



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB –BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE EL MAHDI SI AHMED

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Soutenue publiquement le : 08/09/2022

L'antibiorésistance du genre *Enterobacter* isolé aux services de traumatologie Du CHU de DOUERA

Présentée par :

- ❖ ACHOUR Ali Seif Eddine
- ❖ BENARBIA Amine Aniss

Encadrée par :

- ❖ Pr S.OUKID, MCA en microbiologie médicale, Faculté de médecine El Mahdi SI AHMED

Devant le jury :

Président : Pr A.BEN MHAMED, MCA en Pharmacologie médicale Faculté de médecine El Mahdi SI AHMED

Examineur : Pr A.BENZEMRANE , MCA en chirurgie orthopédique-traumatologique, Faculté de médecine El Mahdi SI AHMED

Année Universitaire :2021/2022

REMERCIEMENTS

Louange à Dieu.

Bienfaiteur miséricordieux.

Paix et bénédiction sur son prophète, Mohammed ﷺ ultime envoyé.

Tout d'abord, nous remercions Allah le tout puissant et miséricordieux de nous avoir donné la force, la santé, la patience, la volonté qui nous a donné tout au long de la réalisation de ce travail.

Au terme de ce modeste travail nous tenons à remercier très sincèrement avec un grand respect notre promotrice **Pr S.OUKID** pour nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail et pour nous avoir permis grâce à ses compétences de le mener à terme, pour sa constante disponibilité malgré ses occupations et responsabilités, pour ses précieux conseils, ses encouragements et surtout sa prestigieuse aide, sa bonté et son soutien favorable pour l'aboutissement de ce travail.

Pr A.BEN MHAMED Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de mémoire, Merci d'avoir accepté d'examiner et de juger ce travail, soyez assurées de notre profond respect et de notre reconnaissance.

Pr A.BENZEMRANE nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant d'être l'examineur de notre mémoire. Veuillez accepter, l'assurance de notre estime et de notre profond respect.

Pr.O.BENAZIZ la cheffe de département de pharmacie. On vous remercie, on n'oubliera jamais votre humilité, votre patience, votre soutien et vos conseils judicieux.

DEDICACES

Je dédie ce travail :

A ma très chère maman

Toute l'encre du monde ne pourrait suffire pour exprimer mes sentiments envers vous maman. Vous avez guetté mes pas, et m'avez couvé de tendresse, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Vous m'avez aidé et soutenu pendant de nombreuses années avec à chaque fois une attention renouvelée. Puisse Dieu, tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie. Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement

*A mes chers frères et ma sœur **AYA** et mon fils **Ramzi** qui ont toujours été là pour moi. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et de mon attachement indéfectible.*

*A ma tante **Samia** et ses enfants, pour leur encouragement.*

*A mon oncle **Abd el Kader**, pas un simple oncle mais un papa dans mes yeux,*

*A mon oncle **Ali**, Une fois de plus, je tiens à vous remercier pour votre soutien et votre encouragement.*

*A tous mes Amies spécialement **ASSEB** et **Dizak**, que j'aime et à l'ensemble des personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	I
LISTE DES FIGURES	VIII
LISTE DES TABLEAUX	IX
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 01: LE GENRE <i>ENTEROBACTER</i>	
I. TAXONOMIE	5
II. CARACTERES BACTERIOLOGIQUES DU GENRE <i>ENTEROBACTER</i>	8
II. 1. CARACTERES MORPHOLOGIQUES.....	8
II. 2. CARACTERES CULTURAUX	8
II. 3. CARACTERES BIOCHIMIQUES	8
II. 4. CARACTERES ANTIGENIQUES	11
III. HABITAT.....	11
IV. LES TYPES DE RESISTANCE DU GENRE <i>ENTEROBACTER</i> AUX ANTIBIOTIQUES	12
IV. 1. RESISTANCE NATURELLE	12
IV. 2. RESISTANCE ACQUISE.....	13
IV. 2. 1. <i>Résistance par mutation chromosomique</i>	13
IV. 2. 2. <i>Résistance par acquisition de matériel génétique exogène</i>	14
V. RESISTANCE DU GENRE <i>ENTEROBACTER</i> AUX GRANDES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES	14
VI. MECANISMES D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES	15
VII. MECANISMES DE RESISTANCE DU GENRE <i>ENTEROBACTER</i> AUX ANTIBIOTIQUES	16
VII. 1. MECANISMES NON ENZYMATIQUES.....	16
VII. 1. 1. <i>Modification de la cible de l'antibiotique</i>	16
VII. 1. 1. 1. Les Bêta-lactamines : modification des « protéines de liaison à la Pénicilline ».....	16
VII. 1. 1. 2. Les Quinolones : l'ADNgyrase et topoisomérase IV	16
VII. 1. 1. 3. Les Aminosides : Modification de la cible ribosomale	17
VII. 1. 2. <i>Diminution de la perméabilité membranaire</i>	17
VII. 1. 3. <i>Mécanismes d'efflux</i>	19
VII. 2. RESISTANCE ENZYMATIQUE.....	20
VII. 2. 1. <i>Les Bêta-lactamines : production de bêta-lactamases</i>	20
VII. 2. 1. 1. AmpC chromosomiques.....	20
VII. 2. 1. 2. Bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE).....	21
VII. 2. 1. 3. Les Carbapénèmases	23
VII. 2. 2. <i>Les Aminoglycosides</i>	24

VII. 2. 3. <i>Les Quinolones</i>	25
VIII. POUVOIR PATHOGENE DU GENRE <i>ENTEROBACTER</i>	25
VIII. 1. 1. <i>Toxines</i>	25
VIII. 1. 2. <i>Adhésines</i>	25
VIII. 1. 3. <i>Les sidérophores</i>	26
VIII. 1. 4. <i>La capsule</i>	26
VIII. 1. 5. <i>Méthodes de typage</i>	26
CHAPITRE 02 : INFECTIONS ASSOCIEES AUX SOINS EN TRAUMATOLOGIE	
I. SOURCES DE CONTAMINATION LORS D'UNE HOSPITALISATION	28
I. 1 LES INFECTIONS TRANSMISES PAR LES MAINS	28
I. 2 LES INFECTIONS TRANSMISES PAR LE MATERIEL	28
I. 3 LES INFECTIONS LIEES A L' AIR ET A L'EAU	29
II. ETIOLOGIE DES INFECTIONS ASSOCIEES AUX SOIN AU SERVICE DE TRAUMATOLOGIE	29
II. 1. LES INFECTIONS BACTERIENNES.....	29
II. 2. LES INFECTIONS VIRALES.....	29
II. 3. LES INFECTIONS FONGIQUES.....	30
II. 3. 1. <i>Infections à « Candida »</i>	30
II. 3. 2. <i>Infections aspergillaire</i>	30
III. LES PRINCIPALES INFECTIONS ASSOCIEES AUX SOINS DANS SERVICE TRAUMATOLOGIE	31
III. 1 INFECTION SUR PROTHESE	31
III. 1. 1 <i>L'antibiothérapie</i>	32
III. 2 INFECTION SUR OS NATIF	34
III. 2. 1 <i>Antibiothérapie</i>	35
IV. MOYENS DE LUTTE CONTRE LA DISSEMINATION DES BACTERIES MULTI-RESISTANTES EN MILIEU HOSPITALIER	36
IV. 1 ORGANISATIONS DE LA LUTTE CONTRE L'EMERGENCE ET LA DIFFUSION DE LA RESISTANCE AUX ANTIBACTERIENS.....	36
IV. 1. 1 <i>Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (GLASS)</i>	36
VII. 1. 2. <i>AARN : Algerian Antimicrobien Résistance Network, répertorié sur le site de l'OMS</i>	37
VII. 1. 3. <i>Exemple d'autres réseaux internationaux de surveillance et de lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques</i>	37
V. LES STRATEGIES DE PREVENTION	39
V. 1. PROMOUVOIR L'INNOVATION ET LA RECHERCHE SUR LES NOUVEAUX MEDICAMENTS ET LES NOUVELLES TECHNOLOGIES.....	39
V. 1. 1. <i>Les phages, des virus tueurs de bactéries</i>	39
V. 1. 2. <i>Une barrière chimique naturelle</i>	39
V. 1. 3. <i>Les bactéries cannibales</i>	39
V. 1. 4. <i>L'aspergillomarasmine</i>	40
V. 1. 5. <i>Un cheval de Troie moléculaire</i>	40
V. 1. 6. <i>Anticorps</i>	40
V. 1. 7. <i>Probiotiques</i>	40
V. 1. 8. <i>Lysines</i>	41
V. 2 JUSTE USAGE DES ANTIBIOTIQUES.....	41
V. 3 PREVENTION DES INFECTIONS ET MAITRISE DES TRANSMISSIONS CROISEES	41
V. 4 CONSEILS EN ANTIBIOTHERAPIE.....	41

PARTIE PRATIQUE

I. MATERIEL ET METHODES	45
I. 1. PRESENTATION DE L'ETUDE	45
I. 1. 1. <i>Type et durée de l'étude</i>	45
I. 1. 2. <i>Lieu de l'étude</i>	45
I. 1. 3. <i>Objectifs</i>	45
I. 1. 3. 1. <i>Objectif principal</i>	45
I. 1. 3. 2. <i>Objectifs secondaires</i>	45
I. 2. CRITERES D'INCLUSION	45
I. 1. 1. <i>Population de l'étude</i>	45
I. 1. 2. <i>Prélèvements</i>	45
I. 1. 3. <i>Bactéries</i>	45
I. 3. MATERIEL	46
I. 3. 1. <i>Prélèvements microbiologiques</i>	46
I. 4. METHODES	46
I. 4. 1. <i>Technique d'échantillonnage</i>	46
I. 4. 2. <i>Isolement des entérobactéries</i>	46
I. 4. 3. <i>Identification</i>	46
I. 4. 4. <i>Etude de sensibilité aux antibiotiques</i>	46
II. RESULTATS	46
II. 1. PRESENTATION DE LA POPULATION D'ETUDE	46
II. 1. 1. <i>Selon le sexe</i>	46
II. 2. REPARTITION DES PRELEVEMENTS REÇUS	47
II. 2. 1. <i>Selon le type de prélèvement</i>	47
II. 2. 2. <i>Selon la nature du prélèvement</i>	48
II. 2. 3. <i>Selon le germe isolé</i>	50
II. 2. 4. <i>En fonction du germe isolé et de la nature du prélèvement.</i>	53
II. 3. REPARTITION DES PRELEVEMENTS SELON L'INFECTIONS A ENTEROBACTER	55
II. 3. 1. <i>Fréquence de l'infection à Enterobacter</i>	55
II. 3. 1. <i>Selon leurs types (profonds et superficiels)</i>	55
II. 3. 2. <i>Selon leur nature</i>	56
II. 3. 3. <i>Distribution des souches isolée du genre Enterobacter par mois</i>	57
II. 3. 4. <i>Répartition des Enterobacter isolé selon l'espèce</i>	58
II. 3. 5. <i>Distribution des souches du genre Enterobacter en fonction de l'espèce et du sexe</i>	59
II. 3. 6. <i>Distribution des souches du genre Enterobacter en fonction de l'espèce et du type prélèvement</i>	60
II. 3. 7. <i>Distribution des souches du genre Enterobacter isolé en fonction de l'espèce et de la nature du prélèvement</i>	61
II. 4. SENSIBILITE ET LA RESISTANCE DU GENRE ENTEROBACTER AUX ANTIBIOTIQUES	63
II. 4. 1. <i>Sensibilité de la souche Enterobacter cloacae aux antibiotiques</i>	63
II. 4. 2. <i>Sensibilité des autres souches du genre Enterobacter isolé aux antibiotiques</i>	65
III. DISCUSSION	67
III. 1. PRESENTATION DE LA POPULATION D'ETUDE	67
III. 2. REPARTITION DES PRELEVEMENTS REÇUS	68
III. 3. REPARTITION DES PRELEVEMENTS SELON L'INFECTIONS A ENTEROBACTER	71
III. 4. SENSIBILITE ET LA RESISTANCE DU GENRE ENTEROBACTER AUX ANTIBIOTIQUES	72
<i>Chaque bactérie identifiée et incriminée a bénéficié d'une étude de la sensibilité aux</i>	72

<i>III. 4. 1. La sensibilité des Enterobacter aux antibiotiques</i>	72
III. 4. 1. 1. Enterobacter cloacae.....	72
V. 4. 1. 2. Les autres souches du genre Enterobacter.....	72
<i>III. 4. 2. La résistance des Enterobacteraux antibiotiques</i>	73
III. 4. 2. 1. Enterobacter cloacae.....	73
III. 4. 2. 2. Les autres souches du genre Enterobacter.....	74
CONCLUSION	76
BIBLIOGRAPHIE	86
LISTE DES ANNEXES	91
RESUME	94

Liste des abréviations

A

A : Adénosine monophosphate.

Aac : Aminoglycoside acétyltransférase.

Aad: Aminoglycoside adényltransférase.

AARN: Algerian Antimicrobial Resistance Network.

ADH: Arginine dihydrolase.

AFLP: Amplified fragment-length polymorphism.

Ala : Alanine (Acide aminé).

ALG : Souche isolée d'Algérie.

AME : Aminoglycoside modifying enzyme.

AmpC : Bêta-lactamase chromosomique.

Ant : Aminoglycoside nucléotidyltransférase.

Aph : Aminoglycoside phosphotransférase.

API 20 E : Analytical profile index 20E (E= Entérobactéries).

AP-PCR: Arbitrarily primed polymerase chain reaction.

Arg: Arginine (Acide aminé).

ARG-ANNOT: Antibiotic Resistance Gene-ANNOTation.

Arm: Aminoglycoside resistance methylase.

Asn : Asparagine (Acide aminé).

Asp : Acide aspartique (Acide aminé).

B

BLAST: Basic Local Alignment tool.

BLSE : Bêta -lactamase à spectre étendu.

C

C : Cytidine monophosphate.

CA-SFM : Comité d'antibiogramme- société française de microbiologie.

CC: Complexe clonal.

CDC: Centers of diseases control.

CPT: Comité pharmaceutique et thérapeutique

CAESAR : Réseau de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Asie centrale et en

Europe

CGH : Hybridation génomique comparative.

CIT : Citrate de sodium.

CMI : Concentration minimale inhibitrice.

CTX-M : Résistance au céfotaxime, first isolated at Munich

Cys : Cysteine (Acide aminé).

C1G : Céphalosporine 1^{er} génération

C3G : Céphalosporine troisième génération

D

ddNTP : Didésoxyribonucléotide.

dnaA : DNA replication Activator.

dNTP : Désoxyribonucléotide.

E

EARSNet : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network Europe orientale

EDP: Energy dependent phase.

EDS : Eau distillée stérile.

EDTA : Éthylène Diamine Tétra-Acétique.

ent : *Enterococcus spp*

E.coli: *Escherichia coli*

F

F: Forward.

fusA: Elongation factor G.

G

G : Guanosine monophosphate.

GC % : Pourcentage en guanine + cytosine du génome (coefficient de Chagraff).

GEL: Gélatinase.

GES: Guyana Extended Spectrum beta-lactamase.

GIM : German imipenemase.

GLASS : Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System)

Glu : Acide Glutamique (Acide aminé).

Gram+ : gram positive

Gram- : gram négative

Gly : Glycine (Acide aminé).

gyrA : ADN gyrase.

GyrA : La sous unité A de l'ADN gyrase.

GyrB : La sous unité B de l'ADN gyrase.

H

HCCA : Alpha-cyano-4- hydroxy-cinnamic acid.

His: Histidine (Acide aminé).

HPLC: High-performance liquid chromatography.

hsp60: Heat shock protein 60.

I

IBC: Integron Borne Cephalosporinase.

Ile : Isoleucine (Acide aminé).

IMI : Imipenem-hydrolyzing bêta-lactamase.

IMP : Résistance acquise à l'imipénème.

Inc L/M : Groupe d'incompatibilité des plasmides.

IND : Production d'indole.

K

KB : Kilobase.

KEESC : *Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter.*

KPC : *Klebsiella Pneumoniae* Carbapénèmase.

L

LB : Luria-Bertani.

LDC : Lysine décarboxylase.

leuS : Leucyl-tRNA ligase.

LPS : Lipopolysaccharides.

M

MALDI-TOF-MS: Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation- Time-Of-Flight- Mass Spectrometry.

Mar : Souche isolées de Marseille.

MEGA: Molecular Evolutionary Genetics Analysis.

MFP : Membrane Fusion Protein.

MLSA : Multilocus sequence analysis.

MLST : Multilocus sequence typing.

mM : Milli-molaire.

MME HA : Hemagglutinant mannose-sensible.

MSP : Main spectrum.

N

NaCl : Chlorure de sodium.

NCBI: Genome database of the National Center for Biotechnology Information.

NDM: New Delhi metallo beta-lactamase.

NMC-A : Non Métallo Carbapénèmase de la classe A.

NotI : Enzyme de restriction de *Nocardia otitidis*.

npm : ARNr 16S méthyltransférase.

O

ODC : Ornithine décarboxylase.

Omp : Outer Membrane Protein.

OMS : Organisation mondiale de santé

OXA : Oxacillinases.

P

parC : Topoisomérase IV.

Pb : Paire de bases.

PER: *Pseudomonas aeruginosa* also the initials of its discoverers: Patrice, Esthel, and Roger.

PFGE: Pulsed-field gel electrophoresis.

Phe : Phenylalanine (Acide aminé).

PL ALG : Plasmides des transconjugants des souches de l'est Algérien.

PL MAR : Plasmides des transconjugants des souches de Marseille, France.

PLP : Protéines liant la pénicilline.

PMQR: Plasmid mediated quinolone resistance.

PSM : Poste de Sécurité Microbiologique.

pyrG : Pyrimidine biosynthesis.

Q

qnr: Quinolone resistance gene.

QRDR: Quinolone Resistance Determining Region.

R

R: Reverse.

RAPD: Random amplified polymorphic DNA.

ReLAVRA : Réseau de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Amérique latine
(Latin American Antimicrobial Resistance Surveillance Network)

REP-PCR: Repetitive element palindromic polymerase chain reaction.

Rmt: ARNr 16S méthyltransférase.

rplB: 50 S ribosomal subunit protein (BL2).

rpoB: RNA polymerase beta subunit.

Rpm: Rotation par minute.

S

Ser : Serine (Acide aminé).

SHV : Sulfi-Hydroxile Variable Sulphydryl reagent variable.

SmaI : Enzyme de restriction de *Serratia marcescens*.

SpeI : Enzyme de restriction de *Sphaerotilus natans*.

Spp : Espèces.

ST : Séquence type.

T

T : Thymidine monophosphate.

Taq: *Thermus aquaticus*.

TBE : Tris, Borate, EDTA.

TDA : Tryptophane désaminase.

TEM : Nom du malade (Temoniera).

TFA : Trifluoroacetic acid.

Tm : Température de demi-dénaturation.

TRIS : Trishydroxyméthylaminométhane.

Trp : Tryptophane (Acide aminé).

TSB: Tryptic Soy Broth.

Tyr: Tyrosine (Acide aminé).

U

URE : Uréase.

URMITE : Unité de Recherche des Maladies Infectieuses Tropicales et Emergentes.

V

V : Volt.

Val : Valine (Acide aminé).

VEB: Vietnam Extended Spectrum.

VIM: Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase.

VP : Test de Voges-Proskauer.

X

XbaI : Enzyme de restriction de *Xanthomonas badrii*.

Liste des figures

FIGURE 1 : ANTIBIOTHERAPIE DES INFECTIONS SUR PROTHESE .[48]	33
FIGURE 2 : STRATEGIE MONDIALE DE LUTTE CONTRE LA RESISTANCE AUX ANTIMICROBIENS ETABLIE PAR L'ORGANISATION MONDIALE DE SANTE (OMS). [49]	36
FIGURE 3 : CYCLE DE VIE DE BDELLOVIBRIO. (BDELLOVIBRIO S'ATTACHE A UNE BACTERIE GRAM-NEGATIVE APRES CONTACT ET PENETRE DANS LE PERIPLASME DE SA PROIE. UNE FOIS A L'INTERIEUR, ELLE S'ALLONGE ET RELACHE SA PROGENITURE APRES 4 HEURES). [57]	40
FIGURE 4 : PREVENTION CONTRE LA PROPAGATION DE LA RESISTANCE AUX ANTIMICROBIENS DANS LES MILIEUX DE SOINS DE SANTE. [62]	42
FIGURE 5 : REDUCTION DE LA DEMANDE D'ANTIMICROBIENS ET REDUCTION DE L'USAGE NON DESIRE. [63]	43
FIGURE 6: REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON LE SEXE.	47
FIGURE 7: REPARTITION DES PRELEVEMENTS REÇU SELON LEURS TYPES (PROFONDS ET SUPERFICIELS).	48
FIGURE 8: REPARTITION DES PRELEVEMENTS REÇU SELON LEURS NATURES.	50
FIGURE 9: REPARTITION DES PRELEVEMENTS REÇUS SELON LE GERME ISOLE	52
FIGURE 10: REPARTITION DES PRELEVEMENTS EN FONCTION DU GERME ISOLE ET DE LA NATURE DU PRELEVEMENT.	54
FIGURE 11: REPARTITION DES PRELEVEMENTS INCLUS DANS L'ETUDE	55
FIGURE 12: REPARTITION DES PRELEVEMENTS SELON LEURS TYPES (PROFONDS ET SUPERFICIELS).	56
FIGURE 13: REPARTITION DES PRELEVEMENTS INCLUS SELON LEURS NATURE	57
FIGURE 14:REPARTITION DES SOUCHES ISOLE DU GENREENTEROBACTER PAR MOIS	58
FIGURE 15 : REPARTITION DE 38 SOUCHES DU GENREENTEROBACTER SELON L'ESPECE.	59
FIGURE 16: REPARTITION DES 38 SOUCHES DU GENRE ENTEROBACTER EN FONCTION DE L'ESPECE ET DU SEXE. 60	
FIGURE 17: REPARTITION DES 38 SOUCHES DU GENRE ENTEROBACTER EN FONCTION DE L'ESPECE ET DU TYPE DE PRELEVEMENT.	61
FIGURE 18: REPARTITION DES 38 SOUCHES DU GENRE ENTEROBACTER EN FONCTION DE L'ESPECE ET DE LA NATURE DU PRELEVEMENT.	62
FIGURE 19 : REPARTITION DELA SOUCHES ENTEROBACTER CLOACAE SELON LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES	64
FIGURE 20: REPARTITION DES AUTRES SOUCHES DU GENRE ENTEROBACTER SELON LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES	66
FIGURE 21 : DIFFERENTS NIVEAUX DE PRECAUTIONS « EN FUSEE A TROIS ETAGES » A APPLIQUER POUR MAITRISER LA DIFFUSION DE LA TRANSMISSION CROISEE DES BACTERIES MULTIRESISTANTES (BMR) OU HAUTEMENT RESISTANTES EMERGENTES (BHRE) AUX ANTIBIOTIQUES.[90]	79

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : SUBDIVISIONS HIERARCHIQUES DE CLASSIFICATION DES ENTEROBACTERIES (BERGY'S). [19]	6
TABLEAU 2 : CLASSIFICATION DES ENTEROBACTERIES LES PLUS RENCONTRES EN PATHOLOGIE HUMAIN.[19]	6
TABLEAU 3: CARACTERES BIOCHIMIQUES DES PRINCIPALES ESPECES DU GENRE <i>ENTEROBACTER</i> (ODC+) [25] ..	10
TABLEAU 5: RESISTANCE NATURELLE DE CERTAINE ENTEROBACTER[28]	13
TABLEAU 6:MECANISME D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES ANSM 2018	15
TABLEAU 7: PORINES ETUDIEES CHEZ <i>ENTEROBACTER</i>	18
TABLEAU 8:REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON LE SEXE	47
TABLEAU 9: REPARTITION DES PRELEVEMENTS REÇU SELON LEURS TYPES (PROFONDS ET SUPERFICIELS)	48
TABLEAU 10: REPARTITION DES PRELEVEMENTS REÇU SELON LEURS NATURES	49
TABLEAU 11: REPARTITION DES PRELEVEMENTS SELON LE GERME ISOLE	51
TABLEAU 12: REPARTITION DES PRELEVEMENTS EN FONCTION DU GERME ISOLE ET DE LA NATURE DU PRELEVEMENT	53
TABLEAU 13: REPARTITION DES PRELEVEMENTS SELON LEURS TYPES (PROFONDS ET SUPERFICIELS)	55
TABLEAU 14: REPARTITION DES PRELEVEMENTS INCLUS SELON LEURS NATURE	56
TABLEAU 15:REPARTITION DES SOUCHES ISOLE DU GENRE <i>ENTEROBACTER</i> PAR MOIS	57
TABLEAU 16: REPARTITION DE 38 SOUCHES DU GENRE <i>ENTEROBACTER</i> SELON L'ESPECE	58
TABLEAU 17: REPARTITION DES 38 SOUCHES DU GENRE <i>ENTEROBACTER</i> EN FONCTION DE L'ESPECE ET DU SEXE	59
TABLEAU 18: REPARTITION DES 38 SOUCHES DU GENRE <i>ENTEROBACTER</i> EN FONCTION DE L'ESPECE ET DU TYPE DE PRELEVEMENT	60
TABLEAU 19: REPARTITION DES 38 SOUCHES DU GENRE <i>ENTEROBACTER</i> EN FONCTION DE L'ESPECE ET DE LA NATURE DU PRELEVEMENT	62
TABLEAU 20 : REPARTITION DE LA SOUCHE <i>ENTEROBACTER CLOACAE</i> SELON LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES	63
TABLEAU 21: REPARTITION DES AUTRES SOUCHES DU GENRE <i>ENTEROBACTER</i> SELON LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES	65
TABLEAU 22: COMPARAISON DU SEXE RATIO (H/F)	67
TABLEAU 23 : COMPARAISON DE LA REPARTITION DES ENTEROBACTERIES SELON LE GERME ISOLE	69

Introduction

Introduction

Introduction

L'augmentation du phénomène de la résistance bactérienne aux antibiotiques est générale et concerne toutes les espèces bactériennes. L'émergence et la diffusion des bactéries multi-résistantes est un phénomène complexe, évolutif et inquiétant, qui entraîne souvent une prolongation de l'état pathologique et un accroissement du taux de mortalité. La situation est d'autant plus alarmante pour les entérobactéries dont la prolifération de leur résistance pose un grave problème de santé publique à l'échelle mondiale ; un problème dont les conséquences pourraient bien s'avérer irréversibles, parmi elles, le genre *Enterobacter* qui représente un grand groupe hétérogène de bactéries avec 29 espèces. [1]

Les principales espèces qui sont fréquemment isolées en milieu clinique sont *Enterobacter cloacae complex* et *Enterobacter aerogenes*, elles peuvent causer plusieurs types d'atteintes infectieuses dans les voies respiratoires inférieures, les sites chirurgicaux, les voies urinaires, le système nerveux central et des bactériémies. La montée du niveau de la résistance chez ces espèces vis-à-vis des familles d'antibiotiques les plus fréquemment utilisées en thérapeutique telles que les Bêta-lactamines, les quinolones et les Aminoglycosides a été rapportée dans plusieurs études.[2] Les Bêta-lactamines parmi lesquelles les Céphalosporines constituent le premier choix pour le traitement des infections causées par les bacilles à Gram négatif, cependant *Enterobacter cloacae complex* et *Enterobacter aerogenes* possèdent une Céphalosporinase chromosomique AmpC qui les rendent résistantes à ces antibiotiques notamment lorsqu'elle est dérégulée, de plus, ces espèces sont également productrices de Bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) qui confèrent la résistance à d'autres Bêta-lactamines. Le premier rapport des souches d'*Enterobacter cloacae* productrices de BLSE responsables d'infections nosocomiales était en 1989, quatre ans plus tard en 1993, des souches d'*Enterobacter aerogenes* productrices de BLSE ont été également rapportées. [3]. En outre, cette résistance est de plus en plus rapportée, avec l'obtention de nouveaux BLSE. Quelques enquêtes récentes rapportées en Algérie ont révélé une augmentation des souches d'*Enterobacter* productrices de ESBL. Lors d'un échec thérapeutique des infections sévères à *Enterobacter* par un Bêta-lactamine, ce dernier est généralement prescrit en combinaison avec un Aminoglycoside, mais le recours à cet effet synergétique n'est plus une solution car plusieurs études ont indiqué la résistance ascendante des espèces du genre *Enterobacter* aux Aminoglycosides surtout par acquisition des enzymes modifiant ces molécules (AMEs).[4]. Cependant, l'épidémiologie et le support moléculaire de la résistance aux

Introduction

Aminoglycosides chez le genre *Enterobacter* n'ont jamais été étudiés en Algérie, bien qu'ils aient été rapportés récemment chez des souches d'*Acinetobacter baumannii* et de *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLSE et qui hébergeaient les gènes *armA*, *aac'(6)lb* et *aad*. [5]

Dans le même contexte l'utilisation fréquente des Fluoroquinolones a mené à l'apparition des souches d'*Enterobacter spp* résistantes à ces antibiotiques soit par mutation de la région cible QRDR dans l'ADN gyrase ou l'ADN topoisomérase. [6].

