

Augmentation de la résistance aux antibiotiques des Entérobactéries isolées à l'Institut National d'Hygiène de Lomé de 2010 à 2017

Increase in antibiotic resistance of Enterobacteriaceae isolated at the National Institute of Hygiene of Lomé from 2010 to 2017

Fortune Djimabi Salah¹, Adodo Yao Sadjil^{1,2,&}, Koffi Akolly¹, Bawimodom Bidjada¹, Koffi Somenou Awoussi¹, Afi Mawunya Abaya¹, Amélé Amouzou-Glikpa¹, Abla Kutoati¹, Lionel Amegan¹, Kpatcha Karoue Palanga¹, Pauline K Yanogo², Marianne Laurent Kouawo², Joseph Otshudiandjeka², Bernard Sawadogo², Fadima Diallo-Ouedraogo², Yao Layibo¹, Akouda Patassi³, Wembo Afiwa Halatoko¹, Jacques Simporé⁴, Bayaki Saka⁵

¹Laboratoire de bactériologie, Institut National d'Hygiène (INH), Lomé, Togo, ²Burkina Field Epidemiology and Laboratory Training Program, Université Joseph Ki-Zerbo, Ouagadougou, Burkina Faso, ³Service des Maladies Infectieuses du Centre Hospitalier Universitaire Sylvanus Olympio, Lomé, Togo, ⁴Laboratoire de Biologie Moléculaire et de Génétique (LaBioGene), Centre de Recherche Biomoléculaire Pietro Annigoni (CERBA), Département de Biochimie-Microbiologie, Université Joseph Ki-Zerbo, Ouagadougou, Burkina Faso, ⁵Faculté des sciences de la santé, Université de Lomé, Togo

Résumé

Introduction: La résistance des Entérobactéries aux antibiotiques est un problème d'importance croissante en pratique médicale. L'objectif de cette étude était de déterminer le profil de résistance aux antibiotiques des Entérobactéries isolées à l'institut national d'hygiène (INH) de Lomé et d'analyser son évolution dans le temps. **Méthodes:** Il s'agissait d'une analyse rétrospective, sur une période de huit ans (2010-2017), portant sur l'ensemble des souches d'Entérobactéries isolées des prélèvements pathologiques analysés au laboratoire de bactériologie de l'INH. **Résultats:** Au total, 5910 Entérobactéries ont été isolées majoritairement des urines (59,59%), avec une prédominance d'Escherichia coli (63,93%) suivie de Klebsiella spp (22,86%). Entre 2010 et 2017, le taux de résistance des souches d'Escherichia coli a augmenté significativement de 18,69% à 39,26% ($p < 0,0001$) à la Cefotaxime ; de 1,68% à 40,22% à la Ceftriaxone ($p < 0,0001$) et de 42,37% à 63,23% ($p < 0,0001$) à la Ciprofloxacine. La résistance des souches de Klebsiella spp à la Cefotaxime a augmenté significativement de 25,26% à 42,54% ($p < 0,0001$) et celle à la Ceftriaxone de 2,17% à 41,79% ($p < 0,0001$) respectivement de 2010 à 2017. **Conclusion:** L'augmentation de la résistance des Entérobactéries aux antibiotiques et surtout l'évolution des résistances aux Céphalosporines de 3^e Génération et aux Fluoroquinolones est un phénomène réel. Ceci exposera à des difficultés de prise en charge thérapeutique et nécessite la mise en place des dispositions idoines.

KEYWORDS: Résistance aux antibiotiques, Enterobacteriaceae, Surveillance, Togo

&CORRESPONDING AUTHOR

Dr Adodo Yao Sadjil, Laboratoire de bactériologie, Institut National d'Hygiène (INH), Lomé, Togo, adodosadjil@yahoo.fr

RECEIVED
04/09/2020

ACCEPTED
27/07/2021

PUBLISHED
13/08/2021

LINK

www.afenet-journal.net/content/series/4/3/3/full/

© Fortune Djimabi Salah et al. Journal of Interventional Epidemiology and Public Health [Internet]. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution International 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

CITATION

Fortune Djimabi Salah et al. Augmentation de la résistance aux antibiotiques des Entérobactéries isolées à l'Institut National d'Hygiène de Lomé de 2010 à 2017. J Interval Epidemiol Public Health. 2021 August; Suppl 3: 3

DOI:

<https://doi.org/10.37432/jieph.suppl.2021.4.3.03.3>

English Abstract

Background: Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae is a growing problem in medical practice. The objective of this study was to determine the antibiotic resistance profile of Enterobacteriaceae isolated at the National Institute of Hygiene (INH) of Lomé and to analyse its evolution over time. **Method:** This was a retrospective analysis, over a period of eight years (2010-2017), of all strains of Enterobacteriaceae isolated from pathological samples analysed in the bacteriology laboratory of the INH. **Results:** A total of 5910 Enterobacteriaceae were isolated mainly from urine (59.59%), with a predominance of Escherichia coli (63.93%) followed by Klebsiella spp (22.86%). Between 2010 and 2017, the resistance rate of Escherichia coli strains increased significantly from 18.69% to 39.26% ($p < 0.0001$) to Ceftazidime; from 1.68% to 40.22% to Ceftriaxone ($p < 0.0001$) and from 42.37% to 63.23% ($p < 0.0001$) to Ciprofloxacin. Resistance of Klebsiella spp strains to Ceftazidime increased significantly from 25.26% to 42.54% ($p < 0.0001$) and to Ceftriaxone from 2.17% to 41.79% ($p < 0.0001$) respectively from 2010 to 2017. **Conclusion:** The increase in antibiotic resistance in Enterobacteriaceae and especially the evolution of resistance to 3rd generation cephalosporins and fluoroquinolones is a real phenomenon. This will lead to difficulties in therapeutic management and requires the implementation of appropriate measures.

Key words: Antibiotic resistance, Enterobacteriaceae, Surveillance, Togo

Introduction

La résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, la sécurité alimentaire et le développement. Le traitement devient plus difficile, parfois voire impossible du fait de la perte d'efficacité des antibiotiques pour un nombre croissant d'infections [1]. L'émergence et la propagation de la résistance aux antibiotiques exposent à un risque accru d'échec thérapeutique. Elles entraînent une prolongation des durées d'hospitalisations, une augmentation du coût des traitements, une morbi-mortalité élevée compromettant la lutte contre les maladies infectieuses [1,2]. Le parlement européen a mis en garde contre le développement et la propagation de la Résistance aux antimicrobiens (RAM) associées à un coût économique cumulé considérable d'ici 2050, principalement dans les pays en développement [3,4]. En février 2017, l'OMS a publié sa première liste «d'agents pathogènes prioritaires» résistants aux antibiotiques, comportant les Entérobactéries résistantes aux Céphalosporines de 3e génération (C3G) et aux Carbapénèmes incluant les souches d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella pneumoniae* [5].

