

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université de Constantine 3

Faculté de Médecine

Département de pharmacie



*Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme de
Docteur en pharmacie*

Intitulé du mémoire :

*Les bactéries hautement résistantes émergentes
isolées au CHU Constantine*

Encadré par :

Dr. Benkhemissa M

Réalisé par :

Bouhafs Khawla

Mameri Rahma

Teiar Radja

L'année : 2018 / 2019

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

➤ Introduction	2
➤ La partie bibliographique.....	4
Chapitre I : Les BHRe	6
I. Généralités et définitions :.....	6
II. Classification :.....	6
III. Les caractères bactériologiques :.....	7
III.1 Pour les entérobactéries :.....	7
III.1.1 Les caractères morphologiques :.....	7
III.1.2 Les caractères cultureux :	7
III.1.3 Les caractères biochimiques :.....	8
III.1.4 Les caractères antigéniques :	8
III.2 Pour les entérocoques :.....	9
III.2.1 Les caractères morphologiques :.....	9
III.2.2 Les caractères cultureux :	9
III.2.3 Les caractères biochimiques :.....	9
III.2.4 Les caractères antigéniques :	9
IV. Le pouvoir pathogène :	10
V. L'épidémiologie des BHRe	11
V.1 Les ERG:	11
V.1.1 Dans le monde:.....	11
V.1.1.1 Aux Etats Unis:.....	11
V.1.1.2 En Turquie:.....	12

V.1.1.3	En Europe:.....	12
V.1.1.4	En Algerie:	15
V.2	Les EPC:	16
V.2.1	<i>KPC</i> :	18
V.2.2	NDM:.....	19
V.2.3	OXA :	19
VI.	Conduite à tenir :	20
VI.1	Pour les EPC :	21
VI.2	Pour les ERV :.....	21
VI.2.1	Mesures techniques :	22
VI.2.2	Mesures organisationnelles :.....	22
VI.2.3	Mesures administratives :	23
VI.3	Le rôle du laboratoire de microbiologie pour la détection des BHRe :.....	23
VI.4	Les stratégies recommandées par le haut conseil de santé :	24
	Chapitre II : Les antibiotiques	26
I.	Définition des antibiotiques :.....	26
II.	Classification :.....	26
II.1	La nature chimique :.....	26
II.2	Le spectre antibactérien :	26
II.3	Les modalités d'action :	26
II.4	Le site d'action : Il est spécifique à chacun.....	27
II.4.1	Les antibiotiques agissent sur la paroi :.....	27
II.4.1.1	Les bétalactamines:.....	27
II.4.1.1.1	Les pénicillines :	27
II.4.1.1.2	Les céphalosporines	27
II.4.1.1.3	Les monobactames :.....	28
II.4.1.1.4	Les carbapénèmes :	28
II.4.1.2	Glycopeptides :	30

II.4.1.3 Fosfomycine :	32
II.4.2 Les antibiotiques inhibent la synthèse protéique :	32
II.4.2.1 Les aminosides :	32
II.4.2.2 Les tétracyclines :	32
II.4.2.3 Les phénicolés :	32
II.4.2.4 Les macrolides :	32
II.4.3 Les antibiotiques agissent sur les acides nucléiques :	32
II.4.3.1 Les sulfamides :	32
II.4.3.2 Les fluoroquinolones :	33
II.4.3.3 Les nitroimidazolés :	33
II.4.3.4 Rifamycine :	33
II.4.4 Les antibiotiques agissants sur la membrane :	33
II.4.4.1 Les polymyxines :	33
Chapitre III : La résistance bactérienne aux antibiotiques :	35
I .Définition de la résistance aux antibiotiques :	35
II .Types de résistance :	35
II.1 La résistance naturelle :	35
II.2 La résistance acquise :	35
III. Les mécanismes génétiques de la résistance aux antibiotiques :	36
III.1 La résistance chromosomique :	36
III.2 Résistance extra-chromosomique «évolution horizontale» :	36
IV. Les mécanismes biochimiques de la résistance aux antibiotiques :	37
IV.1 Inactivation enzymatique :	37
IV.2 La modification de la cible de l'antibiotique :	37
IV.3 Diminution de la perméabilité :	38
IV.4 Excrétion de l'antibiotique par un mécanisme d'efflux :	38
V. Bêta lactamases :	38
V.1 Généralités sur les bêta-lactamases chez les entérobactéries :	38