Ou par la dissémination des plasmides (PMQR) porteurs des gènes *qnr* (Quinolone resistance gene). [7] décrit par plusieurs études dans le monde. [8]. Y compris en Algérie : *qnrA*, *qnrB* et *qnrS* [9]. Face à ces souches d'*Enterobacter spp*. multirésistantes, l'antibiotique le plus efficace pour le traitement reste toujours l'imipénème. Cependant l'utilisation souvent excessive des Carbapénèmes complique encore la situation car déjà plusieurs types de Carbapénémases ont été identifiés chez des souches d'*Enterobacter cloacae complex* et *Enterobacter aerogenes* y compris : le VIM, IMP, KPC et NDM-1 [10], ces enzymes ne laissent aucun choix thérapeutique, et leurs présence habituelle sur des éléments mobiles comme les plasmides, favorise leur diffusion entre plusieurs genres bactériens, ce qui est un scénario inquiétant d'un futur sans antibiotiques efficaces.

Devant cette situation mondiale qui évolue à bas bruit et constitue une menace majeure pour la santé publique, des plans épidémiologiques de surveillance de la résistance aux antibiotiques sont nécessaires pour mesurer l'évolution du phénomène et détecter les épidémies probables. Ces actions visent notamment les antibiotiques considérés comme critiques, en raison de la forte pression de sélection qu'ils induisent. [11]

La résistance bactérienne aux antibiotiques, lorsqu'elle est acquise, est étroitement liée à la consommation d'antibiotiques ; si la consommation d'un antibiotique augmente, la résistance à cet antibiotique aussi augmente. La prescription, la consommation abusive et le mauvais usage des antibiotiques ont une conséquence directe sur la résistance des *Enterobacter*. [12]

L'infection est le résultat d'interactions complexes entre le mécanisme de défense du patient, le site de l'intervention et les bactéries. C'est une prolifération microbienne ayant pour conséquence des réactions cellulaires, tissulaires ou générales, se traduisant, le plus souvent, par un syndrome inflammatoire. [13]

Introduction

Elle est dite infection associée aux soins lorsqu'elle se développe chez un patient hospitalisé depuis au moins 72H alors qu'elle n'était pas présente lors de l'admission du patient.[14].L'infection est dite postopératoire lorsqu'elle survient dans les suites immédiates ou lointaines d'une intervention et qu'elle est directement en rapport avec cette dernière [14].Sa prévalence a diminué depuis une dizaine d'années, grâce à l'amélioration des techniques chirurgicales et à l'ensemble des précautions anti infectieuses prises. Les infections postopératoires typiquement hospitalières occupent la troisième place (soit 20%) des infections nosocomiales. L'infection postopératoire est une complication grave pouvant compromettre le pronostic vital ou fonctionnel et de ce fait anéantir l'acte chirurgical. Les statistiques portant sur la fréquence des infections postopératoires classent celles du site opératoire en second rang après les infections urinaires. [15]. Les complications infectieuses postopératoires constituent un problème majeur en chirurgie. Elles sont la 1ère cause de morbidité et de mortalité en chirurgie et augmentent le coût et la durée du séjour hospitalier d'un facteur allant de 1,5 à 2,5 en fonction du type d'intervention [16]. Elles compliquent 15,9% des interventions dans les pays africains contre 2% dans les pays développés.

En Europe et aux Etats-Unis, la prévalence des infections postopératoires est estimée de 1,9à 2% en chirurgie générale [17-18]

Dans notre étude, nous évaluons L'antibiorésistance du genre *Enterobacter* isolé aux services de traumatologie du CHU de DOUERA.

Ce manuscrit contiendra :

- Une partie de synthèse bibliographique des données de la littérature concernant le genre *Enterobacter*, et ces caractères de résistance aux antibiotiques.
- Une partie qui évoquera les infections associées aux soins en traumatologie
- Une partie qui présentera tous les outils et les protocoles expérimentaux utilisés pour la réalisation de ce travail.
- Une partie consacrée à l'exposition des résultats.
- Une partie réservée à la discussion qui se terminera par une conclusion et des perspectives pour les futures recherches.

Introduction

Objectif principal de la présente étude

- Dépister les principaux profils de résistance des *Enterobacter* aux différentes familles d'antibiotiques utilisé aux services de traumatologie de DOUERA
- Déterminer et s'avoir la problématique de l'émergence des **BMR** bactéries multi-résistante

Les objectifs secondaires :

- Déterminer les facteurs qui favorises la résistance des genres *Enterobacter*

Chapitre 01: Le Genre *Enterobacter*

Introduction

I. Taxonomie

Selon le manuel de Bergy's, le genre *Enterobacter* proposé par Hormaeche et Edward en 1960 appartient à la famille des Enterobacteriaceae, à l'ordre Enterobacteriales, à la classe Gamma Proteobacteria, au phylum Proteobacteria, et au domaine des Bacteria. [1]

Jusqu'à 1963, ce genre a été composé de deux espèces : *Enterobacter aerogenes* et l'espèce type *Enterobacter cloacae*.

Vers la fin du 20^{ème} siècle, un total de 15 espèces appartenait au genre *Enterobacter* : *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter dissolvens* et *Enterobacter asburiae* (Brenner et al., 1986), *Enterobacter hormaechei*, *Enterobacter kobei*, *Enterobacter nimipressuralis*, *Enterobacter amnigenus*, *Enterobacter cancerogenus*, *Enterobacter taylorae*, *Enterobacter gergoviae*, *Enterobacter pyrinus*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter sakazakii* et *Enterobacter intermedius*. Par la suite, des études taxonomiques basées sur l'hybridation ADN-ADN, ont mené au transfert de trois espèces d'*Enterobacter* aux genres alternatifs (*Enterobacter intermedius* = *Kluyvera intermedia*, *Enterobacter agglomerans* = *Pantoea agglomerans*, *Enterobacter sakazakii* = *Cronobacter spp.*). Le genre comprenait ainsi 12 espèces. [1][2]

Au fait, la classification des espèces dans le genre *Enterobacter* fait encore l'objet de différents ajustements car de nombreuses études ont rapporté de nouvelles espèces. Pendant la dernière décennie, 17 nouvelles espèces ont été incluses dans ce genre : *Enterobacter cowanii*, *Enterobacter ludwigii*, *Enterobacter pulveris*, *Enterobacter turicensis*, *Enterobacter helveticus*, *Enterobacter oryzae*, *Enterobacter radicincitans*, *Enterobacter mori*, *Enterobacter siamensis*, *Enterobacter oryziphilus* et *Enterobacter oryzendophyticus*, *Enterobacter sacchari*, *Enterobacter xiangfangensis*, *Enterobacter tabaci*, *Enterobacter muelleri*. Ce qui fait qu'actuellement ce genre comporte 29 espèces.

Basées sur des études de génotypage du *hsp60*-et *rpoB*, d'analyse MLSA et d'hybridation génomique comparative (CGH), les espèces : *Enterobacter dissolvens*, *Enterobacter asburiae*, *Enterobacter hormaechei*, *Enterobacter kobei*, *Enterobacter ludwigii* et *Enterobacter nimipressuralis* ont été étroitement reliées à *Enterobacter cloacae*, ayant un ADN lié de plus de 60 % et ont été englobées dans un groupe nommé *Enterobacter cloacae complex*. [1] [2] [11]

Chapitre 01: Le Genre Enterobacter

Tableau 1 : Subdivisions hiérarchiques de classification des entérobactéries (Bergy's).

Rangs taxonomiques	Classification
Domaine	Bactéria
Embranchement	Proteobacteria
Classe	Gammaproteobacteria
Ordre	Enterobacteriales
Famille	Enterobacteriaceae

Les espèces les plus communément isolées en bactériologie clinique appartiennent à 12 genres: *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Hafnia*, *klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *serratia*, *Shigella* et *Yersinia* présentés dans (le tableau 1). [19]

Tableau 2 : classification des entérobactéries les plus rencontrées en pathologie humaine.

	Genre	Espèces
Numéro 1	<i>Salmonella</i>	<i>Salmonella typhi</i> <i>Salmonella paratyphi</i> <i>Salmonella enteritidis</i>
Numéro 2	<i>Escherichia</i>	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Shigella</i>	<i>Shigella dysenteriae</i> <i>Shigella flexneri</i> <i>Shigella boydii</i> <i>Shigella sonnei</i>

Chapitre 01: Le Genre Enterobacter

	<i>Citrobacter</i>	<i>Citrobacter freundii</i>
Numéro 3	<i>Klebsiella</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>
	<i>Enterobacter</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i>
	<i>Serratia</i>	<i>Serratia marcescens</i>
	<i>Hafnia</i>	<i>Alvei</i>
	<i>Morganella</i>	<i>Morganella morganii</i>
Numéro 4	<i>Proteus</i>	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
	<i>Providencia</i>	<i>Providencia alcalifaciens</i> <i>Providencia rettgeri</i>
Numéro 5	<i>Yersinia</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>

Chapitre 01: Le Genre *Enterobacter*

II. Caractères bactériologiques du genre *Enterobacter*

II. 1. Caractères morphologiques

Toutes les entérobactéries ont une morphologie habituellement typique, sous forme de BGN (2-4µm longueur/0.4-0,6 µm largeur), soit mobiles par ciliature péritriche ou immobiles, non sporulés et peuvent être capsulés (*Klebsiella*). La plupart des espèces pathogènes pour l'Homme possèdent des fimbriae ou pili communs qui sont des facteurs d'adhésion. [25]

II. 2. Caractères cultureux

A l'exception de certaines bactéries exigeantes qui nécessitent pour leur croissance un ou plusieurs facteurs de croissance. Les entérobactéries poussent facilement sur les milieux ordinaires (Gélose nutritive) ou milieux sélectifs des Gram négatifs (Mac Conkey, EMB...) en 24 heures à 37°C en aérobiose et en anaérobiose (36). On distingue les formes de colonies suivantes :

➤ **Formes S (smooth)** : aspect habituel hors l'organisme. Les colonies sont : rondes, lisses, bombées, blanches voire translucides, brillantes et humides. Elles sont entre 2 et 4 mm de diamètre (*Escherichia coli*) [25]

➤ **Formes R (rough)** : les colonies sont : rugueuses, sèches, à contours plats réguliers et de teinte mate (*Citrobacter et enterobacter cloacae*).

➤ **Colonies M (muqueuses)** : grosses colonies ± confluentes (*Klebsiella spp*).

Colonies envahissantes ou nappantes : formation d'un tapis uniforme (*Proteus*). [25]

II. 3. Caractères biochimiques

Les caractères d'identification sont essentiellement "biochimiques" et utilisent des tests qui étudient le métabolisme protéique ou fermentation de sucre, certains caractères biochimiques peuvent être communs et d'autres peuvent être présents uniquement chez certaines espèces. [25]

Tableau 3 résume les caractères biochimiques des principales espèces du genre *Enterobacter* [25].

Chapitre 01: Le Genre Enterobacter

- ✓ **Les principaux caractères biochimiques communs sont :**
 - Fermentation du glucose avec ou sans production de gaz.
 - Réduction des nitrates en nitrites.
 - Oxydase négative.
 - Catalase positive.
 - Aérobie-anaérobie facultatif.

- ✓ **Les caractères de différenciation sont :** Les caractères biochimiques de différenciation utilisent des tests qui étudient :
 - Le métabolisme protéique (Par exemple : présence d'uréase, production d'indole, dégradation du tryptophane).
 - La fermentation des sucres (Par exemple : glucose, lactose, saccharose).
 - La capacité d'utiliser le citrate comme seule source de carbone.
 - La production d'enzymes (décarboxylases, désaminases).
 - La production d'hydrogène sulfuré.

Chapitre 01: Le Genre *Enterobacter*

Tableau 3: Caractères biochimiques des principales espèces du genre *Enterobacter* (ODC+)

	LDC	ADH	UREE	ESC	GEL	βXYL	INO	SOR	SAC	RAF	MEL
<i>E. cloacae</i> subsp <i>cloacae</i>	-	+	-	-	V	+	(-)	+	+	(+)	+
<i>E. cloacae</i> subsp <i>dissolvens</i>	-	+	+f	+	V	+	V	+	+	+	+
<i>E. asburiae</i>	-	V	+/-	+	-	+	-	+	+	(+)	V
<i>E. cancerogenus</i>	-	+	-	+	+*	-	-	V	-	-	-
<i>E. hormaechei</i>	-	V	(+)	-	-	-	-	-	+	-	-
<i>E. kobei</i>	-	+	+/-	-	-	+	+	+	+	+	+
<i>E. nimipressuralis</i>	-	-	-	+			-	+	-	-	+
<i>E. aerogenes</i>	+	-	-		V	+	+	+	+	+	+
<i>E. amnigenus 1</i>	-	-	-	+	-	+	-	-	+	+	+
<i>E. amnigenus 2</i>	-	V	-	+	-	+	+	+	+	+	+
<i>E. cowanii</i>	-	-	-	+			-	+	+	+	+
<i>E. gergoviae</i>	V	-	+f	+	-	-	-	-	+	+	+
<i>E. ludwigii</i>	-	+	-	-V	-		+	+	+	+	+
<i>E. pyrinus</i>			+	+	-		+	-	+	-	+
<i>E. radicintans</i>	-	+	-	+			-	+	+		-
<i>E. sakazakii</i> •	-	+	-	+	(+)	+	V	-	+	V+	+

+/- : variable en fonction des méthodes ; () : généralement ; V : variable ; f : faible

° à 27°C

° *E. sakazakii* donne des colonies pigmentées en jaune (sorbitol -).

E. asburiae est très proche de *E. cloacae* immobile, souvent VP-, indol -, sorbitol +, saccharose +, mélibiose -, ADH-, rhamnose.

Chapitre 01: Le Genre *Enterobacter*

II. 4. Caractères antigéniques

Au sein de chaque genre, on individualise des espèces, par l'étude des caractères biochimiques ou antigéniques. Les entérobactéries possèdent différents antigènes :

- **Antigènes O ou somatiques** : correspondent aux polysides fixés sur les lipopolysaccharides (LPS), ils sont thermostables et résistent à l'alcool (*les shigelles*).
- **Antigènes H ou antigènes flagellaires** : n'existent que chez les souches mobiles (*Escherichia*). [25]
- **Antigène K** : antigène capsulaire (*Klebsiella*, certaines souches d'*E. coli*, *Shigella*, *Citrobacter* et *Salmonella* « antigène Vi » [25]
- **Antigène de Kunin ou (ECA)** : constitué d'un glycophospholipide spécifique des Entérobactéries (*Yersinia*) [25]
- **Antigènes d'adhérence ou adhésines** : de nature protéique, portés par des pili communs. [25]

III. Habitat

Les espèces du genre *Enterobacter* peuvent être trouvées dans l'environnement naturel tel que le sol, l'eau et la végétation, également dans une vaste gamme de produits alimentaires (viandes, poissons, œufs, produits laitiers, grains et noix, pâtes et confiseries). Elles ne sont pas particulièrement thermotolérantes, mais ont été trouvées dans des produits pasteurisés, probablement dus à une contamination postérieure. [26]

Enterobacter cloacae complexe et *Enterobacter aerogenes* représentent les espèces les plus rencontrées en milieu clinique, elles peuvent par habitude apparaître comme microorganismes commensaux dans les intestins de l'homme et des animaux, elles végètent également la peau et les muqueuses. C'est rare que ces espèces d'*Enterobacter* causent des infections chez des individus immunocompétents; cependant, elles deviennent de plus en plus importantes comme pathogènes opportunistes [26]

En milieux hospitaliers ces espèces médicochirurgicaux. Aussi bien que les mains et les vêtements de personnel médical. Elles sont présentes dans les unités d'urgences dans le monde

Chapitre 01: Le Genre *Enterobacter*

entier. [26] *Enterobacter* ont été isolées comme des polluants communs de diverses surfaces inertes, des équipements de préparation et du matériel

IV. Les types de résistance du genre *Enterobacter* aux antibiotiques

La résistance du genre *Enterobacter* aux antibiotiques est connue depuis fort longtemps et son importance clinique a survécu très peu de temps après le début de l'antibiothérapie. Elle fait l'objet de publications et de revues nombreuses qui rendent compte de sa constante évolution. Deux types de résistance d'*Enterobacter spp.*, aux antibiotiques sont décrites :

IV. 1. Résistance naturelle

La résistance naturelle ou intrinsèque correspond à la capacité de résister à la présence d'un antibiotique pour toutes les souches d'une espèce ou d'un genre bactérien. C'est l'expression d'un caractère inné, partagé par l'ensemble de la communauté bactérienne, qui rend inappropriée l'utilisation de certains antibiotiques. [27]

. La Société Française de Microbiologie (SFM) définit la résistance naturelle comme la caractéristique d'une espèce bactérienne qui se traduit par des concentrations minimales inhibitrices (CMI) supérieures à la concentration critique supérieure des tests de sensibilité pour l'antibiotique concerné. Les espèces du genre *Enterobacter* ont des profils semblables de résistance aux antibiotiques, étant intrinsèquement résistantes à l'Ampicilline, l'Amoxicilline, l'Amoxicilline-acide clavulanique, Céfalotine (Céphalosporines de première génération), Céfoxitine (céphalosporine de deuxième génération) et Céfamycine. Les Céphalosporines de troisième génération (par exemple : Céfotaxime) sont plus actives. Ce modèle naturel de résistance est dû à la production de Céphalosporinase chromosomique AmpC inductible par la présence de bêta-lactamines. Tandis que la résistance est causée par une surproduction de l'enzyme, elle n'est pas annulable par les inhibiteurs de bêta-lactamase comme l'acide clavulanique, Tazobactam et Cloxacilline. Les bactéries avec le profil "Céphalosporinase déréprimée " montrent une large variation de phénotype de résistance et rend les souches résistantes à toutes les Bêta-lactamines sauf aux Carbapénèmes (Imipénème). [28]

Chapitre 01: Le Genre Enterobacter

Tableau 4: résistance naturelle de certaine Enterobacter[28]

Espèces	AMP	AMC	TIC/ PIP	C1G	FOX	CXM	GEN	TOB	TET	TIG	COL	NIT
<i>E. aerogenes</i>	R	R		R	R							
<i>E.cloacae</i> <i>complex</i>	R	R		R	R						R*	

R, résistant ; **R***, résistance hétérogène observée dans plusieurs sous-groupes phylogénétiques
AMP, ampicilline ; **AMC**, amoxicilline-acide clavulanique ; **TIC**, ticarcilline ; **PIP**, piperacilline ; **C1G**, céphalosporine de première génération : céfazoline, céfalotine, céfalexine, céfadroxil **FOX**, cefoxitine ; **CXM**, céfuroxime ; **TET**, tétracycline ; **TIG**, tigécycline ; **COL** colistine **NIT**, nitrofuranes.

IV. 2. Résistance acquise

On oppose à la résistance naturelle, propriété d'espèce ou de genre, la résistance acquise qui est une propriété de souche. Cette dernière correspond à la capacité de supporter une concentration d'antibiotique beaucoup plus élevée que celle supportée par les autres souches de la même espèce. Elle peut s'acquérir soit par mutation chromosomique, soit par acquisition de matériels génétiques exogènes. [27]

IV. 2. 1. Résistance par mutation chromosomique

La résistance acquise par mutation est aussi qualifiée de résistance chromosomique ce phénomène spontané est rare et n'explique qu'une faible partie des résistances rencontrées en clinique. Les antibiotiques n'induisent pas la mutation mais ils contribuent à sélectionner, de manière spontanée, des mutants résistants au sein d'une population bactérienne. En éliminant les bactéries sensibles, les antibiotiques permettent aux mutants résistants de se multiplier plus facilement. La cause principale de l'évolution et de l'extension des résistances aux antibiotiques est leur utilisation à grande échelle en thérapeutique humaine. Ces prescriptions sont souvent mal ciblées, ou incorrectement dosées. [26]

Chapitre 01: Le Genre Enterobacter

IV. 2. 2. Résistance par acquisition de matériel génétique exogène

Ce type de résistance procède de l'acquisition de gènes de résistance par l'intermédiaire d'un plasmide, de transposon ou d'intégrant, à la faveur de 3 mécanismes d'échange possibles : conjugaison, transformation ou transposition. Généralement, on observe une augmentation brusque du niveau de résistance plutôt qu'une augmentation par paliers [27].

V. Résistance du genre *Enterobacter* aux grandes familles d'antibiotiques

Les classes majeures d'antibiotiques généralement utilisées pour la thérapie hospitalière des infections à *Enterobacter* sont : les Bêta-lactamines, les quinolones et les Aminoglycosides, lors du traitement, ces antibiotiques peuvent être utilisés seuls ou en association selon le degré de résistance présenté. Afin de comprendre les mécanismes de résistance des souches *d'Enterobacter spp.* Il est important de mettre le point sur le mode d'action de ces familles d'antibiotiques. [27]
[26]

Chapitre 01: Le Genre Enterobacter

VI. Mécanismes d'action des antibiotiques

Tableau 5: Mécanisme d'action des antibiotiques ANSM 2018

Famille d'antibiotique	Exemples de molécules	Mode d'action
Bétalactamine Fosfomycine Glycopeptide	Amoxicilline Amoxicilline/Acide clavulanique Fosfocine Vancomycine	Inhibition de synthèse de la paroi bactérienne
Tétracyclines Macrolides Lincosamides Streptogramines Aminosides Phénicolés Acide fusidique Oxazolidinones	Doxycycline Azithromycine Clarithromycine Spiramycine Clindamycine Pristinamycine Streptomycine Tiamphénicol Acide fusidique Linézolide	Inhibition de la synthèse protéique bactérienne
Produits nitrés Quinolones Fluoroquinolones Rifamycines	Métronidazole Ciprofloxacine Fluméquine Rifamycine	Inhibition des acides nucléiques
Sulfamides Triméthoprime	Sulfadiazine Triméthoprime	Inhibition de la synthèse des folates
Polymixines Gramicidines et Tyrocidine	Colistine Bacitracine et Tyrothricine	Augmentation de la perméabilité de la membrane bactérienne

Chapitre 01: Le Genre *Enterobacter*

VII. Mécanismes de résistance du genre *Enterobacter* aux antibiotiques

VII. 1. Mécanismes non enzymatiques

VII. 1. 1. Modification de la cible de l'antibiotique

VII. 1. 1. 1. *Les Bêta-lactamines : modification des « protéines de liaison à la Pénicilline »*

Chez les bactéries à Gram négatif, la cible de la famille des bêta-lactamines est les PLP, la modification de cette cible rend l'attachement (donc l'activité) de l'antibiotique difficile, voire impossible. Chez *Enterobacter spp.* le changement du PLP 1a, 1b et/ou 2 mène à la résistance car les PLP modifiées présentent une affinité plus faible pour les Bêta-lactamines. Elles sont relativement résistantes à l'inactivation par les Pénicillines et sont capables de remplir les fonctions des PLP lorsque ces dernières sont inactivées. [29]

VII. 1. 1. 2. *Les Quinolones : l'ADNgyrase et topoisomérase IV*

Généralement l'ADN gyrase et le topo-isomérase IV (respectivement *gyrA* et *parC*) sert de cible pour les quinolones, les mutations qui mènent aux changements structurels légers de l'ADN gyrase sont responsables que les quinolones ne peuvent plus se lier et causent ainsi la résistance. Les mutations sont localisées dans une région de 40 acides aminés de longueur, appartenant à la sous-unité A du gyrase. Cette région est connue comme la Région Déterminant la Résistance aux Quinolones (QRDR) et elle est trouvée chez plusieurs espèces bactériennes. Chez *Enterobacter spp.* plusieurs types de mutations de *gyrA*, par le changement d'un seul acide aminé ont été décrites : l'acide aminé numéro 80 (Ser-80→Ile), l'acide aminé numéro 83 (Ser-83→Phe, Ser-83→Tyr, Ser-83→Ile) ou l'acide aminé numéro 87 (Asp-87→Asn, Asp-87→Ala, Asp-87→Gly, Asp-87→His), ce type de changement peut également toucher plusieurs acides aminés à la fois (Ser-83→Phe + Asp-87→Gly) (Asp-72→Glu + Ser-83→Ile), (Ala-67→Ser + Ser-83→Ile + Asp-87→Asn + Ile-78→Val). Ces mutations mènent à une résistance importante au Fluoroquinolones (Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin et Levofloxacin).

De la même façon, sur le topo-isomérase IV (*parC*) les mutations généralement décrites pour le genre *Enterobacter* sont dans les positions similaires à celles du *gyrA*, notamment la modification

Chapitre 01: Le Genre *Enterobacter*

de l'acide aminé numéro 80 (Ser-80→Ile, Ser-80→Arg), le changement de l'acide aminé en position 107 a été également décrit (Cys-107→Trp). [29]

VII. 1. 1. 3. *Les Aminosides : Modification de la cible ribosomale*

Les modifications de la cible ribosomale relèvent de plusieurs mécanismes : mutation de l'ARN 16S, et méthylation de l'ARN 16S sur certaines bases impliquées dans la fixation des aminosides au niveau du site A. Les mutations de l'ARN16S peuvent être responsables de la résistance à la streptomycine ou à la Spectinomycine. L'expression de la résistance requiert qu'une majorité des ribosomes soit altérée. L'existence chez la plupart des bactéries de plusieurs copies de l'opéron rRNA constitue donc un facteur limitant à l'apparition de la résistance qui nécessite plusieurs mutations. [30]. La méthylation de l'ARN 16S est un mécanisme émergent chez les entérobactéries y compris le genre *Enterobacter*, elle confère une résistance de haut niveau à tous les aminosides disponibles utilisés pour la thérapie systémique, à l'exception de la streptomycine. ArmA est la première méthylase responsable de ce type de résistance détectée sur une souche de *Klebsiella pneumoniae*, portée par un transposon situé sur un plasmide conjugatif qui code pour une enzyme qui méthyle la position N7 de la guanine 1405 de l'ARN 16S au niveau du site A. Cette méthylation a été récemment rapportée chez des souches d'*Enterobacter cloacae complex* et des souches d'*Enterobacter aerogenes* dans plusieurs pays y compris l'Algérie, le gène responsable est présent sur le transposant T1548, porté par plusieurs plasmides du groupe IncL/M, comme le pIP1204. Une autre méthylase RmtB a été également rapportée sur des souches d'*Enterobacter cloacae*, le gène codant a été porté par des plasmides IncF et IncN. RmtD2 est une autre variante des enzymes de méthylation de la guanine 1405 de l'ARN 16S, elle a été détectée chez des souches d'*Enterobacter spp*, sur le transposant Tn-2670, porté par un plasmide conjugatif, une autre recherche a démontrée qu'elle a été également codée par un deuxième transposant Tn-21, porté par le plasmide NR1 qui confère une multirésistance à des souches d'*Enterobacter aerogenes*. [30]

VII. 1. 2. **Diminution de la perméabilité membranaire**

La première ligne de protection de la cellule bactérienne contre tous les produits chimiques est la paroi cellulaire. La cellule des bactéries à Gram négatif, avec sa double couche de lipide

Chapitre 01: Le Genre *Enterobacter*

asymétrique composée de lipopolysaccharides (LPS) et de phospholipides, forme une barrière presque imperméable pour les éléments hydrophiles et ralentit le transport de substances lipophiles. Pour assurer que les substances nutritives nécessaires peuvent passer, la cellule possède des canaux de transport de nature protéique fortement sélectives appelées porines. Ces porines permettent l'échange du matériel nécessaire pour la survie des cellules mais ils permettent aussi aux antibiotiques comme les céphalosporines de traverser l'enveloppe bactérienne. Ainsi la perte ou la diminution de l'expression des porines limite l'entrée de certaines Bêta-lactamines dans l'espace périplasmique et donc l'accès à la membrane interne où sont situées les PLP. Cette diminution de la perméabilité contribue à une résistance plus importante aux Bêta-lactamines, si elle est associée à d'autres mécanismes.

Dans les décennies récentes, les bactéries ont gagné un large spectre de résistance par une combinaison de réactions enzymatiques et des modifications de la perméabilité membranaire par changements dans l'expression des porines. Chez *Enterobacter aerogenes* et *Enterobacter cloacae complex* seulement quelques porines sont étudiées (voir Tableau 7).

Tableau 6: Porines étudiées chez *Enterobacter*

Les Porines étudiées chez <i>Enterobacter</i>	Résultat d'étude
OmpF (35) et OmpC(36)	Réduisent le diamètre le leur port en additionnant des polypeptides ce qui limite la diffusion des substrats dont les fluoroquinolones et les bêta-lactamines.
OmpA	Le rôle majeur dans la stabilisation de l'enveloppe bactérienne .
OmpX	Reliée à la virulence en promouvant l'adhérence bactérienne et l'entrée dans des cellules mammifères. Chez <i>Enterobacter aerogenes</i> la surexpression d'OmpX baisser la production d'OmpF et OmpC et changer donc le niveau de résistance aux bêta-lactamines

Chapitre 01: Le Genre *Enterobacter*

Trois mécanismes de changement des porines ont été rapportés en réponse aux antibiotiques : diminution de l'expression des porines, changement de type de porine exprimée et mutation des porines. Des études précédentes ont suggéré que la résistance de certaines souches d'*Enterobacter aerogenes* à l'Imipénème est ainsi causée par une diminution de l'expression des gènes codant pour les porines. Egalement la mutation structurelle du résidu Gly112 à l'Asp dans les porines du type Omp36 chez *Enterobacter aerogenes* a été impliquée dans la haute résistance aux Bêta-lactamines. [31]

VII. 1. 3. Mécanismes d'efflux

À côté des porines déjà mentionnées qui permettent aux substances nutritives d'entrer dans la cellule, des pompes d'efflux contribuent à la diminution de la concentration intracellulaire des composés toxiques comme les médicaments ou les détergents et sont par conséquent impliquées dans le contrôle de la sensibilité aux antibiotiques.