Le défi majeur pour l'Afrique est l'absence ou la faible disponibilité de données sur la RAM. En Afrique de l'Ouest, la faible capacité des laboratoires, des infrastructures et de la gestion des données empêche une surveillance efficace de la RAM. Par conséquent, il existe peu d'informations sur l'ampleur de l'antibiorésistance chez l'homme, les animaux et l'environnement [3]. Au Togo, le processus de lutte contre la RAM a été initié avec un plan d'action national en phase de validation avec différentes stratégies de lutte adoptées comme le renforcement de la communication autour de la RAM, l'intégration des données dans les systèmes de surveillance épidémiologiques existants, le renforcement des capacités de réalisation des tests de sensibilité aux antimicrobiens et le contrôle qualité des antimicrobiens de l'approvisionnement à leur utilisation.

La présente étude contribuera à pallier le déficit de données sur la situation de la résistance des bactéries aux antibiotiques au Togo et à la mise en place d'un système national de surveillance de la RAM.

L'objectif de notre étude était d'analyser la tendance dans le temps du profil de résistance aux antibiotiques des Entérobactéries isolées à l'INH de Lomé de 2010 à 2017.

Méthodes

Cadre de l'étude

L'Institut National d'Hygiène (INH) du Togo, situé dans la région sanitaire Lomé-commune dans la capitale togolaise, a servi de cadre pour cette étude. L'INH est le laboratoire national de référence pour les maladies à potentiel épidémique. Ses activités portent sur les analyses de biologie médicale, la surveillance épidémiologique, le contrôle qualité de l'eau et des aliments et la délivrance des carnets internationaux de vaccination. Le Laboratoire de bactériologie médicale effectue les examens cyto bactériologiques sur divers produits pathologiques (urines, prélèvements vaginaux, spermes, curetages urétraux, selles ou suppurations diverses), de l'identification des germes à la réalisation de l'antibiogramme. Les échantillons analysés proviennent aussi bien des patients ambulatoires que des patients hospitalisés de la ville de Lomé essentiellement. Les données des comptes rendus des résultats sont stockées dans un logiciel central de gestion informatique à l'INH.

Type et période

Il s'agissait d'une analyse secondaire portant sur la base des données des résultats des antibiogrammes réalisés au laboratoire de bactériologie de l'INH de Lomé. Les données collectées ont concerné la période de janvier 2010 à décembre 2017.

Population d'étude et échantillonnage

Un échantillonnage exhaustif de tous les comptes rendus des antibiogrammes effectués entre janvier 2010 à décembre 2017 a été réalisé. L'étude a pris en compte l'ensemble des souches d'Entérobactéries isolées des échantillons biologiques, reçus de janvier 2010 à décembre 2017 pour examen cyto bactériologique au laboratoire de bactériologie de l'INH, et pour lesquelles un résultat d'antibiogramme était disponible. Les comptes rendus pour lesquels les données manquantes n'ont

pas pu être complétées n'ont pas été inclus dans l'étude. Le diagramme de flux est présenté sur la figure 1

Identification des souches et test de sensibilité aux antibiotiques

Les souches bactériennes ont été isolées à partir des produits biologiques suivants : urines, prélèvements vaginaux (PV) ; prélèvements des voies génitales mâles (PVG), culots urinaires, liquides d'épanchement, pus, prélèvements des voies aériennes et selles.

Les méthodes standards de microbiologie ont permis l'isolement et la purification des souches sur les milieux usuels de culture tels que Mac-Conkey ou l'Eosine bleu de méthylène (EMB) [6,7].

Les souches ont été identifiées par la galerie API 20E (Biomérieux, Marcy-L'Etoile, France) qui est une méthode standardisée permettant l'identification biochimique d'une souche bactérienne à partir d'une colonie pure isolée.

Le test de sensibilité aux antibiotiques a été réalisé selon la méthode de diffusion sur milieu gélose Mueller-Hinton (MH) de Kirby-Bauer [8]. La sensibilité aux antibiotiques a été déterminée par la méthode des disques suivant les recommandations du Comité d'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie / European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (CA-SFM / EUCAST). La mesure du diamètre des zones d'inhibition autour de chaque disque a été faite après 24 h d'incubation à 37 °C et comparée aux standards du référentiel CA-SFM/EUCAST pour déterminer les phénotypes sensibles (S), intermédiaires (I) et résistants (R). Ce référentiel est mis à jour chaque année et donc les critères de catégorisation SIR sont révisés annuellement selon les nouvelles directives [9-12].

Les antibiotiques suivants ont été testés : Amoxicilline (AMX) 20 µg, Amoxicilline + acide clavulanique (AMC) 20/10 µg, Ceftriaxone (CRO) 30 µg, Ceftazidime (CAZ) 10 µg, Céfotaxime (CTX) 5 µg, Aztréonam (ATM) 30 µg, Imipénème (IMP) 10 µg, Amikacine (AN) 30 µg, Gentamicine (G) 10 µg, Acide Nalidixique (NA) 30 µg, Norfloxacine (NOR) 10 µg, Ciprofloxacine (CIP) 5 µg,

Triméthoprim/sulfaméthoxazole (SXT) 1,25/23,75 µg et Fosfomycine (FOS) 200 µg.

Définition des catégorisations SIR

Trois catégories cliniques ont été retenues pour l'interprétation des tests de sensibilité in vitro : sensible (S), résistant (R) et intermédiaire (I).

Les souches sensibles (S) sont celles pour lesquelles la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'antibiotique testé est inférieure ou égale à la concentration critique basse (c), ce qui équivaut à un diamètre supérieur ou égal au diamètre critique D. La probabilité de succès thérapeutique sur ces souches est forte à posologie standard.

Les souches résistantes (R) sont celles pour lesquelles la CMI de l'antibiotique testé est supérieure à la concentration critique haute C, correspondant à un diamètre inférieur au diamètre critique D. La probabilité d'échec thérapeutique sur ces souches est forte quels que soient le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée.

Les souches intermédiaires (I) sont celles pour lesquelles la CMI de l'antibiotique testé et le diamètre correspondant sont compris entre les deux concentrations critiques et les deux diamètres critiques. La probabilité de succès de l'antibiotique sur ces souches est imprévisible. C'est une zone tampon qui tient compte des incertitudes techniques et biologiques.

Les concentrations critiques (c et C) correspondant aux diamètres critiques (d et D) sont fixées et mises à jour annuellement pour chaque antibiotique par le comité d'antibiogramme de la société française de microbiologie [9-12].

