

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université De Blida-1-**



**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Département de Biologie et Physiologie Cellulaire**  
**Laboratoire de biotechnologie, environnement et Santé, Blida.**  
**Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du Diplôme de**  
**MASTER**

**Filière : Sciences de la nature et de la vie**

**Option : Microbiologie**

**Thème**

**Profil d'antibiorésistance des  
Entérobactéries incriminées dans les  
bactériémies et les méningites.**

**Présenté le : 12/09/2020**

**Soutenu par :**

**M<sup>lle</sup> HADJKACI Souad**

**M<sup>lle</sup> BENMEHENNI Imène**

**Devant le jury :**

---

<b>M<sup>me</sup> Med Mahmoud F.</b>	<b>MCB</b>	<b>Univ. de Blida 1</b>	<b>Présidente</b>
<b>M<sup>me</sup> Meklat A.</b>	<b>Professeur</b>	<b>Univ. de Blida 1</b>	<b>Examinatrice</b>
<b>Mr. GUETARNI D.</b>	<b>Professeur</b>	<b>Univ. de Blida 1</b>	<b>Promoteur</b>
<b>M<sup>me</sup> BENAMARA M.</b>	<b>MAA</b>	<b>Univ. de Blida 1</b>	<b>Co-Promotrice</b>

---

**Année universitaire : 2019/2020**

## **Remerciements**

*D'abord nous remercions Dieu le tout puissant de nous avoir donné le courage et la volonté afin qu'on puisse réaliser ce travail, ainsi pour dépasser toutes les difficultés.*

*Nous adressons nos vifs remerciements à **Mme Mohamed Mahmoud F.**, Maitre de Conférence B à l'université de Blida-1-, faculté des sciences de la nature et de la vie, qui a eu la bonté d'accepter d'être présidente de ce Jury. Assurée l'intérêt que vous portez à ce travail, on reste convaincue que votre présence nous assurera de la valorisation et de la teneur de notre projet. Veuillez croire en notre éternel respect et notre sincère gratitude.*

*Nos remerciements à Madame **Meklat A.**, Professeur A à l'université de Blida-1-, faculté des sciences de la nature et de la vie ; pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant d'examiner ce travail et de l'enrichir de ses éminentes compétences scientifiques dont son enseignement et sa passion resteront des exemples pour nous. Veuillez accepter ce travail, en gage de notre grand respect et notre profonde reconnaissance.*

*On tient à exprimer nos remerciements les plus sincères à notre Copromotrice Madame **Benamara M.**, Maitre Assistante A à l'université de Blida-1-, d'avoir accepté d'encadrer notre projet, de nous avoir orienté et nous encouragé au cours de notre travail, également pour sa gentillesse, sa grande compétence et sa disponibilité continue. Malgré toutes ses journées surchargées, merci d'avoir toujours trouvé un moment pour discuter notre projet. Elle a su nous faire partager ses nombreuses connaissances.*

*On remercie tout particulièrement notre promoteur **Guetarni D.**, Professeur en biologie à l'université de Blida-1-, pour la confiance qu'il nous a*

*accordé en acceptant d'encadrer ce travail. Nous lui sommes reconnaissantes pour sa patience, ses encouragements, sa sympathie et sa disponibilité à tout moment. Ses conseils, ses commentaires, ses corrections et ses qualités scientifiques ont été très précieux. Pour mener à bien ce travail.*

*Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance et gratitude  
À toute l'équipe du laboratoire central du CHU Blida unité Frantz Fanon, de nous avoir facilité l'accès au laboratoire ainsi que pour leurs conseils et disponibilité. Particulièrement Madame Aicha pour sa confiance et soutien inestimable également Madame Tafet, Manel et Mounir.*

*Nous adressons nos sincères remerciements à tous les enseignants de la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'université Blida-1- pour les efforts à nous garantir l'aboutissement du programme de LICENCE et MASTER.*

## *Dédicaces*

### *A Ma chère Mère*

*Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal. Vous avez fait tellement de sacrifices pour que j'en arrive là.*

*Recevez par ce modeste travail l'expression de ma considération profonde, de mon amour intarissable, que ce travail puisse encore vous honorer et faire votre fierté.*

### *A Mon cher Père*

*Le militant, qui a toujours été l'exemple pour moi, qui m'a toujours poussé à me surpasser dans tout ce que j'entreprends. Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions.*

*J'espère être la femme et la fille. Que vous avez voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que vous aurez souhaité que je sois.*

### *A mon frère Sadek*

*A mes sœurs Louiza, Karima, Zahia, Nacéra et Amel*

*A mes neveux Abdelhakim, Walid et Med Amine*

*A mes nièces Alae, Aya, Sara, Iness et Ayla*

### *A mon adorable binôme Imène*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude pour l'épaule inconditionnelle que vous représentez pour moi.*

*Je prie Dieu qu'Il vous protège, vous garde, vous donne la santé et vous accorde la longévité.*

*Souad*

## **Dédicaces**

*Je dédie ce travail à tous ceux qui sont chers à mon cœur.*

***A ma chère Mère**, le symbole de tendresse, qui m'a encouragé tout au long de mes études. Les mots ne suffisent pas pour exprimer toute l'affection que j'éprouve pour toi, je te dois ma réussite, mon éducation, ma fierté. Tu m'as aimé très profondément et tu as été toujours une mère idéale.*

***A mon cher Père**, aucun mot ne saurait décrire mon immense amour, ma gratitude et ma profonde considération pour tous les sacrifices que vous avez consenti à mon égard, mon éducation et mon bien être pour tous vos encouragements tout au cours de ces années.*

***A mon frère Omar et son épouse Sihem***

***A ma sœur Ibtissem et son époux Abd Elhalim***

***A mes petites sœurs, Abir et Lylia***

***A mes neveux Mohamed Wael, Sami et Iyad***

***A ma petite princesse Rynad***

*Une dédicace spéciale à Monsieur **BOURAYOU Nedjmeddine** et son épouse **CHAOUR Imène** qui m'ont encouragé et m'ont soutenu, qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.*

***A ma cher binôme, Souad**, je ne peux te dédier ce qui t'appartient déjà, mais ce travail restera à jamais notre gage d'amitié, un lien qui témoignera pour toujours tous les sacrifices qu'on a dû faire et les obstacles qu'on a dû surpasser ensemble, je t'exprime mes sincères remerciements pour ta patience avec moi tout au long de notre parcours et de ton soutien dans les moments difficiles.*

***A tous mes proches**, à ceux qui ont partagé tous les moments d'émotions lors de la réalisation de ce travail et une dédicace sincère à **ma cousine Lynda** qui m'a supporté et m'encouragé chaleureusement pendant toute l'année.*

**Imène**

## TABLE DES MATIERES

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Glossaire

Introduction..... 1

### Chapitre I. Synthèse Bibliographique.

I.1. Généralités sur les Entérobactéries.....	3
I.1.1. Définition des entérobactéries.....	3
I.1.2. Classification des entérobactéries.....	3
I.1.3. Caractères bactériologiques.....	4
I.1.3.1. Caractères morphologiques.....	4
I.1.3.2. Caractères cultureux.....	4
I.1.3.3. Caractères biochimiques et identification des entérobactéries.....	5
I.1.3.4. Caractères antigéniques.....	5
I.1.4. Habitat.....	6
I.1.5. Pouvoir pathogène.....	6
I.2. Antibiotiques et résistances des entérobactéries aux antibiotiques.....	7
I.2.1. Définition des antibiotiques.....	7
I.2.2. Mode d'action des antibiotiques.....	7
I.2.3. Résistance des Entérobactéries aux antibiotiques.....	7
I.2.3. 1. Résistance naturelle.....	8
I.2.3. 2. Multirésistance et Ultrarésistante chez les entérobactéries.....	8
I.3. Infections Invasives dues aux Entérobactéries.....	11
I.3.1. Bactériémie et septicémie.....	11
I.3.1.1. Définition.....	11
I.3.1.2. Symptomatologie.....	11
I.3.1.3. Physiopathologie et portes d'entrée.....	11
I.3.1.4. Classification des bactériémies.....	12

• Bactériémie transitoire, intermittente et permanente.....	12
• Bactériémie nosocomiale et communautaire.....	13
• Bactériémie primaire et secondaire.....	13
I.3.1.5. Epidémiologie.....	13
I.3.2. Méningites.....	14
I.3.2.1. Définition et classification des méningites.....	14
I.3.2.2. Symptomatologie.....	14
I.3.2.3. Epidémiologie.....	15
I.3.2.4. Physiopathologie.....	16
I.3.2.5. Etiologie des méningites.....	17

## **Chapitre II. Matériels et Méthodes.**

II.1. Matériels.....	18
II.1.1. Matériels biologiques.....	18
II.1.2. Matériels non biologiques.....	18
II.2. Méthodes.....	18
II.2.1. Examen bactériologique du sang (Hémoculture).....	18
II.2.1.1. Réception- Enregistrement.....	18
II.2.1.2. Etude bactériologique.....	21
- Examen microscopique.....	21
a. Etat frais.....	21
b. Coloration de Gram.....	21
II.2.1.3. Mise en culture.....	21
II.2.1.4. Identification bactérienne classique des germes d'entérobactéries.....	22
A. Tests d'orientation.....	22
B. Identification biochimique. (Galerie API 20 <sup>E</sup> ).....	23
II.2.2. Examen bactériologique du LCR.....	24
II.2.2.1. Etude macroscopique.....	25
II.2.2.2. Etude biochimique.....	27
II.2.2.3. Etude bactériologique.....	27
II.2.3. Détermination du profil d'antibiorésistance.....	30
II.2.3.1. Antibiogramme.....	30
II.2.3.2. Détermination des phénotypes de résistance aux antibiotiques.....	32

- ✓ Recherche de  $\beta$ -lactamase à spectre étendu (BLSE) chez les Entérobactéries.....32
- ✓ Tests de synergie pour les entérobactéries .....32

### **Chapitre III. Résultats et Discussion.**

III.1. Présentation de l'étude.....	35
III.2. Résultats de la 1ere étude : incrimination des entérobactéries dans les bactériémies et profils d'antibiorésistances des souches incriminées.....	35
III.2.1. Résultats globaux des hémocultures.....	35
III.2.2. Répartition des étiologies incriminées selon le service de provenance.....	37
III.2.3. Répartition des bactéries isolées par Famille.....	38
III.2.4. Répartition des entérobactéries isolées selon l'espèce bactérienne.....	39
III.2.5. Répartition des entérobactéries incriminées par service.....	43
III.2.6. Résultats des antibiogrammes.....	44
III.2.6.1. Profil de résistance des entérobactéries.....	44
III.2.6.2. Répartition des souches d'entérobactéries BLSE positives (EBLSE) par service.....	46
III.2.6.3. Répartition des souches d'entérobactéries résistantes à la céfotaxime par service.....	47
III.2.6.4. Répartition des souches d'entérobactéries résistantes à l'imipenème par service.....	48
III.2.6.5. Répartition des souches d'entérobactéries résistantes à la ciprofloxacine par service.....	49
III.3. Résultats de la 2ème étude : incrimination des entérobactéries dans les méningites et profils d'antibiorésistances des souches incriminées .....	50
III.3.1. Répartition des étiologies isolées à partir du LCR par Famille.....	50
III.3.2. Répartition des entérobactéries isolées à partir du LCR selon l'espèce bactérienne.....	52
III.3.3. Répartition des entérobactéries incriminées par service.....	53
III.3.4. Profil de résistance des entérobactéries.....	54
Conclusion.....	57

#### **Références Bibliographiques.**

#### **Annexes.**

## Résumé

Notre étude rétrospective avait pour objectifs de déterminer le taux des entérobactéries à l'origine des bactériémies et des méningites, dresser le profil d'antibiorésistance des souches collectées et enfin de déterminer le taux d'entérobactéries Multi-résistantes au sein de notre échantillonnage.

L'étude a porté sur 741 séries d'hémocultures et 785 liquides céphalorachidiens provenant de patients hospitalisés atteints de bactériémies et de méningites des services du CHU de Blida (Frantz Fanon) et autres établissements hospitaliers de Blida.

Les analyses microbiologiques réalisées au niveau du laboratoire central du CHU Blida, unité Frantz Fanon, ont montré un taux de positivité de 33.3% pour les hémocultures (247 séries positives) et de seulement 3% pour les LCR (24 cultures positives).

236 souches bactériennes ont été isolées à partir des 247 hémocultures positives dont 92 appartenant à la famille des Entérobactéries avec un taux de 39.98%. Les espèces les plus fréquemment isolées étaient : *Klebsiella pneumoniae* (17.37%), *Escherichia coli* (13.13%), *Enterobacter cloacae* (2.96%).

37 souches bactériennes ont été isolées à partir des 24 cultures positives de LCR dont 09 souches d'entérobactéries avec un taux de 24.3%. Les espèces les plus fréquemment isolées étaient : *Klebsiella pneumoniae* (33%), *Escherichia coli* et *Enterobacter cloacae* (22%)

Des taux élevés de résistance aux principales familles d'antibiotiques ont été notés pour les bactériémies et les méningites, les carbapénèmes et l'amikacine étaient les antibiotiques les plus efficaces sur les entérobactéries. La production de  $\beta$ -lactamase à spectre élargi est notée chez 41.2% des souches d'entérobactéries isolées d'hémocultures et 17% des souches d'entérobactéries isolées des liquides céphalorachidiens.

**Mots clés :** Bactériémie, Méningite, Hémoculture, Liquide céphalorachidien, Antibiotiques, Entérobactéries.

## Abstract

The objectives of our retrospective study were to determine the rate of Enterobacteriaceae causing bacteremia and meningitis, to establish the antibiotic resistance profile of the strains collected and finally to determine the rate of Multi-resistant Enterobacteriaceae in our sample.

The study involved 741 sets of blood cultures and 785 cerebrospinal fluid samples from hospitalized patients with bacteremia and meningitis from the departments of Blida University Hospital (Frantz Fanon) and other hospitals in Blida.

Microbiological analyses performed at the central laboratory of CHU Blida, Frantz Fanon unit, showed a positivity rate of 33.3% for blood cultures (247 positive series) and only 3% for CSF (24 positive cultures).

236 bacterial strains were isolated from the 247 positive blood cultures, 92 of which belonged to the Enterobacteriaceae family with a rate of 39.98%. The most frequently isolated species were: *Klebsiella pneumoniae* (17.37%), *Escherichia coli* (13.13%), *Enterobacter cloacae* (2.96%).

37 bacterial strains were isolated from the 24 positive CSF cultures including 09 strains of Enterobacteriaceae with a rate of 24.3%. The most frequently isolated species were: *Klebsiella pneumoniae* (33%), *Escherichia coli* and *Enterobacter cloacae* (22%).

High rates of resistance to the major families of antibiotics were noted for bacteremia and meningitis, with carbapenems and amikacin being the most effective antibiotics for enterobacteria. The production of broad spectrum  $\beta$ -lactamase is noted in 41.2% of the strains of Enterobacteriaceae isolated from blood cultures and 17% of the strains of Enterobacteriaceae isolated from cerebrospinal fluid.

**Keywords:** Bacteremia, Meningitis, Blood culture, Cerebrospinal fluid, Antibiotics, Enterobacteria.

## ملخص

كانت أهداف دراستنا بأثر رجعي هي تحديد معدل Enterobactériaceae في أصل تجرثم الدم والتهاب السحايا، لرسم ملف مقاومة المضادات الحيوية للسلاطات التي تم جمعها وأخيراً تحديد معدل البكتيريا المعوية متعددة المقاومة في عينتنا.

اشتملت الدراسة على 741 سلسلة من مزارع الدم و785 عينة من سائل النخاع الشوكي مستقبلة من مختلف الوحدات من مرضى يعانون تجرثم الدم والتهاب السحايا.

أظهرت التحاليل الميكروبيولوجية التي أجريت في المختبر المركزي للمركز الاستشفائي الجامعي فرانتز فانون بالبلدية معدل إيجابي بنسبة 33.3% لمزارع الدم (247 سلسلة إيجابية) و3% فقط للسائل النخاعي (24 مزرعة إيجابية).

تم عزل 236 سلالة بكتيرية من 247 مزرعة دم موجبة، 92 منها تنتمي لعائلة Enterobactériaceae بنسبة 39.98%. الأنواع الأكثر عزلة هي: *Klebsiella pneumoniae* (17.37%)، *Escherichia coli* (13.13%)، *Enterobacter cloacae* (2.96%).

تم عزل 37 سلالة بكتيرية من 24 مزرعة إيجابية من 785 عينة من سائل النخاع الشوكي بما في ذلك 09 سلالة من البكتيريا المعوية بنسبة 24.3%. الأنواع الأكثر عزلة هي *Klebsiella pneumoniae* (33%)، *Escherichia coli* و *Enterobacter cloacae* (22%).

لوحظ ارتفاع معدلات المقاومة للعائلات الرئيسية للمضادات الحيوية في تجرثم الدم والتهاب السحايا. وكانت الكاربابينيمات والاميكاسين هي المضادات الحيوية الأكثر فعالية ضد البكتيريا المعوية. لوحظ إنتاج انزيم بينا لاكتاماز واسع الطيف في 41.2% من سلالات البكتيريا المعوية المعزولة من مزارع الدم و17% من سلالات البكتيريا المعوية المعزولة من سائل النخاع الشوكي.

**الكلمات المفتاحية:** تجرثم الدم، التهاب السحايا، زراعة الدم، سائل النخاع الشوكي، مضادات حيوية، البكتيريا المعوية.

## Liste des Figures

<b>Figure 1.</b> Coloration de gram <i>Escherichia coli</i> Vue par microscope optique, G x100.....	4
<b>Figure 2.</b> Aspect microscopique d' <i>Escherichia coli</i> sous microscope électronique à Balayage.....	4
<b>Figure 3.</b> Structure et aspect microscopique des <i>Enterobactériaceae</i> .....	6
<b>Figure 4.</b> Diagramme de traitement des flacons d'hémoculture à surveillance automatisée...	19
<b>Figure 5.</b> Diagramme de traitement des flacons d'hémoculture à surveillance manuelle.....	20
<b>Figure 6.</b> Principales étapes d'identification des <i>Cocci</i> à Gram négatif et bacilles à Gram Négatif.....	22
<b>Figure 7.</b> Schéma récapitulatif des différents examens biologiques du LCR.....	24
<b>Figure 8.</b> Différents aspects macroscopiques du LCR.....	25
<b>Figure 9.</b> <i>Klebsiella pneumoniae</i> productrice de $\beta$ -lactamase à spectre étendue.....	33
<b>Figure 10.</b> Test de Hodge modifié positif.....	34
<b>Figure 11.</b> <i>Acinetobacter baumannii</i> productrice de carbapénémase de classe B.....	34
<b>Figure 12.</b> Résultats globaux des hémocultures.....	35
<b>Figure 13.</b> Répartition des hémocultures positives selon le service en 2019.....	37
<b>Figure 14.</b> Répartition des bactéries isolées par famille.....	38
<b>Figure 15.</b> Répartition des entérobactéries isolées par espèce bactérienne.....	40
<b>Figure 16.</b> Répartition des entérobactéries incriminées par service.....	43
<b>Figure 17.</b> Profil d'antibiorésistance des entérobactéries aux ATB testés.....	44
<b>Figure 18.</b> Production de BLSE chez les <i>Enterobactériaceae</i> .....	45
<b>Figure 19.</b> Répartition des souches d'entérobactéries BLSE positives par service .....	46
<b>Figure 20.</b> Répartition des souches d'entérobactéries résistantes à la céfotaxime par service.....	47
<b>Figure 21.</b> Répartition des souches d'entérobactéries résistantes à l'Imipénème par service.....	48
<b>Figure 22.</b> Répartition des souches d'entérobactéries résistantes à la ciprofloxacine par service.....	49
<b>Figure 23.</b> Répartition des étiologies isolées du LCR par famille.....	50
<b>Figure 24.</b> Répartition des entérobactéries selon l'espèce bactérienne.....	52
<b>Figure 25.</b> Répartition des entérobactéries par service.....	53
<b>Figure 26.</b> Profil de résistance des entérobactéries isolées.....	54
<b>Figure 27.</b> Production de BLSE chez les <i>Enterobactériaceae</i> .....	55

## Liste des Tableaux

<b>Tableau I.</b> Les principaux genres et espèces d'entérobactéries impliquées dans les pathologies humaines.....	4
<b>Tableau II.</b> Antibiotiques, cible et mécanismes de résistance.....	10
<b>Tableau III.</b> Agents causals de bactériémie en fonction de la porte d'entrée et les de risques Associés.....	12
<b>Tableau IV.</b> Etiologie des méningites.....	17
<b>Tableau V.</b> Répartition des bactéries isolées selon l'espèce bactérienne.....	42

## Liste des abréviations

**ADH** : Arginine Dé-Hydrolase.

**ADN** : Acide Désoxyribo-Nucléique..

**AMC** : Amoxicilline + Acide clavulanique.

**AMP** : Ampicilline.

**AMX** : Amoxicilline

**API** : Analytical Profil Index.

**ARN** : Acide Ribo-Nucléique.

**ATB** : Antibiotique.

**ATCC**: American Type Culture Collection.

**BCP** : Gélose lactosée au Pourpre de Bromo-Crésol.

**BGN** : Bacille à Gram Négatif.

**BGNNF** : Bacille à Gram Négatif Non Fermentaire.

**BHIB**: Brain Heart Infusion Broth.

**BHRe** : Bactéries Hautement Résistantes aux Antibiotiques Emergentes.

**BLSE** :  $\beta$ -lactamase à Spectre élargi.

**BMR** : Bactéries Multi-Résistantes.

**C1G** : Céphalosporine de Première Generation.

**Case** : Céphalosporinase.

**CA-SFM** : Communauté d'Antibiogramme de Société Française de Microbiologie.

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire.

**CIT** : Citrate.

**CLSI**: Clinical and Laboratory Standard Institute.

**CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice.

**CMIT** : Collège des Universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales.

**CNEAR** : Référentiel Officiel du Collège National des Enseignants d'Anesthésie et de Réanimation.

**COL** : Colistine.

**CRO** : Ceftriaxone.

**CTT** : Céfotetan.

**CTX** : Céfotaxime.

**DVE** : Dérivation Ventriculaire Externe.

**E. coli** : *Escherichia coli*.

**EBLSE** : Entérobactéries Sécrétrices de  $\beta$ -lactamase à Spectre Etendu.

**EMR** : Entérobactéries Multi-Résistantes.

**ERT** : Ertapénème.

**G** : Grossissement.

**GEL** : Gélatine.

**HAS** : Haute Autorité de Santé.

**HCSP** : Haut Conseil de Santé Publique.

**HK** : Gélose Hecktoène.

**LCR** : Liquide Céphalo-Rachidien.

**LDC** : Lysine Décarboxylase.

**LPS** : Lipo-Poly-Saccharides.

**MH** : Muller Hinton.

**MLS** : Macrolides-Lincosamides-Streptogramines.

**ODC** : Ornithine Dé-Carboxylase.

**OMS** : Organisation Mondiale de Santé.

**ORL** : Oto-Rhino-Laryngologie.

**PD** : Pharmacodynamique.

**PH** : Potentiel d'Hydrogène.

**PK** : Pharmacocinétique.

**PL** : Ponction Lombar.

**PLP** : Protéine liant les Pénicillines.

**RAISIN** : Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales.

**SCN-RM** : Staphylococcus à Coagulase Négative Résistant à la méticilline.

**SCN-SM** : Staphylococcus à Coagulase Négative Sensible à la méticilline.

**SFM** : Société Française de Microbiologie.

**SNC** : Système Nerveux Central.

**Spp** : Speaces.

**SPS** : Le Poly-anéthol Sulfonate de Sodium.

**SRIS** : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique.

**TDA** : Tryptophane Désaminase.

**URE** : Urée.

**VP** : Réaction de Vosges-Proskauer.

## Glossaire

**Cathétérisme** : Le cathétérisme est un acte médical consistant à introduire un dispositif médical, le cathéter dans la lumière d'un organe tubulaire creux (**Larousse Médical.,2006**).

**Choc septique** : Anciennement défini par l'association de persistance de l'hypotension malgré le remplissage vasculaire. Récemment il est défini comme sous-groupe du sepsis avec anomalies importantes circulatoires et métaboliques et une mortalité d'environ 40% (**Simpson.,2016**).

**HACEK** : groupe de bacilles immobiles Gram négatifs ou de coccobacilles comprend un grand nombre de pathogènes minimes, à croissance lente et exigeante. Leur pathologie principale est l'endocardite chez un sujet sensible. Constitué de : *Haemophilus sp*, *Aggregatibacter israelii*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* et *Kingella kingae*. **MSD. (2020)**.

**Intubation trachéale** : introduction d'une sonde dans la trachée afin d'assurer une ventilation mécanique efficace (**Bertholet et al.,2011**).

**Métastase** : Tumeur formée à partir de cellules cancéreuses qui se sont détectées d'une première tumeur (tumeur primitive) et qui ont migré par les vaisseaux lymphatiques ou les vaisseaux sanguins dans une autre partie du corps ou elles se sont installées. Les métastases se développent de préférence dans les poumons, le foie, les os, le cerveau. Ce n'est pas un autre cancer, mais le cancer initial qui s'est propagé (**Institut National du Cancer.,2019**).

**Ponction lombaire** : Elle consiste à un prélèvement du LCR. Elle est indiquée dans plusieurs pathologies comme dans l'hydrocéphalie ou encore en cas de suspicion d'atteinte méningée, qu'elle soit infectieuse, inflammatoire ou vasculaire (**Chevalier et al.,2008**).

**Sondage vésical** : Le sondage vésical est un acte médical et infirmier consistant à introduire une sonde par le méat urinaire et remontant jusqu'à la vessie en suivant le trajet de l'urètre (**HPCi.,2016**).

**Splénectomie** : la splénectomie est une ablation chirurgicale de la rate (**Larousse Médicale.,2006**).

# *Introduction*

## Introduction

Les infections bactériennes invasives sont à l'origine d'un certain nombre de pathologies graves dont les méningites, les broncho-pneumopathies et la septicémie qui demeurent encore un véritable problème de santé publique pour la population infantile dans les pays en développement.

La bactériémie est définie par la présence de bactéries viables dans le sang, qui est normalement stérile. Elle est consécutive de l'introduction directe de bactéries dans la circulation sanguine suite à un acte médical invasive, cathétérisation ou blessure, ou est secondaire à la dissémination des bactéries à partir d'un foyer infectieux primaire. La bactériémie peut être transitoire et totalement asymptomatique ou au contraire de gravité variable allant d'un sepsis au choc septique, liée à une mortalité élevée nécessitant un diagnostic et thérapeutique urgents (**Garnier et Mainardi,2016**).

Les méningites bactériennes sont les mieux connues, elles constituent une urgence médicale diagnostic et thérapeutique et l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) demeure un examen d'urgence, délicat à traiter. La connaissance de la nature, la fréquence et la sensibilité des bactéries responsables de méningites permet d'améliorer la prise en charge thérapeutique de cette infection (**Fonkoua et al., 2001**).

La découverte des antibiotiques, notamment la pénicilline en 1928 a été l'une des avancées thérapeutiques les plus importantes du vingtième siècle. L'utilisation de ces antibiotiques depuis les années 1940 a considérablement réduit le taux de morbidité et de mortalité liée aux maladies infectieuses, l'efficacité remarquable des antibiotiques s'est accompagnée de leur utilisation excessive et quelques fois irraisonnée (**Eddayab,2012**). Ce phénomène a généré une pression de sélection. Conduisant ainsi à l'apparition de bactéries multirésistantes (BMR)) entraînant des échecs thérapeutiques, menaçant d'inefficacité l'activité future des antibiotiques (**Soussy,2007**).

Les entérobactéries représentent une des principales familles de bacilles à Gram négatif responsables d'infections humaines graves. Les espèces de cette famille ont été depuis une vingtaine d'années largement exposées à une utilisation extensive des antibiotiques. Cette situation fait qu'elles n'ont pas été épargnées par la résistance croissante aux molécules les plus fréquemment utilisées. La résistance chez les *Enterobactériaceae* est un problème important qui nécessite une attention immédiate, plus particulièrement avec l'apparition des  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE) (**Paterson ., 2006**).

Notre étude effectuée au niveau de l'unité de microbiologie du laboratoire central de CHU de Blida "Frantz fanon", a pour but de déterminer le taux des entérobactéries à l'origine des bactériémies et de méningites, d'une part et de dresser le profil d'antibiorésistance des souches collectées et enfin de déterminer le taux d'entérobactéries multi-résistantes au sein de notre échantillonnage.

*Synthèse*  
*Bibliographique*

## **I.1. Généralités sur les Entérobactéries**

### **I.1.1. Définition des Entérobactéries**

Les Entérobactéries forment une vaste famille de bactéries Gram-négatif, qui sont à l'origine de maladies de gravité très variable, en raison de mécanismes pathogéniques distincts.

Cette famille est hétérogène car elle se compose d'environ 30 genres de bactéries et de plus de 100 espèces. Cependant, tous ces germes ont en commun leur localisation préférentielle au niveau du système digestif dont certains font partie de la flore normale, bien qu'ils soient également présents dans l'environnement.

Les Entérobactéries sont des bactéries non sporulées, certaines sont immobiles (*Klebsiella*, *Shigella*, *Yersinia*) et la plupart sont mobiles à l'aide d'une ciliature péritriche (**Joly et Reynaud, 2007**). Les *Proteus* sont très polymorphes (formes longues et filamenteuses ou petits bacilles droits). Les *Klebsiella* sont capsulées et la plupart des espèces pathogènes pour l'homme possèdent des facteurs d'adhésion communs (Fimbriae ou Pili) (**Khayar, 2011**).

La famille des Entérobactéries se définit par les caractères communs suivants ( **Connie et al 2011 ; Denis et al 2011**) :

- Bacilles à gram négatif (2 à 4 microns de long sur 0.4 à 0.6 microns de large).
- Immobiles ou mobiles grâce à une ciliature péritriche.
- Poussant sur milieux de culture ordinaires (non exigeants).
- Aero-anaérobies facultatifs.
- Fermentant le glucose avec ou sans production de gaz (glucose+).
- Réduisant les nitrates en nitrites (nitrate réductase+).
- Oxydase négative.

### **I.1.2. Classification des Entérobactéries**

La taxonomie des entérobactéries est la suivante :

- 1. Domaine** : *Eubacteria*.
- 2. Embranchement** : *Proteobacteria*.
- 3. Classe** : *Gammaproteobacteria*.
- 4. Ordre** : *Enterobactériales*.
- 5. Famille** : *Enterobacteriaceae*.

**Tableau I.** Les principales espèces d'entérobactéries impliquées dans les pathologies humaines.

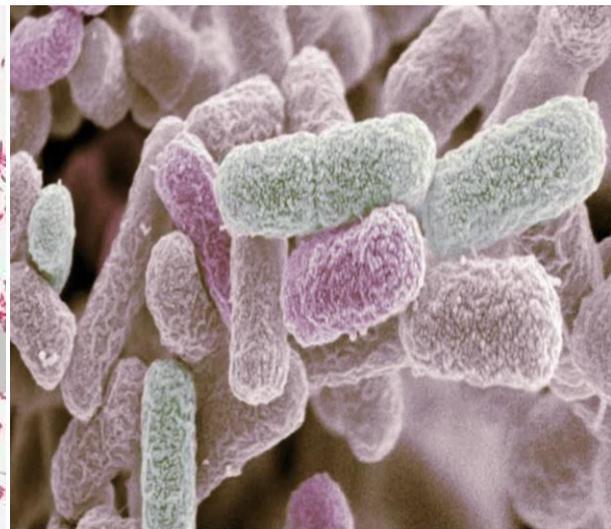
Espèces	Pathologies
<i>Escherichia coli</i> <i>Shigella dysenteriae</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Yersinia pestis</i>	Gastro-entérite infantile (GEI) Dysenterie Fièvre typhoïde Infections broncho-pulmonaires Peste

### I.1.3. Caractères bactériologiques :

#### I.1.3.1. Caractères morphologiques :

Les Entérobactéries répondent aux caractères morphologiques suivants (**Freney et al., 2007**) :

- Ceux sont des bacilles Gram négatifs, non sporulés.
- Elles ont une longueur de 1.0 à 6.0 µm et un diamètre de 0.3 à 1.0 µm.
- Elles ont une ciliature péritriche pour les formes mobiles.
- On rencontre des formes capsulées (*Klebsiella spp.*).



**Figure 1.** Coloration de gram *Escherichia coli* vue par microscope optique, G x100.

**Figure 2.** Aspect microscopique d'*Escherichia coli* sous microscope électronique à balayage

#### I.1.3.2. Caractères cultureux :

L'ensemble de ces bactéries pousse aisément sur milieux ordinaires (18-24H), sauf le genre *Yersinia* qui nécessite au moins 48h de culture. La température optimale de croissance est de 35-37°C, à l'exception des *Yersinia* (30 à 37°C). Elles sont toutes aéro-anérobies facultatives (**Denis et al., 2011**).

- Sur gélose : les entérobactéries donnent des colonies bombées, lisses, rondes et brillantes avec des bords réguliers et un diamètre de 1.5 à 3mm (**Grosjean et al.,2009**), sauf pour *Yersinia* dont les colonies sont plus petites alors que *Proteus* a tendance à envahir la gélose formant un tapis uniforme. (**Khayar,2011**)
- Sur milieu liquide : les colonies occasionnent un trouble homogène en bouillon.
- Colonies S (smooth) : arrondies, lisses, humides, blanches ou translucides.
- Colonies R (rugueuse) : sèches à contours irréguliers et mates (bactéries vieilles ou anormales).
- Colonies M (muqueuse) : grosses colonies ±confluentes (*Klebsiella spp*).
- Envahissement de la gélose : formation d'un tapis uniforme (*Proteus spp*). (**Willey 2011**)

#### **I.1.3.3. Caractères biochimiques et identification des entérobactéries :**

Afin de différencier les entérobactéries, un grand nombre de réactions et de tests biochimiques doivent être réalisés (**Hart et Shears, 1997**).

Les entérobactéries possèdent les caractères biochimiques communs suivants :

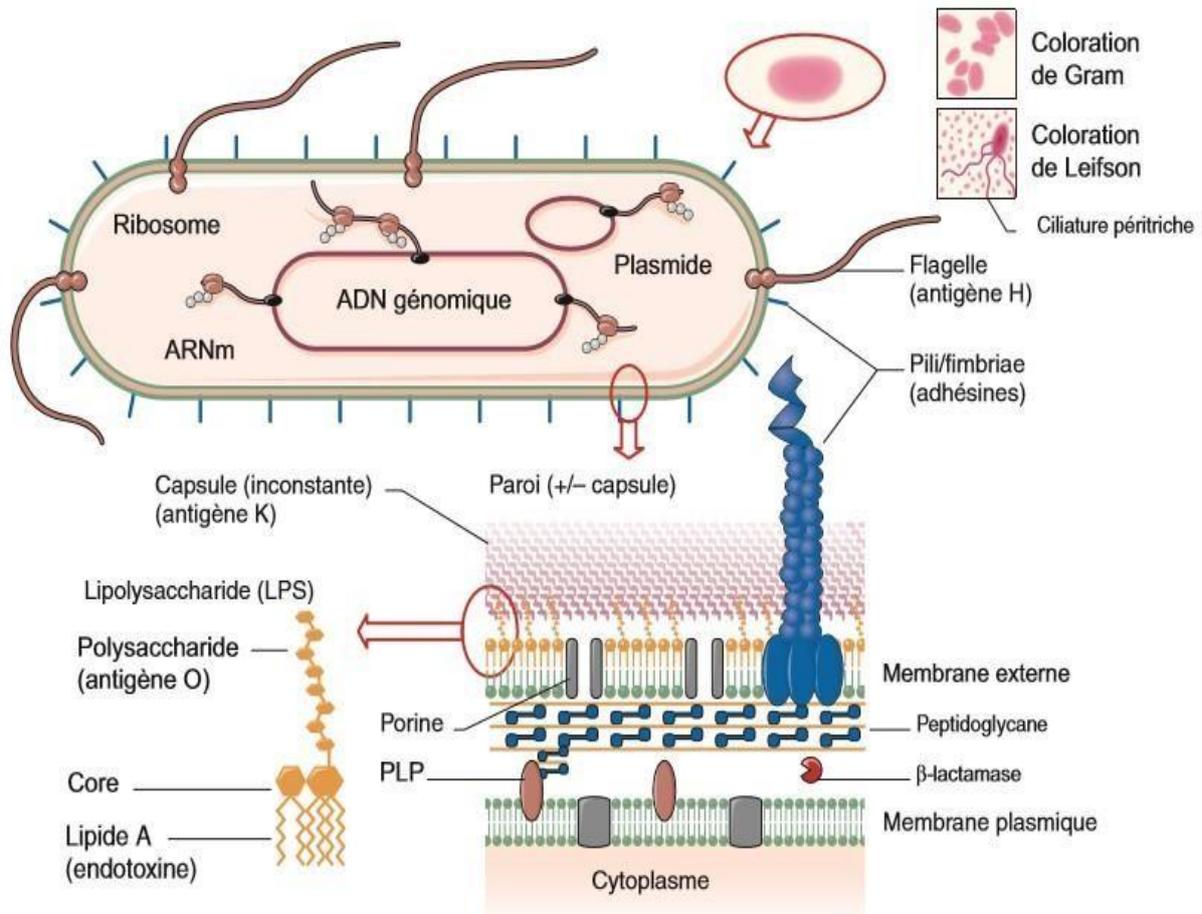
- Oxydase négative.
- Nitrate réductase positive.
- Fermentation du glucose avec ou sans gaz (glucose+) (**Freney et al., 2007**).

Mais ils ont une grande diversité enzymatique qui permet leur identification biochimique par des galeries d'identification API 20E® (bio Mérieux).

#### **I.1.3.4. Caractères antigéniques des entérobactéries :**

Les entérobactéries possèdent différents antigènes (**Denis et al., 2011**), à savoir :

- L'antigène somatique O, antigène de paroi constitué de Lipopolysaccharide LPS thermostable.
- L'antigène flagellaire H, constitué de flagelline thermolabile (bactéries mobiles).
- L'antigène capsulaire K constitué de couches externes de PLS qui peuvent masquer l'antigène O (*Klebsiella* et certaines souches d'*E. coli*, *Shigella*, *Citrobacter* et *Salmonella* « antigène Vi »).
- L'antigène de Kunin ou Enterobactériaceae Common Antigen (ECA) constitué d'un glycophospholipide spécifique des entérobactéries qui présente un intérêt taxonomique.
- L'antigène d'adhésions (pili, fimbriae).



**Figure 3.** Structure et aspect microscopique des Enterobactériaceae (Denis *et al.*, 2011)

#### I.1.4. Habitat :

Ceux sont pour la plupart des hôtes de tractus digestif de l'homme et des animaux d'où leur nom ; mais aussi sont largement retrouvés sur les plantes, le sol et l'eau ( Denis., 2011).

#### I.1.5. Pouvoir pathogène :

Les entérobactéries sont responsables de deux grands types de manifestations pathologiques :

- **Les infections opportunistes (Denis *et al.*, 2011) :**
  - Les bactéries présentes au niveau intestinal peuvent à des degrés variables, devenir agressives pour l'homme. Si elles sont présentes en quantité trop importante ou si on est immunodéprimé, elles deviennent pathogènes.
  - Phénomène renforcé par l'acquisition des résistances (dysmicrobisme).
  - Se traduisent par infections diverses : septicémies (50%), des infections urinaires (70%), méningites néonatales (E. coli K1)

- **Les infections spécifiques ( Connie *et al.*, 2011) :**
  - Causées par des bactéries non présentes au niveau intestinal. Dès qu'elles sont retrouvées dans l'organisme, elles sont responsables d'infections plus au moins graves, telle que :
    - *Salmonella typhi*, responsable de la fièvre typhoïde ;
    - *Yersinia pestis* : responsable de la peste.

## **I.2. Antibiotiques et résistances des entérobactéries aux antibiotiques :**

### **I.2.1. Définition :**

Les antibiotiques sont définis comme toute substance antibactérienne d'origine biologique, synthétique ou semi synthétique, capable d'inhiber la multiplication ou détruire les bactéries, sans exercer habituellement d'effets toxiques pour les organismes supérieurs (**Elliott *et al.*, 2012 ; Tortora *et al.*, 2015**).

Les antibiotiques peuvent être classés selon leur structure, leur mode d'action, leur spectre d'activité antibactérienne, leurs caractéristiques pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et leurs effets secondaires. (**PILLY., 2020**).

### **I.2.2. Mode d'action :**

Les antibiotiques exercent leur effet bactéricide ou bactériostatique en ciblant un mécanisme vital chez la bactérie (**Pilly *et al.*, 2016**). Les mécanismes d'action peuvent être :

- Une inhibition de la synthèse des constituants de la paroi ;
- Un blocage de la synthèse des protéines ;
- Une inhibition de la synthèse d'acide nucléique ;
- Une altération du fonctionnement de la membrane cytoplasmique ;
- Une inhibition de synthèse de métabolites essentielles par interférence avec la voie métabolique (**Willey *et al.*, 2008 ; Tortora *et al.*, 2015**).

### **I.2.3. Résistance des entérobactéries aux antibiotiques :**

La résistance bactérienne se définit par la capacité d'un micro-organisme à se développer en présence d'un agent antimicrobien, dont l'action empêche ou ralentit normalement sa croissance (**Elliott *et al.*, 2012**).

- Les entérobactéries utilisent différents mécanismes d'antibiorésistance, il peut s'agir de :
- Troubles de perméabilité pour les antibiotiques, ce qui empêche la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie.

- Systèmes d'efflux qui permettent d'évacuer les antibiotiques qui auraient pénétré dans la bactérie.
- Modification de la cible bactérienne de l'antibiotique.
- Mais le plus souvent, il s'agit d'enzymes détruisant les bêtalactamines, les bêtalactamases (**Vora et Auckenthaler., 2009**).

#### **I.2.3.1. Résistance naturelle chez les entérobactéries :**

Les entérobactéries possèdent des résistances naturelles vis-à-vis de grandes familles d'antibiotiques hydrophobes :

La famille des entérobactéries comme toutes les bactéries à gram négatif (BGN) sont résistantes naturellement aux Pénicilline G, oxacilline, macrolides (érythromycine), lincosamides (lincomycine), streptogramines (pristinamycine), acide fusidique et les glycopeptides (vancomycine) (**Rahal et al., 2014**).

**I.2.3.2. Multirésistance et Ultrarésistante chez les entérobactéries :** En plus des mécanismes de résistances naturelles dont sont dotées les entérobactéries, elles peuvent acquérir des mécanismes d'antibiorésistance dits acquises, le cumul de ces mécanismes mène à un état de multirésistance, voire d'ultrarésistante ou de totorésistance (**Bellini et Troilet., 2016**).

- **Les Entérobactéries multirésistantes MDR :** Une entérobactérie doit être considérée comme multirésistante ou MDR (multi-Drugrésistant) si elle est résistante à TROIS OU QUATRE des six groupes d'agents antibiotiques énumérés ci-dessous (**German et al., 2018**)

:

- Tobramycine ou gentamicine.
- Pipéracilline ou tazobactam.
- Imipénème ou méropénème.
- Céfotaxime ou ceftriaxone ou ceftazidime.
- Ciprofloxacine.
- Triméthoprim-sulfaméthoxazole.

- **Les Entérobactérie ultrarésistante XDR :** Une entérobactérie doit être considérée comme ultrarésistante ou XDR (extensively-drug résistant bacteria) si elle est résistante à CINQ ou SIX des SIX groupes d'agents antibiotiques énumérés précédemment (**German et al., 2018**).

C'est le cas des entérobactéries productrices des carbapénèmases qui sont dites BHRe dont voici la définition exacte : Les « bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe) ont été définies par le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) en juillet 2013 comme

des bactéries commensales du tube digestif, résistantes à de nombreux antibiotiques, avec des mécanismes de résistance aux antibiotiques transférables entre bactéries, porteuses de mécanismes de résistance émergents selon l'épidémiologie connue (**Gagnhaire *et al.*, 2015 ; Fournier.,2014 ; BERNARD.,2015**).

- **Les principaux mécanismes de la multi et l'ultrarésistante chez les entérobactéries :**

La multi et l'ultrarésistante des entérobactéries ont comme principal mécanisme d'antibiorésistance un mécanisme enzymatique par sécrétion de bêtalactamase, à savoir :

- La production d'une Béta-lactamase à spectre élargi.
- Une dérégulation de leur cephalosporinase chromosomique (céphalosporinase hyperproduite).
- Une production de carbapénèmase.

**Tableau II.** Antibiotiques, cible et mécanismes de résistance.

Mode d'action	Familles	Exemple de molécule	Mécanisme de résistance
<b>Inhibition de la synthèse de la paroi :</b>	Les beta-lactamines : rassemblant la sous-famille des pénicillines, céphalosporines, des carbapénèmes. Glycopeptide.	Pénicilline, méticilline, ampicilline. Vancomycine.	Enzymes qui dégradent l'ATB ; Pénicillinase, cephalosporinase, carbapénèmase, BLSE.  Modification de la cible (PLP) Cible à faible affinité.
<b>Inhibition de la synthèse protéique :</b>	Aminoside. Tétracyclines. Macrolides. Chloramphénicol.	Gentamycine, streptomycine. Oxytétracycline, chlortétracycline. Erythromycine, clindamycine. Chloramphénicol.	Diminution de la perméabilité, modification de la cible, augmentation de l'efflux, inactivation de l'ATB. Protection de la cible. Acétylase
<b>Inhibition de la synthèse d'acide nucléique :</b>	Inhibition de la synthèse d'ADN : Quinolone Inhibition de la synthèse d'ARN : Rifampine.	Ciprofloxacine, levofloxacine. Rifamycine, rifacilline.	Protection de la cible. Modification de l'ADN gyrase et efflux de l'ATB Modification de la cible
<b>Perturbation de la membrane plasmique :</b>	Polymyxine.	Polymyxine B.	Modification du lipopolysaccharide, capsule et pompes d'efflux.
<b>Interférence avec une voie métabolique</b> (ex. interférence avec la synthèse de l'acide folique) :	Sulfamides. Trimétoprime.	Sulfamethoxazole, sulfisoxazole. Trimétoprime en association avec Sulfamethoxazole.	Modification de la cible (faible affinité)

(Willey *et al.*, 2008 ; Elliott *et al.*, 2012)

### **I.3. Infections invasives dues aux entérobactéries :**

#### **I.3.1. Bactériémie et septicémie :**

##### **I.3.1.1. Définition :**

Une bactériémie correspond à la présence de microorganismes viables dans le sang circulant qui est normalement stérile (**Garnier et Mainardi., 2016**).

Une septicémie est une réaction grave de l'ensemble du corps à une bactériémie ou à une autre infection plus un dysfonctionnement ou une défaillance d'un système essentiel de l'organisme. Un choc septique est une tension artérielle faible menaçant le pronostic vital (choc) et une défaillance organique, dues à une septicémie. (**Maggio., 2018**). Le terme « septicémie » n'est plus utilisé à l'heure actuelle (**Pilly., 2018**) ; il est remplacé par l'expression « bactériémie ou fongémie associée à un sepsis ».

##### **I.3.1.2. Symptomatologie :**

Selon **Pilly et al. (2012)**, une bactériémie peut être asymptomatique ou symptomatique. La symptomatologie comprend les signes non spécifiques de sepsis ou de choc septique, les signes cliniques liés à la porte d'entrée et aux éventuelles localisations secondaires.

Les microorganismes en cause dépendent de la porte d'entrée et du caractère associé aux soins ou communautaires.

##### **I.3.1.3. Physiopathologie et porte d'entrée :**

Les bactéries véhiculées par le sang peuvent aller infecter d'autres tissus, créant alors des foyers secondaires ou métastases infectieuses (**Fauchère et Avril., 2002**).

Selon le **Collège des Enseignants de Médecine Intensives Réanimation (2018)**, les bactériémies communautaires doivent être différenciées des bactériémies associées aux soins, car les portes d'entrée, les germes impliqués, la proportion de bactéries multirésistantes (BMR) sont différentes :

- Les bactériémies associées aux soins peuvent être contractées à l'hôpital (bactériémies nosocomiales) ou en dehors de l'hôpital par des patients présentant les facteurs de risque suivants : hospitalisation dans les 90 jours précédents, hémodialyse chronique, perfusion à domicile, vie en institution ;
- Les bactériémies communautaires sont celles contractées en dehors de l'hôpital chez des patients sans facteurs de risque cités ci-dessus.

**Tableau III.** Agents causals de bactériémie en fonction de la porte d'entrée et les facteurs de risques associés.

Porte d'entrée	Facteurs de risque	Espèces en cause
Pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcoolisme</li> <li>• Sujets âgés</li> <li>• Intubation trachéale.</li> <li>• Splénectomie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>• <i>Klebsiella pneumoniae</i></li> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>• Entérobactérie, <i>E. coli</i></li> <li>• Proteus</li> </ul>
Urinaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Instrumentation urinaire</li> <li>• Sonde vésicale</li> <li>• Obstruction des voies urinaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entérobactéries, <i>E. coli</i></li> <li>• Entérocoques</li> <li>• Pseudomonas</li> </ul>
Abdominale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur digestive</li> <li>• Appendicite</li> <li>• Infection biliaire</li> <li>• Infection alimentaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entérobactéries</li> <li>• Entérocoques</li> <li>• Anaérobies</li> </ul>
Génitale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avortement</li> <li>• Exploration gynécologique</li> <li>• Port de stérilet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gonocoque</li> <li>• Anaérobies</li> <li>• Streptocoques du groupe B</li> <li>• Entérobactérie</li> </ul>
Cutanée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brulure</li> <li>• Blessure</li> <li>• Port de cathéters</li> <li>• Toxicomanie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Staphylococcus</li> </ul>
Dentaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infection dentaire non traitée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cocci Gram positif</li> <li>• Streptocoques du groupe A</li> </ul>

(Makki, 2007).

#### **I.3.1.4. Classification des bactériémies :**

Les bactériémies peuvent être classées selon le mode de décharge, le point de départ et l'origine des bactéries circulantes en différents types :

- **Bactériémie transitoire, intermittente et permanente :**

Le mode de décharge bactérienne dans la circulation sanguine détermine, premièrement la bactériémie transitoire qui correspond à des décharges brèves de bactéries dans le sang, sans manifestations cliniques et spontanément résolutives, secondairement la bactériémie intermittente qui correspond à des décharges bactériennes répétées à la suite d'infections

diverses, et enfin la bactériémie permanente ou continue qui correspond à des décharges continues qui se rencontrent notamment lors d'endocardites ou en cas de brucellose ou de fièvre typhoïde (**Garnier et Mainardi.,2016**).

- **Bactériémie nosocomiale et communautaire :**

Une bactériémie nosocomiale se déclare au minimum 48heures après l'admission, et est généralement acquise dans un contexte de résistance bactérienne et elle est souvent associée à une procédure invasive tandis qu'une bactériémie communautaire se développe spontanément, n'ayant aucun lien avec une hospitalisation, un soin ou une intervention médicale et se produit dans un environnement microbien moins résistant. (Vallès., 2008)

- **Bactériémie primaire et secondaire :**

Selon le Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales surveillant les bactériémies nosocomiales en France (BN-RAISIN, 2004), la bactériémie est dite primaire quand aucun foyer infectieux n'a pu être décelé comme étant à l'origine de la bactériémie. Ce type représentait 15,5% des cas des bactériémies, chez un patient non neutropénique.

Elle est dite secondaire, quand il existe un foyer infectieux avec le même germe. Les pathogènes en cause sont retrouvés simultanément ou séquentiellement au niveau sanguin et au niveau du site anatomique concerné (**Alfandari., 1995**).

### **I.3.1.5. Epidémiologie :**

Selon l'**organisation mondiale de la santé (OMS) 2017**, Il est impossible de donner une estimation précise de la charge mondiale de mortalité due au sepsis. Selon des estimations brutes de l'incidence après extrapolation à partir des données recueillies aux Etats-Unis d'Amérique, il pourrait y avoir 15 à 19 millions de décès. Sachant qu'un quart seulement des bactériémies est associée à un sepsis ou au choc septique (**CMIT, 2018**).

Selon le **Collège des Enseignants de Médecine Intensives Réanimation (2018)**, la répartition est d'environ 60% pour les coques à gram positif, 35% pour les bacilles à gram négatif et 5% pour les levures.

Principaux microorganismes isolés dans :

- Les bactériémies communautaires : *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* ;
- Les bactériémies associées aux soins ou nosocomiales : *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus* à coagulase négative.

### **I.3.2. Les méningites :**

#### **I.3.2.1. Définition et classification des méningites**

Selon la **Haute Autorité de Santé (HAS) 2016**, le terme de méningite correspond au développement d'une réaction inflammatoire dans l'espace méningé, le plus souvent d'origine infectieuse. De nombreux agents pathogènes peuvent être à l'origine de la méningite, dont le tableau de gravité est très variable. L'invasion de l'espace méningé par l'agent pathogène déclenche une réaction inflammatoire locale. Cette réaction est délétère pour le parenchyme cérébral en raison de phénomènes de nécrose purulente, d'ischémie et d'hypertension intracrânienne. Elle peut engendrer des séquelles et parfois un décès.

Selon les étiologies infectieuses, les méningites se répartissent en trois groupes (**Mariani et Bingen, 2016**), à savoir :

- Les méningites virales généralement bénignes et d'évolution spontanée favorable.
- Les méningites fongiques, rares et le plus souvent liées à une immunodépression.
- Les méningites bactériennes, rares et graves.

Selon l'aspect macroscopique du LCR, on distingue des méningites purulentes et des méningites à liquide clair.

Selon l'origine de l'infection et les conditions de survenue, on distingue parmi les méningites bactériennes (**Mariani et al., 2018**) :

- Les méningites primitives communautaires : l'infection est acquise en-dehors d'une structure de santé ou un geste de soins. Elles sont dues à des bactéries encapsulées dont le portage est strictement humain.
- Les méningites secondaires nosocomiales liées aux soins : l'infection est contractée dans un établissement de santé et/ou suites à un acte de soin. Elles sont dues à des germes hospitaliers souvent résistants : les Entérobactéries (KES : *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*), *Pseudomonas Acinetobacter* et *Staphylococcus aureus* / *Staphylococcus epidermidis*.

#### **I.3.2.2. Symptomatologie :**

Les signes et symptômes de la méningite débutent classiquement de façon soudaine, avec de la fièvre ainsi qu'une irritation méningée se manifestant par des céphalées, une raideur à la nuque, des nausées et des vomissements. Chez les jeunes enfants, le tableau est moins spécifique, avec malaise, irritabilité, anorexie et diarrhée. (**Anonyme, 2016**).

### **I.3.2.3. Epidémiologie :**

Selon l'ECN(2018), chez l'enfant et l'adulte jeune, les méningites virales sont plus fréquentes que les méningites bactériennes. Le ratio s'inverse chez le sujet >65 ans. Les méningites virales sont en général bénignes. Les méningites bactériennes purulentes sont en revanche des infections graves, dont la létalité moyenne est de 20% chez l'adulte, avec 30% de séquelles.

Trois bactéries sont responsables de 90% des méningites purulentes chez l'adulte :

- Pneumocoques (*Streptococcus pneumoniae*) : 50% avant 40 ans, 70% au-delà (=700 méningites /an en France). Agent infectieux le plus fréquemment responsable de méningites.
- Méningocoques (*Neisseria meningitidis*) : 30% (=500 cas/an). Répartition saisonnière en France, avec un pic de survenu en hiver. 30% des souches sont de sensibilité diminuée à la pénicilline. La plupart des cas sont dus aux sérogroupes B et C (60% et 30% des cas respectivement).
- *Listeria monocytogenes* : 5% (=60 cas /an).

### **A. Mode de transmission**

La transmission varie selon l'agent causal :

#### **A.1. Transmission des méningites bactériennes**

Il existe plusieurs modes de transmission dont :

##### **A.1.1. La transmission interhumaine :**

Il s'agit d'une transmission directe concernant essentiellement les bactéries commensales des voies respiratoires supérieures de l'homme (*Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* et certains pneumocoques). Après inhalation des gouttelettes d'un sujet infecté ou de porteur asymptomatique et suite à une simple rhinopharyngite, ou pneumonie, la bactérie s'étend par voie hématogène (bactériémie) vers l'espace méningé (Maiden *et al.*, 2008).

##### **A.1.2. La transmission par contiguïté :**

Dans laquelle un foyer infectieux (en particulier ORL tels qu'otite ou mastoïdite) ou un simple portage s'étend à l'espace méningé, souvent du fait d'une brèche ostéoméningée préexistante (ex ; *Streptococcus pneumoniae*) (Serrazin *et al.*, 2012).

### **A.1.3. La transmission matérno-fœtale :**

- Par voie ascendante : Il s'agit d'une contamination du liquide amniotique par des germes provenant du tractus génital. C'est le mode de contamination le plus fréquent (en particulier pour le *Streptococcus agalactiae*) (**Six et al.,2014**).
- Par voie hématogène transplacentaire : Il s'agit d'une contamination du fœtus à partir du placenta suite à une bactériémie maternelle. C'est la plus fréquente au cours des listérioses (**Six et al., 2014**). La voie ascendante et la voie hématogène transplacentaire sont responsables d'un syndrome précoce survenant au cours de la première semaine de vie « 72 premières heures » (**Six et al., 2014**).
- Par voie per natale : C'est la contamination du nouveau-né, au cours du passage dans la filière génitale, suite à la déglutition du liquide amniotique infecté ou contaminé par les germes présents dans la flore vaginale. Elles sont dues principalement à *Streptococcus agalactiae* et *Escherichia coli*. C'est un syndrome tardif se déclarant de 7 jours à 3 mois après la naissance (**Bidet et al., 2014**).

**A.1.4. La transmission alimentaire :** *Listeria monocytogenes* se transmet par voie digestive lors de la consommation de laitages ou de charcuteries contaminés et touche exceptionnellement le sujet âgé et l'immunodéprimé (**Leclercq et al., 2017**).

### **A.2. Transmission des méningites virales :**

La transmission se fait par contact direct avec de la salive, des expectorations, du mucus nasal et des objets contaminés. Les nourrissons et les jeunes enfants qui mettent les jouets dans leur bouche ou partagent leurs couverts peuvent s'infecter mutuellement (**Logan et Mahon, 2008**).

### **I.3.2.4. Physiopathologie :**

Selon le **Collégiale des Enseignants de Bactériologie-Virologie- hygiène (2012)**, dans la très grande majorité des cas, le microorganisme traverse une première barrière (oro-pharyngée ou digestive) et passe dans le sang, puis traverse la barrière hémato-méningée (cellules endothéliales ajourées et cellules des plexus choroïdes) pour donner une méningite ou la barrière hémato-encéphalique (cellules endothéliales jointives et cellules gliales) pour donner une méningo-encéphalite, il est donc possible de retrouver le microorganisme dans le LCR mais aussi dans le sang.

La traversée de la première barrière se fait le plus souvent à bas bruit. Parfois il existe un foyer primitif notamment au niveau de l'arbre respiratoire (par exemple otite, sinusite, pneumopathie) où le microorganisme peut également être retrouvé.

**I.3.2.5. Etiologie des méningites :**

**Tableau IV.** Etiologie des méningites.

Méningites communautaires primaires		Méningites secondaires
Nouveau-Né	<i>Streptococcus agalactiae</i> Entérobactéries (surtout <i>Escherichia coli</i> K1) <i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus</i> spp <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> spp
Nourrisson et enfant <5ans	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> (rarement depuis la commercialisation du vaccin)	Enterobactériaceae <i>Pseudomonas</i> spp et apparentés Anaérobies
Adulte et enfant >5ans	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Listeria monocytogenes</i>	

(Archambaud et al.,2008)

*Matériel*  
*Et Méthodes*

## **II.1. Matériels**

Notre étude a été menée au niveau du laboratoire central du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Blida, Unité Frantz Fanon. Au cours d'une période allant de Janvier en Décembre 2019.

### **II.1.1. Matériels biologiques**

Notre échantillon a porté sur un ensemble de 741 séries d'hémocultures et 785 liquides céphalo-rachidiens analysés au laboratoire central du Centre Hospitalier Universitaire (CHU), unité bactériologie de Blida provenant des différents services du CHU, ainsi que certaines provenant des autres établissements hospitaliers de Blida et considérées comme externes.

Les souches de références utilisées au cours de nos tests microbiologiques sont : *Escherichia coli* ATCC 25922, une souche de *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénèmase, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 et *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

### **II.1.2. Matériels non biologiques**

Le matériel non biologique est représenté par les instruments, les appareillages, les réactifs, les milieux de cultures et les disques d'antibiotiques utilisés. (**Annexe I**).

## **II.2. Méthodes**

### **II.2.1. Examen bactériologique du sang (Hémoculture)**

Les flacons positifs (croissance bactérienne), ont fait l'objet d'une étude bactériologique dont le but est l'identification des bactéries présentes dans le sang.

Au niveau du Laboratoire Central du CHU de Frantz Fanon. La culture anaérobie n'est pas réalisable sur l'un des deux ou trois flacons d'hémoculture vu l'indisponibilité du milieu de culture anaérobie et de l'incubateur anaérobie.

#### **II.2.1.1. Réception – Enregistrement**

Les flacons d'hémoculture sont reçus protégés par une touffe cotonneuse afin de les garder à température ambiante. Chaque flacon porte le nom du patient, ainsi que l'heure et la température du patient au moment du prélèvement. Ils sont accompagnés par une fiche de renseignement décrivant l'état clinique. Dès que reçus, ils sont enregistrés sur le registre des hémocultures et un numéro leur est attribué. Ensuite ils sont immédiatement incubés dans une étuve à 37°C ou introduits dans l'automate.

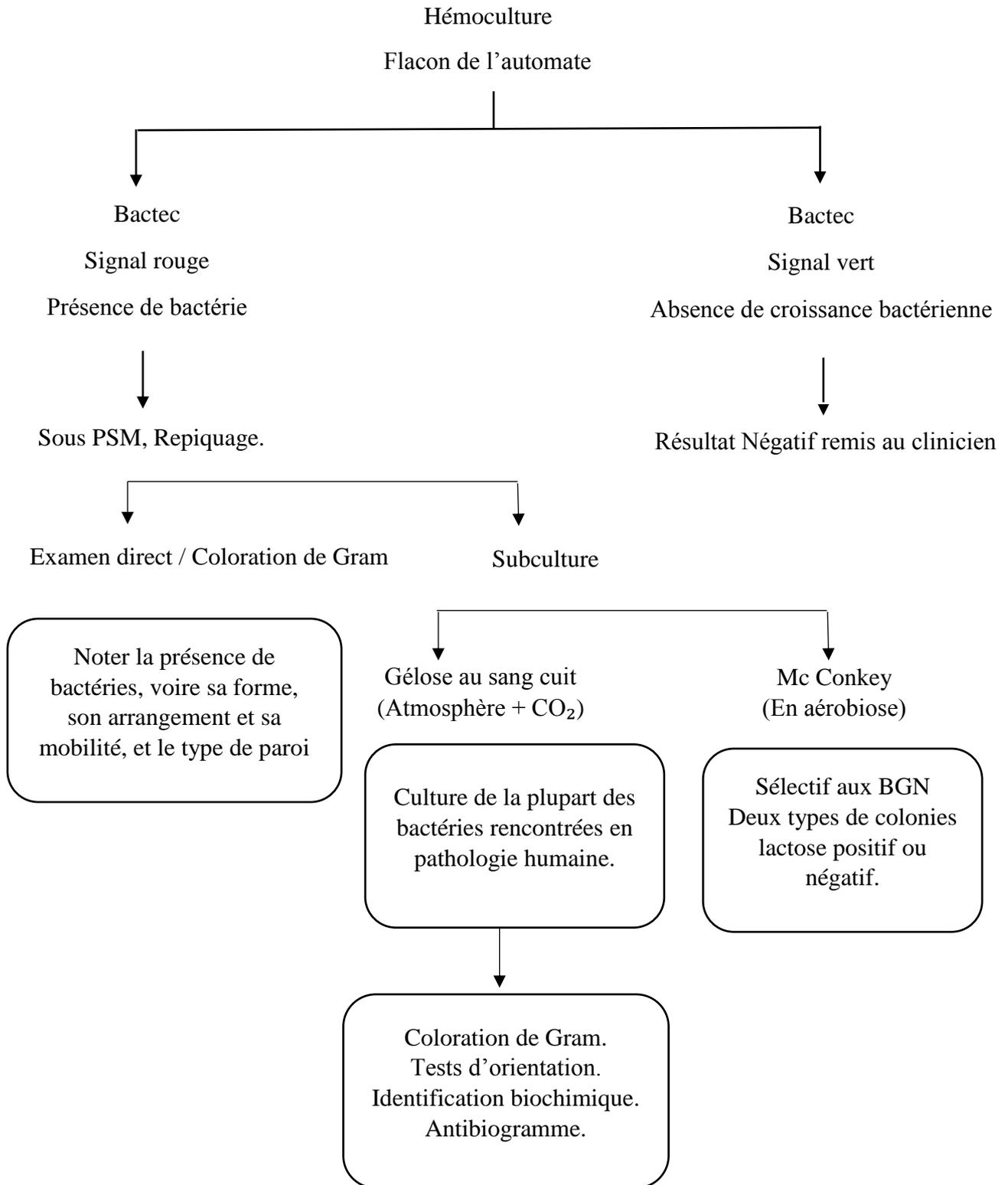
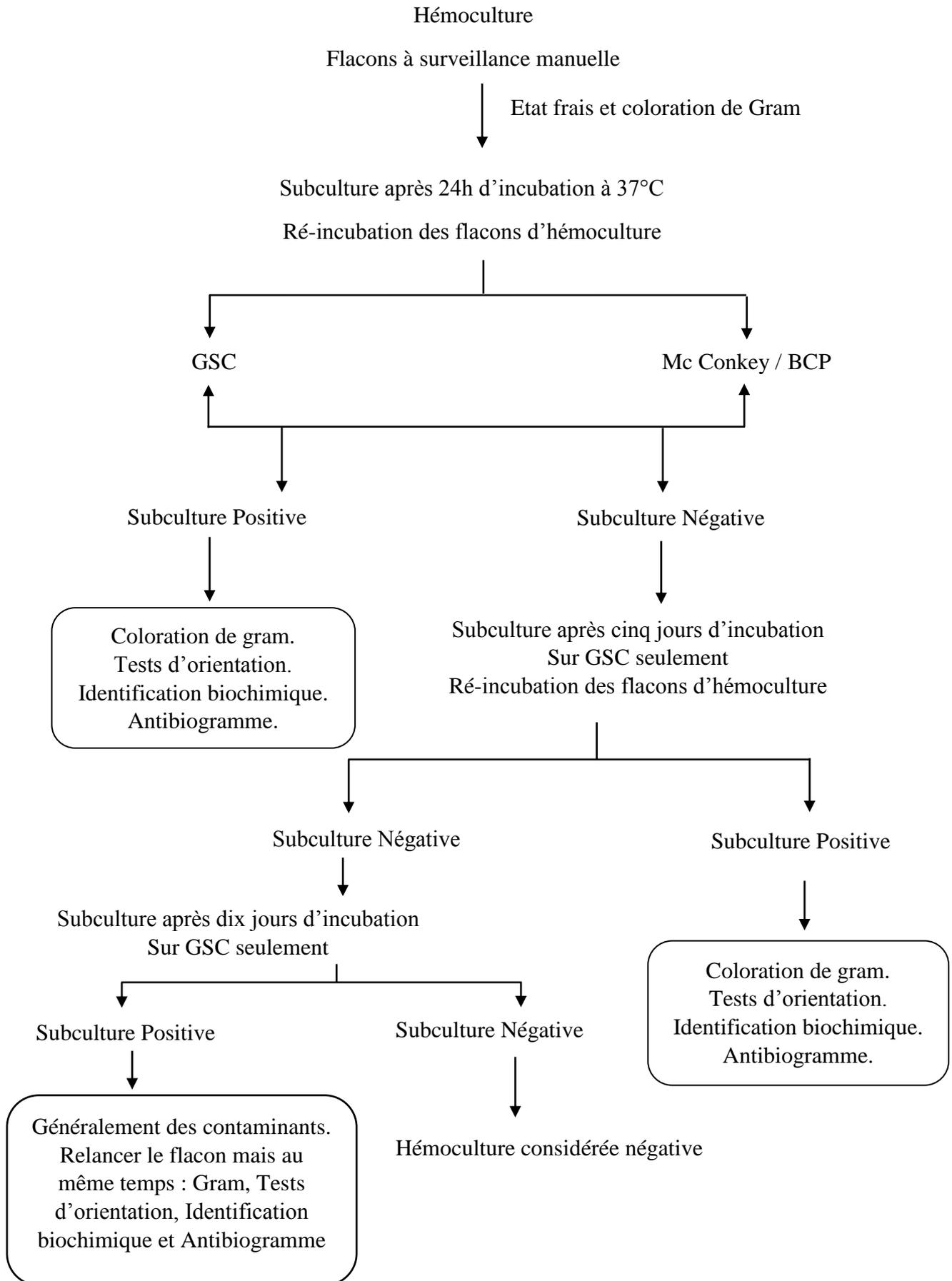


Figure 4. Diagramme de traitement des flacons d'hémoculture à surveillance automatisée.



**Figure 5.** Diagramme de traitement des flacons d'hémoculture à surveillance manuelle.

### **II.2.1.2. Etude bactériologique**

#### **- Examen microscopique**

Sous une hotte à flux laminaire (Post de Sécurité Microbiologique de classe **II** (PSM)), une aliquote de bouillon est prélevé des hémocultures en toute asepsie à l'aide de seringue stérile, après avoir désinfecté l'opercule du flacon par l'alcool à 70%. Le bouillon prélevé fait l'objet d'un état frais et coloration de Gram, et est mis en subculture sur milieu solide.

#### **a. Etat frais**

Un état frais est réalisé en déposant une goutte du bouillon prélevé sur une lame propre et est recouvert d'une lamelle, il est observé au microscope optique à grossissement x40. Il permet de noter la présence ou l'absence des microorganismes, leur forme, arrangement et mobilité.

#### **b. Coloration de Gram**

Elle sert à différencier et classer les bactéries selon leur affinité morpho-tinctorial en deux grands groupes : les bactéries à Gram positif et à Gram négatif selon la composition chimique et la perméabilité de la paroi à l'alcool-acétone (**Lanotte et al., 2010**).

Une goutte du bouillon prélevé est déposée sur une lame et est étalée de manière à obtenir un frottis mince et homogène, puis fixé à la chaleur. Le frottis est en premier temps coloré au violet de gentiane pendant une minute, la coloration du Lugol pendant une minute. Une étape de décoloration à l'alcool vient après, l'alcool est versé goutte à goutte sur lame inclinée, la décoloration est rompue après 30 secondes par un lavage à l'eau, une deuxième coloration est réalisée par la fuschine pendant une minute. Le frottis est lavé et l'excès d'eau est éliminé. L'observation se fait au microscope optique du grossissement x10 jusqu'au x100 avec addition de l'huile à immersion (**Denis et al., 2016**).

### **II.2.1.3. Mise en culture**

Dès la détection de flacons positifs, ils ont procédé directement à l'isolement de bactéries en déchargeant par stries condensées une goutte du prélèvement à l'aide d'une pipette pasteur sur toute la surface de la boite gélosée. Elle est réalisée sur milieu solide riche pour pouvoir isoler les bactéries souvent incriminées en pathologie humaine.

Les milieux solides utilisés sont : gélose au sang cuit (GSC) incubée en atmosphère enrichi en CO<sub>2</sub> dans une jarre à bougie, et gélose sélective aux bacilles à Gram négatif : gélose Hektoen (HK), gélose Mac Conkey (MCK) ou gélose lactosée au pourpre de bromocrésol additionnée de sels biliaires (BCP) incubées en aérobiose. Deux gouttes de sang sont déposées sur le milieu solide et la technique d'ensemencement en quatre cadrans en stries été utilisée sur le milieu

sélectif aux BGN les deux types de colonies (lactose positif ou négatif) sont pris en considération.

Dans notre étude, l'identification bactérienne classique des bactéries isolées.

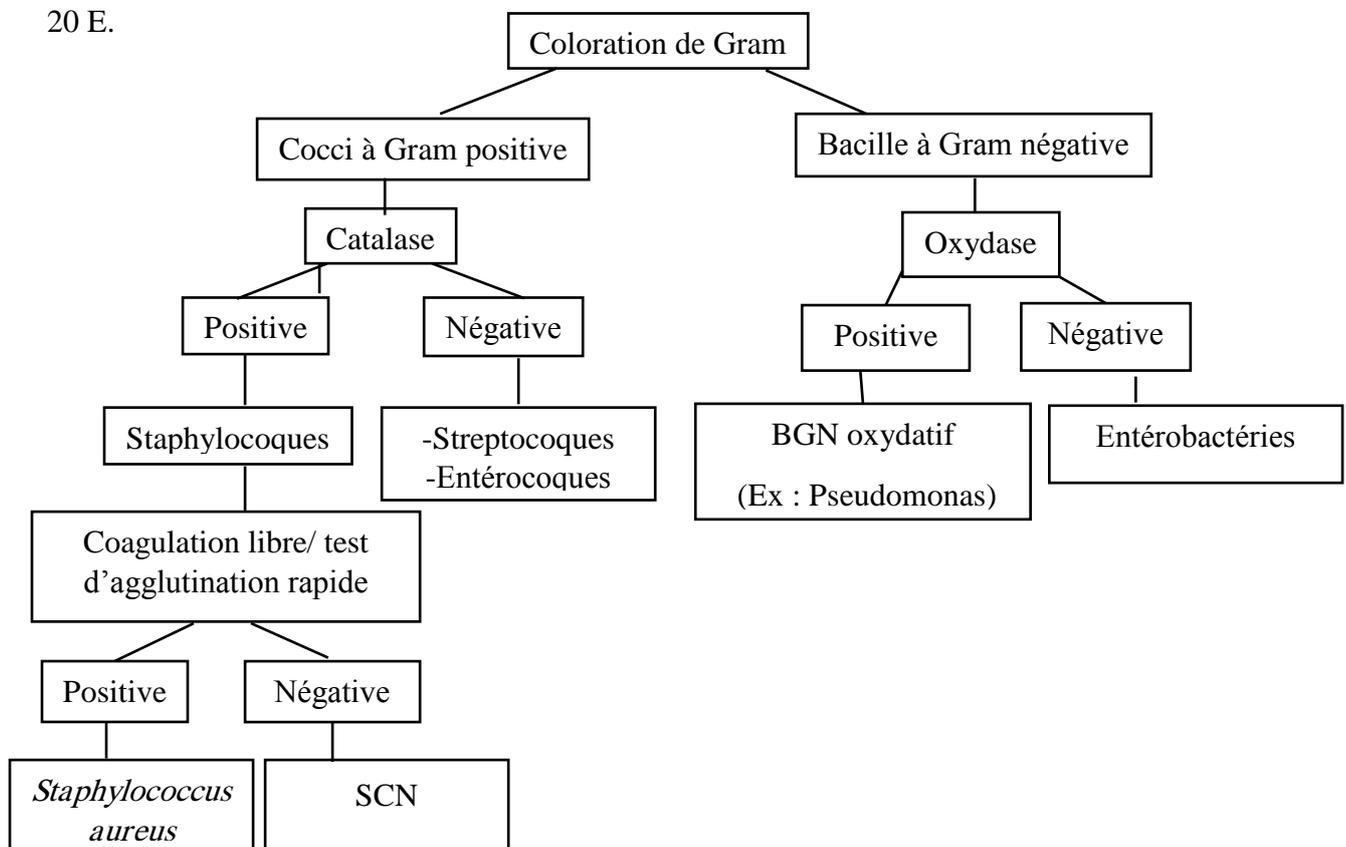
#### II.2.1.4. Identification bactérienne classique des germes isolés

Afin de s'orienter vers la famille de la bactérie, le microbiologiste se base sur l'aspect macroscopique des colonies (taille, pigment, contour, consistance, et relief des colonies) et celui microscopique des bactéries après coloration de Gram. Ainsi les tests biochimiques (système API 20) pour compléter sa présomption du genre bactérien

##### A. Tests d'orientation :

Les différentes étapes d'identification des bactéries isolées à BMR : *Staphylococcus aureus*, Entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* sont représentées dans l'algorithme représenté dans la figure ci-dessous.

A noter que les *Staphylococcoceae* nécessitent un diagnostic différentiel par rapport aux *Streptococcaceae* par la recherche de la catalase. *Staphylococcus aureus* se distinguent des autres espèces appartenant à la même famille des *Staphylococcoceae* par la recherche de la coagulase libre. Les Entérobactéries sont distinguées des autres bacilles à Gram négatif non fermentaires par la recherche de l'oxydase et l'identification biochimique à l'aide d'une API 20 E.



**Figure 6.** Principales étapes d'identification des Cocci à Gram négatif et bacilles à Gram négatif

### **1. Test d'oxydase :**

Au cours de la respiration aérobie, l'accepteur final de la chaîne de transport d'électrons est une enzyme dite cytochrome oxydée, la mise en évidence de celle-ci ne peut se faire que si la bactérie à un cytochrome C (**Lanotte et al., 2010**).

**Technique :** Déposer une goutte du réactif N-tétraméthylparaphénylène diamine sur un bout de papier buvard puis gratter une colonie bactérienne sur la goutte.

**Lecture :** L'observation est immédiate :

- Oxydase (+) : l'apparition d'une coloration bleu-violet est en faveur ex : d'un *Pseudomonas aeruginosa*.
- Oxydase (-) : pas de coloration ex : Entérobactéries ou *Acinetobacter spp.*

### **B. Identification biochimique (Galerie API 20)**

C'est un système standardisé d'identification des entérobactéries et certains BGN non fermentaires et non fastidieux tel que les *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter sp*, utilisant 20 tests biochimiques standardisés et miniaturisés.

Ces galeries se présentent sous forme de produits desséchés que l'on réhydrate par inoculation de la suspension du germe à tester pour la mise en évidence d'enzymes ou de fermentation de sucres (Biomerieux, 2010).

**Technique :** On réunit le fond et couvercle d'une galerie API avec la répartition d'environ 5ml d'eau distillé dans les alvéoles pour créer une atmosphère humide, sans oublier d'inscrire la référence de la souche sur la languette latérale de la boîte.

- On prépare une suspension bactérienne trouble à partir de quelques colonies prélevées d'une culture jeune émulsionnées dans 5ml d'eau physiologique.
- Pour inoculer la galerie, il faut remplir à l'aide d'une pipette Pasteur les tubes et les cupules des tests CIT, VP et GEL avec la suspension bactérienne, et pour les autres tests ; on va remplir uniquement les tubes (et non les cupules) avec la création d'une anaérobiose dans les tests : ADH, LDC, ODC, URE, H<sub>2</sub>S en remplissant leur cupule par l'huile de vaseline. Enfin, on incube à 37°C pendant 18-24 heures.

**Lecture :** La lecture des galeries API 20 E se fait après ajout des réactifs (Kovaks VPI+ VPII et TDA) et codifications des réactifs en un profil numérique en se référant à un catalogue analytique ou l'identification est donnée avec un pourcentage et une appréciation.

### II.2.2. Examen bactériologique du LCR :

L'examen cyto bactériologique du LCR consiste en une analyse cytologique et microbiologique du prélèvement de LCR. Ce dernier renferme des données utiles pour la thérapeutique.

Le protocole réalisé est représenté dans la figure ci-dessous.

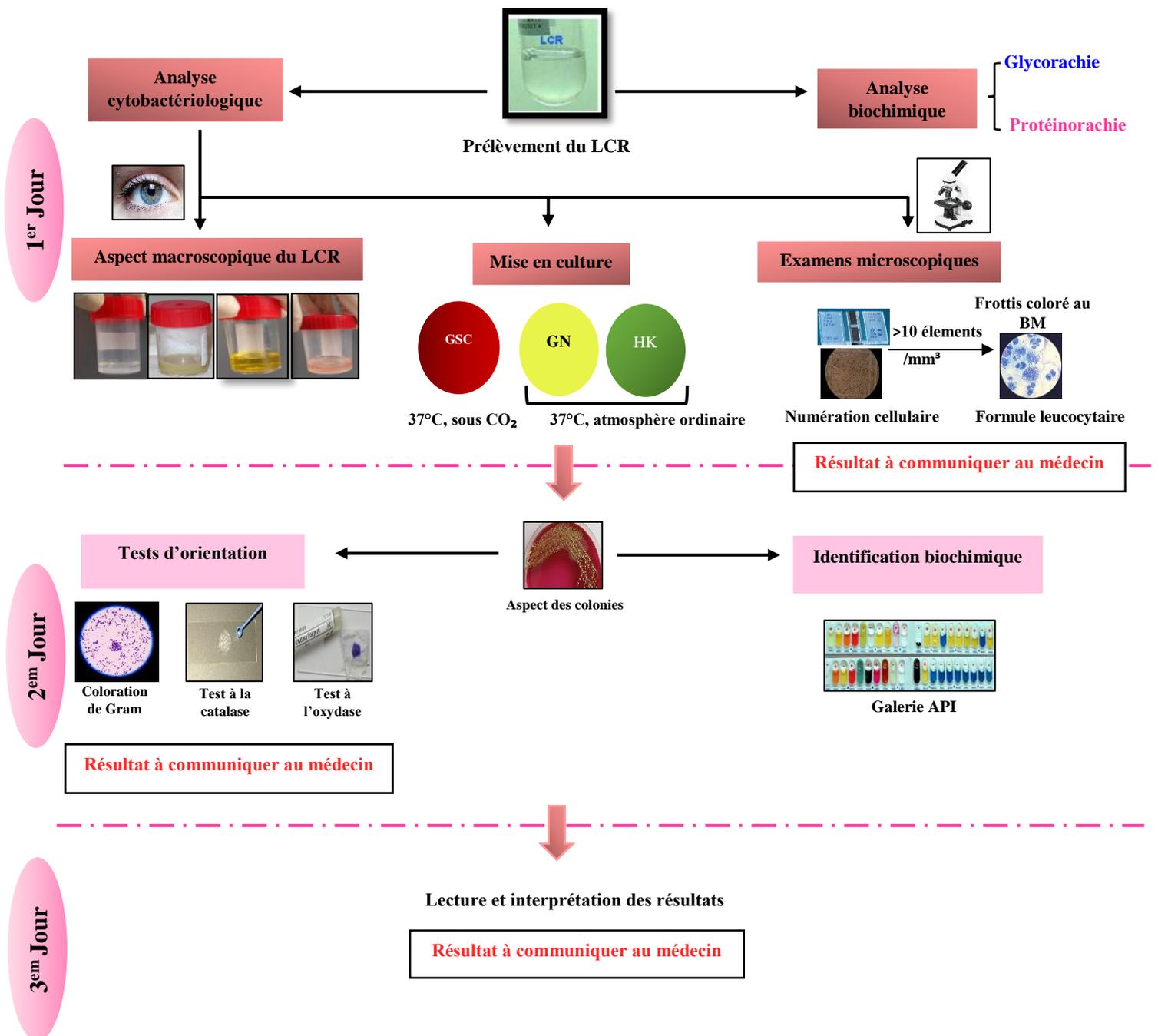


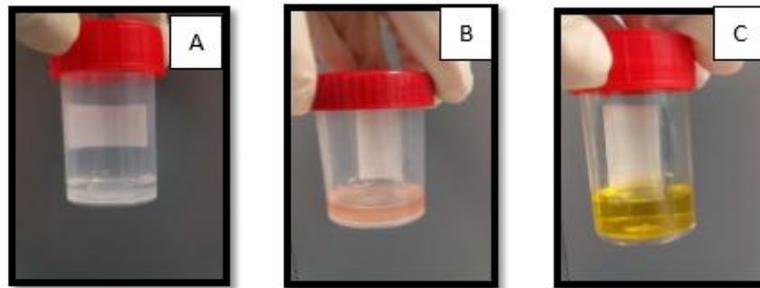
Figure 7. Schéma récapitulatif des différents examens biologiques du LCR

### II.2.2.1. Etude macroscopique

L'observation macroscopique permet de différencier les liquides clairs, citrins, hémorragiques, troubles ou purulents.

Le temps nécessaire pour une interprétation correcte d'un LCR est d'environ 20 minutes (VEBER., 2004).

L'aspect macroscopique du LCR est apprécié à l'œil nu.



A : Clair, B : Hémorragique, C : Citrin.

**Figure 8.** Différents aspects macroscopiques du LCR.

### Etude cytologique

C'est la numération des éléments cellulaires (lymphocytes et polynucléaires neutrophiles).

La numération des éléments figurés est obligatoire pour les liquides clairs. En effet, la plupart des liquides troubles possèdent une opacité nécessitant une dilution préalable.

L'examen direct n'est pas indiqué pour le LCR hémorragique (les globules rouges faussent la lecture des globules blancs).

Pour réaliser cet examen, on pratique un comptage sur la cellule de Malassez selon le mode opératoire suivant :

- Déposer, en exerçant une pression ferme avec les doigts, une lamelle spéciale.
- Remuer le LCR pour mettre en suspension les éléments cellulaires.
- Garnir la cellule ainsi préparée avec quelques gouttes de liquide.
- Laisser au repos quelques minutes, pour que les éléments se sédimentent.
- La préparation est ensuite placée sur la platine du microscope et on examine à l'objectif x10, x25 et x40.

Le décompte se fait sur quelques bandes puis la moyenne des leucocytes est faite. Cette moyenne est multipliée par 10 pour avoir le nombre de leucocytes/mm<sup>3</sup> (en cas de dilution de l'échantillon, la moyenne des leucocytes est multipliée par le facteur de dilution).

**Interprétation :**

- Si le nombre est  $< 02$  éléments/mm<sup>3</sup>, il s'agit d'un LCR normal.
- Si le nombre est  $\geq 10$  éléments/mm<sup>3</sup>, il s'agit d'un LCR pathologique, dans ce cas une coloration au bleu de méthylène est effectuée permettant d'établir l'équilibre leucocytaire et une coloration de Gram est réalisée afin d'apprécier la morphologie des germes.

Pour une culture positive, nous procédons à l'identification des germes en nous basant sur l'ensemble des tests réalisés, et variant d'un germe à un autre (**Figure 7**).

**Coloration au bleu de Méthylène :**

C'est une coloration simple (un seul colorant).

**Principe :**

La coloration au bleu de méthylène permet d'observer la richesse microbiologique de l'échantillon, la forme et le mode de regroupement des bactéries (**Perrier et al., 1997**).

**Mode opératoire :**

- Réaliser un frottis : déposer sur une lame, une goutte d'eau physiologique + une colonie de la culture bactérienne (qui doit être bien dilacérée dans l'eau physiologique) ; puis à l'aide d'une anse de platine on étale la goutte par des mouvements cylindriques de l'intérieur vers l'extérieur (surface : 2cm/1cm).
- Laisser sécher le frottis à l'air libre.
- Fixer le frottis : par le méthanol (3 minutes) ou par la chaleur (02 ou 03 légers passages sur la flamme, faire recouvrir la lame par le bleu de méthylène.
- Laisser en contact pendant une minute.
- Rincer (laver) abondamment à l'eau de robinet.
- Egoutter, sécher, ajouter une goutte d'huile d'émersion et observer au microscope optique au grossissement X100.

**Résultats :**

- Permet de repérer les bactéries, d'apprécier leurs morphologies, leurs dispositions, leurs abondances.
- Permet aussi de confirmer la nature des cellules d'accompagnement. Mais elle nécessite d'être complétée par une autre coloration comme la coloration de Gram.

**Coloration de Gram :** voir le 3<sup>ème</sup> paragraphe (page 21).

### **II.2.2.2. Etude biochimique :**

- **Glycorachie :**

La glycorachie normale est égale à 50% de la glycémie, soit 0.4 à 0.6 g/l.

L'hypo glycorachie est le signe biologique le plus fidèle des méningites bactériennes. Un rapport glycorachie/glycémie inférieur à 0.4 et une glycorachie inférieure à 2.2 mmol/l sont spécifiques d'une infection bactérienne (**Amama et al., 1997**).

Elle revêt actuellement plus d'importance que l'albuminorachie dans la surveillance du traitement antibiotique de la méningite bactérienne (**Consensus National., 1986**).

- **Protéinorachie :**

Le dosage des protéines dans le liquide céphalo-rachidien LCR est indiqué pour le diagnostic et le traitement d'affections telles que les méningites.

(Valeur normale : 0.20g/l à 0.40g/l ; pour le nouveau-né : valeur normale < 1.2g/l).

La plus grande partie des protéines du LCR sont issues du plasma par diffusion à travers la barrière hémato-encéphalique. Une augmentation des taux des protéines du LCR provient d'une perméabilité accrue de la barrière hémato-encéphalique ou d'une synthèse locale accrue des immunoglobulines.

### **II.2.2.3. Etude bactériologique**

#### **Mise en culture**

Dans les prélèvements où le nombre d'éléments est élevé, la mise en culture s'impose. Elle se fait sur gélose au sang cuit, et sur bouillon cœur cerveau ou BHIB qui est un bouillon d'enrichissement pour les bactéries exigeantes.

#### **Mode opératoire :**

- ❖ **Ensemencement sur gélose au sang cuit :**

- Prélever à l'aide d'une pipette Pasteur quelques gouttes de LCR.
- Déposer les gouttes à la périphérie de la boîte de gélose au sang cuit.
- Procéder à l'ensemencement par stries.
- On incube la boîte dans une étuve à CO<sub>2</sub> ou dans une cloche sous atmosphère enrichie de CO<sub>2</sub> à une température de 37°C.
- Lecture se fait après 18 à 24 heures.

- ❖ **Ensemencement sur bouillon cœur cerveau :**

- Prélever quelques gouttes de LCR et les ajouter au bouillon cœur cerveau ou BHIB, puis on incube le tube à 37°C pendant 24 heures.

- ✓ Si les résultats de l'analyse cytologique montrent une prédominance lymphocytaire l'incubation sera prolongée de 24 à 48 heures.
- ✓ Dans le cas où il y a prédominance de polynucléaires l'incubation de la boîte sera prolongée jusqu'au 5<sup>ème</sup> jour.

**Identification biochimique :**

**1. Galerie classique :**

**Préparation de la suspension bactérienne**

Prélever à l'aide d'une pipette Pasteur stérile une seule colonie de la souche à étudier bien isolée sur milieu gélosé et l'introduire dans un tube à essai contenant 10ml d'eau physiologique stérile.

Les différents milieux d'identification utilisés sont ensemencés au moyen de cette suspension après une bonne homogénéisation.

❖ **Etude de la fermentation des sucres**

Ce milieu permet la mise en évidence rapide de la fermentation du lactose, du glucose (avec ou sans production de gaz), du saccharose et de la production de sulfure d'hydrogène.

**Mode opératoire :**

A partir de la suspension préparée, ensemencer le culot par piqure centrale et la surface inclinée par stries serrées. L'incubation se fait à 37°C pendant 24 heures.

**Lecture :** La gélose TSI fournit quatre renseignements principaux, qui se traduisent par le virage de couleur :

- Fermentation de glucose :
  - Culot rouge : glucose non fermenté.
  - Culot jaune : glucose fermenté.
- Fermentation du lactose et ou du saccharose :
  - Pente inclinée rouge : lactose et saccharose non fermentés.
  - Pente inclinée jaune : lactose et/ou saccharose fermentés.
- Production de gaz :
  - Apparition de gaz dans le culot.
- Formation de sulfure d'hydrogène H<sub>2</sub>S :
  - Formation d'une coloration noire entre le culot et la pente ou le long de la piqure.

❖ **Etude de la source de carbone (Citrates)**

Le milieu est présenté sous forme de gélose inclinée, il permet de mettre en évidence l'utilisation de citrate comme seule source de carbone et d'énergie.

**Mode opératoire :**

A partir de la suspension bactérienne préparée ; la pente du milieu estensemencée par des stries longitudinales à la surface de la gélose, puis les tubes sont incubés à 37°C pendant 18 à 24 heures.

**Lecture :** La bactérie est dite citrate positif lorsque le milieu vire du vert au bleu.

❖ **Etude des voies métaboliques**

Ce milieu synthétique permet de révéler trois voies métaboliques :

- La dégradation de l'urée et donc la présence d'une uréase.
- La dégradation du tryptophane en indole.
- La dégradation du tryptophane en  $\alpha$ -cétoacide par le TDA (tryptophane désaminase).

**Mode opératoire :**

Ensemencer le milieu urée-indole avec la suspension bactérienne préparée, puis incubé 24 heures à 37°C.

**Lecture :**

- S'il y a virage de couleur de jaune vers le rouge, la bactérie est dite : uréase positive. Dans le cas contraire la bactérie est dite : uréase négative.
- Après ajout de quelques gouttes de réactif de Kovacs : Présence d'un anneau rouge = indole positif ; Absence d'un anneau rouge = indole négatif.

❖ **Etude des produits de fermentation de Glucose**

Il permet l'étude des produits de fermentation du glucose : différenciation entre les fermentations des « acides mixtes » et « butylène glycolique ».

**Mode opératoire :**

Ensemencer le bouillon CLARK et LUBS avec la suspension bactérienne, puis incubé 24 heures à 37°C.

**Lecture :** Ajouter 10 gouttes du réactif VP1, puis 10 gouttes du réactif VP2 :

- Apparition de couleur rose à rouge en surface : le test VP est alors positif.
- Si le milieu reste incolore, le test est négatif.

❖ **Etude de la dégradation des acides aminés**

Les décarboxylases scindent les acides aminés et entraînent la formation de l'amine correspondante par libération du CO<sub>2</sub>.

Lysine  $\rightleftharpoons$  Cadavérine (Lysine décarboxylase)

Arginine  $\rightleftharpoons$  Agmatine (Arginine déshydrogénase)



Les tests de décarboxylase détectent la capacité d'un micro-organisme à produire des décarboxylases.

**Mode opératoire :**

Ensemencer trois tubes qui contiennent les acides aminés suivant Lysine, Arginine, Ornithine avec la suspension bactérienne et un tube témoin sans acide aminé est prévu.

Ajouter une goutte d'huile de vaseline aux tubes car la réaction à lieu dans un milieu acide en anaérobiose.

**Lecture :**

- Témoin : virage de la couleur du jaune au violet indique la fermentation du glucose et l'acidification du milieu.
- Les autres tubes : virage de la couleur du jaune au violet indique la présence de l'enzyme décarboxylase, et si le milieu reste jaune : absence de l'enzyme.

**2. Galerie API 20<sup>E</sup>**

La galerie API 20<sup>E</sup> est un système standardisé pour l'identification des *Enterobactériaceae* et autres bacilles à gram négatif. Elle comporte 20 microtubules contenant des substrats déshydratés.

**Mode opératoire :**

- Préparer une suspension bactérienne de 0.5 Mc Farland (à partir de la boîte de gélose qu'on veut étudier).
- Inoculer les microtubules de la galerie avec la suspension préparée selon les indications du fabricant.
- Incuber à 37°C pendant 18 à 24 heures.

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

**II.2.3. Détermination du profil d'antibiorésistance**

**II.2.3.1 Antibiogramme**

Pour l'étude de la sensibilité des souches aux antibiotiques, nous avons utilisé la technique de diffusion sur gélose Mueller-Hinton selon les recommandations du CLSI (**Benslimane et Benamrouche., 2014**).

Les antibiotiques testés étaient choisis pour chaque famille suivant la septième édition de la standardisation des tests de sensibilité aux antibiotiques à l'échelle nationale.

**Technique :**

La gélose Muller-Hinton (MH) est employée lors de la méthode de diffusion en gélose pour les bactéries autres que celles exigeantes et à croissance lente.

La gélose Muller-Hinton additionnée de 5% de sang (MH-F), est employée pour *Streptococcus spp.* Dont *Streptococcus pneumoniae*, et autres bactéries exigeantes.

L'épaisseur de la gélose doit être de 4mm±0.5mm (approximativement 25mL pour une boîte de 90mm de diamètre). La surface de la gélose doit être séchée avant emploi.

**Préparation de l'inoculum bactérien :**

- A partir d'une culture pure de 18 à 24 heures sur milieu d'isolement approprié, racler à l'aide d'une pipette Pasteur quelques colonies bien isolées et parfaitement identiques.
- Décharger les colonies dans 5 à 10ml d'eau physiologique stérile à 0.9% à 0.5MF ce qui correspond à  $2.10^8$  UFC/ml, un densitomètre est utilisé pour vérifier l'inoculum bactérien.

**Ensemencement :**

- Tremper un écouvillon stérile dans la suspension bactérien et l'essorer en le pressant fermement (en le tournant) contre la paroi interne du tube, afin de le déchargé.
- Frotter l'écouvillon sur la totalité de la surface gélosée, sèche, de haut en bas, en stries serrées.
- Répéter l'opération deux fois, en tournant la boîte de 60° à chaque fois, sans oublier de faire pivoter l'écouvillon sur la périphérie de la gélose.

**Application des disques d'antibiotiques :**

Il est préférable de ne pas mettre plus de 6 disques d'antibiotiques sur une boîte de 90mm.

Presser chaque disque d'antibiotique à l'aide d'une pince bactériologique stérile et ne pas déplacer les disques après application. La durée d'incubation diffère d'une bactérie à une autre, elle varie de 18 à 24 heures à 35°C.

**Contrôle qualité :**

Afin de valider le travail pour chaque espèce bactérienne testée un contrôle qualité est réalisé dans les mêmes conditions grâce à des souches de références : *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC25922 et *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 selon les normes de la CLSI.

**Lecture et interprétation des zones d'inhibition :**

Nous avons mesuré les différents diamètres des zones d'inhibition obtenus autour des disques d'antibiotiques en millimètre à l'aide d'un pied à coulisse, l'interprétation des trois

catégories : S= sensible, R= résistant et I= intermédiaire, a été réalisée en se référant aux normes du CLSI (Benslimane et Benamrouche.,2014).

### **II.2.3.2. Détermination des phénotypes de résistance aux antibiotiques**

#### **✓ Recherche de $\beta$ -lactamase à spectre étendu (BLSE) chez les Entérobactéries**

##### ***Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii***

Les BLSE chez les Entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* est recherchée devant un diamètre inférieur aux valeurs suivantes :

- CTX  $\leq$  27mm.
- CAZ < 22mm.

#### **✓ Tests de synergie pour les Entérobactéries :**

Les BLSE dérivées des enzymes de classe A d'Amblar sont inhibées par l'inhibiteur de Béta-lactamase (acide clavulanique) (Ammari et Ouar-Korichi., 2014).

La recherche de la BLSE se fait dans les conditions standards de l'antibiogramme en déposant un disque d'amoxicilline + acide clavulanique (AMC 20/10 $\mu$ g) à 30mm centre à centre d'un disque de : CAZ, CTX et ATM de 30 $\mu$ g après incubation de 18h à 35°C.

#### **Lecture :**

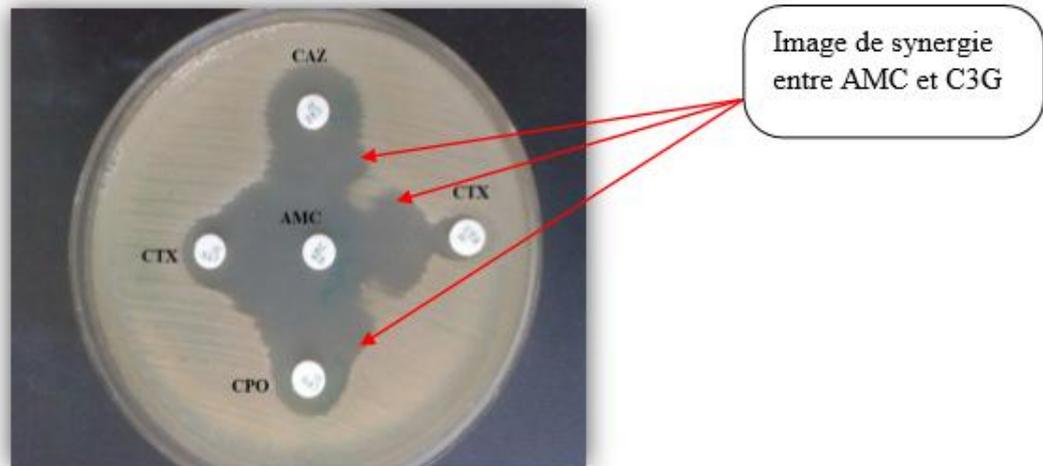
La production des enzymes BLSE se traduit par l'apparition d'une image de synergie ou bouchon de champagne entre les disques AMC et CTX ou AMC et CAZ présentée dans la figure selon les recommandations de la CLSI.

En l'absence d'une image de synergie, la production de BLSE sera suspectée devant une diminution du diamètre autour des disques de C3G.

Elle peut être due à une :

- Synthèse d'une BLSE de type CMT (Complexe Mutants TEM).
- Association de plusieurs mécanismes : BLSE + céphalosporinase hyperproduite (Entérobactéries).

**NB :** la recherche de CMT se fera en rapprochant les disques CTX-AMC de 20mm et 25mm au lieu de 30mm.



**Figure 9.** *Klebsiella pneumoniae* productrice de  $\beta$ -lactamase à spectre étendue

### 3. Test de Hodge modifié :

Ce test est sensible et spécifique à 100% pour détecter la production des carbapénémases de classe B d'Amber (Ammari et Ouar-Korichi.,2014).

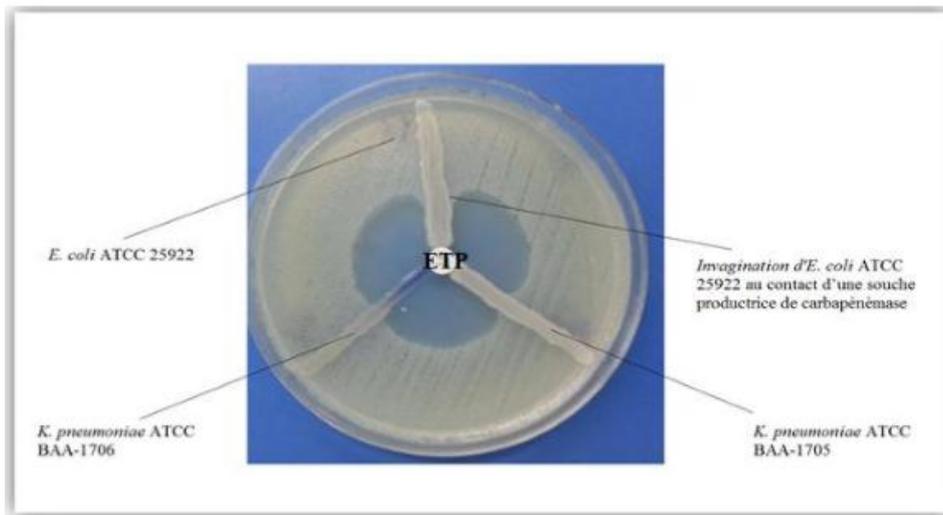
#### Technique :

- Préparer une suspension bactérienne d'*E. coli* ATCC 25922 à 0.5MF dans 5ml d'eau physiologique.
- Diluer cet inoculum au 1/10ème (0.5ml de la suspension de 0.5 MF + 4.5ml d'eau physiologique).
- Ensemencer une gélose MH par écouvillonnage, laisser sécher 3 à 5 mm
- Déposer au centre un disque d'Ertapénème 10 $\mu$ g.
- A partir du disque, faire une inoculation en trait avec la souche à tester et avec deux souches de référence (*Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-1705 : carbapénémase positive, et *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-1706 : carbapénémase négative). Incuber à 35°C pendant 16 à 24h.

#### Lecture :

Le test de Hodge modifié est positif quand *E. coli* ATCC 25922 au contact d'une souche productrice de carbapénémase, va pénétrer et croître dans le diamètre d'inhibition en donnant un aspect d'invagination de la culture (Figure 10).

Le test de Hodge modifié est négatif quand il n'y a aucune modification du diamètre d'inhibition d'*E. coli* ATCC 25922 au contact des souches à étudier.



**Figure 10.** Test de Hodge modifié positif

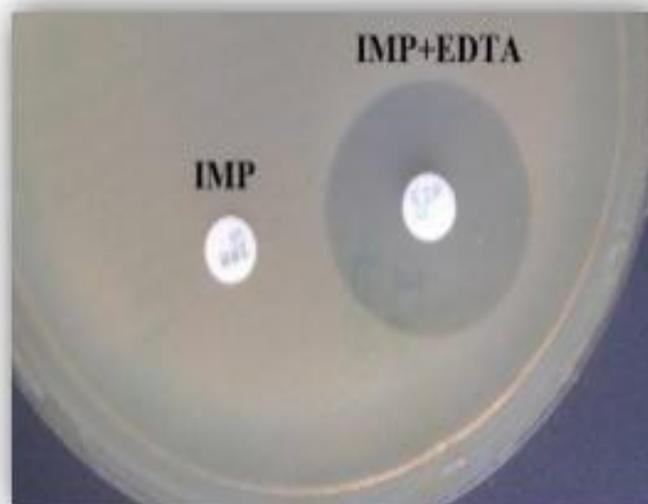
#### 4. Test à l'EDTA :

Ce test est fait pour mettre en évidence la production des carbapénémases de la classe B d'Amblar inhibées par l'EDTA (Ammari et Ouar-Korichi.,2014).

##### Technique :

Déposer 750µg d'EDTA (soit 4µg d'une solution d'EDTA à 0.5 MF, PH :8) sur un disque d'Imipénème et comparer le diamètre obtenu avec celui d'un disque d'imipénème seul.

**Lecture :** Un résultat positif se traduit par une augmentation du diamètre du disque IMP + EDTA par rapport l'IMP seul (Figure 11).



**Figure 11.** *Acinetobacter baumannii* productrice de carbapénémase de classe B

*Résultats*  
*Et Discussion*

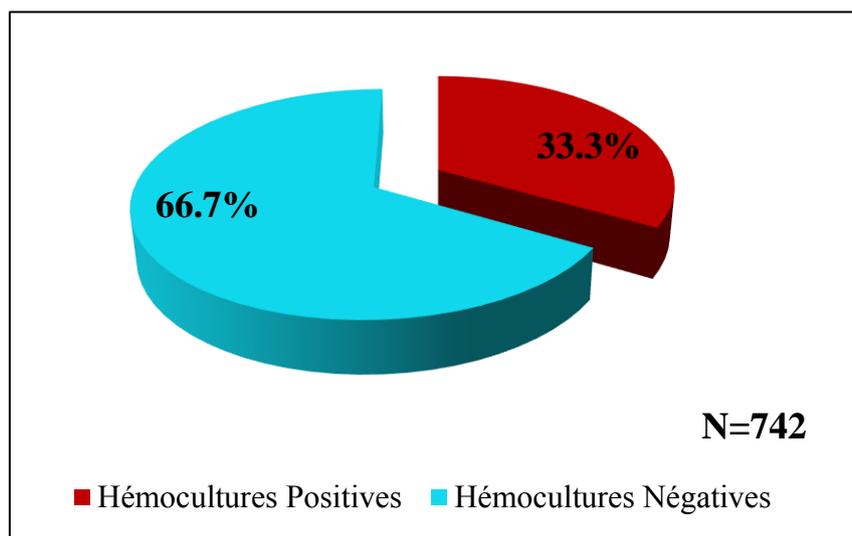
### III.1. Présentation de l'étude

Durant notre étude rétrospective, l'objectif crucial est l'identification des souches d'entérobactéries incriminées dans les bactériémies à partir des hémocultures et celles incriminées dans les méningites à partir des liquides céphalorachidiens ainsi que la détermination de leurs profils d'antibiorésistance.

### III.2. Résultats de la 1ere étude : incrimination des entérobactéries dans les bactériémies et profils d'antibiorésistances des souches incriminées

#### III.2.1. Résultats globaux des hémocultures

Sur un total de 742 séries d'hémocultures reçus au niveau du laboratoire de bactériologie provenant de 14 services du CHU Franz Fanon et d'autres structures sanitaires de la même wilaya (décrit comme externe), 247 séries d'hémocultures se sont avérées positives, soit un taux de 33,3% avec 495 (66.7%) étaient négatives (**Figure 12**).



**Figure 12.** Résultats globaux des hémocultures

L'hémoculture représente le moyen essentiel du diagnostic en cas d'infections invasives, l'isolement de bactérie à partir d'un échantillon sanguin est indispensable pour poser le diagnostic d'une bactériémie (**SFM.,2018**).

Ce taux est proche de ceux de Benmesbah K. (2019) qui est de 32.8% de résultats positifs réalisé dans la même région, de Kitila et *al.* (2018) avec un taux de 32.2%, de Radha Rani et *al.* (2017) signalant une positivité à 27.7%, de Vasudeva et *al.* (2016) trouvant un taux de 31.2% d'hémocultures positives dans un centre hospitalier en Inde et Louzi et *al.* (2016) ayant rapporté 31.2% de résultats positifs dans un hôpital militaire au Maroc. En revanche, notre taux de positivité des hémocultures est inférieur à ceux de Mckay et *al.* (2015) en Afrique du sud ; El Din et *al.* (2010) en Egypte et Elouennasse et *al.* (2007) au Maroc qui sont de 46.18%, 56.6%

et de 45.5% respectivement. Alors que d'autres auteurs ont signalé un faible taux de positivité allant de 6% à 12% (Opintam et Newman,2017 ; Osthoff et *al.*,2016 ; Patil et Dalal,2016 ; Ebongue et *al.*,2014). Le taux de bactériémies par rapport aux hémocultures réalisées peut ainsi se voir bas dans les hôpitaux réalisant des hémocultures pour tout patient fébrile. Par contre à la fièvre, les frissons sont plus prédictifs de bactériémies, plus particulièrement les frissons solennels (sont les grands frissons, ils se manifestent quand le corps tremble parce qu'il a froid. Ils ressemblent aux frissons éprouvés quand on fait une infection et de la fièvre), ces derniers présentent de hautes valeurs de vraisemblance positifs (VVP) aux bactériémies (VVP=4.7) (**Coburn et al., 2012**). Le moment de réalisation du prélèvement est donc crucial pour la recherche de bactériémies dans le sang. Le taux de positivité peut ainsi se voir haut dans les études réalisées dans des centres hospitaliers insistant sur ces recommandations (**Zidouh., 2019**).

La proportion d'hémocultures négatives est importante, 495 séries d'hémocultures (soit 66.7%). Ce taux est proche de celui rapporté par Benmesbah K. (2019) qui est de 59.5% pour une étude dans le même hôpital. Ce taux d'hémocultures négatives pourrait s'expliquer par le faible volume du sang prélevé qui n'était pas suffisant, autrement le prélèvement n'est pas réalisé lors d'un pic thermique, une antibiothérapie au préalable, il s'agit d'un germe non cultivable ou difficilement cultivable tels que les endocardites à hémocultures négatives. Des bactéries à croissance lente (bactéries du groupe HACEK, streptocoques « déficients » comme *Granulicatella spp.* Et *Abiotrophia spp.*...) peuvent également être à l'origine d'endocardites infectieuses. Leur détection est favorisée par l'incubation prolongée des flacons d'hémocultures jusqu'à 28 jours. Il est donc indispensable de prévenir le bactériologiste de la suspicion d'endocardite infectieuse. Dans 5 à 10% des endocardites infectieuses, les hémocultures restent négatives et l'agent infectieux responsable peut ne pas être identifié. Le plus souvent, ces endocardites à hémocultures négatives sont imputables à une antibiothérapie mise en route préalablement à la réalisation des hémocultures ou aux bactéries à développement intracellulaire, non cultivables sur les milieux standards (*Coxiella burnetii*, *Bartonella spp*, *Tropheryma whipplei*, ...) (**ECN.,2018**).

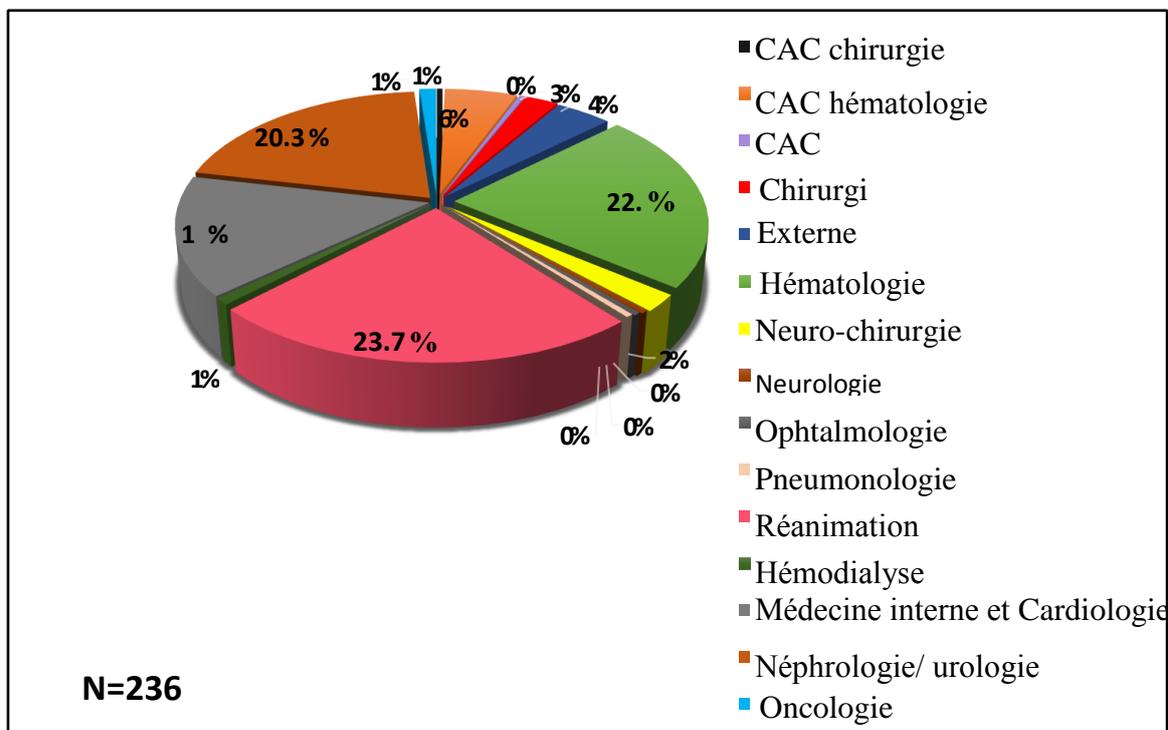
A partir de ces 247 hémocultures positives, ont été isolées 236 souches bactériennes dont la plupart représentent des bactériémies monomicrobiennes et quelque fois des bactériémies bimicrobiennes qui sont prisent en considération en faveur de la clinique, dans le cas où ces cultures bimicrobiennes sont identifiées sur le cathéter et les flacons d'hémocultures au même temps, ou bien sur les trois flacons d'hémocultures d'une série d'hémoculture.

Cette différence est due au fait que nous avons réalisé pour chaque patient une série d'hémoculture, qui s'étend d'un flacon à trois flacons d'hémoculture. Pour signaler qu'une série d'hémoculture est positive ce n'est pas forcément que les trois flacons doivent être positives, on peut isoler le germe en cause à partir d'un, de deux voir des trois flacons de la même série.

### III.2.2. Répartition des étiologies incriminées selon le service de provenance

A partir de ces 247 hémocultures positives, 236 souches bactériennes ont été isolées. Parmi les 236 étiologies bactériennes incriminées dans les bactériémies diagnostiquées, 92 appartenaient à la famille des Enterobactériaceae, soit un taux d'isolement de 38.98%.

Sur la base des résultats obtenus (Cf. figure 02), nous avons relevé un nombre assez élevé d'hémocultures positives appartenant aux patients hospitalisés au niveau du service de Réanimation, avec un taux de 23.73% suivis respectivement des services d'hématologie (22.46%) et de Néphrologie (20.34%).



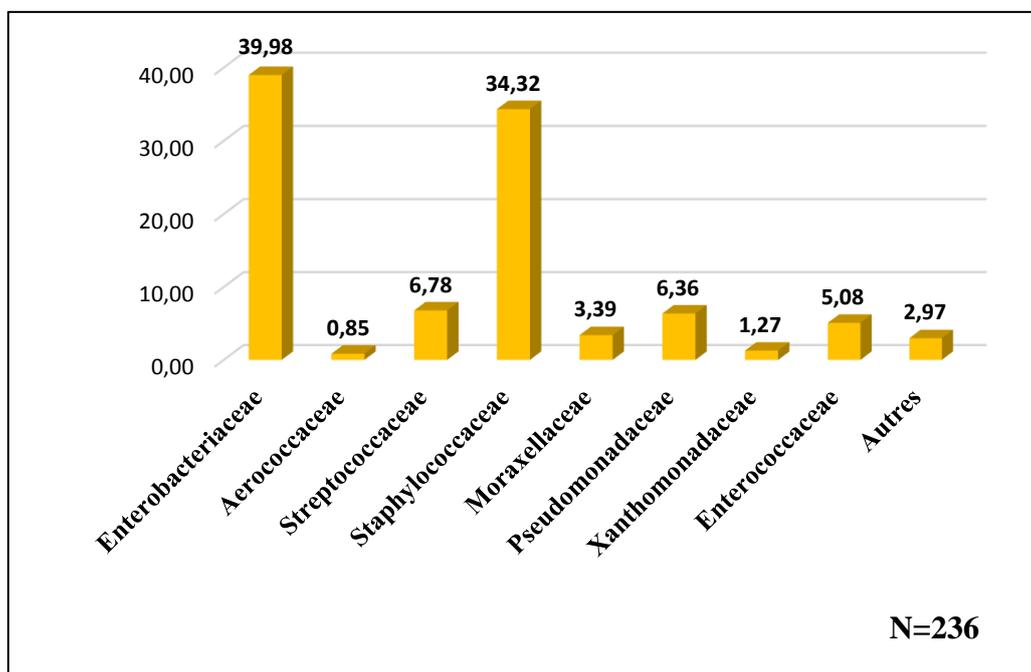
**Figure 13.** Répartition des hémocultures positives selon le service en 2019

La prédominance des hémocultures positives dans le service de réanimation est constatée dans de nombreuses études, à savoir Martinez et Wolk., (2016) ; Swain et Otta., (2012) ainsi que Saidani et *al.*, (2006). Ceci peut être lié à plusieurs facteurs dont l'exposition aux agents pathogènes, l'état du système immunitaire, l'alimentation parentérale, le sondage vésical, le cathétérisme, la ventilation mécanique et l'antibioprophylaxie dans ce service (Martinez et Wolk., 2016). Les patients du service d'hématologie et de néphrologie viennent en deuxième

et troisième position dans notre étude ; ils semblent eux aussi plus exposés aux infections (Mkaouar et al., 2008).

### III.2.3. Répartition des bactéries isolées par Famille

La répartition des bactéries isolées selon la famille montre que la famille des Enterobactériaceae est la plus incriminée à 39.98% (92 souches) suivis par les Staphylococcoceae avec un taux de 34.32% (81 souches), puis au troisième rang les Streptococcaceae avec un taux de 6.78% (16 souches) et les Pseudomonadaceae soit 6.35% (15 souches) (**Figure 14**).



**Figure 14.** Répartition des bactéries isolées par famille

Le profil bactériologique des bactériémies dans notre étude était largement dominé par la famille des Enterobactériaceae soit un taux de 39.98%. Des taux similaires ont été rapportés par Benmesbah K (2019) et Ali Zidouh., (2019) dans des études menées au même hôpital, soit des taux respectifs de 37.9% et 41%. La prédominance de la famille des Enterobactériaceae a été rapporté par Alam et al., 2017 ; Lachhab et al.,2017 et Laupland en 2013.

Certaines entérobactéries appartenant à la flore digestive normale de l’homme peuvent devenir pathogènes dans certaines conditions. Ainsi, une intervention chirurgicale sur l’intestin peut contaminer les tissus et donner des infections secondaires à cette pratique chirurgicale, l’utilisation large d’antibiotiques permet de sélectionner certaines entérobactéries qui exprimeront dans ces conditions un pouvoir pathogène. De nombreuses infections iatrogènes à

entérobactéries sont dues à des défauts d'asepsie permettant la transmission à partir d'un milieu contaminé ou d'un malade soit par les pratiques médicales ou chirurgicales, soit par le personnel (voie manuportée) **Kone.,2010**.

A noter que la prédominance des Staphylococcoceae a été rapportée pour les travaux de Banik et *al.*, 2018 (40.7%) et Sharma et *al.*, 2015 (30.8%). Cette différence peut être dû à la variation écologique locale et à la pression de sélection des antibiotiques. A travers le temps, il y a eu une modification profonde des caractères étiologiques des bactériémies, avec l'accroissement du taux des *Staphylococcus*, ce qui peut être lié à l'augmentation de l'utilisation des dispositifs médicaux intravasculaires (**Vallès et al., 1997**).

Le taux d'isolement des Streptococcaceae et les Pseudomonadaceae a été moins important.

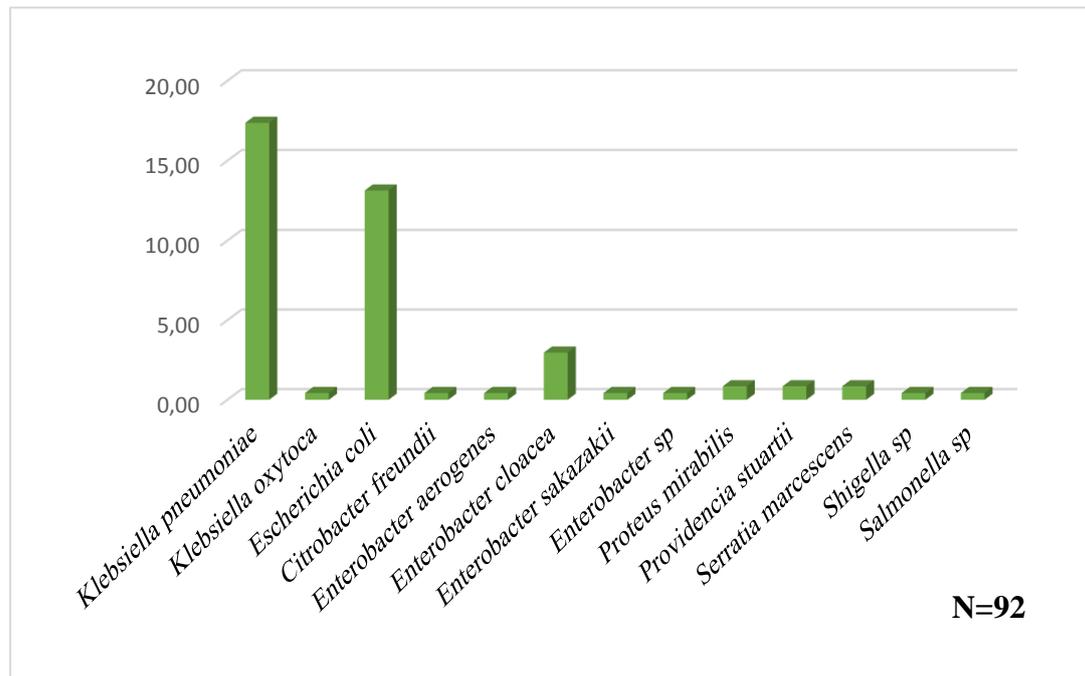
Nous avons noté un taux de 6.78% pour les Streptococcaceae et 6.35% pour les Pseudomonadaceae. Nos résultats sont proches de ceux obtenus par EL-Khayat Majdouline.,2017 avec un taux de 8% pour les Streptococcaceae et l'étude de Ali Zidouh., 2019, soit un taux de 6% pour Pseudomonadaceae. Des taux relativement similaires sont signalés pour Streptococcaceae par Benmesbah kamilia., 2019 (6.4%) dans une étude réalisée dans la même région ainsi que Larru et *al.*, 2016 (6.4%) ; El-Din et *al.*,2010 (5.8%). Selon **ONERBA., 2010** le taux des souches de Pseudomonadaceae incriminées dans les bactériémies et isolées en 2001 est de 6.5% et en 2007 de 8%.

L'infection à *Pseudomonas aeruginosa* résulte d'une contamination par des manœuvres instrumentales endo-urinaires (sonde à demeure, uréthro-cystoscopie...). Son opportunisme et sa virulence en font une préoccupation majeure. L'opportunisme de pyocyanique est à l'origine de sepsis graves sur les terrains fragilisés : brûlures graves, malades de réanimation, dispositifs invasifs (sonde, cathéters périphériques et centraux) (**Chaibdraa et al.,2008**).

#### **III.2.4. Répartition des entérobactéries isolées selon l'espèce bactérienne**

Au total, nous avons isolé 236 souches bactériennes (**Tableau V**) dont 92 souches d'entérobactéries qui se répartissent comme rapporté dans la **Figure 15**.

Nous avons noté que *Klebsiella pneumoniae* est l'espèce la plus isolée des hémocultures avec 41 souches (17.37%) ; puis *Escherichia coli* avec 31 souches (13.13%) et *Enterobacter cloacae* soit (2.96%) avec 07 souches.



**Figure 15.** Répartition des entérobactéries isolées par espèce bactérienne

Le taux de 17,4% obtenu pour *Klebsiella pneumoniae*, espèce la plus isolée des hémocultures est proche de celui obtenu par Benmesbah k (2019) qui est de 22.8% ; mais largement inférieur à celui obtenu par Ebongue et *al.*, (2014) qui de (40.5%) et supérieur à celui obtenu par Azizi H. et Askeur S., (2019) qui est de 6%. Selon Zheng et *al.*, (2018), les patients hospitalisés en réanimation, sont immunodéprimés, souffrant de pathologies sévères, souvent mis sous antibiothérapie et fréquemment sujets à des opérations invasives, des facteurs de risque de la bactériémie à *Klebsiella pneumoniae*. Dans notre cas, le nombre élevé d’hémocultures positives issus de patients hospitalisés en réanimation peut être en cause de la prédominance de cette espèce dans notre étude.

Le portage digestif de *Klebsiella* est plus important chez les malades hospitalisés que dans la population normale, sur les mains du personnel et sur les objets de l’environnement dans les services hospitaliers, la présence de *Klebsiella* est très fréquente. La transmission des Klebsielles d’un malade à l’autre est habituellement manuelle. Des épidémies hospitalières dues à des souches multirésistantes peuvent être observées (Fauchere et Avril .2002).

L’infection par *Klebsiella* peut survenir à la suite d’une dialyse péritonéale ou la pose d’un cathéter.

*Klebsiella pneumoniae* et *Klebsiella oxytoca* sont principalement isolées chez l’homme de bronchopneumopathies, d’infections péritonéales post-opératoires. Les septicémies à *Klebsiella pneumoniae* sont de pronostic sévère ; elles surviennent chez des malades débilites

(cancéreux, cirrhotiques, diabétiques, vieillards et nourrissants) ; elles ont souvent pour point de départ une infection urinaire (c'est le plus fréquent), respiratoire ou biliaire. **(Kone., 2010).**

La deuxième place a été occupée par *Escherichia coli* avec un taux de 13.13%, relativement similaire à celui obtenu par Ali Zidouh., (2019) de 16%. Cependant l'étude faite par Azizi H. et Askeur S., (2019) a marqué un taux largement supérieur et égale à 36%.

Ceci peut être interprété par l'origine urinaire et nosocomiale de l'infection. En effet, une étude aux Etats-Unis a approuvé que les infections urinaires sont à l'origine de la majorité des bactériémies à *Escherichia coli* et que ces dernières s'observent surtout chez les personnes âgées **(Bean et al.,2001).**

La caractérisation exceptionnelle d'*E. coli* en néphrologie peut être liée à la fréquence des infections urinaires de par l'utilisation des sondes comme rapporté par Lemort et al., (2006).

La prolifération des germes redoutables comme *E. coli* suite au cathétérisme peut expliquer le taux élevé des hémocultures positives dans le service de néphrologie. En effet, *E. coli* est de loin la première retrouvée dans les infections urinaires communautaires, en France, elle représente 70 à 80% de celles-ci **(Blake., 2012).** De plus cette bactérie est le germe prédominant dans les infections nosocomiales. En effet lors de l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales, effectuée en 2012, *E. coli* représ<sup>2</sup>entait 26% des germes isolés toutes infections nosocomiales confondues **(Raisin., 2012).** Du fait qu'*E. coli* est un germe d'environnement hospitalier, il peut facilement contaminer les patients hospitalisés à cause de cathétérisme et sondage vésical, ce qui explique son taux élevé dans notre étude.

La troisième place est gagnée par *Enterobacter cloacae* avec un taux égal à 2.96%. Un taux similaire de celui rapporté par ONERBA.,2010 soit (4.2%). *Enterobacter cloacae* est un germe qui colonise souvent les patients hospitalisés et plus particulièrement ceux traités par antibiotiques, et peut être à l'origine d'infections urinaires et des pneumopathies, ainsi que d'infections cutanées. Il peut également être responsable de bactériémies, et c'est un pathogène dont l'incidence en milieu hospitalier a considérablement augmenté ces dernières années.

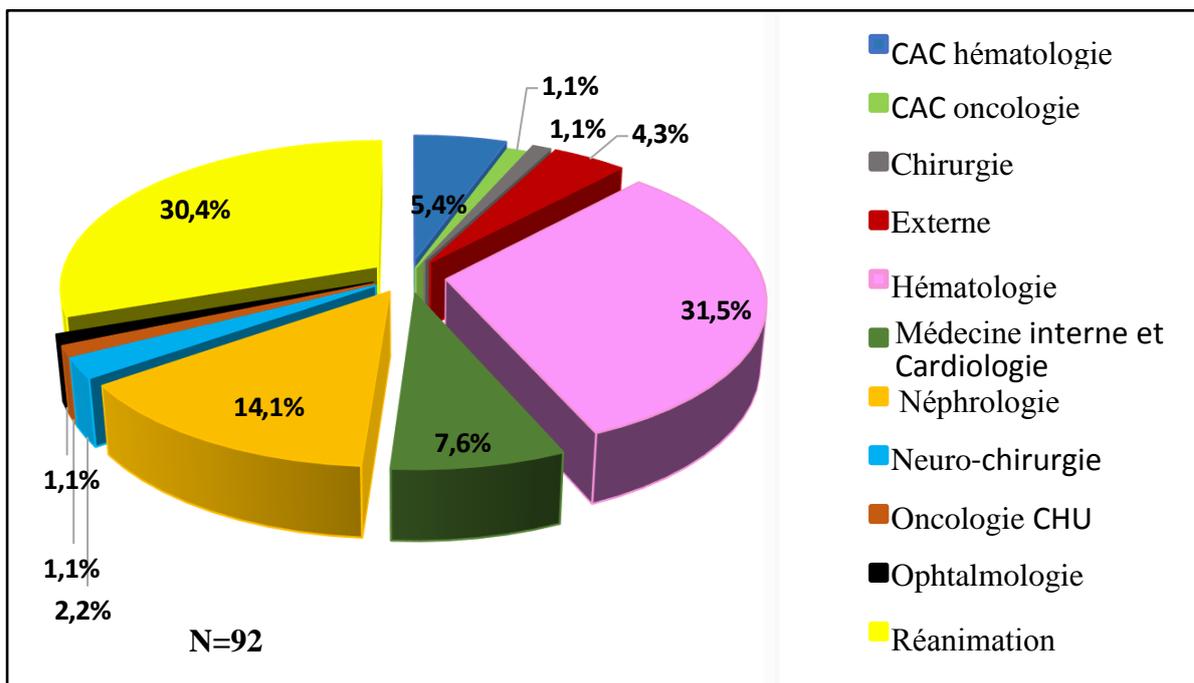
*Enterobacter cloacae* est principalement isolé chez des patients ayant des pathologies sévères ou certains facteurs les prédisposant aux infections, comme par exemple les voies veineuses centrales et les traitements antibiotiques au long cours **Madeleine.,2003.**

**Tableau V.** Répartition des bactéries isolées selon l'espèce bactérienne

<b>Famille</b>	<b>Nombre (%)</b>	<b>Espèce</b>	<b>Nombre (%)</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	<b>92 (39.98%)</b>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<b>41 (17.37%)</b>
		<i>Klebsiella oxytoca</i>	<b>1(0.42%)</b>
		<i>Escherichia coli</i>	<b>31(13.13%)</b>
		<i>Citrobacter freundii</i>	<b>1(0.42%)</b>
		<i>Enterobacter aerogenes</i>	<b>1(0.42%)</b>
		<i>Enterobacter cloacae</i>	<b>7(2.96%)</b>
		<i>Enterobacter sakazakii</i>	<b>1(0.42%)</b>
		<i>Enterobacter sp</i>	<b>1(0.42%)</b>
		<i>Proteus mirabilis</i>	<b>2(0.84%)</b>
		<i>Providencia stuartii</i>	<b>2(0.84%)</b>
		<i>Serratia marcescens</i>	<b>2(0.84%)</b>
		<i>Shigella sp</i>	<b>1(0.42%)</b>
		<i>Salmonella sp</i>	<b>1(0.42%)</b>
<i>Staphylococcaceae</i>	<b>81(34.32%)</b>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<b>29 (12.28%)</b>
		Staphylococcus à coagulase négative	<b>52 (22.03%)</b>
<i>Streptococcaceae</i>	<b>16(6.78%)</b>	<i>Streptococcus</i> du groupe viridans	<i>S. oralis</i> <b>1(0.42%)</b>
		<i>Streptococcus</i> βhémolytique du groupe A	<i>S.pyogenes</i> <b>2 (0.84%)</b>
		<i>Streptococcus</i> βhémolytique du groupe B	<i>S.agalactiae</i> <b>1(0.42%)</b>
		<i>Streptococcus constellatus</i>	<b>1(0.42%)</b>
		<i>Streptococcus sp</i>	<b>8 (3.39%)</b>
<i>Pseudomonadaceae</i>	<b>15 (6.35%)</b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<b>12 (5.08%)</b>
		<i>Pseudomonas sp</i>	<b>2 (0.84%)</b>
		<i>Pseudomonas stutzeri</i>	<b>1(0.42%)</b>
<i>Moraxellaceae</i>	<b>8 (3.39%)</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<b>8 (3.39%)</b>
<i>Enterococcaceae</i>	<b>12 (5.08%)</b>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<b>7 (2.96%)</b>
		<i>Enterococcus faecium</i>	<b>4 1.69%)</b>
		<i>Enterococcus sp</i>	<b>1(0.42%)</b>
<i>Aerococcaceae</i>	<b>2 (0.85%)</b>	<i>Aerococcus viridans</i>	<b>2 (0.84%)</b>
<i>Xanthomonadaceae</i>	<b>3 (1.27%)</b>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<b>3 (1.27%)</b>
Autres familles	<b>7 (2.96%)</b>	Autres espèces	<b>7 (2.96%)</b>
<b>Total</b>	<b>236 (100%)</b>	<b>Total</b>	<b>236 (100%)</b>

### III.2.5. Répartition des entérobactéries incriminées par service

Les prélèvements d'hémocultures reçus au niveau du laboratoire de bactériologie, provenaient des différents services du CHU (14 services), et d'autres structures sanitaires de la même wilaya (décrits comme externes). Les résultats illustrés dans **la figure 16** indiquent que 31.5% des entérobactéries incriminées dans les bactériémies ont été isolée dans le service d'Hématologie, suivis par le service de Réanimation avec un taux de 30.4% et le service de Néphrologie (14.1%).



**Figure 16.** Répartition des entérobactéries incriminées par service

Les patients suivis en hématologie constituent ainsi une population à part, où le risque infectieux, bactérien est nettement majoré. Plusieurs facteurs sont impliqués dans le risque infectieux de ces patients, parmi eux : la neutropénie (**Bodey.,1966**), l'altération des muqueuses chimio-induites, notamment la mucite, qui a été décrite comme une porte d'entrée potentiellement responsable de bactériémie (**Velden., 2014**). Cependant, des études plus récentes retrouvent une prédominance des bacilles à gram négatif avec comme principal agent causal, *E. coli* (**Kara.,2015**).

Le service de réanimation a marqué un taux de souches d'entérobactéries égal à 30.4%, cela peut être dû à l'usage des procédures invasives qui constituent des portes d'entrée chez les patients en réanimation.

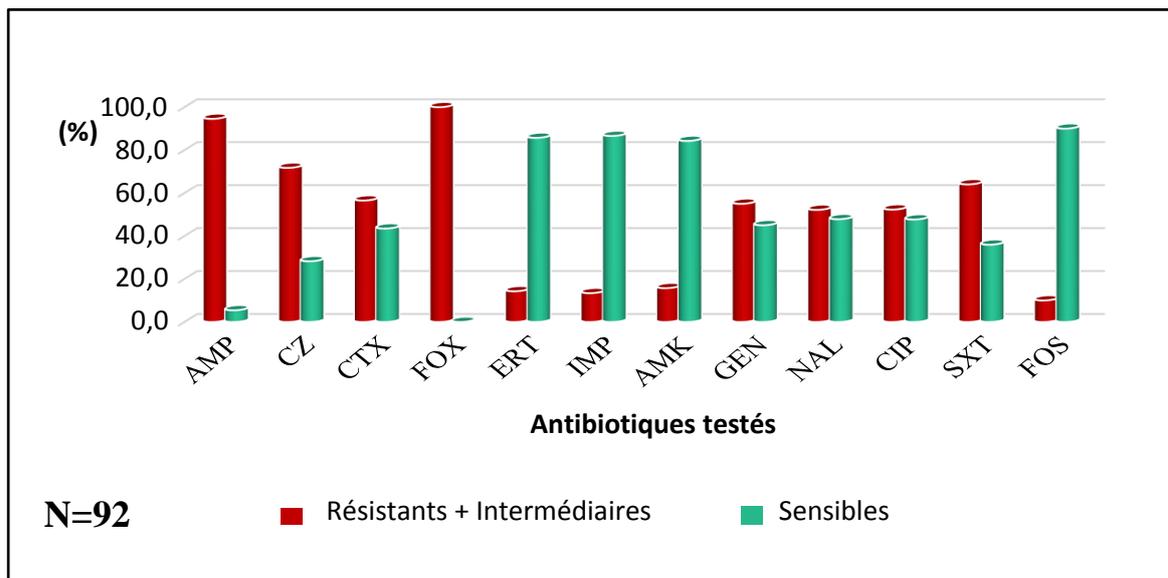
D'une façon générale, ces entérobactéries liées à l'hospitalisation sont présentes dans la nature en particulier dans le tube digestif et les cavités naturelles de l'homme. Les habitats les plus importants de ces entérobactéries sont les services ou a lieu une activité médicale lourde et complexe (réanimation, chirurgie, urologie, etc.) **Kone.,2010**. En effet, les entérobactéries sont parmi les plus fréquemment isolées chez les patients hospitalisés où le tube digestif est le principal réservoir de celle-ci (**Lepelletier et al., 2015**).

### III.2.6. Résultats des antibiogrammes

Les résultats de l'antibiogramme de différentes espèces identifiées ont été exprimés par la lecture de diamètre d'inhibition et la comparaison aux valeurs critiques des diamètres d'inhibition de chaque espèce, retrouvée dans la 7<sup>ème</sup> édition de la standardisation des antibiogrammes à l'échelle nationale.

#### III.2.6.1. Profil de résistance des entérobactéries

On a porté notre intérêt sur l'antibiorésistance des 92 souches d'entérobactéries isolées ; le profil de résistance a montré une variabilité du comportement vis-à-vis des 13 ATB testés (**Figure 17**).



**Figure 17.** Profil d'antibiorésistance des entérobactéries aux ATB testés

Au total, les taux moyens de résistance des souches les plus élevés ont été enregistrés pour les ATB à savoir : l'ampicilline (94.5%), la céphalosporine de 1<sup>ère</sup> génération cefazoline (72%), le Bactrim (Triméthoprimine + sulfaméthoxazole) (64%) et la céfoxitine (57%). Une résistance modérée a été observée pour la gentamicine (55%), les Quinolones (Ciprofloxacine : 52% et l'Acide Nalidixique : 52%). La résistance des entérobactéries reste relativement faible à

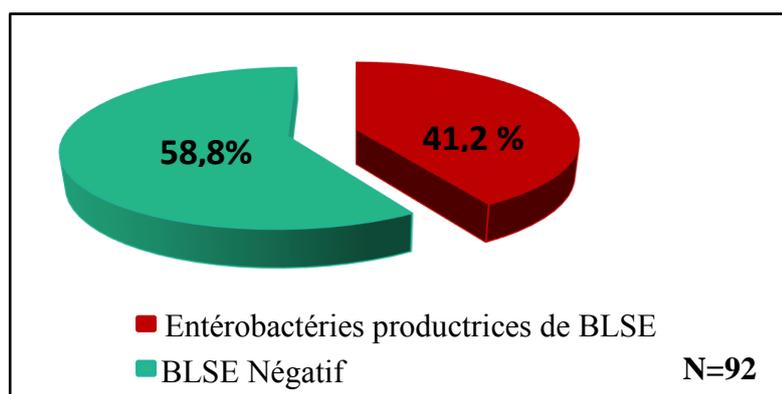
l'Amikacine (16%), aux carbapénèmes (Ertapénème : 14% ; Imipénème : 13%) et la Fosfomycine (10%).

Ces résultats concordent avec ceux de Benmesbah k., 2019 ; Eshetu et *al.*,2018 et Louzi et *al.*,2016. L'amikacine reste efficace sur 84% des souches d'entérobactéries ainsi que l'imipénème avec un taux de 87%. En effet, Jhahria et *al.*, (2018) et Patil et Dalal., (2016) ont aussi montré que les antibiotiques les plus efficaces sur les BGN sont l'amikacine et l'imipénème.

La variabilité dans ces taux dépend de la pression de sélection liée aux traitements antibiotiques administrés dans chaque structure hospitalière et de l'existence même dans l'environnement d'un support génétique permettant la sélection des souches résistantes (**El-Khiyat., 2017**).

Il est à noter que *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter koseri*, *Citrobacter amalonaticus*, *Escherichia hermanni* produisent naturellement et de façon constitutive des enzymes (pénicillinases) chromosomiques de classe A sensibles aux inhibiteurs de bêtalactamase ; elles confèrent une résistance patente aux aminopénicéllines et aux carboxypénicillines et souvent inapparente aux uréidopénicillines (**Bonne et al., 2012**). Ceci pourrait expliquer le taux de résistance élevé des souches d'entérobactéries isolées dans notre étude vis-à-vis de l'ampicilline (94.5%), elles peuvent être dotées d'une résistance naturelle, ou une résistance acquise chez les autres souches naturellement sensibles.

Le test de synergie entre l'AMC et CTX a permis de signaler que 28 souches (41.2%) des entérobactéries disposaient d'une  $\beta$ -lactamase à spectre élargi. (**Figure 18**).

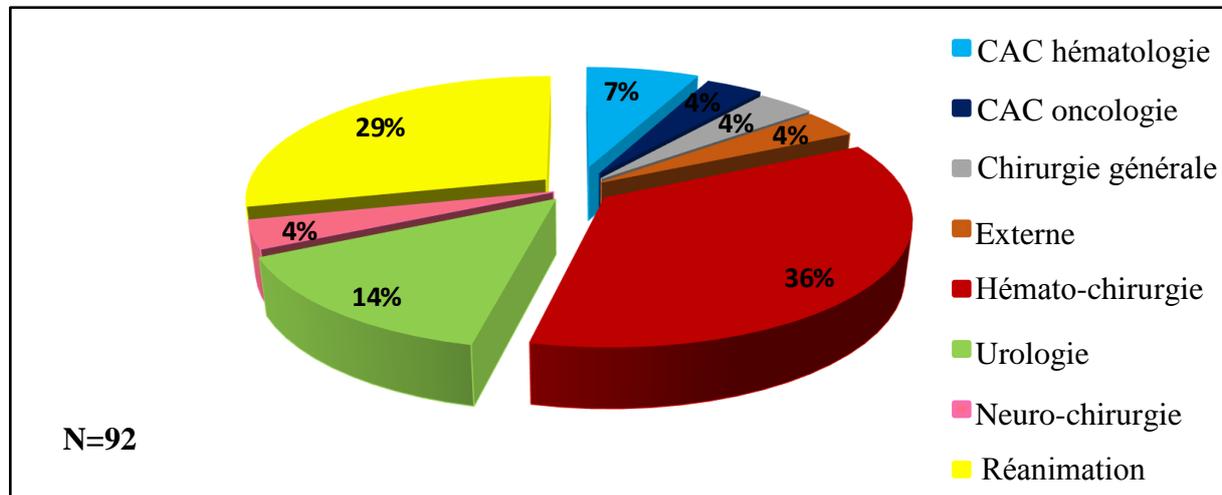


**Figure 18.** Production de BLSE chez les *Enterobactériaceae*

La production de BLSE est notée chez 41.2% des souches d'entérobactéries, un taux relativement consistant avec celui obtenu par Benmesbah k., (2019) (41.9%) ; Lachhab et *al.*, 2017 (42.5%) et par Sharma et *al.*, 2015 (45.5%).

**III.2.6.2. Répartition des souches d'entérobactéries BLSE positives (EBLSE) par service :**

Les 28 souches d'entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamase à spectre élargi sont réparties sur 07 services et de quelques EPH de Blida (**Figure 19**).



**Figure 19.** Répartition des souches d'entérobactéries BLSE positives par service

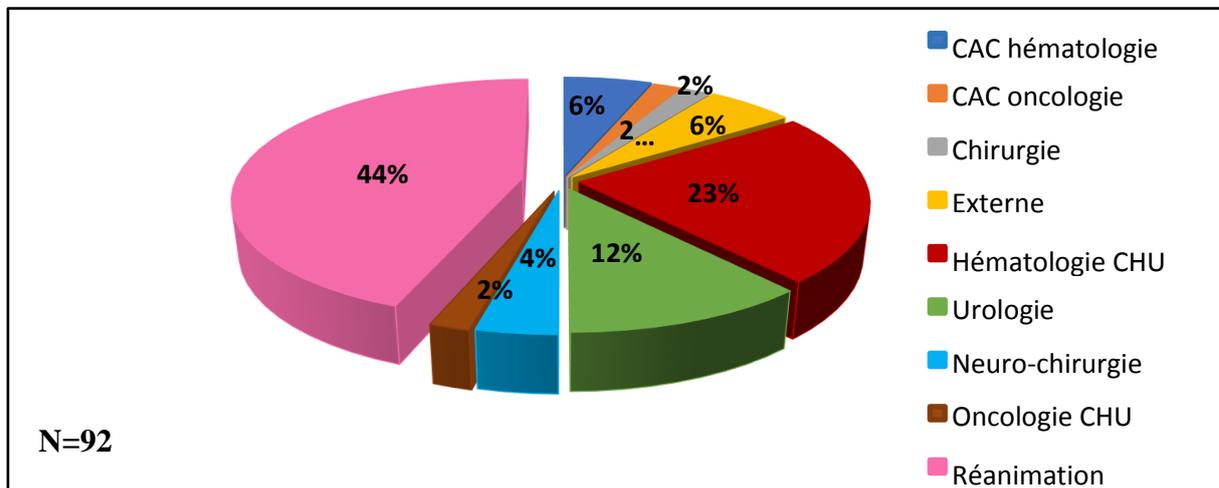
Le nombre le plus élevé de souches d'entérobactéries BLSE positives appartenait au service d'hémato-chirurgie (36%), suivi respectivement des services de réanimation (29%) et d'urologie (14%).

Le taux élevé de souches d'entérobactéries BLSE positives (soit 36%) caractérisé dans le service d'hémato-chirurgie est proche de celui obtenu par Haouachi Racha., (2018) qui est de 41%. Celui du service de réanimation de 29% concorde avec celui obtenu par Lagha Nouria., 2015 qui est de 27%. Pour le service d'urologie, le taux est de 14%, il est inférieur à celui obtenu par Souna en 2011 (48.7%) et Bouzerra A et Berrihil H., 2018 (37.1%). Notre situation est différente de celle observée en France depuis 2006, particulièrement dans les hôpitaux de Dijon (3.7%), Créteil (15.4%) et Paris (8% et 14% en 2011).

Le service de réanimation et d'hématologie présentent un risque élevé d'acquérir les EBLSE à cause de l'utilisation trop importante des ATB induisant une pression de sélection, le dépistage pour ces deux services doit être systémique afin de déceler les porteurs de bactéries multi-résistantes ainsi mettre en place les précautions standards et complémentaires rapidement. En définitive, la situation paraît particulièrement préoccupante en milieu hospitalier, surtout en urologie, où la proportion du mécanisme de résistance par production de BLSE est en augmentation ainsi la prise en charge probabiliste adaptée de ces infections devient un des enjeux de santé publique (**Fouquet ., 2012**).

### III.2.6.3. Répartition des souches d'entérobactéries résistantes à la céfotaxime par service :

Les 52 souches d'entérobactéries résistantes à la céfotaxime sont répartis sur 08 services et de quelques EPH de Blida (**Figure 20**).



**Figure 20.** Répartition des souches d'entérobactéries résistantes à la céfotaxime par service

Nous avons noté un taux élevé de souches d'entérobactéries résistantes à la céfotaxime dans le service de Réanimation (44%), suivis respectivement des services d'hématologie CHU (23%) et d'urologie (12%).

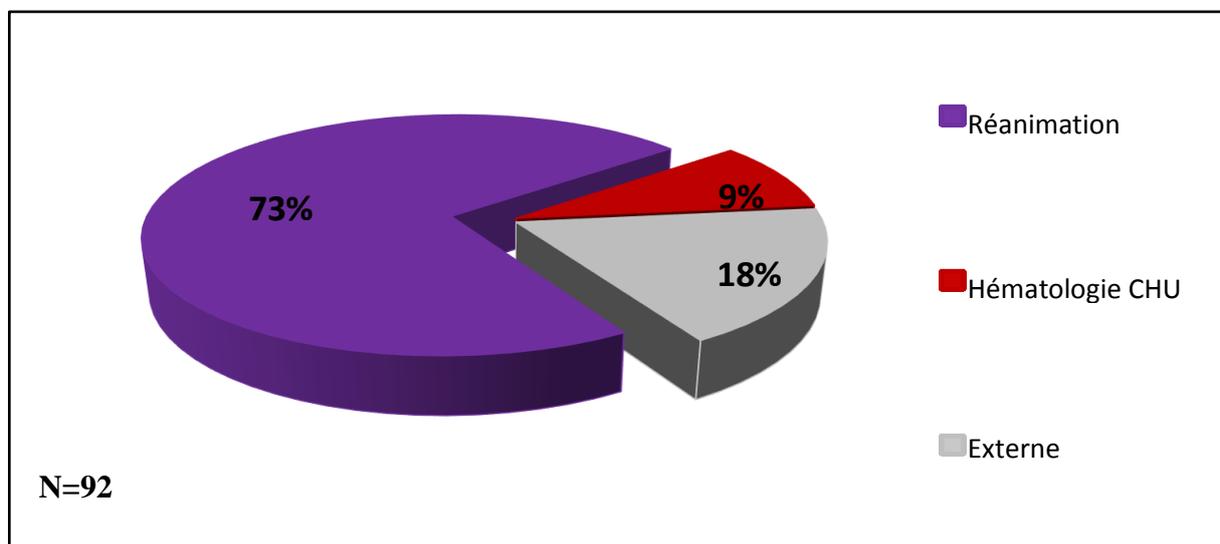
Le taux de souches d'entérobactéries résistantes à la céfotaxime de 44% obtenu pour le service de réanimation est inférieur à celui obtenu par Bouzerra A et Berrihil H., 2018 (58%). Une étude menée à Bruxelles par Rodriguez H. et *al.*, 2006 confirme la prévalence d'entérobactéries résistantes à la céfotaxime en réanimation. Cette résistance à la céfotaxime est expliquée par la production de  $\beta$ -lactamase de type CTX-M (**Pillout et al., 2004**). En effet, les patients hospitalisés en réanimation sont sujets à des dispositifs médicaux assez importants (Intubation, sondages, cathétérisme veineux central, etc.). Par ailleurs, les patients sont généralement admis pour de longues durées, ce qui favorise la contraction des germes. D'autre part, il s'agit souvent de personnes dont les défenses immunitaires sont affaiblies (**Bouzerra et Berrihil., 2018**).

En ce qui concerne le taux de 23% obtenu pour le service d'hématologie. Un constat similaire a été relevé dans de nombreuses études et *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* ont été les espèces bactériennes isolées majoritairement avec des taux de résistance de ces deux espèces aux C3G s'étalant de 12.6% à 26%. A noter que la source de la bactériémie était majoritairement urinaire ou intra-abdominale où les facteurs de risque de bactériémies à

entérobactéries résistantes aux C3G les plus fréquemment isolés étaient : l'exposition antibiotique préalable (19 études), une infection nosocomiale ou liée aux soins (sept études), un antécédent d'infection ou de colonisation à BGN résistant aux C3G (quatre études) (**Haute Autorité de Santé., 2019**). Cette résistance est due à la production d'enzymes dégradant certaines bêtalactamines (les céphalosporinases de haut niveau et les bêtalactamases à spectre élargi) (**Ayi-Fanou ., 2015**).

#### **III.2.6.4. Répartition des souches d'entérobactéries résistantes à l'imipénème par service :**

Les 11 souches d'entérobactéries résistantes à l'Imipénème sont réparties sur 02 services et de quelque EPH de Blida (**Figure 21**).



**Figure 21.** Répartition des souches d'entérobactéries résistantes à l'Imipénème par service

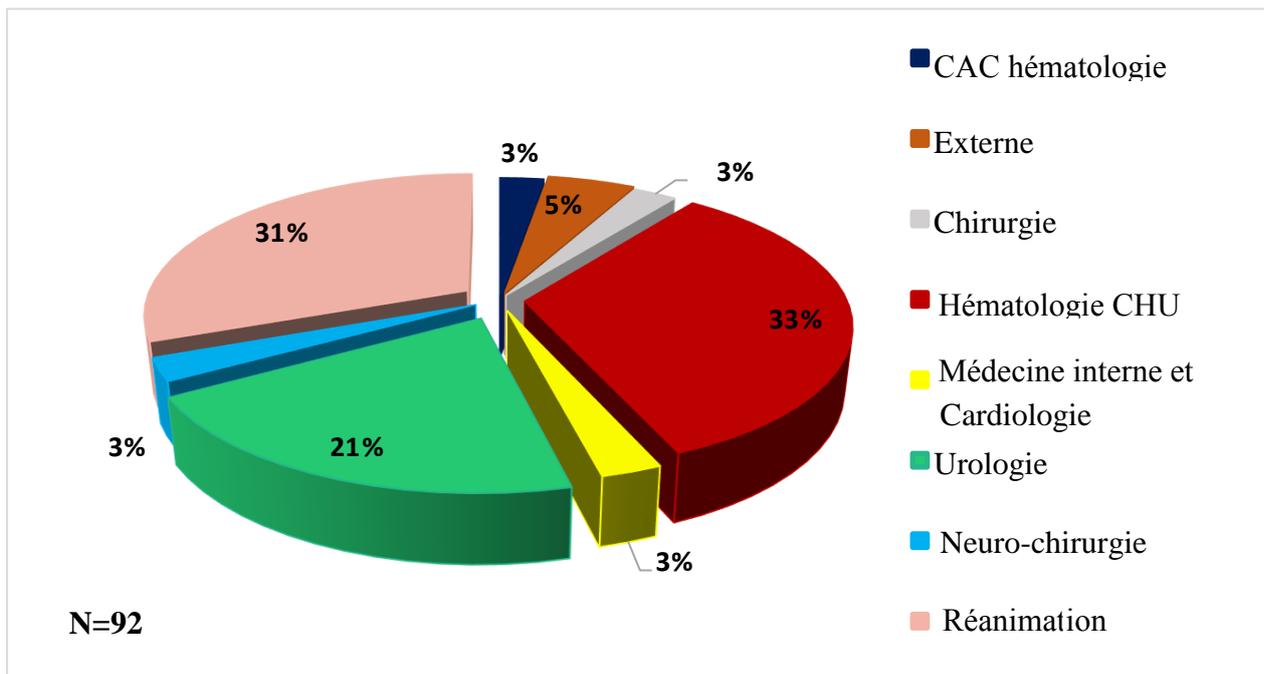
Sur la base des résultats obtenus, il apparaît que le nombre le plus élevé de souches d'entérobactéries résistantes à l'Imipénème appartenait au service de Réanimation (73%), externe (18%) et service d'hématologie CHU (9%).

Le taux de résistance à l'imipénème très élevée observé au service de réanimation. En effet, cette baisse de sensibilité pourrait être le résultat d'une modification des porines, associée à la production de bêtalactamases de type BLSE ou AmpC, diminuant ainsi la perméabilité de la membrane externe, ou, plus inquiétant encore, la production de carbapénémases, rendant le traitement des infections causées par les EBLSE difficile et limitant les choix thérapeutiques (**Ayi-Fanou ., 2015**).

Un faible taux (12.9%) de résistance des souches d'entérobactéries à l'imipénème en service de réanimation a été rapporté par Mortaji A., (2019) ; Il est reconnu que les carbapénèmes demeurent les molécules de choix dans le traitement d'une infection à EBLSE en association avec l'amikacine. Chez les entérobactéries, la résistance aux carbapénèmes est due principalement à deux mécanismes : le premier associe la production d'une céphalosporinase ou d'une BLSE à une diminution de la perméabilité membranaire par perte ou altération de porines et le second mécanisme met en jeu des enzymes capables d'hydrolyser fortement ces molécules (Ayi-Fanou ., 2015).

### III.2.6.5. Répartition des souches d'entérobactéries résistantes à la ciprofloxacine par service :

Les 39 souches d'entérobactéries résistantes à la ciprofloxacine sont réparties sur 07 services et quelques EPH de Blida. Le nombre le plus élevé de souches résistantes à la Ciprofloxacine (33%) appartenait au service d'hématologie, suivi respectivement des services de réanimation (31%) et d'urologie (21%) (**Figure 22**).



**Figure 22.** Répartition des souches d'entérobactéries résistantes à la ciprofloxacine par service

Un taux plus faible de souches d'entérobactéries (20%) a été rapporté par Bouzerra A et Berrihil H., (2018) en service de réanimation.

L'acquisition de la résistance bactérienne aux fluoroquinolones est un phénomène qui se fait par étape, avec l'accumulation progressive de mécanismes de résistance « en marche d'escalier », favorisée surtout par les prescriptions répétées de fluoroquinolones. Les

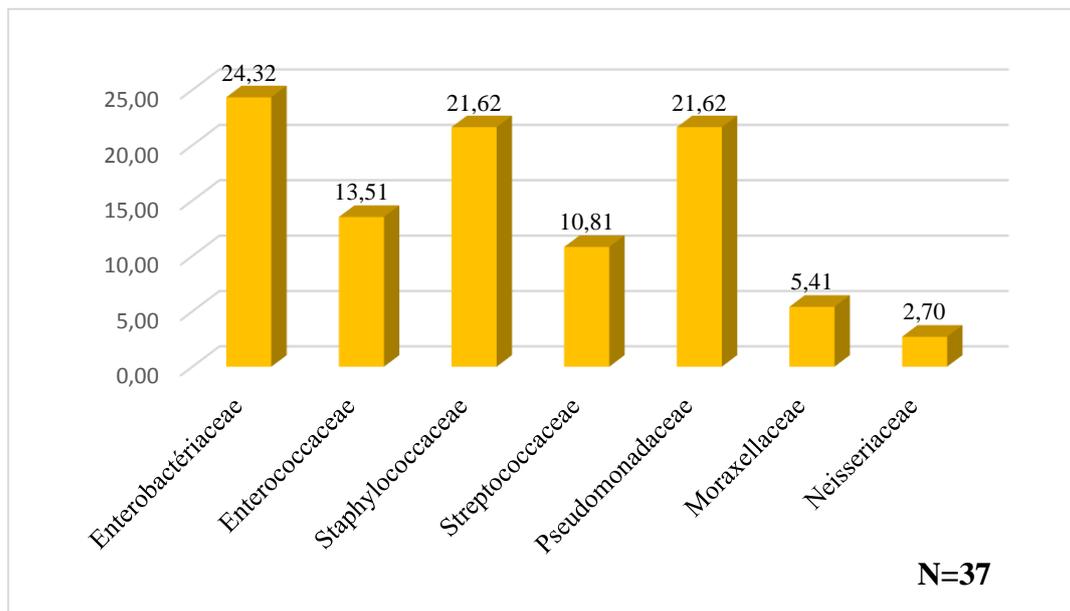
fluoroquinolones gardent une place importante en réanimation dans le traitement d'infections sévères documentées, mais la connaissance des paramètres PK/PD des antibiotiques utilisés en particulier dans le contexte de la réaction est essentielle pour éviter l'échec thérapeutique et limiter les conséquences écologiques (Fantin et Lastours.,2010).

### III.3. Résultats de la 2<sup>ème</sup> étude : incrimination des entérobactéries dans les méningites et profils d'antibiorésistances des souches incriminées

A partir des 785 prélèvements de liquides céphalorachidiens reçus au niveau du laboratoire de bactériologie provenant de 14 services du CHU, 24 ont présenté une culture positive soit un taux de 3%. De ces 24 cultures positives, 37 souches bactériennes ont été isolées se répartissant comme rapporté ci-dessous.

#### III.3.1. Répartition des étiologies isolées à partir du LCR par Famille :

La répartition des souches isolées selon la famille montre que les Enterobactériaceae sont les plus incriminés à 24.32% (09 souches), suivis par les Staphylococcoceae et les Pseudomonadaceae avec un taux similaire de 21.62% (08 souches), puis les Enterococcaceae avec 13.51% (05 souches) (Figure 23).



**Figure 23.** Répartition des étiologies isolées du LCR par famille

Le taux des *Enterobactériaceae* obtenu de 24.3% est proche de ceux rapportés par El-Mahdi Hedjala R. et Moussaoui B., (2014) qui sont de 31% et 30% pour les années de 2012 et 2014 mais inférieur à celui de l'année 2013 qui est de 52% ainsi que celui obtenu par Terkia Derdra N., 2013 qui est de 53.33%.

Le taux de Staphylocoques de 21.6% que nous avons obtenu est inférieur de ceux rapportés par d'El-Mahdi Hedjala R. et Moussaoui B., (2014) et Olivier et *al.*, (2014) qui sont de 31% et 50%, respectivement.

Ce constat semble n'avoir pas évolué puisqu'en 1993, **Stephens et Peacock., (1993)** décrivent une situation avec *Staphylococcus aureus* responsables de 50% des méningites, à part égale avec les bacilles à Gram négatif aérobies (25 à 50% des cas) dont les entérobactéries. La contamination ayant lieu, le plus souvent de dehors en dedans, la flore saprophyte du patient qui se modifie au profil de la flore hospitalière environnementale en quelques jours, est la source de l'infection. Cette donnée impose de connaître l'écosystème du service où est hospitalisé le patient pour permettre la prescription d'une antibiothérapie probabiliste (**El Bouazzaoui., 2011**).

L'infection par des Pseudomonadaceae (surtout, par *Pseudomonas aeruginosa*) résulte d'une contamination par des manœuvres instrumentales endo-urinaires (sonde à demeure, uréthro-cystoscopie...). Son opportunisme et sa virulence en font une préoccupation majeure. L'opportunisme du pyocyanique est à l'origine de sepsis graves sur les terrains fragilisés : brûlures graves, malades de réanimation, dispositifs invasifs (sonde, cathéters périphériques et centraux) (**Chaibdraa et al.,2008**).

La contamination du système nerveux central par les bactéries est soit d'origine hématogène, le plus souvent à partir du nasopharynx, soit par contiguïté avec une infection proche de l'espace sous-arachnoïdien, classiquement une mastoïdite. Normalement, la barrière hématoencéphalique (BHE) isole le liquide céphalorachidien (LCR) et le cerveau des agents pathogènes présents dans le sang. Certaines bactéries arrivent à traverser cette barrière d'autant plus que l'inoculum bactérien est important. Une fois que les bactéries sont entrées dans le LCR, elles peuvent se développer librement dans un premier temps du fait de l'absence du système de défense contre les infections (**Bruder., 2013**).

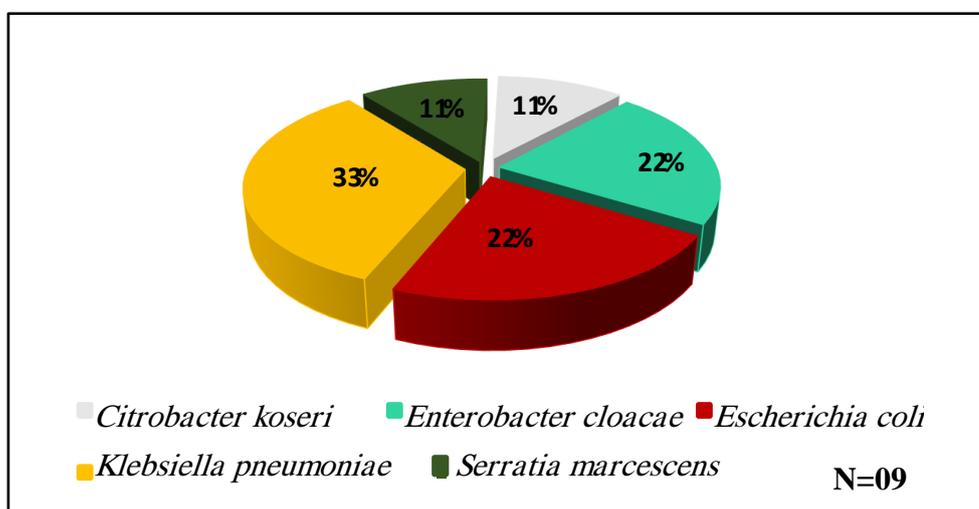
Les bactéries retrouvées dans les méningites nosocomiales varient selon la pathologie et le délai/site de l'infection primaire en cas de diffusion hématogène. Les méningites se développant après neurochirurgie ou chez un patient ayant une hospitalisation prolongée pour traumatisme crânien ou fracture du crâne basilaire, peuvent être causées par des Staphylocoques ou des bacilles à Gram négatif aérobie stricte ou aérobie-anaérobie facultatif. Pour les patients pour lesquels un matériel a été introduit (DVE), les méningites sont souvent causées par des bactéries de la flore cutanée comme les Staphylocoques à Coagulase Négative (SCN) et

*Propionibactérium acnés*. Le lien cause de méningite/pathogène potentiellement impliqué est important à considérer dans l'approche de l'antibiothérapie probabiliste (Rolland., 2015).

Plusieurs études ont été faites en vue définir le lien entre la cause de méningite et le germe potentiellement impliqué. Les résultats obtenus dans l'étude De Bels D., (2002) ont montré ce qui suit : SCN (32.1%), *S. aureus* (23.6%), entérobactéries (20.6%) et autres cocci (11.3%). Il est à noter que l'incidence des Staphylocoques est plus élevée dans le groupe avec matériel (64.6%) contre le groupe sans matériel (41.5%) contrairement à celle des entérobactéries qui est plus élevée dans le groupe sans matériel (31.7%) par rapport au groupe avec matériel (13.8%). Ceux rapportés dans l'étude de A.M. Korinek., (2005) ont porté sur : *S. aureus* (11%), SCN (18%), *Propionibactérium acnes* (4%) et entérobactéries (20%). Pour ce qui est de l'étude de Beer R., (2008) portant sur les cas de méningites après craniotomie, les résultats sont : *S. epidermidis* (70%), *S. aureus* (10%), BGN (*E. coli*, *K. pneumoniae* et *P. aeruginosa*) (15%) cas de méningite lié à une Dérivation Ventriculaire Externe.

### III.3.2. Répartition des entérobactéries isolées à partir du LCR selon l'espèce bactérienne:

La répartition des 09 souches d'entérobactéries isolées montre une prédominance de *Klebsiella pneumoniae* avec un taux de 33% (03 souches), suivis respectivement par *Escherichia coli* et *Enterobacter cloacae* avec 02 souches chacune, soit 22%. (Figure 24).



**Figure 24.** Répartition des entérobactéries selon l'espèce bactérienne

Nouri M. et Ziadi Chibane F., (2015) ont rapporté un faible taux de *K. pneumoniae* (13.33%). En effet, les méningites à *Klebsiella pneumoniae* sont très peu décrites et pourtant la mortalité est élevée. Selon Maldiney et al., (2019), elles semblent survenir avant un an, ou aux alentours de 55 ans et peuvent survenir chez les patients sans antécédents ou terrain prédisposant. Les travaux de Aboussad A et al., (2014) portant sur une étude faite à l'hôpital

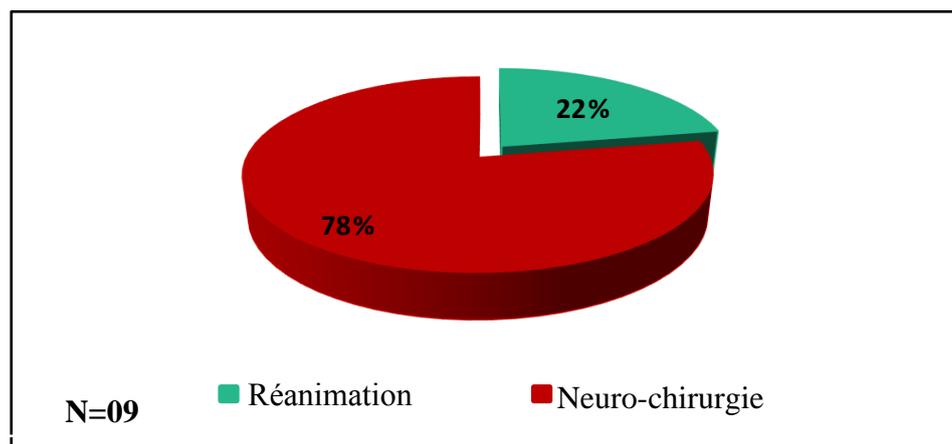
de Marrakech sur des nouveau-nés, donnent un taux de *Klebsiella pneumoniae* de 39.7%. La présence d'un cathéter ombilical et la ventilation mécanique sont les facteurs de risque associés à l'infection nosocomiale.

En ce qui concerne les Entérobactéries, particulièrement *Escherichia coli*, dont le portage rectal est asymptomatique chez 45 à 50% des femmes en âge de procréer et la contamination materno-fœtale affecte 70% des nouveau-nés. Ce qui provoque des méningites néonatales.

Les infections ORL chroniques (sinusites-otomastoidites) peuvent contaminer les méninges par Proteus, Klebsiella et différents types de *Streptococcus pyogènes* de groupe C. Les malformations ostéo-dure mériennes peuvent favoriser l'infection du LCR par les germes cutanés (Staphylocoques) (Carrière.,2008).

### III.3.3. Répartition des entérobactéries incriminées par service :

Sur la base des résultats obtenus, il apparaît que 7/9 des souches d'entérobactéries étaient incriminées dans des cas de méningites dans le service de Neurochirurgie (soit un taux de (78%), suivi par le service de Réanimation avec 02 souches (soit un taux de 22%) (Figure 25).



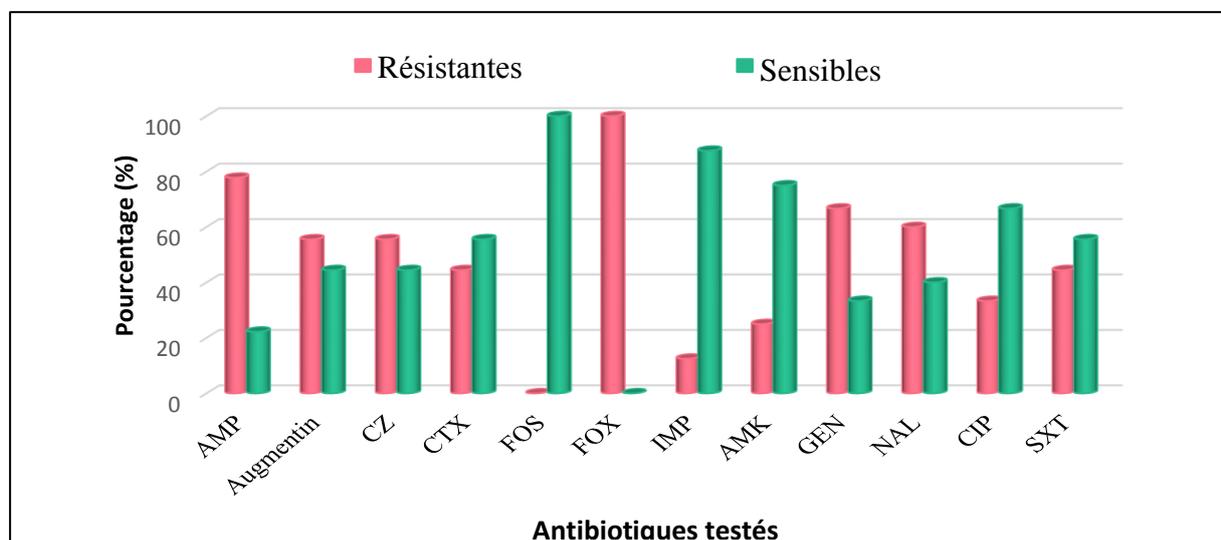
**Figure 25.** Répartition des entérobactéries par service

Notre taux est proche de celui rapporté Terkia Derdra en 2013 qui donne 67.92% de souches d'entérobactéries isolées au service de neurochirurgie du CHU de Tlemcen. Le risque infectieux en neurochirurgie est une constante préoccupation, car des séquelles neurologiques, fonctionnelles ou douloureuses peuvent en résulter (El Bouazzaoui., 2011). Le risque infectieux dépend du microorganisme et de sa survie sur une surface inerte (Meunier et al., 2005). En effet, les problèmes infectieux après neurochirurgie ne sont pas fréquents mais posent des problèmes en termes de diagnostics et de traitements ; Ils allongent la durée d'hospitalisation et sont responsables d'une morbidité importante et imposent une antibiothérapie prolongée (Pierre-Etienne et al., 2010).

Dans le cas des patients cancéreux. Les infections peuvent être causées par des bacilles à Gram négatif (ex : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*). Les microorganismes responsables de l'infection colonisant déjà le patient dans la majorité des cas, on parle alors de « pathogènes opportunistes ». En effet, la chimiothérapie provoque l'inflammation de l'ensemble des muqueuses (des gencives jusqu'à l'anus), favorisant l'entrée dans la circulation des bactéries dans le tube digestif (**National Comprehensive Cancer Network, 2011 ; Goyette, 2012**).

### III.3.4. Profil de résistance des entérobactéries :

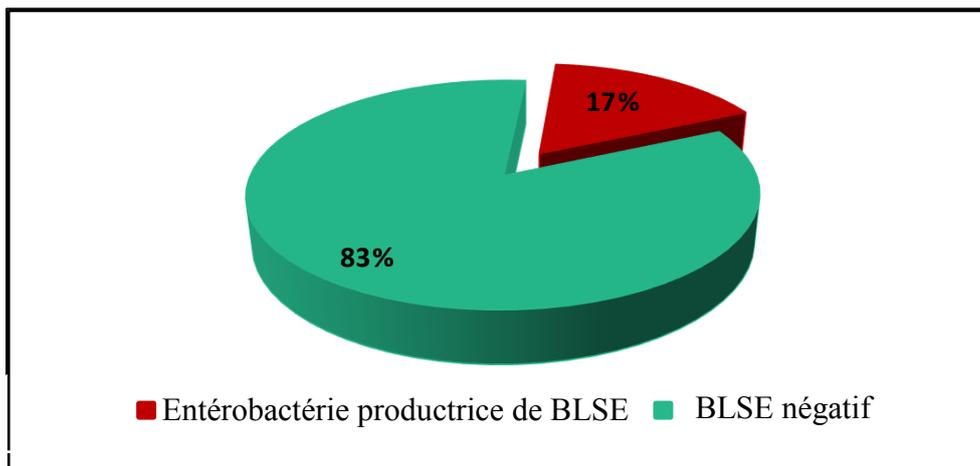
Le profil de résistance des 09 souches isolées d'entérobactéries, a montré une variabilité du comportement vis-à-vis des 12 ATB testés (**Figure 26**).



**Figure 26.** Profil de résistance des entérobactéries isolées.

Les taux moyens de résistance des souches les plus élevés ont été enregistrés pour la céfoxitine (100%), l'ampicilline (78%), la gentamicine (67%) et l'acide nalidixique (60%). Une résistance modérée a été observée pour Augmentin et la Cefazoline (56%), Bactrim et la céfotaxime (44%) et relativement faible à la ciprofloxacine (33%), l'amikacine (25%) et l'imipénème (12.5%).

Le test de synergie entre l'AMC et CTX a permis de signaler qu'une 01 souche (17%) des entérobactéries disposait d'une  $\beta$ -lactamase à spectre élargi (**Figure 27**).



**Figure 27.** Production de BLSE chez *Enterobacteriaceae*

D'une façon générale, la prescription d'un antibiotique, qu'elle soit empirique ou consécutive à des résultats bactériologiques, doit tenir compte des notions de sensibilité et de résistance des bactéries suspectées ou effectivement impliquées (**Berman et al., 2001**). Il est clair que l'usage trop fréquent d'une même classe d'antibiotique vis-à-vis des entérobactéries induit une pression de sélection aboutissant à l'émergence de résistance acquise aux antibiotiques (**Ben Abdallah et al., 2008**).

Dans la présente étude, notre constat est similaire de celui rapporté par El Mahdi Hedjala R. et Moussaoui B., (2014) qui montre un taux de résistance à l'ampicilline de 71%, une faible résistance à l'imipénème et la ciprofloxacine et à l'acide nalidixique (21%). Pour ce qui est de la résistance à la céfotaxime qui été estimée à 25%, inférieure à celle qu'on a obtenue et une résistance totale à la cefazoline.

A travers l'étude de l'antibiorésistance des bactéries, les résultats obtenus nous permettent de mettre en exergue que les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération (C3G) occupent une place importante dans les infections nosocomiales, d'une part ; Ces bactéries deviennent de plus en plus résistantes aux antibiotiques et commencent à franchir les limites de l'hôpital pour émerger dans la communauté, d'autre part. La dissémination de ces bactéries présente une menace grave qui met en cause la validité de l'arsenal antibiotique actuellement disponible. D'autant plus qu'aucune classe nouvelle d'antibiotique n'est attendue dans les prochaines années (**Mkaouar et al., 2008**). Depuis plus de 20 ans, la résistance des entérobactéries aux céphalosporines de troisième génération ne cesse de se renforcer notamment par l'acquisition de  $\beta$ -lactamase à spectre élargi (BLSE) (**Belmonte et al., 2010**).

En pratique, il est conseillé de tester au moins trois quinolones : l'acide nalidixique, la norfloxacine et la ciprofloxacine (**Cattoir., 2012**). Dans la présente étude, nous avons obtenu un taux de résistance à l'acide nalidixique de 60%, légèrement supérieur à celui obtenu par Terkia Derdra N., (2013) qui est de 47% contrairement à celui de la ciprofloxacine qui est de 33%, inférieur à celui obtenu par Terkia Derdra N., (2013) qui est de 41.66% et même nettement inférieur à celui rapporté par Trystram et *al.*, (2002) dans une étude menée en France qui varie de 89-96%.

Pour ce qui est du taux des Entérobactéries BLSE positives, obtenu dans la présente étude, qui est de 17% ; il est largement inférieur à celui obtenu par El Mahdi Hedjala R. et Moussaoui B., (2014) pour les deux études rétrospectives de 2012 et 2013(44% et 70%, respectivement) ainsi que celui de leur étude prospective de 2014 qui est 50%. A noter qu'il est plus faible que le taux national rapporté par le réseau algérien de surveillance de la résistance aux antibiotiques en 2011 qui est de 30.28% (**Rahal et al.,2011**) ; Benslimani in Rahal.,2012 (30.28%) et Adjabi et *al.*,2013 (44.11%).

La résistance des entérobactéries aux antibiotiques, en particulier aux  $\beta$ -lactamines, est retrouvée naturellement chez certaines espèces. Cette résistance est codée par des gènes chromosomiques, stables et transmissibles verticalement. Par exemple, *Klebsiella pneumoniae* est naturellement résistante aux amino-pénicillines par production d'une pénicillinase chromosomique à spectre étroit (SHV-1) exprimée de façon constitutive (**Peterson et Bonomo, 2005 ; Livemore, 2008**).

# *Conclusion*

## Conclusion

Les entérobactéries représentent l'une des principales familles de bacilles à Gram négatif responsable d'infections invasives graves. La pénétration des germes dans le LCR résulte dans la majorité des cas d'une septicémie ou d'une bactériémie. Qu'elle que soit la présence de bactéries viables dans la circulation sanguine ou dans le LCR, cela met en danger le bon fonctionnement de tous les organes. En milieu hospitalier la situation paraît préoccupante. Sans traitement antibactérien probable, la morbidité engendrée par ces infections invasives doit être accentuée.

La connaissance préalable de la gravité de la méningite bactérienne, fondée sur les données de la littérature et sur les résultats obtenus dans notre étude rétrospective, nous a conduit à nous intéresser à son diagnostic, qui doit être le plus rapide et le plus fiable possible, et à la sensibilité des entérobactéries incriminées aux antibiotiques pour déterminer une antibiothérapie, qui doit être instituée en urgence de la façon la plus adaptée possible.

Le diagnostic des bactériémies repose sur l'isolement des bactéries en cause dans les hémocultures, et celui des méningites à partir des liquides céphalorachidiens par ponction lombaire.

Les résultats obtenus durant notre étude montrent que les hémocultures ont un taux de positivité de 33.3% confirmant le diagnostic de bactériémie chez les patients qui sont hospitalisés au niveau du service de réanimation (24%).

L'étude bactériologique des hémocultures nous a permis d'isoler 92 souches d'entérobactéries avec un taux d'isolement (50%). Les espèces les plus isolées étaient *K. pneumoniae* (22.4%), *E. coli* (16.9%) et *Enterobacter cloacae* (2.96%).

Concernant les LCR, les résultats obtenus montrent que 3% des LCR reçues ont présenté une culture positive. Au niveau du Laboratoire Central du C.H.U. Frantz Fanon, de Blida, on ne fait pas une culture pour chaque LCR reçu en unité de bactériologie, c'est seulement en cas de demande par le médecin. L'étude bactériologique des LCR nous a permis d'isoler 09 souches d'entérobactéries parmi 37 souches avec un taux d'isolement (24.3%). Les espèces les plus isolées *K. pneumoniae* (33%), *E. coli* et *Enterobacter cloacae* (22%).

Des taux élevés de résistance aux principales familles d'antibiotiques ont été notés dans le cas des bactériémies et les méningites pour les carbapénèmes et l'amikacine étaient les antibiotiques les plus efficaces sur les entérobactéries. (41.2%) des entérobactéries ont été

productrices de BLSE. La mise en route en urgence d'un traitement anti-infectieux correctement ciblé (probabiliste approprié) est la seule mesure capable d'assurer la guérison ou au moins de réduire le risque de mortalité et de complications.

La multiplication des techniques invasives en neurochirurgie et en réanimation neurologique augmente le risque de la survenue des méningites surtout en postopératoire. Les dispositifs médicaux intravasculaires contribuent à l'origine de bactériémie en milieu hospitalier. D'autres études doivent s'intéresser au caractère nosocomial et communautaire des bactériémies en région de Blida.

Des protocoles doivent être développés pour standardiser les techniques chirurgicales et de soins, notamment avec l'émergence de bactéries de plus en plus résistantes aux antibiotiques.

La formation du personnel paramédical à l'hygiène de soins devient également impérative, ainsi développer une politique d'hygiène hospitalière.

Il serait intéressant de reconduire cette même étude sur une durée plus prolongée.

# *Références Bibliographiques*

# Références Bibliographiques

-A-

- **Adjabi. A ; Sissaoui. I; Benlale. Y; Amoura. K; Amiri. S; Djahmi. N ; Otmame. A ; Dekhil. M. (2013).** Bactériologie des méningites chez les patients hospitalisés à l'hôpital pédiatrique Sainte Thérèse. C.H.U Annaba, édition Société Algérienne de Pédiatrie et Société Algérienne de Microbiologie Clinique, pp :45.
- **Alam, M.M., Nishat, S.A., Wahab, A., Halim, A. (2017).** Antibiotic Résistance Pattern of Bloodstream Bacterial Isolates. Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research. 6(2):136-141.
- **Ali Zidouh. (2015).** Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques. Faculté de Médecine et de Pharmacie-Marrakech. Université CAIDI AYAD-Maroc.
- **Anago E, Ayi-Fanou L, Akpovi CD, Homkpe WB, Agassoumon- Dijkpo Tchiboz. M, Bankole HS. (2015).** Antibiotic resistance and genotype of beta-lactamase producing *Escherichia coli* in nosocomial infectious in Cotonou, Benin. Ann Clin Microbiological Antimicrobial ;14(1):5.
- **Anderson, D.J., Moehring, R.W., Sloane, R., Schmader, K.E., Weber. D.J., Fowler, V.G., Smathers, E., Sexton, D.J. (2014).** Blood stream Infections in community Hospitals in the 21<sup>st</sup> Century: A Multicenter Cohort study. PLOS ONE. 9(3):1-10.
- **Arafa N., Smati F., Scheftel JM., Meunier O. (2009).** Caractérisation phénotypique et génotypique de souches de *Klebsiella pneumoniae* Isolées A l'Hôpital Universitaire de Constantine, Algérie. Sciences & Technologie C-N)30 Déc (2009), pp. 43-49.
- **Archambaud M et Clave D. (2008).** Diagnostic bactériologique direct d'une infection. Les prélèvements, principales bactéries en cause, interprétation. Résultats : [www.medecine.ups-tlse.fr/dcem I/ bacterio/Bactériologie](http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem I/ bacterio/Bactériologie). Consulté le 8mars2020.

-B-

- **Banik, A., Bhat, S.H., Kumar, A., Palit, A., Snehaa, K.(2018).** Blood stream infections and trends of antimicrobial sensitivity patterns at Port Blair. Journal of Laboratory Physicians. 10:332-7.
- **Bauman R. W et al. (2011).** Microbiology with diseases by body system. eds 3. Pearson, USA p-928.
- **Beer R, Pfausler B, Schmutzhard E. (2009).** Management of nosocomial external ventricular drain-related ventriculo-meningitis. Neurocrit Care; 10(3):363-7.
- **Bellini. C a et Troillet. N b. (2016).** Résistance aux antibiotiques : état des lieux en Europe et en Suisse et impact pour le praticien Rev Med Suisse ;12 :1699-702.
- **Belmonte O, Drouet D, Alba J, Moiton M-P, Kuli B, Lugagne-Delpon N. (2010).** Evolution de la résistance des entérobactéries aux antibiotiques sur l'île de la Réunion : émergence des bêta-lactamase à spectre élargi. Pathol Biol ; 58(1) :18-24.

- **Benmesbah Kamilia. (2019).** Profil bactériologique et sensibilité aux antibiotiques des bactériémies. Université de Blida -1-. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Département de Biologie et Physiologie Cellulaire. Blida. Algérie.
- **Bernard.L.(2015).** Bactéries hautement Résistantes traitement ; Université François Rabilais, le CHRU de Tours : Sessions SF2H/SPILF.
- **Bidet P, Mariani-Kurkdjiana Pand Bonacorsia S. (2014).** Méningites néonatales. Francophones des laboratoires.470 :55-63.
- **Blake A. (2013).** Druti (Drug Resistance in Community Urinary Tract Infections) : résistance aux antibiotiques des infections urinaires communautaires, France, 2012. RICAI ; 2013 nov.
- **Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich Ej.** Quantitative Relationships Between Circulating Leukocytes and Infection in Patients with Acute leukemia. *Ann Intern med.*1966.1;64:328-40.
- **Bonnet. R. 2012).** Chapitre 15 :  $\beta$ -lactamines et entérobactéries. In: Courvalin. P, Leclerc. R et Bingen E, eds. AntibioGramme, 6<sup>ème</sup> ed. ESKA, Paris; pp.141-161.
- **Bouzeraa Amina et Berrihil Hadia. (2018).** Bactériologie des entérobactéries isolées au niveau du service de réanimation de l'Hopital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC).

-C-

- **Carroll, K.C., Butel, J.S., Morse, S.A. (2015).** Jawetz Melnick & Adelbergs Medical microbiology. Mc Graw-Hill Education, Edition 27,880p.
- **Cattoir, V. (2012).** Quinolones : de l'antibiogramme aux phénotypes de résistance. *Rev Francoph Lab.*445 :79-87.
- **CDC. (2016).** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Identifying Healthcare-associated infections (HAI) for NHSN Surveillance.
- **CeMIR. (2018).** Médecine intensive, réanimation, urgences et défaillances viscérales aigues-Réussir ses ECN ; Elsevier-Masson, Edition 6.656pp.
- **Chaibdraa, A., Medjellekh, M.S., Saouli, A., & Bentakouk, M.C. (2008).** Le Pseudomonas : experience du Centre des Brulés d'Annaba et Revue de la littérature. *Annals of Burns and Fire Disasters*, 21(4),210.
- **Chevallier S, Monti M, Michel P et Vollenweider P. (2008).** Ponction lombaire. *Rev Med Suisse* ; 4 :2312-8.
- **Christopher, A., Mshana, S.E., kidenya, B.R., Hokororo, A., Morona, D. (2013).** Bacteremia and resistant gram-negative pathogens among under-fives in Tanzania. *Italian journal of Pediatrics*. 39(27):1-8.
- **CMIT. (2018).** Maladies Infectieuses et Tropicales-Préparation d'ECN-Tous les items d'infectiologie. Alinéa Plus-CMIT, Edition 5,324 p. Item 154.
- **Coburn B, Morris A, Tomlinson G., & Detsky, A.S. (2012).** Does this adult patient with suspected Bacteremia require blood cultures? *Jama*,308:502-511.
- **Collège des Universités de Maladies Infectieuses et Tropicales. (2018).** E. Pilly maladies infectieuses et tropicales, 26<sup>ème</sup> éd. Alinéa Plus, Paris, 129P.
- **Collégiale des Enseignants de Bactériologie-Virologie-hygiène. (2012).** Démarche du diagnostic microbiologique d'une méningite/ méningo-encéphalite. UMVF- Université Médicale Virtuelle Francophone.

- **Connie R. Mahon, Donald C. Lehman, George Manuselis. (2011).** Text book of diagnostic microbiology, fifth edition. p: 420-423.

-D-

- **De Bels D. Korinek A-M, Bismuth R, Try tram D, Coriat P, And Puy banet L. (2002).** Empirical treatment of Adult postnews surgical Nosocomial Meningitis; Acta Neuro chirurgical,144:989-995.
- **Denis.F, Poly. M-C, Martin.C, Bingen.E, Quintin.R.(2011).**
- **Dr Jean-François Vibert. (2019).** Le liquide céphalo-rachidien. Disponible sur : (<http://umvf.cerimes.fr/media/ressWikinu/Neurophysiologie/Neurophysiologie-UPMC/2007-neurophysio-LCR-jfv.pdf>) (Consultée le 23.10.2019).
- **Duval X, Mourvillier B and Hoen B. (2015).** Méningites bactériennes communautaires de l'adulte à l'exception des méningites tuberculeuses-*Maladies infectieuses*. 12(1) :1-9.

-E-

- **E.PILLY.ECN. (2018).** ECN.PILLY : Maladies infectieuses et tropicales. Editions Alinéa Plus. Edition 26. pp.720.
- **Ebongue, C.O., Mefo'o, J.N., Dongho, E.N., Moukoko, E.E., Adiogo, D., Beyiha, G (2014).** Profil bactériologique et sensibilité aux antibiotiques des isolate d'hémoculture (2006-2011) à Douala, Cameroun. *Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie, Tome2.27-39.*
- **Eddayab Y. (2012).** Détection des bactéries multirésistantes au laboratoire de bactériologie du CHU de Limoges. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges,119p.
- **El Bouazzaoui Abderrahim. (2011).** Méningites Post-opératoires Expérience du service de réanimation chirurgicale A1. Université Sidi Ben Abdellah. Faculté de Médecine et de Pharmacie. Fès. Maroc.
- **El-din, A.A.K., Mohamed, M.A., Gad, W.H.(2010).** Prevalence of microbial pathogens in blood cultures: an etiological and histopathological study. *Journal of Taibah University for Science*. 3:23-32.
- **El-Khiyat, M. (2017).** Bactériémies Néonatales : profil bactériologique et antibiorésistance. Thèse de diplôme médicale en Biologie médicale, Université Sidi Mohamed ben Abdellah Faculté de médecine et de pharmacie de Fès. Maroc.
- **Elliot, T., Cassey, A., Lambert, P.A., Sandoe, J. (2012).** Lecture Notes: Medical Microbiology and Infection. Wiley, Edition 2.288p.
- **El-Mahdi Hedjala Rima et Moussaoui Baya. (2014).** Les méningites bactériennes au C.H.U de Blida. Aspect bactériologique et résistance aux antibiotiques. Université de Blida. Faculté de Sciences de la Nature et de la Vie. Département de Biologie et Physiologie Cellulaire.
- **Elouennass, M. Sahnoun, I., Zrara, A., Bajjou, T., Elhamzaoui, S. (2007).** Epidémiologie et profile de sensibilité des isolats d'hémocultures dans un service de réanimation (2002-2005) *Médecine et maladies infectieuses*. 38 :18-24.

- **Eshetu, S., Biteur, A., Getacheur, T., Abera D., Gizaw, S. (2018).** Multi-drug Résistance Profile of Bacteria Isolated from Blood Stream Infection at Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *EC Microbiology* 14(3):119-126.

-F-

- **F.M.R. Maoulainine, N.S. Elidrissi, G. Chkil, F. Abba, N. soraa, L. Chabaa, M. Amine, A. Aboussad. (2014).** Epidémiologie de l'infection nosocomiale bactérienne dans un service de réanimation-néonatale marocain. *Arch Pediatric* (21), 938-943.
- **Fauchère, L. et Avril, J. (2002).** Microbiologie générale et médicale. Edition ellipses paris. P141-319. In. Thèse : [LAZOUL KH.]
- **Fauchère. J-L, Avril. J-L. (2002).** Bactériologie générale et médicale, 2<sup>ème</sup> édition : Ellipses, P : 141-144 et 141-158.
- **Fonkoua et al. (2001).** Les méningites d'étiologie bactérienne à Yaoundé (Cameroun) en 1999-2000.
- **Fouquet, M., Morange, V., and Bruyère, F. (2012).** [Five years follow-up of infections with extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae]. *Prag. En Urol.J. Association Française. Urologie. Société Française. Urologie.*22,17-21.
- **Fournier S. (2014).** Maîtrise des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe) en France : nouvelles recommandations du Haut Conseil de la Santé publique Q1. *Journal des Anti-infectieux*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.antinf.2014.03.003>.
- **Freney. J ; Girardo. P ; Freydiere.A; Renaud.F.(2007).** Les entérobactéries : Elsevier SAS.

-G-

- **Gagnaire. J, Verhoeven. P, Denis.C, Grattard. F, Carricajo. A, Pozzetto. B, Berthelot.P. (2015).** Prise en charge des bactéries multirésistantes aux antibiotiques dans les établissements de santé ; feuillets de Biologie/N°322.
- **Garnier F. et Mainardi J.L. (2016).** Bactériemies et Endocardites. In: Denis, F., Poly, M.C., Martin, C., Cattoir, V. (2016). *Bactériologie Médicale: Techniques Usuelles*. Elsevier Masson, Edition 3.543p:123-138.
- **German GJ, Gilmoun M, Tipples G, Adan HJ, Almohri H, Bullard J, Dingle T, Farrell D, Girouard G, Haldane D, Hoang L, Levett PN, Melano R, Minion J, Needle R, Patel SN, Rennie R, Reyes RC, Longtin J, Mulvey MR. (2018).** Enoncé canadien définissant la multi-résistante et l'ultra-résistante chez les souches d'entérobactéries, d'*Acinetobacter spp.* Et de *Pseudomonas aeruginosa* pour les laboratoires médicaux. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* ;44(1) :32-7.
- **Goyette, M. (2012).** La neutropénie fébrile. *Le Médecin du Québec*, volume 47, numéro 10.
- **Grosjean J ; Archambaud M ; Clavé D ; Pasquier C. (2009).** Bactériologie et virologie pratique, édition de Boeck université s, a p129.

-H-

- **Haouachi Racha., (2018).** Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries à gram négatif productrices de Béta-lactamase à spectre étendu ou élargi au niveau du C.H.U-BEN BADIS Constantine. Département de Biologie Appliquée. Université Frères Mentouri Constantine 1.
- **Haouchine. D; Azzam. A; Amrane. K; Hamidi. A; Hannoslim S; Hellal. S ; Chergou. M. (2013).** Résultats d'ECB DU LCR Durant 10 ans au CHU de Tizi-Ouzou (Laboratoire de Microbiologie-Parasitologie CHU de Tizi-Ouzou), édition Société Algérienne de Pédiatrie et Société Algérienne de Microbiologie Clinique, pp :53-54.
- **Hart., Shears P. (1997).** Atlas de poche de microbiologie. Ed. Flammarion.
- **Haute Autorité de Santé (HAS). (2016).** "Evaluation de la recherche du méningocoque (*Neisseria meningitidis*) et du pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) par amplification génique dans le diagnostic des méningites". Edition HAS, [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr), mai-2016.
- **HPCi. (2016).** Sondage vésical. Hygiène prévention et Control de l'infection sur <https://www.hpci.ch/prevention/recommandations/contenu/sondage-V%C3%A9sical>. Consulté 13/04/2020.
- **INCA (Institut national du Cancer). 2019.** PLAN CANCER. « Accélérons les progrès Face aux cancers ». Disponible sur le site : <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/M/metastase.pdf>. [Consulté le 06/06/2020].

-J-

- **J.P. Carrière. (2018).** Item 96: Méningites infectieuses et Méningoencéphalites chez l'enfant (et chez l'adulte\*). Version 2008. ([Carrière.jp@chu-toulouse.fr](mailto:Carrière.jp@chu-toulouse.fr)).
- **Jhajhria, A., Yadav, A.K., Parihar, G., Gupta, P.S. (2018).** Bacteriological profile and antimicrobial susceptibility of blood culture in a tertiary care hospital Ajmer. *International Journal of Medical and Health Research*. 4(6):7-11.
- **Joly, B & Reynaud, A. (2007).** Entérobactéries : systématique et méthodes de diagnostic. Edition Techniques et Documentation. Paris. P 3-182.
- **Joly, B. & Reynaud, A. (2007).** Entérobactéries : systématique et méthodes de diagnostic. Edition Techniques et Documentation. In. Thèse : [LABID, A.].

-K-

- **Kara Ö, Zarakolu P, Aşçıoğlu S, Etgül S, Uz B, Büyükaşık Y. (2015).** epidemiology and emerging resistance in bacterial blood stream Dis Lond ; 47:686-93.
- **Khayar, Y. (2011).** Comportement des entérobactéries isolées des urines vis-à-vis de l'amoxicilline-acide clavulanique, l'imipénème et l'Ertapénème [thèse]. Rabat : Université Mohammed V de Rabat.
- **Klossek J.M. (2009).** Recherche et prise en charge de la porte d'entrée ORL des méningites aiguës bactériennes communautaires. Médecine et maladies infectieuses.39,554-559.
- **Kone Koumba D. (2010).** Fréquence d'isolement des Klebsiella au laboratoire de bactériologie CVD du CHU GABRIEL TOURE de 2002 à 2007. Faculté de Medecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie. République de Mali.

- **Korinek AM. (1992).** Prévention des méningites après craniotomie en chirurgie réglée. *Ann. Fr. Anesthésie. Réanimation*,11 :711-715.

-L-

- **Labid, A. (2015).** Etude fréquentielle des bactéries responsables des infections septicémiques chez les enfants dans la Région d'Annaba [En ligne]. Thèse de doctorat en microbiologie : Annaba : Université Badji Mokhtar.170P. format PDF. [Consulté le 01/05/2020]. Disponible sur : <http://biblio.univ-annaba.dz/wp-content/uploads.pdf>
- **Lachhab, Z., Frikh, M., Maleb, A., Kasouati, J., Doghmi, N., Ben Lahlou, Y., Belefquih, B., Lemnouer, A., Elouennass, M. (2017).** Bacteraemia in Intensive Care Unit: Clinical, Bacteriological, and Prognostic Prospective Study. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. (9).
- **Larousse Médicale. (2006).** <https://www.Larousse.fr/archives/medical>. Consulté le 13/04/2020.
- **Larru, B., Gong, W., Vendetti, N., Sullivan, K.V., Localio, R., Zaoutis, T.E., Gerber, J.S. (2016).** Blood str Infections in Hospitalized Children: Epidemiology and Antimicrobial Susceptibilities. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 35(5): 507-510.
- **Laupland, KB. (2013).** Incidence of blood stream infection a review of population-based studies. *Clinical Microbiology and Infection*. 19(6):492-500.
- **Leclercq A, Charlier-Woerther C, Kayal S. (2017).** Listeria. *Biologie médicale*.12(4):1-11.
- **Lemort M. L, Neuville S., Medus M., Gueudet P., Saada M., Aumâitre H., Lecaillon E. (2006).** Evolution comparée de la sensibilité de souches d'Escherichia coli isolées d'infections urinaires de patients consultant aux urgences et de patients hospitalisés en 2002 et 2004 à l'hôpital de Perpignan. *Pathologie Biologie*. 54 : 427-430.
- **Lepelletier D, Batardb. E, Bethelotc P, Zahard. J-R, Lucete. J-C, Fournierf. S, Jarlierf. V, Grandbastien. B. (2015).** Maitrise de la diffusion des entérobactéries productrices de carbapénémases : épidémiologie, stratégies de prévention et enjeu. *Rev Med Interne* .
- **Livmore, D.M. (2008).** Defining an extended-spectrum  $\beta$ -lactamase. *Clinical Microbiology and Infection*. 14:3-10.
- **Logan S and Mac Mahon. (2008).** Viral meningitis. *NCBI*.336,36-40.
- **Louzi, L., Doblali, T., Sbiti, M., L'kassmi, H. (2016).** Microbiological and resistance Patterns of Blood Cultures Clinical Isolates at Moulay Ismail Military Hospital of Meknes, Morocco. A Four-Year Period Retrospective Study: 2011-2014. *JSM Microbiology*.4 (1):1030.

-M-

- **Mahrane, S. et Tali Maamar, H. (2018).** Profils de sensibilité et de résistance des bactéries isolées d'hémocultures. In : Réseau Algérien de Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques (AARN), 18<sup>ème</sup> Rapport d'évaluation Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques, Edition 2018.
- **Maiden MC, Ibarz-Pavon AB, Urwin R, Gray SJ, Andrew NJ, Clarke SC . (2008).** Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. *NCBI.197(5):737-743.*
- **Makki, A. (2007).** Septicémie et choc septique. Mémoire onligne. Université libanaise-Métrise en science de laboratoire.
- **Mariani-kurkdjian P, Bonacorsi S and Bingen E. (2016).** Diagnostic bactériologique et suivi biologique des méningites bactériennes. *Bactériologie médicale.* Chapitre 14. P141-147.
- **Martinez, RM. Et Wolk, DM. (2016).** Blood stream infections. *Microbiology Spectrum.4(4).*
- **MC Bean M., M., & Rajamani, S. (2001).** Increasing rates of hospitalization due to septicemia in the US elderly population, 1986-1997. *The Journal of infectious diseases, 183 (4),596-603.*
- **Mckay, R. et Bamford, C. (2015).** Community- versus health care-acquired blood stream infections at Groote Schnur Hospital, Cape Town, South Africa. *South African Medical Journal. 105 (5): 363-369.*
- **Meunier O, Hernandez C, Piroird. M, Heilig R, Steinbach D, Freyd A. (2005).** Prélèvements bactériologiques des surfaces importantes de l'étape d'enrichissement et du choix des milieux de cultures. *Ann Biol Chin ; 63(5) :481-6.*
- **Mkaouar D, Mahyoubi F, Mezghounj S, Znagen A, Kteri S, Hammami A. (2008).** Etude de la résistance des entérobactéries aux céphalosporines de troisième génération dans les hôpitaux de Sfax. Tunisie (1999-2005). *Médecine et maladies infectieuses. 38.293-298.*
- **Mortaji Adnane. (2019).** Ecologie bactérienne en réanimation et profil de résistance aux antibiotiques. Université CAIDI AYYAD. Faculté de Médecine et de pharmacie. Marrakech. Maroc.
- **MSD MANUEL. (2020).**  
<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/resourcespages/editionalboard>. Consulté le 07/08/2020.

-N-

- **National Comprehensive Cancer Network. NCCN. (2011). Guidelines-Version 2.** Prevention and treatment of Cancer-Related Infections. Site Internet [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/fguidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/fguidelines.asp)
- **Nouri Manel et Ziadi Chibane Fatma. (2015).** Etude bactériologique et résistance aux antibiotiques de *Klebsiella pneumoniae*. Université des Frères Mentouri Constantine. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Département de Biologie-Animale.

-O-

- **Opinta, J.A. et Newman, M.J. (2017).** Prevalence of antimicrobial resistant pathogens from blood cultures: results from a laboratory based nationwide surveillance in Ghana. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 6(64) :4-9.
- **Organisation mondiale de la santé (OMS). (2017).** Rapport A70/13 du Secrétariat de l'OMS : Améliorer la prévention, le diagnostic et la gestion clinique de la sepsie.

-P-

- **Paterson DL. (2006).** Resistance in gram-Negative bacteria: Enterobacteriaceae. *American Journal of infection control*. Jun;119 (6 Suppl1): S20-8. [Pub Med] [Google Scholar]
- **Paterson, D.L., Bonomo, R.A. (2005).** Extended-spectrum beta-lactamase: a clinical update: *Clin.Microbiol.Rev.*18,657-686.
- **Patil, A.A. et Dalal, P.J. (2016).** Bacterial Profile and resistance Pattern of bacterial isolates from blood culture-A five-year study in Tertiary care Teaching. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*. 3(6): 563-567.
- **Paul M. Maggio. (2018).** MD, MBA, Stanford University Medical Center.
- Philippon, A. (1979). Problèmes posés par les Hémocultures. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 9(9) :496-502.
- **Pierre- Etienne le blanc, Gaille Cheisson, Laurent Martin, Bernard Vigué. (2010).** Infections postopératoires en neurochirurgie. Département d'Anesthésie Réanimation. CHU de Bicêtre .78 rue du Général Leclerc. 94275 Le Kremlin Bicêtre Cedex.
- **Pilly, E. et Collège des universitaires des maladies infectieuses et tropicales (France). (2012).** ECN.Pilly : maladies infectieuses et tropicales : préparation ECN, tous les items d'infectiologie, dossiers cliniques, lecture critique d'articles. Vivactis plus, Edition 23. 607p.Item 104.
- **Pilly, E.C.N. et CMIT. (2020).** E. Pilly : Maladies infectieuses et tropicales. Editions Alinéa, Plus. Edition 27. Pp.720.
- **Pilly.E.C.N. et CMIT. (2016).** E. Pilly : Maladies infectieuses et tropicales. Editions Alinéa. Plus. Edition 25. pp.976.
- **Pottecher, V. Balabaud-Pichon. (1999).** Méningites nosocomiales de l'adulte ; Ann. Fr. Anesthésie. Réanimation ; IX :5.5x-66.

-R-

- **Rahal K, Benslimane A, Talimaamar. H, Missoum. M.F, Kechich.K, Bounar.S, Ammari. H. (2014).** Standardisation de l'antibiogramme à l'échelle nationale (médecine humaine et vétérinaire), 7<sup>ème</sup> édition.
- **Rahal K, Benslimani A, Talimaamar. H, Missoum. M.F, Kechich.K. K, Bounar.S. S, Ammari (2011).** Standardisation de l'antibiogramme à l'échelle nationale (médecine humaine et vétérinaire), 6<sup>ème</sup> édition.

- **Référentiel Officiel du Collège National des Enseignants d'Anesthésie et de Réanimation (CNEAR). (2015).**
- **Revest M and Michelet C. (2009).** Recherche de facteurs favorisant la survenue de méningites bactériennes communautaires (nouveau-né exclu). *Médecine et maladies infectieuses*. 39,562-571.
- **Rhattas. R. (2013).** Méningites nosocomiales post-craniotomie édition rissalaty, Université casa. Ma, pp :35-42.
- **Robina. F, Gibolda. L, Bonnetta. R, 2012.** Résistances naturelles et acquises aux bêta-lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne ? Revue Francophone des Laboratoires- Septembre-Octobre 2012-N°445 : Elsevier-Masson SAS.
- **Rolland Angèle. (2015).** Epidémiologie bactérienne des Infections en Neurochirurgie au C.H.U. de Toulouse0 2010-2014 : Traitement probabiliste des méningites à entérobactéries, et rôle de la biologie moléculaire dans le diagnostic des infections à Staphylocoques (PCR Xpert MRSA/SA SSII). Université Toulouse III Paul Sabatier. Faculté des Sciences Pharmaceutiques.
- **Ryan, K.J., Ray, C.G., Sherris, J.C. (2004).** Sherris medical microbiology: an introduction to infectious diseases. Large Basic Science, Mc Grow-Hill, Edition 4, 979p.

-S-

- **Saidi M and Boukerche SM. (2013).** Anatomie des méninges. E.H.U d'Oran. Service d'anatomie humaine.
- **SAMAKE S.B. (2008).** Infections nosocomiales en milieu de réanimation du CHU Gabriel TOURE, profil épidémiologique, clinique et bactériologique, Thèse Med. N°08-M-207, Bamako (Mali), 53p.
- **SANOGO O.S. (2006).** Infections nosocomiales en milieu de réanimation du CHU Gabriel TOURE, profil épidémiologique, clinique et bactériologique, Thèse Med. N°07-M-179, Bamako (Mali), 54p.
- **Serrazin J.L, Bonneville Fand Martin-Blondel G. (2012).** Infections cérébrales. Radiologie Diagnostique et interventionnelle.93,503-520.
- **Simkhada, P., Shiva Raj, K.C., Lamichhane, S., Subedi, S., Shrestha T.U. (2016).** Bacteriological Profile and Antibiotic Susceptibility Pattern of Blood Culture Isolated from Patients Visiting Tertiary Care Hospital in Kathmandu, Nepal. *Global Journal of Medical Research: Microbiology and Pathology*. 16(1):25-31.
- **Simpson, S.Q. (2016).** New Sepsis criteria A change we should not make. *Chest*. 149 (5):1117-1118.
- **Six A, Joubrel C, Tazi A and Poyart C. (2014).** Infections materno-fœtales à *Streptococcus agalactiae*. *Presse Med*.43(6) :706-714.
- **Société Française de Microbiologie-SFM. (2018).** Rémie : Référentiel en microbiologie médicale. Edition 6, 965p.2 volumes.
- **Souna Djahida. (2010).** Etude de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries au C.H.U de Sidi Bel Abbes. Mémoire de magister.
- **Soussy C-J. (2007).** Résistance bactérienne aux antibiotiques. Monographie en urologie. P :21-46.

- Stephene JI et Peacock Je., 1993.

-T-

- **T. Maldiney, D. Bonnot, N. Anzala, S. Albac, D. Labrousse, D. Croisier, P. Chavanet. (2019).** C.H.U. Dijon Bourgogne, Dijon, France. Etude in vitro de l'impact de l'ajout de daptomyeine sur l'activité des bêta-lactamines et de la rifampicine sur les principaux germes responsables de méningites bactériennes chez l'adulte. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.04.234>.
- **Terkia Derdra Nadia. (2013).** Etude de la sensibilité aux antibiotiques des entérobactéries isolées dans le service de Neurochirurgie du C.H.U Tlemcen. Université ABOUBEKR BELKAID Tlemcen.
- **Tortora, G. J., Funke, B.R., Case, C.L. (2015).** Microbiology: An Introduction Pearson Education, édition 12,960p.
- **Trystram, D., Chardon, H., Péan, Y., Delarbre, J.M., Costa, Y., Maugat, S. (2013).** Réseau européen de surveillance de la résistance aux antibiotiques (EARS-NET) : résultats 2001-2010 pour la France et place en Europe. J Péd Puéncutt. 26 :73-78.

-V-

- **V. de Lastours, et B. Fantin. (2010) :** Résistance aux fluoroquinolones en 2010 : quel impact pour la prescription en réanimation ? Elsevier Masson. France.
- **Vallès, J, Leon, C, Alvarez-Lerma, F. (1997).** Nosocomial Bacteremia in critically ill patients: multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. Clinical Infectious Disease. 24:387-95.
- **Van der Velden WJFM, Herbers AHE, Netea MG, Blijlevens NMA.** Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: introducing the paradigm febrile mucositis. Br J Haematol. 2014.1;167:441-52.
- **Vasudeva, N., Nirwan, P.S., Shrivastava, P. (2016).** Bloodstream infection and antimicrobial sensitivity patterns in a tertiary care hospital of India. Therapeutic Advances in Infectious Disease.3 (5):119-127.
- **Vora.S et Auckenthaler. R. (2009).** Que signifie "bétalactamases à spectre élargi" en pratique ? : Revue Médicale Suisse 2009 ;5 : 1991-4.

-W-

- **Willey, J.M., Sherwood, L., Prescott, L.M., Woolverton, C.J. (2008).** Prescott Harley, and Klein's Microbiology. Mc Graw-Hill Higher Education, édition 7, 1088p.
- **Willey. J-M, Sherwood. L-M, Woolverton. C-j. (2011):** Prescott's Microbiology, 8e Edition, p 446.

-Z-

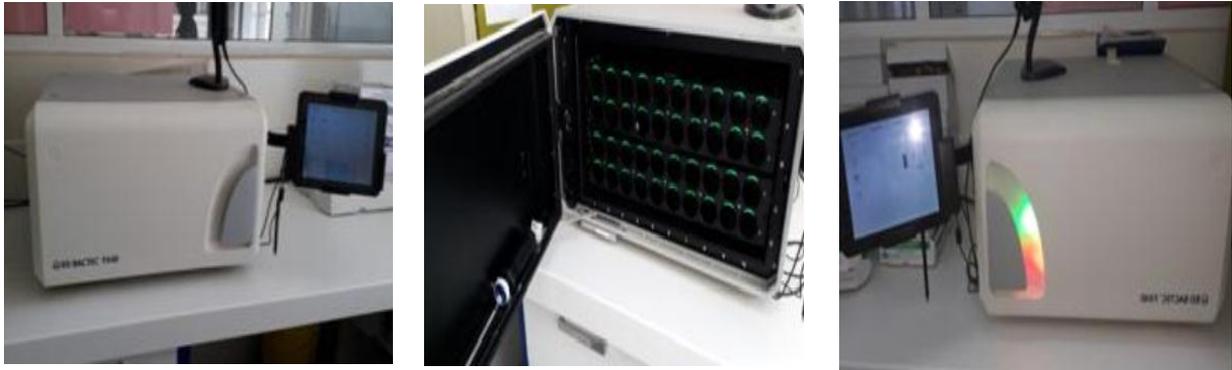
- **Zheng, S., Cao, S., Xu, H., Feng, D., Wan, L., Wang, G., Xiao, X. (2018).** Risk factors, outcomes and genotypes of carbapenem-non susceptible *klebsiella pneumoniae*

bloodstream infection: a three-year retrospective study in a large tertiary hospital in Northern China. *Infectious Diseases*. 0(0): 1-9.

# *Annexes*

✓ **Annexe I. Matériels non biologiques**

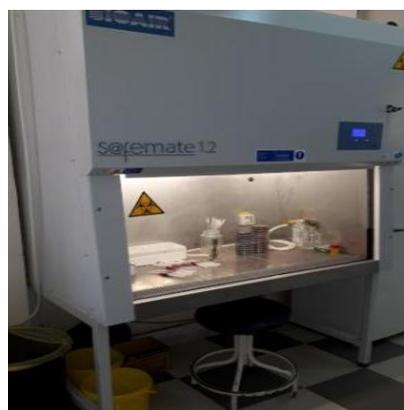
**1. Appareils**



**Figure 1.** Bactec (automate d'incubation et de surveillance des hémocultures)



**Figure 2.** Etuve d'incubation des flacons d'hémoculture (37°C)



**Figure 3.** Poste de sécurité microbologique classe II

**Tableau I. Matériels non biologiques**

Appareillages	Outils de laboratoire	Milieux de cultures solides	Autres produits
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ordinateur de laboratoire munis d'API WEB.</li> <li>• Etuve pour sécher les géloses.</li> <li>• Autoclave.</li> <li>• Bain Marie.</li> <li>• Densitomètre.</li> <li>• Microscope optique.</li> <li>• Four Pasteur.</li> <li>• Réfrigérateur du laboratoire.</li> <li>• Etuve d'incubation 37°C.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jarre à bougie.</li> <li>• Micropipette.</li> <li>• Pied à coulisse.</li> <li>• Pipette Pasteur.</li> <li>• Tubes à essais stérile.</li> <li>• Portoir</li> <li>• Lame, nageotte et lamelle.</li> <li>• Tubes secs.</li> <li>• Pince métallique.</li> <li>• Ecouvillons.</li> <li>• Coton/ gaze.</li> <li>• Seringues Stériles.</li> <li>• Poire.</li> <li>• Bec Benzen.</li> <li>• Bocal et eau de javel.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gélose au sang frais et au sang cuit.</li> <li>• Gélose Mc conkey.</li> <li>• Gélose Haektoen.</li> <li>• Gélose au Pourpre de bromocrésol (BCP).</li> <li>• Gélose Muller Hinton (MH).</li> <li>• Gélose Muller Hinton additionnée de sang (MHF).</li> <li>• Gélose nutritive.</li> <li>• Gélose nutritive additionnée de tellurite de potassium.</li> <li>• Gélose à l'esculine.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcool à 70%.</li> <li>• Huile de vaseline.</li> <li>• Huile à immersion.</li> <li>• Eau oxygénée.</li> <li>• Eau physiologique.</li> <li>• Solution aqueuse à 1% de chlorhydrate de dimethylparaphenyl ene diamine, disque vierge.</li> <li>• Plasma humain.</li> <li>• Disques d'antibiotiques (6 mm de diamètre) contenant l'ATB à des concentrations déterminées.</li> </ul> <p><b>Réactifs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactif de Voges Proskauer (VPI, VPII).</li> <li>• Réactif de Kovacs.</li> <li>• Réactif de James.</li> <li>• Réactif de Grisse. (Nitrate I et Nitrate II).</li> </ul> <p><b>Colorants</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Violet de Gentian.</li> <li>• Lugol.</li> <li>• Fuchine.</li> <li>• bleue de méthylène.</li> </ul> <p><b>Les kits</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kit d'agglutination de <i>S. aureus</i>.</li> <li>• Kit d'agglutination de <i>Streptococcus pneumoniae</i>.</li> <li>• Kit de groupage de <i>Streptococcus</i>.</li> </ul>

## ❖ Milieux d'hémoculture

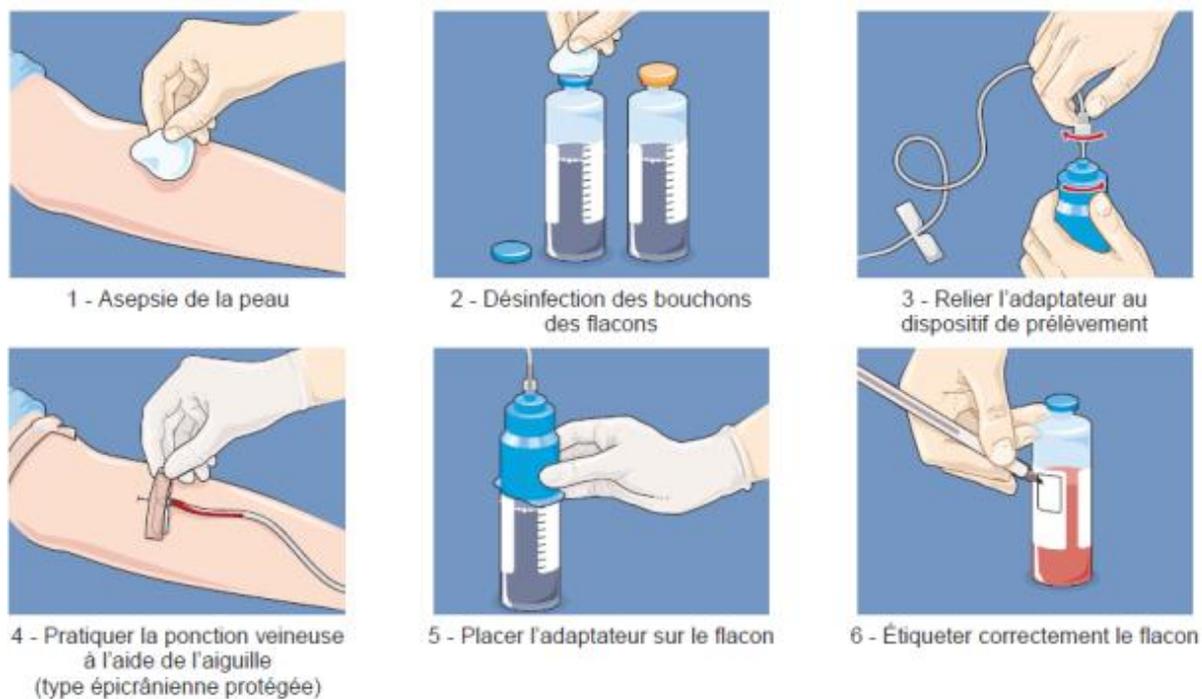


**Figure 4.** a. Flacon du Bactec, b. Flacon du Bactec avec du sang du patient, c. Flacon à surveillance manuelle des adultes, d. Flacon à surveillance manuelle des enfants

Les flacons monophasiques contiennent un bouillon d'hémoculture, pour les flacons du bactec le fond contient un détecteur de CO<sub>2</sub>, et des billes de résine.



### Annexe III. Procédure de prélèvement.



**Figure 5.** Procédure de prélèvement direct des flacons d'hémocultures (**Garnier et Mainardi, 2016**).