Les systèmes d'efflux sont des complexes protéiques tripartites constituées d'une pompe transmembranaire, d'une protéine périplasmique de jonction (MFP : Membrane Fusion Protein) et d'une porine enchâssée dans la membrane externe (OMP : Outer Membrane Protein). [32]

Les systèmes d'efflux ont un rôle majeur dans la multirésistance aux antibiotiques tant intrinsèque qu'acquise chez les bactéries à Gram négatif. Le système AcrAB-TolC d'*Enterobacter aerogenes* est la meilleure pompe d'efflux décrite, il est pensé que la protéine transporteur AcrB capture ses substrats de l'intérieur de la double couche phospholipidique de la membrane intérieure ou du cytoplasme et les transporte ensuite au moyen extracellulaire par la TolC, qui forme un canal dans la membrane extérieure. *Enterobacter aerogenes* montre ainsi un large spectre de substrats transportés, incluant les détergents et les antibiotiques comme les tétracyclines, le chloramphénicol, les aminoglycosides, les fluoroquinolones et les bêta-lactamines. Des souches résistantes d'*Enterobacter aerogenes* ont été démontrées pour contribuer à une diminution sévère des concentrations intracellulaires de diverses classes d'antibiotiques.

L'augmentation de l'expression de gènes des pompes d'efflux est l'une des premières étapes de la bactérie pour devenir entièrement résistante, en raison de leur poly-spécificité, les transporteurs d'efflux confèrent un phénotype de résistance général qui peut conduire à l'acquisition des mécanismes supplémentaires de résistance aux antibiotiques comme la mutation de la cible ou la

Chapitre 01: Le Genre *Enterobacter*

sécrétion des enzymes qui dégradent les antibiotiques, et renforcent aussi l'effet de ces mécanismes acquis [33].

VII. 2. Résistance enzymatique

VII. 2. 1. Les Bêta-lactamines : production de bêta-lactamases

Les bêta-lactamases sont des enzymes bactériennes qui hydrolysent le noyau bêtalactame et qui rendent l'antibiotique inactif avant qu'il n'atteigne sa cible : les « protéines de liaison à la pénicilline » (PLP). La parenté structurale que les bêta-lactamases partagent avec les PLP leur permet de lier, acétyler et hydrolyser donc inactiver les Bêta-lactamines. Les bêta-lactamases sont exportées dans le milieu extérieur ou périplasmique. Plus de 500 bêta-lactamases ont été répertoriées. La destruction des bêta-lactamines par les bêta-lactamases est le mécanisme de résistance majeur des bactéries à Gram négatif. Après des calculs actuels, les bêta-lactamases sont fortement efficace et les enzymes produites par une bactérie peuvent détruire 100 millions de molécules par seconde. [30]

Une classification moléculaire des bêta-lactamases, impliquant la connaissance de la structure primaire des Bêta-lactamines a été proposée par Ambler qui divise les bêta-lactamases en quatre groupes (A, B, C et D), qui présentent des différences sur le plan phylogénétique. Les bêta-lactamases des classes A, C et D font partie des enzymes à sérine active, c'est-à-dire qui possèdent dans leur site actif une sérine qui intervient dans le mécanisme d'acétylation au cours de l'hydrolyse des Bêta-lactamines. Par contre la classe B inclut les métallo-bêta-lactamases dont l'activité nécessite la présence d'ions métalliques.

Une classification fonctionnelle a été proposée par Bush, dans laquelle les auteurs tiennent compte de la fonctionnalité des Bêta-lactamases (substrat, profil d'inhibition) et divisent ces enzymes en quatre groupes (de 1 à 4) avec plusieurs sous-groupes.

Chez *Enterobacter*, il existe plusieurs systèmes enzymatiques responsables de la dégradation des Bêta-lactamines, et qui permettent aux espèces de ce genre d'acquérir différents niveaux de résistance :

VII. 2. 1. 1. *AmpC chromosomiques*

Les bêta-lactamases AmpC sont des Céphalosporinases du groupe fonctionnel 1 et de la classe moléculaire C dans la classification Bush-Jacoby-Medeiros des bêta-lactamases. Elles sont

Chapitre 01: Le Genre *Enterobacter*

codées par des gènes *ampC* qui étaient primitivement situées sur le chromosome de nombreuses bactéries à Gram négatif. [34]. Chez *Enterobacter spp*, l'expression du gène *ampC* est réprimée, mais sa dérégulation peut être induite par la présence de bêta-lactamines. Ces enzymes ne sont pas inhibées par des inhibiteurs classiques de bêta-lactamases (Acide clavulanique, Tazobactam, Sulbactam). Une mutation au niveau du gène régulateur (represseur *ampR*) du gène *ampC* fait apparaître des souches avec une hyperproduction constitutive de cette bêta-lactamase, cette mutation rend les souches fortement résistantes à la plupart des antibiotiques de la famille des Bêta-lactamines, elle peut apparaître chez *Enterobacter spp*. à une fréquence entre 10⁵ et 10⁸. L'ampicilline, l'amoxicilline, la première génération des céphalosporines, la deuxième génération des céphalosporines et les Céfamycines sont des inducteurs puissants de bêta-lactamase AmpC. Ils sont aussi rapidement inactivés par cette dernière; ainsi, la résistance est aisément documentée in vitro, et peut apparaître rapidement in vivo. Les céphalosporines de troisième génération et les pénicillines à large-spectre, sont des faibles inducteurs et leur résistance est exprimée in vitro seulement chez les bactéries qui sont dans un état de dérégulation (hyperproduction des bêta-lactamases). La quatrième génération des céphalosporines est relativement stable à l'action d'AmpC ; par conséquent, ils conservent une activité modérée contre les souches mutantes d'*Enterobacter*. Les Carbapénèmes sont des bons inducteurs de bêta-lactamase AmpC, mais ils restent très stables à son action. En conséquence, aucune résistance aux Carbapénèmes, in vitro ou in vivo, ne peut être attribuée à l'AmpC. Cependant, l'hyperproduction de l'AmpC associée à une certaine diminution de la perméabilité aux Carbapénèmes peut aussi causer la résistance à ces agents. [34]

VII. 2. 1. 2. *Bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE)*

31% des souches d'*Enterobacter spp*. responsables d'infections dans les services de soins intensifs aux États-Unis ne sont pas susceptibles à la troisième génération des céphalosporines. Cette résistance est typiquement causée par l'acquisition de plasmides contenant des gènes de BLSE, ces plasmides portent souvent d'autres gènes de résistance.

D'habitude, les BLSE documentées chez *Enterobacter*, sont des enzymes dérivées du TEM-1, SHV-1 ou du CTX-M. Bush et al classifient ces BLSE dans le groupe 2be et dans la classe moléculaire A dans leur classification des bêta-lactamases à l'emplacement de ces enzymes sur

Chapitre 01: Le Genre *Enterobacter*

des plasmides favorise leur transfert entre les bactéries du même genre et de genres différents. Contrairement à l'AmpC, ces enzymes ne possèdent pas de mécanisme moléculaire d'induction ou de dérégulation et elles sont inactivées par les inhibiteurs de bêta-lactamase.[35]

Plus de 100 dérivés de TEM ont émergé par substitution d'un ou de plusieurs acides aminés à partir du TEM-1 (Partridge and Hall, 2005). La dissémination de ces gènes est aussi facilitée par le fait qu'ils fassent partie des transposons *Tn1*, *Tn2* ou *Tn3*. La présence de BLSE de type TEM-24 sur *Enterobacter spp.* était responsable de plusieurs épidémies en France et en Belgique. Le plasmide qui transporte le gène du TEM-24 qui est presque exclusivement trouvé chez *E. aerogenes* confère la résistance à la quatrième génération de Céphalosporines (Céfpirome, Céfépime) et aussi aux aminoglycosides.

Une centaine de BLSE dérivent des pénicillinases de SHV-1 par substitution d'un ou de plusieurs acides aminés, plusieurs varient comme le SHV-5, SHV-12, SHV- et récemment le SHV-128 ont été décrit chez des souches d'*Enterobacter cloacae complex*. [35]

Une autre enzyme IBC-1, portée par un intégrant et capable d'hydrolyser le Céfotaxime et le Céftazédime a été détectée pour la première fois chez une souche d'*Enterobacter cloacae*, elle a été par la suite rapportée chez des souches d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella pneumoniae*.

Ces dernières années, une nouvelle famille de BLSE de type CTX-M qui hydrolyse préférentiellement le Céfotaxime est apparue, ces enzymes se sont rapidement propagées au niveau mondial chez *Enterobacter* dans certaines zones géographiques y compris l'Algérie, particulièrement la CTX-M-15.

Un autre type de BLSE, les oxacillinases (OXA) a été rarement rapporté chez *Enterobacter*, elles sont classées dans le groupe fonctionnel 2d et la classe moléculaire D. Ces bêta-lactamases qui hydrolysent l'oxacilline et ses dérivés sont faiblement inhibées par l'acide clavulanique. Elles sont le plus souvent retrouvées chez *Pseudomonas aeruginosa*, mais ont été également retrouvées chez d'autres bactéries à Gram négatif. Chez des souches d'*Enterobacter cloacae complex*, le variant OXA-1a été rapporté en France, et le OXA-48 a été rapporté en Inde et au Maroc. [36]. Les souches d'*Enterobacter* productrice de ESBL sont considérées résistantes à toutes les générations de céphalosporines, tous les pénicillines et aux monobactames (aztréonam). Quand une souche d'*Enterobacter spp.* est dans un état de dérégulation d'AmpC, la production des BLSE (plus de 1 BLSE peut être produit par les mêmes souches), est presque impossible à détecter, à moins que des méthodes moléculaires comme la réaction en chaîne de polymérase (PCR) soient utilisées.

Chapitre 01: Le Genre *Enterobacter*

Les Carbapénèmes sont les Bêta-lactamines les plus fiables pour le traitement d'infections sévères à *Enterobacter*, la quatrième génération des Céphalosporines est un deuxième choix. L'association d'une Pénicilline à large-spectre avec un inhibiteur bêta-lactamase reste une question controversée pour la thérapie des bactéries productrice de BLSE. [36]

VII. 2. 1. 3. *Les Carbapénèmases*

La résistance du genre *Enterobacter* aux carbapénèmes a été rapportée et considérée comme une menace clinique émergente posée par les espèces du genre *Enterobacter*, aussi bien que par d'autres *Enterobacteriaceae*. Les premières bêta-lactamases impliquées dans la résistance à l'Imipénème étaient NMC- et IMI-1, qui font partie de la classe moléculaire A (sérine actif), et le groupe fonctionnel 2f, elles sont inhibées par l'acide clavulanique et sont par conséquent, capable d'hydrolyser toutes les Bêta-lactamines non associées à un inhibiteur de bêta-lactamase (Une nouvelle carbapénèmase FRI-1 a été récemment détectée en France exclusivement sur une souche d'*Enterobacter cloacae* isolée d'un patient hospitalisé, la souche a été résistante aux Pénicillines, Aztréonam et Carbapénèmes mais sensible à la quatrième génération des Céphalosporines. [37]

Cependant, les espèces du genre *Enterobacter* peuvent développer la résistance aux Carbapénèmes via la production des métallobêta-lactamases, ces enzymes sont classées dans le groupe fonctionnel 3 et la classe moléculaires B. L'importance clinique des métallobêta-lactamases est liée au fait qu'elles hydrolysent les Carbapénèmes, et sont insensibles aux inhibiteurs suicides classiques (particularité qui échappent aux bêta-lactamases à sérine active).

Chez *Enterobacter spp.* plusieurs types de métallobêta-lactamases ont été décrits, causant des épidémies hospitalières dans le monde entier. Elles sont essentiellement de type VIM : VIM-1, VIM-2, VIM-4 et VIM-31, IMP : IMP-4, IMP-8, et NDM-1. Ces enzymes sont codées par des gènes plasmidiques facilitant leurs propagations chez toutes les entérobactéries. En Algérie aucun Carbapénèmase sur *Enterobacter* n'a été détectée. [37]

Chapitre 01: Le Genre *Enterobacter*

VII. 2. 2. Les Aminoglycosides

L'inactivation enzymatique des aminosides est le mécanisme de résistance le plus souvent observé, elle permet d'expliquer la résistance de plus de 95 % des souches d'entérobactéries résistantes aux aminosides. Le déterminisme génétique est souvent plasmidique. Il existe trois classes d'enzymes différentes classées en fonction du radical qu'elles ajoutent à la molécule d'aminoside : les N-acétyltransférases (AAC) qui neutralisent les fonctions -NH₂, les O-nucléotidyltransférases (ANT), et les O-phosphotransférases (APH) qui neutralisent les fonctions -OH.

Ces enzymes sont codées sur des éléments génétiques mobiles : les plasmides, ce qui permet leur échange entre les bactéries. La famille des phosphotransférases est une large famille d'isozymes qui est responsable de l'O-phosphorylation. Il y a sept classes d'isozymes qui catalysent la phosphorylation d'Aminoglycosides qui sont : l'APH (3'), APH (2''), APH (3''), APH (4), APH (7''), APH (6) et l'APH (9). La seule enzyme de cette famille trouvée chez *Enterobacter*, la plus étudiée et la mieux comprise est l'APH (3'). Cette enzyme à elle seule confère à la bactérie qui la produit une résistance à la Kanamycine, la Néomycine, la Paromomycine et l'Amikacine. [37]

La famille des Aminoglycosides acétyltransférases est constituée de 4 isozymes : soit les AAC (1), AAC (3), AAC (2') et AAC (6). Ces enzymes catalysent la N-acétylation. Les informations génétiques de ces enzymes sont codées sur des transposons ou des intégrants, elles peuvent aussi acétyler les Aminoglycosides possédant un hydroxyle en 6'. Chez *Enterobacter* les dérivées de AAC (6') : AAC (6') -I, AAC (6') -Ib, AAC (6') -II, et les dérivés de AAC (3') : AAC (3') -I, AAC (3') -II, AAC (3') -IIa, AAC (3') -III, AAC (3') -IV et AAC (3') -V, sont les enzymes les plus rencontrées. [37]

La dernière famille d'enzymes, les Aminoglycosides nucléotidyltransférases (ANT), qui regroupe plusieurs isozymes dont : ANT (6), ANT (4'), ANT (3''), et ANT (2''). Le gène codant pour l'ANT (2'') est le plus retrouvé chez les espèces d'*Enterobacter*, ANT (3'') a été également détectée.

Les gènes codant pour ces enzymes de résistance sont souvent portés sur des plasmides, ensemble avec les BLSE, qui est une autre raison à leur grande diffusion. Par exemple : le plasmide trouvé chez *E. aerogenes* qui code pour la BLSE de type TEM-24, porte également le déterminant de résistances aux Aminoglycosides de type Aminoacétyl-transferase AAC-6'. [38]

Chapitre 01: Le Genre *Enterobacter*

VII. 2. 3. Les Quinolones

Des études récentes indiquent que le genre *Enterobacter* présente également des mécanismes de résistance enzymatique aux quinolones, médiés par les plasmides. Ces derniers codent pour des enzymes de la famille des pentapeptides, qnrA, qnrB et qnrS, qui protègent l'ADN-gyrase, et le topoisomérase IV de l'activité inhibitrice des quinolones. Elles sont fréquemment décrites dans des souches d'*E. cloacae complex* et *E. aerogenes* avec plusieurs variantes : qnrA1, qnrB2, qnrB4, qnrB10, qnrB24, qnrS1 et qnrS2. Elles sont généralement codées par des gènes plasmidiques qui portent d'autres mécanismes de résistance comme les BLSE. [38]

VIII. Pouvoir pathogène du genre *Enterobacter*

VIII. 1. 1. Toxines

Les espèces du genre *Enterobacter* ont une membrane extérieure contenant les lipopolysaccharides, dans lesquelles le lipide-A (endotoxine) joue un rôle majeur dans la septicité. Le lipide-A est le stimulant majeur de la libération des cytokines, qui induit l'inflammation systémique et ses complications. Les fortes doses d'endotoxine peuvent aussi inciter la blessure de la barrière muqueuse intestinale, augmenter la perméabilité iléale et la translocation bactérienne de l'estomac vers les organes systémiques. Plusieurs autres toxines ont été rapportées chez *Enterobacter*, les plus importantes ont été une toxine *Shiga-Like*, et une thermostable α -hémolysine *coli-Like* isolées chez des souches d'*Enterobacter cloacae complex*. [26]

VIII. 1. 2. Adhésines

Pour causer une infection, un pathogène doit pouvoir adhérer, coloniser et envahir la surface de l'hôte, les propriétés adhésives sont également importantes dans le maintien de l'infection bactérienne. Elles sont généralement médiées par les fimbriae : des appendices protéiques constituées de sous unités de piline organisées en hélice formant les filaments, plus fins et plus courts que ne le sont les flagelles. Ils sont souvent hemagglutinant (HA).

La plupart des souches d'*Enterobacter* produisent un hemagglutinant mannose-sensible (MME HA) associé au type 1 fimbriae (épais, canalisé, de diamètre externe 7 à 8 nm). Ou au type 3 fimbriae (mince, non canalisée, de diamètre externe de 4 à 5 nm). [26]

Chapitre 01: Le Genre *Enterobacter*

VIII. 1. 3. Les sidérophores

Pour établir une infection généralisée, les microorganismes pathogènes doivent contourner le système immunitaire de l'hôte et acquérir aussi des micro-substances nutritives importantes, comme le fer, les *Enterobacteriaceae* potentiellement pathogènes produisent des systèmes de haute affinité : les sidérophores, pour solubiliser et importer le fer. Le fer est associé aux molécules transporteurs comme la transferrine (le sérum), la lactoferrine (le lait et d'autres sécrétions), ou isolé dans des cellules (les protéines heme). La production de sidérophores enterobactines est commune chez toutes les espèces du genre *Enterobacter*, et la production d'aérobactines a été rapportée uniquement chez *Enterobacter cloacae complex*. [1] [26]

VIII. 1. 4. La capsule

Environ 81 % des souches d'*Enterobacter aerogenes* sont entourées par une capsule mince liée aux antigènes capsulaires de *Klebsiella*. Ainsi, comme chez *Klebsiella* cette capsule est essentiellement liée à la virulence bactérienne car elle protège la bactérie de la phagocytose par les polynucléaires neutrophiles et de l'effet bactéricide des facteurs sériques. Les antigènes capsulaires d'*Enterobacter aerogenes* réagissent avec les antisérums suivant : K4, K11, K26, K42, K59 et K68. [26]

VIII. 1. 5. Méthodes de typage

Plusieurs méthodes de typage des espèces du genre *Enterobacter* sont proposées afin de déterminer la clonalité des souches d'une même espèce, la plupart des techniques mise en évidence sont destinées à la discrimination des souches d'*Enterobacter cloacae complex* tandis que ce groupe contient les espèces les plus rencontrées en pathologie humaine.

Parmi les méthodes phénotypiques, le sérotypage basé sur des tests d'agglutination des antigènes 53-O et 56-H sont proposés, 79 sérotypes d'*Enterobacter cloacae* ont été distingués par Sakazaki et Namioka en 1960. Gaston et ses collaborateurs en 1983 ont également conçu un plan de sérotypage basé sur des antigènes somatiques (O) définissant ainsi 28 sérotypes. Un certain nombre de méthodes moléculaires utilisables pour le typage des souches d'*Enterobacter* ont été développées, incluant les techniques de : RAPD, L'AP-PCR, REP-PCR, ERIC PCR, AFLP qui sont facile à mettre en oeuvre mais peu discriminantes. Tandis que l'électrophorèse en champs pulsé (PFGE) est la technique de référence, coûteuse et relativement longue mais très discriminante. Les

Chapitre 01: Le Genre *Enterobacter*

enzymes de restriction les plus fréquemment utilisées pour les espèces du genre *Enterobacter* sont : *XbaI*, *SpeI*, *NotI* et *SmaI*. [26]

Récemment la spectrométrie de masse MALDI-TOF a prouvé sa puissance dans des études de typage au niveau des souches appartenant à une même espèce en s'appuyant sur le *screening* des protéines ribosomales, et l'analyse des pics et des dendrogrammes. Une étude récente a permis de montrer qu'il était possible de reconnaître différents sérotypes de *Salmonella* en utilisant la spectrométrie de masse MALDI-TOF. Une autre a démontré son efficacité à déterminer les séquences type ST de *Pseudomonas aerogenosa*.

Finalement, le *multi-locus sequence typing* (MLST) est un outil de typage très performant, qui permet d'analyser la structure des populations, le principe est d'amplifier et séquencer de 5 à 7 gènes de ménages (*housekeeping genes*) de chaque souche d'une même espèce. Un schéma composé de 7 gènes (*dnaA*, *fusA*, *gyrB*, *leuS*, *pyrG*, *rplB*, *rpoB*) a été proposé en 2013 par Tohru Miyoshi-Akiyama pour le typage des souches d'*Enterobacter cloacae*, 593 ST ont été détectés jusqu'à présent. [39]

Chapitre 02 : Infections associées aux soins en traumatologie

Chapitre 02 : Infections associées aux soins en traumatologie

Chapitre 02 : Infections associées aux soins en traumatologie

I. Sources de contamination lors d'une hospitalisation

I. 1 Les infections transmises par les mains

L'une des principales causes d'infection liée à une hospitalisation est la transmission aux patients de germes présents sur les mains. Ces agents infectieux peuvent être véhiculés par les personnels de santé et provenir d'une première contamination provoquée par les soins à d'autres patients ou par toute autre personne travaillant à l'hôpital. Tout le personnel hospitalier est concerné, ainsi que les visiteurs amis et la famille, qui représentent aussi une population à risque pour le patient. La quantité de germes présents sur les mains est plus importante au niveau des ongles et le risque de transmission augmente avec la durée des soins ou des actes de diagnostics. Le port de bagues, de montres et de bracelets par les soignants augmente le risque de transmission des germes donc de préférence les évitées. Le contact avec des surfaces contaminées, telles que des poignées de portes, des brancards, des linges, sont autant de sources possibles de contamination des mains.

[40]

I. 2 Les infections transmises par le matériel

Une autre cause d'infection nosocomiale est la transmission de germes pathogènes d'un patient à un autre par le biais d'instruments ou de dispositifs servant aux diagnostics ou aux soins. Si la totalité des instruments utilisés pour les interventions chirurgicales est stérile, certains autres gros dispositifs ne se prêtent pas à cette technique de stérilisation, et leur désinfection peut être insuffisante. C'est le cas par exemple des appareils de ventilation mécanique, des stéthoscopes ou des tensiomètres. La technique de la dialyse chez les patients atteints d'insuffisance rénale réunit plusieurs facteurs potentiellement contaminants :

L'appareillage proprement dit, l'eau et les liquides de dialyse. Par ailleurs, la stérilisation elle-même des instruments peut être plus ou moins efficace. En effet, la stérilisation est une opération soumise à la loi des probabilités, qui ne peut pas garantir une absence totale et définitive de tous les germes pathogènes. [41]

Chapitre 02 : Infections associées aux soins en traumatologie

I. 3 Les infections liées à l'air et à l'eau

L'utilisation commune de l'air et de l'eau en milieu hospitalier est aussi à l'origine de nombreuses infections nosocomiales. L'air peut en effet véhiculer de nombreux microbes. Parmi les germes susceptibles d'être transmis par l'air, le virus de la grippe, certains champignons du genre *Aspergillus* — particulièrement pathogènes chez les sujets immunodéprimés —, le staphylocoque doré et le streptocoque constituent les agents les plus fréquents de pathologies nosocomiales. Le risque majeur d'infection par l'air ambiant est l'inhalation par un patient d'un air expiré par un sujet porteur de germes pathogènes. La contamination des réseaux de distribution de l'eau à l'hôpital est une source potentielle de nombreuses maladies infectieuses, dont la légionellose est l'une des plus graves chez le sujet âgé. [42] [43]

II. Etiologie des infections associées aux soins au service de traumatologie

II. 1. Les infections bactériennes

Les bactéries sont transmises par toutes les voies possibles : personnel, matériel, surfaces contaminées, air, y compris les aérosols, et eau. Les infections sont variées.

Les infections à bactérie GN ont surtout pour origine les urines, la bile, le tube digestif ou les poumons, plus rarement les cathéters. Le tube digestif est le principal pourvoyeur chez l'aplasique, par translocation bactérienne. Parmi les entérobactéries, *Escherichia coli* (*E. coli*) et *Klebsiella sp* sont les plus fréquemment retrouvées, l'importance de *Klebsiella*, *Enterobacter* ou *Serratia*, étant croissante. Même si la fréquence des infections à bactérie GN a diminué, de façon relative, la mortalité attribuable reste en revanche élevée, jusqu'à 60 %, en particulier lorsque *P. aeruginosa* est en cause.

II. 2. Les infections virales

Devenues très rares, les infections virales ont comme cause principale la contamination d'un patient par du personnel soignant infecté. C'est au cours des actes chirurgicaux que les risques de transmission des virus sont les plus élevés. La contamination la plus grave, bien que rare, concerne la transmission du VIH (virus du sida) par le praticien lors d'un acte chirurgical ou de soins dentaires. Plusieurs enquêtes ont conclu que le risque pour un chirurgien ou un dentiste séropositif de contaminer un patient par le VIH est de l'ordre de 1 pour 100 000.

Chapitre 02 : Infections associées aux soins en traumatologie

Malgré la vaccination contre l'hépatite B, rendue obligatoire pour tous les personnels soignants, on signale encore des cas de transmission de la maladie du personnel au malade hospitalisé. Le risque de transmission du virus de l'hépatite B par un chirurgien infecté est compris entre 1 pour 1 000 et 1 pour 10 000, ce qui est élevé. La transmission du virus de l'hépatite C par le personnel hospitalier infecté est, quant à elle, exceptionnelle. [43]

La réduction des infections à bactérie GN s'explique en partie par l'utilisation d'alimentations stériles, ou l'usage extensif des Fluoroquinolones en prophylaxie. Les principaux sites anatomiques des infections à bactéries GN sont : Le tractus digestif, le tractus respiratoire (poumons, sinus), la peau (cathéters) et le sang. [43]

II. 3. Les infections fongiques

Les atteintes fongiques sont principalement liées à une neutropénie profonde et/ou prolongée. Les autres facteurs de risque sont l'âge élevé, un index de performance abaissé, une dissémination viscérale. Le risque aspergillaire apparaît surtout après la première semaine d'aplasie. La corticothérapie à forte dose est également responsable d'aspergilloses invasives. [44]

II. 3. 1. Infections à « Candida »

L'infection à *Candida* est la plus fréquente des infections fongiques si on considère l'ensemble des malades. La persistance d'hémocultures positives au-delà de 2 jours, l'absence de sortie d'aplasie, l'atteinte disséminée, ont une valeur pronostique péjorative.

Les atteintes vont de la candidurie à la candidose disséminée, en passant par la candidémie isolée ou l'infection de cathéter. La candidose disséminée peut associer une atteinte hépatique, splénique ou rénale, où se forment d'authentiques abcès. Le diagnostic est basé sur l'isolement du champignon et éventuellement l'antigénémie. [45]

II. 3. 2. Infections aspergillaire

L'aspergillose, est une cause majeure de mortalité, celle-ci ayant peu varié au cours des dernières années. Le pronostic est en particulier défavorable au cours des atteintes disséminées. [46]

L'espèce prédominante est *Aspergillus fumigatus* (*A.fumigatus*). Les localisations sont en premier lieu pulmonaire et sinusienne, témoignant d'une contamination par voie aérienne. Les aspergilloses pulmonaires invasives s'associent fréquemment (30 %) à une atteinte cérébrale, justifiant la réalisation systématique d'une TDM cérébrale. Les fongémies à *Aspergillus* sont

Chapitre 02 : Infections associées aux soins en traumatologie

exceptionnelles. Le diagnostic est basé sur l'isolement du champignon et l'antigénémie aspergillaire. [46]

III. Les principales infections associées aux soins dans service traumatologie

III. 1 Infection sur prothèse

L'objectif du traitement des infections associées à une articulation prothétique est une articulation fonctionnelle et indolore. Ceci peut être réalisé au mieux par l'éradication de l'infection. Diverses thérapies ont été utilisées, notamment l'ablation chirurgicale de tous les tissus infectés et de l'implant et une combinaison de débridement avec rétention de l'implant et d'une thérapie antimicrobienne à long terme qui est active contre les microorganismes du biofilm. En Amérique du Nord, un débridement avec rétention de l'appareil et un échange en une étape (dans lequel la prothèse infectée est retirée et une nouvelle implantée dans la même procédure) est effectué moins fréquemment qu'en Europe, et l'intervalle entre la résection et la réimplantation de la prothèse dans un échange en deux étapes est généralement plus longue (généralement six semaines). De plus, un traitement à long terme avec des agents antimicrobiens oraux suppressifs est couramment utilisé en Amérique du Nord ; en Europe, ces patients chez qui la chirurgie est contre-indiquée. [47] [48]

Traitement chirurgical

En principe, cinq interventions sont possibles :

Débridement chirurgical sans déposition de la prothèse, remplacement de la prothèse en un temps, remplacement de la prothèse en deux temps avec un intervalle court ou sans espacer avec un intervalle long. Déposition de la prothèse (hanche, épaule) ou arthrodèse (genou, articulation tibio-tarsienne, épaule, coude) sans réimplantation.