Collecte des données

La base de données des antibiogrammes a été extraite en format Excel du logiciel de gestion informatique de l'INH. Les données collectées ont concerné les résultats des antibiogrammes réalisés sur des Entérobactéries isolées pendant la période de collecte.

Les variables pris en compte étaient l'année d'isolement, la nature du produit biologique, le germe isolé et le résultat du test de sensibilité

(catégorisation SIR) vis-à-vis des principaux antibiotiques.

Traitement des données et analyse statistique

Pour l'établissement des taux de résistance des différentes espèces bactériennes, les résultats « intermédiaire » ont été inclus dans la catégorie « résistant ». Les données manquantes ont été complétées à partir des registres de laboratoire, des formulaires d'enregistrement des résultats de l'antibiogramme et des rapports d'activités annuelles. Les données incohérentes ont été supprimées.

L'analyse descriptive des données a été réalisée avec Excel et le logiciel Epi Info version 7.1.3.3. Les proportions des souches isolées et les prévalences de résistance par espèce bactérienne aux différents antibiotiques ont été calculées par année. La comparaison des proportions a été faite par le test d'homogénéité de chi carré et les variations temporelles des proportions de résistance par le test chi carré de tendance de Mantel-Haenszel. Le test exact de Fischer a été utilisé pour les valeurs de $n < 5$. Le seuil de significativité a été fixé à 5 % ($p < 0,05$).

Considérations éthiques

L'INH a donné son accord (N°571/2019/MSHP/CAB/SG/DGAS/DPML/INH) pour l'utilisation des données. Le protocole de l'étude a été validé par les encadreurs de Burkina Field Epidemiology and Laboratory Training Program (BFELTP). Les dispositions nécessaires ont été prises pour protéger les données touchant à la confidentialité des clients et des prescripteurs.

Résultats

Caractéristiques des souches bactériennes

De janvier 2010 à décembre 2017, un total de 5910 espèces d'Entérobactéries ont été isolées au laboratoire de bactériologie de l'INH. Elles représentaient 52,52% de l'ensemble des souches bactériennes isolées (11253 souches isolées de janvier 2010 à décembre 2017). *Escherichia coli* ($n = 3778$; 63,93 %) était l'espèce la plus fréquemment isolée suivie de *Klebsiella spp* ($n = 1351$; 22,86

%) [Tableau 1](#). Les souches isolées provenaient majoritairement des urines ($n = 3522$; 59,59 %) et des prélèvements vaginaux PV ($n = 1681$; 28,44 %) [Tableau 2](#).

Résistance des souches d'Entérobactéries aux antibiotiques

La résistance acquise à l'Amoxicilline était de 93,19 % pour l'ensemble des souches d'Entérobactéries. Entre 2010 et 2017, une baisse non significative de cette résistance de 100 % à 94 % ($p = 0,73$) a été enregistrée. En présence de l'acide clavulanique, cette résistance baissait à 65,04 % des souches.

Pour les C3G, un taux de résistance globale de 31 % aux souches d'Entérobactéries a été enregistré. Le taux de résistance à la Ceftazidime, a augmenté de 18,53 % en 2010 à près de 39 % en 2017 ($p < 0,0001$). La résistance à la Ceftriaxone a émergé en 2011 (3,14 %) et a atteint 39,54 % en 2017 ($p < 0,0001$).

Le taux de résistance des Entérobactéries aux Quinolones/Fluoroquinolones a évolué de manière croissante entre 2010 et 2017. Pour l'Acide Nalidixique, la résistance a augmenté de 54,20 % en 2010 à 74,58 % en 2017 ($p < 0,0001$). La résistance à la Ciprofloxacine a évolué de 37,94 % en 2010 à 59,85 % en 2017 ($p < 0,0001$). Le taux de résistance des souches d'Entérobactéries à l'Imipénème était de 1,47 % ; celui de la Fosfomycine était de 4,76 %. Parmi les Aminosides, la résistance à l'Amikacine était 1,27 % contrairement à la Gentamycine qui s'élevait de 33,35 %. [Tableau 3](#).

Le profil de résistance des souches d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella spp* pour tous les antibiotiques testés est représenté dans le tableau 4.

Evolution de la résistance aux antibiotiques chez *Escherichia coli*

Le taux global de résistance des souches d'*Escherichia coli* était de 28 % et 29 % respectivement pour la Ceftazidime et la Ceftriaxone. Entre 2010 et 2017, les taux de résistance vis-à-vis de ces molécules ont significativement augmenté. De 18,69 % en 2010, le taux de résistance à la Ceftazidime a atteint 39,26 % en 2017 (p pour tendance $< 0,0001$) ; et pour la Ceftriaxone, le taux de résistance a significativement augmenté de 1,68 % à 40,22 % entre 2010 et 2017 (p pour tendance $< 0,0001$). Le taux de résistance

global à l'Acide nalidixique et à la Ciprofloxacine était respectivement de 68,87 % et 48,86 %. On a noté une augmentation significativement linéaire des taux de résistance ; de 58 % à 79,74 % à l'Acide nalidixique (p pour tendance < 0,0001) et de 42,37 % à 63,23 % à la Ciprofloxacine (p pour tendance < 0,0001) entre 2010 et 2017 respectivement (Figure 2).

Evolution de la résistance aux antibiotiques chez *Klebsiella spp*

Les souches de *Klebsiella spp* ont montré un taux global de résistance de près de 41 % pour la Ceftazidime et la Ceftriaxone. De 25,26 % en 2010, la résistance à la Ceftazidime a atteint 42,54 % en 2017 (p pour tendance < 0,0001) avec un pic de 59,91 % en 2014. Pour la Ceftriaxone, elle a significativement augmenté de 2,17 % en 2010 à 41,79 % en 2017 (p pour tendance = 0,0035) avec un pic de 48,05 % en 2013. Vis-à-vis des quinolones, le taux global de résistance à l'Acide nalidixique et à la Ciprofloxacine étaient respectivement de 55,75 % et 43,42 %. On a noté une augmentation significativement linéaire des taux de résistance entre 2010 et 2017 ; de 48 % à 63 % pour l'Acide nalidixique (p pour tendance = 0,0009) et de 30 % à 54 % pour la Ciprofloxacine (p pour tendance < 0,0001) (Figure 3).

Discussion

Notre étude a montré que les souches d'Entérobactéries représentaient la majorité des souches bactériennes isolées au laboratoire de bactériologie de l'INH de Lomé, de janvier 2010 à décembre 2017. *Escherichia coli* était l'espèce bactérienne la plus fréquemment isolée, essentiellement responsable d'infections urinaires suivies de *Klebsiella spp*. La même observation a été également faite dans une collecte antérieure de 1377 souches entre 2009 et 2011 à Lomé par Toudji *et al.*; au Cameroun dans une collecte de 4497 Entérobactéries faite par Ebongue *et al.* entre 2005 et 2012 et au Maroc par El Bouamri *et al.* [13-15]. Des espèces couramment rencontrées dans les infections comme *Citrobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia* et *Shigella* ont également été isolées en faible proportion comme retrouvé dans d'autres études [16,17].

