

MINISTRE DES ENSEIGNEMENTS
SECONDAIRE, SUPERIEUR ET DE
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple - Un But - Une Foi

=====□=====



UNIVERSITE DE BAMAKO

Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie



Année Universitaire 2007-2008

Thèse N° /...../

***EPIDEMIOLOGIE DES ENTEROBACTERIES
PRODUCTRICES DE BETA-LACTAMASES A
SPECTRE ELARGI AU CHU DU POINT G***

THESE DE PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 21 Novembre 2008

Devant

La Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Par Mlle Sira Alice DIOMAN

**Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(DIPLOME D'ETAT)**

Jury

Président :

Professeur Drissa DIALLO

Jury :

Professeur Saharé FONGORO

Professeur Benoît Yaranga KOUMARE

Directeur de thèse :

Professeur Ibrahim Izetiégouma MAÏGA

Dédicaces

A mon père Douba Norbert Dioma et

A ma mère Dia Rose Cissé

Ce travail est le fruit de vos longues années de patience et de sacrifice.

Vos bénédictions de tous les jours m'ont guidé et soutenu tout au long de mes études.

Votre souci d'amour, du travail bienfait et d'une famille unie restera perceptible en moi. Puisse Dieu le père m'aider à vous satisfaire d'avantage par ce modeste travail.

A mon papa Seyan Keïta

Pour tes conseils et ton soutien tout au long de mes études. Ce travail est aussi le tien.

A Koué Emile Dioma

Tu m'as accueilli à bras ouvert et m'a soutenu tout au long de mes études. Les mots me manquent pour tout ce que tu as fait pour moi. Tu es le meilleur des maris et des grands-pères. Ce travail est le tien.

A mon grand frère (Komo Bruno)

Ton soutien ne m'a jamais fait défaut. Tu m'as une fois dit : seul le travail rend l'homme indépendant, cette phrase m'a toujours donné le courage pour ne pas baisser les bras. Ce travail est le tien. Que nous restions unis par la grâce de Dieu.

A mes petit(e)s frères et sœurs (Kalo Charly, Kiry Chantal, Diane, Marie Madeleine, Kalé Saturnin, Pascal, Lazare Seyba, Inès)

Votre soutien ne m'a jamais fait défaut. Ce travail est aussi le votre. Que nous restions unis par la grâce de DIEU.

A mon chéri Ibourahima Keïta

J'aimerais inventer un mot assez fort pour que tu n'aies jamais de doute à ce que je ressens pour toi, je n'en trouve aucun à la hauteur de mes sentiments, même je t'aime, tous ces mots restent petits. Prends ce travail comme le tien.

A ma princesse et douce bébé (Mariette Aminata Keïta) :

Prends ce travail comme le tien. Merci pour la joie et le sourire que tu me donnes tous les jours. Que Dieu te donne longue vie ma chérie et te guide.

A mes grands-parents décédés : particulièrement à Doda Dembélé, pour tes conseils, ton affection et tes bénédictions. Paix à vos âmes.

Remerciements

A Dieu le Tout Puissant

Seigneur, je te dis merci de tout mon cœur,
Je te chante devant les dieux.
Je me mets à genoux devant ton temple Saint,
Je te dis merci pour ton amour et ta fidélité.
Oui, tu as tenu tes promesses au-delà de ce que
nous attendions de toi.
Quand je t'ai appelé, tu m'as répondu,
Tu m'as rempli de courage et de force.

<<*La gloire du Seigneur est grande*>>

A mon père Douba Norbert Dioma et

A ma mère Dia Rose Cissé

Merci de m'avoir mise à l'école et de me soutenir jusqu'à la fin. Que Dieu vous accorde longue vie.

A mon chéri Ibourahima Keïta

Pour ta patience, ta compréhension. Tu es et seras toujours là au fond de mon cœur. Que la grâce de Dieu nous accompagne et nous guide tous les jours.

A mes grands pères Koué Emile et Kiry Augustin Dioma

A toutes les familles Dioma et Cissé à Boura.

A Dramane Dao : Pour tout les moments durs et faciles passés ensemble du lycée à aujourd'hui, c'est ça être ami et que nous restions toujours unis par cette amitié.

A Dr Amadou dit Balobo Kaya, Dr Drissa Bamadjo, Dr Nouhoum Sacko, Feu Yacouba Hassane et Feu Sidiki Diakité : Pour votre amitié et pour les moments passés ensemble. Je ne les oublierai jamais. Bonne carrière à vous trois et reposez en paix vous deux.

A mon Bo Mamadou Traoré (Agent comptable du CERFITEX à Ségou) : Merci pour ton amitié, tes conseils et ton soutien.

A ma petite sœur chérie Aminata Nènè Konipo et toute sa famille: Merci pour ta présence. Que DIEU te garde et te guide toute ta vie.

A Moussa Bolly : Merci de tout cœur pour tout ce que tu as fait pour moi. Tu es un fils bien qui a pris soin de moi (ta maman).

A Dr Nianwalou Dara dit Jacob et toute sa famille : Merci pour ton amitié, ta patience et ton écoute durant toutes ces années. D'après les gens tu seras toujours mon chéri et personne ne pourra nous séparer si DIEU le veut. Restons toujours unis par la prière et l'amitié.

A Yamoudou Keïta ,Cheick Mansour Tangara, Moribo Coulibaly, l'abbé Ernest Dénou, l'abbé Jean Baptiste Kyéré, l'abbé Christophe Zongo, Fifi Mariette Zongo : Pour vos conseils, vos prières, vos encouragements et votre soutien

A mes cousins et cousines

Particulièrement à Marie Thérèse Sangaré, merci pour tout.

A mes tontons et tantes :

Pour votre soutien et vos bénédictions.

A mes neveux et nièces : Pour votre affection

A mes voisins et amis : Particulièrement à la famille de **Salif Diabaté au Point G, Sekou; Yacouba dit Lagaré; Keita; N'fa; Madou**, pour vos encouragements et votre sympathie.

A Dr Korotimi Alida Dakouo : Merci pour tous tes conseils et ton aide. Que Dieu te bénisse et te garde toute ta vie.

A toute la promotion Drissa Diallo de la FMPOS :

Je vous souhaite un bon parcours professionnel. Restons unis par l'esprit du travail bien fait.

A mes cadet (Wury, Salif, Abel, Bangoro, Oyaga, Madou, Germaine dite Ara) : Merci, pour votre compagnie de tous les jours. La route est longue et dure, mais pas impossible. Que Dieu vous assiste tout au long

A toute la communauté catholique du Point G.

A tout SEREFO surtout à Dr Traoré Brehima et sa femme ***Wassa Traoré*** : Pour votre soutien et vos encouragements.

A mes collègues internes (Dr Balkissa, Dr Louma, Dr Kadi, Dr Youssouf, Ina, Dalla), du laboratoire de biologie de l'hôpital du point G : Pour les moments passés ensemble.

A Kanda K, Mariko I, Abdramane Ould S, Dialla S, Moussa T (tous Interne) : Pour vos encouragements et conseils. Vous êtes les meilleurs maris.

A la grande famille RASERE.

A notre association MESACOBS.

Au personnel du laboratoire, particulièrement à mon fils **Seydou Sangaré**, pour son soutien.

Au corps professoral de la FMPOS

Pour votre encadrement et conseils.

A tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

Je souhaite prompt rétablissement à tous les malades où qu'ils se trouvent, couchés ou debout.

A notre maître et président du jury
Pr. Drissa DIALLO

- ✓ Maître de conférence agrégé en pharmacognosie.
- ✓ Chef de service du département de médecine traditionnelle (DMT).
- ✓ Premier assesseur à la FMPOS.

Honorable maître, nous nous réjouissons de vous avoir comme président pour ce travail malgré vos multiples occupations.

Permettez nous de vous remercier pour ce grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury.

Nous apprécions à sa juste valeur vos qualités humaines, pédagogiques et scientifiques.

Votre dévouement pour l'amélioration de la qualité du travail bien fait et vos recherches nous ont permis d'apprendre beaucoup de chose.

Veillez accepter nos sentiments de plus grand respect et de notre profonde reconnaissance.

A notre maître et juge
Pr. Saharé FONGORO

- ✓ Maître de conférences en néphrologie à la FMPOS.
- ✓ Chevalier de l'ordre national du mérite de la santé.

Cher maître, nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury malgré vos multiples occupations.

Nous avons été marqué par votre simplicité, votre entières disponibilité, votre détermination pour le travail bien fait, vos qualités professionnelles font de vous un maître éminent.

Recevez ici cher maître, l'expression de nos sentiments de profonde gratitude.

A notre maître et juge
Professeur Benoît Yaranga KOUMARE

- ✓ Maître de conférence agrégé en chimie analytique à la FMPOS.
- ✓ Expert en analyse et contrôle de qualité des médicaments.
- ✓ Spécialiste en pharmacologie moléculaire.
- ✓ Chef de service de la pharmacie hospitalière du CHU du Point G

Cher maître, c'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail malgré vos multiples tâches. Durant toutes ces années médicales, nous avons pu bénéficier de vos enseignements de qualités et conseils.

Recevez ici cher maître, l'expression de nos sentiments de profonde gratitude.

A notre maître et directeur de thèse
Pr Ibrahima Izétiégouma MAIGA

- ✓ Maître de conférences de bactériologie virologie.
- ✓ Chef de service du laboratoire de biologie médical du CHU du Point G.

Cher maître, nous avons été très sensible en vous confiant ce travail. Nous apprécions beaucoup votre esprit d'organisation du travail bien fait et votre simplicité derrière la quelle se cache un cœur généreux et courtois. Votre profond respect de la personne humaine et votre dynamisme nous ont toujours fasciné.

Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

Liste des abréviations

ADN = Acide DésoxyriboNucléique
ADH = Arginine dihydrolase
API 20 E = Appareil Pour Identification de 20 Entérobactéries
BLASE = Bêta-lactamases à spectre élargi
CHU = Centre hospitalier universitaire
CIT = Citrate de Simmons
ECBU = Etude cyto bactériologique des urines
E. cloacae = *Enterobacter cloacae*
E. coli = *Escherichia coli*
FMPOS = Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie
Gel = Gélatinase
HGT = Hôpital Gabriel Touré
H₂S = Dihydrosulfure
K. pneumoniae = *Klebsiella pneumoniae*
K. oxytoca = *Klebsiella oxytoca*
LDC = Lysine Decarboxylase
LCR = Liquide céphalo-rachidien
NIT = Réduction des nitrates en nitrite
ODC = Ornithine Decarboxylase
OX = Oxydase
PCR = Polymerase Chain Reaction
P. vulgaris = *Proteus vulgaris*
SHV = Sulfudhryl variable
TDA = Tryptophane Desaminase
TEM = 3 premières lettre d'un malade hospitalisé à Them en 1965.
URE = Uréase
VP = Voges Proskauer

Sommaire

I. Introduction.....	1
II. Généralités.....	2
II.1. Entérobactéries.....	2
1.1 Définition.....	2
1.2 Morphologie.....	2
1.3 Culture.....	2
1.4 Pouvoir pathogène.....	2
1.5 Résistances aux antibiotiques.....	3
II.2. BLASE.....	4
2.1. Définition.....	4
2.2. Type de BLASE.....	5
2.3. Facteurs de risque.....	6
2.4 Test de synergie.....	6
III. Méthodologie.....	8
1. Lieu d'étude.....	8
2. Période d'étude.....	8
3. Type d'étude.....	8
4. Echantillonnage.....	8
4.1. Critères d'inclusion.....	8
4.2. Critères de non inclusion.....	8
5. Isolement des entérobactéries.....	8
6. Identification des entérobactéries.....	8
7. Etude de la sensibilité aux antibiotiques des entérobactéries.....	10
8. Identification des BLASE.....	12
9. Analyse statistique des données.....	12
IV. Résultats.....	13
V. Commentaires et discussions.....	44
VI. Conclusion et recommandations.....	47
Références bibliographiques.....	4
Résumé.....	51

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

I. INTRODUCTION

Depuis le début des années 60, nous assistons à une augmentation du nombre de bactéries résistantes aux antibiotiques, surtout en milieu hospitalier et à l'émergence de nouvelles résistances. Il s'agit d'un problème de santé publique extrêmement préoccupant (3, 31-33), qui affecte de nombreux pays, bien que la fréquence des souches résistantes soit différente d'un pays à l'autre (31).

A la faveur de l'introduction des céphalosporines de troisième génération en thérapeutique, les entérobactéries sont devenues multirésistantes par la production d'enzymes : céphalosporinase hyperproduite, β -lactamase à spectre élargi (22).