Antibiothérapie suppressive au long cours sans intervention chirurgicale

Les traitements chirurgicaux comprennent le débridement avec rétention de la prothèse, l'échange en une ou deux étapes, l'arthroplastie de résection, l'arthrodèse et l'amputation des voies sinusales et des os dévitalisés et des tissus mous. La révision en une étape comprend le retrait de tous les matériaux étrangers, le débridement et la réimplantation d'une nouvelle prothèse au cours de la même procédure. L'arthroplastie de résection consiste en une ablation définitive de la prothèse et

Chapitre 02 : Infections associées aux soins en traumatologie

un débridement sans réimplantation.

Un espaceur imprégné d'antimicrobiens peut maintenir le membre à sa bonne longueur et permet une mobilité articulaire partielle. L'utilisation de ciment imprégné d'antimicrobiens est suggérée ; cependant, les données des essais contrôlés randomisés font défaut. L'analyse des données regroupées de 29 études d'infection associée à une prothèse de hanche qui avaient été traitées par osseux imprégné d'antibiotiques que sans elle. [46] [47]

III. 1. 1 L'antibiothérapie

Dans les infections associées aux prothèses, les tests standard de sensibilité aux antimicrobiens ne peuvent pas être utilisés pour prédire de manière fiable le résultat. Idéalement, l'agent antimicrobien devrait avoir une activité bactéricide contre les micro-organismes adhérents en surface, à croissance lente et produisant des biofilms. La rifampicine remplit ces conditions pour les staphylocoques et a été testée in vitro, sur des modèles animaux et dans des études cliniques. La rifampicine ne doit jamais être administrée seule, car les staphylocoques rapidement développent une résistance aux antimicrobiens. Les quinolones sont d'excellents agents combinés en raison de leur biodisponibilité, de leur activité antimicrobienne et de leur tolérabilité. Les quinolones telles que la Lévofloxacine, la Moxifloxacine et la Gatifloxacine sont plus efficaces contre les micro-organismes à Gram positif que la Ciprofloxacine. [48]

Avant le traitement, la sensibilité antimicrobienne du pathogène doit être déterminée. D'autres schémas d'association antimicrobiens sont nécessaires en raison de l'augmentation de la résistance des staphylocoques aux quinolones. Un essai clinique de l'acide fusidique en association avec la rifampicine a montré un taux de réussite de 55%. Le triméthoprime-sulfaméthoxazole, la minocycline et le linézolide peuvent également être combinés avec la Rifampicine; cependant, aucune donnée sur ces schémas d'association n'a été rapportée. Peu de données sont disponibles sur le traitement des bacilles à Gram négatif. [46] [47]

Des études in vitro et un modèle animal ont montré que la ciprofloxacine avait une meilleure efficacité contre les bacilles à Gram négatif que les Bêta-lactamines. Le tableau 1 résume le choix de l'agent antimicrobien selon l'agent pathogène. Comme un traitement antimicrobien à long terme est nécessaire, le micro-organisme doit être sensible aux agents antimicrobiens oraux avec une bonne biodisponibilité. Si les médicaments intraveineux, tels que les bêta-lactames, les glycopeptides ou la quinupristine – dalfopriline, sont la seule option, l'utilisation d'un dispositif d'accès intraveineux pour le traitement ambulatoire peut être envisagée. [46] [47]

Chapitre 02 : Infections associées aux soins en traumatologie

Microorganisme	Antibiotique	Posologie	Administration
<i>Streptococcus spp.</i> (sauf <i>Streptococcus agalactiae</i>)	pénicilline G ou ceftriaxone	5 Mio U toutes les 6 h 2 g toutes les 24 h	i.v. i.v.
	pendant 4 semaines, suivi de		
	Amoxicilline	750–1000 mg toutes les 8 h	p.o.
<i>Enterococcus spp.</i> (sensible aux pénicillines) et <i>Streptococcus agalactiae</i>	Pénicilline G ou amoxicilline + aminoglycoside	5 Mio U toutes les 6 h 2 g toutes les 4-6 h	i.v. i.v. i.v.
	pendant 2 à 4 semaines, suivi de		
	Amoxicilline	750–1000 mg toutes les 8 h	p.o.
Enterobacteriaceae	Ciprofloxacine	750 mg toutes les 12 h	p.o.
Germes non fermentants (tels que <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Ceftazidime ou céfépime + aminoglycoside	2 g toutes les 6 h	i.v. i.v.
	pendant 2 à 4 semaines, suivi de		
	Ciprofloxacine	750 mg toutes les 12 h	p.o.
Germes anaérobies (tels que <i>Propionibacterium acnes</i>) ³	Clindamycine	600 mg toutes les 6-8 h	i.v.
	pendant 2 à 4 semaines, suivi de		
	Clindamycine	300 mg toutes les 6 h	p.o.
Infection mixte (sans staphylocoques résistants à la méticilline)	Amoxicilline/acide clavulanique Carbapénèmes	2,2 g toutes les 8 h selon la préparation	i.v. i.v.
	pendant 2 à 4 semaines, suivi d'un protocole individuel en fonction du test de résistance		

<i>Staphylococcus aureus</i> ou staphylocoques à coagulase négative			
Sensibles à la méticilline	Flucloxacilline ¹ + rifampicine	2 g toutes les 6 h 450 mg toutes les 12 h	i.v. p.o./i.v.
	pendant 2 semaines, suivi de		
	Ciprofloxacine ou lévofloxacine + rifampicine	750 mg toutes les 12 h 500 mg toutes les 12 h 450 mg toutes les 12 h	p.o. p.o. p.o.
Résistants à la méticilline	Vancomycine + rifampicine	1 g toutes les 12 h 450 mg toutes les 12 h	i.v. p.o./i.v.
	pendant 2 semaines, suivi de		
	Ciprofloxacine ² ou lévofloxacine ² ou téicoplanine ou acide fusidique ou cotrimoxazole ou minocycline + rifampicine	750 mg toutes les 12 h 500 mg toutes les 12 h 400 mg toutes les 24 h 500 mg toutes les 8 h 1 cp. forte toutes les 8 h 100 mg toutes les 12 h 450 mg toutes les 12 h	p.o. p.o. i.v./i.m. p.o. p.o. p.o. p.o.

Figure 1: Antibiothérapie des infections sur prothèse .[48]

Chapitre 02 : Infections associées aux soins en traumatologie

III. 2 Infection sur os natif

La chirurgie est indiquée pour l'ostéomyélite si le patient n'a pas répondu à un traitement antimicrobien spécifique, s'il existe des preuves d'un abcès persistant des tissus mous ou d'une collecte sous-périoste, ou si une infection articulaire concomitante est suspectée. Le débridement des tissus nécrotiques, l'élimination des matières étrangères et parfois la fermeture cutanée des plaies chroniques non cicatrisées sont nécessaires dans certains cas. Bien que l'ostéomyélite vertébrale ne nécessite généralement pas de traitement chirurgical, les indications incluent une incapacité à répondre à un traitement antimicrobien, une compression neurale, une instabilité vertébrale ou un drainage d'abcès péri-duraux ou paravertébraux. [46] [47]

Traitement chirurgical

Le système de classification de Cierny-Mader joue un rôle important dans l'orientation du traitement. Les maladies des stades 1 et 2 ne nécessitent généralement pas de traitement chirurgical, tandis que les stades 3 et 4 répondent bien au traitement chirurgical. Chez les hôtes de classe C de Cierny-Mader, le traitement peut être plus nocif que l'ostéomyélite elle-même. [47] Le traitement opératoire comprend les éléments suivants:

Drainage adéquat, Débridement étendu du tissu nécrotique, Gestion de l'espace mort, Couverture adéquate des tissus mous

Restauration de l'approvisionnement en sang

La rémission ou la guérison est le plus probable avec un débridement étendu, une oblitération de l'espace mort, le retrait de tout matériel et une antibiothérapie appropriée. Le débridement de tous les tissus non viables ou infectés est essentiel car les débris nécrotiques ou infectés retenus peuvent entraîner une récurrence de l'ostéomyélite. Le débridement osseux est effectué jusqu'à ce qu'un saignement ponctuel soit noté. Le tissu restant est toujours considéré comme contaminé même après un débridement adéquat du tissu nécrotique.

« Espace mort » fait référence aux tissus mous et aux défauts osseux laissés après le débridement. Une gestion appropriée de cet espace est nécessaire pour réduire le risque d'infection persistante due à une mauvaise vascularisation de la zone et pour maintenir l'intégrité de la partie squelettique. L'espace mort doit être rempli de tissu vascularisé durable, parfois du péroné ou de

Chapitre 02 : Infections associées aux soins en traumatologie

l'ilium. Des billes imprégnées d'antibiotiques peuvent être utilisées pour la stérilisation temporaire de l'espace mort.

Les deux objectifs principaux du traitement chirurgical sont la résection de l'os nécrotique et le débridement complet de la fistule intraosseuse et des tissus mous, parfois la tomодensitométrie est parfois effectuée dans le but de planifier une intervention chirurgicale et de guider la chirurgie.

[46] [47]

III. 2. 1 Antibiothérapie

Le traitement antibiotique doit être basé sur l'identification des agents pathogènes des cultures osseuses au moment de la biopsie ou du débridement osseux. Les cultures osseuses sont obtenues en premier, et les agents pathogènes suspectés sont ensuite couverts par l'initiation d'un traitement antimicrobien parentéral. Cependant, le traitement peut être modifié une fois l'organisme identifié. Les antibiotiques parentéraux et oraux peuvent être utilisés seuls ou en combinaison selon les résultats de sensibilité des micro-organismes, l'observance du patient. Une antibiothérapie locale avec des billes septopales imprégnées de gentamicine, bien que disponible en Europe, est controversée. Les facteurs impliqués dans le débat comprennent la durée de l'implantation, la nécessité de l'enlèvement et le choix des véhicules de livraison non absorbables par rapport aux réservoirs bioabsorbables. L'implantation prolongée de billes d'antibiotiques et d'espaceurs reste controversée en raison du risque d'infection secondaire et de développement d'organismes résistants. L'infection secondaire provient des billes, qui peuvent servir de corps étranger lors de l'éluion complète de l'antibiotique. [46] [47]

IV. Moyens de lutte contre la dissémination des bactéries multi-résistantes en milieu hospitalier

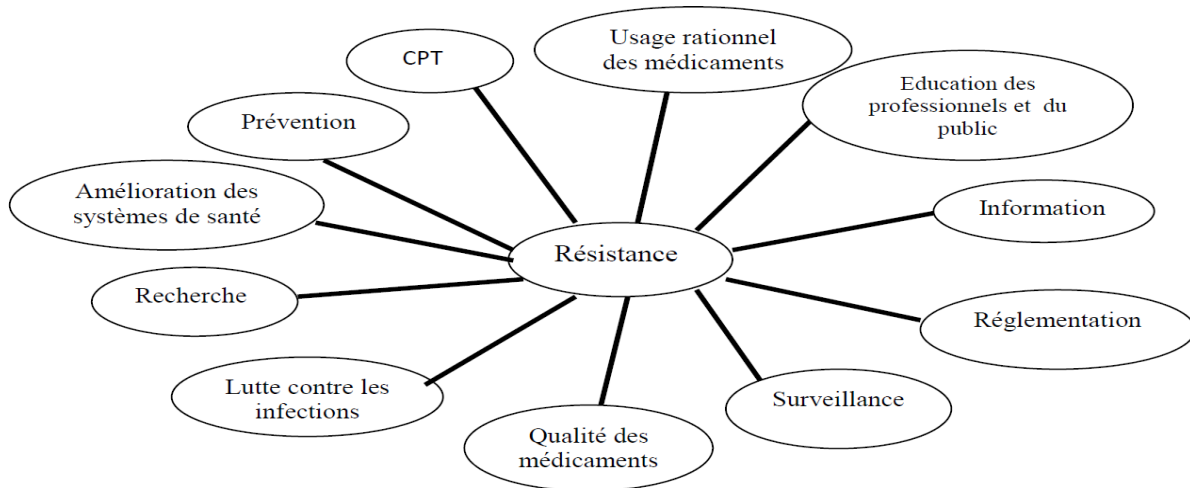


Figure 2 : Stratégie mondiale de lutte contre la résistance aux antimicrobiens établie par l'organisation mondiale de santé (OMS). [49]

IV.1 Organisations de la lutte contre l'émergence et la diffusion de la résistance aux antibactériens

IV.1.1 Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (GLASS)

➤ **Objectif:**

Permettre la collecte, l'analyse et la transmission aux pays de données validées, comparables et normalisées sur la résistance aux antimicrobiens, susceptibles de guider le processus décisionnaire, d'orienter les actions locales, nationales et régionales et d'établir la base factuelle sur laquelle fonder les activités d'intervention et de sensibilisation. [50]

Chapitre 02 : Infections associées aux soins en traumatologie

VII. 1. 2. AARN : Algerian Antimicrobien Résistance Network, répertorié sur le site de l’OMS

➤ Objectif

- Promouvoir l’interconnexion des laboratoires nationaux dans la surveillance de la résistance aux antimicrobiens
- Assurer le contrôle de qualité externe et interne du processus de surveillance de la résistance aux antimicrobiens.
- Renforcer le système national de veille épidémiologique et d’alerte rapide.
- Recueillir les données épidémiologiques et en assurer l’exploitation, l’analyse et la diffusion des résultats.
- Améliorer la formation du personnel du réseau des laboratoires nationaux. [51]

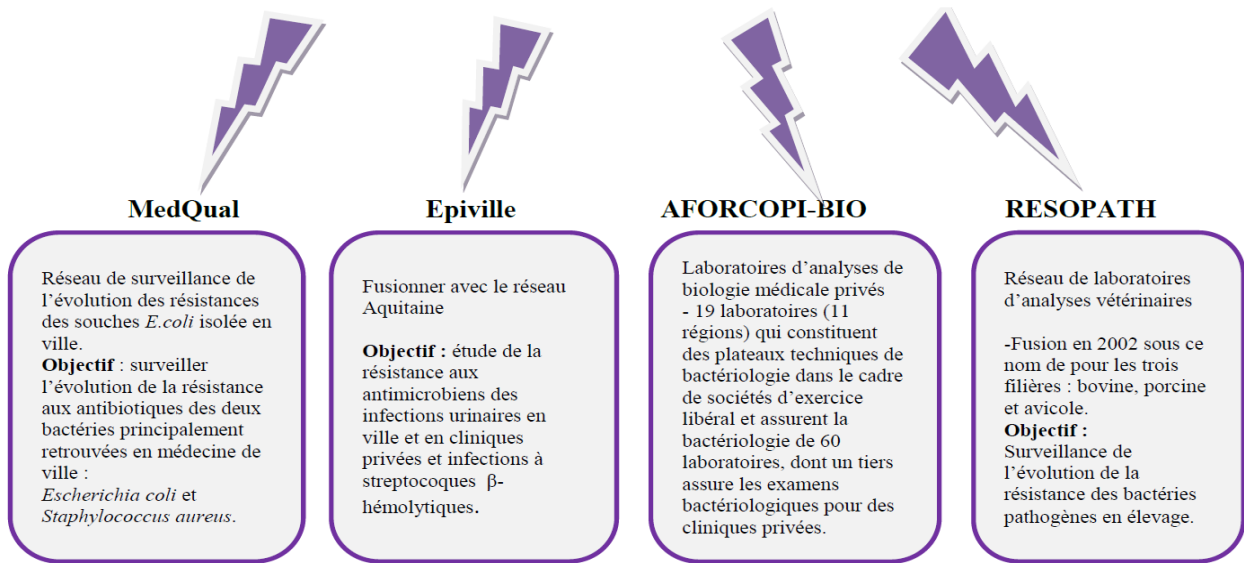
VII. 1. 3. Exemple d’autres réseaux internationaux de surveillance et de lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques

✓ **ONERBA (France) :** Observatoire National de l’Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotique.

- **Objectif :** Surveiller l’évolution de la résistance bactérienne (hôpital, ville, animal) aux antibiotiques en France = unique objet de l’ONERBA.

Membre : 16 réseaux +2 centres nationaux de référence (CNR) [52-53]

Chapitre 02 : Infections associées aux soins en traumatologie



✓ **Système Canadien de surveillance de résistance aux antimicrobien**

➤ **Objectif** : lutter contre l'émergence des résistances aux antimicrobien.

Le système fournit un tableau exhaustif de la RAM et de l'UAM aux Canada en présentant des données provenant de 9 systèmes de surveillance et service de référence en laboratoire de l'ASPC qui suivent les organismes prioritaires définis. Le premier rapport du SCSRA publié en 2015 présentée les données sur la RAM et UAM aux Canada jusqu'en 2013. [54]. Parmi les Réseaux essentielle en trouve :

Le Réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (**EARSNet**), Réseau de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Asie centrale et en Europe orientale (**CAESAR**), Réseau de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Amérique latine (**ReLAVRA**), **LART** : Réseau Tunisien de Surveillance de la Résistance bactérienne aux Antibiotiques, **IMP** : institut pasteur au Maroc. [55]

Chapitre 02 : Infections associées aux soins en traumatologie

V. Les stratégies de prévention

V. 1. Promouvoir l'innovation et la recherche sur les nouveaux médicaments et les nouvelles technologies

V. 1. 1. Les phages, des virus tueurs de bactéries

Un phage ne détruit qu'une seule souche bactérienne. Cela à l'avantage de préserver le microbiote naturel du patient mais nécessite par ailleurs un diagnostic précis de l'infection, ce qui n'est pas le cas pour les antibiotiques.

Un essai clinique visant à évaluer l'efficacité de la phagothérapie a été lancé en septembre 2015 dans 11 centres de grands brûlés en France, en Suisse et en Belgique. [56]

V. 1. 2. Une barrière chimique naturelle

Les plantes, les insectes et les vertébrés produisent tous des molécules pour se protéger d'infections par les bactéries. On appelle ces molécules des « peptides antimicrobiens », qui sont de bons candidats potentiels à la lutte contre la résistance aux antibiotiques. Elles peuvent rompre les membranes des microbes ou séquestrer leur nourriture afin de les affamer, elles ont la particularité de tuer préférentiellement les cellules microbiennes pathogènes, ce qui a l'avantage de ne pas affecter la flore intestinale. [56]

V. 1. 3. Les bactéries cannibales

En 2011, une étude menée à l'Université de Nottingham (Royaume-Uni) a montré qu'une bactérie prédatrice, *Bdellovibrio*, pouvait dévorer des bactéries nuisibles à l'intérieur d'un animal vivant (en l'occurrence des poulets), et cela sans nuire à leur croissance ni à leur santé.

Plus récemment, en 2013, des chercheurs ont montré que deux espèces de bactéries prédatrices pouvaient être utilisées pour traiter des infections oculaires bactériennes. Ce cannibalisme, connu depuis les années 1960, fait l'objet d'un regain d'intérêt avec l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques. [56]

Chapitre 02 : Infections associées aux soins en traumatologie

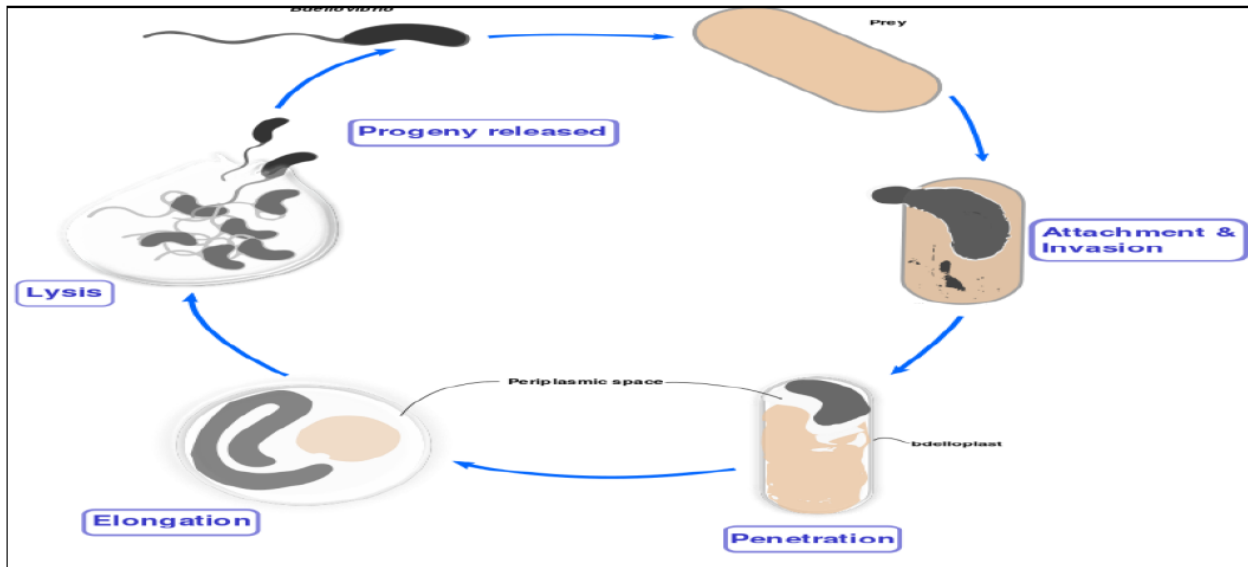


Figure 3 : Cycle de vie de Bdellovibrio. (Bdellovibrio s'attache à une bactérie gram-négative après contact et pénètre dans le périplasma de sa proie. Une fois à l'intérieur, elle s'allonge et relâche sa progéniture après 4 heures). [57]

V. 1. 4. L'aspergillomarasmine

La découverte d'une substance secrétée par le champignon *Aspergillus versicolore*, l'aspergillomarasmine, qui permet de rendre inopérantes certaines de ces enzymes.

En l'associant à un carbapénème, les chercheurs ont réussi à rendre à l'antibiotique son pouvoir guérisseur. [58]

V. 1. 5. Un cheval de Troie moléculaire

« Crispr-Cas9 », c'est le nom de la technologie mise au point par les équipes internationales d'Emmanuelle Charpentier et de Jennifer Doudna, qui permet de remodeler à loisir de l'ADN. Inspiré du système de défense de certaines bactéries contre les attaques de virus, il permet de supprimer, modifier ou remplacer un ou plusieurs gènes directement dans une cellule. [59]

V. 1. 6. Anticorps

Se lie à des bactéries où leurs produits, restreignant leur capacité à causer une maladie. [60]

V. 1. 7. Probiotiques

Prévenir la colonisation de l'intestin par des bactéries pathogènes. [60]

Chapitre 02 : Infections associées aux soins en traumatologie

V. 1. 8. Lysines

Enzymes qui agissent directement sur les bactéries. [60]

V. 2 Juste usage des antibiotiques

Juger du caractère opportun de la mise en place de l'antibiothérapie / pertinence du choix de la molécule par rapport aux recommandations (ex angine / Pénicilline G).

Vérifie les doses et durées de traitement, ainsi que les interactions avec d'autres prises médicamenteuses éventuelles. [61]

V. 3 Prévention des infections et maîtrise des transmissions croisées

Le médecin, en tant qu'acteur de santé de proximité, se doit de transmettre auprès de la population des messages de santé publique. Ainsi son rôle dans la prévention des infections et des transmissions croisées est indéniable.

Le médecin se doit de rappeler à tous le calendrier vaccinal. Il est également indispensable qu'il rappelle les règles d'hygiène, et notamment des mains, pour éviter les transmissions en cas d'infection. [61]

V. 4 Conseils en antibiothérapie

Éviter une prescription inutile d'antibiotique, chaque prescription d'antibiotique doit être réfléchie, en mettant en balance :

- Les effets bénéfiques à court terme pour le patient, objectif prioritaire s'il est effectivement atteint d'une infection bactérienne.
- Les effets néfastes pour le patient sur sa flore commensale (iatrogénie).
- Les effets néfastes pour l'écologie bactérienne par la sélection de bactéries multirésistantes. [61]

Chapitre 02 : Infections associées aux soins en traumatologie



Figure 4 : Prévention contre la propagation de la résistance aux antimicrobiens dans les milieux de soins de santé. [62]

Chapitre 02 : Infections associées aux soins en traumatologie

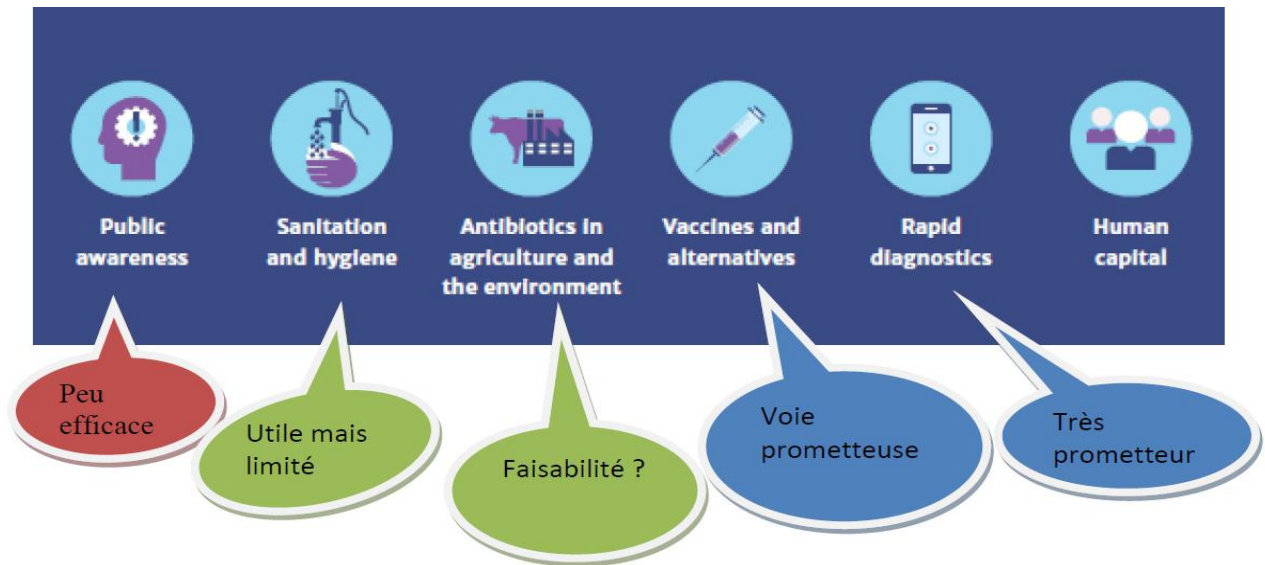


Figure 5 : Réduction de la demande d'antimicrobiens et réduction de l'usage non désiré.

[63]

PARTIE PRATIQUE

PARTIE PRATIQUE

PARTIE PRATIQUE

I. Matériel et méthodes

I. 1. Présentation de l'étude

I. 1. 1. Type et durée de l'étude

Le présent travail est une étude rétrospective analytique, allant du mois d'Aout **2021** au Mois de Mars **2022**, soit une durée de **8** mois. Portant sur L'antibiorésistance du genre *Enterobacter* isolé aux services de traumatologie du CHU de DOUERA.

I. 1. 2. Lieu de l'étude

L'étude est réalisée au niveau de l'unité de microbiologie du service de laboratoire central du CHU de DOUERA.

Les données cliniques et épidémiologiques des patients sont reportées des fiches de renseignements reçues des services de traumatologie du CHU de DOUERA.

I. 1. 3. Objectifs

I. 1. 3. 1. Objectif principal

L'évaluation de l'antibiorésistance du genre *Enterobacter* isolé aux services de traumatologie du CHU de DOUERA.

I. 1. 3. 2. Objectifs secondaires

Etudier la sensibilité des antibiotiques des différentes espèces du genre *Enterobacter* isolé.

I. 2. Critères d'inclusion

I. 1. 1. Population de l'étude

Tous les patients hospitalisés au niveau des services de traumatologie sont inclus dans notre étude

I. 1. 2. Prélèvements

Tous les prélèvements sont inclus les prélèvements superficiels ainsi que les prélèvements profonds.

I. 1. 3. Bactéries

Toutes les souches qui appartient au genre *Enterobacter*.

PARTIE PRATIQUE

I. 3. Matériel

I. 3. 1. Prélèvements microbiologiques

Les échantillons reçus sont constitués de : suppuration superficielle, sepsis de paroi, liquide articulaire, hémoculture, fasciste nécrosante, urine, pied diabétique.

I. 4. Méthodes

I. 4. 1. Technique d'échantillonnage

Nous avons colligé les résultats de l'antibiogramme de tous les genres *Enterobacter* isolées, à partir du mois d'aout 2021 jusqu'au mois de mars 2022.

I. 4. 2. Isolement des entérobactéries

Les produits pathologiques ont été systématiquementensemencés sur les milieux de culture suivants : La gélose au sang cuit, milieu CHAPMAN et milieu HEKTOEN pour les suppurations profondes et superficielles ainsi que les hémocultures. Les urines ont été lancées selon la méthode standard.

I. 4. 3. Identification

L'identification des souches a été faite à l'aide d'une galerie classique et de la galerie API 20 E (bioMérieux). (Voir Annexe 1)

I. 4. 4. Etude de sensibilité aux antibiotiques

La méthode de la réalisation de l'antibiogramme obéit aux recommandations du CLSI. (Voir Annexe 2)

II. Résultats

II. 1. Présentation de la population d'étude

II. 1. 1. Selon le sexe

Notre population d'étude de 191 patients est constituée de 123 hommes soit 64.39 % et 68 femmes soit 35.61%. Le sexe ration homme/femme (H/F) = 1.80.

PARTIE PRATIQUE

Tableau 7:répartition de la population d'étude selon le sexe.