Dans notre étude, la proportion des isolats résistants était élevée vis-à-vis de l'Amoxicilline (93,19 %) et de l'Amoxicilline-acide clavulanique (65,04 %). Des valeurs plus élevées ont été rapportées par Toudji *et al.* en 2017 avec des taux de 100 % pour l'Amoxicilline et 87,76 % pour l'Amoxicilline-acide clavulanique [13]. Des taux similaires de résistance à l'Amoxicilline étaient retrouvés au Cameroun par Gonsu Kanga *et al.* en 2014 (93,2 %) et Ebongue *et al.* en 2015 (93 %); ainsi qu'au Madagascar par Rakotovo-Ravahatra *et al.* (94,1 %) [14,18,19]. Ces résultats révèlent que la résistance à l'Amoxicilline est répandue. De ce fait, les pénicillines ne devraient plus être utilisées en antibiothérapie probabiliste de première intention surtout dans les infections urinaires et génitales dans lesquelles les Entérobactéries sont fréquemment incriminées.

Pour l'ensemble des Entérobactéries, et spécialement pour *Escherichia coli* et *Klebsiella spp*, les taux de résistance aux C3G étaient à la hausse au cours des 8 années de l'étude. En effet, 30 % des souches d'*Escherichia coli* et 42 % des souches de *Klebsiella spp* avaient montré un phénotype de résistance aux C3G. Le taux de résistance d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella spp* à la Ceftazidime et à la Ceftriaxone était en augmentation depuis 2013. L'absence de système de surveillance n'a pas permis de déceler ce fléau à temps et de prendre des dispositions idoines. L'augmentation de la résistance de ces bactéries aux C3G avait été aussi observée au Cameroun avec 44 % de phénotype C3G-résistant et une augmentation de 30 % à 50 % entre 2005 et 2012 pour la Ceftazidime et la Céfotaxime [14]. A Kigali, de 2009 à 2011, une augmentation du taux de résistance des souches de *Klebsiella spp* à la Ceftazidime et à la Ceftriaxone, de 58 % à 81 % et 52 % à 82 % respectivement a été rapportée [20]. Egalement au Maroc, le taux de résistance des souches d'*Escherichia coli* aux C3G a progressivement augmenté, passant de 6,5 % en 2007 à 9,2 % en 2010 [17]. Les souches de *Klebsiella spp* ont montré un taux de résistance plus élevé, le même constat a été fait au Maroc et au Nigeria [17,21]. Selon le rapport de la surveillance européenne de la résistance bactérienne aux antibiotiques, la proportion de souches d'*Escherichia coli* résistantes aux C3G est restée stable de 2002 à 2005 (environ 2 %) puis a atteint 8,6 % en 2010 et celle de *Klebsiella pneumoniae* a augmenté de 4,9 % à 19,3 % entre 2005 et 2010 [22]. Cette hausse des taux de résistance de ces souches aux C3G pourrait être

expliquée par leur large utilisation comme antibiotiques de premier recours en antibiothérapies probabilistes au Togo. A cela s'ajoute un accès non réglementé et des prises volontaires d'antibiotiques [23]. En Espagne, aucune évolution des résistances aux C3G n'a été retrouvée à l'analyse des données de la surveillance du programme SMART, probablement dû à une meilleure monitoring des prescriptions des bêta-lactamines dans un contexte de surveillance de la résistance [24].

L'Imipénème et l'Amikacine avaient de faibles taux de résistance (1,47 % et 1,27 % respectivement) sur les souches d'Entérobactéries. Cette tendance a aussi été retrouvée au Cameroun, au Nigeria, au Maroc, en Espagne [14,17,21,24]. Cependant, au Rwanda, une faible hausse des taux de résistance à l'Imipénème de 2 % pour *Escherichia coli* et de 6 % pour *Klebsiella spp* a été notée [20]. Des taux de résistance des souches d'*Escherichia coli* plus élevés de 23,53 % pour l'Amikacine et 28,76 % pour l'Imipénème ont été enregistrés en Chine [16]. Dans l'étude de Hashemi *et al.* en Iran en 2013, il a été observé un taux de résistance des souches communautaires d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella spp* de 19,7 % et 16,7 % respectivement pour l'Amikacine. Cette même étude rapportait des taux de résistance des souches communautaires d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella spp* de 4,2 % et 6,7 % respectivement pour l'Imipénème [25].

Notre étude a également noté des taux de résistance élevés de l'ensemble des Entérobactéries aux quinolones (Acide Nalidixique et Ciprofloxacine) avec une progression dans le temps. Au Maroc, les données de surveillance rendent plutôt compte d'une certaine stabilité des taux de résistance aux Fluoroquinolones à partir de 2008 bien qu'une augmentation progressive ait été enregistrée de 1999 à 2007 [17]. Une progression du taux de résistance à la Ciprofloxacine a été également rapportée au Cameroun et en Espagne [14, 23]. En France, le taux de résistance des souches d'*Escherichia coli* à la Ciprofloxacine est passé respectivement de 9 % à 16 % entre 2002 et 2010 et de 7 % à 21,9 % pour *Klebsiella pneumoniae* entre 2005 et 2010 [22].

Les taux de résistance des souches d'Entérobactéries isolées à l'INH étaient plus élevés à la Ceftriaxone, à la Gentamicine et à la Ciprofloxacine, parce que ce sont les molécules les plus prescrites à Lomé, souvent abusivement, aussi bien en milieu

hospitalier que communautaire [23]. Ce niveau de résistance élevé est dû à l'acquisition de mécanismes de résistance aux antibiotiques. Des lacunes en termes de capacité de diagnostic des laboratoires (entraînant des traitements présomptifs mal adaptés), d'accès aux soins de santé appropriés favorise l'émergence et la diffusion de la résistance [2,26].

Cette étude s'est limitée aux données d'un seul laboratoire de bactériologie qui n'est pas représentatif de tout le pays, ceci ne permet donc pas d'extrapoler les résultats à l'ensemble du pays. La réalisation d'étude plus étendue impliquant tous les laboratoires de bactériologie du Togo et la mise en place d'un système de surveillance de la résistance aux antibiotiques et des infections associées aux soins sont nécessaires.

Conclusion

Les taux de résistance des souches d'Entérobactéries (surtout *Escherichia coli* et *Klebsiella spp*) isolées à Lomé aux Céphalosporines de 3e Génération et aux Fluoroquinolones ont significativement augmenté entre 2010 et 2017. Ce phénomène expose à des difficultés de prise en charge thérapeutique.