Les β -lactamases à spectre élargi (BLASE) sont des enzymes à médiation plasmidique qui inactivent les aminopénicillines, les carboxypénicillines, les uréidopénicillines, les céphalosporines de première et troisième générations. Elles n'inactivent pas les carbapénèmes, le latamoxef et les céphamycines (céfoxitine) (3, 22, 29, 30, 34). Les monobactames sont inconstamment actifs sur les entérobactéries productrices de BLASE (3, 22, 29, 30, 34).

Les BLASE, d'abord identifiées en Allemagne, sont individualisées dans tous les continents (24). Elles sont à l'origine d'épidémies d'infections hospitalières en France (22). Elles sont individualisées chez plusieurs espèces d'entérobactéries : *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella enterica*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis* (3, 22, 29, 30, 34).

Certaines BLASE dérivent des pénicillinases de type TEM ou de SHV (3, 20, 29, 30), d'autres de l'enzyme chromosomique de *Klebsiella oxytoca* (CTX-M-1, MEN-1) de *Kluyvera ascorbata* (BLASE de type CTX-M) (4, 22).

Des épisodes d'épidémies d'infections à entérobactéries productrices de BLASE ont été signalées au CHU du Point G (17)

Aucune étude n'a été consacrée aux entérobactéries productrices de BLASE au Mali.

Les objectifs de notre étude étaient :

Objectif général :

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

Objectifs spécifiques :

- Etudier l'épidémie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du Point G ;
- Identifier les espèces d'entérobactéries productrices de BLASE au CHU du Point G ;
- Caractériser les différents types de BLASE.

II. GENERALITES

2.1. Les entérobactéries : (2, 3, 14, 15, 20, 23, 30-34)

2.1.1. Définition :

Le nom d'entérobactéries a été donné parce que ces bactéries sont en général des hôtes normaux ou pathologiques, suivant les espèces microbiennes, du tube digestif de l'homme et des animaux.

Elles semblent plus spécifiquement adaptées à l'homme ou l'animal. Certaines sont responsables d'infections humaines parfois sévères (fièvre typhoïde, dysentérie bacillaire, peste, etc...), d'autres pourtant prolifèrent en abondance dans l'environnement (sol, eau). Elles participent aux grands cycles de dégradation des matières organiques ou sont étroitement associées aux plantes chez lesquelles elles peuvent déterminer des altérations nuisibles dans les domaines agro-alimentaires (nécroses, dégénérescence ou ramollissement tissulaire, pourriture molle, etc...).

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 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 en laboratoire : *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella* et *Yersinia* sont les entérobactéries les plus souvent retrouvées.

2.1.4.1. *Escherichia coli* :

C'est un germe très courant. Son habitat est le colon humain où il est le plus abondant anaérobie facultatif, alors que sa survie est extrêmement difficile dans l'environnement.

E. coli cause principalement des infections du tractus digestif, la plus connue étant la **diarrhée du voyageur**, en raison de la contamination de l'eau ou des aliments par la flore fécale des malades ou des porteurs.

Il est également le genre préférentiel des infections urinaires. L'incidence de ces infections est plus marquée chez les personnes de sexe féminin en milieu extrahospitalier en raison notamment 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.

E. coli est aussi à l'origine d'infections pulmonaires chez les personnes gravement malades, ces patients étant souvent colonisés au niveau des voies respiratoires supérieures.

E. coli peut coloniser 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.

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

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 court. 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 **pneumo bacille 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*, *K. 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 antibiotique, et peut être à l'origine d'infections urinaires de pneumonies, ainsi que d'infection 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.

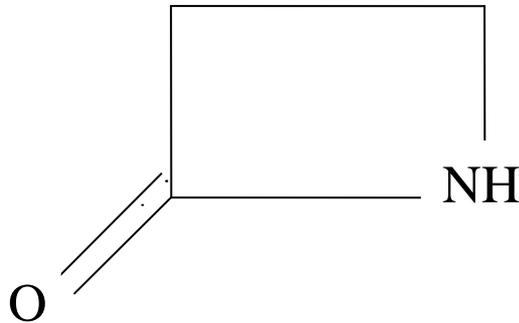
Ce sont des pathogènes occasionnels.

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

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

2.1.5. Résistances aux antibiotiques :

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



Cycle bêta-lactame

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

2.1.5.1. 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**.

2.1.5.2. 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.

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

2.2. Bêta-lactamases à spectre élargi (BLASE) : (3, 6, 9, 10, 13, 18, 21, 22, 26, 29-35, 37).

2.2.1. Définition :

Les BLASE sont des enzymes qui inactivent les bêta-lactamines : aminopénicillines, carboxypénicillines, uréidopénicillines, céphalosporines de 1^{ière}, 2^{ième} et 3^{ème} générations, monobactams (aztréonam).

En revanche, elles n'inactivent pas les céphamycines (céfoxitine, céfotétan,...), le latamoxef et les carbapénèmes (imipénème) (**fig. 1**)

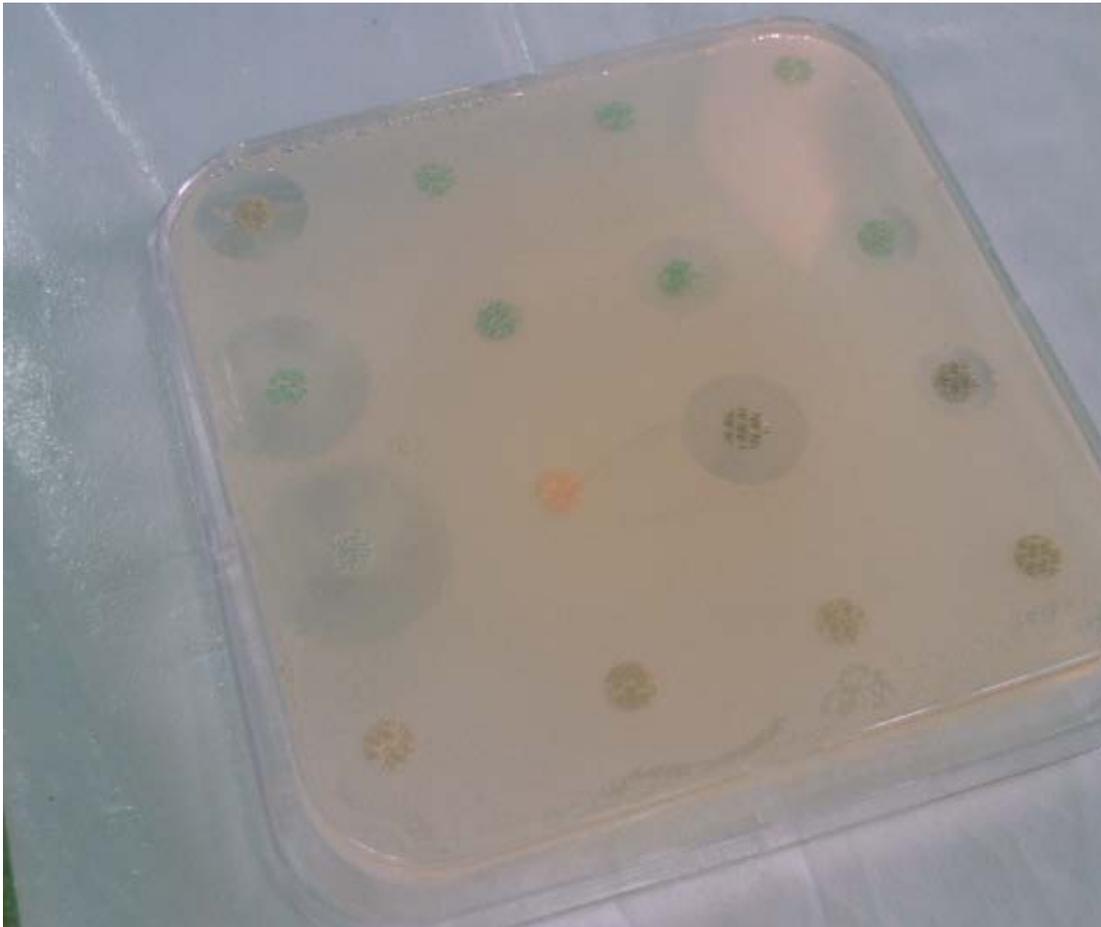


Figure N°1 : Antibiogramme d'une BLASE

Ces enzymes confèrent une résistance à une vaste gamme de bêta-lactamines.

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

L'inactivation enzymatique (perte de l'activité antibiotique) survient lors de **l'ouverture du cycle bêta-lactame** (structure de base des bêta-lactamines retrouvée dans tous les sous groupes).

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

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

2.2.2. Les différents types de β -lactamases à spectre élargi :

Actuellement trois groupes de BLASE sont décrits : ce sont les TEM, les SHV et les CTX-M. Plus de 90 enzymes TEM sont identifiées : il y a des pénicillinases (TEM-1 et TEM-2), des BLASE pour la plupart (TEM-12, TEM-7, TEM-10, TEM-54 ...) et des TEM résistants aux inhibiteurs de β -lactamase (TEM-30, TEM-74).

Les enzymes dérivant de SHV-1 sont moins nombreuses : il s'agit d'une vingtaine.

Les CTX-M sont au nombre de 15 : CTX-1 à CTX-M-15.

2.2.3. 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^{ème} 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'autre terme, 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.

2.2.4. 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 Mueller-Hinton.

Après une nuit 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

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

pour une céphalosporine de 3^{ème} 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>>. (Fig. 2).

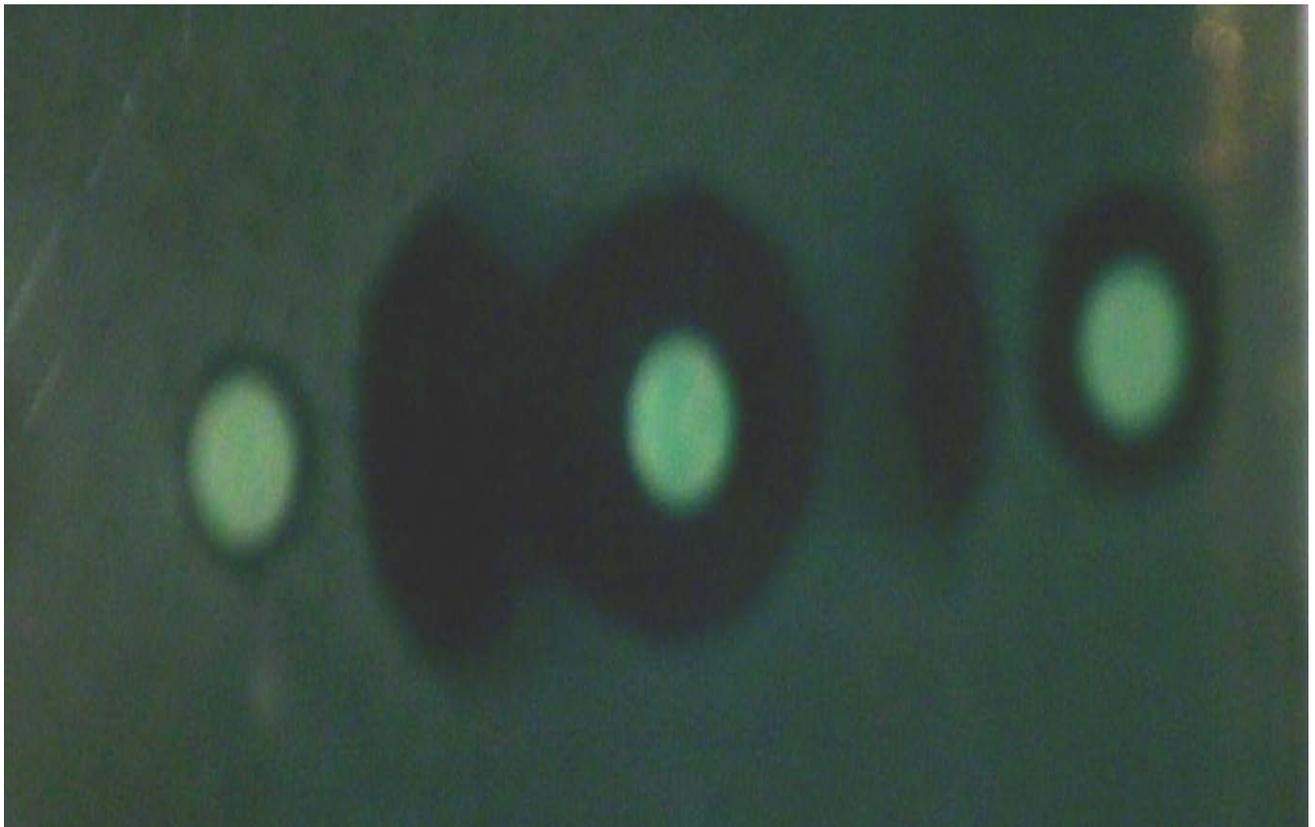


Figure N°2 : Image caractéristique de synergie d'action en <<bouchon de champagne>>

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^{ème} génération et l'association amoxicilline + acide clavulanique est pratiqué depuis juillet 1992.