Sexe	Effectif	Fréquence
Homme	123	64.39%
Femme	68	35.61%
Totale	191	100%

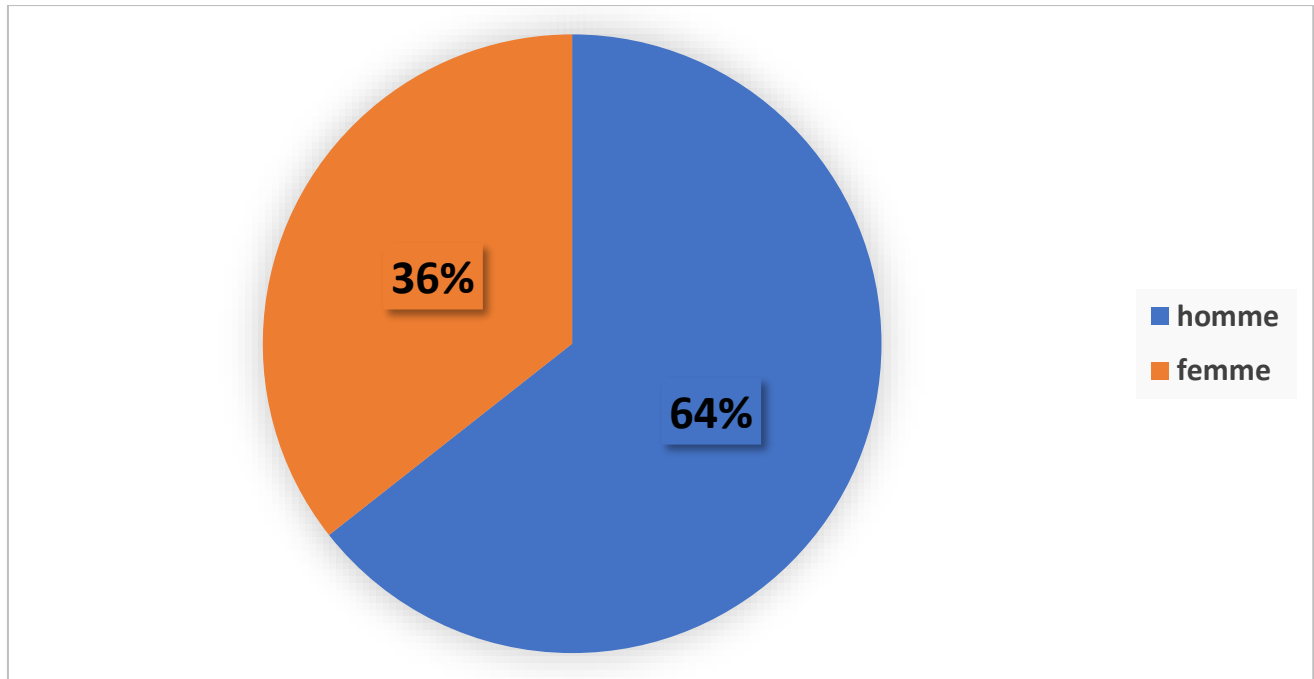


Figure 6: répartition de la population d'étude selon le sexe.

II. 2. Répartition des prélèvements reçus

II. 2. 1. Selon le type de prélèvement

Dans notre étude le nombre total est de 191 prélèvements dans 38 prélèvements profonds avec une fréquence de 19.90% et 153 prélèvements superficiels dans la fréquence est 80.10 %.

PARTIE PRATIQUE

Tableau 8: Répartition des prélèvements reçu selon leurs types (profonds et superficiels).

Type de prélèvement	effectif	Fréquence
Profond	38	19.90%
Superficiel	153	80.10%
Totale	191	100%

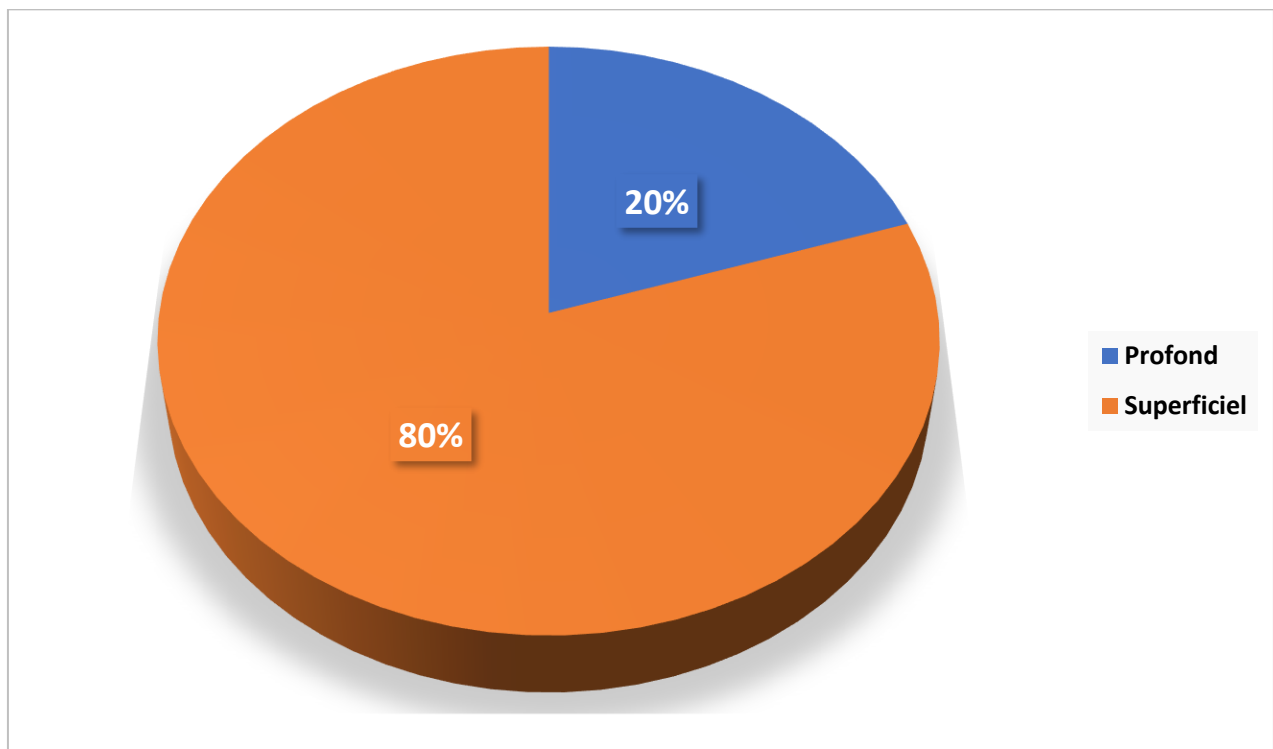


Figure 7: Répartition des prélèvements reçu selon leurs types (profonds et superficiels).

II. 2. 2. Selon la nature du prélèvement

Notre étude a contenu de plusieurs natures de prélèvements dans le total est de 191 prélèvements. Le prélèvement prédominant est sepsis de paroi avec un taux de 152 prélèvements avec une fréquence de 79.58% suivi par le liquide articulaire avec un taux de 28 prélèvement avec une fréquence de 14.65 %, pour les autres prélèvements des faibles fréquences dont 2.61% de suppuration, 1.05% pour l'hémoculture et l'urine pour le pied diabétique et la fasciite nécrosante un seul prélèvement reçu dont la fréquence est de 0.53%.

PARTIE PRATIQUE

Tableau 9: Répartition des prélèvements reçu selon leurs natures.

Nature de prélèvements	effectif	Fréquence
Sepsis de paroi	152	79.58%
Liquide articulaire	28	14.65%
Suppuration	5	2.61%
Hémoculture	2	1.05%
Urine	2	1.05%
Pied diabétique	1	0.53%
Fasciite nécrosante	1	0.53%
Total	191	100%

PARTIE PRATIQUE

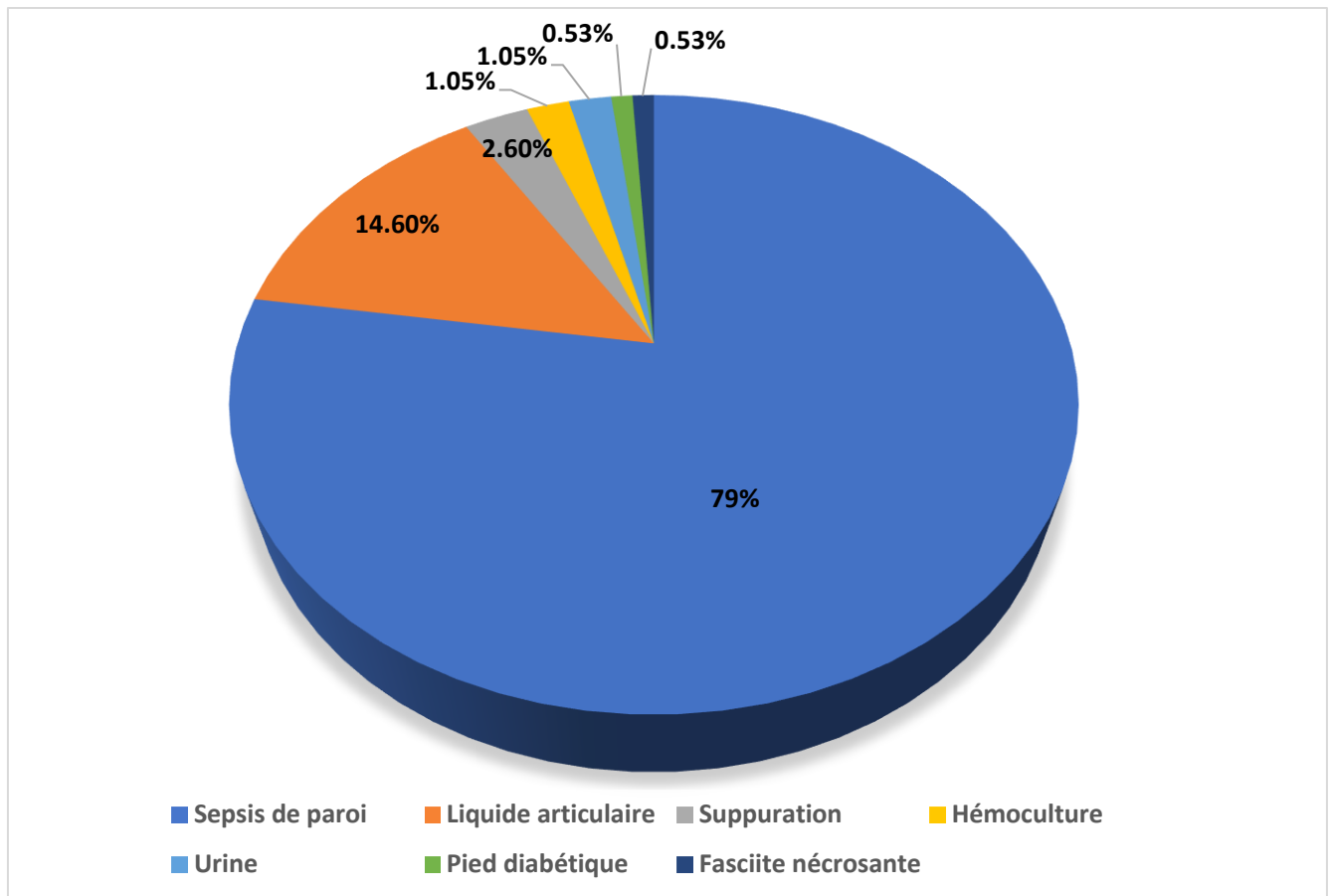


Figure 8: Répartition des prélèvements reçus selon leurs natures.

II. 2. 3. Selon le germe isolé

Notre étude contient plusieurs germes dont 191 souches en première place le *S.aureus* avec un total de 38 souches suivi par le *Enterobacter cloacae* 33 souches, en troisième place le *Pseudomonas aeruginosa* avec un total de 21 souches, *E.coli* et *K.pneumoniae* dans la même position avec 16 souches, le *Streptococcus sp* avec un nombre de 13 souches, *Pseudomonas sp* 10 souches, *Acinetobacter baumannii* 9 souches, pour *Serratia marcescens* et *Enterococcus sp* 6 souches trouvés dans notre étude d'autres souches avec une faible incidence comme *P.vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Enterobacter aerogenes*, *Salmonella sp*, *Serratia liquifasciens*, *Streptococcus pyogenes* 2 souches trouvés, pour *E.aerogenes*, *Enterobacter cancerogenus*, *Enterobacter sp*, *Enterococcus faecalis*, *Morganella morganii*, *P.mirabilis*, *S.agalactiae* une seule souche a été isolée.

PARTIE PRATIQUE

Tableau 10: Répartition des prélèvements selon le germe isolé

Germe	Effectif
<i>S.aureus</i>	38
<i>Enterobacter cloacae</i>	33
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21
<i>E.coli</i>	16
<i>K.pneumoniae</i>	16
<i>Streptococcus sp</i>	13
<i>Pseudomonas sp</i>	10
<i>Acinetobacter baumannii</i>	9
<i>Serratia marcescens</i>	6
<i>Enterococcus sp</i>	6
<i>Citrobacter freundii</i>	4
<i>P.vulgaris</i>	2
<i>Providencia stuartii</i>	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2
<i>Salmonella sp</i>	2
<i>Serratia liquifasciens</i>	2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2
<i>E.aerogenes</i>	1
<i>Enterobacter cancerogenus</i>	1
<i>Enterobacter sp</i>	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1
<i>Morganella morganii</i>	1
<i>P.mirabilis</i>	1
<i>S.agalactiae</i>	1
Totale	191

PARTIE PRATIQUE

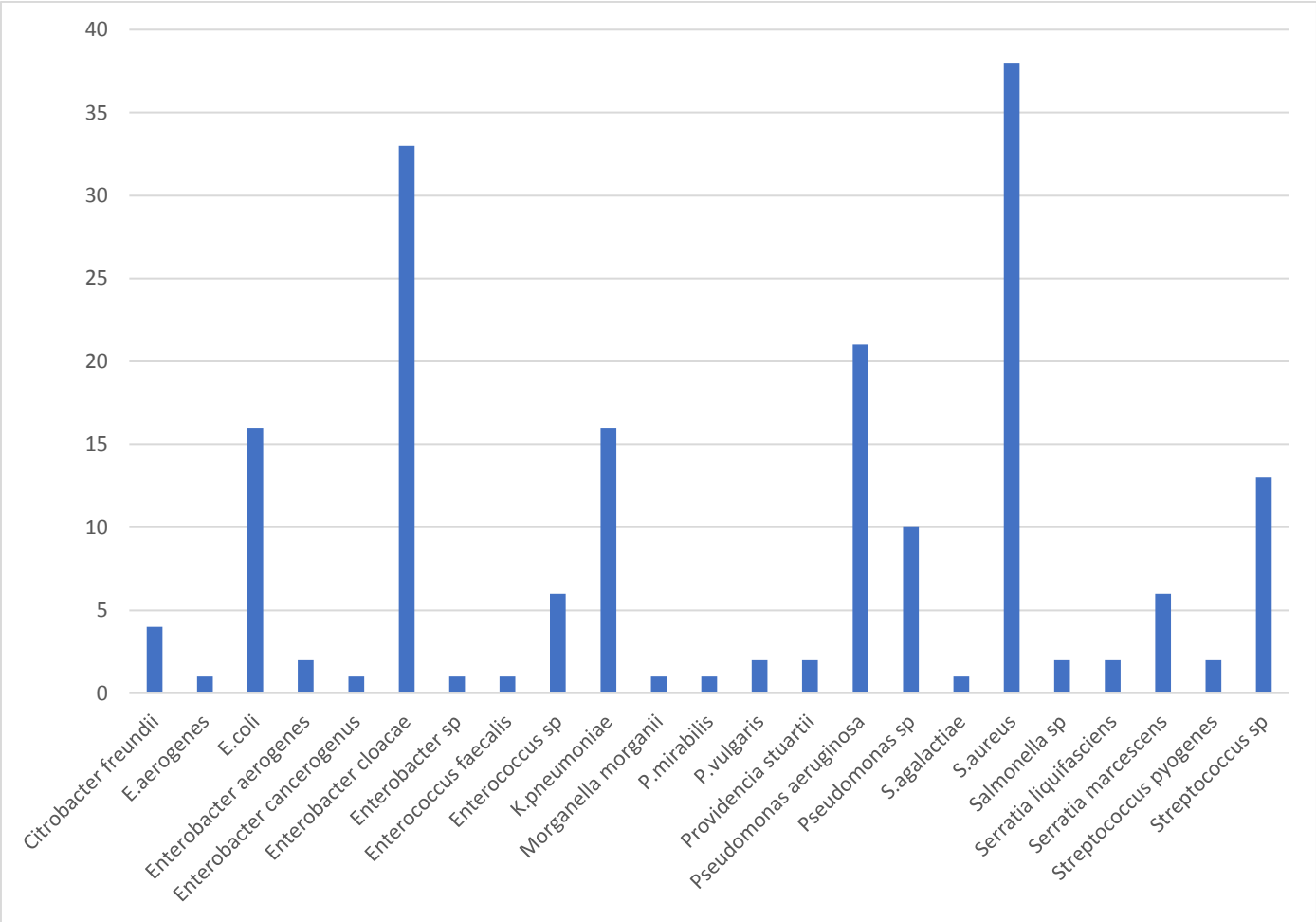


Figure 9: Répartition des prélèvements reçus selon le germe isolé

PARTIE PRATIQUE

II. 2. 4. En fonction du germe isolé et de la nature du prélèvement.

Sur 191 prélèvements 152 a été le sepsis de la paroi ; dont 30 pour *Enterobacter cloacae* qui a été la prédominante suivis par *Pseudomonas aeruginosa* 20 souches, *K.pneumoniae* et *S.aureus* dans la même position avec 15 souches, *E.coli* 14 souches, *Pseudomonas sp*, *Streptococcus sp* 10 souches, *Acinetobacter baumannii* 9, *Enterococcus sp* (N=6), *Serratia marcescens* (N=5), *Citrobacter freundii* (N=4), *Enterobacter aerogenes*, *P.vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Serratia liquifasciens* (N=2), *Enterobacter sp*, *Enterococcus faecalis*, *Morganella morganii*, *P.mirabilis*, *S.galactiae*, *Streptococcus pyogenes* (N=1).

Le liquide articulaire 28 prélèvements ; *S.aureus* été le principale prélèvement dont 21 souches isolé. *Salmonella sp* été isolé uniquement dans ce prélèvement avec 2 souches.

Pour fasciite nécrosante, hémoculture, pied diabétique, suppuration, urine de faible incidence.

Tableau 11: Répartition des prélèvements en fonction du germe isolé et de la nature du prélèvement.

Germe	Fasciite nécrosante	Hémoculture	Liquide articulaire	Pied diabétique	Sepsis de paroi	Suppuration	Urine	Total
<i>Acinetobacter baumannii</i>					9			9
<i>Citrobacter freundii</i>					4			4
<i>E.aerogenes</i>			1					1
<i>E.coli</i>				1	14		1	16
<i>Enterobacter aerogenes</i>					2			2
<i>Enterobacter cancerogenus</i>						1		1
<i>Enterobacter cloacae</i>			2		30	1		33
<i>Enterobacter sp</i>					1			1
<i>Enterococcus faecalis</i>					1			1
<i>Enterococcus sp</i>					6			6
<i>K.pneumoniae</i>	1				15			16
<i>Morganella morganii</i>					1			1
<i>P.mirabilis</i>					1			1
<i>P.vulgaris</i>					2			2
<i>Providencia stuartii</i>					2			2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					20	1		21

PARTIE PRATIQUE

Germe	Fasciite nécrosante	Hémoculture	Liquide articulaire	Pied diabétique	Sepsis de paroi	Suppuration	Urine	Total
<i>Pseudomonas sp</i>					10			10
<i>S.agalactiae</i>					1			1
<i>S.aureus</i>		1	21		15		1	38
<i>Salmonella sp</i>			2					2
<i>Serratia liquifasciens</i>					2			2
<i>Serratia marcescens</i>		1			5			6
<i>Streptococcus pyogenes</i>			1		1			2
<i>Streptococcus sp</i>			1		10	2		13
Total	1	2	28	1	152	5	2	191

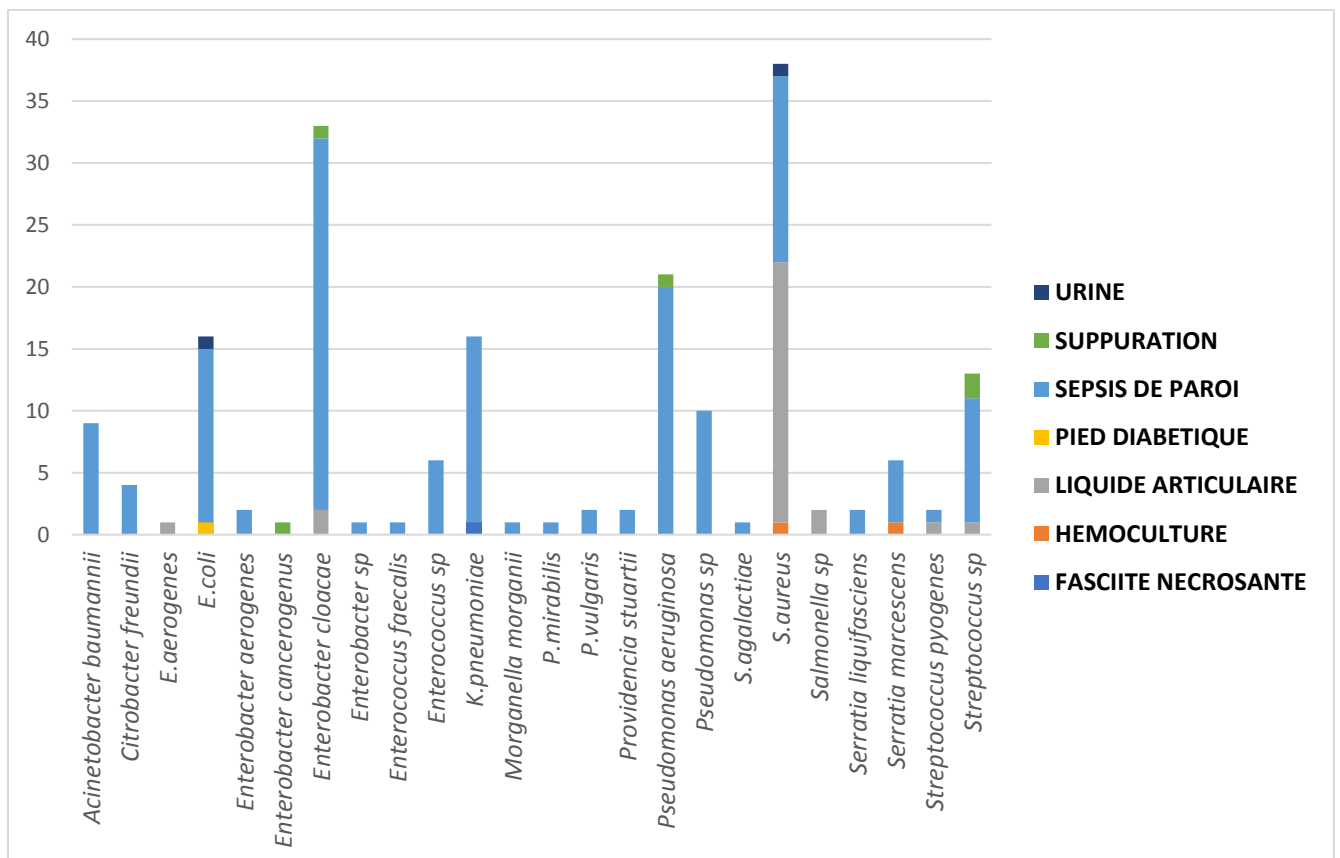


Figure 10: Répartition des prélèvements en fonction du germe isolé et de la nature du prélèvement.

PARTIE PRATIQUE

II. 3. Répartition des prélèvements selon l'infections à *Enterobacter*

II. 3. 1. Fréquence de l'infection à *Enterobacter*

191 prélèvements ont été reçus pendant la période d'étude, dont 38 (19.89%) répondent à nos critères d'inclusion. Ces 38 prélèvements correspondent à 38 patients.

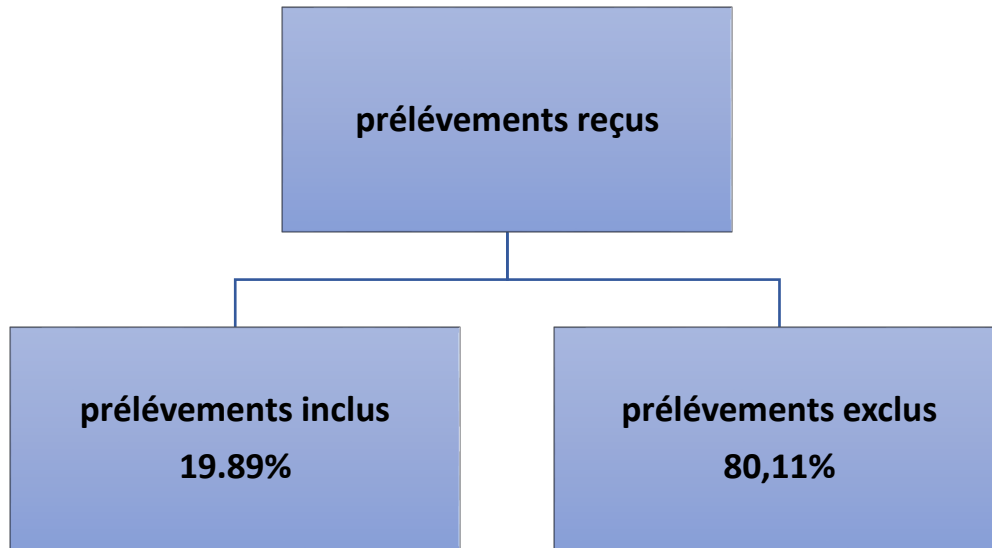


Figure 11: Répartition des prélèvements inclus dans l'étude

II. 3. 1. Selon leurs types (profonds et superficiels)

32 des 38 prélèvements qui présente des infections à *Enterobacter* étaient des prélèvements superficiels, soit 84.21% et 6 étaient des prélèvements profonds 15.78%.

Tableau 12: Répartition des prélèvements selon leurs types (profonds et superficiels).

Type de prélèvement	effectif	Fréquence
Profond	6	15.78%
Superficiel	32	84.21%
Totale	38	100%

PARTIE PRATIQUE

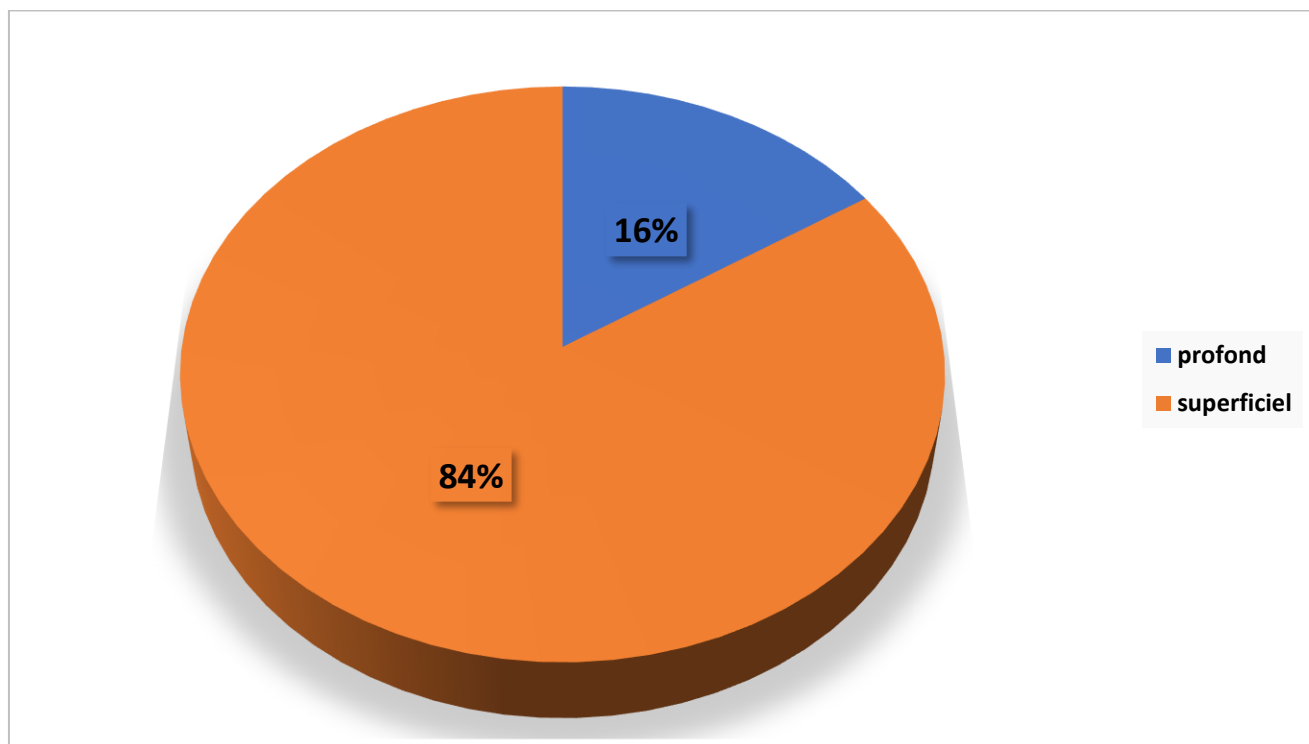


Figure 12: Répartition des prélèvements selon leurs types (profonds et superficiels).

II. 3. 2. Selon leur nature

Nos souches ont été isolées essentiellement de sepsis de paroi.

Tableau 13: Répartition des prélèvements inclus selon leurs nature.

Nature de prélèvements	effectif	Fréquence
Sepsis de paroi	32	84.21%
Liquide articulaire	4	10.50%
Suppuration	2	5.29%
Totale	38	100%

PARTIE PRATIQUE

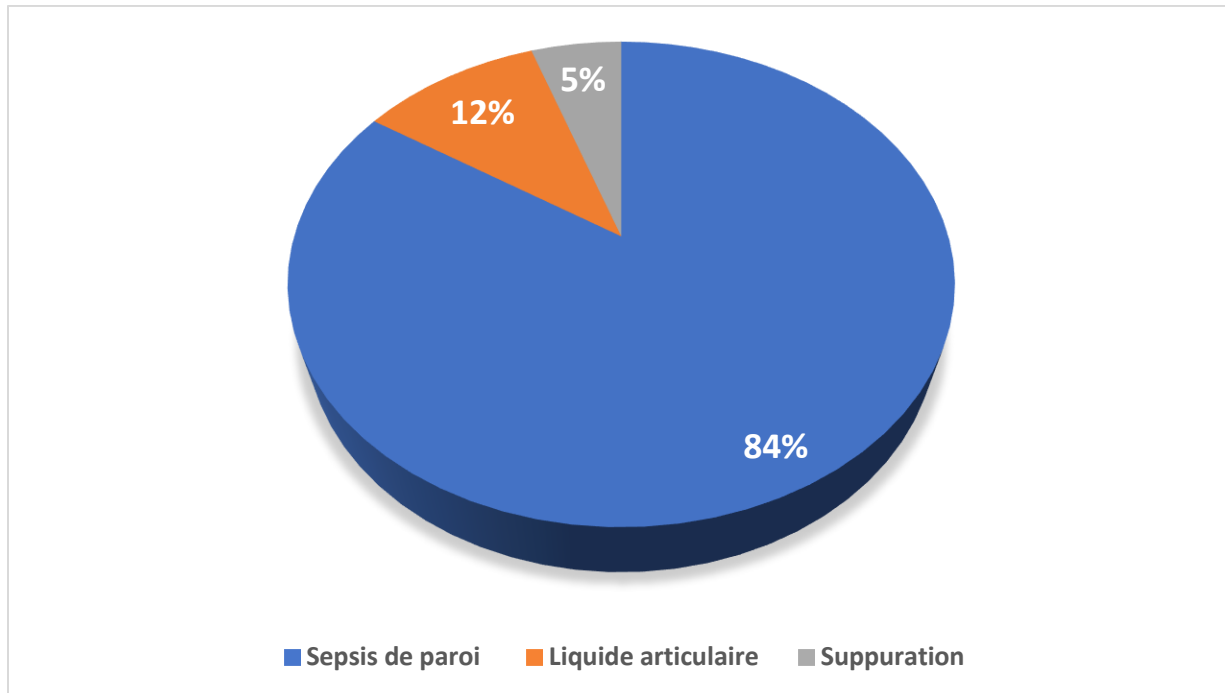


Figure 13: Répartition des prélèvements inclus selon leurs nature

II. 3. 3. Distribution des souches isolée du genre *Enterobacter* par mois

Le plus grand nombre des souches des *Enterobacter* isolées était au cours du mois de décembre et du mois de mars.

Tableau 14:répartition des souches isolé du genre *Enterobacter* par mois

Mois	Effectif	Fréquence
Aout -21	2(5)	40%
Septembre -21	0(8)	0%
Octobre -21	6(26)	23%
Novembre -21	9(53)	17%
Décembre -21	7(32)	21.80%
Janvier -22	2(11)	18.18%
Février -22	1(10)	10%
Mars -22	11(44)	25%
Totale	38/191	19.89%

PARTIE PRATIQUE

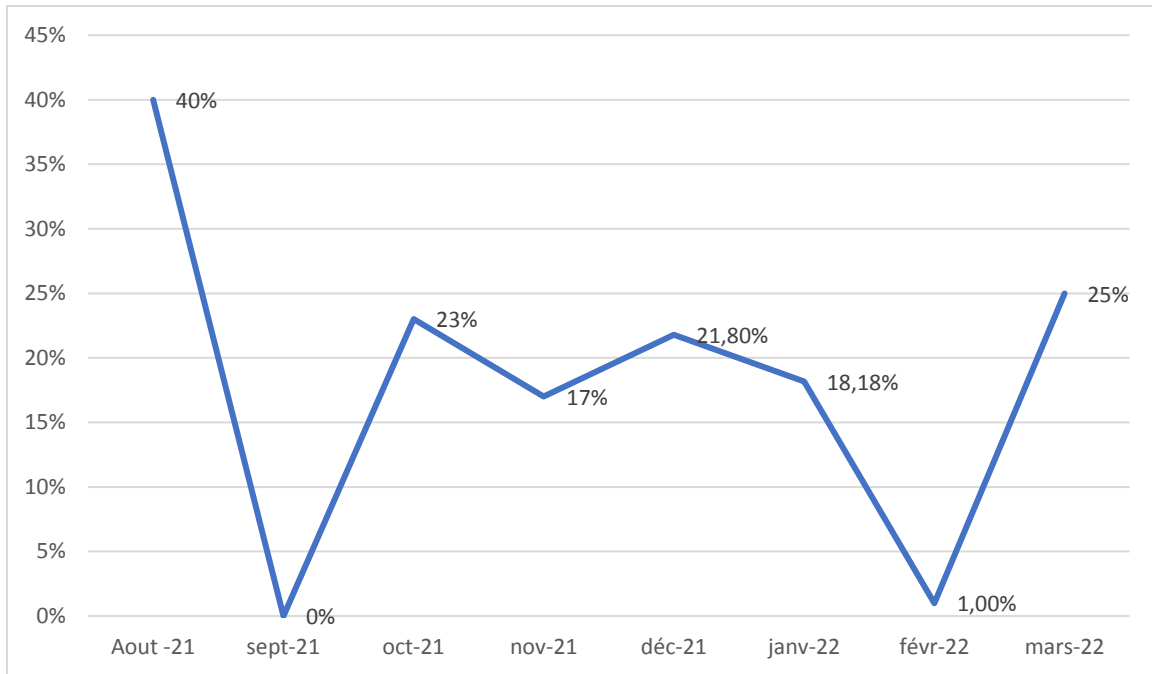


Figure 14: Répartition des souches isolé du genre *Enterobacter* par mois

II. 3. 4. Répartition des *Enterobacter* isolé selon l'espèce

Enterobacter cloacae été la souche la plus fréquemment isolée par une fréquence d'ordre 86.84%, suivie par *Enterobacter aerogenes* 7.89%, *E. cancerogenus* 2.63% et *Enterobacter.sp* 2.63%.

Tableau 15: Répartition de 38 souches du genre *Enterobacter* selon l'espèce.

Espèce	effectif	Fréquence
<i>E.cloacae</i>	33	86.84%
<i>E.aerogenes</i>	03	7.89%
<i>E.cancerogenus</i>	01	2.63%
<i>Enterobacter.sp</i>	01	2.63%
Totale	38	100%

PARTIE PRATIQUE

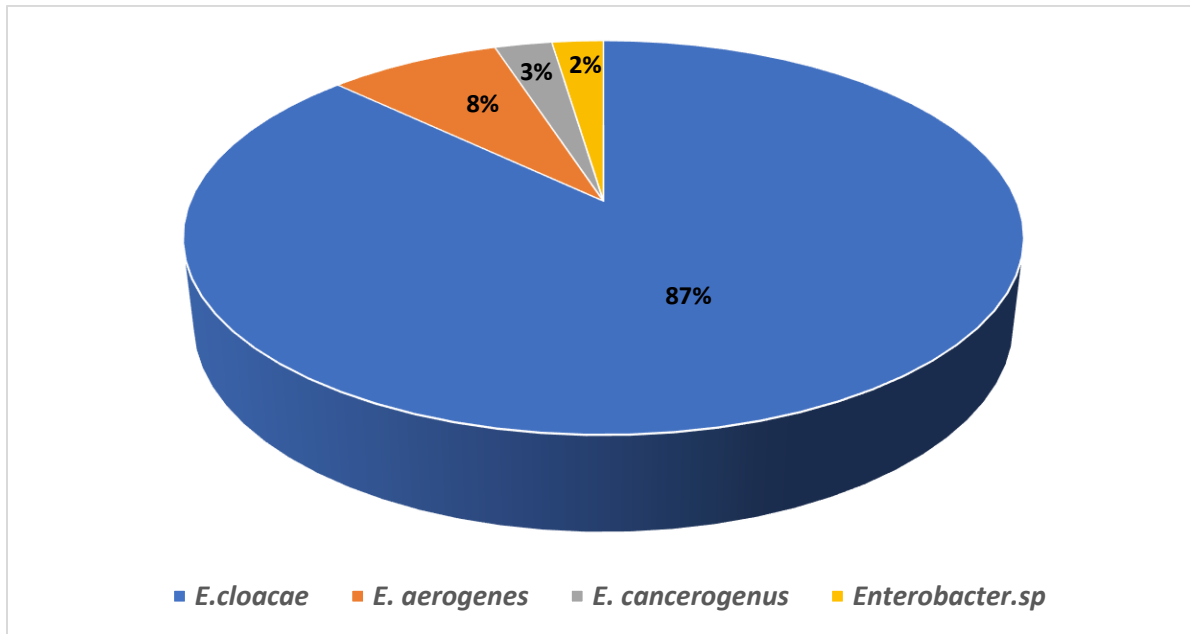


Figure 15 : Répartition de 38 souches du genre *Enterobacter* selon l'espèce.

II. 3. 5. Distribution des souches du genre *Enterobacter* en fonction de l'espèce et du sexe

E. cloacae était prédominante chez les hommes par contre au *E.aerogenes* qui était plus chez les femmes. Concernant *E.cancerogenus* une seule souche isolée chez une femme et pour *Enterobacter.sp* une seule souche isolée chez un homme.

Tableau 16: Répartition des 38 souches du genre *Enterobacter* en fonction de l'espèce et du sexe.

Espèce	Homme		Femme		Totale
	effectif	Fréquence	effectif	Fréquence	
<i>E.cloacae</i>	22	66.66%	11	33.34%	33
<i>E.aerogenes</i>	1	33.33%	2	66.67%	3
<i>E.cancerogenus</i>	0	0%	1	100%	1
<i>Enterobacter.sp</i>	1	100%	0	0%	1
Totale	24	63.15%	14	36.85%	38

PARTIE PRATIQUE

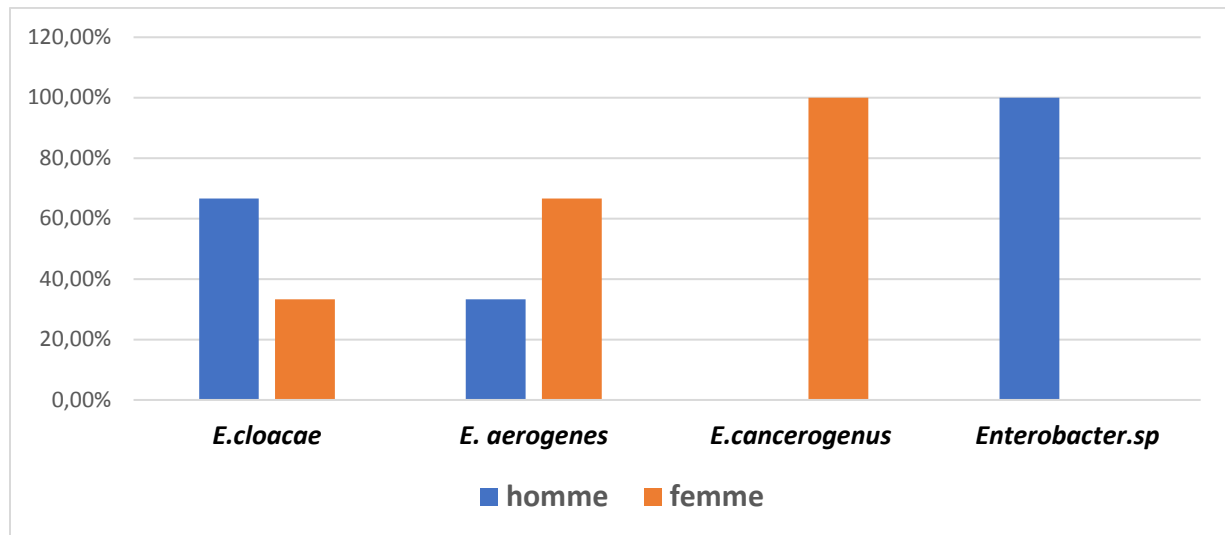


Figure 16: Répartition des 38 souches du genre *Enterobacter* en fonction de l'espèce et du sexe.

II. 3. 6. Distribution des souches du genre *Enterobacter* en fonction de l'espèce et du type prélèvement

Sur les 38 prélèvements, nous avons noté une nette prédominance du *E. cloacae* au niveau des prélèvements superficiels avec un taux à 87.87% suivi par *E. aerogenes* avec un taux à 66.66%. Une seule souche *E.cancerogenus* isolé à partir d'un prélèvement profond.

Tableau 17: Répartition des 38 souches du genre *Enterobacter* en fonction de l'espèce et du type de prélèvement.

Type	Superficiel		Profond		Totale
	effectif	Fréquence	effectif	Fréquence	
<i>E.cloacae</i>	29	87.87%	4	12.13%	33
<i>E.aerogenes</i>	2	66.66%	1	33.34%	3
<i>E.cancerogenus</i>	0	0%	1	100%	1
<i>Enterobacter.sp</i>	1	100%	0	0%	1
Totale	32	84%	6	16%	38

PARTIE PRATIQUE

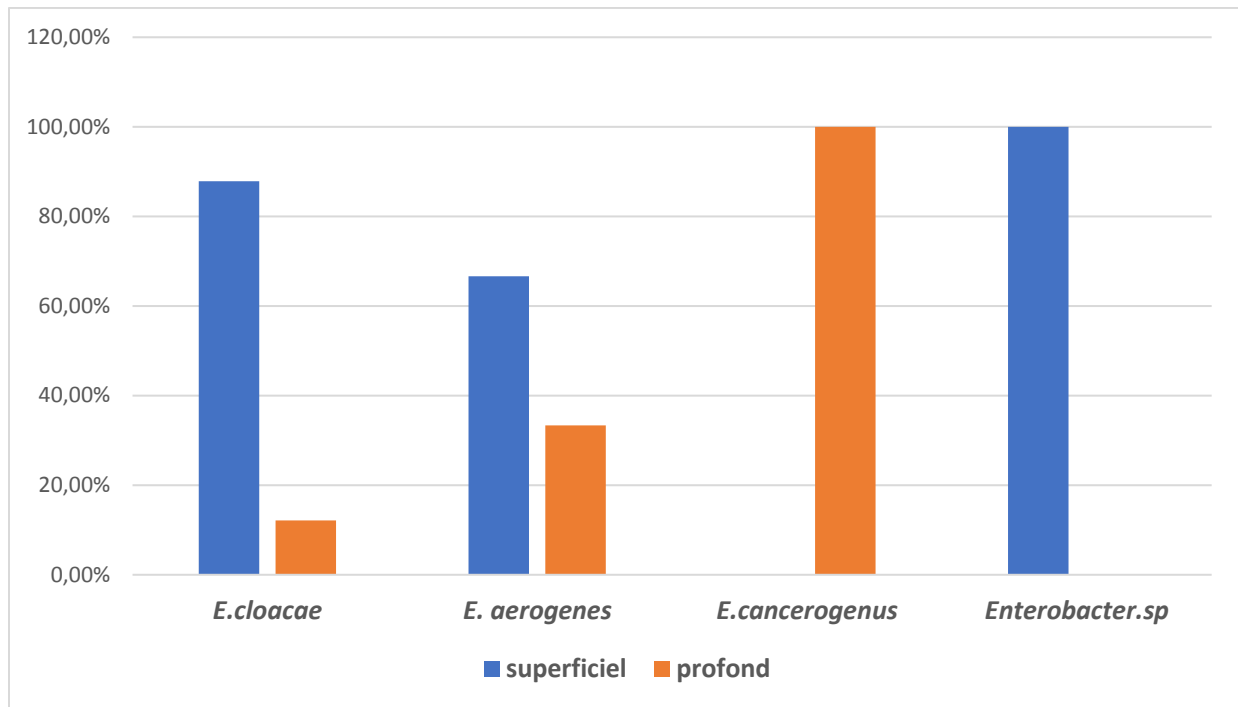


Figure 17: Répartition des 38 souches du genre *Enterobacter* en fonction de l'espèce et du type de prélèvement.

II. 3. 7. Distribution des souches du genre *Enterobacter* isolé en fonction de l'espèce et de la nature du prélèvement.

Parmi les 38 souches isolées, 87.87% *E.cloacae* étaient isolés à partir de sepsis de paroi, suivi par *E.aerogenes* par un taux à 66.66% et une seule souche *Enterobacter.sp*.

9.1% *E.cloacae* et 33.34% *E.aerogenes* à partir de liquide articulaire. Une seule souche de *E.cancerogenus* isolée à partir d'une suppuration.

PARTIE PRATIQUE

Tableau 18: Répartition des 38 souches du genre *Enterobacter* en fonction de l'espèce et de la nature du prélèvement.

Nature	Sepsis de paroi		Liquide articulaire		suppuration		Totale
	effectif	Fréquence	effectif	Fréquence	effectif	Fréquence	
<i>E.cloacae</i>	29	87.87%	3	9.1%	1	3.03%	33
<i>E.aerogenes</i>	2	66.66%	1	33.34%	0	0%	3
<i>E.cancerogenus</i>	0	0%	0	0%	1	100%	1
<i>Enterobacter.sp</i>	1	100%	0	0%	0	0%	1
Totale	32	84.21%	4	10.50%	2	5.29%	38

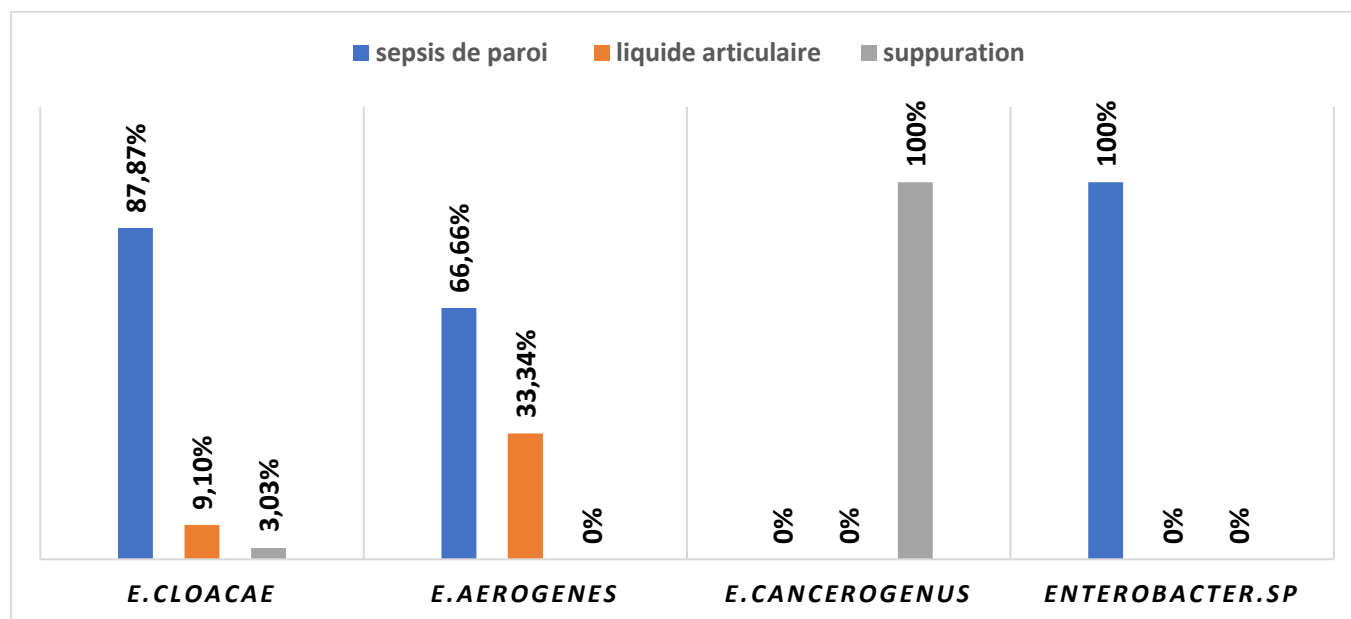


Figure 18: Répartition des 38 souches du genre *Enterobacter* en fonction de l'espèce et de la nature du prélèvement.

PARTIE PRATIQUE

II. 4. Sensibilité et la résistance du genre *Enterobacter* aux antibiotiques

II. 4. 1. Sensibilité de la souche *Enterobacter cloacae* aux antibiotiques

La résistance naturelle à l'Ampicilline et Céphalosporine 1G touche toutes les souches de *E.cloacae* isolées (33/33). Plus que la moitié des souches (19/33) étaient résistantes au Céphalosporine de 3G. Par rapport aux ATB testés, la résistance à la Gentamicine, et la Ciprofloxacine et à l'Amikacine, est 12/33, 10/33 et 7/33 respectivement. Toutes les souches étaient sensibles à l'Imipenème.

Tableau 19 : Répartition de la souche *Enterobacter cloacae* selon la sensibilité aux antibiotiques

ATB	Sensible		Non trouvable		résistant		Totale
	effectif	Fréquence	effectif	Fréquence	effectif	Fréquence	
Ampicilline	0	0%	0	0%	33	100%	33
Céphalosporine 1G	0	0%	0	0%	33	100%	33
Céphalosporine 3G	14	42.42%	0	0%	19	57.58%	33
Imipenème	33	100%	0	0%	0	0%	33
Amikacine	22	66.66%	4	12.12%	7	21.22%	33
Gentamicine	15	45.45%	6	18.19%	12	36.36%	33
Ciprofloxacine	15	45.45%	8	24.25%	10	30.30%	33
Vancomycine	0	0%	0	0%	33	100%	33
Acide Fusidique	0	0%	0	0%	33	100%	33
Pristinamycine	0	0%	0	0%	33	100%	33

PARTIE PRATIQUE

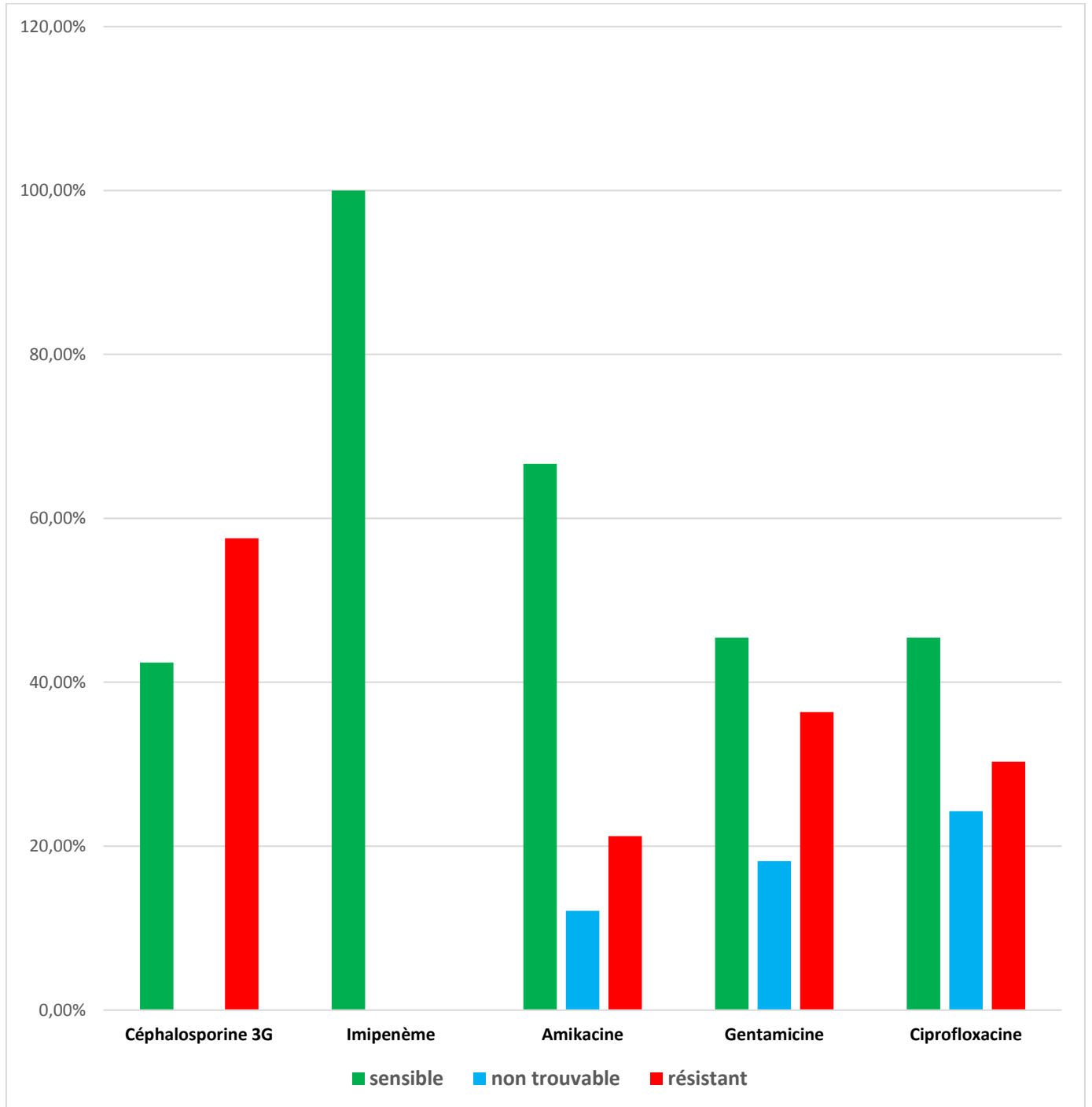


Figure 19 : Répartition de la souches *Enterobacter cloacae* selon la sensibilité aux antibiotiques

PARTIE PRATIQUE

II. 4. 2. Sensibilité des autres souches du genre *Enterobacter* isolé aux antibiotiques

Toutes les autres souches du genre *Enterobacter* isolées : *E.aerogenes*, *E.cancerogenus* , *Enterobacter.sp*, ont une résistance naturelle à l'Ampicilline et C1G. 100% de ces souches étaient sensibles aux C3G, à la Gentamicine , à la Ciprofloxacine et l'Amikacine .

Tableau 20: Répartition des autres souches du genre *Enterobacter* selon la sensibilité aux antibiotiques

ATB	Sensible	Non trouvable	résistant	Totale
	effectif	effectif	effectif	
Ampicilline	0	0	5	5
Céphalosporine 1G	0	0	5	5
Céphalosporine 3G	5	0	0	5
Imipenème	5	0	0	5
Amikacine	5	0	0	5
Gentamicine	5	0	0	5
Ciprofloxacine	5	0	0	5
Vancomycine	0	0	5	5
Acide Fusidique	0	0	5	5
Pristinamycine	0	0	5	5

PARTIE PRATIQUE

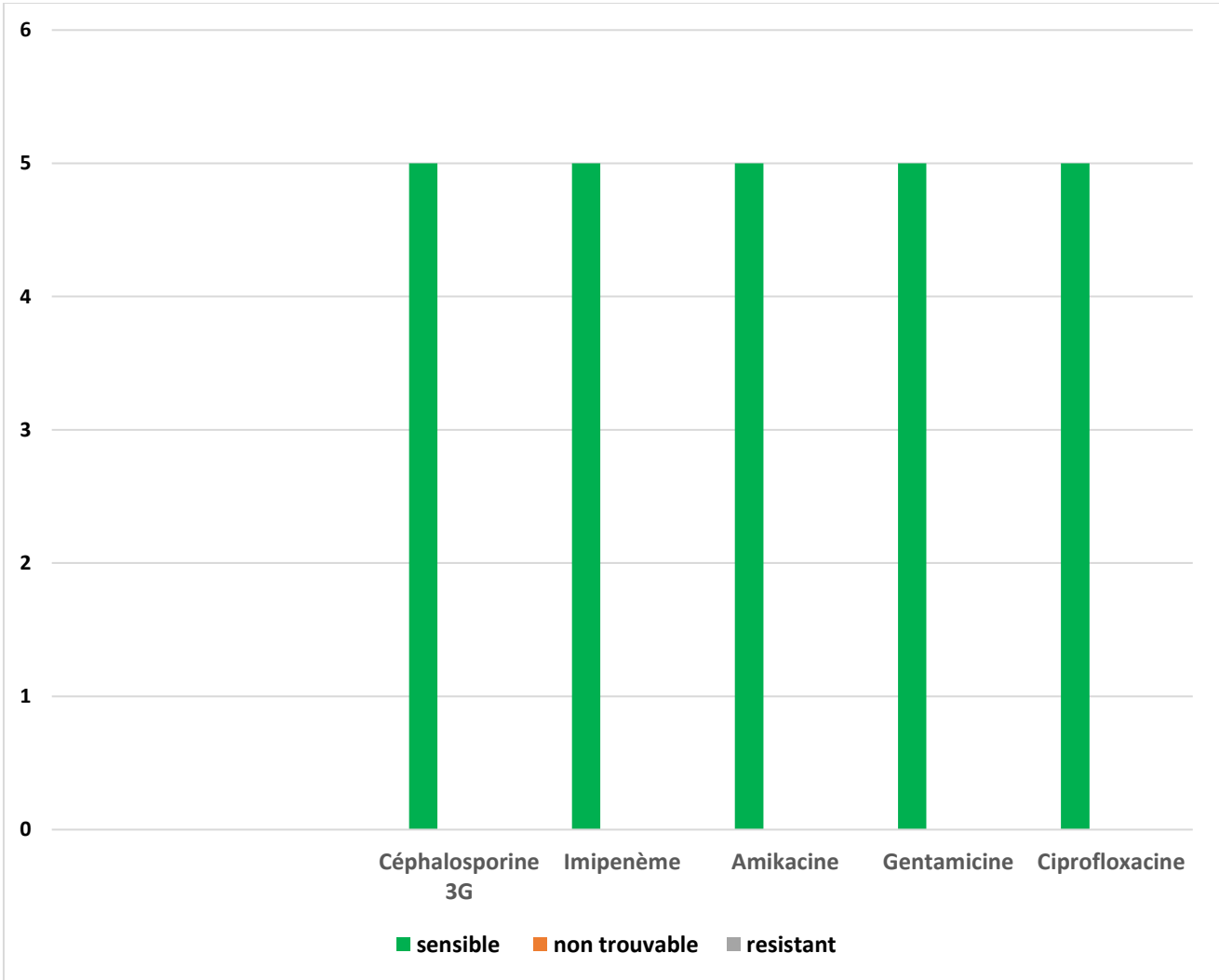


Figure 20: Répartition des autres souches du genre *Enterobacter* selon la sensibilité aux antibiotiques

Discussion

III. Discussion

Un fait de plus en plus préoccupant ces dernières décennies, dans nos laboratoires de bactériologie médicale, est l'émergence de la multirésistance des bactéries chez les patients. Le problème a été apprécié de plusieurs façons à travers le monde et en Afrique.

Notre étude a porté sur l'isolement, l'identification et l'évaluation des niveaux de la résistance aux antibiotiques du genre *Enterobacter* provenant des services de traumatologie du CHU de DOUERA, cette étude a duré 8 mois, à partir du mois d'Aout 2021 jusqu'au mois de mars 2022. Suite à l'analyse des résultats obtenus, plusieurs constatations ont été faites, des explications proposées, des comparaisons effectuées afin de situer l'importance de la détection de l'antibiorésistance et, de fournir des données essentielles à la gestion de ce type de résistance et de leur prise en charge.

Au total, 191 prélèvements reçus, 38 répondent à nos critères d'inclusion.

III. 1. Présentation de la population d'étude

La survenue des infections au niveau des services de traumatologie était plus fréquente chez les sujets de sexe masculin avec **64.39% (123/191)**, Le sexe ratio homme/femme (H/F) = 1.80. Donc on voit bien la prédominance masculine. Ceci a été rapporté dans plusieurs autres études Cette prédominance masculine est rapportée par plusieurs études nationales et internationales. Alors que d'autres ont rapporté une prédominance féminine.

Tableau 21: Comparaison du sexe ratio (H/F)

Auteur de l'étude (année)	Notre étude	Akel.z 2014 (rabat) [64].	El mahi.f (rabat) 2013 [65].	Anne Marie (Reunion) 2010-2015 [66].	Larouci (Algérie) 2017 [67].	Helene Cornier (CHU Angers) 2013-2017 [68].	Yahyaoui (Fès) 2013 [69].
Sexe ratio (H/F)	1.80	1.27	0.98	2.87	0.56	3	0.58

Cette prédominance peut être expliquée par le fait qu'en Algérie les hommes font plus d'activité à risque que les femmes, aussi le recrutement des patients au niveau des services

Discussion

pendant la durée d'étude était aussi à prédominance masculine avec **64.39%**.

III. 2. Répartition des prélèvements reçus

La multiplicité des prélèvements est recommandée par la littérature et le prélèvement profond est celui à privilégier au cours des infections en traumatologie en raison du risque élevé de contamination et de la faible sensibilité des prélèvements superficiels ainsi que de la difficulté d'interprétation de leurs cultures. De notre part, nous avons constaté que tous les patients n'ont bénéficié que d'un seul prélèvement (sauf pour 5 patients qui ont été prélevés **2** fois et un seul patient qui a été prélevé **3** fois).

Durant notre étude on a reçu les deux types de prélèvements dont **153** prélèvements superficiels dans la fréquence est **80.10 %**, **38** prélèvements profonds avec une fréquence de **19.90 %**.

Dans les **38** prélèvements qui présente des infections à *Enterobacter* **32** étaient des prélèvements superficiels, soit **84.21%** et **6** étaient des prélèvements profonds **15.78%**.

Notre étude a montré une dominance du prélèvements sepsis de la paroi avec une fréquence de **79.58%**, suivi par le liquide articulaire **14.65%** un taux similaire trouvé dans une étude en Tunisie [70] avec un pourcentage de **11.70%** et la Belgique avec un pourcentage de **12%** [71].

L'urine et l'hémoculture dans notre étude a été trouvé avec un très faible pourcentage de **1%**. Néanmoins, certaines études ont rapporté des taux plus élevés du nôtre, en Algérie une autre étude dans le taux est **68.75%** [66]. En France une étude à Angers [67] le taux d'urine **17%** et l'hémoculture **38%**, une autre étude supplémentaire en Tunisie [70] a trouvé **12.70%** et l'hémoculture **32.30%**.

Notre étude montre bien que *S.aureus* est le germe le plus isolé au niveau des services de traumatologie du CHU de DOUERA dont le total est de **38** souches **19.90%**, suivi d'*Enterobacter cloacae* **33** souches **17.28%** et *Pseudomonas aeruginosa* **21** souches **10.99%**, *E. coli* et *K.pneumoniae* **16** souches **8.38%**, *Streptococcus sp* **13** souches **6.81%**, *Pseudomonas sp* **10** souches **5.24%**, puis les autres germes avec une faible incidence.

Discussion

Tableau 22 : Comparaison de la répartition des entérobactéries selon le germe isolé

Les germes isolée	<i>Klebsiella pneumoniae</i> %	<i>Enterobacter cloacae</i> %	<i>E. coli</i> %	<i>Enterobacter spp</i> %	<i>Citobacter Freundii</i> %	<i>Providencia Stuarti</i> %
Notre étude	8.38%	17.28%	8.38%	19.90%	2.09%	1.05%
Laurent D,France 2018[72] %	33.2%	10%	30.7%	0.5%	15.1%	-
Akel.z 2014[64] %	84.8%	7.2%	5.5%	-	0.8%	-
El Mahi F 2013[65] %	85.32	8.73	3.97	-	-	-
BEN HELAL ET AL Tunisie 2014-2016[70]. %	85.2%	9.8%	2.9%	-	-	0.009%
Larouci (Algérie) 2017 [67]. %	17.19%	-	56.25%	7.81%	-	-
B. Jans, B. Catry, Belgique 2012- 014[71] %	65.7%	8.8%	8.8%	-	7.4%	-
NancyM Paraguay 2013[73] %	87%	11%	-	-	-	-
Jesús O,Espagne 2012[74] %	85.6%	6.8%	1.7%	1.3%	0.4%	-
Dortet L,Suisse 2014 [75] %	65%	-	15%	5%	1%	-

La plupart des études de la littérature rapporte que *klebsiella pneumoniae* est le 1^{er} germe le plus isolé dans l'ensemble des entérobactéries avec un taux plus important que le nôtre. (Tableau 23)

L'*Enterobacter cloacae* occupe dans la majorité des études le 2^{ème} rang L'*E.Coli* partage la 3^{ème} position selon plusieurs études (tableau 23). Cependant, une étude faite en Algérie en 2017 a montré

Discussion

que *E. coli* occupe la 1^{ère} position de l'ensemble des entérobactéries avec un taux de **56.25%** [67]. (Tableau 23)

La littérature a apporté que les infections aux services de traumatologie été essentiellement causé par le BGN, ceci peut être expliqué par le fait que les BGN ont un caractère nosocomial, en particulier sur matériel orthopédique.

Parlons des enzymes chez les entérobactéries sont de type KPC, NDM et OXA-48 et l'espèce la plus souvent en cause est *K.pneumoniae*, qui constitue le réservoir majeur de ces enzymes. Mais cette fréquence est également élevée chez *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacterfreundii* et *Serratia marcescens*. Certaines souches ont diffusé à une vitesse alarmante à travers le monde et ont atteint de hauts niveaux d'endémicité. Les principaux réservoirs de KPC sont *K.pneumoniae* aux États-Unis, en Israël et en Grèce, ceux de NDM sont *K.pneumoniae* et *E.coli* en Inde et ceux d'OXA-48 sont *K.pneumoniae* et *E.coli* en Afrique du Nord et en Turquie. [76]

Le sepsis de paroi a regorgé plus de genre *Enterobacter* que les autres prélèvements, le total de 152 prélèvements soit **79.58%** avec la prédominance d'*E.cloacae* avec 30 souches **19.74%** suivi par *Pseudomonas aeruginosa* 20 souches **13.16%**, *K.pneumoniae* et *E.coli* et *S.aureus* 15 souches dont le pourcentage est **9.87%**, *Pseudomonas sp.*, *Acinetobacter baumannii* 10 souches **6.59%**.

D'autre résultats au Togo [77] avec un total de 148 prélèvements dont le pourcentage est **47.90%** *Escherichia coli* **47.97%**, *Klebsiella spp.* **30.41%** *Enterobacter spp* **14.86%**. Ces résultats corroborent ceux trouvés au Népal [78].

Notre étude classe le liquide articulaire en deuxième position avec **28** souches isolées dont **75%** le *S.aureus*.

Pour l'urine et l'hémoculture notre étude a contenu 4 prélèvements dont 2 pour l'urine et 2 pour l'hémoculture soit **1%**, contrairement à la dernière étude [77], les urines avec un total de 126 prélèvements soit **40.78%**, l'hémoculture 24 prélèvements avec le pourcentage de **7.77%**.

Ces BGN sont rencontrés beaucoup plus dans les infections nosocomial grâce à leur facilité de colonisation et d'infecter les lésions cutanéomuqueuses, ou les dispositifs médicaux.

Discussion

III. 3. Répartition des prélèvements selon l'infections à *Enterobacter*

Sur une période de 8 mois à partir du mois d'aout 2021 jusqu'au mois de Mars 2022, on remarque une augmentation inquiétante de la prévalence des souches *Enterobacter* avec 2 pic de fréquence en Décembre et Mars avec des taux respectivement **21.80%** dans un total de 32 prélèvements, 7 été des prélèvements contenant le genre *Enterobacter* est de **25%(11/44)** prélèvements. En revanche, on note une diminution du taux d'infection au *Enterobacter* en Novembre, en Janvier et en Février avec une prévalence de **17% (9/53)** prélèvements, **18%** prélèvements (**2/11**) et **10% (1/10)** prélèvements respectivement.

Nos souches ont été isolées essentiellement de sepsis de paroi soit **84.21%** avec la prédominance d'*E.cloacae* soit **86.84%**.

Dans notre étude ont a isolées 3 souches du genre *Enterobacter* dont *Enterobacter cloacae* été la souche la plus fréquemment isolée par une fréquence d'ordre **86.84%**, suivie par *Enterobacter aerogenes* **7.89%**, *E. cancerogenus* **2.63%** et *Enterobacter.sp* **2.63%**.

Pour le sexe *E.cloacae* était prédominante chez les hommes contrairement à *E.aerogenes* présente beaucoup plus chez les femmes.

Enterobacter cloacae complex (ECC), espèce retrouvée dans l'environnement, est un germe commensal chez l'homme présent au niveau du tractus digestif. Capable de passer de l'état commensal à celui de pathogène opportuniste.

Dans une étude menée en France ont trouvé que *Enterobacter cloacae* et *Enterobacter aerogenes* sont les espèces les plus fréquemment retrouvées parmi les souches d'origine clinique responsables d'infections et d'épidémies hospitalières particulièrement dans les unités des soins intensifs. [79]

Discussion

III. 4. Sensibilité et la résistance du genre *Enterobacter* aux antibiotiques

Face à l'apparition de nouvelles résistances aux antibiotiques chez les entérobactéries particulièrement le genre *Enterobacter*, l'évaluation de la sensibilité vis à vis de ces antibiotiques est devenue indispensable.

La résistance aux antibiotiques est devenue un véritable problème de santé publique à travers le monde et particulièrement en Algérie, avec l'émergence et la diffusion des bactéries multi-résistantes. Le présent travail, réalisé sur une période de 8 mois (Aout 2021 au Mars 2022) avait pour objectif général de caractériser des gènes de résistance aux antibiotiques.

L'étude a porté sur 38 souches isolées du genre *Enterobacter* de divers échantillons biologiques provenant des services de traumatologie. Chaque bactérie identifiée et incriminée a bénéficié d'une étude de la sensibilité aux antibiotiques selon les normes du CLSI et la standardisation en vigueur (diffusion en milieu gélosé, concentration minimale inhibitrice CMI)

III. 4. 1. La sensibilité des *Enterobacter* aux antibiotiques

III. 4. 1. 1. *Enterobacter cloacae*

Nos souches d'*E. cloacae* sont sensibles à l'Imipenème (**100%**) et à Céphalosporine 3G (**42.42%**), l'Amikacine (**66%**), Gentamicine et le Ciprofloxacine (**45.45%**).

Les souches d'*Enterobacter cloacae* de **Moutachakkir et al.** sont sensibles à la Ciprofloxacine et à l'Imipenème. [80]

Une autre étude au Mali leurs souches d'*E. cloacae* sont sensibles à la Colistine (**94,12%**), à l'Imipenème (**83,33%**) et à l'Amikacine (**81,25%**). [81]

V. 4. 1. 2. Les autres souches du genre *Enterobacter*

Toutes les autres souches du genre *Enterobacter* isolées : *E.aerogenes*, *E.cancerogenus*, *Enterobacter.sp*, ont une résistance naturelle à l'Ampicilline et C1G. **100%** de ces souches étaient sensibles aux C3G, à la Gentamicine, à la Ciprofloxacine et l'Amikacine.

Discussion

D'autres résultats trouvés dans l'étude précédente [81]. *Enterobacter sp* sont sensibles à l'Amikacine (95,24%), l'Imipenème (75%), la Gentamicine (53,85%), la Ciprofloxacine (60%) les C3G (Céfotaxime) (33,33%).

Une autre étude à Bamako a trouvé qu'une souche d'*Enterobacter sp* sur deux est sensible au Céfotaxime, à la Ceftazidime, à la Gentamicine, à l'Acide Nalidixique, au Chloramphénicol [82].

III. 4. 2. La résistance des *Enterobacter* aux antibiotiques

Nous obtenons cette fréquence en additionnant les souches de sensibilité non trouvables et les souches résistantes.

La résistance des bactéries, particulièrement des entérobactéries aux antibiotiques, constitue un véritable problème de santé publique. Cette résistance, affecte aussi bien les pays développés que les pays en voie de développement ou cohabitent l'automédication et la vente anarchique des médicaments en dehors des structures légales [83]. Dans les pays d'Afrique de l'Ouest, l'endémicité des infections respiratoires, des méningites bactériennes, des diarrhées et d'autres maladies infectieuses a augmenté la consommation d'antibiotiques.

III. 4. 2. 1. *Enterobacter cloacae*

Les souches d'*E. cloacae* isolées dans notre étude sont résistantes naturellement à Ampicilline, Céphalosporine 1G, Vancomycine, Acide Fusidique, Pristinamycine.

Cependant quelques souches ont été révélées résistantes à la Céphalosporine 3G de 57.58%, à l'Amikacine 33.34%, la Gentamicine 54.55%, Ciprofloxacine 54.55%.

Dans une autre étude [81] le taux de résistance de leurs souches est de 55,55% pour le Céfotaxime 66,67% pour la Ciprofloxacine 60% pour la Gentamicine.

Une étude en Algérie [84] a rapporté une résistance naturelle d'*Enterobacter cloacae* pour l'Ampicilline et la Céfoxitine. Son taux de résistance est de 66,66% les céphalosporines 3ème génération (Céfotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime).

Les échantillons biologiques d'où ont été isolées les souches d'*E. cloacae* résistantes à ces ATB a été essentiellement le sepsis de paroi qui pourrait-être due à plusieurs facteurs.

Discussion

III. 4. 2. 2. Les autres souches du genre Enterobacter

Toutes les autres souches du genre *Enterobacter* isolée sont résistantes naturellement à l'Ampicilline, Céphalosporine 1G, Vancomycine, Acide Fusidique, Pristinamycine.

Dans une étude au Mali les souches d'*Enterobacter sp* sont résistantes aux Aminopénicillines, aux Céphalosporines de première et de deuxième génération ainsi, ce qui n'est pas surprenant puisque le genre *Enterobacter* a une résistance naturelle à ces molécules. Au-delà de cette résistance naturelle leurs souches ont exprimé une résistance aux Céphalosporines de troisième génération (**63,64%**). Au cours d'une étude au Maroc, les plus fortes résistances d'*Enterobacter sp* sont observées pour l'Amoxicilline (**100%**), les C1G (**98,57%**) et les C2G (**75,83%**). [85] Le taux de résistance aux Céphalosporines de troisième génération que sont le Céfotaxime et le Ceftriaxone chez les souches isolées au cours de cette étude, a été respectivement de **95,6 %** et **96,7 %**. Ces taux de résistance élevés pourraient être dus à l'utilisation fréquente des C3G tels que le Céfotaxime et le Ceftriaxone dans le traitement d'infections bactériennes. En effet, l'augmentation considérable de la prévalence des souches pourrait être expliquée par l'usage abusif et inadéquat des antibiotiques, principale source d'émergence de la résistance aux antibiotiques. Pour le traitement de certaines infections dues aux entérobactéries, l'utilisation des Aminosides et des Fluoroquinolones, le plus souvent en association avec les β -lactamines est nécessaire. Les Aminosides agissent sur le ribosome bactérien et induisent la synthèse de protéines erronées. Cependant, leur large utilisation a contribué à l'émergence de souches résistantes.

Conclusion

Conclusion

Conclusion

La chirurgie traumatologique est définie comme étant une chirurgie propre, et pourtant, l'émergence des infections associées aux soins (IAS) à Bactéries multi résistante (BMR) au CHU de Douera est alarmante, cette émergence nous a inquiétés et elle peut vous inquiéter aussi car dans notre étude le genre *Enterobacter* est bel et bien présent alors qu'on sait bien que ce n'est pas sa place vue à la propreté de cette chirurgie. Le genre *Enterobacter* a pris une importance croissante du fait de son implication dans les infections dont l'origine est nosocomiale la plupart du temps donc automatiquement ce genre va créer des difficultés et des complications dans nos services de traumatologie et des coûts hospitaliers et antibiotiques plus grands et des séjours d'hospitalisation plus longs pour nos patients.

Elle est associée aussi à un fardeau clinique et économique substantiel les patients au sein des services de traumatologie par la non disponibilité des prothèses et le prix qui est excessivement cher.

Notre étude montre bien que *S.aureus* est le germe le plus isolé au niveau des services de traumatologie du CHU de Douera, on justifie cette présence de ce germe le fait qu'il soit le chef de file des infections, mais notre inquiétude est sur la présence de *Enterobacter cloacae* isolé plusieurs fois dans plusieurs mois de l'année qui signifie l'émergence des BGN.

Ces BGN sont rencontrés beaucoup plus dans les infections nosocomiales grâce à leur faciliter de colonisation et d'infecter les lésions cutanéomuqueuses, ou les dispositifs médicaux. Les souches d'*Enterobacter cloacae* dans notre étude sont résistantes naturellement à ampicilline, Céphalosporine 1 G, Vancomycine, Acide fusidique, Pristinamycine, ce qui signifie que leur mécanisme de résistance est complexe et qui sont associés à des Co-Résistance il faut qu'on soit en tête l'écologie microbienne globalement dans nos unités, il faut étudier le phénotype de résistance et le génotype de résistance, et probablement que c'est l'avenir donc sur ça qu'il faut travailler. C'est urgent de renouveler l'arsenal thérapeutique car plusieurs passions porteur d'une prothèse orthopédique développent une infection osseuse, donc comment limiter les infections ? tout d'abord un antibiotique préventif qui peut diminuer le risque d'infection, éviter la

Conclusion

prescription systématique des Céphalosporines de troisième génération et des Fluoroquinolones qui favorisent la sélection de bactéries multirésistantes car cette mauvaise utilisation des antibiotiques est lourde de conséquences en termes de santé publique, décontaminer les malades hébergeant les bactéries multirésistantes sans oublier que le respect des règles d'hygiène et le lavage des mains jouent un rôle indiscutable dans la lutte contre la dissémination des BMR.

Une méthode efficace à utiliser : les antibiotiques seront administrés par le cathéter pendant six semaines après par voie orale pendant six semaines supplémentaires on peut obtenir des bons résultats car dans le cas des prothèses même si on injecte les antibiotiques, les antibiotiques peuvent pas atteindre la prothèse car elle n'est pas vascularisée, tout ça pour préserver nos patients des infections et la rechute post-opératoire parce que plus on a été beaucoup opéré plus on a une peau cicatricielle qu'elle peut avoir des soucis à récatriser, sans oublier le risque d'amputation, arrivons même qu'il y a des patients qu'ils ont demandé l'amputation car il n'arrivait pas à avoir des prothèses. Pour conclure l'utilisation de la phagothérapie (Utiliser des phages de virus pour lutter contre les bactéries).

Pour finir, on citera LOUIS PASTEUR « Au lieu de chercher à tuer les microbes, mieux vaut ne pas les introduire dans notre organisme »

Conclusion

Recommandations :

Face à l'émergence et à la diffusion des souches multirésistantes, il convient de faire des recommandations [86] [87] [88] :

➤ Aux agents de santé

Le personnel de santé doit maintenir les mesures d'hygiène hospitalière au sein des services (L'hygiène des mains, la tenue de protection, le port de gants, la gestion du matériel et des surfaces souillées, le circuit du linge, des déchets et des prélèvements biologiques) pour limiter la diffusion de ces souches multi-résistantes.

➤ Aux prescripteurs

Nous recommandons baser au préalable sur les résultats d'antibiogramme avant tout traitement antibactérien. Egalement de bien observer les règles de prescription des antibiotiques seul ou en association et de bien renseigner les données informatives sur les malades pour une meilleure surveillance.

➤ Aux populations

Pour permettre une lutte efficace contre la résistance bactérienne, les populations doivent arrêter la vente anarchique d'antibiotiques en dehors des structures légales et leur consommation sans prescription médicale.

➤ Aux autorités gouvernementales

Elles doivent faire prendre conscience à la population de la résistance bactérienne et veiller sur la circulation et la distribution des antibiotiques sur toute l'étendue du territoire en établissant d'étroites collaborations avec les agents de santé afin de permettre un meilleur contrôle de l'utilisation des antibiotiques.

La lutte contre la diffusion des bactéries à Gram-négatif multirésistantes (BMR), notamment les entérobactéries productrices de carbapénémases et les *Enterobacter* sont primordiales.

L'émergence des mécanismes de résistance aux genres *Enterobacter* chez ces bactéries expose

Conclusion

les patients à un risque d'impasse thérapeutique. Il existe trois principaux facteurs sur lesquels on peut agir :

- La maîtrise de la transmission des BGN en augmentant l'observance et le respect des précautions standard.
- La mise en place de mesures spécifiques telles que le dépistage et l'isolement, nécessaires pour prévenir la diffusion des BGN.
- Une bonne gestion des antibiotiques afin de réduire leur mésusage tel que la prescription probabiliste.

➤ La prévention de la transmission croisée :

Afin de prévenir la transmission croisée des souches, il est nécessaire de prévenir la diffusion à partir des patients porteurs grâce à la mise en place de précautions d'hygiène et du dépistage des porteurs. Il a été démontré que la mise en place de mesures complémentaires d'hygiène dans les premières 48 heures de l'hospitalisation d'un porteur de BMR était associée à une réduction significative du nombre de cas secondaires.

➤ Précautions d'hygiène :

Les précautions à appliquer pour minimiser le risque de diffusion des microorganismes doivent être pragmatiques et adaptées à la situation épidémiologique. Ainsi trois niveaux de recommandations sont définis pour maîtriser ce risque (Figure: 21).

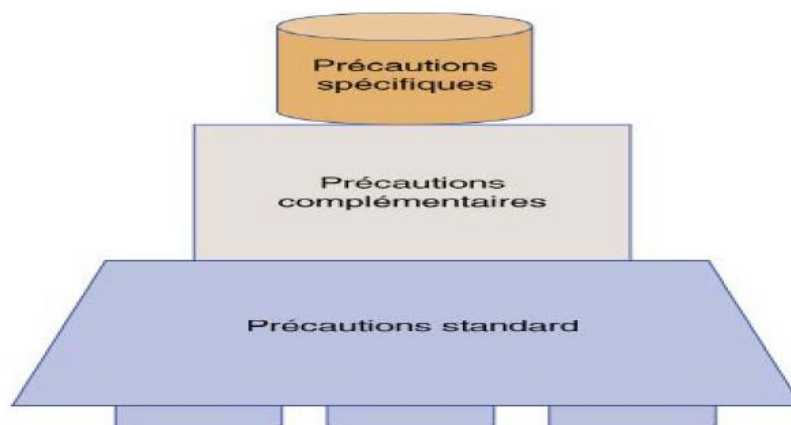


Figure 21 : Différents niveaux de précautions « en fusée à trois étages » à appliquer pour maîtriser la diffusion de la transmission croisée des bactéries multirésistantes (BMR) ou hautement résistantes émergentes (BHRe) aux antibiotiques.[90]

Conclusion

➤ **Précautions standards :**

Les PS s'appliquent toujours pour tous les patients. Elles représentent la base indispensable des mesures de prévention de la transmission croisée des microorganismes. Ces PS doivent s'appliquer quel que soit le statut infectieux du patient.

➤ **L'hygiène des mains :**

Le lavage des mains est essentiellement par friction avec des produits hydroalcooliques (PHA). Cette réflexion doit être engagée avec chaque catégorie professionnelle : médecin, infirmière, aide-soignante, kinésithérapeute, le patient et les visiteurs, Il doit être systématique au moins à chaque entrée et sortie de la chambre du patient lors des actes simples de la vie courante (avant les repas, après le passage aux toilettes, etc.).

➤ **Le port des gants :**

Les gants constituent une barrière physique limitant chez le professionnel de santé, l'exposition aux liquides biologiques, et aux muqueuses, améliorant ainsi l'efficacité des mesures d'hygiène. Les gants doivent être retirés dès la fin du soin. La recommandation est « une paire de gants pour un soin » et chaque retrait de gants est accompagné d'un geste de nettoyage des mains.

➤ **Le port de tenues protectrices :**

La protection de la tenue professionnelle est également une des composantes des PS. Le port d'une blouse, de sur-chaussures et des masques lors des interventions au chevet des malades infectés est obligatoire. Ces matériels ne doivent pas quitter la zone isolée et doivent être correctement déposés dans des containers après usage.

➤ **L'hygiène des surfaces :**

La stratégie de gestion des excréta doit être particulièrement définie, car le tube digestif représente le principal réservoir de bactéries commensales potentiellement résistantes aux antibiotiques. La maîtrise de l'environnement avec un bio-nettoyage efficace, une désinfection et stérilisation du matériel autour des patients sont des éléments clés, pour limiter les risques de

Conclusion

contamination des mains des soignants lors de contact avec l'environnement et la transmission croisée des BMR.

➤ **La hiérarchisation des soins :**

Les soins médicaux et paramédicaux doivent toujours commencer par les patients indemnes et se terminer par les patients porteurs de BMR. Chez ceux-ci, les soins non contaminants doivent précéder les soins contaminants ; ces derniers s'effectuent obligatoirement avec une paire de gants et sont immédiatement suivis d'un lavage antiseptique des mains, après le retrait de la paire de gants.

➤ **Les précautions complémentaires « Contact » :**

Les précautions complémentaires (PC) d'hygiène, sont des mesures appliquées en cas de mise en évidence de BMR telles que les BGN. En plus des PS, les précautions complémentaires consistent à la prise en charge du patient infecté dans une chambre individuelle, ainsi que l'identification sur la porte de la chambre et dans le dossier médical du patient de ce portage. Les PCC impliquent une prise en charge rapide des patients dont les principes sont les suivants :

✓ **Isolement géographique :**

Il repose sur l'hospitalisation en chambre individuelle des patients fortement disséminateurs de BMR. Tout le matériel nécessaire aux soins du malade doit être présent dans la chambre et réservé à ce seul malade. Les entrées et les sorties dans cette chambre doivent être réduites au maximum.

✓ **Signalisation pour tous les intervenants au sein du service :**

Elle doit être aisément reconnue par l'ensemble du personnel du service. Elle se fait au moyen d'un logo connu au sein du service, non explicite pour le patient ou sa famille. Cette signalisation est recommandée sur la porte de la chambre du patient et sur le dossier médical. Le portage de BMR doit être mentionné clairement dans les comptes rendus d'hospitalisation et lors des transferts des patients vers d'autres services ; un contact téléphonique avant le transfert, permet de prévenir le service d'accueil avant l'arrivée du patient, afin de mieux organiser les mesures d'isolement.

Conclusion

➤ Rôle du laboratoire de microbiologie :

Le laboratoire de bactériologie joue un rôle majeur dans le circuit de contrôle de la transmission des BMR par la détection rapide de ces bactéries. Tout laboratoire de bactériologie médicale au sein d'une structure hospitalière doit disposer en permanence d'au moins, un milieu sélectif permettant de rechercher les entérobactéries résistantes aux Céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G).

Toute diminution de sensibilité aux Carbapénèmes doit être complétée par une recherche génotypique (PCR). C'est pour cette raison que le laboratoire doit être équipé d'un plateau technique spécifique pour la biologie moléculaire, sinon il doit envoyer la souche à un laboratoire compétent dans ce domaine. La suspicion ou la détection confirmée d'une BMR chez un patient hospitalisé doit faire l'objet d'une information immédiate du service hébergeant ce patient, afin de mettre en œuvre les mesures de contrôle et de dépistage adaptées. [89]

BIBLIOGRAPHIE

.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

[1] Grimont F et Grimont P.A.D. 2006

[2]. Huang, L., Wang, X., Feng, Y., Xie, Y., Xie, L., Zong, Z. (2015) First identification of an IMI-1 carbapenemase-producing colistin-resistant *Enterobacter cloacae* in China. *Ann.Clin.Microbiol.Antimicrob.* 14, 51

[3] J. O., Lemann, F., Ainouz, D., Feron, P., Lambert-Zechovsky, N., Branger, C. (2000) TEM-24 extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacter aerogenes*: long-term clonal dissemination in French hospitals. *Clin.Microbiol.Infect.* 316-323

[4] Bogaerts, P., Galimand, M., Bauraing, C., Deplano, A., Vanhoof, R., De, M. R., Rodriguez-Villalobos, H., Struelens, M., Glupczynski, Y. (2007) Emergence of ArmA and RmtB aminoglycoside resistance 16S rRNA methylases in Belgium. *J Antimicrob.Chemother.* 459-464.

[5] Bakour, S., Kempf, M., Touati, A., Ait, A. A., Haouchine, D., Sahli, F., Rolain, J. M. (2012) Carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* in two university hospitals in Algeria. *J.Med.Microbiol.* 1341-1343.

[6] Paltansing, S., Kraakman, M. E., Ras, J. M., Wessels, E., Bernards, A. T. (2013) Characterization of fluoroquinolone and cephalosporin resistance mechanisms in *Enterobacteriaceae* isolated in a Dutch teaching hospital reveals the presence of an *Escherichia coli* ST131 clone with a specific mutation in *parE*. *J.Antimicrob.Chemother.* 40-45

[7] Guillard, T., Cholley, P., Limelette, A., Hocquet, D., Matton, L., Guyeux, C., Lebreil, A. L., Bajolet, O., Brasme, L., Madoux, J., Vernet-Garnier, V., Barbe, C., Bertrand, X., de Champs On Behalf Of CarbaFrEst Group (2015) Fluoroquinolone Resistance Mechanisms and population structure of *Enterobacter cloacae* non-susceptible to Ertapenem in North-Eastern France. *Front Microbiol.*, 1186.

[8] Paauw, A., Verhoef, J., Fluit, A. C., Blok, H. E., Hopmans, T. E., Troelstra, A., Leverstein-van Hall, M. A. (2007) Failure to control an outbreak of *qnrA1*-positive multidrug-resistant *Enterobacter cloacae* infection despite adequate implementation of recommended infection control measures. *J.Clin.Microbiol.*, 1420-1425

[9].Touati, A., Brasme, L., Benallaoua, S., Gharout, A., Madoux, J., de, C. C. (2008a) First report of *qnrB*-producing *Enterobacter cloacae* and *qnrA*-producing *Acinetobacter baumannii* recovered from Algerian hospitals. *Diagn.Microbiol Infect.Dis.*, 287-290

[10] Haraoui, L. P., Levesque, S., Lefebvre, B., Blanchette, R., Tomkinson, M., Mataseje, L., Mulvey, M. R., Miller, M. A. (2013) Polyclonal outbreak of KPC-3-producing *Enterobacter cloacae* at a single hospital in Montreal, Quebec, Canada. *J.Clin.Microbiol.*, 2406-2408.

[11] Karl. W (2002) La résistance bactérienne, la nouvelle guerre froide. *Le Médecin du Québec.* 37, (3), 41-49.

BIBLIOGRAPHIE

[12] INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE (INVS) ET AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ (ANSM). Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Bilan des données de surveillance, 18 novembre 2014

[13] BONE R.C.; BALK RA. ; CERRA DELINGER R.P; FENAM. ; KNAUS W.A. ; et al.

[14] CCLIN PARIS-NORD. Le réseau INCISO trois mois de surveillance des infections du site opératoire dans 120 services de chirurgie l'inter-régionale.

[15] 3- BRUN-BUISSON. Les infections nosocomiales : bilan et perspective rev. Med. / Sciences, Paris 2000:89-102.

[16] CRUSE P.J.E. FOORDR. A fiveyear prospective study of 23649 surgicalwouds. Surg.Clin. ; Noorth Am. 1980; 60:27-40

[17]. 21- GILLES B. Infection nosocomiale. Epidémiologie, critère du diagnostic, principe du traitement. Revue du praticien, 1997, 47:201-209.

[18] KAMPF G., GASTMER P., WISCHNEWSKI N., SCHLINGMANN NosokomialeInfektion in Deutsch land Erfassung und prevention. NIPED StudieTeel 1: Zur Prevalenzinder Chirurgie. Chirur., 1996,67:637-642.

[19] Adoui M., (2018). Les entérobactéries. Cour de 3éme année : microbiologie appliquée. Université de Oum el bouaghi

[21] KHAYAR Y. Comportement des entérobactéries isolées des urines vis-à-vis de l'amoxicilline-acide clavulanique, l'imipenème et l'ertapenème [thèse]. Rabat : Université Mohammed V de Rabat ; 2011. N°99.

[22] JOLY B et REYNAUD A. Entérobactéries : systématique et méthodes de diagnostic. Edition Techniques et Documentation. Paris. 2007, p.3.

[23] DELARRAS C. Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyses ou de contrôle sanitaire. Edition Techniques et Documentation Lavoisier, Paris. 2007, p.128-129,247

[24] LAEPENT JP. Introduction à la nouvelle classification bactérienne. Les principaux groupes bactériens. Edition Technique et Documentation Lavoisier. Paris. 2000, p280.

[25] BENNANI M. Recherche d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu isolées dans les selles. Projet de Fin d'Études. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah ; 2014.

[26] Lehner. A, Roger. S, Fanning. S and Iversen. C (2011). Enterobacter In: MOLECULAR DETECTION OF HUMAN BACTERIAL PATHOGENS. USA, CRC, pp : 853-863.

[27] Guinoiseau. E. (2010) Thèse de Doctorat : Molécules antibactériennes issues d'huiles essentielles: séparation, identification et mode d'action. Life Sciences. Université de Corse. France

BIBLIOGRAPHIE

[28] Harris, P. N. (2015) Clinical management of infections caused by Enterobacteriaceae that express extended-spectrum beta-lactamase and AmpC enzymes. *Semin.Respir.Crit Care Med.*, 56-73.

[29] Minarini, L. A., Darini, A. L. (2012) Mutations in the quinolone resistance-determining regions of gyrA and parC in Enterobacteriaceae isolates from Brazil. *Braz.J.Microbiol.*, 1309-1314.

[30] Molitor. A. (2010) Thèse de Doctorat : Régulation de la perméabilité membranaire chez les bactéries à Gram négatif et la relation avec la sensibilité aux antibiotiques. Université de Médecine, Marseille, France.

[31] S.Chollet, R., Molle, G., Pages, J. M., Chevalier, J. (2003) Modification of outer membrane protein profile and evidence suggesting an active drug pump in Enterobacter aerogenes clinical strains. *Antimicrob.Agents Chemother.*, 1555-1559.

[32]Piddock, L. J. (2006) Multidrug-resistance efflux pumps - not just for resistance. *Nat.Rev.Microbiol.*, 629-636.

[33]. Pradel, E., Pages, J. M. (2002) The AcrAB-TolC efflux pump contributes to multidrug resistance in the nosocomial pathogen Enterobacter aerogenes. *Antimicrob.Agents Chemother.*, 2640-2643

[34] Bush, K., Jacoby, G. A., Medeiros, A. A. (1995) a functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob.Agents Chemother.*, 1211-1233.

[35] Bourouis, A., Ben, M. M., Belhadj, O. (2015) Multidrug-resistant phenotype and isolation of a novel SHV- beta-Lactamase variant in a clinical isolate of Enterobacter cloacae. *J.Biomed.Sci.* **22**, 27.

[36] Girlich, D., Bouihat, N., Poirel, L., Benouda, A., Nordmann, P. (2014) High rate of faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase and OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at a university hospital in Morocco. *Clin.Microbiol.Infect.* 350-354.


[37] Dortet, L., Poirel, L., Abbas, S., Oueslati, S., Nordmann, P. (2015) Genetic and Biochemical Characterization of FRI-1, a Carbapenem-Hydrolyzing Class A beta-Lactamase from Enterobacter cloacae. *Antimicrob.Agents Chemother.*, **59**, 7420-7425.

[38] Miro, E., Grunbaum, F., Gomez, L., Rivera, A., Mirelis, B., Coll, P., Navarro, F. (2013) Characterization of aminoglycoside-modifying enzymes in enterobacteriaceae clinical strains and characterization of the plasmids implicated in their diffusion. *Microb.Drug Resist.*, 19, 94-99.

BIBLIOGRAPHIE

- [39] Miyoshi-Akiyama, T., Hayakawa, K., Ohmagari, N., Shimojima, M., Kirikae, T. (2013) Multilocus sequence typing (MLST) for characterization of *Enterobacter cloacae*. PLoS.One. 8, e66358.
- [40] BERCHE P., GALLARD J.L., SIMONNET M. Les infections nosocomiales d'origine bactérienne et leur prévention. Bactériologie des infections humaines de la biologie à la clinique. Paris : Flammarion 1991 :64-71
- [41] VEYSSIER P., DOMART Y., LIEBBE A. M.
Infections nosocomiales ; 2ème édition. Paris : Masson, 1998. 162p
- [42] BERCHE P., GALLARD J.L., SIMONNET M.
Les infections nosocomiales d'origine bactérienne et leur prévention. Bactériologie des infections humaines de la biologie à la clinique.
Paris : Flammarion 1991 :64-71.
- [43] BERCHE P., GALLARD J.L., SIMONNET M
Les infections nosocomiales d'origine bactérienne et leur prévention. Bactériologie des infections humaines de la biologie à la clinique. Paris: Flammarion 1991:64-71
- [44] Klastersky J. Infection in the neutropenic and stem cell transplant patient. Curr Opin Infect Dis1999; 12:355-358
- [45]Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam P et al.
Candidemia in cancer patients: a prospective multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). The Invasive Fungal Infection Group of the EORTC. Clin Infect Dis 1999 ; 28 : 1071-1079
- [46] Ribaud P, Chastang C, Latgé JP, Baffroy-Lafitte L, Parquet N,DevergieAetal.
Survival and prognosticf actors of invasive aspergillosis after allogeneic bonemarrow transplantation. ClinInfectDis1999;28:322-330
- [47] Ziegels P, Huglo D, Marchandise X. Apport de la scintigraphie dans les infections ostéo-articulaires de l'enfant. In : Morin C, Herbaux B. Les infections ostéoarticulaires de l'enfant. Montpellier: Sauramps médical; 1995. P57-64.
- [48] Zimmerli W, Lew PD, Waldvogel FA. Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. J Clin Invest 1984; 73: 1191–1200
- [48] Sendi P, Zimmerli W. Challenges in periprosthetic knee-joint infection. Int J Artif Organs 2011; 34: 947–56

BIBLIOGRAPHIE

- [49] Dr S. Alfandari. 28ème Journée d'Actualités Médicales Arrageoise Samedi 25 janvier 2014 Epidémiologie, résistance, pression de sélection. Infectiologue et hygiéniste Service de Réanimation et Maladies Infectieuses, CH Tourcoin, 2014.
- [50] Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens PDF. Organisation mondiale de la santé 2016
- [51] Réseau algérien de surveillance de résistance des bactéries aux antibiotiques, 10/05/2017.
- [52] Pr J. Robert CS de l'ONERBA. Onerba Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques. Tunis 24 février 2015.
- [53] les réseaux de l'Onerba (chapitre I), France. Disponible sur le site : http://onerba.org/onerba/Rapports/Rapport-ONERBA-2004/onerba-rapport-2004-chapitres/p015-020_Chapter1.pdf.
- [54] Le système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens-rapport 2016.
- [55] Lahlou Amine I. Ouazzani Touhami H. Baaj N. Karim A. Benazzouz M. Idrissi El kaitouni Y et al. Place du laboratoire de ville dans la surveillance des résistances bactériennes [en ligne]. Journal de Biologie Médicale. Avril 2012, n°1.
- [56]  : Cécile, Thibert. Les pistes d'une médecine sans antibiotiques. Par Publié le 24/06/2016 à, (Le figaro.fr).
- [57] Disponible sur : <https://wikii/Bdellovibrio>
- [58] Tristan Vey. Un champignon à la rescousse des antibiotiques de dernière génération, Publié le 02/07/2014.
- [59] Cécile, Thibert. Les pistes d'une médecine sans antibiotiques. Par Publié le 24/06/2016 à, (Le figaro.fr).
- [60] TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS; THE REVIEW ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE, CHAIRED BY JIM O'NEILL, MAY 2016.
- [61] Succession of genetic events contributing to virulence, http://www.nature.com/nature/journal/v405/n6784/fig_tab/405299a0_F4.html
- [62] Aider à réduire la propagation des résistances aux antimicrobiens. Canada.ca 26/05/2016.

BIBLIOGRAPHIE

[63] TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS; THE REVIEW ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE, CHAIRED BY JIM O'NEILL, MAY 2016.

[64] Akel Z, Zouhdi M. Profil Épidémiologique Des Entérobactéries Productrices De Carbapénèmases Au Laboratoire De Microbiologie Du Chu Ibn Sina Rabat. Université Mohammed V2014.

[65] EL Mahi F, Zouhdi M. Profil Épidémiologique Des Entérobactéries Productrices De Carbapénèmases Diagnostiquées Au Laboratoire De Microbiologie Du Chu De Rabat. Université Mohammed V- Souissi; 2013.

[66] Anne-Marie Holman. Étude épidémiologique des entérobactéries productrices de carbapénèmase à La Réunion de 2010 à 2015. Médecine humaine et pathologie. 2016

[67] Larouci M et Benbounegab Z, TOUATI A, Prévalence des souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmases isolées des infections communautaires et nosocomiales dans l'ouest algérien, Algérie 2017.

[68] Hélène C, Rachel C, Clément L, L'infection à entérobactéries productrices de carbapénémase, CHU Angers.

[69] Yahyaoui G, Mahmoud M, les enterobacteries productrices de carbapenemases : etude prospective , fes 2013.

[70] BEN HELAL ET AL. Occurrence and Characterization of Carbapenemase -Producing Enterobacteriaceae in a Tunisian Hospital. tunésie 2016

[71] B. Jans, B. Catry, Y. Glupczynski Surveillance microbiologique et épidémiologique des Entérobactéries productrices de carbapénèmases en Belgique janvier 2012 -juin 2014

[72] Laurent D, Entérobactéries productrices de carbapénèmases : Etat des lieux national et nouveautés épidémiologiques, MCU-PH Hôpital de Bicêtre 2018.

[73] Nancy M, Mario M, Rossana F, Myrian F ; Enterobacterias resistentes a Carbapenemes por producción de KPC, aisladas en hospitales de Asunción y Departamento Central Rev, Salud Pública Parag. Vol. 3 N° 1 (2013); pages 30-35.

BIBLIOGRAPHIE

- [74] Jesús Oteo, Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Spain in 2012 86.
- [75] Dortet L, Bréchar d L, Cuzon G, Poirel L, Nordmann P ; Strategy for Rapid detection of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Antimicrobial Agents and Chemotherapy Volume 58 Number 4, April 2014.
- [76] Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. Sept 2014; 20(9):821- 30.
- [77] Akouétévi Gérard TOUDJI1,3, Bouraïma DJERI1, Simplicie Damintoti KAROU1* , Ségl a TIGOSSOU2,3, Yaovi AMEYAPOH 1 et Comlan de SOUZA1,Prévalence des souches d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi isolées au Togo et de leur sensibilité aux antibiotiques au Laboratoire de microbiologie du CHU-Sylvanus Olympio, Lomé, Togo 2017.
- [78] Jeny P, Nabaraj P. 2015. Multidrug Resistant and Extended Spectrum beta-Lactamase (ESBL) Isolates from different clinical specimens Int. J.Sci. Res. Pub., 5(9):15- 19.
- [79] Masson E. Infections à *Enterobacter cloacae* complex : résistance aux antibiotiques et traitement. EM-Consulte. [Cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1008046/infections-a-enterobacter-cloacae-complex -resistance>.
- [80] MOUTACHAKKIR M, CHINBO M, ELKHOUDRIB N, SORAA N. La résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries uropathogènes en milieu pédiatrique au CHU de Marrakech. J Ped Puéricult. 2015 ; 28 : 16-22. Disponible sur : www.ScienceDirect.com. 06/01/2017.
- [81] M. Souleymane KONARE. Sensibilité aux antibiotiques des souches d'Entérobactéries isolées en 2016 au Laboratoire de Biologie Médicale et Hygiène Hospitalière du CHU du Point G. BAMAKO, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2018.
- [82] SAYE T. Prévalence des entérobactéries productrices de bêta-lactamases a spectre élargi au chu du point G. Bamako : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako ; 2012.

BIBLIOGRAPHIE

[83] Aminov R.I., 2010. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Frontiers in Microbiology*, 134 p.

[84] RAMOUL A. Sensibilité aux antibiotiques et profil moléculaire des bactéries responsables d'infections respiratoires basses. Annaba : Université Badji Mokhtar – Annaba- Algérie; 2013.

[85] OUA KHZAN B. Profil de résistance aux antibiotiques des principales entérobactéries isolées des infections urinaires au laboratoire de microbiologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V [thèse]. Rabat: Université Mohamed V de Rabat; 2011.

[86] Decousser J-W, Poirel L, Nordmann P Recent advances in biochemical and molecular diagnostics for the rapid detection of antibiotic-resistant Enterobacteriaceae: a focus on β -lactam resistance. *Expert Rev Mol Diagn.* 3 avr 2017; 17(4):327- 50.

[87] Zahara JR, Lesprit P; Gestion de l'endémie des bactéries multirésistantes, médecine et maladies infectieuses 44 (2014) ; pages 405-411.

[88] D. Lepelletier, P. Berthelot, S. Fournier, V. Jarlier, B. Grandbastien, Bactéries multi- et hautement résistantes aux antibiotiques: stratégies et enjeux EMC - Biologie médicale 2014;9(1):1-10 [Article 90-05-0075].

[89] Prévention de la transmission croisée des Bactéries Hautement antibiotiques émergents (BHRe), Haut Conseil de la santé publique Juillet 2013.

ANNEXES

ANNEXES

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Principe de la galerie Api 20

ANNEXE 2 : Etude de sensibilité aux antibiotiques

ANNEXE 1 : Principe de la galerie Api 20

Principe de la galerie Api 20 E

- La galerie API 20 E comporte 20 micro-tubes contenant des substrats sous forme déshydratée. Les réactions produites pendant la période d'incubation se traduisent par des virages colorés spontanés ou révélés par l'addition de réactifs : 25 galeries API 20 E, 25 boîtes d'incubations, 25 fiches de résultat, 1 barrette de fermeture, 1 barrette de fermeture, 1 notice technique
- Pour utiliser API 20 E, il faut en outre disposer de: Suspension *medium* de 5ml, Kits réactifs (réactif de Kovac, NIT 1 + NIT 2, VP 1 + VP 2, TDA), Réactif Zn (Poudre de zinc), Huile de paraffine, Pipettes, Catalogue analytique API 20^E, Portoirs pour ampoules.

Inoculation 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 d'incubation 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.

ANNEXE 2 :Etude de sensibilité aux antibiotiques

Etude de sensibilité aux antibiotiques	Application des disques	Réalisation de l'inoculum bactérien	Milieu de culture :	Les antibiotiques testés ont été :
<p>lesTechniques</p>	<p>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 automatique périodiquement désinfecté. Les disques sont appliqués à plat sans glissement en appuyant légèrement sur la surface de la gélose. L'ensemble est porté à l'étuve pendant 18 à 24 heures à 37 °C.</p>	<p>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</p>	<p>C'est la gélose de Mueller-Hinton (MH). 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.</p>	<p>Ampicilline C1G C3G Imipènème Amikacine Gentamicine Ciprofloxacine Vancomycine Acide Fusidique Pristinamycine</p>

RESUME

Résumé

Introduction et Objectif

La chirurgie traumatologique est définie comme étant une chirurgie propre, et pourtant, l'émergence des infections associées aux soins (IAS) à Bactéries multi résistantes (BMR) au CHU de Douera est alarmante.

Ce qui à mener une réflexion sur la réalisation de cette étude dont l'objectif est d'évaluer la résistance aux antibiotiques du genre *Enterobacter*, la bactérie la plus isolée des IAS aux deux services de traumatologie du CHU de Douera.

Matériels et méthodes :

Cette étude rétrospective analytique, est de suivre et évaluer l'antibiorésistance du genre *Enterobacter* isolé aux services de traumatologie du CHU de DOUERA, sur une durée de 8 mois allant du mois d'Aout 2021 au mois de Mars 2022. L'étude bactériologiques des prélèvements a été réalisée au niveau de l'unité de microbiologie de laboratoire central du CHU de DOUERA L'étude de sensibilité aux antibiotiques a été réalisée selon les recommandations du CLSI.

Résultats :

Notre étude a montré que, sur un total de 191 souches, 38 sont des *Enterobacter spp* soit une prévalence globale de 19.89% dont *Enterobacter cloacae* représente 86.84% suivi par *Enterobacter aerogenes* 7.89% suivi par *Enterobacter sp* et *Enterobacter cancerogenus* avec un taux de 2.63%.

Le sepsis de paroi représente le principal réservoir des *Enterobacter* avec un taux de 84.21% suivi par le liquide articulaire 10.50% suivi par la suppuration 5.29%.

La Colistine et l'Imipénème garde encore une meilleure activité sur toutes les souches du genre *Enterobacter* isolé.

Cependant *Enterobacter cloacae* a été sensible 66% à l'Amikacine, 45.45% à la Gentamicine et le Ciprofloxacine et 42.42% à Céphalosporine 3G. Contrairement aux autres souches n'ont pas u de résistance à ces antibiotiques, à part la résistance naturelle aux Ampicilline, Céphalosporine 1G, Vancomycine, Acide Fusidique, Pristinamycine.

RESUME

Concernant *Enterobacter cloacae* en plus de sa résistance naturelle, quelques souches ont été révélées résistantes à la Céphalosporine 3G de 57.58%, à l'Amikacine 33.34%, la Gentamicine 54.55%, Ciprofloxacine 54.55%.

CONCLUSION

Effectivement, le Genre *Enterobacter* dont l'espèce *Enterobacter cloacae* est la bactérie la plus isolées des IAS aux services de traumatologie du CHU de Douera.

L'augmentation de la résistance aux C3G associée à une résistance croisée aux aminosides et aux fluoroquinolones, incite le chirurgien à prescrire de l'Imipenème.

Une prescription rationnelle des antibiotiques empêche la sélection des mutants résistants.

Le respect des règles d'hygiène et le lavage des mains jouent un rôle indiscutable dans la lutte contre la dissémination des BMR.

Mots clés: *Enterobacter cloacae*, les services de traumatologie, BMR, lavage des mains

ملخص

ملخص

مقدمة والهدف

تُعرّف جراحة الإصابات بأنها جراحة نظيفة ، ومع ذلك فإن ظهور عدوى مرتبطة بالرعاية الصحية (IAS) مع بكتيريا متعددة المقاومة (BMR) في مستشفى جامعة دويرة أمر مثير للقلق. ما الذي يقود إلى التفكير في تحقيق هذه الدراسة التي تهدف إلى تقييم مقاومة المضادات الحيوية من جنس *Enterobacter* ، البكتيريا الأكثر عزلة من في قسمي علاج الصدمات في مستشفى جامعة دويرة

المواد والأساليب :

المعزول من *Enterobacter* تهدف هذه الدراسة التحليلية بأثر رجعي إلى مراقبة وتقييم مقاومة المضادات الحيوية من جنس أقسام الصدمات في مستشفى جامعة دويرة ، على مدى 8 أشهر من أغسطس 2021 إلى مارس 2022. تم أخذ الدراسة البكتريولوجية للعينات في مستوى وحدة الأحياء الدقيقة في المختبر المركزي في مستشفى جامعة دويرة

نتائج

أي معدل انتشار عام بنسبة 19.89 % ، ، *Enterobacter spp* أظهرت دراستنا أنه من إجمالي 191 سلالة ، 38 منها هي و *Enterobacter sp* 7.89 % تليها *Enterobacter aerogenes* يمثل 86.84 % تليها *Enterobacter cloacae* منها بمعدل انتشار 2.63 % *Enterobacter.cancerogenus*

بنسبة 84.21 % يليه سائل المفاصل 10.50 % يليه تقيح 5.29 % *Enterobacter* يمثل تعفن الجدار الخزان الرئيسي لبكتيريا

المعزول. *Enterobacter* يحتفظان بنشاط أفضل على جميع سلالات جنس *Imipenème* و *Colistine* لا يزال

حساسة بنسبة 66 % للأميكاسين و 45.45 % للجنتاميسين والسيبروفلوكساسين و *Enterobacter cloacae* ومع ذلك ، كانت على عكس السلالات الأخرى ، ليس لديهم مقاومة لهذه المضادات الحيوية ، بصرف النظر 42.42 % للسيفالوسبورين 3 فانكوميسين ، حمض الفوسيديك ، بريستيناميسين. ، G عن المقاومة الطبيعية للأمبيسيلين ، سيفالوسبورين 1

بالإضافة إلى مقاومتها الطبيعية ، فقد ثبت أن بعض السلالات تقاوم *Enterobacter cloacae* فيما يتعلق ببكتيريا بنسبة 57.58 % ، أميكاسين 33.34 % ، جنتاميسين 54.55 % ، سيبروفلوكساسين 54.55 % G سيفالوسبورين 3

استنتاج

في أقسام الرضوح IAS هي البكتيريا الأكثر عزلاً من *Enterobacter cloacae* في الواقع ، تعد البكتيريا المعوية من نوع في في مستشفى جامعة دويرة

المرتبطة بالمقاومة المتصالبة للأمينو غليكوزيدات والفلوروكينولونات تشجع الجراح على وصف C3Gs إن زيادة مقاومة الإيميبينيم.

تمنع الوصفة العقلانية للمضادات الحيوية انتقاء الطفرات المقاومة.

BMR. يلعب الامتثال لقواعد النظافة وغسل اليدين دوراً لا جدال فيه في مكافحة انتشار

غسل اليدين ، BMR خدمات الصدمات ، ، *Enterobacter cloacae* الكلمات المفتاحية:

RESUME

Abstract

Introduction and objective

Trauma surgery is defined as a clean surgery, and yet, the emergence of infections associated with care (IAS) with multi-resistant bacteria (BMR) at the University Hospital of Douera is alarming.

What to lead a reflection on the realization of this study whose objective is to evaluate the resistance to antibiotics of the *Enterobacter* genus, the most isolated bacteria of the IAS in the two services of traumatology of the CHU of Douera.

Materials and methods

This retrospective analytical study is to follow and evaluate the antibiotic resistance of the genus *Enterobacter* isolated in the trauma services of the University Hospital of Douera, over a period of 8 months from August 2021 to March 2022. The bacteriological study of the samples was carried out at the level of the microbiology unit of the central laboratory of the University Hospital of Douera. The antibiotic sensitivity study was carried out according to the recommendations of the CLSI.

Results

Our study showed that, out of a total of 191 strains, 38 are *Enterobacter spp*, that is to say an overall prevalence of 19.89% of which *Enterobacter cloacae* represents 86.84% followed by *Enterobacter aerogenes* 7.89% followed by *Enterobacter sp* and *Enterobacter cancerogenus* with a rate of 2.63%. Wall sepsis represents the main reservoir of *Enterobacter* with a rate of 84.21% followed by joint fluid 10.50% followed by suppuration 5.29%. Colistin and Imipenem retain a better activity on all strains of the genus *Enterobacter* isolated. However *Enterobacter cloacaea* was sensitive 66% to Amikacin, 45.45% to Gentamicin and Ciprofloxacin and 42.42% to Cephalosporin 3G. Unlike the other strains did not have u resistance to these antibiotics, apart from natural resistance to Ampicillin, Cephalosporin 1G, Vancomycin, Fusidic acid, Pristinamycin.

Concerning *Enterobacter cloacae* in addition to its natural resistance, some strains were revealed resistant to Cephalosporin 3G of 57.58%, Amikacin 33.34%, Gentamicin 54.55%, Ciprofloxacin 54.55%.

RESUME

CONCLUSION

Indeed, the genus *Enterobacter*, of which the species *Enterobacter cloacae* is the most isolated bacterium of the IAS in the trauma services of the University Hospital of Douera.

The increase in resistance to C3G associated with cross-resistance to aminoglycosides and fluoroquinolones, leads the surgeon to prescribe Imipenem.

Rational prescription of antibiotics prevents the selection of resistant mutants.

The respect of hygiene rules and hand washing play an indisputable role in the fight against the dissemination of BMR.

Key words: *Enterobacter cloacae*, trauma services, BMR, hand washing.