les selles, mais peut aussi être isolée dans les urines, le sang et les sécrétions naso-pharyngées et trachéales.

A l'instar de *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* peut infecter les voies urinaires et respiratoires des patients hospitalisés.

#### **2.1.4.4. *Enterobacter cloacae* :**

C'est un germe qui colonise souvent les patients hospitalisés et plus particulièrement ceux traités par antibiotiques, et peut être à l'origine d'infections urinaires, de pneumonies, ainsi que d'infections cutanées.

Il peut également être responsable de bactériémies, et c'est un pathogène dont l'incidence en milieu hospitalier a considérablement augmenté ces dernières années.

Il est principalement isolé chez des patients ayant des pathologies sévères ou certains facteurs les prédisposant aux infections comme par exemple les voies veineuses centrales et les traitements antibiotiques au long cours.

#### **2.1.4.5. *Proteus mirabilis* :**

Ce sont des saprophytes de l'intestin dans lequel on ne les trouve normalement qu'en petit nombre.

Ces bactéries sont aussi des hôtes normaux des téguments, des voies respiratoires supérieures et des orifices naturels.

Ils sont répandus dans la nature : dans le sol, les eaux, notamment les eaux d'égout.

Ce sont des pathogènes occasionnels.

On les rencontre dans les infections urinaires chroniques, dans les méningites octogènes du nourrisson, parfois dans des septicémies.

Leur présence dans les selles est normale : elle est donc sans signification pathologique.

#### **2.1.5. Structure antigénique :**

On distingue les antigènes O et H, plus rarement K.

\* Antigènes O = Ag de paroi toujours présents

Ils sont :

- thermostables (résistants à un chauffage à 100°C)
- très toxiques (1/20 mg suffit pour tuer la souris en 24 heures)

\* Antigènes H = Ag. flagellaires

- de nature protéique.

- antigènes thermolabiles, détruits par l'alcool à 50 % et par les enzymes protéolytiques.

\* Antigènes K = Ag de capsule ou d'enveloppe.

#### **2.1.6. Résistance aux antibiotiques :**

Les entérobactéries ont la capacité de produire des bêta-lactamases, enzymes qui inactivent les bêta-lactamines par ouverture du cycle bêta-lactame. Ce mécanisme fait partie des mécanismes classiques de résistance bactérienne.

Les gènes de résistance des bêta-lactamases se situent soit au niveau du chromosome bactérien, soit sur des éléments extra-chromosomiques.

### **2.1.6.1. Résistance chromosomique :**

En ce qui concerne la résistance médiée par le chromosome bactérien, elle peut être due à une mutation spontanée ou à une recombinaison.

La mutation est un changement fortuit dans la séquence des acides nucléiques qui peut par exemple transformer la molécule cible d'un antibiotique et rendre l'interaction avec l'antibiotique impossible.

Quant à la recombinaison, elle consiste en un transfert de fragments de gènes d'un endroit du chromosome bactérien à un autre. Si ces fragments sont incorporés à des endroits bien précis, ils sont appelés intégrons, alors que s'ils se déplacent librement, il s'agit de transposons.

### **2.1.6.2. Résistance extra-chromosomique :**

La résistance peut provenir de l'acquisition d'ADN étranger par le biais de plasmides, bactériophages ou transposons. On parle alors de transfert horizontal de gènes de résistance et les mécanismes utilisés sont la conjugaison, la transduction et la transposition.

Les plasmides sont des éléments génétiques mobiles constitués de 10 à 400 paires de bases d'ADN. Ils sont autonomes dans la mesure où ils sont capables de se répliquer indépendamment. En effet, un plasmide peut établir une connexion entre une cellule donatrice et une cellule réceptrice, et être transféré dans la cellule réceptrice en même temps qu'il est répliqué dans la cellule donatrice où il demeure.

Contrairement aux plasmides, les transposons sont des éléments génétiques incapables de se répliquer par eux-mêmes, mais qui peuvent passer d'un chromosome à un autre, ou d'un chromosome à un plasmide.

Les plasmides et transposons déterminent la résistance aux antibiotiques. En effet, une bêta-lactamase spécifique à une bactérie peut apparaître chez d'autres espèces par la suite, au vu du transfert relativement facile de matériel génétique entre les différentes bactéries.

## **2.2. Les $\beta$ -lactamines : (1, 6, 8, 20, 21, 26, 30, 39, 42, 49)**

### **2.2.1. Classification :**

Les  $\beta$ -lactamines constituent une famille d'antibiotiques dont actuellement plus de cinquante produits sont utilisés en thérapeutique, la plupart obtenus par hémi-synthèse.

La structure du noyau de base, comporte toujours le cycle bêta-lactame et permet de répartir ces produits en trois groupes :

- Le premier groupe comprend les pénams, les pénems, carbapénems et oxapénams.
  - Pénams =pénicillines,
  - Pénems quelques produits en étude,

- Carbapénems = imipenème,
- Oxapénams ou clavams = acide clavulanique, inhibiteur de  $\beta$ -lactamase en association avec l'amoxicilline ou la ticarcilline.
- Le deuxième groupe comprend les céphems et oxacéphems.
  - Céphems = céphalosporines,
  - Oxacéphems = le latamoxef.
- Le troisième groupe correspond aux monobactams : l'Aztréonam, il a une bonne stabilité vis-à-vis des  $\beta$ -lactamases.

### **2.2.2. Mécanisme d'action :**

Les bêta-lactamines inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane, notamment la transpeptidation, par analogie structurale entre leur molécule et le dipeptide D-alanyl-D-alanine, ainsi que l'a montré **STROMINGER** pour la pénicilline en 1965.

### **2.3. $\beta$ -lactamases à spectre élargi (BLASE) : (3-5, 11-13, 16, 25, 32, 37, 41, 47, 52)**

#### **2.3.1. Définition :**

Les  $\beta$ -lactamases à spectre élargi (BLASE) sont des enzymes produites par des bactéries à Gram négatif. Ces enzymes ont la capacité de dégrader ou de désactiver certains antibiotiques comme les céphalosporines, les pénicillines et les monobactames (par exemple l'aztréonam), les rendant inefficaces contre les infections.

Elles n'inactivent pas les céphamycines (céfoxitine, céfotétan,...), le latamoxef et les carbapénèmes (imipenème).

Elles sont inhibées *in vitro* par l'acide clavulanique, le tazobactam et le sulbactam.

Les premières BLASE rapportées dans la littérature ont été individualisées chez *Klebsiella pneumoniae*, mais progressivement d'autres espèces d'entérobactéries (*Escherichia coli*, *Enterobacter sp*) ont été à l'origine d'épidémies décrites en milieu hospitalier.

Il existe actuellement des  $\beta$ -lactamases à spectre élargi (BLASE) de types **TEM** et **SHV**.

#### **2.3.2. Les différents types de $\beta$ -lactamases à spectre élargi :**

Actuellement trois principaux groupes de BLASE sont décrits : ce sont les **TEM**, les **SHV** et les **CTX-M**.

- BLASE de type TEM : de nombreux dérivés de TEM-1/2 ont été décrits à ce jour, plus de 150. Les plus fréquentes sont TEM-24, TEM-3, TEM-4 et TEM-52.
- BLASE de type SHV : plus de 60, avec SHV-5 et SHV-12 étant les mutants les plus fréquents en Europe.

- BLASE de type CTX-M : à ce jour, de nombreux variants de CTX-M ont été décrits (plus de 50), et sont classés en 6 groupes phylogénétiques distincts : CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9, CTX-M-25 et CTX-M-45.

### **2.3.3. Facteurs de risque :**

Il convient maintenant d'aborder la question des différents facteurs ayant participé à l'émergence des BLASE, ainsi qu'à leur dissémination.

Le premier facteur qu'on peut relever concerne l'utilisation accrue des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération quelques années avant l'apparition des premières BLASE, et par conséquent, la mise en évidence d'un lien de causalité entre cette utilisation et l'émergence des BLASE.

En effet, les antibiotiques agissent à plusieurs niveaux : ils peuvent, par exemple, transformer la flore habituelle des patients, favoriser la colonisation par des bactéries résistantes ou encore sélectionner des souches résistantes et faciliter leur dissémination.

En d'autres termes, les antibiotiques exercent une pression de sélection non négligeable, et cette pression de sélection est d'autant plus marquée que le nombre de patients traités est important et que la durée de l'antibiothérapie est longue.

Le deuxième facteur de risque concerne la dissémination des souches résistantes et englobe d'une part le problème des **réservoirs** et d'autre part le problème de la **transmission des germes**.

Comme les autres entérobactéries, leur **réservoir** essentiel est **digestif**, leur transmission est **manuportée**.

Lorsqu'on parle d'infections nosocomiales, on est tenu d'identifier les différents réservoirs potentiels de bactéries, à savoir les patients eux-mêmes, le personnel soignant, le matériel médical et l'environnement.

Nous avons aussi le personnel soignant avec notamment la charge de soins élevés en milieu intensif et le risque accru de transmission de germes entre patients, par manuportage essentiellement.

Enfin, il convient de prendre en considération le rôle de la circulation des patients. Cette circulation peut avoir lieu entre unités différentes d'un même hôpital, mais aussi entre hôpitaux, sur le plan national ou international, ce qui soulève le problème de l'importation de germes résistants et la nécessité de mesures de prévention.

#### **2.3.4. Test de synergie BLASE :**

Le test de synergie est un test permettant de confirmer la présence de BLASE.

On les détecte *in vitro* en testant côte à côte deux disques, une C3G et l'association amoxicilline + acide clavulanique sur la gélose de Müller-Hinton.

Après 18 à 24 heures d'incubation dans une étuve, le résultat est positif si on assiste à une augmentation de la zone d'inhibition autour du disque contenant la ceftazidime, en direction du disque porteur d'acide clavulanique. En d'autres termes, c'est l'augmentation de la zone d'inhibition obtenue pour une céphalosporine de 3<sup>ième</sup> génération en présence d'acide clavulanique, par rapport à la zone d'inhibition d'une céphalosporine seule, qui indique la présence de BLASE.

On obtient donc une image caractéristique de synergie d'action en <<**bouchon de champagne**>>.

### **III. Méthodologie**

#### **3.1. Lieu d'étude :**

Notre étude a été menée au laboratoire de biologie médicale et hygiène hospitalière du CHU du Point G où le test de synergie entre les céphalosporines de 3<sup>ième</sup> génération et l'association amoxicilline + acide clavulanique est pratiqué depuis juillet 1992.

#### **3.2. Période d'étude :**

Notre étude a été menée du 1<sup>er</sup> janvier 2006 au 31 décembre 2008.

#### **3.3. Type d'étude :**

Notre étude a été rétrospective.

#### **3.4. Echantillonnage :**

Notre échantillonnage a été exhaustif : il s'agissait de toutes les souches non répétitives d'entérobactéries isolées pendant la période de l'étude.

##### **3.4.1. Critères d'inclusion :**

Ont été inclus dans notre étude les résultats de l'antibiogramme de toutes les souches non répétitives d'entérobactéries productrices de BLASE et autres types de phénotypes ou non isolées au laboratoire du CHU du Point G, quelles que soient leur provenance et la nature des produits pathologiques.

##### **3.4.2. Critères de non inclusion :**

N'ont pas été incluses toutes les espèces d'entérobactéries isolées pour la deuxième fois chez le même malade et toutes les souches isolées en dehors de la période d'étude.

#### **3.5. Isolement des entérobactéries :**

L'isolement des souches d'entérobactéries a été réalisé sur la gélose lactosée de Drigalski.

#### **3.6. Identification des entérobactéries:**

L'identification des entérobactéries a été faite à l'aide de la galerie d'identification API 20<sup>E</sup> (Bio Mérieux).

##### **Principe de la galerie Api 20<sup>E</sup> :**

La galerie Api 20<sup>E</sup> comporte 20 microtubes contenant des substrats sous forme déshydratée.

Les tests étaient inoculés avec une suspension bactérienne qui constitue les milieux.

Les réactions produites pendant la période d'incubation se traduisent par des virages colorés spontanés ou révélés par l'addition de réactifs.

L'identification est obtenue à l'aide du catalogue analytique.

- une barrette de fermeture,
- une notice technique.

Pour utiliser l'API 20<sup>E</sup>, il faut en outre disposer de :

- d'une suspension medium, 5 ml,
- de kits réactifs (réactif de Kovacs, NIT1+NIT2, VP1+VP2, TDA),
- Réactif Zn (poudre de zinc),
- Huile de paraffine,
- Pipettes,
- Catalogue analytique API 20<sup>E</sup>,
- Portoir pour ampoules.

Plus éventuellement, API OF *Medium*, pour la détermination du métabolisme fermentatif et oxydatif du glucose,

- API M medium, pour la détermination de la mobilité des bactéries aéro-anaérobies ;
- Etuve 35-37° C, réfrigérateur, bec bunsen, marqueur.