Il s'avère donc impératif, de mettre en place un système de surveillance de la résistance aux antibiotiques pour contrôler le phénomène.

Etat des connaissances actuelle sur le sujet

- La résistance aux antibiotiques, une réalité partout dans le monde, constitue l'un des problèmes les plus importants des antibiothérapies compromettant la lutte contre les maladies infectieuses.
- La région africaine et le Togo particulièrement manquent d'informations sur l'ampleur de l'antibio-résistance du fait de la faible disponibilité de données empêchant une surveillance efficace de la RAM.

Contribution de notre étude à la connaissance

- Cette étude a permis de documenter une augmentation significative des taux de résistance des souches d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella spp* aux C3G et aux Fluoroquinolones, permettant de mettre à jour les protocoles de traitements probabilistes.
- Elle fournit en outre des données de base pouvant orienter d'autres études d'envergure nationale et à mettre en place un système national de surveillance de la RAM au Togo.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Contributions des auteurs

FDS, AYS et KA ont participé à la conception de l'étude, à la collecte, à l'analyse et l'interprétation des données et à la rédaction du manuscrit. FDS, BB, KSW, AMA, AAG, AK, LA et KKP ont procédé à l'analyse au laboratoire des échantillons. KY, MLK, JO, BS et FDO ont corrigé le protocole d'étude et révisé le manuscrit. BS, AWH, AP ont contribué à la finalisation du manuscrit. BS et JS ont participé à la revue critique du manuscrit pour son contenu intellectuel. Tous les co-auteurs ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

Remerciements

Nous remercions les autorités sanitaires du Togo, la Direction de l'INH, la coordination BFELTP, AFENET, CDC Atlanta et toute personne ayant contribué à la réussite de ce travail.

Tableaux et figures

Tableau 1: Répartition des souches d'Entérobactéries isolées, à l'INH de Lomé, de 2010 à 2017

Tableau 2: Répartition des souches d'Entérobactéries isolées en fonction des produits pathologiques analysés à l'INH, 2010-2017

Tableau 3: Résistance des souches d'Entérobactéries isolées à l'INH de Lomé, aux principaux antibiotiques de 2010 à 2017

Tableau 4: Résistance des souches d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella spp* aux Bêtalactamines, Aminocyclitolones, Quinolones, Fluoroquinolones, Sulfamides et à la Fosfomycine, INH, Lomé, 2010-2017

Figure 1: Diagramme de flux de l'échantillonnage

Figure 2: Evolution des taux de résistance d'*Escherichia coli* aux Céphalosporines de 3ème génération et aux Quinolones et Fluoroquinolones, à l'INH de Lomé de 2010 à 2017

Figure 3: Evolution des taux de résistance de *Klebsiella spp* aux céphalosporines de 3ème génération et aux quinolones et fluoroquinolones à l'INH de Lomé, de 2010 à 2017

Références

1. WHO. [Résistance aux antimicrobiens](#). WHO. 2018 Cité le 27 Déc. 2019. [Google Scholar](#)
2. Ouedraogo AS, Pierre JH, Banuls AL, Ouedraogo R, Godreuil S. Émergence et diffusion de la résistance aux antibiotiques en Afrique de l'Ouest?: facteurs favorisants et évaluation de la menace Emergence and spread of antibiotic resistance in West Africa?: contributing factors and threat assessment. *Med Sante Trop*. 2017; 27:147-54. [Google Scholar](#)
3. WAHO. [Bulletin d'Informations Epidémiologique Semaine 12. Résistance Antimicrobienne?: Situation dans la Zone CEDEAO](#). WAHO. 2019. Cité 27 déc. 2019.
4. Parlement Européen. [Rapport sur le plan d'action européen fondé sur le principe "Une seule sante" pour combattre la résistance aux antimicrobiens](#). Parlement Européen. 2018. Cité 27 déc. 2019.

5. Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy J. World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *J Med Soc.* 2018; 32(1):76-77. <https://doi.org/10.4103/jms.jms.25.17> . [Google Scholar](#)
6. Denis F, Ploy M-C, Martin C, Bingen É, Quentin R. *Bactériologie médicale, techniques usuelles*. 2nd ed. Paris: Elsevier Masson SAS; 2011. [Google Scholar](#)
7. Denis F, Ploy M-C, Martin C, Cattoir V. *Bactériologie médicale Techniques usuelles*. 3rd ed. Paris: Elsevier Masson; 2016. [Google Scholar](#)
8. Bauer A, Kirby W, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol.* 1966; 45:493.
9. CASFM. [Recommandations 2013](#). CASFM. 2013. Cité le 27 déc. 2019. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
10. CASFM/EUCAST. [Recommandations 2014 V.1.0](#). CASFM/EUCAST. 2014. Cité le 27 déc. 2019.
11. CASFM/EUCAST. [Recommandations 2016 V.1.0](#). CASFM/EUCAST. 2016. Cité le 27 déc. 2019.
12. CASFM/EUCAST. [Recommandations 2017 V.1.0](#). CASFM/EUCAST. 2017. Cité le 27 déc. 2019.
13. Toudji AG, Djeri B, Karou SD, Tigossou S, Ameyapoh Y, de Souza C. Prévalence des souches d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi isolées au Togo et de leur sensibilité aux antibiotiques. *Int J Biol Chem Sci.* 2017; 11(3):1165-77. <https://doi.org/10.4314/ijbcs.v11i3.19> . [Google Scholar](#)
14. Ebongue CO, Tsiazok MD, Mefo'o JPN, Ngaba GP, Beyiha G, Adiogo D. Evolution of antibiotic resistance of Enterobacteriaceae isolated at the Douala General Hospital from 2005 to 2012. *Pan Afr Med J.* 2015; 20:227. <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.20.227.4770> . [Google Scholar](#)
15. El Bouamri MC, Arsalane L, Kamouni Y, Berraha M, Zouhair S. Évolution récente du profil épidémiologique des entérobactéries uropathogènes productrices de β -lactamases à spectre élargi à Marrakech, Maroc. *Prog en Urol.* 2014; 24(7):451-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2013.11.010>. [Google Scholar](#)
16. Bao L, Peng R, Ren X, Ma R, Li J, Wang Y. Analysis of some common pathogens and their drug resistance to antibiotics. *Pak J Med Sci* 2013; 29(1):135-9. <https://doi.org/10.12669/pjms.291.2744>. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
17. Ben Redjeb S, Boutiba-Ben Boubaker I, Saidani M. [L'antibiorésistance en Tunisie LART - Données 2008-2010](#). République Tunisienne. 2013. Cité le 27 déc. 2019.
18. Gonsu Kanga H, Nzengang R, Toukam M, Sando Z, Koulla Shiro S. Phénotypes de résistance des souches d'Escherichia coli responsables des infections urinaires communautaires dans la ville de Yaoundé (Cameroun). *African J Pathol Microbiol.* 2014; 3:1-4. <https://doi.org/10.4303/ajpm/235891> .