3.2. Période d'étude :

Notre étude a été menée du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2006.

3.3. Type d'étude

Notre étude a été rétrospective et prospective.

3.4. Echantillonnage :

Notre échantillonnage a été exhaustif : il s'agit 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 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.

3.5. Isolement des entérobactéries :

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

3.6. Identification :

L'identification des entérobactéries a été faite à l'aide de la galerie d'identification API 20 E (BioMérieux).

Principe de la galerie API 20 E :

La galerie API 20 E comporte 20 micro tubes contenant des substrats sous forme déshydratée.

Les tests sont 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.

-1 barrette de fermeture,

-1 notice technique.

Pour utiliser API 20 E, il faut en outre disposer de :

- suspension *medium*, 5 ml,
- Kits réactifs (réactif de Kovac, NIT 1 + NIT 2, VP 1 + VP 2, TDA),

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

- Réactif Zn (Poudre de zinc),
- Huile de paraffine,
- Pipettes,
- Catalogue analytique API 20 E,
- 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 à 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.
- Inscrire 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 moins 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

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

+ Inoculum de la galerie

-Remplir 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, H₂S 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.

+ Lecture de la galerie

-Après 18-24 heures à 35-37° C, la lecture de la galerie est réalisée en se référant au tableau de lecture.

-Noter sur la fiche de résultats toutes les 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 des 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

-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 critiques des CMI en mg/l et des mesures des diamètres d'inhibition au moyen de courbes de correspondance.

Techniques

. Milieu de culture

C'est la gélose de Mueller-Hinton. L'épaisseur de la gélose doit être strictement 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.

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

. 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 surplus d'inoculum est versé et la boîte de Pétri égouttée est mise à sécher pendant 15 min à l'étuve.

.Application des disques

Les disques d'antibiotiques en cartouches sont disponibles. Après 15 min de séchage, les disques choisis sont posés 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 déposé 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 à coulisse. Le diamètre des zones d'inhibition est interprété en 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 U) 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 triméthoprime (5 µg)

3.8 Identification des BLASE

L'identification des BLASE a été faite par PCR au laboratoire de Bactériologie, virologie et hygiène (Service du Pr De CHAMPS) du centre hospitalier régional de Reims en France.

3.9 Analyse statistique des données

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

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

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

IV Résultats :

4.1 Résultats globaux

Nous avons isolé 1807 souches d'entérobactéries au laboratoire de biologie médicale et hygiène hospitalière de 2004 à 2006.

4.1.1 Répartition des entérobactéries en fonction de l'origine (tableau I)

Tableau I : Répartition de 1807 entérobactéries isolées d'infections en fonction de l'origine des malades

<i>Origine</i>	<i>Effectif</i>	<i>Fréquence</i>
Néphrologie	212	11,7 %
Médecine C	131	7,3 %
Maladies infectieuses	120	6,6 %
Médecine D	105	5,8 %
Néphrologie annexe	104	5,8 %
Urologie	98	5,4 %
Chirurgie B	78	4,3 %
Chirurgie A	74	4,1 %
Hématologie oncologie	66	3,7 %
Urgences	59	3,3 %
Gynécologie	47	2,6 %
Cardiologie B	35	1,9 %
Neurologie	31	1,7 %
Pneumologie	27	1,5 %
Cardiologie A	25	1,4 %
Rhumatologie	16	0,9 %
Réanimation	10	0,6 %
Chirurgie II	9	0,5 %
Psychiatrie	7	0,4 %
Neurologie annexe	5	0,3 %
Chirurgie I	4	0,2 %
Médecine interne	3	0,2 %
H.G.T	1	0,1 %
Externe	464	25,7 %
Non précisés	76	4,2 %
Total	1807	100 %

4.1.2 Répartition des entérobactéries en fonction de l'espèce (tableau II)

Tableau II : Répartition de 1807 souches d'entérobactéries en fonction de l'espèce

Espèce	Effectif	Fréquence
<i>Escherichia coli</i>	1134	62,8 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	322	17,8 %
<i>Enterobacter cloacae</i>	97	5,4 %
<i>Proteus mirabilis</i>	55	3,0 %
<i>Salmonella enterica</i>	46	2,6 %
<i>Proteus vulgaris</i>	42	2,3 %
<i>Klebsiella oxytoca</i>	40	2,2 %
<i>Enterobacter sp.</i>	26	1,4 %
<i>Morganella morganii</i>	18	1,0 %
<i>Enterobacter sakazakii</i>	6	0,3 %
<i>Serratia marscencens</i>	5	0,3 %
<i>Enterobacter agglomerans</i>	5	0,3 %
<i>Hafnia alvei</i>	5	0,3 %
<i>Enterobacter aerogenes</i>	4	0,2 %
<i>Proteus peneri</i>	1	0,1 %
<i>Cedecea lapagei</i>	1	0,1 %
Total	1807	100 %

4.1.3 Répartition des entérobactéries en fonction du prélèvement

Nos souches ont été isolées d'urines, de pus, de selles, de prélèvement vaginal, d'hémoculture et d'autres prélèvements (tableau III).

Tableau III : Répartition en fonction de la nature du prélèvement

Nature du prélèvement	Effectif	Fréquence
Urines	1164	64,4 %
Pus	304	16,8 %
Selles	96	5,3 %
Prélèvement vaginal	89	4,9 %
Hémoculture	80	4,4 %
Autres liquides d'épanchement	30	1,7 %
Liquide pleural	25	1,4 %
Cathéter	9	0,5 %
Liquide ascite	8	0,4 %
LCR	2	0,1 %
Total	1807	100 %

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

4.2 Prévalence des entérobactéries productrices de BLASE :

4.2.1 Prévalence des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du Point G de 2004 à 2006.

La prévalence des entérobactéries productrices de BLASE est rapportée au tableau IV.

Tableau IV : Répartition des 425 souches d'entérobactéries productrices de BLASE en fonction de l'année.

Année	Entérobactéries productrices de BLASE	Entérobactéries non productrices de BLASE	Total
2004	71 (20,3 %)	278 (79,7 %)	349 (100 %)
2005	143 (21,3 %)	528 (78,7 %)	671 (100 %)
2006	211 (26,8 %)	576 (73,2 %)	787 (100 %)
<i>Total</i>	425 (23,5 %)	1382 (76,5 %)	1807 (100 %)

4.2.2 Prévalence des entérobactéries productrices de BLASE en fonction de l'origine

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

Tableau V : Répartition des entérobactéries productrices de BLASE en milieu hospitalier et extrahospitalier.

Origine	Entérobactéries productrices de BLASE	Entérobactéries non productrices de BLASE	Total
hospitalière	335 (26,4 %)	932 (73,6 %)	1267 (100 %)
communautaire	75 (16,2 %)	389 (83,8 %)	464 (100 %)
Non précisée	15 (20 %)	61 (80 %)	76 (100 %)
<i>Total</i>	425 (23,5 %)	1382 (76,5 %)	1807 (100 %)

$$\chi^2 = 19,84 ; \text{d.d.l.} = 1 ; p = 0,000\ 0084$$

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

4. 2 .3 . Prévalence des entérobactéries productrices de BLASE en fonction de l'espèce et du service

La prévalence des entérobactéries productrices de BLASE est indiquée aux tableaux VI, VII, VIII, IX, X et XI.

Tableau VI : Répartition de 1134 souches d'*Escherichia coli* en fonction de la production de BLASE et du service

Origine	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
Néphrologie	45 (35 %)	83 (65 %)	128 (100 %)
Médecine C	27(36,5%)	47(63,5%)	74(100%)
Maladies infectieuses	20 (23 %)	67 (77 %)	87 (100 %)
Néphrologie annexe	17(32%)	36(68%)	53(100 %)
Médecine D	16 (24 %)	51 (76 %)	67 (100 %)
Urologie	14 (22,6 %)	48 (77,4 %)	62 (100 %)
Urgences	12 (31 %)	27 (69 %)	39 (100 %)
Hématologie oncologie	11 (32,4 %)	23 (67,6 %)	34 (100 %)
Chirurgie B (pavillon Dolo)	9 (17 %)	45 (83 %)	54 (100 %)
Chirurgie A (pavillon Tidiani)	7 (15 %)	40 (85 %)	47 (100 %)
Neurologie	7 (50 %)	7 (50 %)	14 (100 %)
Rhumatologie	4 (20 %)	6 (60 %)	10 (100 %)
Neurologie annexe	3	0	3
Gynécologie	3 (10 %)	27 (90 %)	30 (100 %)
Cardiologie A	3 (17,6 %)	14 (82,4 %)	17 (100 %)
Chirurgie II	2	3	5
Pneumologie	2 (22,2 %)	7 (77,8 %)	9 (100 %)
Réanimation	2 (25 %)	6 (75 %)	8 (100 %)
Cardiologie B	1 (6,3 %)	15 (93,7 %)	16 (100 %)
Chirurgie I	0	2	2
Psychiatrie	0	4	4
Externe	52 (16,5 %)	263 (83,5 %)	315 (100 %)
Non précisés	9 (16 %)	47 (84 %)	56 (100 %)
Total	266 (23,5 %)	868 (76,5 %)	1134 (100 %)

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

Tableau VII : Répartition de 322 souches de *Klebsiella pneumoniae* en fonction de la production de BLASE et du service.

<i>Origine</i>	<i>Souches productrices de BLASE</i>	<i>Souches non productrices de BLASE</i>	Total
Néphrologie	21 (40,4 %)	31 (59,6 %)	52 (100 %)
Médecine C	12 (44,4 %)	15 (55,6 %)	27 (100 %)
Néphrologie annexe	12 (54,5 %)	10 (45,5 %)	22 (100 %)
Urologie	8 (53,3 %)	7 (46,7 %)	15 (100 %)
Médecine D	7 (41,2 %)	10 (58,8 %)	17 (100 %)
Hématologie oncologie	6 (54,5 %)	5 (45,5 %)	11 (100 %)
Maladies infectieuses	5 (33,3 %)	10 (66,7 %)	15 (100 %)
Neurologie	5 (62,5 %)	3 (37,5 %)	8 (100 %)
Chirurgie B	4 (44,4 %)	5 (55,6 %)	9 (100 %)
Cardiologie A	4 (80 %)	1 (20 %)	5 (100 %)
Urgences	3 (23 %)	10 (77 %)	13 (100 %)
Pneumologie	3 (33,3 %)	6 (66,7 %)	9 (100 %)
Chirurgie II	2	0	2
Rhumatologie	2	0	2
Gynécologie	2 (22 %)	7 (78 %)	9 (100 %)
Chirurgie A	2 (40 %)	3 (60 %)	5 (100 %)
Neurologie annexe	1	1	2
Réanimation	1	0	1
Cardiologie B	1 (11 %)	8 (89 %)	9 (100 %)
Psychiatrie	0	3	3
Externe	18 (25 %)	55 (75 %)	73 (100 %)
Non précisés	6 (46 %)	7 (54 %)	13 (100 %)
Total	125 (39 %)	197 (61 %)	322 (100 %)

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

Tableau VIII : Répartition de 40 souches de *Klebsiella oxytoca* en fonction de la production de BLASE et du service.

<i>Origine</i>	<i>Souches productrices de BLASE</i>	<i>Souches non productrices de BLASE</i>	Total
Néphrologie annexe	2	1	3
Chirurgie A	2	5	7
Néphrologie	1	2	3
Chirurgie B	1	1	2
Médecine C	1	1	2
Médecine D	1	1	2
Urologie	1	3	4
Hématologie oncologie	1	3	4
Urgences	0	1	1
Gynécologie	0	3	3
Cardiologie A	0	1	1
Cardiologie B	0	2	2
Externe	2	6	8
Total	12 (30 %)	28 (70 %)	40 (100 %)

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

Tableau IX : Répartition de 106 souches d'*Enterobacter cloacae* en fonction de la production de BLASE et du service.