**Mode opératoire :**

➤ **Préparation de la galerie**

- Réunir fond et couvercle d'une boîte d'incubation et répartir environ 5 ml d'eau dans les alvéoles pour créer une atmosphère humide,

- Incrire la référence de la souche sur la languette latérale de la boîte.

- Déposer la galerie dans la boîte d'incubation,

- Parallèlement, réaliser le test d'oxydase sur une colonie isolée lactose(-) comme suit :

. Déposer un morceau de papier filtre sur une lame de verre,

. Humidifier avec une goutte d'eau,

- . Etaler la colonie choisie avec un applicateur de bois ou de verre,
- . Ajouter une goutte de réactif OX,
- . Une couleur violette apparaissant entre une à deux minutes indique une réaction Positive.

➤ **Préparation de l'inoculum**

- Ouvrir une ampoule de suspension Medium (ou eau physiologique stérile sans additif),
- Prélever à l'aide d'une pipette une seule colonie bien isolée sur milieu gélosé,
- Réaliser une suspension bactérienne en homogénéisant soigneusement les bactéries dans le milieu.

➤ **Inoculum de la galerie**

- Remplir à bord tubes et cupules des tests : CIT, VP, GEL avec la suspension bactérienne en utilisant la pipette ayant servi au prélèvement,
- Remplir uniquement les tubes et non les cupules des autres tests,
- Créer une anaérobiose dans les tests : ADH, LDC, ODC, URE, H<sub>2</sub>S en remplissant leurs cupules d'huile de paraffine,
- Refermer la boîte et la placer à l'étuve à 35-37°C pendant 18 à 24 heures pour incubation.

➤ **Lecture de la galerie**

- Après 18-24 heures d'incubation à 35-37°C la lecture de la galerie est réalisée en se référant au tableau de lecture,
- Noter sur la fiche de résultats tous les tests qui ont donné des réactions spontanées,
- Si le glucose est positif, révéler les tests nécessitant l'addition de réactifs,
- Noter les résultats de la galerie et les résultats des tests complémentaires sur la fiche

de résultats en se référant au tableau de lecture.

➤ **Identification**

- Avec le tableau d'identification, comparer les réactions notées sur la fiche de résultats avec celle du tableau et comparer avec le catalogue analytique.

**3. 7. Etude de la sensibilité aux antibiotiques des entérobactéries**

Nous avons utilisé la technique de diffusion en gélose.

Cette méthode est basée sur le principe de correspondance entre les valeurs des CMI en mg/l et des mesures des diamètres d'inhibition au moyen de courbes de correspondance.

**3.7.1 Matériels**

**3.7.2 Techniques**

❖ **Milieu de culture**

C'est la gélose de Mueller-Hinton. L'épaisseur de la gélose doit être de 4 mm, quelles que soient les dimensions et la forme de la boîte de Pétri utilisée. Les boîtes ont été séchées à 37°C avant leur emploi.

❖ **Réalisation de l'inoculum bactérien**

Il est impératif de travailler sur une souche pure. L'identification et l'antibiogramme sont réalisés à partir d'une même suspension originelle. La suspension bactérienne est obtenue en mettant une colonie bien isolée dans 10 ml d'eau distillée stérile suivie d'une agitation.

❖ **Ensemencement par inondation**

Quelques ml de l'inoculum (2 à 6 ml environ selon les dimensions de la boîte de Pétri) sont versés de façon à recouvrir entièrement la surface gélosée.

Des mouvements de rotation, dans les deux axes, imprimés par la main accélèrent le recouvrement.

Le surnageant est versé dans l'eau de décontamination et la boîte de Pétri égouttée est mise à l'étuve pour séchage pendant 15 min.

❖ **Application des disques**

Les disques d'antibiotiques en cartouches sont disponibles. Après 15 min de séchage, les disques choisis sont distribués soit à la pince flambée, soit à l'aide d'un distributeur de disques (Biorad) périodiquement désinfecté.

Les disques sont appliqués à plat sans glissement en appuyant légèrement sur la surface de la gélose. L'ensemble est mis à l'étuve pendant 18 à 24 heures à 37 °C.

Après incubation on procède à la lecture des diamètres des zones d'inhibition à l'aide d'un pied de coulisse. Le diamètre des zones d'inhibition est interprété sensible, intermédiaire ou résistant conformément aux recommandations du comité de l'antibiogramme de la société française de Microbiologie.

❖ **Les antibiotiques testés ont été :**

- une aminopénicilline : l'amoxicilline (30 µg)
- une carboxypénicilline : la ticarcilline (75 µg)
- une céphalosporine de première génération : la Céfalotine (30 µg)
- une céphalosporine de deuxième génération : la céfoxitine (30 µg)
- l'association amoxicilline + acide clavulanique (20 µg + 10 µg)
- deux céphalosporines de troisième génération : le céfotaxime (30 µg) et la ceftazidime (30 µg)
- deux aminosides : la gentamicine (10 µg) et l'amikacine (30 µg)
- un phénicolé : le chloramphénicol (30 µg)
- une tétracycline : la tétracycline (30 µg)
- deux quinolones : l'acide nalidixique (30 µg) et la norfloxacine (5 µg)
- une polymyxine : la colistine (50 µg)
- les sulfamides (200 µg)
- le triméthoprim (5 µg)

Le comportement des entérobactéries vis-à-vis des β-lactamines (amoxicilline, amoxicilline + acide clavulanique, ticarcilline, céfalotine, céfoxitine, céfotaxime et ceftazidime) a permis d'identifier les phénotypes suivants : phénotype sensible, phénotype pénicillinase, phénotype céphalosporinase (céphalosporinase inductible et céphalosporinase hyperproduite), phénotype β-lactamase à spectre élargi, phénotype pénicillinase + céphalosporinase et autres phénotypes.

Phénotype sensible : Les souches de phénotype sensible ne produisent pas d'enzymes qui inactivent les β-lactamines.

Phénotype pénicillinase : Les souches productrices de pénicillinase de bas niveau (PBN) sont résistantes à l'amoxicilline et la ticarcilline ; elles sont sensibles à l'association amoxicilline + acide clavulanique et aux autres β-lactamines. Les souches productrices de pénicillinase de haut niveau (PHN) sont résistantes à l'amoxicilline, la ticarcilline, la céfalotine,

intermédiaires à l'association amoxicilline + acide clavulanique et sensibles aux autres  $\beta$ -lactamines.

Phénotype céphalosporinase : Les souches sécrétrices de céphalosporinase inductible sont résistantes à l'amoxicilline, l'association amoxicilline + acide clavulanique, la céfalotine et la céfoxitine et sensibles aux autres  $\beta$ -lactamines, mais pas toutes : *Hafnia alvei*, *Enterobacter agglomerans*, *Providencia stuartii* et *Providencia rettgeri* sont sensibles à la céfoxitine.

Les souches sécrétrices de céphalosporinase hyperproduite sont résistantes aux  $\beta$ -lactamines testées.

Phénotype  $\beta$ -lactamase à spectre élargi : La production de  $\beta$ -lactamase à spectre élargi est évoquée lorsqu'apparaît une synergie entre le céfotaxime et/ou la ceftazidime et l'association amoxicilline + acide clavulanique. Les souches productrices de  $\beta$ -lactamase à spectre élargi (BLASE) sont résistantes à l'amoxicilline, la ticarcilline, la céfalotine, au céfotaxime, la ceftazidime et sensibles à la céfoxitine.

Phénotype pénicillinase + céphalosporinase : Les souches productrices de pénicillinase et de céphalosporinase sont résistantes à l'amoxicilline, la ticarcilline, la céfalotine et l'association amoxicilline + acide clavulanique.

#### Autres phénotypes :

La  $\beta$ -lactamase chromosomique de *Klebsiella oxytoca* a une activité de pénicillinase et de céphalosporinase. La céfoxitine est stable à l'activité de cette enzyme.

La céfuroximase produite par *Proteus vulgaris*, *Proteus peneri* et *Providencia stuartii* confère la résistance à l'amoxicilline, la Céfalotine. Les souches productrices de céfuroximase sont sensibles à l'association amoxicilline + acide clavulanique, à la céfoxitine, à la ceftazidime et au céfotaxime. Lorsque la céfuroximase est hyperproduite le test de synergie entre l'association amoxicilline + acide clavulanique et le céfotaxime et/ou la ceftazidime peut être interprété à tort comme moindre production d'une BLASE.

### **3.8 Aspects éthiques**

Les fiches d'antibiogramme utilisées ne comportaient pas d'informations complètes sur l'identité des patients. Ainsi les résultats de l'étude ne serviront qu'à des fins scientifiques.

Le respect de l'anonymat n'a constitué aucune entrave dans la réalisation de l'étude.

Puisqu'il s'agissait d'une étude rétrospective basée uniquement sur des fiches d'antibiogramme, il n'y a eu aucun contact avec les patients.

### 3.9 Analyse statistique des données

L'exploitation informatique des données a été faite à l'aide du logiciel Epi info.

Le test de  $\chi^2$  a été utilisé pour comparer nos proportions, avec un p significatif inférieur ou égal à 0,05.

### 3.10 Chronogramme des activités de la thèse

#### Diagramme de Gantt

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
<b>1</b>	Revue de la littérature	Mai- Septembre 2009	150
<b>2</b>	Exploitation des résultats de l'antibiogramme	Octobre 2009- Aout 2010	330
<b>3</b>	Rédaction 1 <sup>ère</sup> partie	Septembre- Décembre 2010	120
<b>4</b>	Correction des résultats par le Pr Ibrahim I MAIGA	Janvier-Juillet 2011	210
<b>5</b>	Rédaction 2 <sup>ème</sup> partie	Aout 2011 – Février 2012	210
<b>6</b>	Correction du : Pr Saharé FONGORO  Pr Sounkalo DAO  Pr Drissa DIALLO	Mars- Avril 2012	30

**Figure 1 :**

**A** représente les différentes phases de réalisation du travail

**B** et **C** représentent respectivement la date du début et de la fin et le nombre de jours requis pour effectuer le travail.

## IV. Résultats

### 4.1 Les différentes espèces d'entérobactéries isolées :

La principale espèce d'entérobactérie isolée a été *Escherichia coli* suivie par *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter cloacae* (tableau I).

Tableau I : Répartition de 2431 souches d'entérobactéries en fonction de l'espèce.

Espèce	Effectif	Fréquence
<i>Escherichia coli</i>	1556	64 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	408	16,8 %
<i>Enterobacter cloacae</i>	174	7,1 %
<i>Morganella morganii</i>	58	2,4 %
<i>Salmonella enterica</i>	45	1,9 %
<i>Proteus mirabilis</i>	41	1,7 %
<i>Enterobacter sp</i>	30	1,2 %
<i>Proteus vulgaris</i>	27	1,1 %
<i>Klebsiella oxytoca</i>	23	0,9 %
<i>Citrobacter freundii</i>	16	0,6 %
<i>Enterobacter sakazakii</i>	11	0,4 %
<i>Providencia stuartii</i>	8	0,3 %
<i>Citrobacter koseri</i>	6	0,2 %
<i>Enterobacter aerogenes</i>	6	0,2 %
<i>Enterobacter agglomerans</i>	6	0,2 %
<i>Serratia marcescens</i>	3	0,1 %
<i>Serratia sp</i>	3	0,1 %
<i>Citrobacter youngae</i>	2	0,1 %
<i>Providencia rettgeri</i>	2	0,1 %
<i>Enterobacter gergoviae</i>	1	< 0,1 %
<i>Cedecea lapagei</i>	1	< 0,1 %
<i>Citrobacter diversus</i>	1	< 0,1 %
<i>Hafnia alvei</i>	1	< 0,1 %
<i>Pantoea sp</i>	1	< 0,1 %
<i>Proteus peneri</i>	1	< 0,1 %
Total	2431	100 %

#### **4.2 Site de prélèvement**

Les souches d'entérobactéries sont isolées essentiellement d'urines, de pus et de selles (tableau II).

**Tableau II : Répartition de 2431 entérobactéries en fonction du prélèvement.**

<b>Nature du prélèvement</b>	<b>Effectif</b>	<b>Fréquence</b>
Urines	1551	63,8 %
Pus	384	15,8 %
Selles	197	8,1 %
Prélèvement vaginal	111	4,6 %
Hémoculture	80	3,3 %
Liquide d'ascite	16	0,7 %
Liquide pleural	15	0,6 %
Liquide péritonéal	14	0,6 %
Cathéter	3	0,1 %
Prélèvement urétral	2	0,1 %
LCR	1	0,1 %
Autres liquides	57	2,3 %
Total	2431	100 %

#### **4.3 Origine des souches**

Les souches proviennent essentiellement des services de néphrologie, de médecine interne (tableau III).

**Tableau III : Répartition de 2431 souches isolées en fonction de l'origine des malades.**

<b>Origine</b>	<b>Effectif</b>	<b>Fréquence</b>
Néphrologie	458	18,8 %
Médecine interne	312	12,8 %
Chirurgie B	148	6,1 %
Chirurgie A	124	5,1 %
Maladies infectieuses	121	5 %
Hématologie-oncologie médicale	103	4,2 %
Urologie	80	3,3 %
Rhumatologie	78	3,2 %
Cardiologie	76	3,1 %
Réanimation-urgences	71	3 %
Gynécologie	46	1,9 %
Neurologie	30	1,2 %
Pneumologie	23	1 %
Psychiatrie	5	0,2 %
Consultants externes	756	31,1 %
Total	2431	100 %

#### **4.4 Sensibilité aux antibiotiques des souches d'entérobactéries isolées de 2006 à 2008**

Les molécules les plus actives ont été la colistine, l'amikacine et la céfoxitine (tableau IV).

Il en va de même des souches d'*Escherichia coli* (tableau V), de *Klebsiella pneumoniae* (tableau VI).

La colistine et l'amikacine ont été les molécules les plus actives sur les souches du genre *Enterobacter* (tableau VII).

La sensibilité de *Morganella morganii* à l'amikacine a été quasi constante (tableau VIII).

Les souches de *Salmonella enterica* ont été sensibles à la ceftazidime, au céfotaxime, à la céfoxitine, à l'amikacine, à l'association amoxicilline + acide clavulanique, à la céfalotine, à la gentamicine, à l'acide nalidixique, à la norfloxacin et à la tétracycline (tableau IX).

Les souches de *Proteus mirabilis* ont été sensibles à la ceftazidime, au céfotaxime, à la céfoxitine, à l'amikacine, à l'association amoxicilline + acide clavulanique, à la céfalotine, à la gentamicine (tableau X).

**Tableau IV : Sensibilité des 2431 entérobactéries aux différents antibiotiques testés de 2006 à 2008.**

<b>Antibiotiques</b>	<b>Sensible</b>	<b>Intermédiaire</b>	<b>Résistant</b>	<b>Total</b>
Amoxicilline	334(13,8%)	50(2,1%)	2047(84,1%)	2431(100%)
Amoxicilline + acide clavulanique	919(38,3%)	856(35,7%)	626(26%)	2401(100%)
Ticarcilline	413(17%)	34(1,4%)	1984(81,6%)	2431(100%)
Céfalotine	934(38,4%)	383(15,8%)	1113(45,8%)	2430(100%)
Céfotaxime	1582(65,4%)	48(2%)	790(32,6%)	2420(100%)
Ceftazidime	1605(66,1%)	218(9%)	605(24,9%)	2428(100%)
Céfoxitine	1823(75%)	289(11,9%)	317(13,1%)	2429(100%)
Gentamicine	1525(62,8%)	50(2,1%)	851(35,1%)	2426(100%)
Amikacine	2082(86,5%)	181(7,5%)	144(6%)	2407(100%)
Acide nalidixique	1074(44,8%)	56(2,3%)	1269(52,9%)	2399(100%)
Norfloxacin	1120(46,3%)	140(5,8%)	1158(47,9%)	2418(100%)
Chloramphénicol	1399(57,9%)	130(5,4%)	886(36,7%)	2415(100%)
Tétracycline	555(23,2%)	24(1%)	1820(75,8%)	2399(100%)
Colistine	2293(92,5%)	0(0%)	137(7,5%)	2430(100%)
Sulfamides	534(22%)	19(0,8%)	1878(77,2%)	2431(100%)
Triméthoprime	541(22,2%)	17(0,7%)	1873(77,1)	2431(100%)

**Tableau V : Sensibilité des 1556 souches d'*Escherichia coli* aux différents antibiotiques de 2006 à 2008.**

<b>Antibiotiques</b>	<b>Sensible</b>	<b>Intermédiaire</b>	<b>Résistant</b>	<b>Total</b>
Amoxicilline	219(14,1%)	20(1,3%)	1315(84,6%)	1556(100%)
Amoxicilline+acide clavulanique	631(40,5%)	658(42,3%)	267(17,2%)	1556(100%)
Ticarcilline	219(14,1%)	20(1,3%)	1315(84,6%)	1556(100%)
Céfalotine	626(40,2%)	323(20,8%)	607(39%)	1556(100%)
Céfotaxime	1054(67,7%)	11(0,7%)	491(31,6%)	1556(100%)
Ceftazidime	1054(67,7%)	143(9,2%)	359(23,1%)	1556(100%)
Céfoxitine	1302(83,7%)	202(13%)	52(3,3%)	1556(100%)
Gentamicine	991(63,7%)	39(2,5%)	525(33,8%)	1555(100%)
Amikacine	1314(84,5%)	150(9,6%)	91(5,9%)	1555(100%)
Acide nalidixique	597 (38,4%)	19(1,2%)	939(60,4%)	1555(100%)
Norfloxacine	649(41,8%)	38(2,4%)	866(55,8%)	1553(100%)
Chloramphénicol	926(59,8%)	84(5,4%)	540(34,8%)	1550(100%)
Tétracycline	218(14,2%)	8(0,5%)	1311(85,3%)	1537(100%)
Colistine	1556(100%)	0 (0 %)	0(0 %)	1556(100%)
Sulfamides	221(14,2%)	7(0,5%)	1327(85,3%)	1555(100%)
Triméthoprime	256(16,5%)	6(0,4%)	1294(83,1%)	1556(100%)

**Tableau VI : Sensibilité des 408 souches de *Klebsiella pneumoniae* aux différents antibiotiques de 2006 à 2008.**

<b>Antibiotiques</b>	<b>Sensible</b>	<b>Intermédiaire</b>	<b>Résistant</b>	<b>Total</b>
Amoxicilline	0 (0 %)	0 (0 %)	403 (96,5%)	408 (100%)
Amoxicilline+acide clavulanique	194(48%)	143(35%)	69(17%)	406 (100%)
Ticarcilline	0 (0 %)	0 (0 %)	408 (100 %)	408 (100%)
Céfalotine	204(50%)	29(7,1%)	175(42,9%)	408(100%)
Céfotaxime	238(59,7 %)	15(3,7 %)	152(37,5%)	405(100%)
Ceftazidime	238(59,7 %)	50(12,4%)	117(28,9%)	405 (100%)
Céfoxitine	345(89%)	43(11 %)	0(0 %)	388(100%)
Gentamicine	227(56,4%)	1(0,3%)	174(43,3%)	402(100%)
Amikacine	342(91,2%)	11(3%)	22(5,8%)	375(100%)
Acide nalidixique	252(62%)	41(10%)	114(28%)	407(100%)
Norfloxacine	220(57%)	31(08%)	135(35%)	386(100%)
Chloramphénicol	264(67%)	12(03%)	118(30%)	394(100%)
Tétracycline	196(48,3%)	6(1,5%)	204(50,2%)	406(100%)
Colistine	405 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	405(100%)
Sulfamides	160(39,5%)	2(0,5%)	245(60%)	405(100%)
Triméthoprim	159(39,5%)	3(0,7%)	241(59,8%)	403(100%)

**Tableau VII : Sensibilité des 204 souches d'*Enterobacter sp* aux différents antibiotiques de 2006 à 2008.**

<b>Antibiotiques</b>	<b>Sensible</b>	<b>Intermédiaire</b>	<b>Résistant</b>	<b>Total</b>
Amoxicilline	4(2%)	6(3%)	194(95%)	204(100%)
Amoxicilline+acide clavulanique	8(4%)	21(10,3%)	175(85,7%)	204(100%)
Ticarcilline	49(24%)	3(1,5%)	152(74,5%)	204(100%)
Céfalotine	3(1,5%)	6(2,9%)	195(95,6%)	204(100%)
Céfotaxime	92 (45,1%)	10 (4,9%)	102 (50%)	204(100%)
Ceftazidime	92(45,1%)	21(10,3%)	91(44,6%)	204(100%)
Céfoxitine	3(1,5%)	5(2,5%)	195(96%)	203(100%)
Gentamicine	107(52,5%)	0 (0 %)	97(47,5%)	204(100%)
Amikacine	173(86,5%)	9(4,5%)	18(9%)	200(100%)
Acide nalidixique	90(44,1%)	17(8,4%)	97(47,5%)	204(100%)
Norfloxacine	82(41,2%)	37(18,6%)	80(40,2%)	199(100%)
Chloramphénicol	92(45,5%)	8(4%)	102(50,5%)	202(100%)
Tétracycline	67(35,8%)	5(2,5%)	132(64,7%)	204(100%)
Colistine	201(100 %)	0 (0 %)	0(0 %)	201(100%)
Sulfamides	48(23,5%)	0 (0 %)	156(76,5%)	204(100%)
Triméthoprim	42(20,6%)	0 (0 %)	162(79,4%)	204(100%)

Tableau VIII : Sensibilité des 58 souches de *Morganella morganii* aux différents antibiotiques de 2006 à 2008.

Antibiotiques	Sensible	Intermédiaire	Résistant	Total
Amoxicilline	0 (0 %)	3(5,3%)	54(94,7%)	57(100%)
Amoxicilline+acide clavulanique	0 (0 %)	3(5,3%)	54(94,7%)	57(100%)
Ticarcilline	19(33,3%)	3(5,3%)	35(61,4%)	57(100%)
Céfalotine	0 (0 %)	0 (0 %)	57(100%)	57(100%)
Céfotaxime	34(59,7%)	2(3,5%)	21(36,8%)	57(100%)
Ceftazidime	34(59,7%)	2(3,5%)	21(36,8%)	57(100%)
Céfoxitine	1(1,7%)	32(56,2%)	24(42,1%)	57(100%)
Gentamicine	30(52,6%)	1(1,8%)	26(45,6%)	57(100%)
Amikacine	52(94,5%)	3(5,5%)	0 (0 %)	55(100%)
Acide nalidixique	17(29,8%)	0 (0 %)	40(70,2%)	57(100%)
Norfloxacine	21(36,8%)	3(5,3%)	33(57,9%)	57(100%)
Chloramphénicol	19(34,5%)	0 (0 %)	36(65,5%)	55(100%)
Tétracycline	0 (0 %)	0 (0 %)	57(100 %)	57(100%)
Colistine	0 (0 %)	0 (0 %)	57(100%)	57(100%)
Sulfamides	1(1,7%)	7(12,3%)	49(86%)	57(100%)
Triméthoprim	3(5,2%)	4(6,9%)	51(87,9%)	58(100%)

Tableau IX : Sensibilité des 45 souches de *Salmonella enterica* aux différents antibiotiques de 2006 à 2008.

Antibiotiques	Sensible	Intermédiaire	Résistant	Total
Amoxicilline	25(55,6%)	0	20(44,4%)	45(100%)
Amoxicilline+acide clavulanique	38(84,4%)	5(11,1%)	2(4,5%)	45(100%)
Ticarcilline	25(55,6%)	0 (0 %)	20 (44,4%)	45(100%)
Céfalotine	37(84,1%)	4(9,1%)	3(6,8%)	44(100%)
Céfotaxime	44(98%)	0 (0 %)	1 (2 %)	45(100%)
Ceftazidime	44 (98%)	0 (0 %)	1(2 %)	45(100%)
Céfoxitine	45 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	45(100%)
Gentamicine	43(95,6%)	0 (0 %)	2(4,4%)	45(100%)
Amikacine	41(100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	41(100%)
Acide nalidixique	39(86,7%)	2(4,4 %)	4(8,9 %)	45(100%)
Norfloxacine	43(95,6 %)	2(4,4 %)	0 (0 %)	45(100%)
Chloramphénicol	24(53,4%)	1(2,2 %)	20(44,4 %)	45(100%)
Tétracycline	40(88,9 %)	0 (0 %)	5(11,1%)	45(100%)
Colistine	45(100%)	0 (0 %)	0 (0 %)	45(100%)
Sulfamides	18(40%)	3(6,7%)	24(53,3%)	45(100%)
Triméthoprim	21(46,7%)	0 (0 %)	24(53,3%)	45(100%)

Tableau X : Sensibilité des 41 souches de *Proteus mirabilis* aux différents antibiotiques de 2006 à 2008.

Antibiotiques	Sensible	Intermédiaire	Résistant	Total
Amoxicilline	28(68,3%)	1(2,4%)	12(29,3%)	41(100%)
Amoxicilline + acide clavulanique	33(82,5%)	4(10%)	3(7,5%)	40(100%)
Ticarcilline	28(68,3%)	1(2,4%)	12(29,3%)	41(100%)
Céfalotine	36(90%)	1(2,5%)	3(7,5%)	40(100%)
Céfotaxime	36(92,3%)	2(5,1%)	1(2,6%)	39(100%)
Ceftazidime	36(92,3%)	2(5,1%)	1(2,6%)	39(100%)
Céfoxitine	36(87,8%)	5(12,2%)	0 (0 %)	41(100%)
Gentamicine	34(82,9%)	2(4,9%)	5(12,2%)	41(100%)
Amikacine	41(100%)	0 (0 %)	0 (0 %)	41(100%)
Acide nalidixique	24(58,5%)	3(7,3%)	14(34,2%)	41(100%)
Norfloxacine	28(68,3%)	9(22%)	4(9,7%)	41(100%)
Chloramphénicol	6(14,6%)	11(26,8%)	24(58,6%)	41(100%)
Tétracycline	0 (0 %)	0 (0 %)	41(100%)	41(100%)
Colistine	0 (0 %)	0 (0 %)	41(100%)	41(100%)
Sulfamides	14(34,1%)	0 (0%)	27(65,9%)	41(100%)
Triméthoprim	13(32,5%)	0 (0 %)	27(67,5%)	40(100%)

#### **4.5 Phénotypes de résistance aux $\beta$ -lactamines**

##### **4.5.1 Résultats globaux**

Les pénicillinases et les  $\beta$ -lactamases à spectre élargi ont été les principaux phénotypes de résistance aux  $\beta$ -lactamines (tableau XI).