V.2	Classification des bêta lactamase :	39
V.3	Les bêta-lactamases à spectre étendu (ESBL ou BLSE) :	39
V.4	Carbapénèmases:	39
V.4.1	Carbapénèmes :	39
V.4.2	Mécanisme de la résistance aux carbapénèmes :	40
VI.	La résistance aux glycopeptides :	42
VI.1	Généralités sur les entérocoques résistants aux glycopeptides :	42
VI.2	Mécanismes de résistance aux glycopeptides :	43
	➤ Partie pratique :	
	Chapitre I : Matériel et méthodes.....	47
I.	Cadre d'études :	47
II.	Matériel et méthodes :	47
II.1	Matériel :	47
II.2	Méthodes :	47
II.2.1	Modalités de collecte des données :	47
II.2.2	Méthodologie microbiologique :	47
II.2.2.1	Prélèvements :	47
II.2.2.2	Diagnostic microbiologique :	49
a.	Examen macroscopique :	49
b.	Examen microscopique :	49
c.	La mise en culture et isolement :	50
d.	L'identification :	50
e.	L'antibiogramme :	54
	Chapitre II : Résultats.....	61
I.	Le taux d'isolement des BHRe :	61
II.	Les données épidémiologiques :	62
II.1	Répartition des BHRe selon le sexe :	62

II.1.1	Les entérocoques résistants à la vancomycine :.....	62
II.1.2	Les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes :.....	63
II.2	Répartition des BHRe selon le service d'hospitalisation :.....	64
II.2.1	Répartition des ERV selon le service d'hospitalisation :	64
II.2.2	Répartition des EPC selon les services d'hospitalisation :	66
II.3	Répartition des BHRe selon la nature du prélèvement :.....	68
II.3.1	Répartition des ERV selon la nature du prélèvement :	68
II.3.2	Répartition des EPC selon la nature du prélèvement :.....	70
II.4	Répartition des BHRe selon la fréquence d'isolement par mois :	72
II.4.1	Répartition des ERV selon la fréquence d'isolement par mois :	72
II.4.1	Répartition des EPC selon la fréquence d'isolement par mois :.....	74
III.	Données microbiologiques :	76
III.1	Répartition des BHRe selon l'espèce :.....	76
III.1.1	Répartition des ERV selon l'espèce :	76
III.1.2	Répartition des EPC selon l'espèce :.....	77
III.2	La co-résistance aux antibiotiques :	79
III.2.1	La co-résistance des ERV aux antibiotiques :	76
III.2.2	La co-résistance des EPC aux antibiotiques :	81
III.2.3	Le niveau de résistance des EPC aux carbapénèmes :	83
 Chapitre III : Discussion		
I.	Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes :.....	86
II.	Les entérocoques résistants à la vancomycine :.....	90
➤	Conclusion :.....	94
➤	Références bibliographiques :.....	96
➤	Annexes :.....	109

Résumé :

Les Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe) sont des bactéries commensales du tube digestif et résistantes à de nombreux antibiotiques avec des mécanismes de résistance transférables entre bactéries. Les BHRe correspondent aux Entérobactéries Productrices de Carbapénèmases (EPC) et à *Enterococcus faecium* Résistant aux Glycopeptides (ERG).

La maîtrise de la diffusion des BHRe est un véritable enjeu de santé publique, à l'heure où ces résistances ne cessent de s'étendre dans le monde.

Au cours de notre étude rétrospective et prospective qui s'étale du 1er janvier 2018 au 30 avril 2019, le taux d'isolement des BHRe était de 3%, avec un pourcentage de 1,96% pour les EPC et 17,14% pour les ERV. Pour cette étude, on a utilisé le gros et le petit matériel de service de microbiologie comme les étuves, le microscope optique, ainsi que les pipettes Pasteur, les lames et les lamelles, les becs Bunsen, les milieux de culture et d'isolement, l'automate Walkaway... etc. L'isolement, l'identification de ces germes ont été réalisés selon les méthodes conventionnelles de bactériologie; par des techniques classiques et par automates Walkaway, et l'antibiogramme selon les recommandations de CLSI.

Salmonella Heidelberg était l'espèce la plus isolée (40,47%) due à l'épidémie qui sévit au niveau de service de nurserie, suivie par *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, et *Providencia stuartii* pour les EPC. Dans l'ensemble des ERV l'*Enterococcus faecium* était l'espèce majoritairement isolée.

Ces BHRe ont été isolées à partir de différents types de prélèvements, essentiellement des selles (40,47 %), des urines pour les EPC et des urines (42,37 %), des hémocultures pour les ERV. Concernant les services d'hospitalisation, ces BHRe ont été retrouvés principalement dans les services de nurserie (48,80 %), de réanimation médicale et pédiatrie pour les EPC, et dans le centre des brûlés (44,44 %), nurserie, pédiatrie pour les ERV. Une attention importante accordée à l'hygiène et une rationalisation de l'emploi des antibiotiques sont des facteurs favorisant une meilleure maîtrise des infections par ces germes.

Nos recommandations : L'application des mesures de prévention et la mise en place d'un programme pour la maîtrise de diffusion des BHRe peuvent diminuer le taux de transmission de ces germes.

Mots clés : CHUC, BHRe (EPC, ERV), résistance bactérienne aux antibiotiques, épidémiologie des BHRe, prévention.

Abstract:

Highly Resistant Bacteria Emerging to Antibiotics (HRBEA) are commensal bacteria of the digestive tract and they resist to many antibiotics with transferable mechanisms between bacteria. The HRBEA are the *Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae* (CRE) and *Enterococcus faecium* Resistant to glycopeptids (ERG).

The control of the HRBEA's diffusion is a serious public health issue, actually these resistances are spreading continuously all over the world.

In our retrospective and prospective study, which starts from January 1, 2018 to April 30, 2019, the HRBEA isolation rate was 3%, with a percentage of 1,96 % for CRE and 17,14% for VRE. For this study, we have used large and small scale microbiology service equipment such as ovens, optical microscope, as well as pastors pipettes, blades and strips, benzene beaks, culture and isolation media, the Walkaway automation,...etc. The isolation, the identification of these germs were carried out according to the conventional methods of bacteriology, by classical techniques and by Walkaway automation, and the antibiogram according to the CLSI recommendations.

Salmonella Heidelberg was the most isolated species (40.47%) caused by the epidemic that cracks down in the nursery service, followed by *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, and *Providencia stuartii* for the CRE. In all VRE, the *Enterococcus faecium* was the major isolated sort.

These HRBEA were isolated from different types of samples, mainly stool (40.47%), urine for CRE and urine (42.37%), blood cultures for VRE. Regarding hospitalization services, these HRBEA were found mainly in nursery services (48.80%), medical resuscitation and pediatrics for CRE, and in the center of burns (44.44%), nursery, and pediatrics for VRE.

An important attention given to the hygiene and a rationalization of the antibiotics utilization are factors that promote a better control of the infections due to these germs.

Our recommendations: the application of preventive measures and the establishment of a special program to control the HRBEA's diffusion can reduce the rate of these germs transmission.

Keywords: CHUC, HRBEA, (CRE, VRE), Antibiotics bacteria resistance, prevention, HRBEA epidemiology.

الملخص :

البكتيريا المقاومة بشدة للمضادات الحيوية الناشئة (BHRe) هي بكتيريا متعاقبة للجهاز الهضمي ومقاومة للعديد من المضادات الحيوية مع آليات المقاومة القابلة للنقل بين البكتيريا. BHRe تتوافق مع الكرابينات المنتجة للفيروسات المعوية (EPC) والبكتيريا المعوية المقاومة للجليكوببتيدات (ERG).

إن إنتان انتشار BHRe يمثل مشكلة حقيقية للصحة العامة، في وقت تنتشر فيه هذه المقاومة في جميع أنحاء العالم. في دراستنا بأثر رجعي والمستقبلي، والتي تمتد من 1 يناير 2018 إلى 30 أبريل 2019، كان معدل عزل 3 BHRe %، مع نسبة 1.96 % ل EPC و 17.14 % ل VRE. في هذه الدراسة، استخدمنا معدات خدمة علم الأحياء المجهرية الكبيرة والصغيرة مثل الأفران والمجهر الضوئي وكذلك ماصات باستور والشرايح والصفائح وفوهات بنسن ووسائط الثقافة والعزلة، The Walkaway PLC ... إلخ تم إجراء عزل وتحديد هذه الجراثيم وفقًا للطرق التقليدية لعلم الجراثيم؛ عن طريق التقنيات التقليدية ووحدات تحكم Walkaway، والمضادات الحيوية وفقًا لتوصيات CLSI. كان السالمونيلا هايديبرغ أكثر أنواع العزلة (40.47%) بسبب نوبات الوباء على مستوى الحضانة، تليها كلبيلا الرئوية، Enterobacter cloacae، و Providencia stuartii ل EPC. في جميع VREs كان المعوية البرازية من الأنواع المعزولة في الغالب.

تم عزل هذه BHRe من أنواع مختلفة من العينات، وخاصة البراز (40.47%)، والبول ل EPC والبول (42.37%)، والتفافات الدم ل VRE. فيما يتعلق بخدمات الاستشفاء، تم العثور على هذه BHRe بشكل رئيسي في خدمات الحضانة (48.80%)، والإنعاش الطبي وطب الأطفال ل EPC، وفي وسط الحروق (44.44%)، الحضانة، طب الأطفال ل VRE. هناك اهتمام مهم للنظافة وترشيد استخدام المضادات الحيوية، وهي عوامل تفضي إلى تحسين السيطرة على العدوى بواسطة هذه الجراثيم.

توصياتنا: إن تطبيق التدابير الوقائية ووضع برنامج لمكافحة انتشار BHR يمكن أن يقلل من معدل انتقال هذه الجراثيم. الكلمات المفتاحية: CHUC، EPC، BHRe، ERV، مقاومة المضادات الحيوية البكتيرية، وبائيات BHRe، الوقاية.