<i>Origine</i>	<i>Souches productrices de BLASE</i>	<i>Souches non productrices de BLASE</i>	Total
Néphrologie annexe	4 (25 %)	10 (75 %)	14 (100 %)
Néphrologie	3 (25 %)	14 (75 %)	17 (100 %)
Chirurgie A	1	3	4
Chirurgie I	1	0	1
Médecine D	1	3	4
Neurologie	1	3	4
Neurologie annexe	1	1	2
Rhumatologie	1	0	1
HGT	1	0	1
Chirurgie II	0	1	1
Médecine C	0	9	9
Maladies infectieuses	0	6	6
Urologie	0	4	4
Hématologie oncologie	0	4	4
Réanimation	0	0	0
Pneumologie	0	3	3
Urgences	0	2	2
Chirurgie B	0	5	5
Cardiologie A	0	1	1
Cardiologie B	0	4	4
Gynécologie	0	2	2
Externe	3 (11,5 %)	29 (88,5 %)	32 (100 %)
Non précisés	0	3	3
Total	17 (15,5 %)	106 (84,5 %)	123 (100 %)

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

Tableau X : Répartition de 55 souches de *Proteus mirabilis* en fonction de la production de BLASE et du service.

<i>Origine</i>	<i>Souches productrices de BLASE</i>	<i>Souches non productrices de BLASE</i>	Total
Chirurgie B	1	3	4
Chirurgie A	1	5	6
Néphrologie	0	1	1
Néphrologie annexe	0	5	5
Médecine C	0	8	8
Médecine D	0	3	3
Maladies infectieuses	0	3	3
Neurologie	0	1	1
Urologie	0	7	7
Hématologie oncologie	0	1	1
Pneumologie	0	1	1
Gynécologie	0	1	1
Cardiologie B	0	1	1
Externe	0	11	11
Non précisés	0	2	2
Total	2 (3,6 %)	53 (96,4 %)	55 (100 %)

4.2.4. Prévalence annuelle en fonction de l'espèce et du service

4.2.4.1 Prévalence des entérobactéries productrices de BLASE en 2004

Les services de néphrologie (31 %) et de médecine interne (21 %) ont eu le plus grand nombre d'entérobactéries productrices de BLASE (tableau XI).

Tableau XI : Répartition des 71 entérobactéries productrices de BLASE en fonction de l'espèce et du service en 2004

Origine	<i>E.coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>K. oxytoca</i>	Total
Néphrologie	6	6	0	0	1	13
Néphrologie annexe	5	2	2	0	0	9
Chirurgie B	4	0	0	1	0	5
Médecine C	4	8	0	0	0	12
Urgences	2	1	0	0	0	3
Médecine D	2	1	0	0	0	3
Maladies infectieuses	2	0	0	0	0	2
Chirurgie A	1	0	0	0	1	2
Chirurgie II	1	0	0	0	0	1
Neurologie annexe	1	0	0	0	0	1
Hématologie oncologie	1	0	0	0	0	1
Réanimation	1	0	0	0	0	1
Neurologie	0	2	0	0	0	2
Urologie	0	1	0	0	0	1
Pneumologie	0	0	0	1	0	1
Externe	6	7	0	0	0	13
Non précisés	1	0	0	0	0	1
Total	39	26	2	2	2	71

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

4.2.4.2 Prévalence des entérobactéries productrices de BLASE en 2005

Les services de néphrologie (24,5 %), de médecine interne (15,4 %) et d'urologie (7,7 %) ont eu les plus hautes prévalences (tableau XII).

Tableau XII : Répartition des 143 entérobactéries productrices de BLASE en fonction de l'espèce et du service en 2005

Origine	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>K. oxytoca</i>	Total
Néphrologie	18	8	1	0	0	27
Médecine C	8	4	0	0	0	12
Urologie	8	3	0	0	0	11
Maladies infectieuses	7	0	0	0	0	7
Médecine D	6	2	1	0	1	10
Urgences	3	1	0	0	0	4
Gynécologie	3	0	0	0	0	3
Chirurgie B	2	1	0	0	1	4
Neurologie annexe	2	1	1	0	0	4
Néphrologie annexe	1	7	0	0	0	8
Chirurgie A	1	1	1	1	0	4
Neurologie	1	2	1	0	0	4
Hématologie oncologie	1	4	0	0	0	5
Réanimation	1	0	0	0	0	1
Pneumologie	1	2	0	0	0	3
Chirurgie II	0	1	0	0	0	1
Chirurgie I	0	0	1	0	0	1
Cardiologie A	0	2	0	0	0	2
Cardiologie B	0	1	0	0	0	1
HGT	0	0	1	0	0	1
Externe	20	3	1	0	1	25
Non précisés	3	2	0	0	0	5
Total	86	45	8	1	3	143

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

4.2.4.3 Prévalence des entérobactéries productrices de BLASE en 2006

Les services de néphrologie (22,7 %), de médecine interne (13,3 %), des maladies infectieuses (7,6 %), d'hématologie (6,2 %) et d'urologie (5,2 %) ont eu les plus hautes prévalences (tableau XIII).

Tableau XIII : Répartition des 209 entérobactéries productrices de BLASE en fonction de l'espèce et du service en 2006

Origine	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. oxytoca</i>	Total
Néphrologie	21	7	2	0	30
Médecine C	15	0	0	1	16
Néphrologie annexe	11	3	2	2	18
Maladies infectieuses	11	5	0	0	16
Hématologie oncologie	9	2	0	1	12
Médecine D	8	4	0	0	12
Urgences	7	1	0	0	8
Neurologie	6	1	0	0	8
Urologie	6	4	0	1	11
Chirurgie A	5	1	0	1	7
Rhumatologie	4	2	1	0	7
Chirurgie B	3	3	0	0	6
Cardiologie A	3	2	0	0	5
Chirurgie II	1	1	0	0	2
Pneumologie	1	1	0	0	2
Cardiologie B	1	0	0	0	1
Réanimation	0	1	0	0	1
Gynécologie	0	2	0	0	2
Externe	26	8	2	1	37
Non précisés	5	4	0	0	9
Total	142	52	7	7	209

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

4.2.4.4 Prévalence des entérobactéries productrices de BLASE en fonction du service en 2004 (Tableaux XIV à XVIII)

4.2.4.4.1 *Escherichia coli*

Tableau XIV : Répartition de 206 souches d'*Escherichia coli* en fonction de la production de BLASE et du service en 2004

Origine	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
Néphrologie	6 (26 %)	17 (74 %)	23 (100 %)
Néphrologie annexe	5 (25 %)	15 (75 %)	20 (100 %)
Médecine C	4 (33 %)	8 (67 %)	12 (100 %)
Chirurgie B	4 (44,4 %)	5 (55,6 %)	9 (100 %)
Maladies infectieuses	2 (12,5 %)	14 (87,5 %)	16 (100 %)
Médecine D	2 (18 %)	9 (82 %)	11 (100 %)
Urgences	2 (25 %)	6 (75 %)	8 (100 %)
Chirurgie II	1	0	1
Neurologie annexe	1	0	1
Réanimation	1	0	1
Chirurgie A	1 (11 %)	8 (89 %)	9 (100 %)
Hématologie oncologie	1 (14 %)	6 (86 %)	7 (100 %)
Neurologie	0	2	2
Cardiologie A	0	4	4
Cardiologie B	0	4	4
Pneumologie	0	1	1
Gynécologie	0	8	8
Externe	6 (12 %)	44 (88 %)	50 (100 %)
Non précisés	1 (7,7 %)	12 (92,3 %)	13 (100 %)
Total	37 (18 %)	169 (82 %)	206 (100 %)

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

4.2.4.4.2 *Klebsiella pneumoniae*

Tableau XV : Répartition de 56 souches de *Klebsiella pneumoniae* en fonction de la production de BLASE et du service en 2004

Origine	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
Médecine C	8 (100 %)	0	8 (100 %)
Néphrologie	6 (46 %)	7 (54 %)	13 (100 %)
Neurologie	2	1	3 (100 %)
Néphrologie annexe	2 (40 %)	3 (60%)	5 (100 %)
Urgences	1	2	3
Urologie	1	0	1
Médecine D	1 (25 %)	3 (75 %)	4 (100 %)
Cardiologie A	0	1	1
Chirurgie B	0	1	1
Hématologie oncologie	0	1	1
Gynécologie	0	1	1
Externe	7 (50 %)	7 (50 %)	14 (100 %)
Non précisés	0	1	1
Total	28 (50 %)	28 (50 %)	56 (100 %)

4.2.4.4.3 *Klebsiella oxytoca*

Tableau XVI : Répartition de 12 souches de *Klebsiella oxytoca* en fonction de la production de BLASE et du service en 2004

Origine	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
Néphrologie	1	0	1
Chirurgie A	1	2	3
Hématologie oncologie	0	3	3
Néphrologie annexe	0	1	1
Médecine D	0	1	1
Externe	0	2	2
Non précisés	0	1	1
Total	2 (17 %)	10 (83 %)	12 (100 %)

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

4.2.4.4.4 *Enterobacter cloacae*

Tableau XVII : Répartition de 20 souches d'*Enterobacter cloacae* en fonction de la production de BLASE et du service en 2004

<i>Origine</i>	<i>Souches productrices de BLASE</i>	<i>Souches non productrices de BLASE</i>	Total
Néphrologie annexe	2(50%)	2(50%)	4(100%)
Néphrologie	0	4	4
Chirurgie B	0	1	1
Pneumologie	0	1	1
Médecine C	0	2	2
Urologie	0	2	2
Cardiologie B	0	1	1
Externe	0	9	9
Total	2 (10 %)	18 (90 %)	20 (100 %)

4.2.4.4.5 *Proteus mirabilis*

Tableau XVIII : Répartition de 34 souches de *Proteus mirabilis* en fonction de la production de BLASE et du service en 2004

<i>Origine</i>	<i>Souches productrices de BLASE</i>	<i>Souches non productrices de BLASE</i>	Total
Chirurgie B	1	1	2
Pneumologie	1	1	2
Néphrologie	0	1	1
Néphrologie annexe	0	3	3
Urgences	0	1	1
Chirurgie A	0	2	2
Neurologie	0	1	1
Réanimation	0	1	1
Urologie	0	5	5
Gynécologie	0	1	1
Médecine C	0	4	4
Médecine D	0	5	5
Externe	0	5	5
Non précisés	0	1	1
Total	2 (6 %)	32 (94 %)	34 (100 %)

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

4.2.4.5 Prévalence des entérobactéries productrices de BLASE en fonction du service en 2005 (tableaux XIX à XXIII)

4.2.4.5.1 *Escherichia coli*

Tableau XIX : Répartition de 437 souches d'*Escherichia coli* en fonction de la production de BLASE et du service en 2005

<i>Origine</i>	<i>Souches productrices de BLASE</i>	<i>Souches non productrices de BLASE</i>	Total
Néphrologie	18 (35 %)	33 (65 %)	51 (100 %)
Médecine C	8 (27 %)	22 (73 %)	30 (100 %)
Urologie	8 (35 %)	23 (74 %)	31 (100 %)
Maladies infectieuses	7 (22 %)	25 (78 %)	32 (100 %)
Médecine D	6 (24 %)	19 (76 %)	25 (100 %)
Gynécologie	3 (13 %)	12 (87 %)	15 (100 %)
Urgences	3 (25 %)	9 (75 %)	12 (100 %)
Neurologie annexe	2	0	2
Chirurgie B	2 (9 %)	21 (91 %)	23 (100 %)
Neurologie	1	4	5
Réanimation	1	3	4
Pneumologie	1	2	3
Hématologie oncologie	1 (7 %)	13 (93 %)	14 (100 %)
Chirurgie A	1 (8 %)	12 (92 %)	13 (100 %)
Néphrologie annexe	1 (11 %)	8 (89 %)	9 (100 %)
Chirurgie II	0	1	1
Chirurgie I	0	2	2
Cardiologie A	0	3	3
Cardiologie B	0	6	6
Externe	20 (15,4 %)	110 (84,6 %)	130 (100 %)
Non précisés	3 (11,5 %)	23 (88,5 %)	26 (100 %)
Total	86 (20 %)	351 (80 %)	437 (100 %)

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

4.2.4.5.2 *Klebsiella pneumoniae*

Tableau XX : Répartition de 128 souches de *Klebsiella pneumoniae* en fonction de la production de BLASE et du service en 2005