**Tableau XI : Répartition des 2431 souches d'entérobactéries en fonction des phénotypes de résistance aux  $\beta$ -lactamines.**

<b>Phénotypes</b>	<b>Effectif</b>	<b>Fréquence</b>
Sensible	263	10,8%
Pénicillinase de bas niveau	618	25,4%
Pénicillinase de haut niveau	465	19,1%
BLASE	704	29%
Céphalosporinase inductible	106	4,4%
Céphalosporinase hyperproduite	132	5,4%
Céphalosporinase+pénicillinase	56	2,3%
Imperméabilité	42	1,7%
Céfuroximase	34	1,4%
Céphalosporinase constitutive	11	0,5%
Total	2431	100%

#### **4.5.2 Phénotypes de résistance aux $\beta$ -lactamines en fonction de l'année et de l'espèce**

##### **4.5.2.1 *Escherichia coli***

Les BLASE et les pénicillinases ont été les principaux phénotypes de résistance aux  $\beta$ -lactamines (tableau XII).

**Tableau XII : Répartition annuelle des souches d'*Escherichia coli* en fonction du phénotype de résistance aux  $\beta$ -lactamines**

	2006	2007	2008
Sensible	54 (11,6 %)	73 (13,7 %)	76 (13,6 %)
Pénicillinase de bas niveau	111 (23,9 %)	125 (23,5 %)	173 (30,9 %)
Pénicillinase de haut niveau	136 (29,2 %)	149 (28,1 %)	109 (19,4 %)
BLASE	134 (28,8 %)	178 (33,6 %)	190 (33,9 %)
Imperméabilité	26 (5,6 %)	5 (0,9 %)	6 (1,1 %)
Céphalosporinase constitutive	4 (0,9 %)	1 (0,2 %)	6 (1,1 %)
Total	465 (100 %)	531 (100 %)	560 (100 %)

---

#### **4.5.2.2 *Klebsiella pneumoniae***

Les BLASE et les pénicillinases de bas niveau ont été les principaux phénotypes de résistance aux  $\beta$ -lactamines chez *Klebsiella pneumoniae* (tableau XIII).

**Tableau XIII : Répartition annuelle des souches de *Klebsiella pneumoniae* en fonction du phénotype de résistance aux  $\beta$ -lactamines**

	2006	2007	2008
Pénicillinase de bas niveau	40 (38,8 %)	60 (46,1 %)	76 (43,4 %)
Pénicillinase de haut niveau	25 (24,3 %)	16 (12,3 %)	13 (7,4 %)
BLASE	38 (36,9 %)	53 (40,8 %)	86 (49,1 %)
Imperméabilité	0 (0 %)	1 (0,8 %)	0 (0 %)
Total	103 (100 %)	130 (100 %)	175 (100 %)

#### **4.5.2.3 *Klebsiella oxytoca* (tableau XIV)**

**Tableau XIV : Répartition annuelle des souches de *Klebsiella oxytoca* en fonction du phénotype de résistance aux  $\beta$ -lactamines**

	2006	2007	2008
Pénicillinase de bas niveau	0	2	2
Pénicillinase de haut niveau	8	2	2
BLASE	4	1	3
Total	12	5	7

#### **4.5.2.4 *Enterobacter sp***

Les céphalosporinases ont été les principaux phénotypes de résistance aux  $\beta$ -lactamines chez les bactéries du genre *Enterobacter* (tableau XV).

**Tableau XV : Répartition annuelle des souches d'*Enterobacter sp* en fonction du phénotype de résistance aux  $\beta$ -lactamines**

	2006	2007	2008
Sensible	5 (11,6 %)	1 (1,2 %)	0 (0 %)
Céphalosporinase inductible	13 (30,2 %)	18 (22,5 %)	44 (42,3 %)
Céphalosporinase + pénicillinase	7 (16,3 %)	19 (23,8 %)	15 (14,4 %)
Céphalosporinase hyperproduite	18 (41,9 %)	41 (51,3 %)	42 (40,4 %)
BLASE	0 (0 %)	1 (1,2 %)	3 (2,9 %)
Total	43 (100 %)	80 (100 %)	104 (100 %)

---

**4.5.2.5 *Proteus mirabilis* (tableau XVI)**

**Tableau XVI : Répartition annuelle des souches de *Proteus mirabilis* en fonction du phénotype de résistance aux  $\beta$ -lactamines**

	2006	2007	2008
Sensible	7	9	11
Pénicillinase de bas niveau	2	5	1
Pénicillinase de haut niveau	1	1	1
BLASE	1	1	1
Total	11	16	14

---

**4.5.2.6 *Morganella morganii* (tableau XVII)**

**Tableau XVII : Répartition annuelle des souches de *Morganella morganii* en fonction du phénotype de résistance aux  $\beta$ -lactamines**

	2006	2007	2008
Céphalosporinase inductible	4	5	15 (44,1 %)
Céphalosporinase + pénicillinase	6	3	5 (14,7 %)
Céphalosporinase hyperproduite	0	5	7 (20,6 %)
BLASE	0	1	7 (20,6 %)
Total	10	14	34 (100 %)

---

#### 4.5.2.7 *Salmonella enterica* (tableau XVIII)

Tableau XVIII : Répartition annuelle des souches de *Salmonella enterica* en fonction du phénotype de résistance aux  $\beta$ -lactamines

	2006	2007	2008
Sensible	10	9	3
Pénicillinase de bas niveau	1	8	6
Pénicillinase de haut niveau	3	1	3
BLASE	0	1	0
Total	14	19	12

---

#### 4.5.2.8 *Citrobacter freundii* (tableau XIX)

Tableau XIX : Répartition annuelle des souches de *Citrobacter freundii* en fonction du phénotype de résistance aux  $\beta$ -lactamines

	2006	2007	2008
Céphalosporinase inducible	2	0	3
Céphalosporinase + pénicillinase	0	1	0
Céphalosporinase hyperproduite	3	2	4
BLASE	0	0	1
Total	5	3	8

---

#### 4.5.2.9 *Citrobacter sp* (tableau XX)

Tableau XX : Répartition annuelle des souches de *Citrobacter sp* en fonction du phénotype de résistance aux  $\beta$ -lactamines

	2006	2007	2008
Pénicillinase de bas niveau	1*	0	5***
Pénicillinase de haut niveau	0	0	0
Céphalosporinase + pénicillinase		0	2**
BLASE	0	0	1***
Total	1	0	8

\* *C. diversus* \*\* *C. youngae* \*\*\* *C. koseri*

#### 4.5.2.10 Autres espèces d'entérobactéries (tableau XXI)

Tableau XXI : Autres phénotypes de résistance aux  $\beta$ -lactamines chez d'autres entérobactéries

	FUR	FUR hyper.	Case ind.	Case hyper.	Imperméabilité sensible	Total
<i>P. vulgaris</i>	24	3				27
<i>P. peneri</i>	1					1
<i>P. stuartii</i>	8					8
<i>P. rettgeri</i>	1	1				2
<i>S. marcescens</i>			1		2	3
<i>Serratia sp.</i>				2	1	3
<i>Pantoea sp</i>			1			1
<i>H. alvei</i>			1			1
<i>C. lapagei</i>			1			1

#### **4.6 Epidémiologie des entérobactéries productrices de $\beta$ -lactamases à spectre élargi**

##### **4.6.1 Répartition annuelle**

La distribution annuelle des BLASE est rapportée au tableau XXII.

**Tableau XXII : Répartition des 2431 souches d'entérobactéries en fonction de la production de BLASE et de l'année.**

<b>Année</b>	<b>Entérobactéries productrices de BLASE</b>	<b>Entérobactéries non productrices de BLASE</b>	<b>Total</b>
2006	178 (26,1%)	504 (73,9%)	682 (100%)
2007	187 (23,1%)	622 (76,9%)	809 (100%)
2008	238 (25,3%)	702 (74,7%)	940 (100%)
Total	603 (24,8%)	1828 (75,2%)	2431 (100%)

##### **4.6.2 Distribution des entérobactéries productrices de BLASE en fonction de l'origine**

La prévalence des entérobactéries productrices de BLASE a été plus élevée en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire : la différence est significative (tableau XXIII).

**Tableau XXIII : Répartition des 2431 souches d'entérobactéries en fonction de la production de BLASE et de l'origine.**

<b>Origine</b>	<b>Entérobactéries productrices de BLASE</b>	<b>Entérobactéries non productrices de BLASE</b>	<b>Total</b>
Hospitalière	501 (29,9%)	1174 (70,1%)	1675 (100%)
Communautaire	102 (13,5%)	654 (86,5%)	756 (100%)
Total	603 (24,8%)	1828 (75,2%)	2431 (100%)

$$\chi^2 = 75,28 ; \text{d.d.l.} = 1 ; p < 10^{-6}$$

#### 4.6.3 Prévalence des entérobactéries productrices de BLASE en milieu hospitalier.

##### 4.6.3.1. *Escherichia coli*

La prévalence des souches d'*E. coli* productrices de BLASE a augmenté régulièrement de 2006 à 2008 (tableau XXIV).

**Tableau XXIV : Distribution annuelle des souches d'*Escherichia coli* productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi**

Année	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
2006	134 (28,8%)	331 (71,2%)	465 (100%)
2007	178 (33,5%)	353 (66,5%)	531 (100%)
2008	190 (33,9%)	370 (66,1 %)	560 (100%)
Total	502 (32,3%)	1054 (67,7%)	1556 (100%)

##### 4.6.3.2. *Klebsiella pneumoniae*

La prévalence des souches de *K. pneumoniae* productrices de BLASE a augmenté de façon constante de 2006 à 2008 (tableau XXV).

**Tableau XXV : Distribution annuelle des souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi**

Année	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
2006	38 (36,9 %)	65 (63,1 %)	103 (100 %)
2007	53 (40,8 %)	77 (59,2 %)	130 (100 %)
2008	86 (49,1%)	89 (50,9 %)	175 (100 %)
Total	177 (43,4 %)	231 (56,6 %)	408 (100 %)

4.6.3.3. *Klebsiella oxytoca* (tableau XXVI)

Tableau XXVI : Distribution annuelle des souches de *Klebsiella oxytoca* productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi

Année	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
2006	4 (33 %)	8 (67 %)	12 (100 %)
2007	1 (20 %)	4 (80%)	5 (100 %)
2008	3 (43 %)	4 (57 %)	7 (100 %)
Total	8 (33 %)	16 (67 %)	24 (100 %)

---

4.6.3.4. *Enterobacter cloacae* (tableau XXVII)

Tableau XXVII : Distribution annuelle des souches d'*Enterobacter cloacae* productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi

Année	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
2006	0 (0 %)	23 (100 %)	23 (100 %)
2007	0 (0 %)	40 (100 %)	40 (100 %)
2008	1 (2 %)	48 (98 %)	49 (100 %)
Total	1 (0,9 %)	111 (99,1 %)	112 (100 %)

---

4.6.3.5. *Enterobacter gergoviae* (tableau XXVIII)

Tableau XXVIII : Distribution annuelle des souches d'*Enterobacter gergoviae* productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi

Année	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
2006	0	0	0
2007	0	0	0
2008	1(50%)	1(50%)	2(100%)
Total	1(50%)	1(100%)	2(100%)

4.6.3.6 .*Enterobacter sp* (tableau XXIX)

Tableau XXIX : Distribution annuelle des souches d'*Enterobacter sp* productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi

Année	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
2006	0(0%)	1(100%)	1(100%)
2007	1(20%)	4(80%)	5(100%)
2008	0(0%)	12(100%)	12(100%)
Total	1(5,6%)	17(94,4%)	18(100%)

4.6.3.7. *Salmonella enterica* (tableau XXX)

Tableau XXX : Distribution annuelle des souches de *Salmonella enterica* productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi

Année	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
2006	0 (0 %)	14 (100 %)	14 (100 %)
2007	1 (5,3 %)	18 (94,7 %)	19 (100 %)
2008	0 (0 %)	12 (100 %)	12 (100 %)
Total	1 (2,2 %)	44 (97,8 %)	45 (100 %)

---

4.6.3.8. *Proteus mirabilis* (tableau XXXI)

Tableau XXXI : Distribution annuelle des souches de *Proteus mirabilis* productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi

Année	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
2006	1(9 %)	10 (91 %)	11 (100 %)
2007	1 (6 %)	15 (94 %)	16 (100 %)
2008	1(7 %)	13 (93 %)	14 (100 %)
Total	3(7 %)	38 (93 %)	41 (100 %)

---

4.6.3.9. *Morganella morganii* (tableau XXXII)

Tableau XXXII: Distribution annuelle des souches de *Morganella morganii* productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi

Année	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
2006	0 (0 %)	10 (100 %)	10 (100 %)
2007	1 (7 %)	6 (93 %)	14 (100 %)
2008	7 (21 %)	27 (79 %)	34 (100 %)
Total	8 (16 %)	50 (84 %)	58 (100 %)

---

4.6.3.10. *Citrobacter koseri* (tableau XXXIII)

Tableau XXXIII : Distribution annuelle des souches de *Citrobacter koseri* productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi

Année	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
2006	0	0	0
2007	0	0	0
2008	1(20%)	4(80%)	5(100%)
Total	1(20%)	4(80%)	5(100%)

---

4.6.3.11. *Citrobacter freundii* (tableau XXXIV)

Tableau XXXIV : Distribution annuelle des souches de *Citrobacter freundii* productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi

Année	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
2006	0 (0 %)	3 (100 %)	3 (100 %)
2007	0 (0 %)	3 (100 %)	3 (100 %)
2008	1 (14 %)	6 (86 %)	7 (100 %)
Total	1 (8 %)	12 (92 %)	13 (100 %)

---

#### 4.6.4 Prévalence des entérobactéries productrices de BLASE en milieu extrahospitalier.

##### 4.6.4.1 *Escherichia coli*

La prévalence des souches d'*E. coli* productrices de BLASE a diminué de façon constante de 2006 à 2008 (tableau XXXV).

Tableau XXXV : Distribution annuelle des souches d'*Escherichia coli* productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi

Année	Souches productrices de BLASE	Souches de productrices de BLASE	non de	Total
2006	29 (21 %)	109 (79 %)		138 (100 %)
2007	28 (16 %)	147 (84 %)		175 (100 %)
2008	26 (12,7 %)	178 (87,3 %)		204 (100 %)
Total	83 (16,1 %)	434 (83,9 %)		517 (100 %)

##### 4.6.4.2 *Klebsiella pneumoniae*

La prévalence des souches de *K. pneumoniae* productrices de BLASE a évolué de façon irrégulière de 2006 à 2008 (tableau XXXVI).

Tableau XXXVI : Distribution annuelle des souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi

Année	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
2006	7 (25,9 %)	20 (74,1%)	27 (100 %)
2007	6 (19,4 %)	25 (80,6 %)	31 (100 %)
2008	14 (26,9 %)	38 (73,1 %)	52 (100 %)
Total	27 (24,5 %)	83 (75,5 %)	110 (100 %)

#### 4.6.4.3 *Klebsiella oxytoca*

Tableau XXXVII : Distribution annuelle des souches de *Klebsiella oxytoca* productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi

Année	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
2006	1(50%)	1(50%)	2(100%)
2007	0(0 %)	2(100%)	2(100%)
2008	0(0 %)	2(100%)	2(100%)
Total	1(16,7%)	5(83,3%)	6(100%)

#### 4.6.4.4 *Enterobacter cloacae*

Tableau XXXVIII : Distribution annuelle des souches d'*Enterobacter cloacae* productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi

Année	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
2006	0(0 %)	12(100%)	12(100%)
2007	0(0 %)	22(100%)	22(100%)
2008	1(3,6 %)	27(96,4%)	28(100%)
Total	1(1,6 %)	61(98,4%)	62(100%)

**4.6.5 Répartition des souches en fonction des phénotypes et des services.**

**4.6.5.1 *Escherichia coli***

Sur 711 souches d'*E. coli* isolées dans les services de médecine, 278 (39,1 %) ont produit une BLASE. Sur 276 souches d'*E. coli* isolées dans les services de chirurgie, 94 (34,1 %) ont produit une BLASE (tableau XXXVIX).

**Tableau XXXIX : Répartition des souches d'*Escherichia coli* en fonction des phénotypes et des services**

	sensible	PBN	PHN	BLASE	Autres phénotypes	Total
Néphrologie	26 (9,7 %)	42 (15,7 %)	62 (23,1 %)	128 (47,8 %)	10 (3,7 %)	268 (100 %)
Médecine interne	18 (9,5 %)	49 (25,9 %)	54 (28,6 %)	64 (33,9 %)	4 (2,1 %)	189 (100 %)
Chirurgie A	11 (12,4 %)	31 (34,8 %)	13 (14,6 %)	33 (37,1 %)	1 (1,1 %)	89 (100 %)
Chirurgie B	13 (12,3 %)	30 (28,3 %)	25 (23,6 %)	35 (33 %)	3 (2,8 %)	106 (100 %)
HOM	6 (10,9 %)	18 (32,7 %)	16 (29,1 %)	14 (25,5 %)	1 (1,8 %)	55 (100 %)
Urologie	6 (10,9 %)	12 (21,8 %)	12 (21,8 %)	22 (40 %)	3 (5,5 %)	55 (100 %)
SMIT	6 (7,5 %)	22 (27,5%)	23 (28,7%)	25 (31,3%)	4 (5 %)	80 (100 %)
Réa-urgences	6 (11,5%)	17 (32,7%)	11 (21,2%)	17 (32,7%)	1(1,9 %)	52 (100 %)
Gynécologie	1 (3,8 %)	11 (42,3%)	10 (38,5%)	4 (15,4 %)	0 (0%)	26 (100 %)
Neurologie	3	5	2	7	1	18
Cardiologie	3 (8,1 %)	16 (43,2%)	7 (18,9 %)	11 (29,7%)	0 (0 %)	37 (100 %)
Pneumologie	2	2	3	4	1	12
Rhumatologie	3 (6,1 %)	15 (30,6%)	6 (12,2 %)	25 (51 %)	0 (0 %)	49 (100 %)
Psychiatrie	2	0	1	0	0	3

#### **4.6.5.2 *Klebsiella pneumoniae***

Sur 236 souches de *K. pneumoniae* isolées dans les services de médecine, 128 (54,2 %) ont été productrices de BLASE. Sur 49 souches de *K. pneumoniae* isolées dans les services de chirurgie, 21 (42,9 %) ont produit une BLASE (tableau XL).

**Tableau XL : Répartition des souches de *Klebsiella pneumoniae* en fonction du service et phénotypes.**

	PBN	PHN	BLASE	Total
Néphrologie	29 (28,4 %)	12 (11,8 %)	61 (59,8 %)	102 (100 %)
Médecine interne	20 (47,6 %)	6 (14,3 %)	16 (38,1 %)	42 (100 %)
Chirurgie A	8	1	7	16
Chirurgie B	8	3	4	15
HOM	6	0	13	19
Urologie	4	0	8	12
SMIT	10 (32,3 %)	4 (12,5 %)	18 (56,2 %)	32 (100 %)
Réa-urgences	1	5	4	10
Gynécologie	2	2	2	6
Neurologie	1	0	5	6
Cardiologie	10 (47,6 %)	3 (14,3 %)	8 (38,1 %)	21 (100 %)
Pneumologie	2	2	1	5
Rhumatologie	2	1	6	9
Psychiatrie	2	0	0	0

4.6.5.3 *Klebsiella oxytoca* (tableau XLI)

Tableau XLI : Répartition des souches de *Klebsiella oxytoca* en fonction du service et phénotypes

	PBN	PHN	BLASE	Total
Médecine interne	0	1	1	2
Cardiologie	0	1	1	2
Chirurgie A	0	0	1	1
Chirurgie B	0	1	1	1
Néphrologie	0	1	1	2
Urologie	0	0	2	2
Gynécologie	0	2	0	2
Rhumatologie	0	0	1	1

---

#### 4.6.6 Evolution de la production de $\beta$ -lactamase à spectre élargi

##### 4.6.6.1 *Escherichia coli*

La prévalence des souches d'*E. coli* productrices de BLASE a augmenté de façon régulière de 2006 à 2008 dans les services de néphrologie, de chirurgie B, de gynécologie. Elle a évolué de façon irrégulière dans les services de chirurgie A, d'hématologie-oncologie médicale, d'urologie, des maladies infectieuses et tropicales, de réanimation-urgences, de neurologie, de cardiologie, de pneumologie et de rhumatologie. Elle a été stable de 2006 à 2007, pour augmenter en 2008 en médecine interne (tableau XLII).

**Tableau XLII : Evolution de la production de  $\beta$ -lactamase à spectre élargi par *Escherichia coli* en fonction du service**

	2006 n= 327	2007 n= 356	2008 n= 356
Néphrologie	31 (38,8 %)	44 (49,5 %)	53 (53,5 %)
Médecine interne	19 (32,2 %)	19 (32,2 %)	26 (36,7 %)
Chirurgie A	7 (26,9 %)	15 (48,5 %)	12 (34,4 %)
Chirurgie B	5 (23,8 %)	14 (26,9 %)	16 (48,5 %)
Hématologie-oncologie médicale	5 (45,5 %)	5 (33,3 %)	4 (13,8 %)
Urologie	10 (40 %)	5 (33,3 %)	4 (66,7 %)
Service des maladies infectieuses et tropicales	11 (28,9 %)	14 (48,2 %)	1 (8,3 %)
Réa-urgences	5 (22,7 %)	3 (18,7 %)	9 (64,3 %)
Gynécologie	0 (0 %)	1 (12,5 %)	3 (27,3 %)
Neurologie	3 (75 %)	0 (0 %)	4 (44,4 %)
Cardiologie	4 (25,1 %)	0 (0 %)	5 (31,3 %)
Pneumologie	1 (16,7 %)	0 (0 %)	3 (75 %)
Rhumatologie	4 (40 %)	13 (65 %)	8 (42,1 %)
Psychiatrie	0 (0 %)	0 (0 %)	(0 %)

#### **4.6.6.2 *Klebsiella pneumoniae***

L'examen du tableau XLIII suggère les remarques suivantes :

Il y a eu une diminution progressive de la prévalence des souches de *K. pneumoniae* productrices de BLASE dans le service de néphrologie ;

Il y a eu une augmentation régulière de la prévalence des souches de *K. pneumoniae* productrices de BLASE dans les services de médecine interne, de chirurgie A, d'hématologie-oncologie médicale ;

La prévalence des souches de *K. pneumoniae* productrices de BLASE a évolué de façon irrégulière dans les autres services.

**Tableau XLIII : Evolution de la production de  $\beta$ -lactamase à spectre élargi par *Klebsiella pneumoniae* en fonction du service**

	2006 n = 75	2007 n = 98	2008 n = 123
Néphrologie	13 (68,4 %)	23 (65,7 %)	25 (52,1 %)
Médecine interne	5 (35,7 %)	4 (40 %)	8 (42,1 %)
Chirurgie A	1 (33,3 %)	3 (37,5 %)	3 (60 %)
Chirurgie B	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (33,3 %)
HOM	1 (50 %)	5 (62,5 %)	7 (77,8 %)
Urologie	1 (50 %)	2 (40 %)	5 (100 %)
SMIT	7 (63,4 %)	5 (45,5 %)	7 (70 %)
Réa-urgences	2 (33,3 %)	2 (100 %)	2 (100 %)
Gynécologie	1 (25 %)	0 (0 %)	1 (50 %)
Neurologie	0 (0 %)	1 (50 %)	4 (100 %)
Cardiologie	2 (28,6 %)	2 (22,2 %)	4 (66,7 %)
Pneumologie	1 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Rhumatologie	1(100 %)	1 (100 %)	3 (50 %)
Psychiatrie	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

#### **4.6.6.3 Autres entérobactéries productrices de BLASE**

Une souche de *Proteus mirabilis* dans le service de maladies infectieuses et tropicales en 2006 sur 4 au CHU.

Sur 12 souches de *Proteus mirabilis* isolées, une a produit une BLASE en chirurgie A en 2007.

Sur 12 souches de *Proteus mirabilis* isolées, une a produit une BLASE en médecine interne en 2008.

Sur 19 souches de *Salmonella enterica* isolées, une a produit une BLASE en chirurgie A en 2007.

Sur 5 souches d'*Enterobacter sp* isolées, une a produit une BLASE en néphrologie en 2007.

Sur 49 souches d'*Enterobacter cloacae* isolées, une a produit une BLASE dans le service de réanimation-urgences en 2008.

Sur 27 souches de *Morganella morganii* isolées, 3 ont produit une BLASE en médecine interne, une en néphrologie, une en urologie, une en hématologie-oncologie médicale et une en rhumatologie en 2008.

Sur 7 souches de *Citrobacter freundii* isolées, une a produit une BLASE en chirurgie A en 2008.

Sur 5 souches de *Klebsiella oxytoca* isolées, 2 ont produit une BLASE en néphrologie et une en gynécologie en 2008.

Sur 5 souches de *Citrobacter koseri* isolées, une a produit une BLASE en médecine interne en 2008.

Une souche d'*Enterobacter gergoviae* a produit une BLASE en médecine interne en 2008.

## V. Analyses et discussion

### 5.1. Méthodologie

L'identification des entérobactéries a été faite sur la base de leurs caractères morphologiques et biochimiques (2, 10, 27-29, 38).

L'individualisation des phénotypes de résistance aux  $\beta$ -lactamines a été faite en fonction du comportement des différentes espèces d'entérobactéries à l'amoxicilline, à l'association amoxicilline+acide clavulanique, à la ticarcilline, à la céfalotine, au céfotaxime, à la ceftazidime et à la céfoxitine (53).

L'identification des  $\beta$ -lactamases à spectre élargi a reposé sur la positivité du test de synergie entre l'acide clavulanique et les céphalosporines de troisième génération : le céfotaxime et la ceftazidime (16, 19).

Une étude plus fine de nos entérobactéries productrices de BLASE n'a pas été possible contrairement à celles de DIOMAN (19) qui a travaillé dans le même service que nous, ce qui a limité l'intérêt de notre travail.

### 5.2. Entérobactéries identifiées :

*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Salmonella enterica*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter sakazakii* etc. ont été identifiés (tableau I).

### 5.3. Site de prélèvement :

Les souches d'entérobactéries sont isolées d'urines (63,8%), de pus (15,8%), de selles (8,1%), de prélèvement vaginal, d'hémoculture, d'ascite, de pleurésie, de liquide péritonéal, et de prélèvements divers (tableau II).

### 5.4. Origine des souches :

Sur 2431 souches d'entérobactéries isolées 1675 (78,9%) sont hospitalières et 756 (31,1%) sont extrahospitalières. Les souches hospitalières proviennent des services de néphrologie, de médecine interne, de chirurgie B, de chirurgie A, des maladies infectieuses, d'hématologie- oncologie médicale, d'urologie, de rhumatologie, de cardiologie, de réanimation-urgences, de gynécologie, de neurologie, de pneumologie et de psychiatrie (tableau III).

### 5.5. Sensibilité aux antibiotiques des principales entérobactéries:

La colistine (92,5%), l'amikacine (86,5%) et la céfoxitine (75%) sont les antibiotiques les plus actifs sur l'ensemble des souches d'entérobactéries isolées (tableau IV).

DIOMAN a fait le même constat avec une sensibilité à 90% à la colistine, 90,3% à l'amikacine et 72,5% à la céfoxitine (19).

Nos souches ont été plus sensibles que celles de DIOMAN à l'exception de l'amikacine (19).

Une souche d'*E. Coli* sur deux est sensible à la ceftazidime, au céfotaxime, à la gentamicine, au chloramphénicol (tableau V).

Une souche de *Klebsiella pneumoniae* sur deux est sensible à l'association amoxicilline +acide clavulanique, à la Céfalocone, au céfotaxime, à la ceftazidime, à la gentamicine, à l'acide nalidixique, à la norfloxacine, au chloramphénicol, à la tétracycline (tableau VI).

Une souche d'*Enterobacter sp* sur deux est sensible au céfotaxime, à la ceftazidime, à la gentamicine, à l'acide nalidixique, au chloramphénicol (tableau VII).

Une souche de *Morganella morganii* est sensible au céfotaxime, à la ceftazidime, à la gentamicine (tableau VIII).

*Salmonella enterica* est l'entérobactérie la plus sensible aux antibiotiques (tableau IX).

NIANDOU a fait le même constat **(45)**.

*Proteus mirabilis* est sensible aux antibiotiques, cependant elle a une résistance naturelle aux tétracyclines et aux polymyxines. *Proteus mirabilis* est très résistant au chloramphénicol, aux sulfamides et au triméthoprime (tableau X).

### **5.6. Phénotypes de résistance aux $\beta$ -lactamines :**

La résistance des entérobactéries aux  $\beta$  - lactamines est marquée par la production de pénicillinase de bas niveau (25,4%), de pénicillinase de haut niveau (19,1%) et de  $\beta$  lactamase à spectre élargi (29%).

Les phénotypes céphalosporinase hyperproduite et céphalosporinase constitutive sont rares. Les phénotypes céphalosporinase inductible et surtout céfuroximase sont naturels (tableau XI).

La résistance d'*E. coli* aux  $\beta$ - lactamines est marquée par la synthèse de pénicillinase de bas niveau, de pénicillinase de haut niveau et de  $\beta$ - lactamase à spectre élargi (tableau XII).

Sur l'ensemble des trois ans la production de pénicillinase de bas niveau et de BLASE a augmenté ce qui est similaire aux résultats de NIANDOU qui a rapporté respectivement 11% et 16% **(45)**. Par contre la production de pénicillinase de haut niveau a diminué chez nos souches par rapport à celles de NIANDOU puisqu'il a rapporté 49%.

SOUSSY CJ et coll. ont eu une production de pénicillinase de haut niveau plus faible **(54)**.

*Klebsiella pneumoniae* et *Klebsiella oxytoca* résistent aux  $\beta$ - lactamines par l'élaboration de  $\beta$ - lactamase à spectre élargi surtout (tableau XIII et XIV).

Les *klebsiella* Produisent naturellement une pénicillinase qui leur permet de résister aux aminopénicillines et aux carboxypénicillines **(21, 47)**.

La production de BLASE a légèrement diminué chez *Klebsiella pneumoniae* par rapport aux souches de NIANDOU qui avait 43,3% **(45)** ; même si dans notre cas cela a augmenté de 2006 à 2008.

En France MAIGA a obtenu une production de BLASE moins importante chez *Klebsiella pneumoniae* soit 1,7% ; il en va de même pour JUPEAU VESSIERES et coll. qui ont obtenu 15% **(32, 40)**.

Seulement 5,8% des souches de *Klebsiella pneumoniae* chez KOUNTA ont produit une BLASE (34).

Les souches d'*Enterobacter sp* résistent aux carboxypénicillines par la production d'une pénicillinase d'une part et aux carboxypénicillines comme aux céphalosporines de troisième génération par l'élaboration de céphalosporinase hyperproduite (tableau XV).

Les résultats obtenus dans notre étude sont similaires à ceux de NIANDOU qui a obtenu 47,5% de céphalosporinase hyperproduite, 32,5% céphalosporinase inductible et 12,5% de céphalosporinase+ pénicillinase (45).

MAIGA à l'institut Gustave a obtenu 16,1% d'*Enterobacter* produisant une céphalosporinase hyperproduite(40).

KOUNTA rapporte 97% de production de céphalosporinase inductible (34).

*Proteus mirabilis* résiste aux  $\beta$ - lactamines par la synthèse de pénicillinase ou de  $\beta$ -lactamase à spectre élargi (tableau XVI).

*Morganella morganii* résiste aux  $\beta$ - lactamines par la synthèse d'une céphalosporinase inductible, d'une céphalosporinase hyperproduite, d'une  $\beta$ - lactamase à spectre élargi ou de l'association pénicillinase + céphalosporinase (tableau XVII).

*Salmonella enterica* résiste aux  $\beta$ -lactamines en produisant une pénicillinase de bas ou de haut niveau ou une  $\beta$ -lactamase à spectre élargi (tableau XVIII).

*Citrobacter freundii* résiste aux  $\beta$ - lactamines par la synthèse d'une céphalosporinase inductible, d'une céphalosporinase hyperproduite, d'une  $\beta$ -lactamase à spectre élargi ou de l'association d'une pénicillinase + céphalosporinase (tableau XIX).

Des pénicillinases de bas et de haut niveau, des céphalosporinases, des  $\beta$ - lactamases à spectre élargi et d'autres phénotypes de résistance aux  $\beta$ - lactamines ont été individualisés chez des espèces comme *Serratia marcescens*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter youngae*, *Citrobacter koseri*, *Proteus peneri*, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri* (tableau XX et XXI).

### **5.7. Épidémiologie des entérobactéries productrices de $\beta$ - lactamases à spectre élargi :**

La prévalence des entérobactéries productrices de  $\beta$ - lactamases à spectre élargi est de 26,1% en 2006, 23,1% en 2007, 25,3% en 2008. Ce chiffre est de 29,9% en milieu hospitalier et de 13,5% en milieu extrahospitalier.

On constate une variation irrégulière de la prévalence des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du Point G de 2006 à 2008. DIOMAN a constaté une augmentation de la prévalence des entérobactéries productrices de BLASE (19).

#### **5.7.1. Prévalence en milieu hospitalier :**

La prévalence des souches d'*E. coli* productrices de  $\beta$ - lactamases à spectre élargi est de 28,8% en 2006, 33,5% en 2007 et 33,9% en 2008.

DIOMAN a constaté également une augmentation de la production de BLASE de 2004 à 2006 **(19)**.

La prévalence des souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de  $\beta$ - lactamases à spectre élargi est de 36,9% en 2006, 40,8% en 2007 et 49,1% en 2008.

La production de BLASE a été respectivement de 50% en 2004, 39,2% en 2005 et 40% en 2006 dans l'étude menée par DIOMAN **(19)**.

La prévalence des souches de *Klebsiella oxytoca* productrices de  $\beta$ - lactamases à spectre élargi est de 33% en 2006, 20% en 2007 et 43% en 2008. De 2006 à 2008 nous n'avons isolé que 24 souches de *Klebsiella oxytoca*.

La prévalence des souches d'*Enterobacter cloacae* productrices de  $\beta$ - lactamases à spectre élargi est de 2% en 2008.

Dioman sur 10 souches isolées de *Klebsiella oxytoca* et 10 souches d'*Enterobacter cloacae* a constaté une augmentation de la production de BLASE dans les deux cas de 2004 à 2006 **(19)**.

Des  $\beta$ - lactamases à spectre élargi ont été élaborées par une souche d'*Enterobacter gergoviae*, une souche d'*Enterobacter sp* en 2007, une souche de *Salmonella enterica* en 2007, trois souches de *Proteus mirabilis* en 2006, 2007 et 2008.

En 2006 aucune souche de *Morganella morganii* n'a produit une BLASE. Cependant des souches de *Morganella morganii* ont produit une BLASE à la fréquence de 7% en 2007 et 16% en 2008.

Une souche de *Citrobacter koseri* sur cinq a produit une BLASE en 2008. Sur sept souches de *Citrobacter freundii*, une a produit une BLASE en 2008.

### **5.7.2. Prévalence en milieu extrahospitalier :**

La fréquence de souches d'*E. coli* productrices de BLASE est de 21% en 2006, 16% en 2007 et 12,7% en 2008.

Contrairement à nos résultats DIOMAN constate une augmentation de la production de BLASE chez *E. coli* en milieu extrahospitalier **(19)**.

Les souches de *Klebsiella pneumoniae* ont produit une BLASE à la fréquence de 25,9% en 2006, 19,4% en 2007 et 26,9% en 2008.

Les résultats de DIOMAN sont similaires aux nôtres avec une variation irrégulière chez *Klebsiella pneumoniae* **(19)**.

Une souche de *Klebsiella oxytoca* a produit une BLASE en 2006.

Sur 3 ans Dioman a également relevé une seule souche de *Klebsiella oxytoca* productrice de BLASE **(19)**.

Une souche d'*Enterobacter cloacae* sur 28 a élaboré une BLASE en 2008.

### **5.7.3. Prévalence des entérobactéries productrices de BLASE en fonction de l'origine :**

Les plus grands nombres de souches d'*E. coli* proviennent des services de néphrologie, de médecine interne, de chirurgie B, de chirurgie A, de maladies infectieuses et tropicales, d'urologie, d'hématologie- oncologie médicale et de réanimation-urgences.

C'est également dans ces services que nous avons identifié les plus grandes prévalences de souches productrices de BLASE : néphrologie (47,8%), médecine interne (33,9%), chirurgie B (33%), chirurgie A (37,1%), maladies infectieuses et tropicales (31,3%), urologie (40%), hématologie-oncologie médicale (25,5%), réanimation- urgences (32,7%) (tableau XXXIX).

C'est dans les services de neurologie (50%), de médecine C (36,5%) et de la néphrologie (35%) que DIOMAN a relevé les plus grandes prévalences de production de BLASE chez *E. coli* **(19)**.

Les hautes prévalences de souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLASE sont observées dans les services de néphrologie (59,8%), de médecine interne (38,1%), de maladies infectieuses et tropicales (56,2%) et de cardiologie (38,1%). Ces services ont aussi le plus grand nombre de souches de *Klebsiella pneumoniae* (tableau XL).

Dans les services de cardiologie (80%), de neurologie (62,5%), d'hématologie-oncologie médicale (54,5%) et de néphrologie (54,5%) que DIOMAN a constaté les plus hautes prévalences de BLASE **(19)**.

Des souches de *Klebsiella oxytoca* productrices de BLASE proviennent des services de médecine interne, de cardiologie, de chirurgie A, de chirurgie B, de néphrologie, d'urologie et de rhumatologie (tableau XLI).

Chez DIOMAN ces souches productrices de BLASE provenaient essentiellement des services de la chirurgie A et de la néphrologie **(19)**.

#### **5.7.4 : Evolution de la production de $\beta$ -lactamases à spectre élargi par les entérobactéries :**

Il ya eu une augmentation progressive de la production de BLASE par les souches d'*E. coli* dans les services de néphrologie, de chirurgie B, de gynécologie de 2006 à 2008.

La production de BLASE par les souches d'*E. coli* a évolué de façon irrégulière dans les services de chirurgie A, d'hématologie-oncologie médicale, d'urologie, des maladies infectieuses et tropicales, de réanimation- urgences, de neurologie, de cardiologie, de pneumologie et de rhumatologie.

Stable de 2006 à 2007, elle a augmenté en 2008 en médecine interne (tableau XLII).

Dans le service de néphrologie et des maladies infectieuses la production de BLASE a augmenté de 2004 à 2006 chez *E. coli*. Par contre en chirurgie A et B, en hématologie, en médecine interne, en gynécologie et en urologie elle a été irrégulière **(19)**.

Elle a été stable en réanimation et en neurologie **(19)**.

Stable de 2004 à 2005 en cardiologie A et B et elle a augmenté en 2006 **(19)**.

La synthèse de BLASE par les souches de *Klebsiella pneumoniae* a diminué de façon régulière dans les services de néphrologie, d'hématologie-oncologie médicale et d'urologie de 2006 à 2008.

Elle a augmenté régulièrement dans les services de médecine interne et de chirurgie A. Elle a été irrégulière dans les autres services (tableau XLIII).

DIOMAN a constaté une diminution de la production de BLASE en néphrologie, une augmentation en urologie et en hématologie, elle a été irrégulière dans les autres services chez *Klebsiella pneumoniae* **(19)**.

## **Prévalence des Entérobactéries productrices de BLASE au CHU du Point G de 2006 à 2008.**

---

Des souches de *Proteus mirabilis*, de *Salmonella enterica*, d'*Enterobacter sp*, de *Morganella morganii*, d'*Enterobacter cloacae*, de *Citrobacter freundii*, de *Klebsiella oxytoca*, de *Citrobacter koseri*, d'*Enterobacter gergoviae* productrices de BLASE sont identifiées de façon dispersée dans le temps et l'espace.

Des souches de *Klebsiella oxytoca*, d'*Enterobacter cloacae* et de *Proteus mirabilis* productrices de BLASE ont été observées par DIOMAN (19).

## VI. Conclusion et recommandations:

### 6.1. Conclusion :

En l'espace de 3 ans, 2431 souches d'entérobactéries ont été isolées au laboratoire de biologie médicale et hygiène hospitalière du centre hospitalier universitaire du Point G. Il s'agit de souches hospitalières et de souches extrahospitalières.

Les principales espèces d'entérobactéries isolées ont été *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Salmonella enterica*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella oxytoca*. A côté des principales espèces, des espèces rares ont été identifiées ; ce sont *Citrobacter koseri*, *Citrobacter youngae*, *Cedecea lapagei*, *Citrobacter diversus* et *Pantoea sp.*

Les entérobactéries ont été isolées essentiellement d'urines, de pus, de selles, de prélèvements vaginaux, d'hémocultures et de prélèvements divers.

Les antibiotiques les plus actifs sur les souches ont été la colistine, l'amikacine et la céfoxitine. La résistance des *Proteus*, de *Morganella morganii*, des *Serratia* et des *Providencia* à la colistine n'est pas surprenante puisqu'elle est naturelle. *Citrobacter freundii*, les *Enterobacter* et les *Serratia* ont une résistance naturelle à la céfoxitine, à la céfalotine et à l'amoxicilline puisqu'il s'agit de bactéries productrices de céphalosporinase. Les souches de *Salmonella enterica* et de *Proteus mirabilis* ont été les plus sensibles aux antibiotiques. Des antibiotiques comme l'imipénème et le latamoxef doivent être introduits en thérapeutique au Mali.

Les principaux phénotypes de résistance aux  $\beta$ -lactamines ont été les  $\beta$ -lactamases à spectre élargi, les pénicillinases de bas niveau, les pénicillinases de haut niveau, les céphalosporinases hyperproduites, les céphalosporinases inductibles. D'autres phénotypes de résistance (céphalosporinase + pénicillinase, imperméabilité, céfuroximase) ont été individualisés. Chez les souches d'*Escherichia coli*, les  $\beta$ -lactamases à spectre élargi, les pénicillinases de bas niveau, les pénicillinases de haut niveau, la céphalosporinase constitutive et l'imperméabilité ont été les phénotypes identifiés. Chez les souches de *Klebsiella pneumoniae*, les  $\beta$ -lactamases à spectre élargi ont été aussi produites que la pénicillinase de bas niveau d'origine chromosomique ; l'imperméabilité a été un phénotype rare. Chez les souches de *Klebsiella oxytoca*, les  $\beta$ -lactamases à spectre élargi et les pénicillinases de haut niveau ont été les principaux phénotypes observés. Chez les souches d'*Enterobacter sp* les principaux phénotypes de résistance aux  $\beta$ -lactamines ont été les céphalosporinases hyperproduites, les céphalosporinases inductibles et l'association céphalosporinase + pénicillinase ; les  $\beta$ -lactamases à spectre élargi ont été rares. Chez les souches de *Proteus mirabilis* les  $\beta$ -lactamases à spectre élargi et les pénicillinases de bas et de haut niveau ont été individualisés. Chez les souches de *Morganella morganii* les  $\beta$ -lactamases à spectre élargi et les céphalosporinases ont été identifiées. Chez les souches de

*Salmonella enterica* les pénicillinases de bas et de haut niveau ont été les principaux phénotypes de résistance aux  $\beta$ -lactamines, les  $\beta$ -lactamases à spectre élargi ont été rares. Les souches de *Citrobacter freundii* ont élaboré surtout les céphalosporinases inductible et hyperproduite.

La prévalence des entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi semble stable autour de 25 % durant ces 3 années. Elle a été plus fréquente en milieu hospitalier qu'en milieu extrahospitalier. Chez les souches d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella pneumoniae* la prévalence des souches productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi a augmenté régulièrement de 2006 à 2008 en milieu hospitalier. Elle a évolué de façon irrégulière chez les souches hospitalières de *Klebsiella oxytoca*. Il y a eu une diminution de la prévalence des souches productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi chez *E. coli* en milieu extrahospitalier de 2006 à 2008. Elle a évolué de façon irrégulière chez les souches extrahospitalières de *K. pneumoniae*.

Les services de haute prévalence des entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi ont été la néphrologie, la médecine interne, la chirurgie A, la chirurgie B, l'urologie, les maladies infectieuses et tropicales, l'hématologie-oncologie médicale, la réanimation, les urgences, la cardiologie, la rhumatologie. En définitive les entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi ont été isolées dans la quasi-totalité des services du CHU du Point G. Elles sont très dispersées dans les services et le temps.

Malgré la haute prévalence des entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi au CHU du Point G, une épidémie n'est jamais survenue.

## **6. 2. Recommandations :**

Au terme de notre étude et au regard des résultats obtenus il est impératif de formuler ces quelques recommandations :

### **❖ Aux techniciens de laboratoire :**

- Respecter toujours les bonnes pratiques de laboratoire ;
- Privilégier la solidarité dans le travail.

### **❖ Aux prescripteurs :**

- Eviter de prescrire de façon systématique les céphalosporines de troisième génération qui favorisent la sélection de mutants résistants ;
- Adapter l'antibiothérapie à un antibiogramme dans la mesure du possible ;
- Accentuer les demandes d'analyses bactériologiques pour une meilleure mise en évidence de la production des BLASE dans le temps et dans l'espace.

❖ **A la direction de l' HNPg :**

- Doter le laboratoire de tous les réactifs et consommables nécessaires pour une bonne pratique ;
- Mettre en place un comité de l'antibiogramme pour pallier aux problèmes de rupture incessante de certains antibiotiques tests,
- Mettre un comité local de lutte contre les infections nosocomiales,
- Diffuser au sein du CHU les résultats de cette étude.

❖ **Au ministère de la santé :**

- Mettre en place un comité national de lutte contre les infections nosocomiales ;
- Introduire en thérapeutique des antibiotiques comme l'imipénème, le latamoxef, la céfoxitine ;
- Recruter des praticiens de santé pour le laboratoire.

## **Bibliographie**

**1. Antibiotiques bêta-lactamine.** Rossis(ed) (2004). Australian Medecines Handbook 2004. Adelaide.

Site : [http://fr.wikipedia.org/wiki/antibiobique\\_b%3%AATA.lactamine](http://fr.wikipedia.org/wiki/antibiobique_b%3%AATA.lactamine). Consulté le 16/07/09.

**2. AVRIL JL, DALBERINAT H, DENIS F, MONTEIL H.** Bactériologie clinique, 3<sup>ème</sup> édition. Paris : Ellipses, 2000 ; 602p.

### **3. Bêta-lactamases à spectres élargi (BLSE)**

Site : [www.ottawa.ca/residents/health/support/professionals/outbreak/resources/esbl-fr.html](http://www.ottawa.ca/residents/health/support/professionals/outbreak/resources/esbl-fr.html) . Consulté le 10/04/12.

**4. BRUN – BUISSON C, LEGRAND P, PHILIPPON A, MONTRAVERS F, ANSQUER M and DUVAL J.** Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. Lancet 1987 ; **2** : 302-6.

**5. Cattoir V.** Les nouvelles bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE)

Site : [www.mapar.org/.../les%20nouvelles%20bétalatacmases%20à%20spectre%20étendu%\(BLSE\).PDF](http://www.mapar.org/.../les%20nouvelles%20bétalatacmases%20à%20spectre%20étendu%(BLSE).PDF) . Consulté le 10/04/12.

**6. CHARPENTIER B, LORLEAC'H F D, HARLAY A, HUARD A, RIDOUX L.** Guide du préparateur en pharmacie. Paris : Masson, 1998 ; 1242p ; 813-818.

**7. CISSE MM.** Profil de sensibilité des bactéries à gram négatif aux antibiotiques en milieu hospitalier bamakois : à propos de 964 souches. Thèse Pharm, Bamako, 1991 ; n°7.

### **8. Classification des antibiotiques**

Site : <http://www.anne.decoستر.free.fr/atb/resab.htm>. Consulté le 10/04/12.

**9. COULIBALY F.** Sensibilité des entérobactéries aux bêta-lactamines à l'hôpital national du Point G. Thèse Pharm, Bamako, 1997 ; n°12

### **10. Cours de bactériologie**

Site: [fr.wikipedia.org/wiki/enterobacteriaceae](http://fr.wikipedia.org/wiki/enterobacteriaceae). Consulté le 03/08/09.

**11. COURVALIER P, TRIEU-CUOT P.** Plasmides de résistance aux antibiotiques. In : LE MINOR L et VERON M, eds. Bactériologie médicale. Paris : Flammarion, 1989 ; 317-31.

**12. COURVALIN P et PHILIPPON A.** Mécanismes biochimiques de la résistance bactérienne aux agents antibactériens. In : LE MINOR L et VERON M, eds. Bactériologie médicale. Paris : Flammarion, 1989 ; 332-55.

**13. CREUN Y.** Le problème continu de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Lettre infectiol, 1997 ; **7** : 48 -50.

**14. DEM D.** Activité antibactérienne comparée de deux céphalosporines de troisième génération : cefotaxime, ceftriaxone et une céphalosporine de première génération : céfacétrile. Thèse Pharm, Bamako, 1988 ; n°17.

**15. DEMBELE M.** Etude cyto-bactériologique des infections urinaires à l'institut national de recherche en santé publique Bamako-Mali. Thèse Pharm, Bamako, 2001.

**16. Détection des entérobactéries productrices de Bêta-lactamases à spectre élargi.**

Site : [www.em-consulte.com/article/77640](http://www.em-consulte.com/article/77640). Consulté le 18/06/09.

**17. DIABI L.** Evolution de la résistance aux antibiotiques des souches de *Salmonella* isolées d'hémocultures de 1986 à 1995 dans le CHN- Yalgado Ouédraogo (Burkina Faso). Thèse Pharm, Bamako, 1997.

**18. DIARRA M.** Sensibilité aux antibiotiques des bactéries à gram négatif isolées d'infections urinaires de 1999 à 2001. Thèse Pharm, Bamako, 2002 ; n°3.

**19. DIOMAN SA.** Epidémiologie des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi au CHU du Point G. Thèse Pharm, Bamako, 2008.

**20. DUVAL J.** Classification et mécanisme d'action des agents antimicrobiens. In : LE MINOR L et VERON M, eds. Bactériologie médicale. Paris : Flammarion ; 274-96.

**21. DUVAL J et SOUSSY CJ.** Abrégé d'antibiothérapie. Paris : Masson, 1990 ; 180p.

**22. DUVAL V, MAIGA I, MAIGA A, GUILLARD T, BRASME L, FORTE D et al.** High Prevalence of CT-M-type  $\beta$ -lactamases among Clinical Isolates of *Enterobacteriaceae* in Bamako, Mali. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2009 ; **53** :4957-4958.

**23. Entérobactéries**

Site : [www.anne.decoster.free.fr/bgn/enterob.htm](http://www.anne.decoster.free.fr/bgn/enterob.htm). Consulté le 19/07/09.

**24. Enterobacteries-oboulo.com**

<http://www.oboulo.com/enterobacteries>. Consulté le 17/04/2012.

**25. Evolution récente et caractérisation des entérobactéries productrices de BLSE au CHU de Nice (2005-2007).**

Site : [www.linkinghub.elsevier.com](http://www.linkinghub.elsevier.com). Consulté le 20/06/09.

**26. FASQUELLE R.** Elément de bactériologie médicale. 9<sup>ème</sup> édition. Paris : Flammarion, 1974 ; 269p.

**27. Fauchère JL.** Bactériofiches. Techniques en bactériologie clinique. Paris : Ellipses, 1997 ; 174 p.

**28. FERRON A.** Bactériologie médicale à l'usage des étudiants en médecine ,13<sup>ème</sup> édition 1989, par les professeurs de bactériologie médicale. Edition C & R.

**29. GASTINEL P.** Famille enterobacteriaceae. In : Fasquelle R, Névoit A, Christol D, Demanche R et Nicolle P, eds. Précis de bactériologie médicale. Paris : Masson, 1957 ; 394-458.

**30. JARLIER V.** Entérobactéries et bêta-lactamines. In : COURVALINP, GOLDSTEIN F, PHILIPPON A et SIROT J, eds. L'antibiogramme. Paris : MPC- videom, 1985 ; 87-99.

**31. JOLY B.** Systématique et méthode de diagnostic. In : REYNAUD A, eds. Entérobactérie. Paris : EM inter, 2005 ; 4-89.

**32. JUPEAU-VESSIERES AM et SCAVIZZI MB.** Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses, 1994.

**33. KEITA AA.** Résistance aux antibiotiques des bactéries isolées chez les malades en consultation externe au service de bactériologie de l'institut national de recherche en santé publique. Thèse Pharm, Bamako, 1999 ; n°27.

**34. KOUNTA LA.** Sensibilité et évolution de la résistance des entérobactéries aux antibiotiques à Bamako. Thèse Pharm, Bamako, 2000 ; n°5.

### **35. La prévalence \_ définition**

Site : <http://fr.wikipedia.org/wiki/prq.c3%A9valence>. Consulté le 03/08/09.

**36. LECLERC H, MOSSEL DAA.** Microbiologie le tube digestif l'eau et les aliments. Entérobactéries. Paris : Doin, 1989 ; 530p.

### **37. LEGRAND P, BRUN-BUISSON C, SOUSSY CJ, BESBES M et DUVAL J.**

Épidémie hospitalière à entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi : Rôle de la colonisation digestive. Med Mal Infect 1989 ; **19** (hors série) : 45-51.

### **38. LE MINOR L, SANSONETTI P, RICHARD C, GRIMONT F, MOLLARD H, BERCOURER H et al.**

Entérobactéries. In : LE MINOR L et VERON M, eds. Bactériologie médicale. Paris : Flammarion, 1989 ; 390-472.

### **39. Les Antibiotiques**

[http://fr.encyclopedia.msn.com/encyclopedia\\_761577894\\_3/antibibiques.html](http://fr.encyclopedia.msn.com/encyclopedia_761577894_3/antibibiques.html). Consulté le 02/08/ 09.

- 40. MAIGA II.** Epidémiologie des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi à l'institut GUSTAVE Roussy. Mémoire diplôme interuniversitaire de spécialisation en biologie médicale. Paris ; 1992.
- 41. MARMONIER A.** Recherche d'enzymes inactivant les  $\beta$ -lactamines. In : Carbonnelle B, Denis F, Marmonnier A, Pinon G, Vargues R, eds. Bactériologie médicale : techniques usuelles. Paris : Simep, 1987 ; 261-4.
- 42. MOULIN M, COQUEREL M.** Pharmacologie-2002-840 pages. L'historique la découverte de la pénicilline.  
Site : [www.books.google.com/books?isbn=2294003861](http://www.books.google.com/books?isbn=2294003861). Consulté le 25/07/09.
- 43. MOUSTAPHA-SISSOKO T.** Infections urinaires à Bamako : aspects épidémiologiques, bactériologiques et cliniques. Thèse Pharm, Bamako, 2006 ; n°49.
- 44. NAUCIEL C, VILDE JL.** Bactériologie médicale. 2<sup>ème</sup> édition. Paris : Masson, 2005 ; 257p.
- 45. NIANDOU MT.** Sensibilité et évolution de la résistance des entérobactéries aux antibiotiques. Thèse Pharm, Bamako, 2005 ; n°79.
- 46. PHILIPPON A.** Cours de bactériologie générale : entérobactérie.  
Site : [www.microbe.edu.org/etudiant/entero.html](http://www.microbe.edu.org/etudiant/entero.html). Consulté le 19/06/09.
- 47. PHILIPPON A, ARLET G et LAGRANGE P-** Bêta-lactamase à spectre élargi. Rev Prat 1993 ;  
**43** : 2387-95
- 48. PHILIPPON A, ARLET G et SCHLEMMER B.** Bêta-lactamines (I) et (II). Encycl Med Chir, Maladies Infectieuses, 1993.
- 49. PHILIPPON A. Bêta-lactamines, pénicillines et céphalosporines.** Extrait de « les médicaments » 3<sup>ème</sup> édition\_ avec mise à jour septembre 2008 par PHILIPPON Alain.  
Site : <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/output/paroi02-2.php>. Consulté le 19/06/09.
- 50. PINON G, COLLOC ML et PARVERY F.** Les entérobactéries (*Yersinia pestis* exclu) In : Carbonnelle B, DENIS F, MARMONIER A, PINON G et VARGUES R, eds. Bactériologie médicale : techniques usuelles. Paris : Simep, 1988 ; 121-135.
- 51. PRISCA ZCIN.** Evaluation de la sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées des infections urinaires au laboratoire de bactériologie du centre national hospitalier universitaire Hubert Koutou Maga de Cotonou. Thèse Pharm, 2005 ; n°11.
- 52. Resistance aux beta-lactamines, chapitre7-Escherichia coli**  
<http://www.chups.jussieu.fr/polyps/bacterio/resistlacta/poly.chp.7.html> du 27/12/03  
Consulté le 20/06/09.

**53. SOMBORO JMA.** Nature et sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées au laboratoire de biologie médicale du centre national d'appui à la lutte contre la maladie en 2002. Thèse Pharm, Bamako, 2004 ; n°28.

**54. SOUSSY CJ, CARVALLO JD, CHARDON H, CHIDIAC C, CHOUTET P, COURVALIN P, al.** Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie: communiqué 2006, **49** : 9-13.

**55. TIMBINE LG.** Etude bactériologique des infections nosocomiales dans les services de chirurgie (chirurgie générale, gynécologie, traumatologie, urologie et d'urgence réanimation) à l'hôpital Gabriel Touré. Thèse Pharm, Bamako, 1997.

**56. TOURE FB.** Etude cyto-bactériologique des infections urinaires à Bamako de 1984 à 1988 (à propos 24595 prélèvements). Thèse Pharm, Bamako, 1988.

**57. TRAORE SA.** Evolution de la résistance des bactéries aux antibiotiques au Mali de 1980 à 1988. Thèse Pharm, Bamako, 1988 ; n°30.

## **Fiche signalétique**

**Nom :** SAYE

**Prénom :** Tenoussé

**E mail :** tenousa2004@yahoo.fr

**Titre de la thèse :** Prévalence des entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi au CHU du Point G de 2006 à 2008.

**Année :** 2011-2012

**Ville de soutenance :** Bamako

**Pays d'origine :** Mali

**Lieu de dépôt de la thèse :** Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto- Stomatologie.

**Secteur d'intérêt :** Bactériologie.

### **Résumé :**

Le but de notre travail était d'étudier la prévalence des entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi au CHU du Point G de 2006 à 2008.

L'isolement des souches a été faite sur la gélose de Drigalski. L'identification des souches a été faite par le test urée/indole et la galerie API 20<sup>E</sup>. Le test de synergie entre l'acide clavulanique et les céphalosporines de troisième génération (céfotaxime et ceftazidime) a permis d'identifier les entérobactéries productrices de BLASE.

En l'espace de 3 ans, 2431 souches d'entérobactéries ont été isolées au CHU du Point G : il s'agit de 1675 (68,9 %) souches hospitalières et de 756 (31,1 %) souches extrahospitalières. En milieu hospitalier, les espèces productrices de BLASE ont été *Escherichia coli* (32,3 %), *Klebsiella pneumoniae* (43,4 %), *Klebsiella oxytoca* (33 %), *Morganella morganii* (13,8 %), *Proteus mirabilis* (7,3 %), *Citrobacter freundii* (6 %), *Citrobacter koseri* (20 %), *Salmonella enterica* (2 %), *Enterobacter sp* (1,8 %) et *Citrobacter youngae* 1 cas. En milieu extrahospitalière, *Escherichia coli* (16,1 %), *Klebsiella pneumoniae* (24,5 %), *Klebsiella oxytoca* (16,7 %) et *Enterobacter cloacae* (1,6 %) ont été les espèces productrices de BLASE. Les antibiotiques les plus actifs ont été la colistine (92,5 %), l'amikacine (86,5 %) et la céfoxitine (75 %). Les espèces productrices de BLASE ont été très dispersées dans le temps et les services. Les plus hautes prévalences ont été observées dans les services de néphrologie et de médecine interne pour *E. coli* et *K. pneumoniae*. La prévalence des entérobactéries productrices de BLASE a été plus élevée en milieu hospitalier qu'en milieu extrahospitalier ( $p < 10^{-6}$ ). Les principaux phénotypes de résistance aux  $\beta$ -lactamines ont été les  $\beta$ -lactamases à

## **Prévalence des Entérobactéries productrices de BLASE au CHU du Point G de 2006 à 2008.**

---

spectre élargi (29 %), les pénicillinases de bas niveau (25,4 %), les pénicillinases de haut niveau (19,1 %) et les céphalosporinases hyperproduites (5,4 %).

Une épidémie d'entérobactéries productrices de BLASE n'est pas survenue au CHU du Point G. Cependant il y a une haute prévalence des entérobactéries productrices de BLASE.

**Mots-clés** : Entérobactérie,  $\beta$ -lactamase à spectre élargi, CHU du Point G.

## **Summary**

The goal of our work was to study the prevalence of *Enterobacteriaceae* producers of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) to the CHU of Point G from 2006 to 2008.

The isolation of the species has been done on the gelose of Drigalski. The identification of the species has been done by the test of urea/indole and the gallery API 20<sup>E</sup>. The test of synergy between clavulanic acid and the cephalosporins of the third generation (cefotaxim and ceftazidim) has permitted to identify the *Enterobacteriaceae* producers of ESBL.

In the space of 3 years, 2431 species of *Enterobacteriaceae* have been isolated to the CHU of Point G: it's about 1675 (68.9%) hospitable species and of 756 (31.1%) extra hospitable species. In the hospitable middle, the species producing of ESBL have been *Escherichia coli* (32.3%), *Klebsiella pneumoniae* (43.4%), *Klebsiella oxytoca* (33%), *Morganella morganii* (13.8%), *Proteus mirabilis* (7.3%), *Citrobacter freundii* (6%), *Citrobacter koseri* (20%), *Salmonella enterica* (2%), *Enterobacter sp* (1.8%) and *Citrobacter youngae* 1 case. In the extra hospitable middle *Escherichia coli* (16.1%), *Klebsiella pneumoniae* (24.5%), *Klebsiella oxytoca* (16.7%) and *Enterobacter cloacae* (1.6%) have been the species producers of ESBL. The antibiotics the most active have been the Colistin (92.5%), the Amikacin (86.5%) and the Cefoxitin (75%). The species producers of ESBL have been very scattered in the time and in the services. The highest prevalence has been observed in the services of nephrology and the intern medical for *E. coli* and *K. pneumoniae*. The prevalence of the *Enterobacteriaceae* producers of ESBL has been more high in hospitable middle than extra hospitable middle ( $p < 10^{-6}$ ). The main phenotypes of resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics have been the extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (29%), the penicillinases of lower level (25.4%), the penicillinases of high level (19.1%) and the cephalosporinases hyper products (5.4%).

An epidemic of *Enterobacteriaceae* producers of ESBL isn't occurred to CHU of Point G. however, there is a high prevalence of *Enterobacteriaceae* producers of ESBL.

**Main-words:** *Enterobacteriaceae*, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, CHU of Point G.

## *SERMENT DE GALIEN*

*Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*

*D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*En aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

*Je le jure*