19. Rakotovao-Ravahatra ZD, Randriatsarafara FM, Rasoanandrasana S, Raverohanta L, Rakotovao AL. Phénotypes de résistance des souches d'Escherichia coli responsables d'infection urinaire au laboratoire du centre hospitalo-universitaire de Befelatanana antananarivo. *Pan Afr. Med. J.* 2017; 26:1-10. <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.26.166.11828> . [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
20. Rangaiahagari A, Uwizeyimana J, Nyirabanzi J, Ngoga E, Wane J. Antibiotic sensitivity patterns of enterobacteriaceae isolated at King Faisal Hospital, Kigali—a three years study. *Rwanda Med J.* 2013; 70:11-4. [Google Scholar](#)
21. Raji MA, Jamal W, Ojemhen O, Rotimi VO. Point-surveillance of antibiotic resistance in Enterobacteriaceae isolates from patients in a Lagos Teaching Hospital, Nigeria. *J. Infect Public Health.* 2013; 6(6):431-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2013.05.002> . [Google Scholar](#)
22. D Trystram, H Chardon, Y Péan, J-M Delarbre, Y Costa, S Maugat, B Coignard, V Jarlier. Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARS-Net): résultats 2001-2010 pour la France et place en Europe. *Feuill Biol.* 2014; LV(317):82-6. [Google Scholar](#)
23. Djagadou KA, Toyi T, Némi KD, Djalogue L, Abago B, Djibril MA. Evaluation des prescriptions antibiotiques au service des urgences médicales du centre Hospitalier Sylvanus Olympio de Lomé. *J la Rech Sci l'Université Lomé.* 2019; 21:4-1. [Google Scholar](#)
24. Guembe M, Cercenado E, Alcalá L, Marin M, Insa R, Bouza E. Evolution of antimicrobial susceptibility patterns of aerobic and facultative gram-negative bacilli causing intra-abdominal infections?: results from the SMART studies 2003-2007. *Rev Esp Quim.* 2008; 21(3):166-73. [Google Scholar](#)
25. Hashemi SH, Esna-Ashari F, Tavakoli S, Mamani M. The prevalence of antibiotic resistance of Enterobacteriaceae strains isolated in community- and Hospital-acquired infections in teaching hospitals of Hamadan, west of Iran. *J Res Health Sci.* 2013; 13(1):75-80. [Google Scholar](#)
26. Monroe S, Polk R. Antimicrobial use and bacterial resistance. *Curr Opin Microbiol.* 2000; 3(5):496-501. [https://doi.org/10.1016/S1369-5274\(00\)00129-6](https://doi.org/10.1016/S1369-5274(00)00129-6) . [Google Scholar](#)

	Année								Total (n/N ; %)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Citrobacter spp.	9	14	12	7	5	2	3	1	53 (0,90)
E. coli	321	361	406	606	663	484	472	465	3778 (63,93)
Enterobacter spp.	43	52	96	44	38	36	24	21	354 (5,99)
Klebsiella spp.	96	136	122	256	270	167	170	134	1351 (22,86)
M. morgani	9	10	7	4	5	5	8	4	52 (0,88)
Proteus spp.	5	11	30	43	36	17	10	18	170 (2,88)
Providencia spp.	18	8	31	28	19	19	7	7	137 (2,32)
Salmonella spp.	1	2	1	1	0	1	2	0	8 (0,14)
S. odorifera	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (0,03)
Shigella spp.	2	1	0	0	0	0	2	0	5 (0,08)
Total	506	595	705	989	1036	731	698	650	5910 (100)

Souches d'Entérobactéries isolées	Produits pathologiques de provenance des souches bactériennes				
	Urine	P V	PVGM	Autres produits biologiques	Total
Citrobacter spp.	29	11	6	7	53
Escherichia coli	2408	1067	167	136	3778
Enterobacter spp.	176	98	32	48	354
Klebsiella spp.	712	429	94	116	1351
M. morgani	31	12	1	8	52
Proteus spp.	91	26	8	45	170
Providencia spp.	70	39	13	15	137
Salmonella spp.	0	0	0	8	8
S. odorifera	2	0	0	0	2
Shigella spp.	0	0	0	5	5
Total	3519	1682	321	388	5910

PV: prélèvements vaginaux ; PVGM : Prélèvements des voies Génitales Mâle (sperme, curetages urétraux) ; autres produits biologiques : liquides d'épanchement, suppurations, prélèvements des voies aériens et selles

Tableau 3: Résistance des souches d'Entérobactéries isolées à l'INH de Lomé, aux principaux antibiotiques de 2010 à 2017

		Année								
		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	p-value
Souches résistance s aux antibiotiq ues (%)	AM X	-	100	100	96, 05	94, 90	94, 93	94, 68	94, 58	0,729 6
	AM C	58, 53	50, 93	68, 20	78, 72	73, 33	64, 25	71, 41	69, 65	<0,00 01
	CA Z	18, 53	17, 82	25, 20	38, 84	37, 53	39, 02	32, 02	38, 85	<0,00 01
	CR O	0,0 0	3,1 4	9,7 8	37, 69	35, 58	38, 46	32, 37	39, 54	<0,00 01
	CT X	25	0,0 0	6,5 2	38, 79	35, 45	38, 52	31, 28	39, 78	<0,00 01
	IM P	-	-	-	1,7 8	1,5 3	0,6 8	1,1 5	2,1 5	0,155 7
	G	29, 11	27, 62	28, 09	35, 51	35, 18	35, 98	33, 81	37, 85	<0,00 01
	AK N	1,5 8	1,5 2	1,4 3	1,4 2	1,1 2	1,3 7	0,5 7	1,2 3	0,785 6
	NA	54, 20	53, 81	53, 72	63, 83	68, 54	64, 70	68, 11	74, 58	<0,00 01
	CIP	37, 94	35, 75	37, 77	44, 82	45, 56	49, 04	51, 94	59, 85	<0,00 01
FO S	-	-	-	10, 27	4,5 6	3,3 1	2,0 1	2,1 6	<0,00 01	

Tableau 4: Résistance des souches d'<i>Escherichia coli</i> et de <i>Klebsiella spp</i> aux Bêtalactamines, Aminocyclitolosidés, Quinolones, Fluoroquinolones, Sulfamidés et à la Fosfomycine, INH, Lomé, 2010-2017					
Antibiotiques testés		<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella spp</i>	
		Nombre total de souches testées (N)	Proportion de souches résistantes n (%)	Nombre total de souches testées (N)	Proportion de souches résistantes n (%)
Bêtalactamines	Amoxicilline	2550	2380 (93,33)	-	-
	Amoxicilline-acide clavulanique	3712	2439 (65,70)	1319	840 (63,68)
	Imipénème	2543	22 (0,87)	947	19 (2,01)
	Ceftriaxone	3168	926 (29,23)	1144	466 (40,73)
	Ceftazidime	3020	864 (28,61)	1090	446 (40,92)
	Aztréonam	2345	2380 (93,33)	877	412 (46,98)
Aminosides	Gentamicine	3454	1142 (33,06)	1245	472 (37,91)
	Amikacine	3728	52 (1,39)	1331	12 (0,90)
Quinolones et Fluoroquinolones	Acide nalidixique	3665	2524 (68,87)	1304	727 (55,75)
	Norfloxacine	3711	2083 (58,04)	1331	639 (48,01)
	Ciprofloxacine	3696	1806 (48,86)	1329	577 (43,42)
Sulfamidés	Triméthoprime/sulfaméthoxazole	3266	2879 (88,15)	1153	826 (71,64)
Antibiotiques divers	Fosfomycine	2604	57 (2,19)	953	67 (7,03)

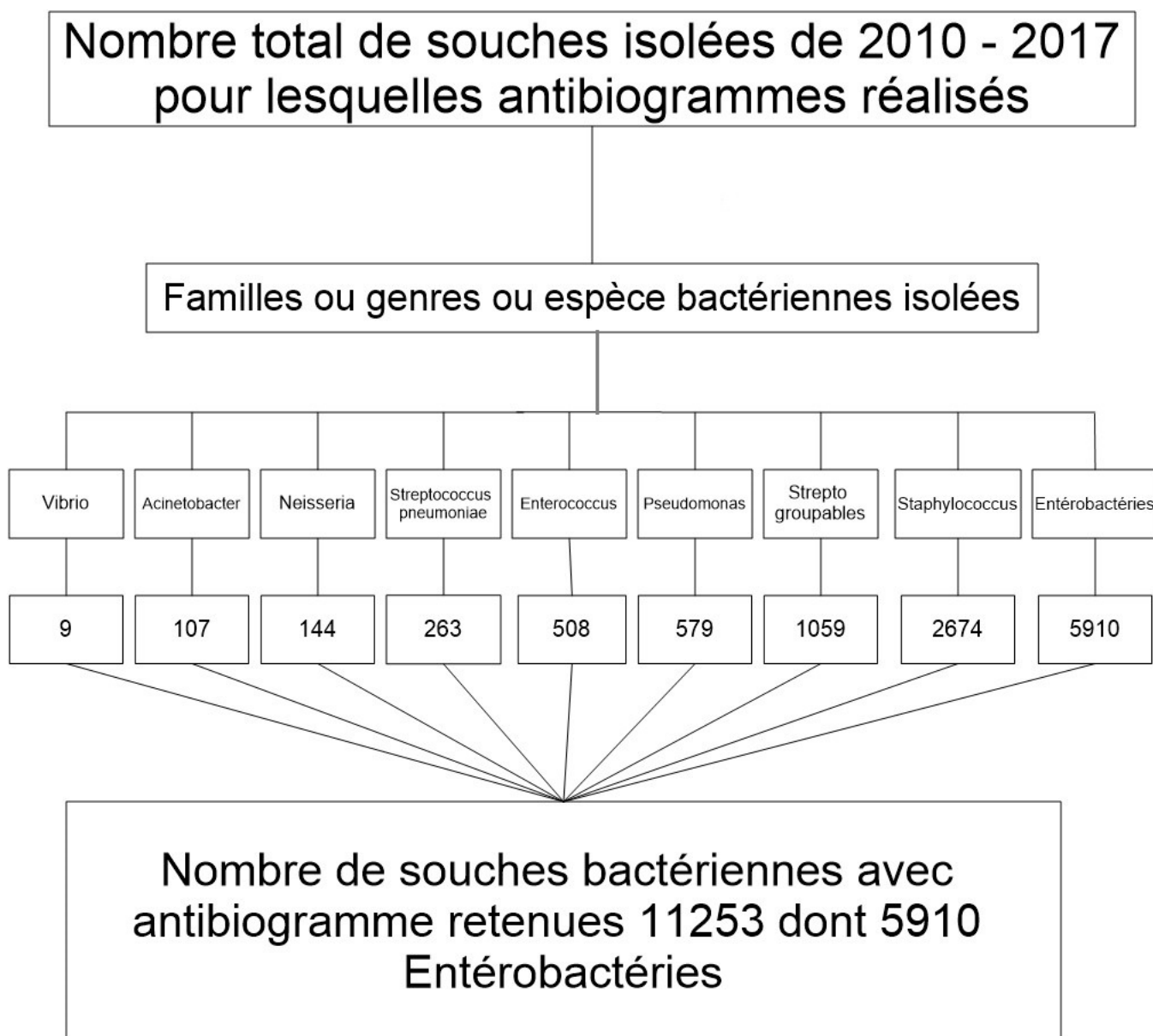


Figure 1: Diagramme de flux de l'échantillonnage

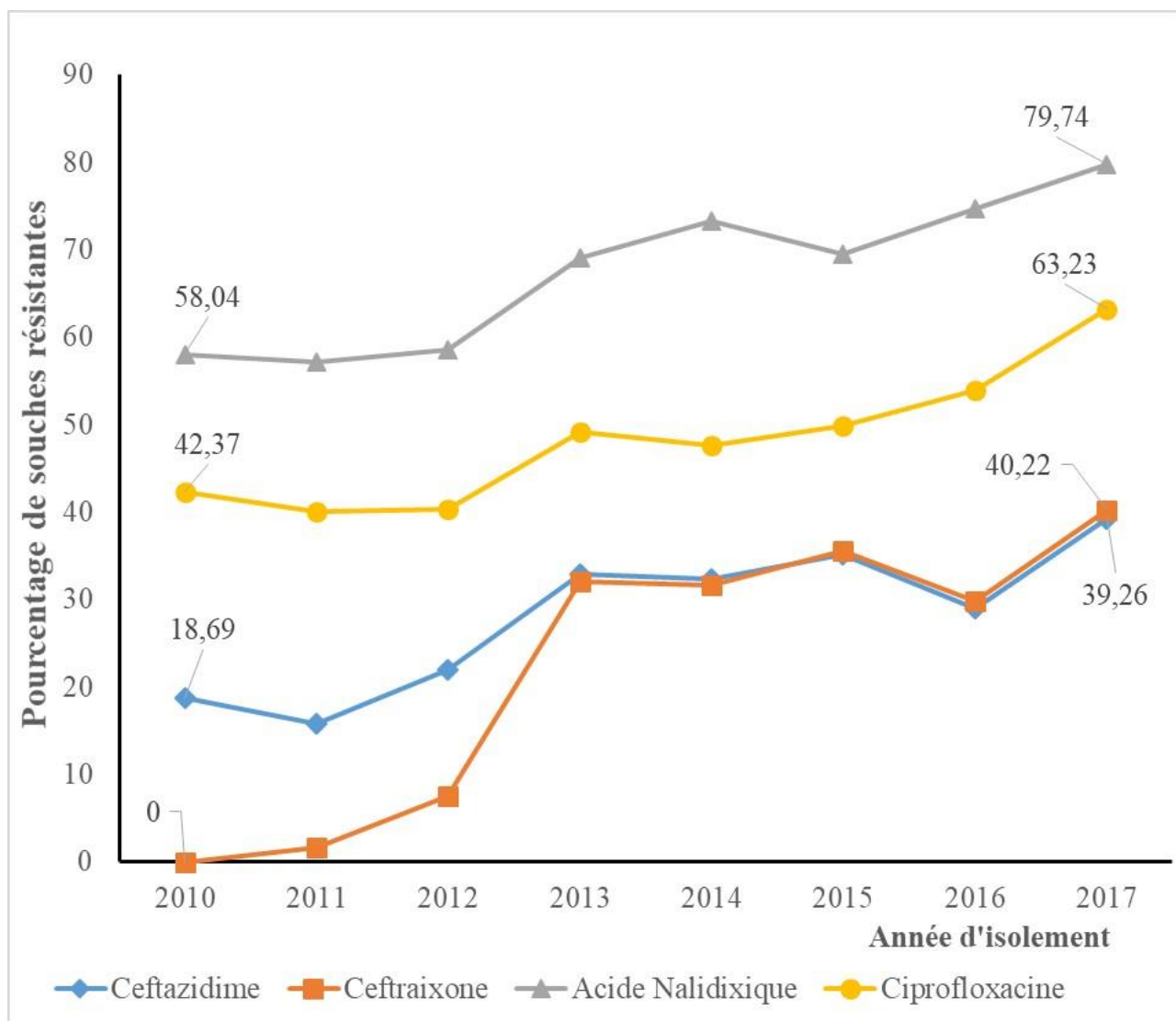


Figure 2: Evolution des taux de résistance d'Escherichia coli aux Céphalosporines de 3ème génération et aux Quinolones et Fluoroquinolones, à l'INH de Lomé de 2010 à 2017

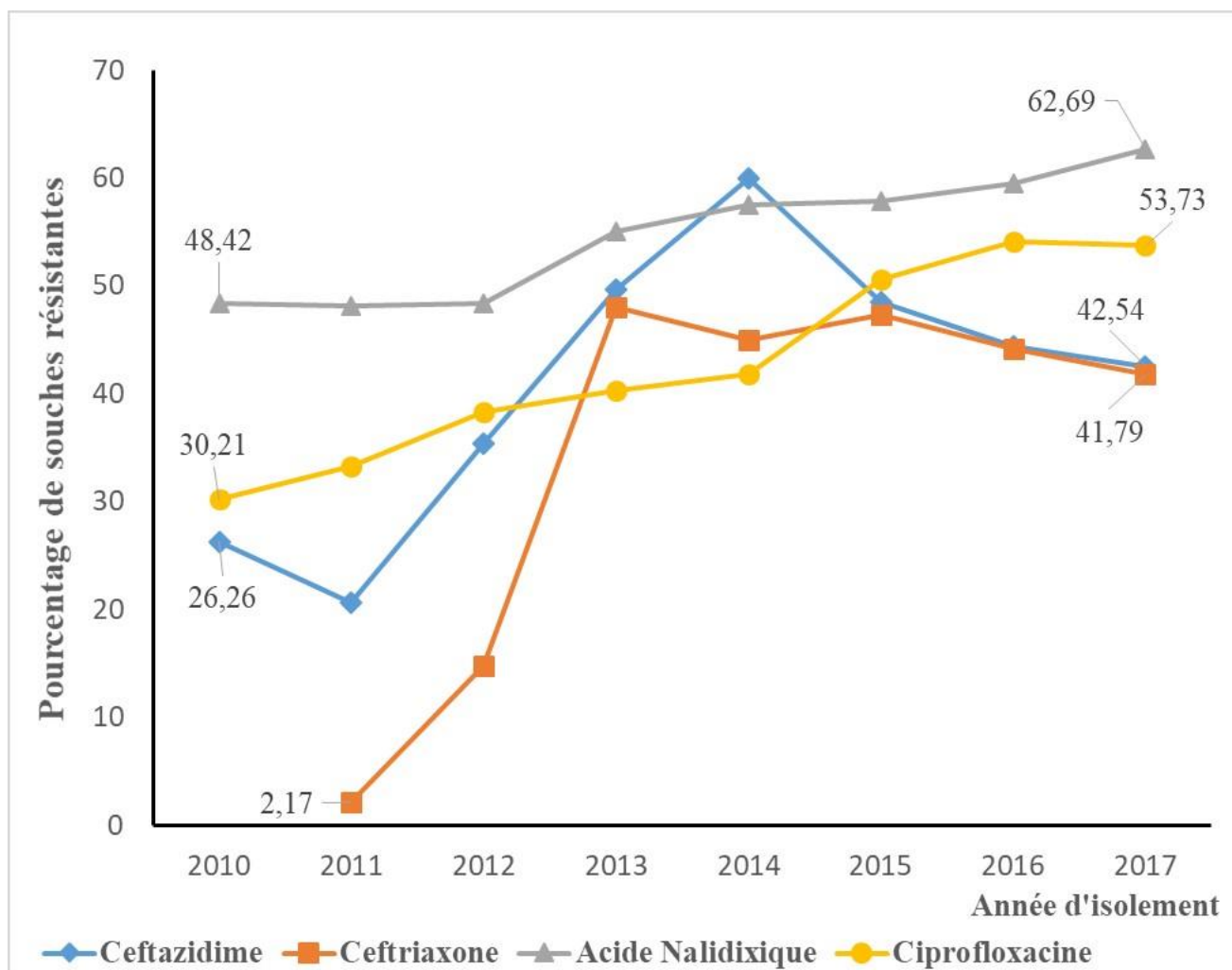


Figure 3: Evolution des taux de résistance de klebsiella spp aux cephalosporines de 3eme generation et aux quinolones et fluoroquinolones a l'inh de lome, de 2010 a 2017