<i>Origine</i>	<i>Souches productrices de BLASE</i>	<i>Souches non productrices de BLASE</i>	Total
Néphrologie	8 (42 %)	11 (58 %)	19 (100 %)
Néphrologie annexe	7 (70 %)	3 (30 %)	10 (100 %)
Médecine C	4 (18 %)	18 (82 %)	22 (100 %)
Hématologie oncologie	4 (57 %)	3 (43 %)	7 (100 %)
Urologie	3 (33 %)	6 (67 %)	9 (100 %)
Neurologie	2	1	3
Pneumologie	2	2	4
Cardiologie A	2	0	2 (100 %)
Médecine D	2 (40 %)	3 (60 %)	5 (100 %)
Urgences	1	1	2
Chirurgie A	1	0	1
Chirurgie II	1	0	1
Neurologie annexe	1	1	2
Cardiologie B	1	2 (67 %)	3
Chirurgie B	1 (20 %)	4 (80 %)	5 (100 %)
Maladies infectieuses	0	4	4
Gynécologie	0	2	2
Externe	3 (14 %)	18 (86 %)	21 (100 %)
Non précisés	2 (33 %)	4 (67 %)	6 (100 %)
Total	45 (35 %)	83 (65 %)	128 (100 %)

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

4.2.4.5.3 *Klebsiella oxytoca*

Tableau XXI : Répartition de 9 souches de *Klebsiella oxytoca* en fonction de la production de BLASE et du service en 2005

Origine	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
Chirurgie B	1 (100%)	0	1 (100 %)
Médecine D	1(100%)	0	1 (100 %)
Urgences	0	1	1
Chirurgie A	0	3	3
Cardiologie B	0	1	1
Externe	1 (50%)	1 (50 %)	2 (100 %)
Total	3 (33 %)	6 (67 %)	9 (100 %)

4.2.4.5.4 *Enterobacter cloacae*

Tableau XXII : Répartition de 48 souches d'*Enterobacter cloacae* en fonction de la production de BLASE et du service en 2005

Origine	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
Chirurgie A	1	1	2
Chirurgie II	1	0	1
Médecine D	1	0	1
Neurologie	1	2	3
Neurologie annexe	1	0	1
HGT	1	0	1
Néphrologie	1 (17 %)	5 (83 %)	6 (100 %)
Néphrologie ann.	0	2	2
Urgences	0	1	1
Chirurgie B	0	1	1
Médecine C	0	4	4
Maladie infectieuse	0	3	3
Urologie	0	3	3
Hématologie oncologie	0	1	1
Pneumologie	0	1	1
Gynécologie	0	2	2
Cardiologie A	0	1	1
Cardiologie B	0	1	1
Externe	1 (9 %)	10 (91 %)	11 (100 %)
Non précisés	0	2	2
Total	8 (17 %)	40 (83 %)	48 (100 %)

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

4.2.4.5.5 *Proteus mirabilis*

Tableau XXIII : Répartition de 33 souches de *Proteus mirabilis* en fonction de la production de BLASE et du service en 2005

Origine	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
Chirurgie A	1 (50 %)	1 (50 %)	2 (100 %)
Néphrologie	0	1	1
Néphrologie annexe	0	2	2
Chirurgie B	0	3	3
Médecine C	0	3	3
Maladie infectieuse	0	3	3
Neurologie	0	1	1
Urologie	0	2	2
Hématologie oncologie	0	2	2
Pneumologie	0	1	1
Cardiologie B	0	2	2
Externe	0	9	9
Non précisés	0	2	2
Total	1 (3 %)	32 (97 %)	33 (100 %)

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

4.2.4.6 Prévalence des entérobactéries productrices de BLASE en fonction du service en 2006 (tableaux XXIV à XXVIII)

4.2.4.6.1 *Escherichia coli*

Tableau XXIV : Répartition de 490 souches d'*Escherichia coli* en fonction de la production de BLASE et du service en 2006

Origine	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
Néphrologie	21 (39 %)	33 (61 %)	54 (100 %)
Médecine C	15 (47 %)	17 (53 %)	32 (100 %)
Maladies infectieuses	11 (28 %)	28 (72 %)	39 (100 %)
Néphrologie annexe	11 (46 %)	13 (54 %)	24 (100 %)
Hématologie oncologie.	9 (64 %)	5 (36 %)	14 (100 %)
Médecine D	8 (26 %)	23 (74 %)	31 (100 %)
Urgences	7 (37 %)	12 (63 %)	19 (100 %)
Neurologie annexe	6	1	7
Urologie	6 (25 %)	18 (75 %)	24 (100 %)
Chirurgie A	5 (20 %)	20 (80 %)	25 (100 %)
Rhumatologie	4 (17,4 %)	19 (82,6 %)	23 (100 %)
Chirurgie B	3 (14 %)	19 (86 %)	22 (100 %)
Cardiologie A	3 (30 %)	7 (70 %)	10 (100 %)
Chirurgie II	1	3	4
Pneumologie	1	4	5
Cardiologie B	1 (17 %)	5 (83 %)	6 (100 %)
Gynécologie	0	6	6
Réanimation	0	3	3
Psychiatrie	0	3	3
Externe	26 (19 %)	109 (81 %)	135 (100 %)
Non précisés	5 (29,4 %)	12 (70,6 %)	17 (100 %)
Total	142 (29 %)	348 (71 %)	490 (100 %)

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

4.2.4.6.2 *Klebsiella pneumoniae*

Tableau XXV : Répartition de 148 souches de *Klebsiella pneumoniae* en fonction de la production de BLASE et du service en 2006

Origine	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
Néphrologie	7 (35 %)	13 (65 %)	20 (100 %)
Maladies infectieuses	5 (45,5 %)	6(54,5 %)	11 (100 %)
Urologie	4	1 (20 %)	5
Médecine D	4 (50 %)	4 (50 %)	8 (100 %)
Chirurgie B	3	0	3
Néphrologie annexe	3 (43 %)	4 (57 %)	7 (100 %)
Hématologie oncologie	2	1	3
Cardiologie A	2	0	2
Rhumatologie	2	0	2
Gynécologie	2 (33 %)	4 (67 %)	6 (100 %)
Chirurgie A	1	3 (75 %)	4
Chirurgie II	1	0	1
Neurologie	1	1	2
Réanimation	1	0	1
Pneumologie	1	4	5
Urgences	1 (12,5 %)	7 (87,5 %)	8 (100 %)
Médecine C	0	9	9
Cardiologie B	0	6	6
Psychiatrie	0	1	1
Externe	8 (21 %)	30 (79 %)	38 (100 %)
Non précisés	4	2	6
Total	52 (35 %)	96 (65 %)	148 (100 %)

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

4.2.4.6.3 *Klebsiella oxytoca*

Tableau XXVI : Répartition de 20 souches de *Klebsiella oxytoca* en fonction de la production de BLASE et du service en 2006

Origine	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
Néphrologie annexe	2	0	2
Chirurgie A	1	0	1
Médecine C	1	1	2
Urologie	1	3	4
Hématologie oncologie	1	0	1
Gynécologie	0	3	3
Cardiologie A	0	1	1
Cardiologie B	0	1	1
Chirurgie B	0	1	1
Externe	1	3	4
Total	7 (35 %)	13 (65 %)	20 (100 %)

4.2.4.6.4 *Enterobacter cloacae*

Tableau XXVII : Répartition de 55 souches d'*Enterobacter cloacae* en fonction de la production de BLASE et du service en 2006

Origine	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
Néphrologie	2 (28,6 %)	5 (71,4 %)	7 (100 %)
Néphrologie annexe	2 (25 %)	6 (75 %)	8 (100 %)
Rhumatologie	1	0	1
Urgences	0	1	1
Chirurgie B	0	3	3
Chirurgie A	0	2	2
Chirurgie I	0	1	1
Médecine C	0	3	3
Médecine D	0	3	3
Maladie infectieuse	0	3	3
Hématologie oncologie	0	3	3
Pneumologie	0	1	1
Cardiologie B	0	2	2
Externe	2 (12,5 %)	14 (87,5 %)	16 (100 %)
Non précisés	0	1	1
Total	7 (13 %)	48 (87 %)	55 (100 %)

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

4.2.4.6.5 *Proteus mirabilis*

Tableau XXVIII : Répartition de 31 souches de *Proteus mirabilis* en fonction de la production de BLASE et du service en 2006

Origine	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
Chirurgie A	1	3	4
Hématologie oncologie	1	1	2
Néphrologie	0	2	2
Néphrologie annexe	0	1	1
Chirurgie B	0	1	1
Chirurgie I	0	1	1
Médecine C	0	3	3
Médecine D	0	3	3
Maladie infectieuse	0	1	1
Neurologie annexe	0	1	1
Urologie	0	3	3
Pneumologie	0	1	1
Rhumatologie	0	2	2
Externe	0	6	6
Total	2 (6,5 %)	29 (93,5 %)	31 (100 %)

4.2.4.7 Prévalence des entérobactéries productrices de BLASE en milieu hospitalier (tableaux XXIX à XXXII)

4.2.4.7.1 *Escherichia coli*

Tableau XXIX : Répartition des souches d'*Escherichia coli* productrices de BLASE en milieu hospitalier.

Année	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
2004	31 (20 %)	125 (80 %)	156 (100 %)
2005	66 (21,5 %)	241 (78,5 %)	307 (100 %)
2006	116 (32,7 %)	239 (67,3 %)	355 (100 %)
Total	213 (26 %)	605 (74 %)	818 (100 %)

$\chi^2 = 14,49$; dd l = 1 ; p = 0,00071

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

4.2.4.7.2 *Klebsiella pneumoniae*

Tableau XXX : Répartition des souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLASE en milieu hospitalier.

Année	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
2004	21 (50 %)	21 (50 %)	42 (100 %)
2005	42 (39,2 %)	65 (60,8 %)	107 (100 %)
2006	44 (40 %)	66 (60 %)	110 (100 %)
Total	65 (42,8 %)	87 (57,2 %)	152 (100 %)

$\chi^2 = 1,57$; dd l = 1 ; p = 0,45

4.2.4.7.3 *Klebsiella oxytoca*

Tableau XXXI : Répartition des souches de *Klebsiella oxytoca* productrices de BLASE en milieu hospitalier.

Année	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
2004	2 (20 %)	8 (80 %)	10 (100 %)
2005	2 (28,6 %)	5 (71,4 %)	7 (100 %)
2006	6 (37,5 %)	10 (62,5 %)	16 (100 %)
Total	10 (30 %)	23 (70 %)	33 (100 %)

$\chi^2 = 0,90$ dd l = 1 p = 0,63

4.2.4.7.4 *Enterobacter cloacae*

Tableau XXXII : Répartition des souches de *Enterobacter cloacae* productrices de BLASE en milieu hospitalier.

Année	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
2004	2 (20 %)	8 (80 %)	10 (100 %)
2005	2 (28,6 %)	5 (71,4 %)	7 (100 %)
2006	6 (37,5 %)	10 (62,5 %)	16 (100 %)
Total	10 (30 %)	23 (70 %)	33 (100 %)

$\chi^2 = 0,96$ dd l = 1 p = 0,08

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

4.2.4.8 Prévalence des entérobactéries productrices de BLASE en milieu extrahospitalier (XXXIII à XXXVI).

4.2.4.8.1 *Echerichia coli*

Tableau XXXIII : Répartition des souches d'*Echerichia coli* productrices de BLASE en milieu extrahospitalier.

Année	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
2004	6 (12 %)	44 (88 %)	50 (100 %)
2005	20 (15,4 %)	110 (84,6 %)	130 (100 %)
2006	26 (19,3 %)	109 (80,7 %)	135 (100 %)
Total	52 (16,5 %)	263 (83,5 %)	315 (100 %)

$\chi^2 = 1,60$; d.d. l. = 1 ; p = 0,45

4.2.4.8.2 *Klebsiella pneumoniae*

Tableau XXXIV : Répartition des souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLASE en milieu extrahospitalier.

Année	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
2004	7 (50 %)	7 (50 %)	14 (100 %)
2005	3 (14,3 %)	18 (85,7 %)	21 (100 %)
2006	8 (21 %)	30 (79 %)	38 (100 %)
Total	18 (24,7 %)	55 (75,3 %)	73 (100 %)

$\chi^2 = 6,32$; dd l = 1 ; p = 0,042.

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

4.2.4.8.3 *Klebsiella oxytoca*

Tableau XXXV : Répartition des souches *Klebsiella oxytoca* productrices de BLASE en milieu extrahospitalier.

Année	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
2004	0	2	2
2005	1	1	2
2006	1	3	4

$$\chi^2 = 1,33 \text{ dd l} = 1 \text{ p} = 0,5$$

4.2.4.8.4 *Enterobacter cloacae*

Tableau XXXVI : Répartition des souches d'*Enterobacter cloacae* productrices de BLASE en milieu extrahospitalier.

Année	Souches productrices de BLASE	Souches non productrices de BLASE	Total
2004	0	9	9
2005	1	0	1
2006	2 (12,5 %)	14 (87,5 %)	16 (100 %)
Total	3	23	26

$$\chi^2 = 8,86 \text{ dd l} = 1 \text{ p} = 0,011$$

4.2.5 Les différentes β -lactamases à spectre élargi identifiées

4.2.5.1 Répartition des entérobactéries en fonction du phénotype de BLASE (tableau XXXVII)

La BLASE CTX-M-15 a été le principal phénotype produit.

Une souche d'*E. coli* a produit à la fois CTX-M-15 et SHV-27.

Tableau XXXVII : Distribution de 191 souches d'entérobactéries en fonction du phénotype de β -lactamases à spectre élargi

Phénotype de BLASE	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>M. morganii</i>	<i>P. mirabilis</i>	Total
CTX-M-15	97 (89 %)	55 (86 %)	6 (40 %)	0	0	158 (82,7 %)
CTX-M-14	11 (10,1 %)	3 (5 %)	0	2	1	17 (9 %)
SHV-12	0	6 (9 %)	8 (53 %)	0	0	14 (7,3 %)
SHV-5	1 (0,9 %)	0	1 (7 %)	0	0	2 (1 %)
Total	109 (100 %)	64 (100 %)	15 (100%)	2	1	191 (100 %)

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

4.2.5.2 Répartition des entérobactéries productrices de BLASE dans le temps et l'espace

Les entérobactéries productrices de BLASE sont très dispersées dans le temps et les services (tableaux XXXVIII, XXXIX et XL).

Des épisodes d'épidémie d'*E. coli* productrices de CTX-M-15 ont été observés aux services des maladies infectieuses en 2005, d'urologie en 2005 et de néphrologie annexe en 2006 (tableau XXXVIII).

Les souches de *K. pneumoniae* productrices de CTX-M-15 semblent contemporaines dans le service de néphrologie et annexe (tableau XXXIX).

Tableau XXXVIII : Distribution des souches d'*Escherichia coli* productrices de BLASE dans le temps et les services

Souche index	Origine et date d'isolement des autres souches
<i>E. coli</i> 66 ; 13/4/05, urologie CTX-M-14	Néphro. (25/4/05), ? (28/4/05), Médecine C (13/5/05), Externe 15/6/05, Néphro. (20/6/05), Chirurgie A (27/6/05), externe (01/7/05), urgences (18/7/05), urgences 25/7/05)
<i>E. coli</i> 86 ; 27/6/05, externe CTX-M-15	Médecine C (20 et 22/7/05)
<i>E. coli</i> 96 ; 19/7/05, Méd. D CTX-M-15	Externe 08/7/05 ; <u>SMI 26/7/05 et 02/8/05</u> ; ? 04/8/05 ; rhumato. 08/8/05
<i>E. coli</i> 112 ; 16/8/05, urologie CTX-M-15	Néphro. 30/8/05 ; neuro 31/8/05 ; urologie 5/9/05 ; pneumo-phtisio. 12/9/05, <u>urologie 13/9/05</u> , Méd. D 13/9/05 ; réanimation 28/9/05 ; SMI 13/10/05 ; externe 03/11/05
<i>E. coli</i> 139 ; 22/11/05, Méd. C CTX-M-15	Deux externes 23/11/05, 25/11/05.
<i>E. coli</i> 142 ; 29/11/05, urologie CTX-M-15	Néphrologie 23/1/06
<i>E. coli</i> 145 ; 1/12/05, ? CTX-M-15	Méd. D 29/12/05 ; SMI 4/1/06 ; néphro. annexe 13 et 25/4/06
<i>E. coli</i> 146 ; 20/12/05, ? CTX-M-15	? 21/12/05 ; <u>néphro. annexe 22/3/06</u> ; urologie 22/3/06 ; SMI 5/4/06 ; <u>néphro. annexe 25/4/06</u>
<i>E. coli</i> 149 ; 23/12/05, externe CTX-M-15	HOM 16/1/06 ; Néphro. 22/2/06 ; Chirurgie B 27/2/06
<i>E. coli</i> 168 ; 13/2/06, Méd. D CTX-M-15	Néphro. annexe 25/4/06
<i>E. coli</i> 176 ; 6/3/06, externe Néphrologie CTX-M-15	13/3/06

SMI : service des maladies infectieuses, HOM : hématologie oncologie médicale

Méd. : médecine, néphro. : Néphrologie, pneumo-phtisio. : Pneumo-phtisiologie

Rhumato :

rhumatologie,

neuro :

neurologie.

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

Tableau XXXIX : Distribution des souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLASE dans le temps et les services

Souche index	Origine et date d'isolement des autres souches
<i>K. pneumoniae</i> 3 ; 4/6/04 ; Néphrologie CTX-M-15	HOM 12/8/05 ; Néphrologie 18/8/05 ; cardiologie A 25/8/05 Cardiologie B 13/9/05 ; HOM 10/11/05 ; urologie 18/11/05 Pneumo-phtisio. 22/11/05
<i>K. pneumoniae</i> 108 ; 11/8/05 ; Néphrologie CTX-M-15	Méd. C 31/5/05 ; neurologie 31/5/05 ; Néphro. 01/6/05 ; 3/6/05 ; urologie 10/6/05 ; Chirurgie B 23/6/05 ; urgences 27/6/05 ; Méd. C 30/6/05 ; Néphro. 11/8/05.
<i>K. pneumoniae</i> 113 ; 16/8/05 ; HOM CTX-M-15	Médecine C 21/10/05
<i>K. pneumoniae</i> 150 ; 28/12/05 ; Néphro annexe CTX-M-15	Néphro annexe 18/01/06 ; Néphro 02/02/06 ; SMI 10/02/06
<i>K. pneumoniae</i> 157 ; 18/01/06 ; ? CTX-M-15	? 01/02/06 ; SMI 18/4/06
<i>K. pneumoniae</i> 171 ; 4/6/04 ; SMI CTX-M-15	Externe 04/4/06, externe 18/4/06

Tableau XL : Distribution des souches d'*Enterobacter cloacae* productrices de BLASE dans le temps et les services

Souche index	Origine et date d'isolement des autres souches
<i>E. cloacae</i> 130 ; 06/10/05 Neurologie CTX-M-15	Néphrologie 22/11/05
<i>E. cloacae</i> 167 ; 13/02/06 ? CTX-M-15	? 07/3/06 ; externe 20/3/06

SMI : service des maladies infectieuses, HOM : hématologie oncologie médicale

Méd. : médecine, néphro. : Néphrologie, pneumo-phtisio. : Pneumo-phtisiologie

Rhumato :

rhumatologie,

neuro :

neurologie.

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

4.2.6 Sensibilité des entérobactéries aux différents antibiotiques

La colistine, l'amikacine, la céfoxitine, la ceftazidime et le céfotaxime ont été les antibiotiques les plus actifs sur nos souches (tableau XLI).

La céfoxitine a été la β -lactamine la plus active sur les entérobactéries productrices de BLASE (tableau XLII).

La colistine, la céfoxitine et l'amikacine ont été les antibiotiques les plus actifs sur les souches d'*E. coli*, de *K. pneumoniae* et *K. oxytoca* productrices de BLASE (tableaux XLIII, XLIV et XLV).

La colistine a été l'antibiotique le plus actif sur les souches d'*E. cloacae* productrices de BLASE (tableau XLVI).

Tableau XLI : Sensibilité des 1807 entérobactéries aux différents antibiotiques.

Antibiotiques	Sensible	Intermédiaire	Résistant	Total
Amoxicilline	180 (10 %)	60 (3,3 %)	1558 (86,7 %)	1798 (100 %)
Amoxicilline + acide clavulanique	496 (27,8 %)	573 (32,1 %)	715 (40,1 %)	1784 (100 %)
Ticarcilline	217 (16,1 %)	29 (2,2 %)	1100 (81,7 %)	1346 (100 %)
Céfalotine	535 (31,7 %)	350 (20,7 %)	802 (47,5 %)	1687 (100 %)
Céfotaxime	1229 (68,5 %)	82 (4,6 %)	483 (26,9 %)	1794 (100 %)
Ceftazidime	1268 (70,6 %)	129 (7,2 %)	398 (22,2 %)	1795 (100 %)
Céfoxitine	1303 (72,5 %)	27 (6 %)	218 (12,1 %)	1797 (100 %)
Amikacine	1494 (90,3 %)	73 (4,4 %)	88 (5,3 %)	1655 (100 %)
Gentamicine	1162 (64,9 %)	56 (3,1 %)	573 (32 %)	1791 (100 %)
Norfloxacine	956 (53,4 %)	63 (3,5 %)	772 (43,1 %)	1791 (100 %)
Acide nalidixique	802 (48,7 %)	54 (3,3 %)	792 (48,1 %)	1648 (100 %)
Chloramphénicol	932 (52,7 %)	77 (4,4 %)	759 (42,9 %)	1768 (100 %)
Tétracycline	423 (23,8 %)	15 (0,8 %)	1342 (75,4 %)	1780 (100 %)
Colistine	1610 (90 %)	4 (0,2 %)	174 (9,7 %)	1788 (100 %)
Sulfamides	398 (22,2 %)	14 (0,8 %)	1384 (77,1 %)	1796 (100 %)
Triméthoprime	437 (24,4 %)	4 (0,2 %)	1353 (75,4 %)	1794 (100 %)

Tableau XLII : Sensibilité de 425 entérobactéries productrices de BLASE aux bêta-lactamines testées.

Bêta-lactamines testées	Sensible	Intermédiaire	Résistant	Total
Céfoxitine	286 (68 %)	103 (24 %)	33 (8 %)	422 (100 %)
Amoxicilline + acide clavulanique	12 (2,9 %)	141 (34,1 %)	261 (63 %)	414 (100 %)
Amoxicilline	0	0	421 (100 %)	421 (100 %)
Ticarcilline	0	2 (0,6 %)	320 (99,1 %)	322 (100 %)
Céfalotine	0	7 (1,8 %)	391 (98,2 %)	398 (100 %)
Céfotaxime	0	46 (10,9 %)	375 (89,1 %)	421 (100 %)
Ceftazidime	0	117 (27,8 %)	303 (72,2 %)	420 (100 %)

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

4.2.5.1 Sensibilité des entérobactéries productrices de BLASE aux différents antibiotiques de 2004 à 2006.

Tableau XLIII : Sensibilité des souches d' *Escherichia coli* productrices de BLASE aux antibiotiques testés de 2004 à 2006.

Antibiotiques	Sensible	Intermédiaire	Résistant	Total
Amoxicilline	0	0	271 (100 %)	271 (100 %)
Amoxicilline + acide clavulanique	9 (3,3 %)	95 (35,3 %)	165 (61,4 %)	269 (100 %)
Ticarcilline	0	0	201 (100 %)	201 (100 %)
Céfalotine	0	0	251 (100 %)	251 (100 %)
Céfotaxime	0	8 (3 %)	263 (97 %)	271 (100 %)
Ceftazidime	0	80 (29,6 %)	190 (70,4 %)	270 (100 %)
Céfoxitine	190 (69,8 %)	74 (27,2 %)	8 (3 %)	272 (100 %)
Amikacine	213 (86,2 %)	16 (6,5 %)	18 (7,3 %)	247 (100 %)
Gentamicine	46 (18 %)	14 (5,3 %)	200 (76,7 %)	260 (100 %)
Norfloxacine	17 (6,5 %)	4 (1,5 %)	239 (92 %)	260 (100 %)
Acide nalidixique	15 (6,2 %)	5 (2 %)	223 (91,8 %)	243 (100 %)
Chloramphénicol	102 (39,4 %)	19 (7,3 %)	138 (53,3 %)	259 (100 %)
Tétracycline	22 (8,6 %)	2 (0,8 %)	232 (90,6 %)	256 (100 %)
Colistine	260 (100 %)	0	0	260 (100 %)
Sulfamides	8 (3 %)	0	252 (97 %)	260 (100 %)
Triméthoprim	10 (3,8 %)	0	252 (96,2 %)	260 (100 %)

Tableau XLIV : Sensibilité des souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLASE aux antibiotiques testés de 2004 à 2006.

Antibiotiques	Sensible	Intermédiaire	Résistant	Total
Amoxicilline	0	0	117 (100 %)	117 (100 %)
Amoxicilline + acide clavulanique	0	37 (31,6 %)	80 (68,4 %)	117 (100 %)
Ticarcilline	0	0	117 (100 %)	117 (100 %)
Céfalotine	0	0	117 (100 %)	117 (100 %)
Céfotaxime	0	13 (11,1 %)	105 (88,9 %)	117 (100 %)
Ceftazidime	0	12 (19 %)	94 (81 %)	116 (100 %)
Céfoxitine	87 (74,4 %)	29 (24,8 %)	1 (0,8 %)	117 (100 %)
Amikacine	71 (67,8 %)	13 (12 %)	24 (22,2 %)	108 (100 %)
Gentamicine	23 (20 %)	0	92 (80 %)	115 (100 %)
Norfloxacine	7 (6,2 %)	9 (8 %)	97 (85,8 %)	113 (100 %)
Acide nalidixique	12 (12,1 %)	9 (9,1 %)	78 (78,8 %)	99 (100 %)
Chloramphénicol	52 (47,7 %)	2 (1,8 %)	55 (50,5 %)	109 (100 %)
Tétracycline	17 (15,4 %)	1 (1 %)	92 (83,6 %)	110 (100 %)
Colistine	117 (100 %)	0	0	117 (100 %)
Sulfamides	3 (2,6 %)	1 (1 %)	111 (96,5 %)	115 (100 %)
Triméthoprim	1 (0,8 %)	0	115 (99,2 %)	116 (100 %)

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

Tableau XLV : Sensibilité des souches de *Klebsiella oxytoca* productrices de BLASE aux différents antibiotiques de 2004 à 2006

Antibiotiques	Sensible	Intermédiaire	Résistant	Total
Amoxicilline	0	0	12 (100 %)	12 (100 %)
Amoxicilline + acide clavulanique	0	6 (50 %)	6 (50 %)	12 (100 %)
Ticarcilline	0	0	12 (100 %)	12 (100 %)
Céfalotine	0	0	10 (100 %)	10 (100 %)
Céfotaxime	0	1 (8,3 %)	11 (91,7 %)	12 (100 %)
Ceftazidime	0	6 (54,5%)	5 (45,5 %)	11 (100 %)
Céfoxitine	11 (91,7 %)	1 (8,3 %)	0	12 (100 %)
Amikacine	11 (91,7 %)	0	1 (8,3 %)	12 (100 %)
Gentamicine	1 (8,3 %)	0	11 (91,7 %)	12 (100 %)
Norfloxacine	2 (18,2 %)	1 (9,1 %)	8 (72,7 %)	11 (100 %)
Acide nalidixique	2 (16,7 %)	1 (8,3 %)	9 (75 %)	12 (100 %)
Chloramphénicol	1 (8,3 %)	0	11 (91,7 %)	12 (100 %)
Tétracycline	1 (8,3 %)	0	11 (91,7 %)	12 (100 %)
Colistine	12 (100 %)	0	0	12 (100 %)
Sulfamides	0	0	12 (100 %)	12 (100 %)
Triméthoprim	1 (8,3 %)	0	11 (91,7 %)	12 (100 %)

Tableau XLVI : Sensibilité des souches d'*Enterobacter cloacae* productrices de BLASE aux différents antibiotiques de 2004 à 2006

Antibiotiques	Sensible	Intermédiaire	Résistant	Total
Amoxicilline	0	0	18 (100 %)	18 (100 %)
Amoxicilline + acide clavulanique	0	0	17 (100 %)	17 (100 %)
Ticarcilline	0	0	15 (100 %)	15 (100 %)
Céfalotine	0	0	18 (100 %)	18 (100 %)
Céfotaxime	0	4 (22 %)	14 (78 %)	18 (100 %)
Ceftazidime	0	5 (28 %)	13 (72 %)	18 (100 %)
Céfoxitine	0	0	18 (100 %)	18 (100 %)
Amikacine	7 (43,7 %)	3 (18,8 %)	6 (37,5 %)	16 (100 %)
Gentamicine	4 (22 %)	0	14 (78 %)	18 (100 %)
Norfloxacine	1 (5,5 %)	2 (11,1 %)	15 (83,4 %)	18 (100 %)
Acide nalidixique	0	2 (11 %)	16 (89 %)	18 (100 %)
Chloramphénicol	5 (27,8 %)	1 (5,5 %)	12 (66,7 %)	18 (100 %)
Tétracycline	6 (33 %)	1 (6 %)	11 (61 %)	18 (100 %)
Colistine	18 (100 %)	0	0	18 (100 %)
Sulfamides	0	0	18 (100 %)	18 (100 %)
Triméthoprim	4 (22 %)	0	14 (78 %)	18 (100 %)

5. Commentaires et Discussion :

5.1. Méthodologie

L'identification de nos souches d'entérobactéries a été faite sur la base de leurs caractères morphologiques, culturels et biochimiques (2, 14, 15, 20).

La technique de diffusion en gélose a été utilisée pour l'étude de la sensibilité de nos souches d'entérobactéries aux antibiotiques (9-11).

L'identification du phénotype β -lactamase à spectre élargi a été faite par le test de synergie entre l'acide clavulanique et les céphalosporines de troisième génération : céfotaxime et ceftazidime (22).

Le point isoélectrique des BLASE, leur vitesse maximale d'hydrolyse (V_{max}) et leur constante de Michaelis (K_m) ont permis d'identifier les différents types (22).

5.2 Sensibilité des entérobactéries aux antibiotiques

Les molécules les plus actives sur l'ensemble de nos souches sont la colistine, l'amikacine, la céfoxitine, la ceftazidime et le céfotaxime.

La colistine, la ceftazidime, le céfotaxime, la céfoxitine, l'amikacine, la gentamicine, l'acide nalidixique et la péfloxacinone sont les antibiotiques les plus actifs sur les souches de KOUNTA isolées de janvier 1993 à décembre 1998 à l'hôpital du Point G à Bamako (19). La colistine, la ceftazidime, le céfotaxime, la céfoxitine et l'amikacine sont les molécules les plus actives sur les souches de NIANDOU isolées de 2003 à 2004 à l'hôpital du Point G à Bamako (23).

Nos souches d'*E. coli*, de *K. pneumoniae* et de *K. oxytoca* productrices de BLASE sont sensibles à la colistine, à la céfoxitine et à l'amikacine.

La colistine est l'antibiotique le plus actif sur nos souches d'*E. cloacae* productrices de BLASE.

5.3. Fréquence des bêta-lactamases à spectre élargi (BLASE) :

Les souches d'entérobactéries productrices de BLASE ont été *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis* et *M. morgani*.

Le taux de prévalence globale des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi était de 23,5 % : avec 26,4 % chez les hospitalisés et 16,2 % chez les externes.

La prévalence des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi est de 20,3 % en 2004. Il est de 21,3 % en 2005 et 26,8 % en 2006.

En milieu hospitalier la fréquence de production de BLASE est de 26 % chez *E. coli*, 42,8 % chez *K. pneumoniae*, 30 % chez *K. oxytoca* et *E. cloacae*. En milieu extrahospitalier nous avons une fréquence de 16,5 % chez *E. coli*, 24,7 % chez *K. pneumoniae*, une souche sur 4 chez *K. oxytoca* et 11,5 % chez *E. cloacae*.

A Clermont-Ferrand (France), 42,9 % des souches de *K. pneumoniae* produisaient une BLASE en 1986 (22).

A l'Institut Gustave-ROUSSY où le recrutement des malades est régional, national et international sur 43 entérobactéries identifiées MAIGA rapporte 23 *K. pneumoniae*, 17 *E. coli*, 2 *K. oxytoca*, et 1 *Citrobacter freundii* (22).

5.4 Epidémiologie des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi

On est frappé par une augmentation incessante de la prévalence des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du Point G. Les souches communautaires ne sont pas épargnées.

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

Les entérobactéries concernées sont *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae*, *K. oxytoca*, *M. morgani*, *P. mirabilis*. Il y a une prédominance de *K. pneumoniae* parmi les entérobactéries productrices de BLASE à Bamako. A l'Institut Gustave-ROUSSY, MAIGA a fait la remarque similaire (22).

Les services les plus touchés sont la néphrologie et la médecine interne.

Il s'agit de cas sporadiques d'entérobactéries productrices de BLASE. Une véritable épidémie d'entérobactéries productrices de BLASE n'est jamais survenue au CHU du Point G. Ceci peut s'expliquer de deux manières : l'insuffisance des demandes de l'examen cytot bactériologique des urines par les prescripteurs, le coût des analyses.

En 1992, MAIGA ne rapporte pas une véritable épidémie d'entérobactéries productrices de BLASE à l'Institut Gustave –ROUSSY à l'exception de 5 souches d'*E. coli* productrices de MEN-1 : ces souches ont été isolées chez des Italiens tous originaires de Naples et de sa banlieue (22). Des épidémies à entérobactéries productrices ont été décrites en France : hôpital, Henri Mondor, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, hôpital général de Perpignan, centre hospitalier régional de Clermont-Ferrand, CHU de Nancy-Brabois, hôpital général de Compiègne, hôpital Saint-Louis (22).

En France, une souche de *K. pneumoniae* produisant la BLASE SHV-4 a été isolée dans plusieurs hôpitaux et à l'Institut Gustave-ROUSSY : cette souche ne possède pas d'uréase et ne fermente pas le saccharose ; elle appartient au type capsulaire K25 (22).

L'identification des phénotypes a montré une prédominance des enzymes CTX-M chez nos souches singulièrement CTX-M-15 : ce phénotype prédomine chez *E. coli* et *K. pneumoniae*. Chez *E. coli* le deuxième phénotype est CTX-M-14 alors que SHV-12 est le deuxième chez *K. pneumoniae* après CTX-M-15.

Chez *E. cloacae* il y a une prédominance du phénotype SHV-12 suivi par CTX-M-15.

NICOLAS-CHANOINE *et al.* ont étudié 41 souches d'*E. coli* productrices de CTX-M-15 de 8 pays appartenant à 3 continents (Europe, Asie, Amérique) : 88 % des souches ont les caractères suivants : groupe phylogénétique B2, profile 1 de PCR ERIC2, sérotype O25 :H4, AmpC EC6, résistance à la ciprofloxacine et profil MLST ST131 (24).

Des souches d'*Enterobacter spp* productrices de BLASE ont été identifiées dans 2 hôpitaux de Lagos au Nigeria par AIBINU *et al.* : l'ADN restreint a montré que les souches sont différentes (1).

Des souches d'*E. coli* productrices de CTX-M ont été isolées dans la région de Calgary, au Canada, par PITOUT *et al.* : il s'agit de 211 cas de CTX-M-14, 128 de CTX-M-15, 5 de CTX-M-2, 4 de CTX-M-3, 4 de CTX-M-24 et 2 de CTX-M-27 (27). Une émergence des souches productrices de CTX-M-15 a été constatée par ces auteurs (27). Des BLASE de type CTX-M ont été individualisées par PATERSON *et al.* chez des souches de *K. pneumoniae* isolées en Australie, en Belgique, en Turquie et en Afrique du Sud (26).

Une épidémie à *E. coli* productrice de CTX-M-15 survenue de 2000 à 2002 à Toronto et sa banlieue est rapportée par BOYD *et al.* : toutes les souches hébergent un plasmide pC15-1a de 93, 353 kb (5). Le plasmide pC15-1a a plusieurs caractères communs avec le plasmide pCTX15 hébergé par une souche d' *E. coli* isolée en Inde en 1999 : gènes bla(CTX-M-15), bla(TEM-1), bla(OXA-), tetA, aac(6')-Ib (5).

Quarante-trois souches d'*E. coli* productrices de CTX-M-15 et 6 plasmides portant le gène blaCTX-M-15 du Canada, d'Inde, du Koweït, de France, de Suisse, du Portugal et d'Espagne ont été étudiés par COQUE *et al.* (8). Les souches d'*E. coli* appartiennent pour une large part au groupe phylogénétique B2 (50 %) et D(25 %) : une souche EC-B2 de la séquence type (ST)131 a été trouvée dans les pays concernés. Tous les plasmides de CTX-M-15 appartiennent au groupe IncFII (8).

GONULLU *et al.* ont isolé des souches d' *E.coli* productrices de BLASE appartenant au groupe des CTX-M à Istanbul en Turquie. Les souches hébergent un plasmide portant le gène

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

blaCTX-M-15 flaqué par l'élément d'insertion ISEcp1. Les plasmides appartiennent au groupe Inc/rep FII et FI (16).

En Suisse, en l'espace de 2 ans 34 sur 60 souches d'entérobactéries étaient productrices de BLASE de type SHV : 12 parmi elles produisaient SHV-12 (25).

Des souches de *Salmonella enterica* productrices de SHV-12 ont été isolées en Italie de 2005 à 2006 par CHIARETTO *et al.* : il s'agit de *Salmonella enteritidis* (n = 1), *Salmonella braenderup* (n = 10) et *Salmonella livingstone* (n = 1) (7).

Des souches d'entérobactéries productrices de SHV-12 ont été responsables de septicémies mortelles chez des enfants tanzaniens (28).

Conclusion :

En l'espace de 3 ans, 1807 souches d'entérobactéries ont été identifiées au laboratoire de biologie médicale et hygiène hospitalière du CHU du Point G.

Les souches productrices de BLASE sont *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*.

La production de BLASE est plus importante chez *K. pneumoniae* que chez les autres entérobactéries.

Des épidémies d'entérobactéries productrices de BLASE ne sont pas survenues au CHU du Point G à part quelques épisodes observés dans les services de néphrologie (annexe), maladies infectieuses et d'urologie. Nous nous expliquons mal cela : les entérobactéries productrices de BLASE sont très dispersées dans le temps et les services.

La prévalence des entérobactéries productrices de BLASE est plus élevée en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire. Cette prévalence est plus élevée en 2006 qu'en 2004 et 2005. Il est important de limiter la prescription systématique de la ceftriaxone à Bamako.

La caractérisation des BLASE a montré la prédominance des enzymes CTX-M-15 et CTX-M-14 chez nos souches. Les souches d'*E. coli* productrices de CTX-M-15 doivent faire l'objet d'une étude génétique. Cependant des souches d'*E. cloacae* productrices ont été isolées : elles doivent être étudiées sur le plan génétique.

La colistine, la céfoxitine et l'amikacine ont été les antibiotiques les plus actifs sur les souches productrices de BLASE : *E. coli*, *K. pneumoniae*. Les souches d'*E. cloacae* productrices de BLASE sont multirésistantes.

Des antibiotiques comme l'imipénème, le latamoxef, la céfoxitine doivent être introduits en thérapeutique au Mali.

Recommandations :

- Au ministère de la Santé :

- Mettre en place un comité national de lutte contre les infections nosocomiales.
- Mettre en place un comité de l'antibiogramme.
- Introduire en thérapeutique des antibiotiques comme l'imipénème, le latamoxef, la céfoxitine et les vendre à un prix abordable à la population.

- A la direction de l'HNPG :

- Mettre un comité local de lutte contre les infections nosocomiales.
- Renforcer les mesures d'hygiène par l'approvisionnement des services en gants, antiseptiques.

- Aux prescripteurs :

- Eviter la prescription systématique des céphalosporines de 3^{ème} génération.
- Adapter si possible l'antibiothérapie à un antibiogramme.

Bibliographie :

- 1. AIBINU IE, OHAEBULAM VC, ADENIPEKUN EA, OGUNSOLA FT, ODUGBEMI TO and MEE BJ.** Extended-spectrum beta-lactamase enzymes in clinical isolates of *Enterobacter species* from Lagos, Nigeria. J Clin Microbiol 2003 ; **41** : 2197-200.
- 2. AVRIL JL, DABERNAT H, DENIS F et MONTEIL H.** Bactériologie clinique. Paris : Ellipses, 2000 ; 602p.
- 3. BEN REDJEB S, BEN HASSEN A, HAMMAMI A, KECHRID A.** Epidémiologie des résistances bactériennes en Tunisie, Faculté de médecine-Tunis. Disponible sur : <http://www.stmi.org.tn/docs/cong-francomarg/HTML/resbactbenrejeb.htm>)
- 4. BONNET R.** Growing group of extended-spectrum β -lactamases : the CTX-M types. Antimicrob Agents Chemother 2004 ; **48** : 1-14.
- 5. BOYD DA, TYLER S , CHRISTIANSON S, Mc GEER A, MULLER MP, WILLEY BM et al.** Complete nucleotide sequence of a 92-kilobase plasmid harboring the CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamase involved in an outbreak in long-term-care facilities in Toronto, Canada. Antimicrob Agents Chemother 2004 ; **48** : 3758-64.
- 6. BRADFORD PA.** Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century : characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev 2001 ; **14** : 933-51.
- 7. CHIARETTO G, ZAVAGNIN P, BETTINI F, MANCIN M, MINORELLO C, SACCARDIN C et al.** Extended spectrum beta-lactamase SHV-12 producing *Salmonella* from poultry. Vet Microbiol 2008 ; (sous presse).
- 8. COQUE TM, NOVAIS A, CARATTOLI A, POIREL L, PITOUT J, PEIXE L et al.** Dissemination of clonally related *Escherichia coli* strains expressing extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-15. Emerg Infect Dis 2008 ; **14** : 195-200.
- 9. COURVALIN P, 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.
- 10. COURVALIN P, TRIEU-CUOT P.** Plasmides et transposons de résistance aux antibiotiques. In : LE MINOR L et VERON M, eds. Bactériologie médicale. Paris : Flammarion, 1989 : 316-31.
- 11. DUVAL J.** Classification et mécanisme d'action des agents antibactériens. In : LE MINOR L et VERON M, eds. Bactériologie médicale. Paris : Flammarion, 1989 : 273-96.
- 12. DUTOUR C, BONNET R, MARCHANDIN H, BOYER M, CHANAL C, SIROT D and SIROT J.** CTX-M-1, CTX-M-3 and CTX-M-14 beta-lactamases from *Enterobacteriaceae* isolated in France. Antimicrob Agents Chemother 2002 ; **46** : 534-7.

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

- 13. EVEILLARD M, BIENDO M, CANARELLI B, DAOUDI F, LAURANS G, ROUSSEAU F *et al.*** Diffusion des entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi et évolution de leur incidence sur une période de 16 mois dans un centre hospitalier universitaire. *Pathol Biol* 2000 ; **49** : 515-21.
- 14. FERRON A.** Bactériologie médicale à l'usage des étudiants en médecine. La Madeleine : Crouans et Roques, 1989 ; 375p.
- 15. FLANDROIS JP.** Bactériologie médicale. Lyon : Presse universitaire, 1997 ; 309p.
- 16. GONULLU N, AKTAS Z, KAYACAN CB, SALCIOGLU M, CARATTOLI A, YONG DE *et al.*** Dissemination of CTX-M-15 {beta}-lactamase genes carried on Inc FI/II plasmids among clinical isolates of *Escherichia coli* in a university hospital in Istanbul, Turkey. *J Clin Microbiol* 2008 ; (sous presse).
- 17. ISSA MAIGARDIE B.** Prévalence des infections nosocomiales au centre hospitalier universitaire du Point G. Thèse Pharm, Bamako, 2006.
- 18. KARIM A, POIREL L, NAGARAJAN S and NORDMAN P.** Plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamase (CTX-M-3 like) from India and gene association with insertion sequence ISEcp1. *FEMS Microbiol Lett* 2001 ; **201** : 237-41.
- 19. KOUNTA LA.** Sensibilité et évolution de la résistance des entérobactéries aux antibiotiques à Bamako. Thèse Pharm, Bamako, 1999 ;123p.
- 20. LE MINOR L, SANSONETTI P, RICHARD C, GRIMONT F, MOLLARET HH, BERCOVIER H *et al.*** Entérobactéries. In : LE MINOR L et VERON M, eds. Bactériologie médicale. Paris : Flammarion, 1989 : 389-472.
- 21. LUCET JC et REGNIER B.** Les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu. *Pathol Biol* 1998 ; **46** : 235-43.
- 22. MAIGA II.** Epidémiologie des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi à l'Institut Gustave Roussy. Mémoire [Diplôme interuniversitaire de spécialisation de biologie médicale]. Paris : Université René Descartes, 1992.
- 23. NIANDOU MT.** Sensibilité et évolution de la résistance des entérobactéries aux antibiotiques. Thèse Pharm, Bamako, 2005.
- 24. NICOLAS-CHANOINE MH, BLANCO J, LEFLON-GUIBOUT V, DEMARTY R, ALONSO MP, CANIÇA MM *et al.*** Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25 : H4-ST131 producing CTX-M-15. *J Antimicrob Chemother* 2008 ; **61** : 273-81.
- 25. NÜESCH-INDERBINEN MT, KAYSER FH and HÄCHLER H.** Survey and molecular genetics of SHV beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* in Switzerland : two novel enzymes, SHV-11 and SHV-12. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 ; **41** : 943-9.

Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLASE au CHU du POINT G

- 26. PATERSON DL, HUJER KM, HUJER AM, YEISER B, BONOMO MD, RICE LB *et al.*** Extended-spectrum beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates from seven countries : dominance and widespread prevalence of SHV- and CTX-M-type beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; **47** : 3554-60.
- 27. PITOUT JD, CHURCH DL, GREGSON DB, CHOW BL, Mc CRACKEN M, MULVEY MR *et al.*** Molecular epidemiology of CTX-M-producing *Escherichia coli* in the Calgary Health Region : emergence of CTX-M-15-producing isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 ; **51** : 1281-6.
- 28. TELLEVIK MG, SOLLID JE, BLOMBERG B, JUREEN R, URASSA WK and LANGELAND N.** Extended-spectrum beta-lactamase-type SHV-12-producing *Enterobacteriaceae* causing septicemia in Tanzanian children : vectors for horizontal transfer of antimicrobial resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007 ; **59** : 351-4.
- 29. WU JJ, KO WC, TSAI SH and YAN JJ.** Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance QnrA, QnrB and QnrS among clinical isolates of *Enterobacter cloacae* in Taiwanese hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 ; **51** : 1223-7.
- 30.** <http://anne.decocter.free.fr/bgn/enterob.html>
- 31.** http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2003/MirabaudMI/these_body.html
- 32.** <http://www.onerba.org/bin/res/>
- 33.** <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/02vol28/rm2815fa.html>
- 34.** http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/bacterio-viro/DESLYON/chapitre_7/recherche-BLSE.html
- 35.** http://www.microbe-edu.org/mecanisme/pheno_R/blse/temshv.html
- 36.** [en.wikipedia.org/wiki/Beta-lactamase-86 k](http://en.wikipedia.org/wiki/Beta-lactamase-86_k)
- 37.** bgn/enterobacteries/groupe_3/enterobacter_aerogenes_BLASE

Fiche signalétique

Nom : DIOMAN

Prénom : Sira Alice

Titre de la thèse : Epidémiologie des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi au CHU du Point G.

Année : 2006-2007

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'odontostomatologie.

Secteur d'intérêt : Bactériologie

Résumé :

Notre objectif était d'étudier la prévalence des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi au CHU du Point G.

Le test de synergie entre l'acide clavulanique et les céphalosporines de 3^{ème} génération a permis d'identifier les entérobactéries productrices de BLASE. La caractérisation des BLASE a été effectuée par PCR.

Sur 1807 entérobactéries isolées de 2004 à 2006, 425 (23,5 %) ont été productrices de BLASE. La prévalence des entérobactéries productrices de BLASE a été plus élevée en milieu hospitalier qu'en milieu extrahospitalier (26,4 % versus 16,2 % ; $p = 0,000\ 0084$).

Les plus hautes prévalences ont été observées dans les services de néphrologie (22,7 %), médecine interne (13,3 %), des maladies infectieuses (7,6 %), d'hématologie –oncologie (6,2 %) et d'urologie (5,2 %) en 2006.

Les entérobactéries productrices de BLASE ont été *E. coli* (23,5 %), *K. pneumoniae* (39 %), *K. oxytoca* (30 %), *E. cloacae* (15,5 %), *P. mirabilis* (3,6 %).

Les BLASE ont été caractérisées pour 191 souches d'entérobactéries : *E. coli* (n = 109), *K. pneumoniae* (n = 64), *E. cloacae* (n = 15), *M. morgani* (n = 2) et *P. mirabilis* (n = 1).

Les BLASE identifiées ont été CTX-M-15 (82,7 %), CTX-M-14 (9 %), SHV-12 (7,3 %), SHV-5 (1 %), SHV-27 associée à CTX-M-15 chez une souche d'*E. coli*.

Chez *E. coli* il y a eu CTX-M-15 (89 %), CTX-M-14 (10,1 %). Les souches de *K. pneumoniae* ont synthétisées CTX-M-15 (86 %), SHV-12 (9 %) et CTX-M-14 (5%), les souches d'*E. cloacae* SHV-12 (53 %), CTX-M-15 (40 %) et SHV-5 (7 %). Les entérobactéries productrices de BLASE sont très dispersées dans le temps et les services. Des épisodes d'épidémie d'*E. coli* productrices de CTX-M-15 ont été observés aux services des maladies infectieuses en 2005, d'urologie en 2005 et de néphrologie annexe en 2006. Les souches de *K. pneumoniae* productrices de CTX-M-15 semblent contemporaines dans le service de néphrologie et annexe.

Des épidémies d'entérobactéries productrices de BLASE analogues à celles survenues en Europe ne sont pas observées au CHU du Point G.

Mots-clés : Epidémiologie, entérobactéries, bêta-lactamases à spectre élargi, CHU du Point G.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre de pharmacie 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'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure.