

UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOP - DAKAR

FACULTÉ DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



ANNÉE : 1989 - N° 16

**Etude de marqueurs epidemiologiques des souches
de klebsielles à l'origine de septicemies et de meningites
dans deux services de neonatologie du C.H.U. de Dakar**

T H E S E

Pour obtenir le Grade de DOCTEUR en PHARMACIE

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et Soutenue Publiquement le 17 Juin 1989

par

Ndeye Coumba TOURÉ Epouse KANE
née le 25 Fevrier 1962 à GOSSAS (Sénégal)
Interne des Hôpitaux

PRESIDENT du JURY : Professeur Abdourahmane KANE
Membres : Professeur Doudou BA
Professeur Mouhamadou FALL
DIRECTEUR de THESE : Professeur Agrégé Souleymane MBOUP
Co-Directeur de Thèse : Docteur Cheikh Saad Bouh BOYE

37896

37896

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE.

PERSONNEL DE LA FACULTE.

DOYEN M. René NDOYE.
PREMIER ASSESSEUR M. Doudou BA.
DEUXIEME ASSESSEUR M.Ibrahima Pierre NDIAYE
CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Liste du Personnel établie au 15 Février 1989

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR.

FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE.

I- MEDECINE.

Liste du personnel enseignant par grade

pour l'année universitaire

1988 - 1989.

PROFESSEURS TITULAIRES.

M. Hervé	DE LAUTURE	Médecine Préventive.
M. Fadel	DIADHIOU	Gynécologie-Obstétrique.
M. Samba	DIALLO	Parasitologie.
M. Adrien	DIOP	Chirurgie Générale.
M. Lamine Sine	DIOP	O.R.L.
M. Mohamadou	FALL	Pédiatrie.
+ M. Pierre	FALTOT	Physiologie.
M. Samba Ndoucoumane	GUEYE	Anesthésiologie. ;
M. Aristide	MENSAH	Urologie.
M. Bassirou	NDIAYE	Dermatologie.
M. Papa Demba	NDIAYE	Anatomie Pathologique.
M. Ibrahima Pierre	NDIAYE.	Neurologie.
M. René	NDOYE	Biophysique.
M. Idrissa	POUYE	Orthopédie-Traumatologie.
M. Abibou	SAMB	Bactériologie-Virologie.
* M. Abdou	SANOKHO	Pédiatrie.
+ M. Dédéou	SIMAGA	Chirurgie Générale.
+ M. Abdourahmane	SOW	Maladies Infectieuses.
M. Ahmédou Moustapha	SOW	Médecine Interne (II).
M. Papa	TOURE	Cancérologie.
M. Alassane	WADE	Ophthalmologie.
M. Ibrahima	WONE	Médecine Préventive.

PROFESSEURS SANS CHAIRE.

M. Oumar	BAO	Thérapeutique.
* M. Samba	DIOP	Médecine Préventive.

M. Abdourahmane	KANE	Pneumophtisiologie.
M. Ibrahima	SECK	Biochimie Médicale.

- + Personnel associé
- * Personnel en détachement.

PROFESSEUR EN SERVICE EXTRAORDINAIRE.

M. Pierre	LAMOUCHE	Radiologie.
-----------	----------	-------------

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES.

M.	José - Marie	AFOUTOU	Histologie-Embryologie.
M.	Salif	BADIANE	Maladies Infectieuses.
M.	Mohamed Diawo	BA	Gynécologie-Obstétrique.
M.	Mamadou Diakhité	BALL	Dermatologie-Vénérologie.
Mme	Awa Marie	COLL	Maladies Infectieuses.
* Mme	Mireille	DAVID	Bactériologie-Virologie.
M.	Baye Assane	DIAGNE	Urologie.
M.	Lamine	DIAKHATE	Hématologie.
M.	Babacar	DIOP	Psychiatrie.
+ M.	El Hadj Malick	DIOP	O.R.L.
Mme	Thérèse	MOREIRA/DIOP	Médecine Interne (I).
M.	Sémou	DIOUF	Cardiologie.
M.	Mamadou	GUEYE	Neurochirurgie.
M.	Nicolas	KUAKUVI	Pédiatrie.
M.	Mohamadou Mansour	NDIAYE	Neurologie.
Mme	Mbayang	NDIAYE/NIANG	Physiologie.
+ M.	Mamadou	NDOYE	Chirurgie Infantile.
M.	Mamadou Lamine	SOW	Médecine Légale.
M.	Moussa Lamine	SOW	Anatomie.
• M.	Jacques	STEPHANY	Psychiatrie.
+ M.	Cheikh Tidiane	TOURE	Chirurgie Générale.
• M.	Jehan Mary	MAUPPIN	Anatomie.

CHARGES D'ENSEIGNEMENT.

M. Jean Bernard	MAUFERON	Neurologie.
M. Jacques	MILLAN	Léprologie.

+ Maître de conférences agrégé associé

* Personnel en détachement.

• Maîtres de conférences associés

MAITRES ASSISTANTS.

M.	Fallou	CISSE	Physiologie.
• M.	Moussa Fafa	CISSE	Bactériologie-Virologie.
M.	El Hadj Ibrahima	DIOP	Orthopédie-Traumatologie.
M.	Souvasin	DIOUF	Orthopédie-Traumatologie.
M.	Alain	FERRER	Histologie-Embryologie.
Mme	Sylvie	SECK/ GASSAMA	Biophysique.
M.	Momar	GUEYE	Psychiatrie.
M.	Alain	LE COMTE	Biophysique.
M.	Adama Bandiougou	NDIAYE	Immunologie (Hématologie)
+ M.	Madoune Robert	NDIAYE	Ophthalmologie.
M.	Mohamed Fadel	NDIAYE	Médecine Interne (Clin. Méd. I).
Mme	Jacqueline	PIQUET	Biophysique.
M.	Gora	SECK	Physiologie.
M.	Housseyn Dembel	SOW	Pédiatrie.
• M.	Omar	SYLLA	Psychiatrie.

ASSISTANTS DE FACULTES - ASSISTANTS DES

SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX.

M.	Cheikh Saad Bouh	BOYE	Bactériologie-Virologie.
M.	Isidore Aloys	BOYE	Anatomie Pathologique.
M.	Abdrahamane	DIA	Anatomie.
• M.	Moctar	DIOP	Histologie-Embryologie.
Mlle	Aïssatou	GAYE	Bactériologie-Virologie
Mme	Gisèle	WOTO/GAYE	Anatomie Pathologique.
M.	Oumar	GAYE	Parasitologie.
M.	Victorino	MENDES	Anatomie Pathologique.

*M. Théodore	OUEDRAOGO	Anatomie.
●M. Niama Diop	SALL	Biochimie Médicale.
*M. Mame Thierno Aby	SY	Médecine Préventive.
M. Doudou	THIAM	Hématologie.
Mme Hassanatou	TOURE/SOW	Biophysique.
* M. Meïssa	TOURE	Biochimie Médicale.

CHEFS DE CLINIQUE-ASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX.

M. Mohamed Abdallahi Ould Cheikh	ABDALLAHI	Pédiatrie.
* M. Mohamed	AYAD	Pneumophtisiologie.
M. El Hadj Amadou	BA	Ophthalmologie.
M. Mamadou	BA	Pédiatrie.
M. Mamadou	BA	Urologie.
M. Sérigne Abdou	BA	Cardiologie.

+ Maîtres Assistants associés

* Assistant associé

● En stage

M. Moussa	BADIANE	Eléctro-Radiologie.
M. Seydou Boubacar	BADIANE	Neurochirurgie.
M. Boubacar	CAMARA	Pédiatrie.
M. El Hadj Souleymane	CAMARA	Orthopédie-Traumatologie.
● Mme Mariama Safiétou	KA/CISSE	Médecine Interne (II).
+M. Massar	DIAGNE	Neurologie.
M. Papa Ndiouga	DIENG	Anesthésiologie.
M. Bernard Marcel	DIOP	Maladies Infectieuses.
M. Amadou Gallo	DIOP	Neurologie.
●M. Gorgui	DIOP	Cardiologie.
M. Saïd Nourou	DIOP	Médecine Interne (II).
M. Rudolph	DIOP	Stomatologie.
M. Boucar	DIOUF	Médecine Interne (I).
M. Mamadou Lamine	DIOUF	Médecine Interne (I).
M. Raymond	DIOUF	O.R.L.
M. Saliou	DIOUF	Pédiatrie.
M. Babacar	FALL	Chirurgie Générale.
M. Ibrahima	FALL	Chirurgie Générale.
+ M. Sérigne Maguèye	GUEYE	Urologie.
M. Michel	GUIRAUD	Dermatologie.
M. Abdoul Almamy	HANE	Pneumophtisiologie.
M. Assane	KANE	Dermatologie.

+ M. Abdoul Aziz	KASSE	Cancerologie.
+ M. Gounou	KOMONGUI	Gynécologie-Obstétrique.
+ M. Seydou	KONE	Neurologie.
M. Salvy Léandre	MARTIN	Pédiatrie.
Mme Aminata	DIACK/MBAYE	Pédiatrie.
M. Jean Charles	MOREAU	Gynécologie-Obstétrique.
+M. Claude	MOREIRA	Pédiatrie.
Mme Mame Awa	FAYE / NDAO	Maladies Infectieuses.
M. Mohamadou	NDIAYE	Chirurgie Générale.
M. Papa Amadou	NDIAYE	Ophthalmologie.
M. Aly	NGOM	Gynécologie-Obstétrique.
M. Kampadilemba	OUABA	O.R.L.
Mme Bineta	SALL /KA	Anesthésiologie
M. Mohamadou Guélaye	SALL	Pédiatrie.
M. Mamadou	SANGARE	Gynécologie-Obstétrique.
M. Doudou	SARR	Psychiatrie.
M. Mamadou	SARR	Pédiatrie.
M. Moustapha	SARR	Cardiologie.
M. Amadou Mactar	SECK	Psychiatrie.
M. Birama	SECK	Psychiatrie.
M. Seydina Issa Laye	SEYE	Orthopédie-Traumatologie.
M. El Hassane	SIDIBE	Médecine Interne(II).
+ Mme Marie-Thérèse	SOW /GOERGER	Médecine Interne(I).
Mme Aby	SY / SIGNATE	Pédiatrie.

-
- + Chef de clinique - Assistant associé
 - En stage.

ATTACHES ASSISTANTS DES SCIENCES FONDAMENTALES .

M. Daouda	DIA	Biochimie Médicale.
M. Abdoulaye Séga	DIALLO	Histologie-Embryologie
Mlle Thérèse	DIENG	Parasitologie.
M. Oumar	FAYE	Histologie-Embryologie.
M. Oumar	FAYE	Parasitologie.
M. Aliou	KEBE	Physiologie.
M. Mamadou	MBODJ	Biophysique.

Mme Khadissatou

SECK /FALL

Hématologie.

ATTACHES CHEFS DE CLINIQUE.

M. Joao Armindo	DA VEIGA	Médecine Interne(I)
M. Youssoupha	FALL	Médecine Légale.
M. Djibril	NDAW	Cancérologie.
M. Moustapha	NDIR	Pneumophtisiologie.
M. Gilbert	TENDING	O.R.L.
M. Alé	THIAM	Neurologie.

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

FACULTE DE MEDECINE ET
DE PHARMACIE.

II- CHIRURGIE DENTAIRE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Ibrahima	BA	Pédodontie Préventive.
♀ • Mme Ndioro	NDIAYE	Odontologie Préventive et Sociale.
Mme Renée	NDIAYE/SENGHOR	Parodontologie.
* M. André	SCHVARTZ	Dentisterie Opératoire.

CHARGE D'ENSEIGNEMENT.

M. Gilbert	LARROQUE	Odonto-Stomatologie.
------------	----------	----------------------

ASSISTANTS DE FACULTES .

Mme Christiane	AGBOTON	Prothèse Dentaire.
Mme Maïmouna	BADIANE	Dentisterie Opératoire.
M. Patrick	BEYLIE	Biologie et Matières Fondamentales
M. Daouda	CISSE	Odontologie Préventive.
• M. Boubacar	DIALLO	Odontologie Chirurgicale.
M. Papa Demba	DIALLO	Parodontologie.
Mme Affissatou	NDOYE/DIOP	Dentisterie Opératoire.
M. Libasse	DIOP	Prothèse Dentaire.
Mlle Fatou	GAYE	Dentisterie Opératoire.
M. Mamadou Moustapha	GUEYE	Odontologie Préventive.
M. Abdoul Wahabe	KANE	Dentisterie Opératoire.
M. Edmond	NABHANE	Prothèse Dentaire.
Mme Charlotte	FATY /NDIAYE	Dentisterie Opératoire.
Mme Maye Ndave	NDOYE/NGOM	Parodontologie.
+ M. Mohamed Talla	SECK	Prothèse Dentaire.
M. Malick	SEMBENE	Parodontologie.
M. Saïd Nour	TOURE	Prothèse Dentaire.
M. Abdoul Aziz	YAM	Pathologie et Thérapeutique Dentaire.
Mme France Anne	ZOGBI	Pédodontie.

ATTACHES DE FACULTE .

Mme Aïssatou	BA /TAMBA	Pédodontie Préventive.
--------------	-----------	------------------------

Mme Fatou
Mme Soukèye

DIOP
DIA/TINE

Matières Fondamentales.
Odonto-Stomatologie.

- En stage.
- * Maître de Conférences associé.
- + Assistants associés
- Personnel en détachement.

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE.

III- PHARMACIE.

PROFESSEURS TITULAIRES .

M. Doudou	BA	Chimie Analytique.
M. Oumar	SYLLA	Pharmacie Chimique et Chimie Organique.

PROFESSEURS SANS CHAIRE .

M. Issa	LO	Pharmacie Galénique.
---------	----	----------------------

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES .

M. Mamadou	BADIANE	Chimie Thérapeutique.
M. Mounirou	CISS	Toxicologie.
* M. Guy	MAYNART	Botanique.
** M. Souleymane	MBOUP	Bactériologie-Virologie.

CHARGES D'ENSEIGNEMENT .

Mme Geneviève	BARON	Biochimie Pharmaceutique.
M. Balla Moussa	DAFFE	Pharmacognosie.

MAITRES - ASSISTANTS .

M. Emmanuel	BASSENE	Pharmacognosie.
+ M. Omar	NDIR	Parasitologie.
Mme Anne	RICHARD/TEMPLE	Pharmacie Galénique.
Mme Urbane	TANGUY/SAVREUX	Chimie Organique et Pharmacie Chimique.

* Maître de Conférences associé.
Agrégé associé.

+ Maître-Assistant associé

** Maître de Conférence

● En stage.

ASSISTANTS .

Mlle Issa Bella	BAH	Parasitologie.
M. Mamadou Sadialiou	DIALLO	Chimie Générale et Minérale .
M. Alioune	DIEYE	Biochimie Pharmaceutique.
M. Papa Amadou	DIOP	Biochimie Pharmaceutique.
M. Amadou	DIOUF	Toxicologie.
Mme Christine	DELORME	Pharmacie Galénique.
+M. Babacar	FAYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
Mme Michèle	FERRER	Chimie Analytique.
M. Jean	FOURMENTY	Physique Pharmaceutique.
M. Alain	GERAULT	Biochimie Pharmaceutique.
Mme Monique	HASSELMANN	Toxicologie.
M. Modou	LO	Botanique.
M. Tharcisse	NKULINKIYE-MFURA	Chimie Analytique.
Mme Aminata	SALL/DIALLO	Physiologie Pharmaceutique.
M. Omar	THIOUNE	Pharmacie Galénique.
● M. Mohamed Archou	TIDJANI	Pharmacologie et Pharmacodynamie.
M. Arlette	VICTORIUS	Zoologie.

ATTACHES .

M. Mamadou Alimou	BARRY	Pharmacie Chimique et Chimie Organique.
Mlle Fatou Kiné	DIALLO	Pharmacie Galénique.
M. Mounibé	DIARRA	Physique Pharmaceutique.
M. Ahmédou Bamba K.	FALL	Pharmacie Galénique.
M. El Hadj	KA	Chimie Analytique.
Mlle Madina	KANE	Biochimie Pharmaceutique.
M. Augustin	NDIAYE	Physique Pharmaceutique.
Mme Aminata	GUEYE/SANOKHO	Pharmacologie et Pharmacodynamie.
M. Amadou Elimane	SY	Pharmacie Chimique et Chimie Organique.

+ Assistant associé.

● En stage.

JE DEDIE CE TRAVAIL.....

\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$

**AU NOM DE DIEU LE CLEMENT,
LE MISERICORDIEUX.**

A QUI NOUS DEVONS TOUT.

Au nom du prophète Mohamed (PLS)

Au peuple Sénégalais.

Pour les efforts consentis à notre formation.

In Memorium

A mes grands parents

A tous ceux qui me sont chers et qui ne sont plus.

A Mon père.

Tu nous as appris très tôt que seul le travail paie, et que nous devons compter sur nous-mêmes avant de compter sur les autres. Cette thèse est le fruit de cet enseignement.

A Ma mère.

Femme courageuse et humble, tu t'es sacrifiée toute ta vie pour le bonheur de tes enfants. Les mots me manquent aujourd'hui pour t'exprimer toute ma reconnaissance et mon affection.

A Mon mari.

Au cours de ces longues années d'étude, ton amour et ta compréhension ne m'ont jamais fait défaut. Ce jour est la récompense de multiples sacrifices que tu as consentis.

A Mes futurs enfants.

Espoir

A Mes Frères et Sœurs.

Que ce travail vous serve d'exemple et vous incite à faire mieux et à travailler davantage.

A Mes Grands parents.

En témoignage de mon affection.

A Mes Oncles et Tantes.

Babacar Touré

Badara Fall

Sory Camara

Fatou N'Doye
Agnès Diatta
Moustly Diop

C'est aussi grâce à vous que je suis là aujourd'hui.
En reconnaissance de votre attachement et de votre bienveillance.

Au petit Habib Kane

toute mon affection

A Mes Cousins et Cousines.

A Mes neveux et nièces.

A toute ma famille.

A Ma Belle Famille.

Je vous transmets tous mes remerciements pour votre gentillesse à mon égard.

Au Docteur Ngoné Deguène Samb.

" Un des plus grands bonheurs de cette vie, c'est l'amitié". Tu m'as permis de vivre ce bonheur. Ta sensibilité et ta douceur font de toi une amie merveilleuse.

Ce travail t'est dédié ainsi qu'à toute ta famille en témoignage de mon amitié sincère.

A Yacine et Babacar Niang.

Toute ma sympathie et mes vœux de bonheur les plus sincères.

A Awa Ndiour, Mame Yacine Gueye et Fatou Wade.

Je tiens à votre amitié.

A tous Mes amis et amies.

Alioune Diouf et famille
Ousmane NDao et famille
Habib Ndiaye et famille
Aminata Wade Diop et famille

En témoignage de l'amitié qui nous unit.

A tous Mes promotionnaires.

En souvenir du chemin parcouru ensemble.

Au Docteur Jean C. Moreau

Tous mes remerciements

A tous Mes maîtres.

Merci pour votre enseignement.

**Au personnel du Laboratoire de Bactériologie
expérimentale de l'Institut Pasteur de Dakar.**

Vous n'avez ménagé aucun effort pour me mettre dans d'excellentes conditions de travail.

Je tiens à vous exprimer aujourd'hui toute ma gratitude.

**Au Professeur Claude Richard de l'Institut Pasteur de
Paris.**

Au Professeur Martin de la Pédiatrie

Aux internes et anciens internes des hôpitaux de Dakar.

Aux personnels des Services suivants :

- Microbiologie (HALD)
- Institut Pasteur de Dakar
- Biochimie (Hôpital Fann)
- Pharmacie de la République
- Société Laborex.
- Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie particulièrement à Boubacar Niane et Diambar Sène.
- Pharmacie Sacré-Cœur.
- Laboratoire d'Analyse (HEAR)
- Pharmacie (HEAR)

A Renée Bâ.

Je te remercie pour le travail très gentiment fait. Toute ma sympathie.

**A TOUS CEUX QUI LUTTENT CONTRE L'INJUSTICE ET
L'OPPRESSION**

A NOS MAITRES ET JUGES

\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$

**A Notre Maître et Président du jury,
Monsieur le Professeur Abdourahmane KANE.**

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Vos qualités humaines et de père méritent des éloges.

Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de nos sincères remerciements.

**A Notre Maître et juge,
Monsieur le Professeur Doudou Bâ.**

Vous avez su allier l'utile à l'agréable lors des cours que vous nous donniez. Vous nous avez fait aimer la chimie analytique et la bromatologie par votre grande amabilité et un verbe facile. Le Sénégal a besoin de maîtres comme vous.

Nous vous remercions d'avoir accepté d'être notre juge.

**A Notre Maître et juge,
Monsieur le Professeur Mohamadou Fall.**

Nous avons été très touchée par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail, malgré vos multiples occupations. C'est un grand honneur pour nous de vous compter parmi nos juges.
Nous vous assurons de notre profonde reconnaissance.

**A Notre Maître et Directeur de Thèse,
Monsieur le Professeur Agrégé Souleymane
MBoup.**

Qui, par sa grande valeur, sa rigueur, mais aussi son humilité, sa générosité, son écoute aux autres, nous a proposé un modèle dont nous nous efforcerons de ne jamais nous éloigner.
Nous avons su apprécier l'aide précieuse et bienveillante que vous nous avez apportée pour la réalisation de cette thèse.
Trouvez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A Notre co-directeur de thèse le Docteur Cheikh Saad Bouh Boye.

Vous êtes un vrai maître pour nous. Vous nous avez aidé à mener à bien ce travail. Votre assistance a été d'un précieux secours.

Au cours de ce travail, nous avons apprécié votre sens du raisonnement scientifique, mais aussi votre modestie et votre disponibilité.

Nous espérons de ne pas vous avoir déçu.

**" Par délibération, la Faculté a arrêté
que les opinions émises dans les dissertations qui
lui seront présentées doivent être considérées
comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
leur donner aucune approbation ni improbation".**

LISTE DES ABREVIATIONS

- AAC = aminoglycoside acetyl transferase
- AAD = aminoglycoside adenylyl transferase
- AB = antibiotique
- AM2 = antibiotique medium n° 2
- AN = Abass NDao
- antib. = antibiotique
- ANT = aminoglycoside nucléotidyl transferase
- APH = aminoglycoside phosphoryl transferase
- API = Appareil et Procédés d'Identification
- ATP = adénosine triphosphate
- b = berceau
- BT = bouillon au thioglycolate
- Carb = Carbenicilline
- Cef = Ceftriaxone
- Ceft = Cefalotine
- Ceph = Cephalosporine
- CMI = Concentration minimale inhibitrice
- Cmp = chloramphenicol
- Col = Colistine
- CTA = Cystine trypcase
- DL50 = dose létale 50%
- eff. cum. = effectifs cumulés
- EID = électro immuno diffusion
- EMB = éosine bleu de méthylène
- FIG. = figure
- Gen = Gentamicine
- gl = gélatinase
- HALD = Hôpital Aristide Le Dantec
- IgA = immunoglobuline A
- IgG = immunoglobuline G
- IgM = immunoglobuline M
- Kan = Kanamycine
- KCN = Cyanure de potassium
- KH₂PO₄ = Phosphate monopotassique
- KCl = Chlorure de potassium
- LDc = Lysine decarboxylase
- LCR = Liquide céphalo-rachidien
- m = malonate
- MH = Müeller Hinton

- Na_2HPO_4 = Phosphate disodique
- NaCl = Chlorure de sodium
- ODC = Ornithine decarboxylase
- OH = Hydroxyle
- ONPG = orthonitrophenyl β D galactopyranoside
- OXA = Isoxazolyl pénicilline
- PABA = Paraminobenzoic Acid
- PBS = phosphat buffer salin
- pH = potentiel hydrogène
- PSE = Pseudomonas spécifique enzyme
- RIC = République de Côte d'Ivoire
- RM = rouge de méthyle
- RPM = rupture prématurée des membranes
- RTF = résistance transférable
- Sches = souches
- SS = Salmonella-Shigella
- TEM = TEMONIERA
- Tet = tetracycline
- TSU = triméthoprime-Sulfaméthoxazole
- TTR = tetrathionate reductase
- VP = Voges Proskauer

PLAN

	Pages
Introduction.....	1
PREMIERE PARTIE	
Chapitre I Rappel sur les Klebsielles	
1. Historique.....	3
2. Taxonomie.....	3
3. Habitat.....	5
4. Caractères morphologiques.....	6
5. Caractères cultureux.....	6
5.1. Milieux liquides d'isolement.....	6
5.2. Milieux solides d'isolement.....	6
5.3. Milieux sélectifs.....	8
6. Caractères biochimiques.....	8
6.1. Caractères biochimiques de l'espèce type <i>K.pneumoniae</i>	8
6.2. Caractères différentiels des espèces de Klebsielles.....	8
7. Marqueurs épidémiologiques.....	10
7.1. Biotype.....	11
7.2. Sérotype.....	12
7.2.1. Réactions de Neufeld ou réaction de gonflement de la capsule.....	12
7.2.2. Autres méthodes de typage capsulaires utilisées.....	12
8. Pouvoir Pathogène.....	18
8.1. Pouvoir pathogène naturel.....	15
8.2. Pouvoir pathogène expérimental.....	15
9. Epidémiologie.....	16
9.1. Les sources de contamination.....	16
9.2. Le mode de transmission.....	16

9.3. Les différents types d'infection.....	17
9.4. L'infection hospitalière.....	18
9.4.1. L'utilisation des techniques médicales modernes.....	18
9.4.2. L'emploi massif des antibiotiques.....	18
9.4.3. Le terrain.....	20
10. Diagnostic bactériologique.....	20
11. Diagnostic indirect.....	22

Chapitre II Mécanismes de résistance des Klebsielles aux antibiotiques.

1. Notion de résistance.....	24
2. Les mécanismes biochimiques de la résistance bactériennes.....	24
2.1. Les bases génétiques des mécanismes de résistance.....	24
2.1.1. La résistance chromosomique.....	25
2.1.2. La résistance extrachromosomique.....	25
2.1.3. La résistance mixte.....	26
3. Mécanismes moléculaires de résistance des bactéries aux antibiotiques.....	26
3.1. Résistance aux β lactamines.....	26
3.2. Résistance aux aminoglycosides.....	29
3.3. Résistance aux Tétracyclines.....	30
3.4. Résistance aux autres antibiotiques.....	33
3.4.1. Chloramphénicol.....	33
3.4.2. Sulfamides.....	33
3.4.3. Colymicine.....	33
3.4.4. Nitroxolin.....	33

Chapitre III Traitement

1. Traitement curatif.....	35
2. Traitement prophylactique.....	35

Chapitre IV Rappel sur les mécanismes de l'infection materno-fœtale (Voir Schémas)

1. Les germes.....	38
--------------------	----

2. Les différentes voies de contamination du fœtus.....	38
3. Le fœtus face à l'infection bactérienne.....	39
3.1. La défense non spécifique.....	40
3.2. La défense spécifique ou immunité spécifique.....	40

DEUXIEME PARTIE.

1. Cadre d'étude.....	45
1.1. "crèche" HALD.....	45
1.2. "crèche" Abass NDao.....	45
2. Les souches bactériennes.....	48
3. Matériels et Méthodes.....	49
3.1. Matériels.....	49
3.1.1. Matériels pour les prélèvements.....	49
3.1.2. Matériels utilisés pour le traitement des prélèvements.....	49
3.1.2.1. Prélèvement de Sang.....	49
3.1.2.2. Prélèvement de LCR.....	49
3.1.2.3. Pour la recherche des sources de contamination.....	50
3.1.3. Matériels utilisés pour l'antibiogramme.....	51
3.1.4. Matériels utilisés pour la méthode de dilution.....	51
3.1.5. Matériels utilisés pour la biotypie.....	51
3.1.6. Matériels utilisés pour la sérotypie.....	53
3.2. Les méthodes.....	53
3.2.1. Traitement des prélèvements.....	53
3.2.1.1. Hémoculture.....	53
3.2.1.2. Liquide céphalorachidien (LCR).....	54
3.2.1.3. Recherche des sources de contamination.....	54
3.2.2. Méthodes de la technique en diffusion = Antibiogramme.....	55
3.2.2.1. Mode opératoire.....	55
3.2.2.2. lecture.....	56

3.2.3. Méthodes de la technique de dilution.....	56
3.2.3.1. Mode opératoire.....	57
3.2.3.2. La gamme de dilution d'antibiotiques....	57
3.2.3.3. Préparation des boîtes	
de gélose contenant l'antibiotique.....	58
3.2.3.4. L'ensemencement.....	58
3.2.3.5. Calcul de la CMI 50 %.....	58
3.2.4. Méthode de la Biotypie.....	59
3.2.5. Méthode de la Sérotypie.....	59
3.2.5.1. Préparation des sérums	
anticapsulaires.....	59
3.2.5.2. Immunisation des lapins.....	60
3.2.5.3. Réaction de Neufeld	
proprement dite.....	60
4. Résultats	
4.1. Les souches bactériennes.....	61
4.1.1. les souches provenant d'hémoculture.....	61
4.1.2. les souches provenant	
de prélèvements de LCR.....	61
4.1.3. Conclusion.....	62
4.2. Les Malades.....	63
4.2.1. Répartition selon l'âge.....	63
4.2.2. Répartition selon le sexe.....	64
4.2.3. Les Motifs d'hospitalisation.....	64
4.2.4. le poids à la naissance.....	65
4.2.5. le lieu de naissance.....	66
4.2.6. Facteurs liés à la mère.....	67
4.2.7. Evolution.....	67
4.2.8. Délais de Décès.....	68
4.2.9. Durée d'hospitalisation.....	69
4.2.10. Poids à la sortie.....	70
4.2.11. Etiologie.....	71
4.2.12. les problèmes diagnostiques.....	71
4.2.12.1. Diagnostic clinique.....	72
4.2.12.2. Examens complémentaires.....	73
4.2.13. Evolution et Pronostic.....	73
4.2.13.1. Décès précoces.....	74
4.2.13.2. Décès secondaires et tardifs.....	74

4.2.13.3. Eléments des pronostics.....	74
4.2.14. Traitement.....	75
4.3. Résultats d'antibiogramme	
4.3.1. La sensibilité aux antibiotiques.....	76
4.3.1.1. Sensibilité des Klebsielles	
aux antibactériens selon les familles.....	77
4.3.1.1.1. Famille des β -lactamines.....	77
4.3.1.1.1.1. Classe des Pénicillines.....	77
4.3.1.1.1.2. Classe des Céphalosporines.....	77
4.3.1.1.2. Famille des Aminosides.....	77
4.3.1.1.3. Famille des Tétracyclines.....	77
4.3.1.1.4. Famille des Polypeptides.....	81
4.3.1.1.5. Famille des Sulfamides.....	81
4.3.1.1.6. les autres antibiotiques.....	81
4.3.1.2. Sensibilité des Klebsielles	
aux antibactériens toutes familles confondues.....	81
4.4. Résultats des CMI.....	85
4.4.1. Résultats globaux.....	85
4.4.2. Etude de la sensibilité aux aminosides.....	88
4.4.2.1. L'amikacine.....	88
4.4.2.2. Le Gentamicine.....	88
4.4.3. Etude de la sensibilité	
aux céphalosporines de 3e Génération.....	91
4.4.3.1. Le Céfotaxime.....	91
4.4.3.2. Le Ceftriaxone.....	92
4.4.4. Etude comparative de la sensibilité	
des Klebsielles aux quatre antibiotiques	
(amikacine, Gentamicine, Ceftriaxone, Cefotaxime).....	94
4.4.4.1. Calcul des CMI 50 %.....	94
4.4.4.2. Effectifs cumulés des souches	
inhibées par rapport aux CMI	
de la Gentamicine et de l'Amikacine.....	94
4.4.4.3. Effectifs cumulés des souches inhibées	
de Klebsiella-Enterobacter	
en fonction des CMI, du Cefotaxime,	
et de la Ceftriaxone de Gassama.....	94

4.4.4. Effectifs cumulés des souches inhibées de Klebsielles (Comparaison avec les résultats de Gassama.....	94
4.5. Résultats du typage antigénique capsulaire.....	101
4.5.1. Pour <i>Klebsiella pneumoniae</i>	101
4.5.2. Pour <i>Klebsiella oxytoca</i>	102
4.6. Résultats de la biotypie.....	102
4.6.1. la biotypie sous l'angle de l'origine des souches.....	103
4.6.2. la biotypie et l'angle de la résistance aux Ab.....	103
4.6.3. la biotypie sous l'angle de la nature du prélèvement.....	103
4.6.4. la biotypie sous l'angle de la mortalité.....	104

TROISIEME PARTIE

1. DISCUSSION.....	105
1. Sur la distribution des types capsulaires.....	105
2. Sensibilité aux antibiotiques.....	107
2.1. Résistance comparée aux β lactamines.....	107
2.2. Résistance comparée aux β amonosides.....	108
2.3. Résistance comparée aux autres Ab.....	109
 2. LES MESURES PROPHYLACTIQUES	
1. Entretien des unités de néonatalogies	110
2. Prophylaxie de la transmission à partir du personnel.....	111
3. Infections néo-natales.....	111

CONCLUSION

INTRODUCTION

Certaines bactéries sont plus particulièrement responsables d'infections nosocomiales comme : *Staphylococcus aureus* [20,99] , *Pseudomonas aeruginosa* [98], les entérobactéries et plus précisément les espèces du groupe *Klebsiella - Enterobacter-Serratia*(KES) [71,96] .

Les infections dues à ces germes, exceptionnelles autrefois, ont vu leur fréquence augmenter considérablement ces trente dernières années surtout au niveau des hôpitaux.

Des pics épidémiques dus à ces germes ne sont pas l'apanage des pays en voie de développement car ils sont également signalés dans les hôpitaux des pays développés.

Les septicémies et les méningites sont des états pathologiques redoutables qui continuent à être l'un des plus graves problèmes du fait de leur mortalité élevée quelque soit l'âge. Cette gravité est au maximum chez le nouveau-né. Sur ce terrain, le pronostic est d'autant plus redoutable que les germes habituellement en cause sont peu sensibles aux antibiotiques usuels, c'est le cas des Klebsielles. Le diagnostic précoce n'étant pas toujours aisé, le retard au traitement aggrave le pronostic, et l'évolution à long terme est greffée de lourdes conséquences. Les infections néo-natales ont fait l'objet de plusieurs publications depuis les rapports du XXI e congrès des pédiatres de langue française en 1967 [84]. Elles restent au premier plan des soucis du pédiatre en face du moindre symptôme anormal chez le nouveau-né.

Notre attention a été attirée par une augmentation de la fréquence des isolements des Klebsielles dans les hémocultures et les prélèvements de liquide céphalo rachidien, en provenance des services de crèche, du CHU de Dakar au courant de l'année 1988.

Ce germe était exclusivement retrouvé dans ces deux produits pathologiques ; ce qui est tout à fait exceptionnel, les salmonelles et *Serratia marcescens* étant habituellement à l'origine de micro épidémies, de septicémies et de méningites dans ces services. [40]

Cette situation aussi inhabituelle qu'inquiétante nous a incité à entreprendre une étude rétrospective du bilan des isolements des klebsielles dans les services de crèche.

Dans le but de compléter cette étude , nous avons recherché pendant une période de sept mois (Janvier-Juillet 1988) le typage antigénique, la biotypie, l'antibiotypie des souches de Klebsielles isolées dans le but de localiser éventuellement des pics épidémiques à Klebsielles dans les services de crèche et de déterminer les sources de contamination. Nous avons également recherché la détermination des concentrations minimales inhibitrices de certains antibiotiques.

Nous voudrions donner dans ce travail un aperçu sur les problèmes que posent les infections néo-natales au CHU de DAKAR comportant des maternités hyper-actives et des "crèches" surchargées.

RAPPEL
SUR LES KLEBSIELLES

1. Historique

Les bactéries appartenant aujourd'hui au genre *Klebsiella* ont été observées pour la première fois par Klebs en 1880. [63,66,79]

Friedlander les observa en 1882 dans les expectorations des malades souffrant de pneumonie, on les appela les pneumobacilles de Friedlander.[79]

Le nom de *Klebsiella* a été employé pour la première fois par Trevisan pour honorer le bactériologiste allemand Edwin Klebs en 1885. [79]

- Kitaso en 1889 différencie *Klebsiella* d'*Escherichia coli* [79]
- Trevisan en 1888 distingue deux espèces du genre *Klebsiella* []
 - * *Klebsiella pneumoniae*
 - * et *Klebsiella rhinoscleromatis*

Bergey en 1925 mentionne pour la première fois *Klebsiella ozaenae*, puis *Klebsiella oxytoca* sous le nom d'*Aerobacter oxytocus* dans le genre *Klebsiella*.

Cowan et collaborateurs en 1960 [25] décrivent *Klebsiella edwardsii* et *Klebsiella atlantae*, Bascomb et collaborateurs décrivent en 1972 [8] un nouveau groupe.

En 1981 deux espèces de l'environnement ont été décrites :

- *Klebsiella terrigena* par (Izard D et collaborateurs). [49]
- *Klebsiella planticola* par Bagley.S.T.et collaborateurs. [6]

2. Taxonomie

La classification des klebsielles a fait l'objet de nombreuses controverses. Les klebsielles font partie de la grande famille des Enterobacteriaceae qui sont des bacilles à Gram négatif donnant une réaction d'oxydase négative, réduisant les nitrates en nitrites, cultivant sur milieux ordinaires, et dégradant les hydrates de carbone par métabolisme fermentatif.[42]

Les entérobactéries représentent un groupe bactérien bien défini. Le nom d'Entérobactéries avait été donné à cette famille car la majorité des membres qui la composent sont des hôtes du tube digestif, mais il existe d'autres localisations dont le sol, les végétaux.

Dans le "Bergey's manual of determinative bacteriology" les entérobactéries sont classées en 5 (cinq) tribus.

- Tribu I Escherichieae
- Tribu II klebsielleae

Tribu III Proteae

Tribu IV Yersinieae

Tribu V Erwinieae

Cette classification reconnaît simplement trois espèces de klebsielles.

K. pneumoniae

K. ozaenae

K. rhinoscleromatis

Les propositions de Cowan et collaborateurs [25] et plus récemment celles de Bascomb et collaborateurs [8] beaucoup plus complexes subdivisent les klebsielles en cinq (5) espèces et une variété.

K. ozaenae

K. rhinoscleromatis

K. aerogenes

K. pneumoniae sensu stricto

K. edwardsii var edwardsii

var atlantae

Veron et le Minor [97] distinguent deux groupes de klebsielles : les klebsielles dystrophiques et les klebsielles eutrophiques. Selon ces auteurs, les klebsielles dystrophiques utilisent relativement peu de substrats comme source unique de carbone et d'énergie et sont mieux adaptées au parasitisme que les klebsielles eutrophiques telles que *Klebsiella pneumoniae* et *K. oxytoca* lesquelles sont beaucoup plus versatiles puisqu'elles assimilent en moyenne $49,5 \pm 7$ substrats carbonés sur 90 au lieu de $30 \pm 3,2$ substrats comme les klebsielles dystrophiques. Ces résultats ont été confirmés par Onokodi et Wauters [62]. Ces derniers ont étudié les besoins nutritionnels de 209 souches de klebsielles d'origine humaine. Il existe une concordance entre les différentes classifications de "klebsiella" comme le montre le tableau ci-dessous.

Classification internationale	E. aerogenes	K. oxytoca	k. terrigena k. planticola	K. pneumoniae sensu-largo	K. ozaenae K. rhinoscleromatis
Classification anglaise	Klebsiella mobilis		K. aerogenes	k. pneumoniae sensu stricto K. edwardsii var. edwardsii k. edwardsii var. atlantae	K. ozaenae k. rhinoscleromatis
Classification selon la taxonomie numérique	Klebsielles eutrophiques		Klebsielles dystrophiques		

Tableau N°1 : Concordance entre les classifications de "klebsiella"

Les klebsielles appartiennent au groupe KES qui comprend trois genres (klebsiella-Enterobacter-Serratia) qui sont ONPG+ et VP+

- gazogènes (Klebsiella et Enterobacter)
- peu gazogènes ou agazogènes (Serratia)
- immobiles (Klebsiella) ou mobiles (Enterobacter, Serratia).

3. Habitat.

K. pneumoniae et *K. oxytoca* sont très répandues dans la nature, on les isole fréquemment des eaux de surface, des eaux usées, d'effluents industriels, de papeteries, miroiteries, scieries, d'usines de textiles, du sol, de végétaux, d'aliments divers. Ces deux espèces sont rencontrées dans la flore fécale d'environ 30 à 40 % des animaux sauvages, domestiques et de l'homme. Elles existent à l'état de bactéries commensales sur la peau, les muqueuses et les voies respiratoires supérieures.

K. terrigena et *K. planticola* sont isolées des eaux de surface, des eaux de boisson, des sols non pollués de l'environnement, exceptionnellement chez l'homme et les animaux.

K. ozaenae et *K. rhinoscleromatis* ne sont pratiquement isolées que de l'arbre respiratoire de l'homme. [54,72]

4. Caractères morphologiques.(figure 1)

Les Klebsielles sont des bacilles de 0,5 à 1 μ de large souvent groupés par deux, toujours immobiles ; leurs dimensions sont comparables à celles de *Escherichia coli* Sur frottis ce germe est Gram négatif (coloration bipolaire).

Les Klebsielles sont très souvent encapsulées, cette capsule de nature polysaccharidique contient des acides héxuroniques (acides glycuroniques et galacturoniques) et deux à quatre sucres (galactose, glucose, mannose, fructose rhamnose). La taille des capsules va en croissant de *Klebsiella oxytoca* (20 à 25 % des souches non capsulées) et surtout à *K. pneumoniae* (5 % des souches non capsulées) et surtout à *K. ozaenae* et *K. rhinoscleromatis* qui possèdent de volumineuse capsule.

La culture sur milieu sucré, tel que le milieu hypersaccharisé de Worfel Ferguson favorise la formation de capsules ; au contraire l'évolution vers des formes non capsulées est obtenue par croissance en bouillon bilié à 50 %.[54]

5. Caractères culturaux.

Les Klebsielles sont des germes qui présentent peu d'exigences nutritives.

5.1. Milieux liquides d'isolement.

Comme toutes les entérobactéries, elles cultivent facilement sur milieu ordinaire. En milieux liquides (bouillon nutritif, eau peptonée) la culture est rapide (quelques heures) pour *K. pneumoniae* et *K. oxytoca* avec parfois un dépôt muqueux et une colorette visqueuse en surface.

5.2. Milieux solides d'isolement.

Sur les milieux d'usage général (gélose nutritive, gélose lactosée au bromocrésol pourpre) ainsi que sur les milieux pour entérobactéries (Drigalski, Mac Conkey, EMB, Hektoen...), les colonies de *K. pneumoniae* et de *K. oxytoca* sont lactose (+), rondes avec un diamètre de 3 à 4 mm, poussent en 18 h- 24 h à 37 ° C ou 30° C et sont généralement bombées, d'aspect muqueux, parfois filantes à l'anse de platine. La croissance de *K. ozaenae* et de *K. rhinoscleromatis* sur les mêmes milieux est plus lente après 48 h ; leurs colonies sont volumineuses,

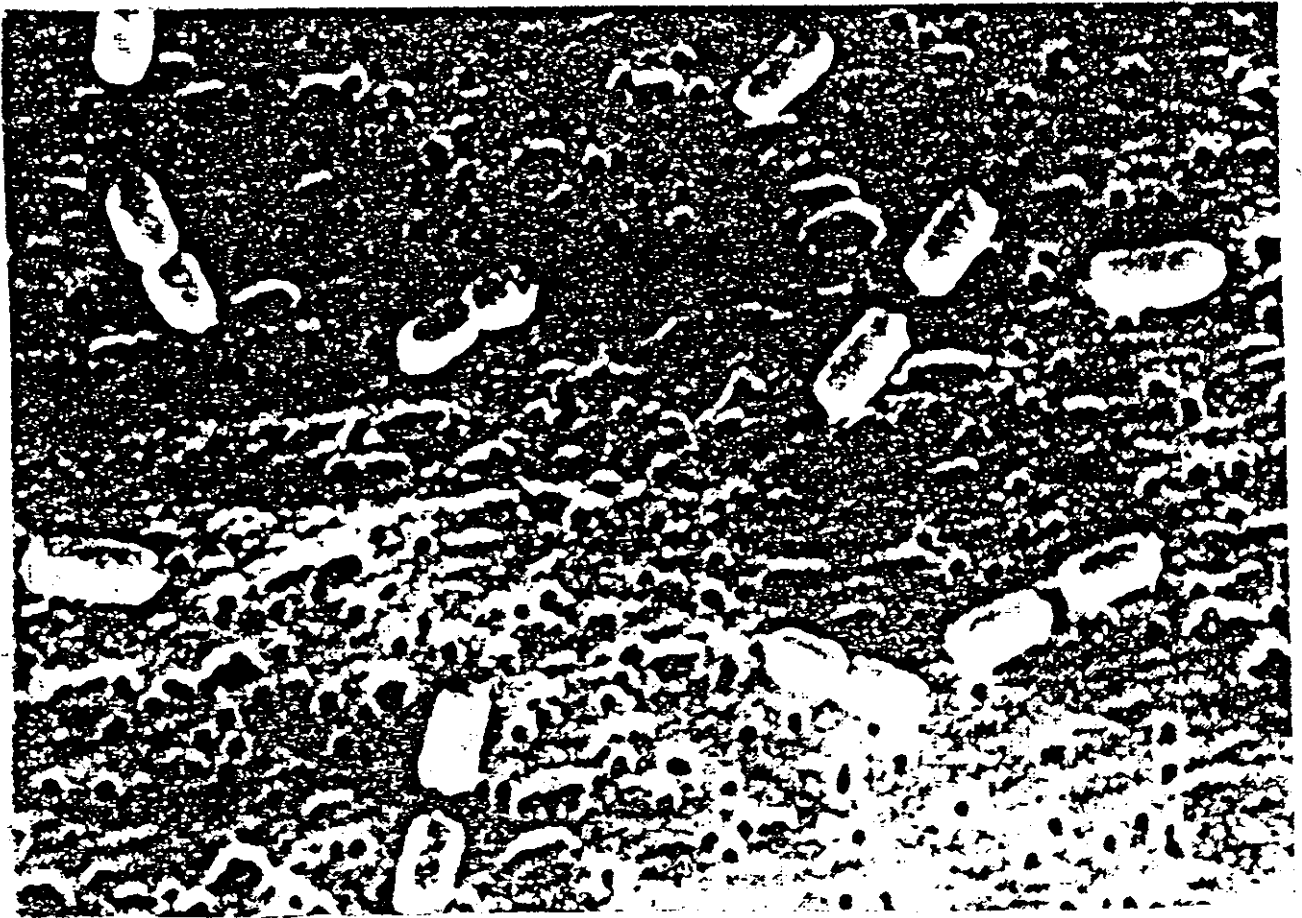


FIGURE N°1 : Les Klebsielles vues au microscope électronique.[17]

bombées, humides, très muqueuses, translucides avec une tendance à la confluence.

Des colonies semblables à celles des Klebsiellas peuvent être parfois rencontrées dans d'autres genres d'Entérobactéries, en particulier chez les variétés muqueuses d'*Escherichia coli*, qui possèdent un antigène capsulaire de type A. Les colonies d'*Enterobacter aerogenes* sont souvent lactose (-), légèrement bombées, un peu muqueuses, leur diamètre étant compris entre 1,5 et 3 mm.[76]

5.3. Milieux sélectifs.

Le milieu "Mac Conkey inositol carbénicilline" a été proposé comme milieu sélectif pour la numération de Klebsiella en bactériologie alimentaire, il n'inhibe cependant pas la croissance de Serratia.[4]

Pour l'étude d'épidémies hospitalières à *K. pneumoniae* Bruce et coll [15] utilisent un milieu sélectif synthétique à base de citrate de L. ornithine et de raffinose et contenant du rouge de phénol comme indicateur de pH. Le pH du milieu est ajusté à 5,6 ; *K. pneumoniae* peut s'y développer et former des colonies de couleur jaune, d'aspect muqueux, alors que les autres entérobactéries sont inhibées ou produisent des colonies rosées, de plus faible diamètre.

6. Caractères biochimiques [54,76]

6.1. Caractères biochimiques de l'espèce type *K. pneumoniae*.

K. pneumoniae peut être définie comme une entérobactérie immobile, VP(+), RM-, uréase + lentement (Uréase moins active que celle des Proteus), ONPG+, β xylosidase +, H₂S -, désaminase oxydative -, LDC +, OCD-, lipase, DNase et gélatinase -, KCN +, fermentant de nombreux glucides.

6.2. Caractères différentiels des espèces.

Les principaux caractères biochimiques permettant de différencier *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae* et *K. rhinoscleromatis* sont rapportés dans le tableau 2.

6.2.1. *K. oxytoca* se différencie de *K. pneumoniae* par une production abondante d'indole, 75 à 80 % des souches *K. oxytoca* possèdent une gélatinase, en général peu active. Au contraire de *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* utilise le m. hydroxybenzoate comme source unique de carbone et d'énergie, produit un pigment brun sur un milieu au gluconate citrate de fer [5] et possède une activité pectinolytique sur polygalacturonate de sodium. [54]

6.2.2. *K. ozaenae* et *K. rhinoscleromatis* outre le caractère VP(-) sont moins glucidolytiques que les deux espèces précédentes.

K. ozaenae n'utilise jamais le malonate. *K. rhinoscleromatis* est caractérisée par une stricte auxotrophie, l'absence de production de gaz et une activité biochimique réduite.

6.2.3. *K. terrigena* [49] et *K. planticola* [6] sont biochimiquement très proches de *K. pneumoniae*. Mais, à la différence des Klebsielles d'origine humaine que les hydrobiologistes classent parmi les " coliformes fécaux " [5], ces deux nouvelles espèces croissent à 10⁹ et ne fermentent pas le lactose en bouillon billé au vert brillant, à 44,5 °C. *K. terrigena* possède une tétrathionate réductase (TTR) et assimile le m. hydroxybenzoate comme source unique de carbone. *K. planticola* fermente toujours le sorbose et assimile l'hydroxy L Proline.

6.2.4. Variétés Uréase- de *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*. [54,76]

Certaines souches de *K. pneumoniae* et de *K. oxytoca* peuvent paraître "urease-" après 24 h à 37° C si on utilise des cultures sur gélose nutritive et un milieu réactif à l'urée du type Ferguson,

- chez plus de la moitié de ces souches l'uréase a pu être mise en évidence en quelques heures, lorsqu'elles ont été cultivées sur des milieux contenant des sucres fermentescibles (en particulier le milieu hypersaccharosé de Worfel Ferguson), la fermentation des glucides en acidifiant les milieux de culture favorise la synthèse de l'uréase par les Klebsielles.

L'autre moitié de ces souches, effectivement dépourvue d'uréase, acidifie pour une raison inconnue le milieu "urée indole" dont l'indicateur vire au jaune citron.

	<i>K.pneumoniae</i>	<i>K.oxytoca</i>	<i>K.ozanae</i>	<i>K.rhinoscleromatis</i>
VP	+	+	-	-
RM	-	d	+	+
KCN	+	+	d	d
ONPG	+	+	+	-
β xylosi- dase	+	+	d	-
uréase	+	+	d	-
LDC	+	+	d	-
Citrate de Sim- mons	+	+	d	-
Gaz en glucose	+	+	d	-
malonate	+	+	-	d
indole	-	+	-	-
Gélati- nase	-	(+)	-	-
+ = Positif en 1 ou 2 jours				
(+) = Positif tardivement				
- = négatif				
d = différents résultats observés				

Les autres espèces *K. planticola* et *K. terrigena* ont les mêmes caractères biochimiques que *K. pneumoniae*.

Tableau N° 2 : Caractères biochimiques des différentes espèces de Klebsielles.

7. Marqueurs épidémiologiques

Les types antigéniques capsulaires et les biotypes sont les marqueurs épidémiologiques les plus employés, leur combinaison permet de définir des variétés de klebsielles. Les antibiotypes peuvent être utilisés, les lysotypes et les bactériocinotypes. [39,48,74,79]

7.1 Biotype.

Pour suivre les épidémies hospitalières, il est nécessaire d'utiliser le système de biotypie.

La biotypie est basée sur l'aptitude à utiliser des substrats carbonés permettant une discrimination entre les souches d'une même espèce.

Dans le genre *Klebsiella* différents schémas de biotypes ont été proposés [8,77,86], les fermentations du dulcitol, du sorbose, le catabolisme du d. tartrate, secondairement du rhamnose et de l'adonitol permettent de définir des biotypes et au total 11 biotypes ont été individualisés.

Chez *K. pneumoniae*, les caractères mucate, urease et malonate permettent de compléter la détermination des biotypes.

Chez *K. oxytoca*, il est intéressant de rechercher la TTR (Tétrathionate-réductase), enzyme que l'on peut déceler chez environ un tiers des souches de cette espèce.

Chez *K. ozaenae* 5 % des souches ne possèdent pas de nitrate réductase et 25 % sont dépourvues de β xylosidase. *K. ozaenae* du type capsulaire 22 appartient toujours au biotype c, *K. rhinoscleromatis* au biotype d et b.

La biotypie est insuffisamment discriminante. Elle peut cependant être aisément effectuée dans un premier temps, si des souches d'un même biotype sont en cause dans un foyer présumé d'épidémie, il faut ensuite déterminer leur typage antigénique capsulaire.

BIOTYPES								
	a	b	c	d	Da	Db	Dc	Dd
Dulcitol	-	-	-	-	+	+	+	+
Sorbose	-	-	+	+	-	-	+	+
d tartrate	+	-	+	-	+	-	+	-
(a) = distribution des biotypes dans les espèces suivantes :								
<i>k. pneumoniae</i>	: tous les biotypes							
<i>k. oxytoca</i>	: biotypes c, d, Dc, Dd							
<i>k. ozaenae</i>	: biotypes a, b, c, d							
<i>k. rhino scleromatis</i>	: biotypes b, d							

Tableau N°3 : Schémas des biotypes de *Klebsiella*

7.2. Sérotype.

[26,33,35,38,56,65,69,80,86,88]

Il existe chez les Klebsielles des antigènes O (somatiques) des antigènes K (capsulaires) et des antigènes M (muqueux). Ces antigènes portent des facteurs responsables de diverses spécificités mises en évidence par réaction d'agglutination. La recherche des antigènes O présente peu d'intérêt pratique, en raison de leur nombre limité (13 antigènes O différents) et de la difficulté de leur détermination par suite du caractère thermostable des antigènes capsulaires K.

La recherche des antigènes K est indispensable à toute enquête épidémiologique, leur détermination est la méthode la plus discriminante. Il existe en effet 77 types capsulaires différents (K1 à K72, K74, K79 à K82). Ces antigènes capsulaires K présentent entre eux de nombreuses communautés antigéniques, ce qui rend nécessaire l'adsorption des sérums pour les rendre spécifiques. [77]

Plusieurs techniques de typage antigénique capsulaire peuvent être utilisées :

7.2.1. Réaction de Neufeld ou réaction de gonflement de la capsule [17] . Figure N° 2

Cette méthode reste la plus employée. Elle consiste à rechercher au microscope à contraste de phase une réaction antigène-anticorps anti capsulaire (une goutte d'une suspension à peine opalescente d'une culture sur le milieu de Worfel-Ferguson est mélangée à une goutte de sérum anticapsulaire, soit sérum mélange, soit sérum monovalent brut ou adsorbé). Une réaction positive se traduit par une opacification de la capsule et son léger gonflement ; en cas de réaction négative, seul le corps bacillaire reste visible au microscope [17,77].

7.2.2. Autres méthodes de typage capsulaire utilisées.

Parmi elles, on peut citer :

- l'immunofluorescence indirecte à pH 9 [68]
- l'immunoélectrophorèse à contre courant [70]
- la coagglutination de la souche de Cowan 1 de *Staphylococcus aureus* riche en protéine A, enrobée d'anticorps anticapsulaires. [61]
- l'agglutination de particules de latex sensibilisées [61]

La distribution des types capsulaires selon les espèces (tableau 4) est utile à connaître non seulement pour les enquêtes épidémiologiques mais encore pour confirmer le diagnostic bactériologique.

K. pneumoniae et *K. oxytoca* se distribuent selon un grand nombre de types capsulaires.

K. ozaenae appartient généralement au type 4, secondairement aux types 1, 5, 6, 22.

K. rhinoscleromatis appartient uniquement au type 3.

Il existe des communautés antigéniques *K.* capsulaires entre *K. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* et d'autres entérobactéries capsulées [2]

Espèces	Types capsulaires K	% de souches non capsulées
<i>K. pneumoniae</i>	<p>Infections respiratoires :</p> <p>1, 2, 3..... 5, 6</p> <p>Infections urinaires et infections diverses</p> <p>2 et tout type K > K6</p> <p>En France : 2, 10, 24, 22, 45, 43, 35, 33, 8, 14, 25</p>	6%
<i>K. oxytoca</i>	<p>Tout type K > K6</p> <p>En France : 26, 68, 43, 59..... 26 (33), 21, 18</p>	18%
<i>K. ozaenae</i>	4.....3, 22 (37), 5	0%
<i>K. rhinoscleromatis</i>	3	0%

Tableau N° 4 : Distribution des espèces de "Klebsiella" selon le type capsulaire.

Les types capsulaires sont indiqués dans le tableau par ordre de fréquence décroissante.

La sérotypie est indispensable pour suivre l'épidémiologie des infections à *Klebsiella*, mais elle ne peut être pratiquée dans des laboratoires modestement équipés, elle reste donc du domaine des laboratoires spécialisés comme le service des entérobactéries de l'institut Pasteur de Paris en France.

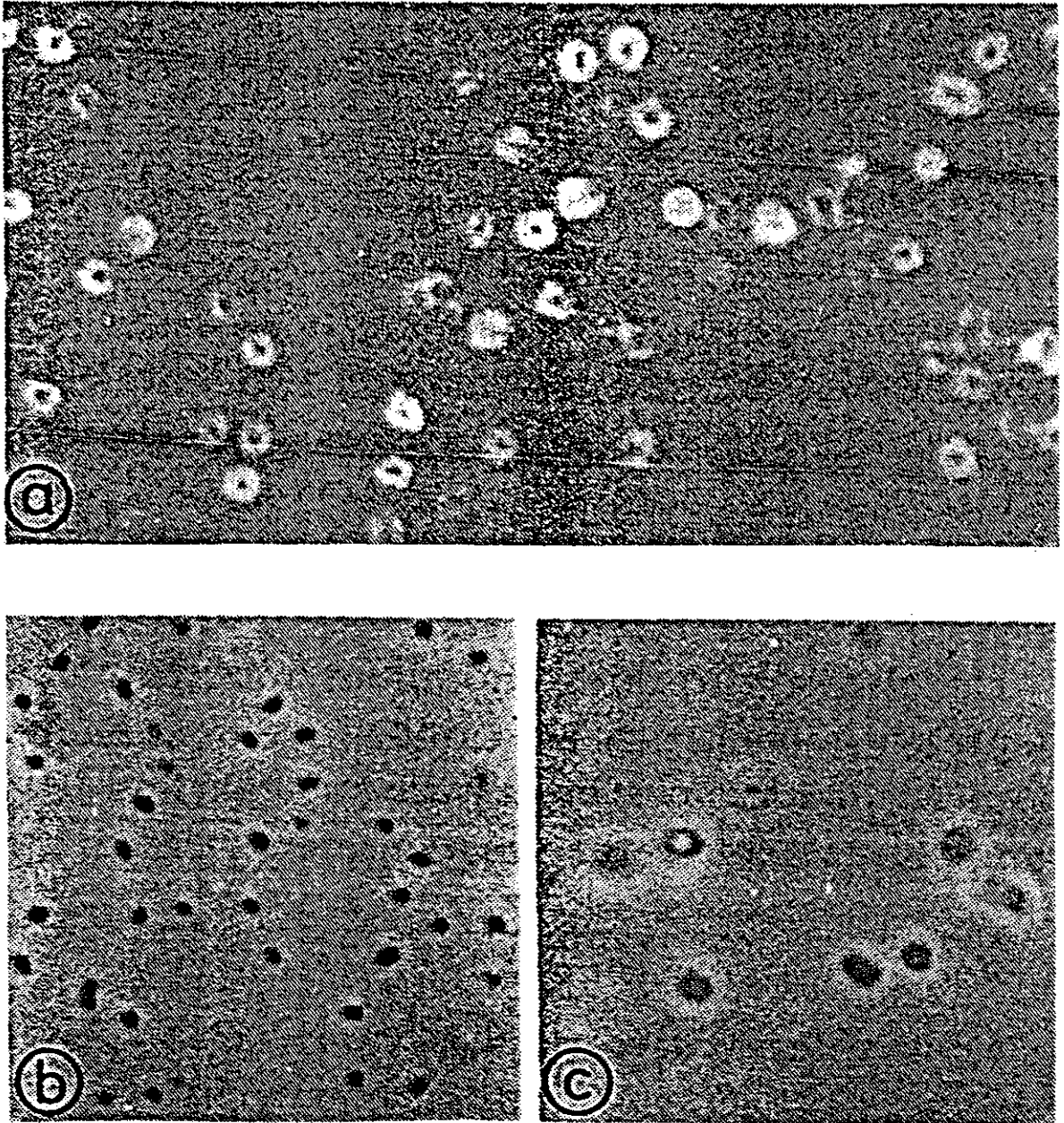


FIGURE N°2 : Réaction de Neufeld ou de "gonflement de la capsule"
avec *K. pneumoniae* [54]

a) examen en encre de Chine, microscope optique à contraste de phase.
b) et c) détermination du type capsulaire par la réaction de Neufeld ou de
gonflement de la capsule ; avant b) et apparition du sérum capsulaire
spécifique (microscope optique à contraste de phase).

8. Pouvoir Pathogène

8.1. Pouvoir pathogène naturel.

Les infections dues aux klebsielles et aux bacilles à Gram négatif en général occupent une place très importante surtout en milieu hospitalier dans les infections nosocomiales.

K. pneumoniae et *K. oxytoca* sont principalement isolées chez l'homme de bronchopneumopathies aiguës et subaiguës (en particulier *K. pneumoniae* types capsulaires 1 et 2), d'infections urinaires [64,73], secondairement d'infections hépato vésiculaires, de pus divers, d'infections péritonéales post opératoires. Les septicémies à Klebsiella sont de pronostic sévère [74], elles surviennent chez des malades débilisés, hospitalisés dans les unités de soins intensifs et les services de réanimation c'est à dire chez les cancéreux, cirrhotiques, diabétiques, brûlés, vieillards, prématurés, nourrissons ; elles ont souvent pour point de départ une infection urinaire. Selden et coll [in 79,91] ont montré le caractère endogène d'infection à Klebsiella chez des malades dont le tube digestif était colonisé par ces bactéries. Quelquefois les Klebsielles sont introduites dans le courant circulatoire à la suite de la pose d'un catheter veineux, d'une sonde vésicale, à la faveur d'une intubation trachéale ou d'une dialyse péritonéale. [54,50]

K. ozaenae n'est trouvée pratiquement que dans les affections chroniques de l'arbre respiratoire, on l'isole d'expectorations, exceptionnellement d'urine et d'hémoculture. On n'a pas de preuve qu'elle est l'agent étiologique de l'ozène. [79]

K. rhinoscleromatis espèce rarissime isolée en Afrique du Nord, en Afrique centrale et dans l'Est Européen, possède un pouvoir pathogène comparable à celui de *K. ozaenae*. Son rôle dans le rhinosclérome est controversé.

K. terrigena et *K. planticola* sont isolées exceptionnellement chez l'homme et les animaux.[101]

Les souches de Klebsielles les plus potentiellement pathogènes pour l'homme, appartiennent aux types capsulaires 1 et 2, plus rarement aux types 3 et 4 [79].

8.2. Pouvoir pathogène expérimental.[54]

Seules les *K. pneumoniae* des types capsulaires 1 et 2 sont pathogènes pour l'animal : singe "écureuil" *Samiri sciureus* inoculé par voie intratrachéale, rat par instillation intranasale ou par aérosol, souris par voie intrapéritonéale (DL50 : 10 bactéries pour les souches les plus pathogènes).

K. ozaenae type capsulaire 4 est pathogène pour la souris par voie intrapéritonéale (DL50 : 500 bactéries).

Les Klebsielles sont difficilement phagocytées à cause de leur capsule polysaccharidique.

9. EPIDEMIOLOGIE. (Figure N°3) [89,90]

9.1. Les sources de contamination.

9.1.1. Le milieu extérieur est la principale source de contamination. Le réservoir naturel du germe est constitué par les eaux usées, les végétaux et les effluents industriels.

9.1.2. En milieu hospitalier, les mauvais systèmes de canalisation, les lavabos mal nettoyés, le matériel d'anesthésie, la réanimation, les ventilateurs, les aspirateurs, nébulisateurs, les aiguilles et catheters veineux, urinaires et cardiaques, les blaireaux utilisés pour le rasage, sont des sources d'infections. Il en est de même pour les désinfectants employés sur les plaies en pré ou post opératoire, ou au cours de pansement, ou encore pour la stérilisation d'instruments. Ces désinfectants sont souvent des dérivés du chloreximide, de l'héxachlorophène etc.....[37,47]

9.1.3. La source secondaire de contamination est le malade lui même par ses urines, ses escarres, sa salive et ses crachats dans lesquels le germe peut survivre pendant plusieurs semaines.

Klebsiella pneumoniae et *K oxytoca* sont aussi fréquentes dans les selles humaines et animales. Ces deux espèces sont rencontrées dans la flore fécale de 30 à 40 % des animaux et de l'homme.[79]

La forte prévalence des Klebsielles en milieu hospitalier est surtout le fait de l'utilisation massive et incontrôlée d'antibiotiques à large spectre contribuant à la sélection de bactéries résistantes qui vont constituer un danger potentiel.

9.2. Les modes de transmission.

Les surinfections à Klebsielles sont le type même d'infections hospitalières (figure 3).[27,44,46,54,55]

9.2.1. La flore hospitalière.

Tout entrant à l'hôpital est porteur de ses propres flores composées de germes commensaux, parasites et éventuellement pathologiques. Au cours de son séjour à l'hôpital ces flores vont changer, en recevant des apports ou en subissant des pertes.

Le malade avec ses germes pathogènes contribue à enrichir le capital microbien de l'écosystème hospitalier dont il est devenu un membre actif.

9.2.2. Les vecteurs d'infections.

La prolifération microbienne s'étend non seulement aux malades hospitalisés, mais aussi aux malades externes (qui viennent en consultation) et à tout le personnel hospitalier.

9.3. Les différents types d'infections.

On distingue trois types d'infection hospitalières.

9.3.1. Les autoinfections.

Le malade s'infecte par un germe quelconque de sa flore originale ou remaniée, ce sont les infections endogènes qui sont la conséquence de déficit général d'immunité et de fragilisation locale.

Ces malades atteints d'autoinfections constituent une source importante de germes et sont souvent à l'origine d'hétéro-infections.

9.3.2. Les hétéro-infections.

Les hétéro-infections dont la contamination est surtout manuportée (mains du personnel, des visiteurs) ou iatrogènes. Elles peuvent résulter aussi de solutions souillées, et de l'environnement immédiat d'un malade (linges de toilettes, draps, bocal d'urines etc...)

9.3.3. Les autres formes d'infections.

Les autres formes d'infections sont liées à des erreurs techniques. Ces infections sont la conséquence d'anomalies accidentelles telles que stérilisation inefficace et ventilation avariée, etc... ; les germes en cause n'ont souvent rien de commun avec la flore hospitalière.

9.4. Les infections hospitalières.

L'infection hospitalière à *Klebsiella* et à tout le groupe KES en général se développe considérablement depuis quelques années ; les infections hospitalières à *Klebsiella* graves s'observent chez des malades débilisés du fait des risques accrus inhérents à certaines explorations qui multiplient les portes d'entrée :

- cathétérismes divers, ponctions, biopsie, etc.....
- de l'emploi massif des antibiotiques
(antibiotiques à large spectre surtout)
- du terrain

9.4.1. L'utilisation de techniques médicales modernes.

L'utilisation des sondes urétrales, de cathéters, de divers liquides comme l'eau distillée, le sérum physiologique, les aérosols, les liquides administrés en perfusion péritonéale ou intraveineuse, joue un rôle très important dans les infections à *Klebsiella* et est souvent à l'origine de l'augmentation de ces dernières.

9.4.2. L'emploi massif des antibiotiques.

L'usage massif des antibiotiques contribue à la sélection du germe dans la flore intestinale.

Les infections à *Klebsiella* sont généralement fréquentes dans les services où les antibiotiques à large spectre sont utilisés de façon abusive comme l'Urologie, les services de Réanimation respiratoire, les services de Chirurgie cardio vasculaire etc...

Dans certains hôpitaux les *Klebsiella* sont considérées comme la principale source de facteurs de la résistance infectieuse aux antibiotiques dues à des plasmides R. transférables à d'autres micro-organismes (P.RTF) [14,24]. Cette

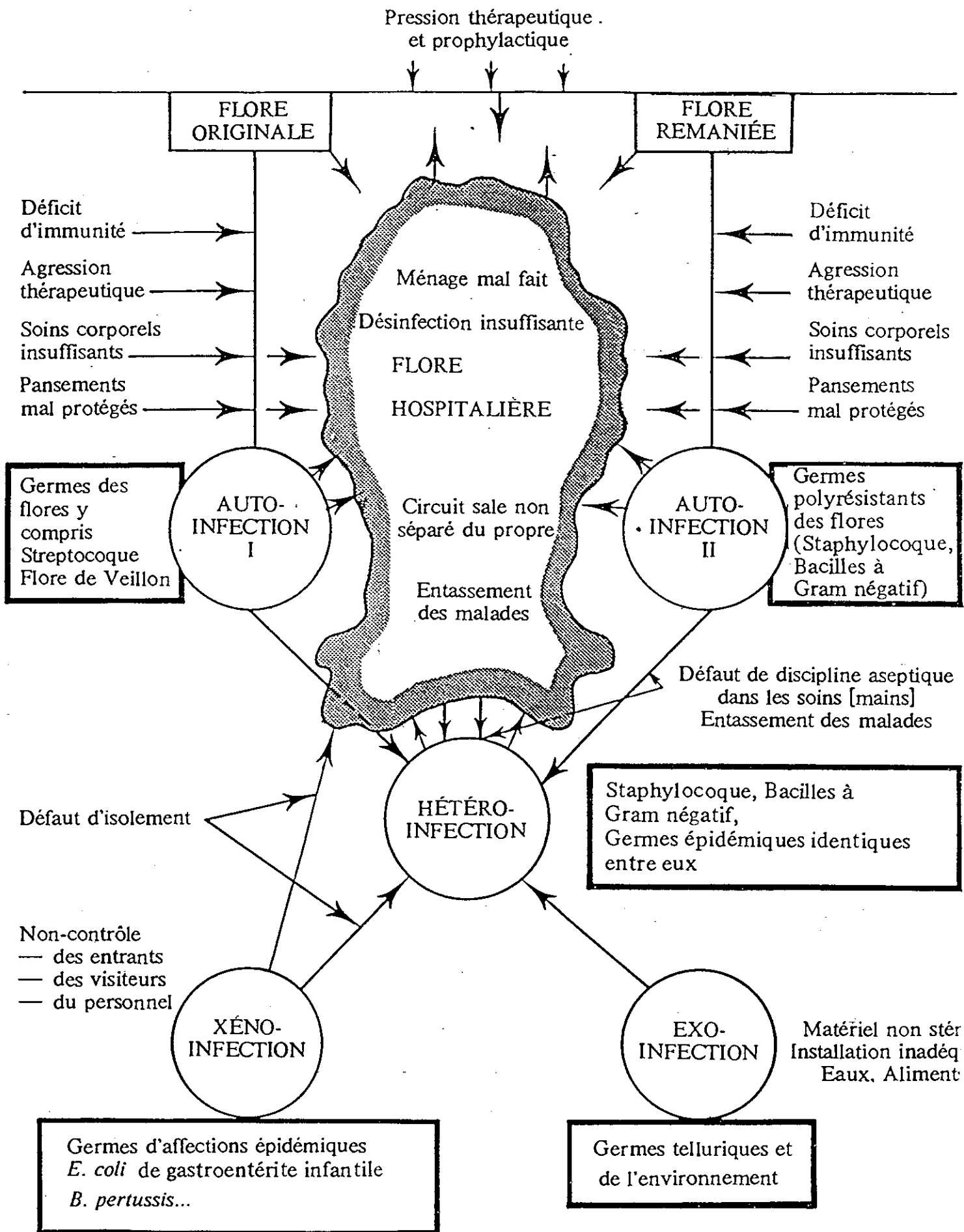


FIGURE N°3 : Schéma de l'infection nosocomiale

9.4.3. Le terrain.

Le terrain de prédilection des Klebsielles se trouve en milieu hospitalier chez les débilisés. Le risque d'infection peut être lié à la précarité des installations, à l'encombrement du service, au défaut d'isolement des malades infectés, à l'insuffisance numérique et parfois technique du personnel, à l'inadéquation de l'architecture et à l'insuffisance des désinfectants.

Parmi les sujets à haut risque nous avons les nouveaux-nés, la grande fréquence des infections néonatales étant favorisée par certaines fragilités néonatales comme l'anorexie et la prématurité qui facilitent la localisation du germe.

Les enquêtes menées en milieu hospitalier ont montré que le génie épidémique de Klebsielle est limité. La distribution des Klebsielles dans un service donné se fait en général suivant un grand nombre de biosérovars (par "biosérovars" on entend l'association biotype + type antigénique capsulaire) avec prédominance de certains types capsulaires. En France les types K2, 10, 24, 22, 45, 43.... sont les plus fréquemment isolés ; En Angleterre les types K2, 21, 9, 8....

Aux Etats Unis les types K2, 35, 3, 30..... [79]

L'existence de flambée épidémique est pratiquement exclue ; celle de petits foyers est possible.

10. Diagnostic bactériologique.

On cultive facilement les Klebsielles à partir de produits pathologiques, mais il est parfois intéressant d'utiliser des milieux d'enrichissement ou sélectifs. On procède pour le diagnostic en trois étapes :

- Prélèvements de produits biologiques
- Isolement sur milieux usuels et sur milieux sélectifs
- Recherche des caractères d'identification.

10.1. Prélèvements de produits biologiques.

Les produits pathologiques dans lesquels on peut retrouver les Klebsielles sont : le sang, les urines, les crachats et expectorations, les liquides pleuraux et d'ascite, le liquide céphalorachidien et les prélèvements vaginaux etc....

Pour une surveillance épidémiologique, on recherchera le germe dans les poussières, les lavabos, les bouches d'aération et les flacons d'antiseptiques. On examinera également le personnel soignant et tout le matériel.

10.2. L'isolement

A partir de produits pathologiques monomicrobiens (LCR, urines), l'isolement est aisé, il est beaucoup plus délicat à partir des autres produits.

10.3. Identification du germe isolé.

Trois propriétés ont une grande valeur pour orienter le diagnostic :

- l'immobilité constante
- la morphologie des colonies et
- le grand nombre de sucres fermentés.

L'identification du germe se fait par la galerie des entérobactéries.

Le diagnostic différentiel de *K. pneumoniae* et d'*Enterobacter aerogenes* doit être pris en considération. [79,12]

Des parentés biochimiques et antigéniques rapprochent ces deux germes donc il est aisé de rassembler quelques caractères qui permettent de les différencier.

Ces caractères figurent dans le tableau N° 5

	<i>E.aerogenes</i>	<i>K.pneumoniae</i>
Mobilité	+ (99 %)	- (100 %)
ODC	+ (100 %)	- (100 %)
Uréase	- (100 %)	+ (98 %)
Sorbose	- (100 %)	- (65 %)
Lactose	+ (30 %) (+) (70 %)	+ (100 %)
m-Hydroxybenzoate	+ (100 %)	- (100 %)
Gélatinase	+ (14 %) (+) (67 %)	- (100 %)
Garbénicilline	Sensible	Résistant
Céfalotine	Résistant	Sensible

Tableau N° 5 :Caractères différentiels de *K. pneumoniae* et de *E.aerogenes*

La réalisation de la sérotypie et de la biotypie sur les souches responsables des infections hospitalières permet de suivre l'évolution et de localiser éventuellement les étiologies de ces épidémies.

11. Diagnostic indirect.

Les études effectuées en vue d'un type de diagnostic des Klebsielles sont très rares ; ce diagnostic consiste à rechercher les anticorps dirigés contre les antigènes de klebsielles présents.

**LES MECANISMES
DE RESISTANCE
DES KLEBSIELLES
AUX ANTIBIOTIQUES**

Les mécanismes de Résistance des Klebsielles aux antibiotiques.[9,10,29,36,87,100]

1. Notion de Résistance.

La résistance d'une souche bactérienne à un antibiotique se définit comme étant la capacité de cette souche à se développer dans un milieu où la concentration en antibiotique est notablement plus élevée que celle qui inhibe habituellement la plupart des autres souches de la même espèce.

A partir de là, on évoque deux types de résistance :

- Résistance naturelle
- Résistance acquise

Un certain nombre de bactéries sont sensibles à un antibiotique donné et définissent son spectre. D'autres sont spontanément résistantes à cet antibactérien, c'est le phénomène de résistance naturelle.

Cependant dans un même spectre, certains germes peuvent devenir résistants au bout d'un certain temps, dans ce cas, on parle de résistance acquise, celle-ci se fait généralement par mutation ou par transfert de gène.

La caractérisation de la résistance bactérienne passe par l'étude des paramètres de croissance (grâce à des dilutions progressives d'antibiotiques), par une étude biochimique de la production d'enzymes, par l'étude du support génétique et enfin par la constatation de l'échec thérapeutique de la médication antibactérienne. Mais cet échec clinique n'est pas toujours lié aux phénomènes de résistance bactérienne.

2. Les Mécanismes biochimiques de la résistance bactérienne.

2.1. Bases Génétiques des mécanismes de résistance.

Les Klebsielles sont naturellement résistantes à un grand nombre d'antibiotiques comme l'ampicilline et la carbenicilline etc....

La résistance repose sur des facteurs génétiques situés, soit au niveau des chromosomes bactériens, soit en dehors de ceux-ci.

2.1.1. La Résistance chromosomique.

Elle est due à des mutations. Une mutation est une modification rare, spontanée (ou induite par des agents mutagènes) pouvant affecter un certain nombre de caractères bactériens.

Au niveau de l'acide désoxyribonucléique chromosomique, il existe une succession de bases qui sont le support du code génétique.

A chaque succession de 3 bases, correspond un acide aminé.

Une mutation peut être une délétion, une substitution ou une addition. On aura alors un décalage dans la lecture du code. Cela donne un mutant qui résiste aux antibiotiques. Cette mutation peut se transmettre à d'autres bactéries.

Ce mode de résistance est très important chez les Klebsielles surtout pour son rôle dans la résistance naturelle des germes. Celle-ci se fait par divers mécanismes :

- inactivation enzymatique de l'antibiotique
- diminution ou perte de la perméabilité de la paroi ; l'antibiotique n'arrive plus à son site d'action
- modification de la structure de la paroi.

Ces mécanismes aboutissent à des mutants hyper-résistants.

2.1.2. Résistance extrachromosomique.

Ce sont les plasmides R. qui sont à la base de cette résistance

La majorité des espèces de Klebsiella isolées d'infections nosocomiales hébergent des facteurs R transférables qui déterminent la résistance à plusieurs antibiotiques y compris la Gentamicine.

Un plasmide est un morceau d'ADN double brin, circulaire, superhélicoïdal, extrachromosomique doué de pouvoir de réplication autonome et il est transmis de façon stable au cours des générations. [14,56,59,79]

Les plasmides peuvent coder pour de nombreuses propriétés dont la résistance aux antibiotiques. Généralement, ils se distinguent par leur poids moléculaire exprimé en Megadalton (Mdal).

(2 Mdal = 3 kilobases (Kb))

Les antibiotiques sont altérés par des enzymes lytiques secrétés par les plasmides.

On peut distinguer quatre catégories de gènes :

- les gènes essentiels permettant la réplication des plasmides et ceux contrôlant les phénomènes d'incompatibilité.
- les gènes de transfert
- les gènes interagissant avec d'autres plasmides ou avec le chromosome.
- les gènes affectant les relations entre la bactérie et son environnement.

2.1.3. La résistance mixte.

Dans ce cas les deux mécanismes précédents sont impliqués : nous avons une double résistance par mutation et par plasmide.

On parle aussi de résistance croisée lorsqu'un germe réfractaire à un antibiotique le devient automatiquement à un autre antibiotique.

3. Mécanismes moléculaires de Résistance des bactéries aux antibiotiques.

3.1. Résistance aux β lactamines. (Figure N°4,5)

Trois paramètres sont impliqués :

- les récepteurs
- la pénétration
- l'hydrolyse enzymatique de la liaison β lactame par les β lactamases.

Chez les bacilles à Gram négatif, en général le peptidoglycane (structure tridimensionnelle faisant partie de la paroi) est entouré d'une membrane externe et les pénicillines doivent traverser cette membrane pour toucher la cible.

Les β lactamases sont des enzymes d'origine chromosomique ou plasmidique, constitutives ou inductives et présentent une affinité élective pour la pénicilline, les céphalosporines ou les deux.

Les β lactamases hydrolysent toutes le cycle β lactame, mais ont des propriétés physicochimiques totalement différentes. Cette hydrolyse enzymatique conduit à la production de dérivés inactifs.

Plusieurs auteurs ont classé les β lactamases mais les classifications sont en général très complexes ; elles reposent sur le profil de substrat, la technique d'isoélectrofocalisation sur gel de polyacrylamide, le point isoélectrique, les inhibiteurs, le déterminisme génétique et le poids moléculaire.

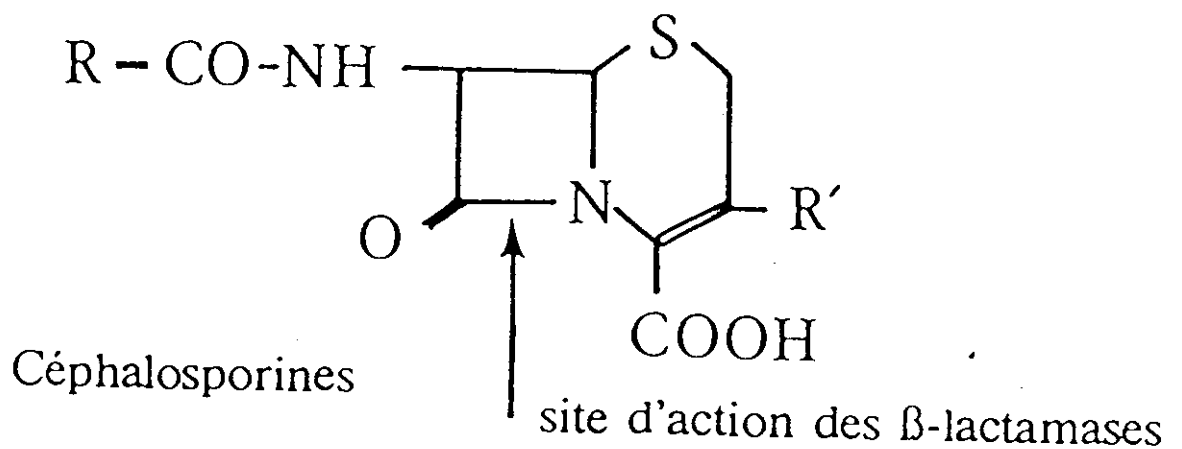
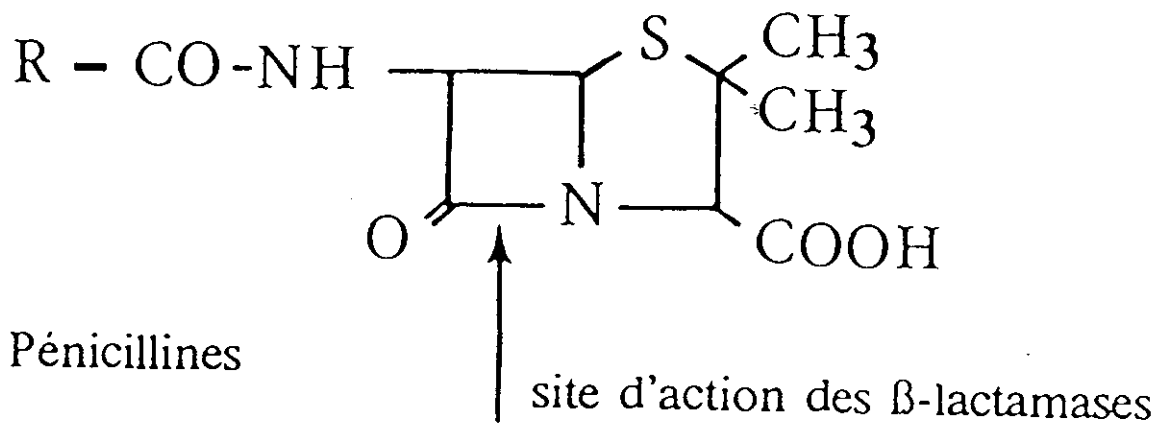


FIGURE N°4 : Site d'action des β lactamases. [54]

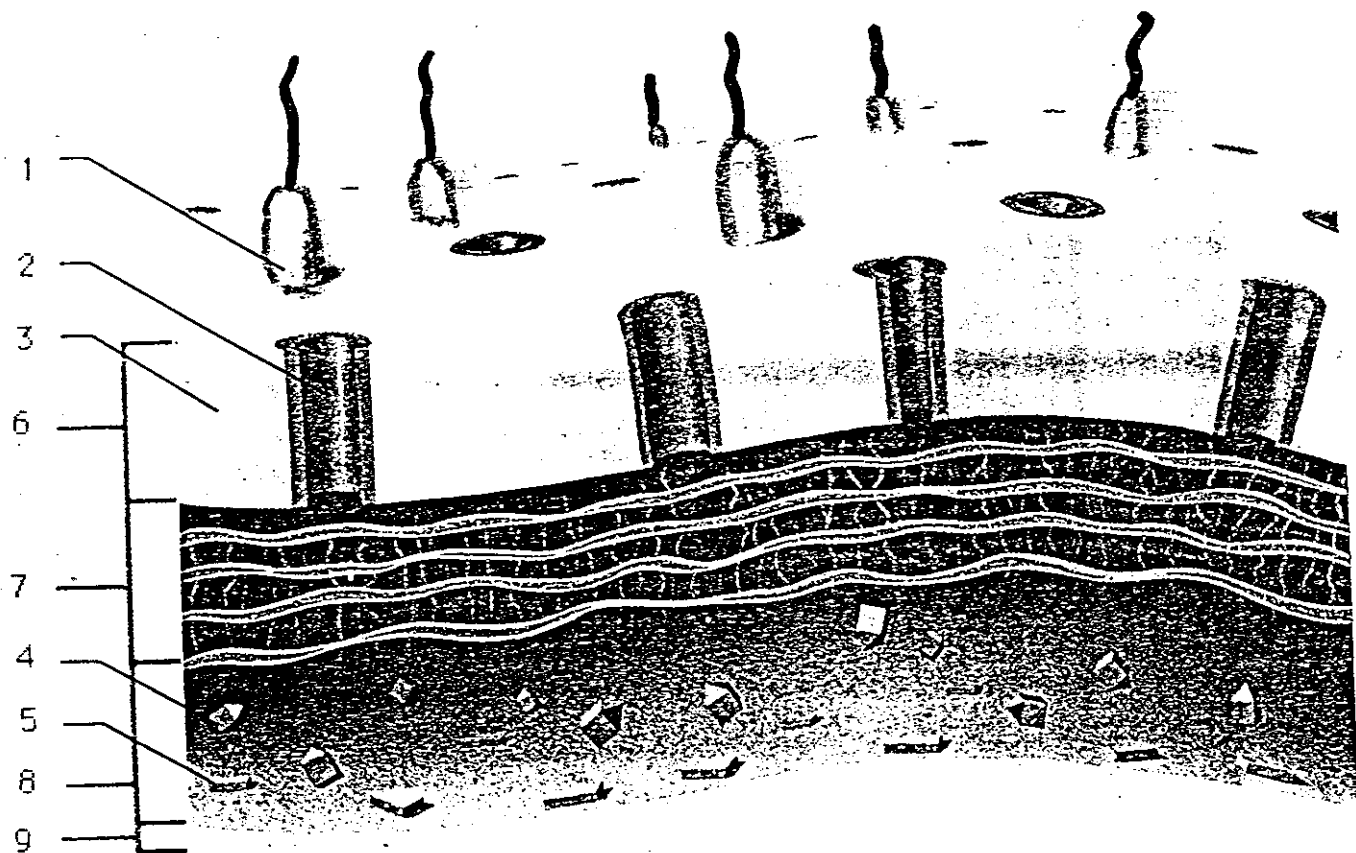


FIGURE N°5 : Paroi d'un bacille Gram négatif. [10]

- 1- lipopolysaccharides = endotoxines
- 2- porines
- 3- lipoprotéines hydrophobes
- 4- β lactamases
- 5- enzymes cibles = PBP = "Penicillin binding proteins"
- 6- membrane externe
- 7- peptidoglycane
- 8- espace périplasmique
- 9- membrane intercytoplasmique

La classification de Richmond et Sykes [] a été la première classification de référence. Au moyen de ces différents critères, Richmond et Sykes ont distingué 5 classes de β lactamases. (tableau N° 6)

Médiation	Type	Classe	Inductibilité	Principaux germes
		I	+	Enterobacter. Citrobacter. Serratia. Proteus
	Céphalosporine	I	-	E. coli. Shigella sonnei. Bacteroides fragilis
Chromosomique	Pénicillinase	II	-	P. mirabilis. Pseudomonas thomasi
	Large spectre	IV	-	Klebsiella. Bacteroides
	TEM	III	-	TEM-1. TEM-2
Plasmidique	OXA	V	-	OXA-1. OXA-2. OXA-3
	PSE		-	PSE-1. PSE-2. PSE-3. PSE-4

Tableau N° 6 : classification des β lactamases des bactéries à Gram négatif de Richmond et Sykes.[10]

La classe I : céphalosporine chromosomique de la plupart des Pseudomonas et de certaines entérobactéries.

La classe II : pénicillinases d'origine chromosomique de *Proteus mirabilis*.

La classe III : β -lactamases de type TEM d'origine plasmidique.

La classe IV : β -lactamases chromosomiques à large spectre qui existent chez Klebsiella et Bacteroides.

La classe V : groupe hétérogène regroupant les β -lactamases OXA et PSE.

3.2. Résistance aux Aminoglycosides (ou Aminosides)

Nous distinguons deux grands types d'Aminoglycosides :

la Streptomycine et la Spectinomycine qui comportent un cycle streptidine (fig N° 7). Les autres Aminosides du second groupe ont un cycle Streptamine substitué en C4 - C5 ou en C4 - C6 (fig N° 8).

L'utilisation abusive des aminoglycosides a conduit à la sélection de souches résistantes et deux mécanismes de résistance interviennent :

- celle due à des mutations chromosomiques, très rare mais de niveau très élevé.

Il s'agit essentiellement d'une modification de la sous unité 30 s du ribosome qui ne fixe plus les antibiotiques. Ces derniers ne peuvent plus alors exercer leurs effets sur la biosynthèse des protéines.

- et celle due aux plasmides est la plus fréquente.

Les plasmides codent pour des enzymes modificateurs des aminosides. L'action de ces enzymes nécessite de l'énergie fournie par l'ATP ou l'acetyl coenzyme A. Les enzymes inactivantes interfèrent dans les systèmes de transport des antibiotiques. On en distingue trois classes selon le type d'action chimique :

- les aminoglycosides acetyl transférases (AAC) dont onze ont été décrites ; il y a transfert d'un radical acetyl sur des groupements aminés des aminosides.

- Les aminoglycosides adényl-transférases ou (AAD) dont cinq ont été décrites : un groupe adényl se fixe sur les groupements OH.

- les aminoglycosides-phosphoryl transférases ou APH dont sept ont été décrites : les radicaux OH sont phosphorylés pour chacune de ces classes, il y a plusieurs types d'enzymes.

Exemple : l'AAD "inactive la gentamicine, la tobramycine et la Kanamycine.

D'autres enzymes n'inactivent qu'un seul antibiotique l'APH3" inhibe la streptomycine.

- un troisième mécanisme peut intervenir, c'est celui de l'imperméabilité de la paroi aux aminosides. Ce mécanisme est retrouvé surtout chez les souches à niveau de résistance faible.

3.3. Résistance aux Tétracyclines.

La plus connue est déterminée par les plasmides de résistance. Les autres mécanismes de résistance ne sont encore que très partiellement élucidés. La résistance serait la conséquence de l'incapacité de la bactérie à concentrer l'antibiotique.

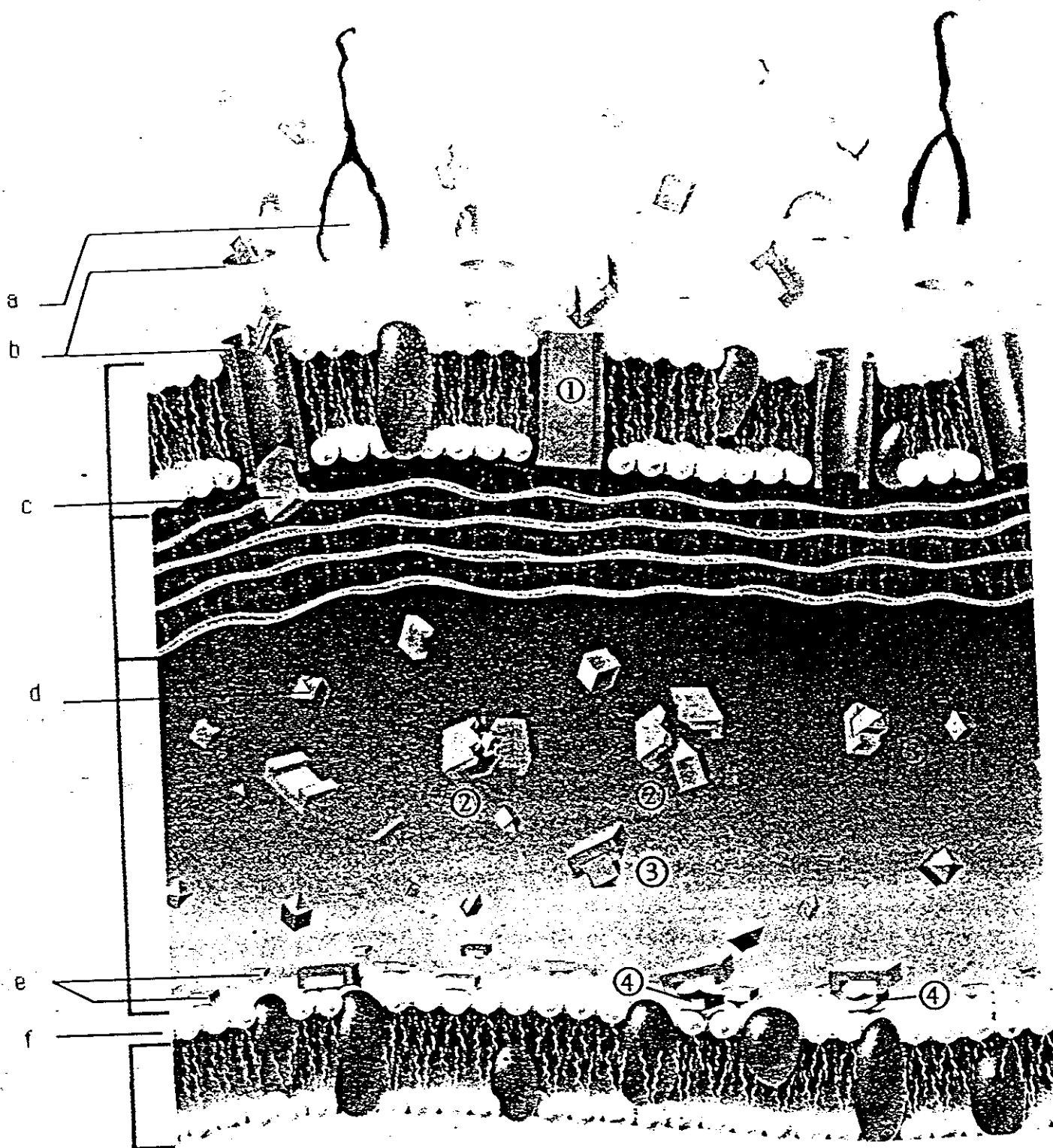


FIGURE N°6 : Paroi d'un germe à Gram négatif et mécanismes de résistances aux β lactamines. [10]

- 1- Imperméabilité au niveau des porines.
- 2- Hydrolyse de la β lactamine.
- 3- Blocage non hydrolytique par cephalosporinase chromosomique.
- 4- Modification de la PBP

P = protéines

PBP = "Penicillin binding proteins"

a = endotoxine

b = porines

c = β lactamines

d = β lactamases

e = PBP

f = phospholipide

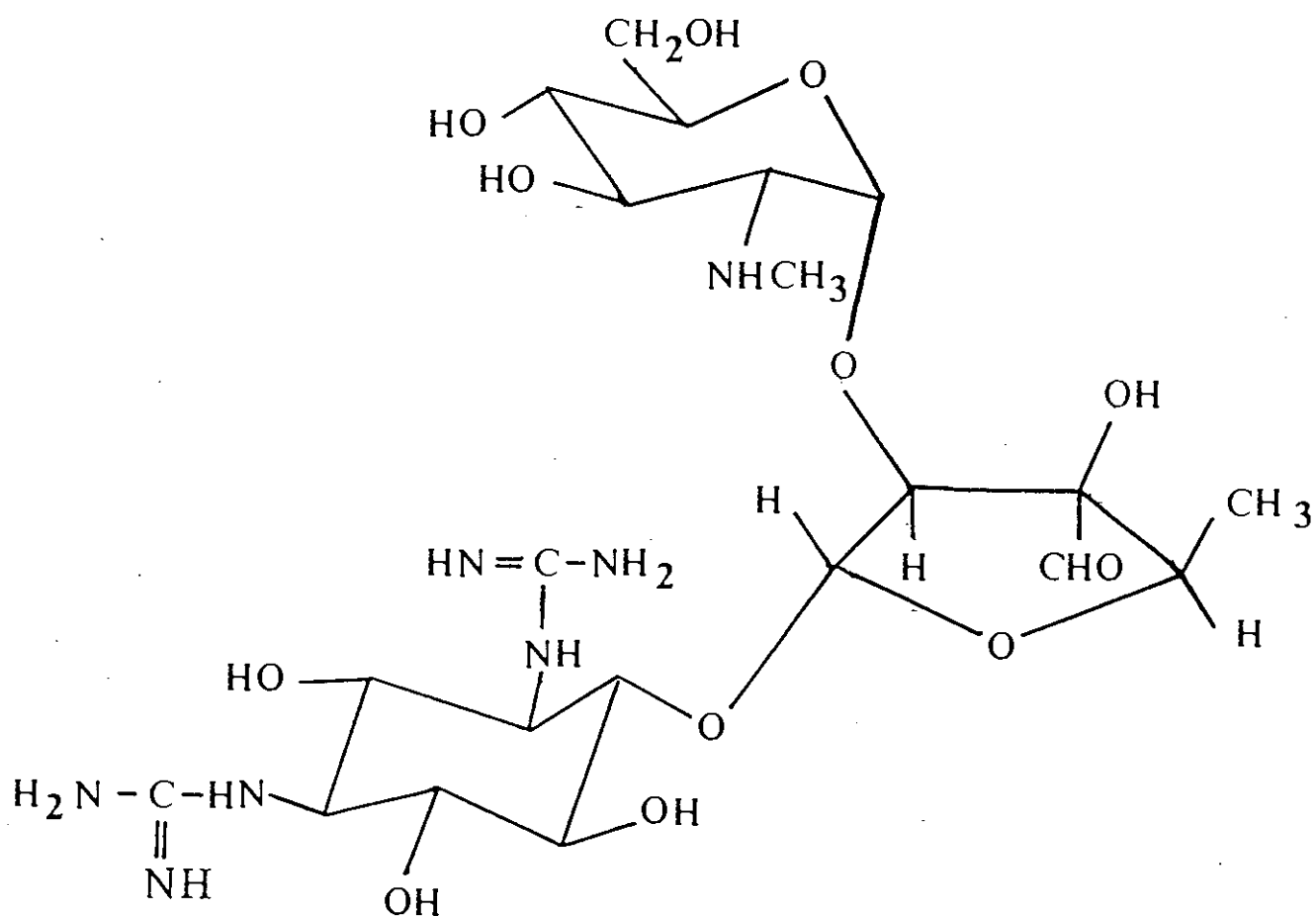


FIGURE N°7 : Streptomycine : noyau streptidine. [54]

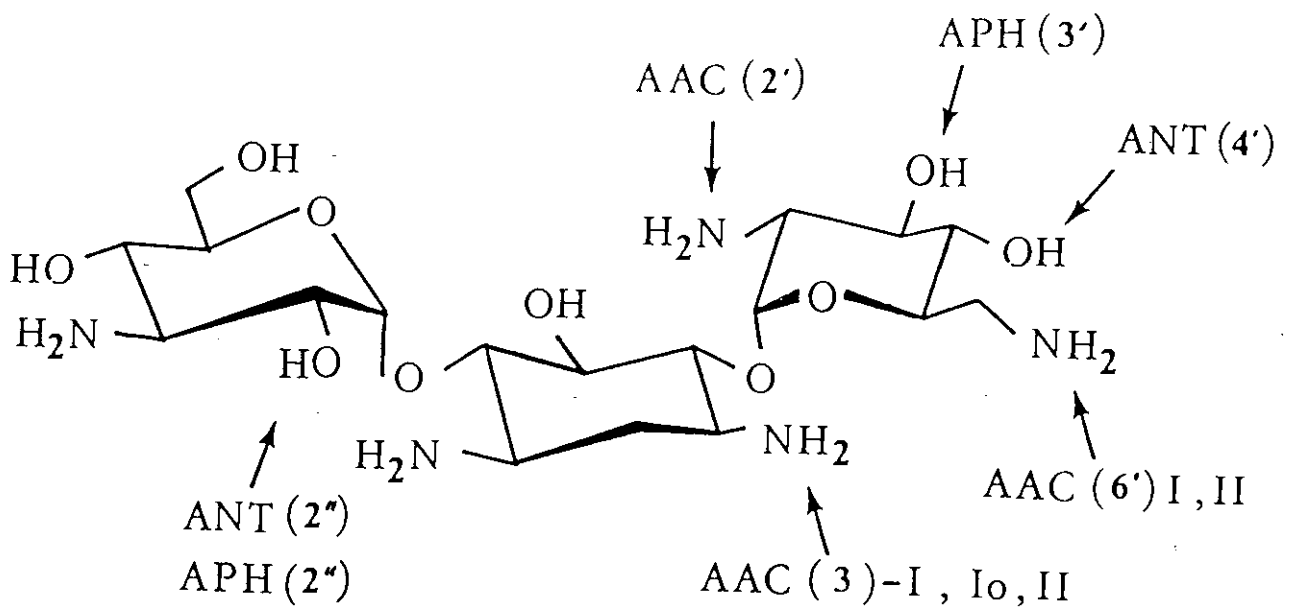


FIGURE N°8 : Enzymes inactivant les aminoglycosides.[54]
(noyau streptomine)

3.4. Résistance aux autres antibiotiques.

3.4.1. Chloramphénicol.

Plusieurs mécanismes de résistance ont été décrits, mais la résistance plasmidique est de plus en plus rencontrée. L'antibiotique est détoxifié par des enzymes appelés chloramphénicol acétyl-transférase. Les groupements OH du chloramphénicol sont acétylés. (fig 9)

3.4.2. Sulfamides.

L'essentiel de cette résistance est de nature plasmidique par synthèse d'une dihydroptérate-synthétase plasmidique résistante aux antibiotiques. Il existe aussi une résistance par mutation, conduisant à une hyperproduction d'acide para-aminobenzoïque (PABA) ou à une modification structurale de la dihydroptérate synthétase qui devient inaccessible à l'antibiotique. Certains auteurs parlent d'une modification chromosomique du site actif.

3.4.3. Colymicine (Colistine).

Aucune résistance plasmidique n'a été décrite pour la colistine. La bactérie résisterait par mutation chromosomique grâce à la mise en place d'un système d'imperméabilité de la paroi.

3.4.4. Nitroxolin (Nibiol).

La résistance au nitroxolin n'a pas été révélée.

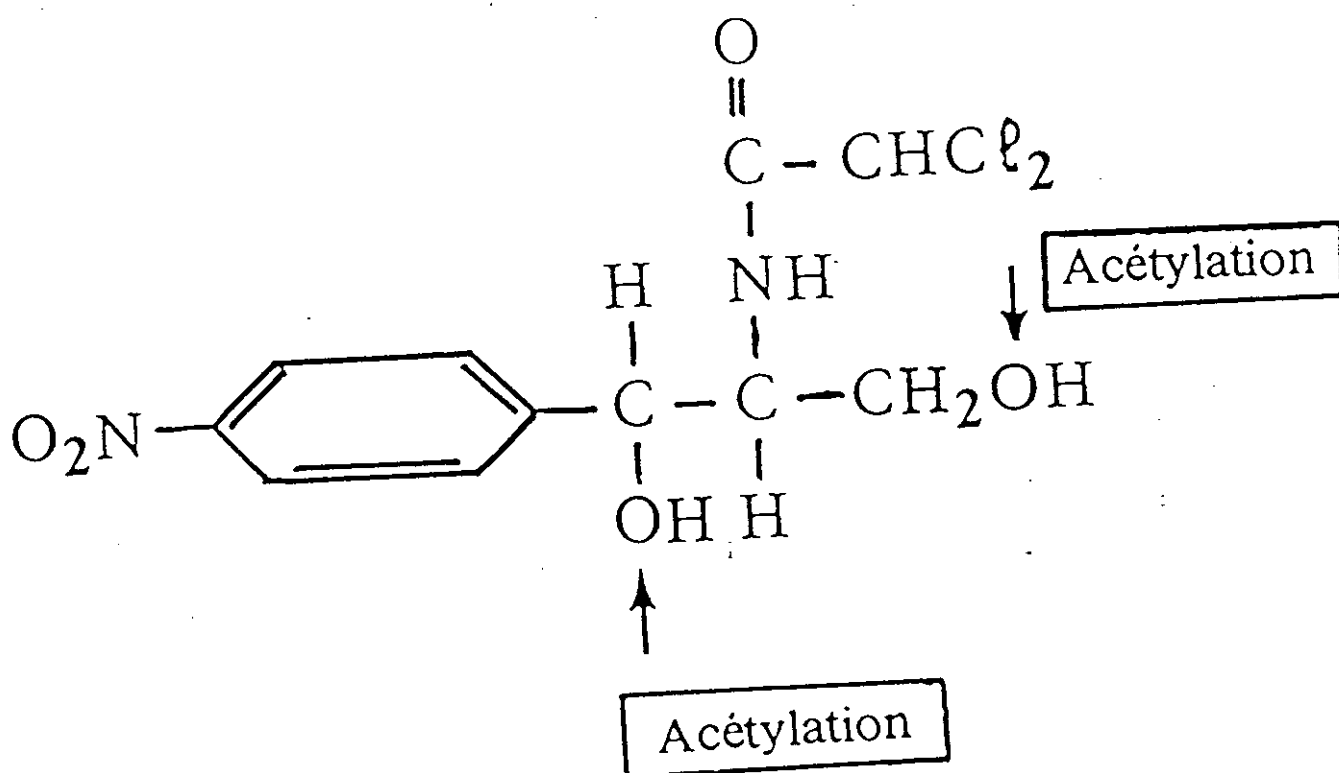


FIGURE N°9 : Inactivation enzymatique du chloramphénicol. [54]

TRAITEMENT

Traitement.

1. Traitement curatif.

Le traitement est réalisé par antibiothérapie en tenant compte des indications de l'antibiogramme.

Rappelons que les Klebsielles possèdent une résistance naturelle à l'ampicilline et à la carbenicilline parce que les souches secrètent une β lactamase spécifique d'espèce. Le traitement des infections dues aux Klebsielles devenant de plus en plus préoccupant, a incité certains chercheurs à essayer les associations d'antibiotiques, qui semblent donner des résultats plus satisfaisants.

L'association Gentamicine-Acide nalidixique ou Kanamycine-Acide nalidixique donne de très bons résultats et elle permet également de limiter l'action néphrotoxique de la Kanamycine et de même de la Gentamicine

L'association Triméthoprime-Sulfamethoxazole donne également de bons résultats.

Les Klebsielles sont généralement sensibles à la colistine, aux dérivés du furane, à certains aminosides convenablement choisis et aux quinolones comme l'acide nalidixique.

Les céphalosporines de troisième génération : céfotaxime, moxalactam, céftazidime entre autres, résistent heureusement à l'action des β lactamases et possèdent en outre une activité intrinsèque remarquable. Ces produits sont donc de première importance pour traiter les infections à Klebsiella et au groupe KES en général. [7,19,30]

2. Traitement prophylactique.

Ce traitement est celui qui est général pour toutes les infections hospitalières.

Pour lutter contre ces infections nosocomiales il faut :

- Eviter la persistance et la diffusion des microbes dans les locaux d'hospitalisation (nettoyage des locaux), isolement des malades contagieux, fermeture du service lorsque les infections y sont très nombreuses, nettoyage général, désinfection et modification architecturale des locaux mal adaptés.

- Éviter la transmission par contact (lavage des mains avant l'emploi de matériel stérile), parce que les épidémies constatées sont souvent dues à des germes manuportés.

- Éviter la transmission par l'air en agissant sur les microbes présents dans l'air (rayons ultra-violet et brumes germicides).

- Protéger le malade par :

. antiseptie des teguments et manœuvres aseptiques.

. usage prophylactique éventuel d'antibiotiques dans des circonstances où la contamination par certaines espèces bactériennes en général sensibles à des antibiotiques est possible et dangereuse.

- Utiliser des systèmes d'isolement protecteur.

- Informer le personnel.

- Protéger le personnel hospitalier.

- Instaurer une surveillance épidémiologique,

La prophylaxie de l'infection doit rester un des objectifs fondamentaux du bactériologiste, mais également de toute l'équipe médicale.[23,30]

**RAPPEL
SUR LES MECANISMES
DE L'INFECTION
MATERNO-FOETALE**

RAPPEL SUR LES MECANISMES DE L'INFECTION MATERNO-FOETALE.(schémas 1,2,3)

[1,13,28,45,57,58,81,94]

Le nouveau né se trouve dans une situation particulièrement favorable à l'acquisition et la diffusion d'une infection, en raison de l'imperfection de ses mécanismes de défense et des multiples bouleversements qui se déroulent en période périnatale.

En dehors des adaptations nécessaires au maintien de son homéostasie, il doit affronter une expérience microbiologique tout à fait unique : in utero, protégé par le filtre placentaire et baigné par le liquide amniotique stérile, le fœtus est un être axène. Dès les premiers instants de sa naissance, il va subir un véritable bombardement microbien provenant tout d'abord de la flore vaginale de sa mère, puis de son environnement aérique et alimentaire. Un évènement d'une telle ampleur comporte des risques, qui sont majorés lorsqu'il existe une prématurité, une affection générale grave, un environnement microbien déséquilibré, une porte d'entrée traumatique, une contamination iatrogène.

Toutes les précautions devraient donc être prises pour prévenir le plus possible le risque infectieux chez un nouveau-né, malgré les mesures d'hygiène et d'asepsie.

Les infections représentent encore une des pathologies les plus fréquentes (1 à 4 % des naissances vivantes) et les plus graves (taux de mortalité entre 10 et 20 %) de la période néonatale. Nombre de travaux leur sont donc consacrés, concernant leur prévention, leur diagnostic et leur traitement.

De nombreux efforts restent à accomplir pour diminuer cette pathologie évitable ou curable.

L'infection d'origine maternelle peut revêtir plusieurs aspects.

Elle peut être contractée précocément au cours de la grossesse et entraîner alors un avortement.

Survenant plus tard, elle peut atteindre le fœtus in utéro et revêtir des aspects variables :

- * souffrance foetale,
- * détresse respiratoire néo-natale,
- * troubles neurologiques ,
- * lésions cutanées,
- * accouchements prématurés,
- * morts in utéro et néo-natale précoce.

- Elle peut être contractée encore plus tardivement juste avant la naissance ou lors de la traversée de la filière génitale maternelle, elle entraîne alors des manifestations tardives (2 à 3 jours après la naissance). Elle est favorisée par :

- * la rupture prématurée de la poche des eaux,
- * les accouchements longs et dystociques,
- * les manœuvres obstétricales.

1. Les germes.

Tous les germes peuvent être responsables de cette infection materno-foetale. Mais toute infection maternelle n'est pas forcément transmise au fœtus et à l'inverse des infections maternelles bénignes pouvant être d'une gravité extrême pour le fœtus.

Il a été prouvé que l'infection peut rester localisée au placenta dans la tuberculose, la syphilis, le paludisme, la rubéole et la maladie des inclusions cytomégaliqes. Elle peut épargner et le placenta et le fœtus dans les septicémies à entérobactéries, la fièvre typhoïde et la pneumonie.

Les germes fréquemment rencontrés sont :

Streptocoque B (β hémolytique)

Escherichia coli

Listeria (en France)

Autres bacilles à Gram négatif.

2. Les différentes voies de contamination du fœtus

Avant tout début de travail, le foetus peut être atteint par voie hématogène, ou par voie amniotique, cette dernière étant aussi fréquente, sinon plus, à oeuf fermé qu'à oeuf ouvert.

En cas d'infection hématogène : la transmission du germe de la mère à l'enfant se fait au niveau de la zone villositaire ; ce peut être un passage hématogène direct à l'occasion d'une septicémie ou d'une bactériémie maternelles ou la propagation villositaire de proche en proche à partir d'un foyer endométrial rétro ou juxta-placentaire.

Le fœtus fera alors soit une simple bactériémie soit une véritable septicémie.

En cas d'infection par voie amniotique, l'oeuf est soit fermé soit ouvert.

- Lorsque l'oeuf est fermé ; l'infection peut se faire par voie transmembranaire à partir de foyers endométriaux, ou alors par infection directe du liquide amniotique à partir d'une infection cervicale.

- Lorsque l'oeuf est ouvert, la contamination est directe, elle est variable, fonction de la flore vaginale mais constante.

L'atteinte du fœtus est très diverse et est fonction du mode de contamination : pulmonaire (inhalation), digestive (ingestion), péritonéale (ombilic), méningée (rhinopharyngée), septicémie (cordon).

Pendant le travail : l'existence de contractions utérines et l'effacement du col, mobilisent les foyers endométriaux et entraînent de petites déchirures villositaires et l'ouverture des membranes favorise ainsi la propagation de l'infection aussi bien par voie hématogène que par voie amniotique.

Pendant l'expulsion : l'infection hématogène est toujours possible ; mais il faut surtout redouter, au moment de la traversée de la filière génitale basse l'invasion microbienne à travers le revêtement cutané, les muqueuses digestives, respiratoires et les conjonctives.

3. Le fœtus face à l'infection bactérienne.

In utéro, le fœtus est naturellement protégé des agressions infectieuses. Cette protection est assurée par des barrières anatomique et fonctionnelle.

- La barrière anatomique est constituée par les membranes foetales et le placenta.

Les membranes foetales (amnios et chorion) isolent le fœtus des voies génitales maternelles, le placenta sépare le sang maternel du sang foetal.

- La barrière fonctionnelle est constituée par le liquide amniotique qui possède une activité bactériostatique, notamment due à la présence de lysozymes, de transférine et d'immunoglobulines.

Cette activité anti-infectieuse varie avec l'âge de gestation et augmente jusqu' à terme.

Lors de la rupture des membranes ou de la traversée de la filière génitale, la barrière protectrice est levée et le fœtus se trouve ainsi exposé à l'infection contre laquelle il doit opposer les différents moyens de défense dont il dispose.

3.1. La défense non spécifique.

- La barrière cutané-muqueuse : elle a un double rôle mécanique et chimique.

- Le rôle mécanique :

* Le revêtement cutané du fœtus est très fragile, les glandes sudoripares ne deviennent fonctionnelles qu'après la naissance.

Le rôle anti-infectieux du vernix caséosa est controversé.

Il est considéré par certains comme un film protecteur et son action serait purement mécanique.

Néanmoins, l'unanimité est faite sur sa conservation.

* Le mucus : tapisse les muqueuses et agit comme une barrière protectrice.

- Défenses cellulaire et humorale non spécifiques

- Les leucocytes du nouveau-né sont déficients dans leurs réponses aux stimulations chimiotactiques. Ils ne peuvent pas, par conséquent se concentrer efficacement aux endroits qui sont le siège de l'infection.

Les activités phagocytaire et bactéricide des leucocytes du nouveau-né non infecté sont normales. En revanche, l'opsonisation par le sérum du nouveau-né, qui prépare les bactéries au processus de phagocytose et de destruction intracellulaire est anormale en raison du déficit des anticorps de la classe IgM, du taux abaissé des facteurs du complément et du déficit des systèmes enzymatiques responsables de leur activation.

3.2. La défense spécifique ou immunité spécifique.

Elle est de 2 types :

- Immunité cellulaire : les lymphocytes T sont les cellules effectrices des réactions d'hypersensibilité retardée.

Leur apparition est très précoce, dès la 20^e semaine de gestation. Ils participent efficacement à la lutte contre l'infection et à l'élimination de tissus étrangers.

- Immunité humorale : les lymphocytes B en sont les médiateurs.

Le fœtus est capable de produire des immunoglobulines sériques dès la 13^e semaine de gestation. Cette production reste faible en raison de la protection du fœtus contre les agressions antigéniques. L'équipement immunitaire est constitué par les IgG maternelles seules capables de traverser la barrière placentaire. Le fœtus est à cet effet, particulièrement sensible aux bacilles à Gram négatif dont les anticorps bactéricides spécifiques appartiennent principalement à la classe des IgM.

Globalement les moyens de défense du fœtus sont déficients, ce qui le rend particulièrement sensible aux agressions bactériennes.

Si le fœtus a échappé à l'inoculation intra utérine, par l'un des processus précédents, il subira toujours, par voie aéro-digestive, l'inoculation des cavités nasales et bucale par des germes d'origine vaginale.

De la durée du travail, en particulier, de la période d'expulsion, de la résistance du fœtus (liée à son degré de maturation), de l'intensité de la souffrance fœtale, de la virulence du germe, dépendront des suites de la naissance.

La conclusion qui se dégage de ces trois schémas est surtout en rapport avec le moment de la survenue de l'infection :

- Plus l'inoculation se fait précocément, plus elle risque d'être grave, car elle suit alors la voie sanguine.

- Plus elle est tardive, plus elle a de chance de se faire par voie aéro-digestive, donc d'être moins grave.

Le terrain fragile que constitue le nouveau-né le prédisposant à faire des infections sévères.

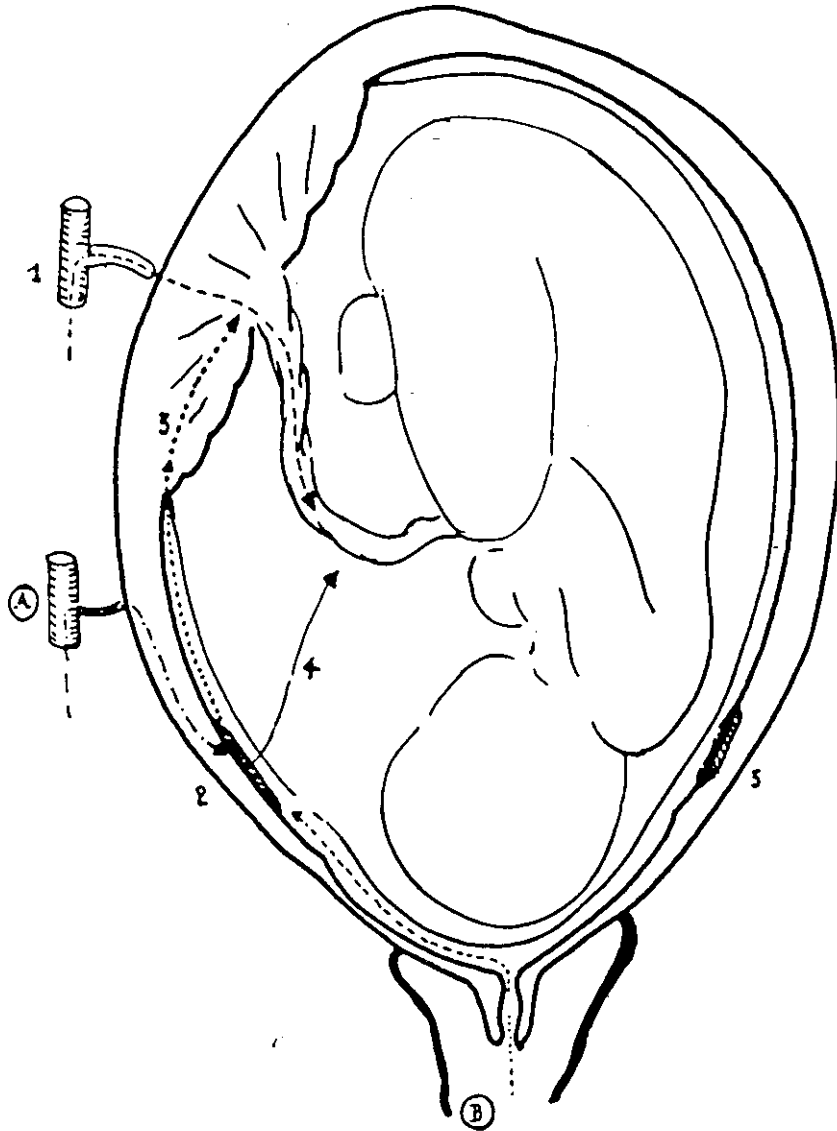


Schéma n°1 : Voies d'infection du fœtus pendant la grossesse.

- 1- Infection transplacentaire par voie sanguine
- 2- Foyer d'endometrite secondaire: soit à une inoculation-par voie sanguine (A), soit à une affection ascendante (B).
- 3- Propagation de l'infection au placenta, infection qui gagne la voie sanguine intra-funiculaire.
- 4- Propagation au liquide amniotique, puis aux vaisseaux du cordon par voie trans-funiculaire.
- 5- Foyer d'endometrite resté quiescent pendant la grossesse.

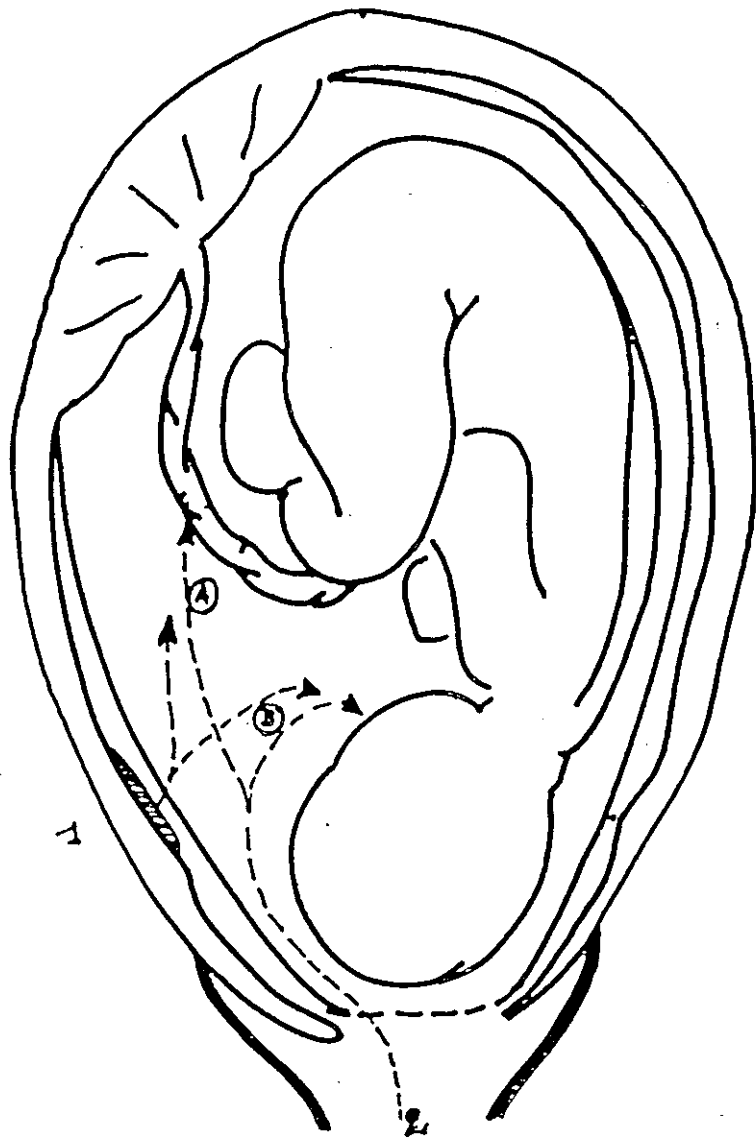


Schéma n°2 : Les voies d'infection au début ou au cours du travail

- 1- Infection du liquide amniotique par voie transmembranaire :
 - par la voie A, gagnera la circulation ombilicale par voie trans-funiculaire.
 - par la voie B, déterminera une inoculation par voie aérodigestive.
- 2- Que les membranes soient intactes ou rompues, il s'agit habituellement d'une infection ascendante d'origine vaginale qui suivra également les voies A et B.
La voie trans-funiculaire réalise une inoculation sanguine du fœtus.

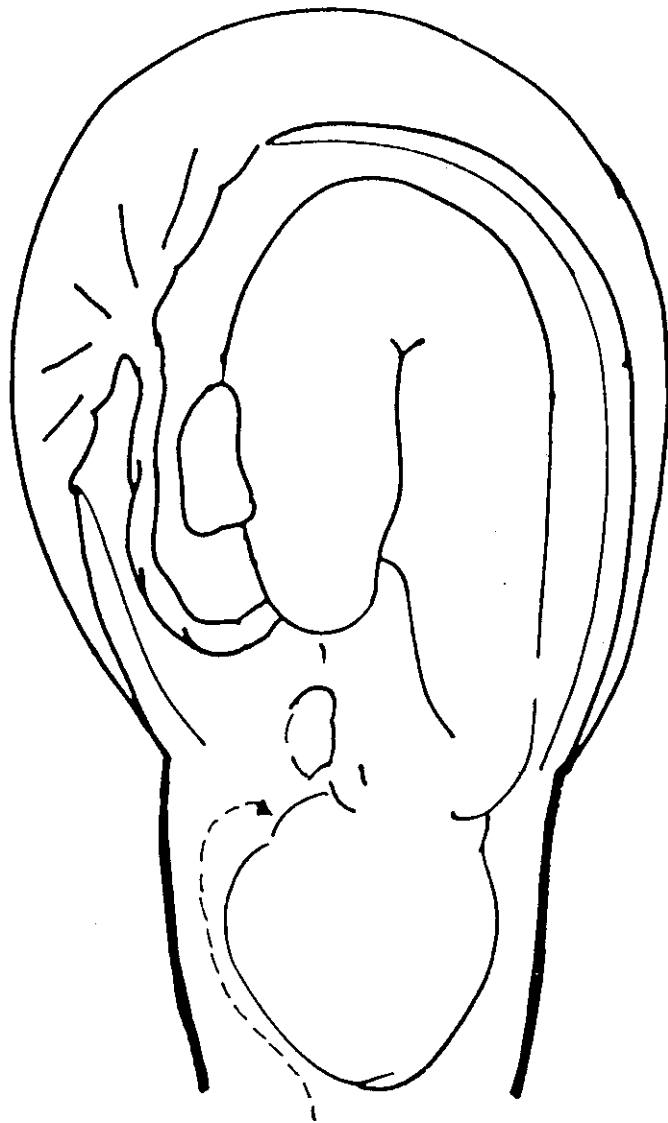


Schéma n°3 : Voie d'infection fœtale pendant la période d'expulsion.

DEUXIEME PARTIE :

TRAVAIL PERSONNEL

1. Cadre d'étude (Schémas N° 4,5)

Le cadre de l'étude est constitué par:

-Le centre de néonatalogie et de prématurité de l'hôpital Aristide Le Dantec un des CHU de Dakar, communément appelé "service de crèche".

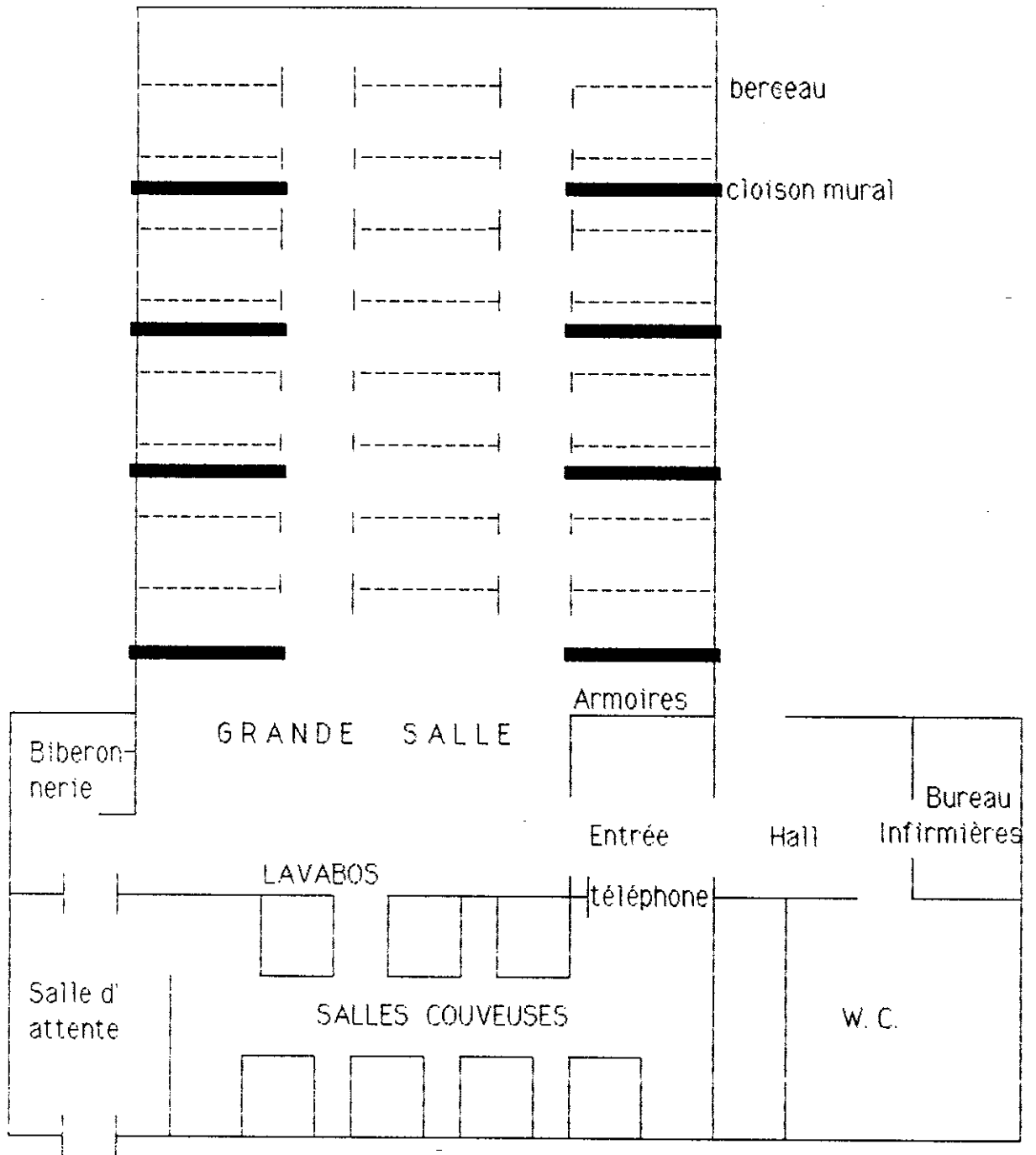
-Le service de néonatalogie et de prématurité du centre hospitalier municipal Abass N'dao de Dakar.

1.1. Le premier centre se trouve au rez de chaussée d'un bâtiment à deux étages qui constitue le service de Gynécologie-Obstétrique .Il était conçu pour recevoir uniquement des prématurés. Compte-tenu du grand nombre de nouveau-nés malades ou même normaux ne pouvant être laissés à leur mère temporairement ,les motifs d'hospitalisation sont devenus très variés .

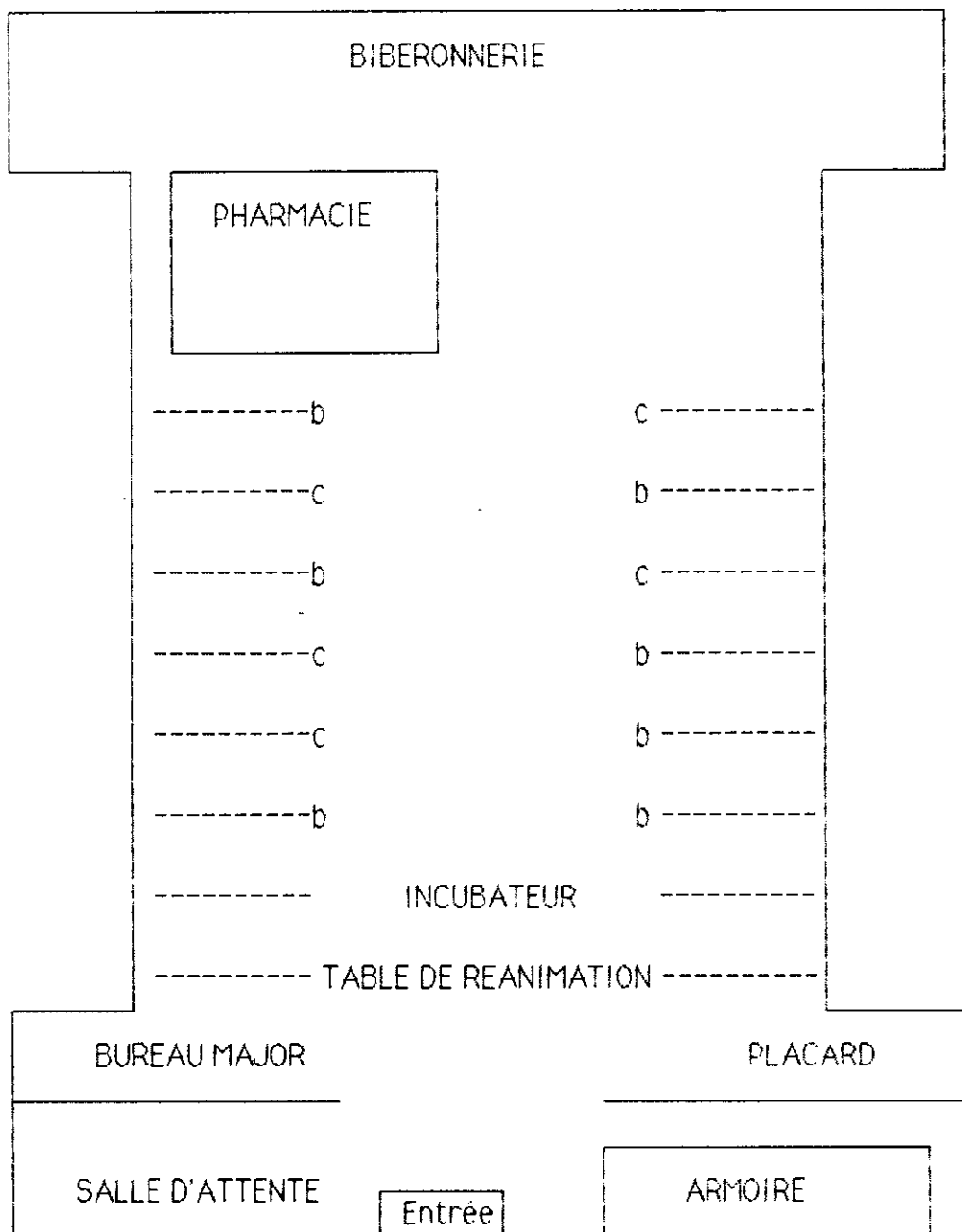
la capacité d'accueil s'élève à 38 berceaux qui sont répartis dans dix neuf unités constituées de cloisons murales de 1,5m de haut .Chaque unité contient deux berceaux qui sont tous localisés dans "dans la grande salle". Le service dispose également de six couveuses qui sont regroupées quant à elles dans la "petite salle".

L'accès à la "grande salle" est possible par deux portes : l'une ouverte sur la salle de biberonnerie qui est contiguë à la salle d'attente des mères qui viennent allaiter leurs enfants. L'autre porte donne sur un escalier reliant le service de crèche au service de gynécologie obstétrique. Il existe une troisième porte qui est ouverte sur l'extérieur et donne directement sur le couloir permettant l'accès à la "grande salle" mais cette porte est en général fermée.(Schéma N° 4 HALD)

1.2. Le service de néonatalogie du centre hospitalier municipal Abass N'Dao se trouve dans le grand pavillon de la maternité. Il fait face au bloc opératoire et au service de la réanimation du dit pavillon. Ce service comporte trois pièces contiguës. La première constitue la salle d'attente où les mamans viennent allaiter. La deuxième est la grande salle d'hospitalisation dont la capacité s'élève à 10 berceaux, six couveuses et une table de réanimation. La dernière salle constitue la biberonnerie.(Schéma N° 5 AN)



SCHEMA N° 4 : Plan du Service de néonatalogie de l'Hôpital A. Le DANTEC.



SCHEMA N° 5 : Plan du Service de néonatalogie du Centre Hospitalier Abass NDAO.

2. Les souches bactériennes

Nos investigations ont porté sur un échantillon de 100 souches de Klebsielles provenant de divers prélèvements recueillis dans deux centres de néonatalogie des hôpitaux de Dakar : du 1er Janvier au 31 Juillet 1988.

- Hôpital Aristide le Dantec (service de crèche)
- Hôpital Abass NDao (service de crèche)

3. MATERIEL ET METHODES

3.1. Matériel

3.1.1. Matériel pour les prélèvements.

Les prélèvements sont réalisés dans les différents services et envoyés au laboratoire : il s'agit essentiellement de prélèvements de sang et de LCR.

Le matériel nécessaire est constitué par des :

- Aiguilles stériles
- Tubes stériles
- Ballons d'hémoculture contenant chacun 100 ml de bouillon coeur-cerveau.

3.1.2. Matériel utilisé pour le traitement au laboratoire des prélèvements.

3.1.2.1. Hémoculture

- Etuve à 37° C
- Microscope optique
- Bec bunsen
- Lames et lamelles
- Milieux de culture : urée indole
 - kligler Hajna
 - Mannitol-mobilité
 - Citrate de Simmons
 - Chapman
 - Gelose Salmonelle-Shigelle (SS)
 - Eosine bleu de méthylène (EMB)
 - Müller Hinton (MH)
 - Milieu pour les décarboxylases
- Réactifs pour coloration de Gram.

3.1.2.2. LCR

- Le Slidex Meningite kit pour la recherche des antigènes bactériens de Pneumocoque, Méningocoque et Haemophilus influenzae b

- Cellule de Nageotte pour la cytologie quantitative
- Milieux de cultures : gélose au sang cuit
bouillon au thioglycolate
- Les autres milieux sont les mêmes que ceux cités pour l'hémoculture.

3.1.2.3. Matériel pour la recherche des sources de contamination

- Milieu MH
- Milieu EMB
- Milieu SS
- Ecouvillons

3.1.3. Matériel utilisé pour l'antibiogramme

- Le milieu de culture

C'est la gélose de Müeller Hinton préparée à partir de 35g de poudre pour 1 litre d'eau distillée. Ce mélange est chauffé jusqu'à dissolution complète, le milieu ainsi obtenu est stérilisé à l'autoclave à 121°C pendant 15 minutes.

La gélose est ramenée à 50°C et est répartie en boîtes de pétri de 10mm de diamètre.

- L'inoculum : il provient d'une culture en bouillon de 24 heures.

Le distributeur automatique Pasteur : la distribution des disques se fait grâce à cet appareil.

3.1.4. Matériel utilisé pour la méthode de dilution (CMI)

3.1.4.1. Les antibiotiques.

Quatre antibiotiques ont été testés :

- Claforan® (Céfotaxime sodique) laboratoires Roussel.
- Amiklin® (Amikacine) laboratoires Bristol.
- Rocéphine® (Ceftriaxone) laboratoires Roche.
- Cidomycine® (Gentamicine) laboratoires Roussel.

Ces antibiotiques nous ont été gracieusement offerts par la pharmacie centrale du CHU de Le Dantec.

3.1.4.2. Le milieu AM2 (Antibiotic Medium2)

"L'antibiotic Medium 2" (AM2) est un milieu sec desydraté commercialisé par les "Difco Laboratories" (Detroit Michigan, USA) de pH final 6,5+- 0,1 à 25°C. 25,5 g de poudre d'AM2 sont mélangés à un litre d'eau distillée. On chauffe jusqu'à dissolution complète puis on stérilise à 121°C pendant 15 mn à l'autoclave.

3.1.4.3. Inoculateur multipoint automatique.

(Figure N° 10)

(Denley Multipoint inoculator A 400)

Cet appareil permet d'ensemencer à la fois 21 souches bactériennes sur une seule boîte de Pétri. Il comprend 21 cupules et 21 pointes d'inoculation toutes stérilisables à l'autoclave.

L'inoculum est calibré : 1 microlitre pour chaque souche.

3.1.5. Matériel utilisé pour la Biotypie

3.1.5.1. Les sucres :

dulcitol
sorbose
adonitol
d. tartrate

3.1.5.2. Le milieu CTA

La "Cystine Trypcase Agar" (CTA) est un milieu sec deshydraté commercialisé par les laboratoires Biomérieux.

28,5 g de poudre sont mis dans un litre d'eau distillée. -

- Chauffer jusqu'à dissolution complète,
- Additionner 0,5 à 1 % de sucre,
- Mélanger en agitant,
- Porter à ébullition pendant 1 mn,
- Répartir en tubes à mi-hauteur,
- Stériliser à 115° - 116° C pendant 15 mn à l'autoclave,
- Refroidir en position verticale,
- Conserver à la température du laboratoire,

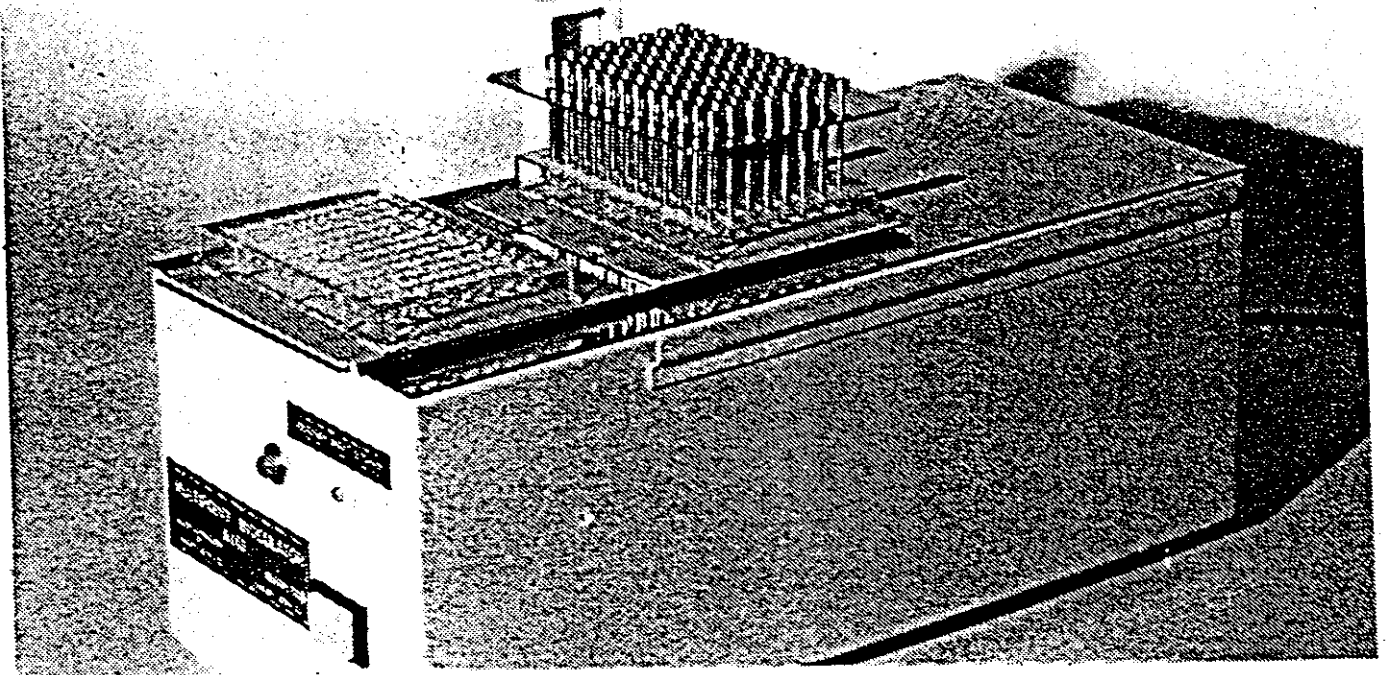


FIGURE N° 10 : Inoculateur automatique "multipoint".
(in Poly Labo Paul block et Cie - Catalogue 85/86-Page 123)

- Régénérer avant l'emploi.

3.1.6. Matériel utilisé pour la sérotypie

- Sérums capsulaires obtenus par immunisation de lapins
- Microscope à contraste de phase
- Lames et lamelles
- Solution d'encre de chine

3.2. METHODES

3.2.1. Traitement des prélèvements.

Ils sont traités suivant les techniques classiques de bactériologie utilisées en routine au laboratoire et spécifique à chaque type de prélèvement. Nous donnons le traitement des hémocultures et du LCR qui sont le plus souvent étudiés pour l'isolement des germes du genre Klebsielle.

3.2.1.1. Hémoculture.

Des ballons d'hémoculture contenant 100 ml de bouillon cœur-cerveille sont préparés au laboratoire et adressés aux différents services où le prélèvement est effectué. Les ballons sont directement placés à l'étuve à 37°. Les ballons sont observés tous les jours et ceux qui présentent un surnageant trouble et/ou un dépôt globulaire rouge veineux sont soumis à un examen microscopique et ensemencés directement sur une galerie d'identification qui sera fonction de l'examen direct.

Si des bacilles à Gram négatif, immobiles sont repérés, ils sont ensemencés dans une galerie réduite composée des milieux.

- Urée indole
- Kligler-Hajna
- Mannitol mobilité.

Les hémocultures sont généralement positives au bout de 24 heures d'incubation. Les ballons ne présentant pas de culture sont gardés 10 jours à l'étuve avant de conclure à la négativité.

3.2.1.2. Liquide Céphalorachidien (LCR)

Après avoir noté l'aspect macroscopique et microscopique du LCR (liquide céphalorachidien), celui-ci est ensemencé sur une galerie réduite composée de la gélose au sang cuit, de bouillon au Thioglycolate et du milieu de Müeller Hinton qui seront incubés à 37° C à l'étuve sous atmosphère enrichie à 10 % de CO₂.

Les LCR sont également testés par le Slidex-méningite Kit, à la recherche d'antigènes de Pneumocoque, Haemophilus et Meningocoque.

Une numération des éléments cellulaires avec la cellule de Nageotte est également réalisée.

Les colonies apparues après incubation font l'objet d'un examen microscopique à l'état frais et au Gram. S'il s'agit de bacilles à Gram négatif, ceux-ci sont ensemencés dans une galerie réduite qui est identique à celle décrite pour l'hémoculture. Les prélèvements sont gardés 72 heures sous CO₂ avant de conclure à des prélèvements négatifs.

3.2.1.3. Recherche des sources de contamination.

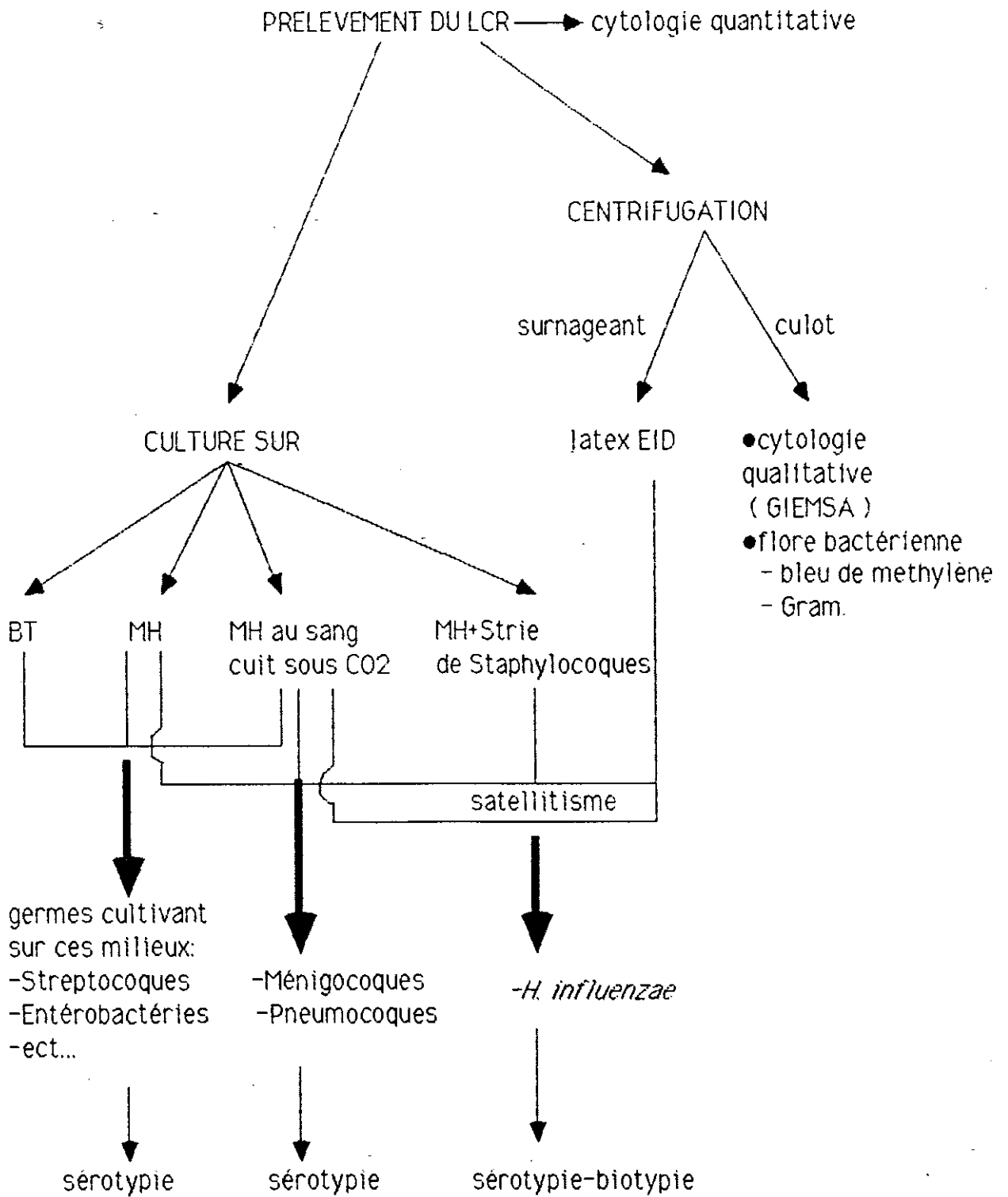
Au service de la crèche, différentes enquêtes ont été réalisées pour localiser la source d'infection au niveau :

- de l'atmosphère : par sédimentation naturelle en utilisant des boîtes de pétri contenant du milieu de Mueller-Hinton, du milieu EMB (eosine, bleu de méthylène) et du milieu SS (Salmonelle-Shigelle) ouverte au minimum 30 minutes puis incubées à 37° C ;

- de tout matériel suspect par écouvillonnage (robinets, lavabos, couveuses, berceaux, conduits d'eau, de syphon, table de réanimation des nouveau-nés ; tables d'accouchement, masques sondes... ; et directement pour les solutés d'eau physiologique ou solutions antiseptiques.

Pour toutes les souches de klebsielles isolées, nous avons effectué pour compléter l'identification :

- la recherche des décarboxylases avec les milieux liquides de Pasteur
- mise en évidence de la capsule par la coloration à l'encre de chine,
- utilisation de galerie API 20 E
- la biotypie
- et la sérotypie en utilisant la réaction de Neufeld.



SCHEMA N° 6 : Examen cyto-bactériologique du LCR.

3.2.2. METHODE DE LA TECHNIQUE EN DIFFUSION : ANTIBIOGRAMME.

L'antibiogramme ou la détermination de la sensibilité des bactéries aux agents antibactériens, est basé sur l'étude de la croissance bactérienne en présence d'un gradient de concentration d'antibiotiques réalisé dans un milieu de culture. C'est une technique de diffusion des antibiotiques en milieu solide. Elle a été préconisée par Chabert. [19]

3.2.2.1. Mode opératoire.

Le milieu de Mueller Hinton stérile est distribué stérilement dans des boîtes de pétri pour une épaisseur d'environ 4mm.

La gélose se solidifie à la température du laboratoire. La méthode consiste à inonder les boîtes de pétri ainsi préparées avec des dilutions au 1/200 de Klebsiella (une goutte d'un bouillon de 24 heures dans 10 ml d'eau distillée. Deux boîtes sont utilisées pour chaque souche bactérienne.

3.2.2.1.2. Lecture.

La lecture se fera le lendemain. Les antibiotiques diffusent dans la gélose et déterminent les zones d'inhibition dont le diamètre permet de mesurer les concentrations minimales inhibitrices.

Les chiffres obtenus sont reportés sur les abaques établies par le fabricant de disques en fonction de la courbe de concordance diamètre d'inhibition CMI. (les antibiotiques habituellement testés sont classés dans le tableau ci-dessous).

Il s'agit de rechercher l'efficacité de quatre antibiotiques de choix dans le traitement des infections à Klebsielle : l'Amikacine, la Ceftriaxone, la Céfotaxime et la Gentamicine par des dilutions en milieu liquide pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices. Les CMI sont indiquées par les plus faibles concentrations d'antibiotiques inhibant toute culture visible à l'œil nu.

3.2.3.1. Mode opératoire.

- réalisation de la gamme des dilutions d'antibiotiques ;
- le diluant ou tampon phosphate (PBS) est un milieu à base de :
 - * Na₂ HPO₄ 14,28 g
 - * NaCl 7g
 - * KCl 0,2 g
 - * K₂H₂ P₀₄ 3,67 g
 - * eau distillée qsp 1l
 - * pH 7,4.

Nous avons utilisé du PBS sous forme de tablettes des laboratoires BIOLYON, il est reconstitué au moment de l'emploi (une tablette pour 100 ml d'eau distillée stérile) puis stérilisé à l'autoclave à 121°C pendant 15 minutes.

3.2.3.2. La gamme de dilutions d'antibiotiques.

Les tubes à hémolyse utilisés à cet effet, contiennent chacun 1 ml de tampon PBS.

A partir de la solution mère titrant 5120 ug, des dilutions de demi en demi sont réalisées et incorporées dans 19 ml d'AM2, nous obtenons 5120 ug dans 20 ml correspondant à 256 ug/ml.

Les autres concentrations sont :

128 ug/ml	2 ug/ml
64 ug/ml	1 ug/ml
32 ug/ml	0,5 ug/ml
16 ug/ml	0,125 ug/ml
8 ug/ml	0,06 ug/ml
4 ug/ml	

3.2.3.3. Préparation des boîtes de gélose contenant l'antibiotique.

Nous avons utilisé comme milieu la gélose AM2. Après la préparation de la gélose, le milieu est réparti dans des tubes de 22 mm de diamètre à raison de 19 ml par tube puis stérilisé (autoclave 121° pendant 15 minutes).

On laisse refroidir les tubes à 50°C environ, ensuite l'antibiotique à la dilution désirée y est incorporé et coulé en boîte de pétri. Il est impératif de marquer soigneusement le nom de l'antibiotique et sa concentration sur chaque boîte étant donné le grand nombre de milieux à ensemercer.

Une boîte témoin sans antibiotique permet de vérifier la qualité de l'inoculum.

3.2.3.4. Ensemencement.

3.2.3.4.1. L'inoculum.

Une culture en bouillon de 24 heures de chaque souche est diluée à 10^{-3} en eau physiologique (contenu d'une anse bactériologique de 2mm de diamètre dans 10 ml d'eau physiologique) pour préparer l'inoculum.

3.2.3.4.2. L'ensemencement.

Il a été fait avec un ensemenceur multiple.(Figure 10)

L'appareil de Steers utilisé ensemence 21 souches à la fois sur une boîte de pétri (1 microlitre par souche soit 50 à 100 cellules bactériennes par souche).

La lecture est effectuée après 24 heures à l'étuve à 37° C.

La concentration qui inhibe complètement toute croissance visible à l'œil nu pour chaque antibiotique et pour chaque souche bactérienne est alors notée.

L'interprétation des résultats est faite en fonction des valeurs critiques pour chaque antibiotique.

3.2.3.5. Calcul de la CMI 50 %.

C'est la détermination de la médiane par la méthode d'interpolation linéaire.

- Soit A, la moitié des souches étudiées.

On détermine B et C qui sont les effectifs cumulés immédiatement inférieur et supérieur à A des souches inhibées $B < A < C$

D'après le tableau des effectifs cumulés, on détermine les CMI $Y < X < Z$ qui sont celles correspondantes à $B < A < C$.

Ensuite on applique la formule suivante qui détermine $X = \text{CMI } 50 \%$

$$X = \frac{(A - B)}{(C - B)}(Z - Y) + Y$$

2.3.4. METHODE DE LA BIOTYPIE

Le catabolisme du Dulcitol, du Sorbose et du d.Tatrate et également la fermentation de l'Adonitol ont été recherchés. Pour *Klebsiella oxytoca* la TTR (tétrathionate réductase) a été mise en évidence, cette enzyme que l'on peut déceler chez environ un tiers des souches de cette espèce.

Le milieu CTA (cystine Trypcase Agar) sucré est régénéré juste avant l'emploi. L'inoculum est constitué d'une dilution à 10^{-3} en eau physiologique à partir d'une culture en bouillon de 24 heures de chaque souche, l'ensemencement se fait par piqûre centrale. La lecture est effectuée après 24 heures à l'étuve à 37°C .

2.3.5. METHODE DE LA SEROTYPIE

2.3.5.1. Préparation des sérums anticapsulaires.

Les sérums anticapsulaires sont préparés par inoculation au lapin des souches types de Klebsielle, selon la technique préconisée par Edwards et Ewing. [in 79] Ces souches types sont celles qui ont été typées par le Dr C. Richard de l'Institut Pasteur de Paris.

Dans un premier temps, on sélectionne les colonies de klebsielle, produisant des capsules de dimension modeste (capsules dont l'épaisseur est comprise approximativement entre la largeur et la moitié de la largeur du corps bactérien). Les souches fortement capsulées sont en effet peu immunogènes.

Dans un second temps, on ensemence une colonie de Klebsielle convenablement capsulée dans 50 ml de bouillon glucosé à 2 %.

Après 4 à 8 heures d'incubation à 37°C (culture titrant environ 500.000 bactéries par ml) et après examen de la culture à l'encre de chine pour contrôler que les capsules produites sont qualitativement et quantitativement satisfaisantes, on tue les bactéries par addition de 0,5 % de formol.

2.3.5.2. Immunisation lapins.

L'immunisation des lapins est obtenue par des injections (Voie veineuse) de 0,5 - 1 - 2 - 3 - 3 et 3 ml de culture formolée, à intervalle de quatre jours. Quatre jours après la dernière injection, on effectue une prise de sang et on détermine le titre du sérum en recherchant jusqu'à quelle dilution ce sérum donne avec une suspension de la souche bactérienne utilisée à sa préparation une réaction de Neufeld dite du "gonflement de la capsule" positive.

Si le titre obtenu atteint ou dépasse 1/16. Les lapins sont saignés cinq à sept jours après la dernière injection : dans le cas contraire, on pratique deux nouvelles injections de 3 ml et l'on procède à un nouveau contrôle.

2.3.5.3. Réaction de Neufeld proprement dite

La réaction est réalisée à partir d'une culture en bouillon.

- dans 0,5 ml d'eau physiologique, on prépare une suspension à peine trouble du germe à étudier et on y ajoute 0,5 ml d'une solution de bleu de méthylène à 1 %.

Une goutte du mélange est placée sur une lame porte-objet que l'on recouvre d'une lamelle, et examinée au microscope à immersion.

Les capsules apparaissent comme de petits halos autour des germes. On doit avoir entre 50 et 100 germes pour chaque champ microscopique.

Cette préparation constitue le témoin. On prépare de la même façon, mais on ajoute une goutte des différents antisérums. (Figure 2)

4.RESULTATS :

4.1. Les souches bactériennes

Les Klebsielles ont été isolées de 136 malades hospitalisés durant une période de sept mois (du 1er Janvier au 31 Juillet 1988).

Chez certains de ces malades les souches de Klebsielles ont parfois été isolées à partir de produits pathologiques différents. Le nombre de malades varie suivant les mois.

17 malades en Janvier

28 malades en Février

20 malades en Mars

17 malades en Avril

19 malades en Mai

20 malades en Juin

15 malades en Juillet

Nous allons essayer de faire un bilan des souches de Klebsielles isolées pendant cette période.

4.1.1. Les souches provenant des hémocultures.

Le laboratoire de bactériologie a reçu 550 prélèvements d'hémocultures dont 205 proviennent des services de néonatalogie :

de l'hôpital Aristide Le Dantec et de l'hôpital municipal Abass NDao respectivement 123 et 82.

- Parmi les 205 prélèvements d'hémocultures 140 ont été positifs et se répartissent comme suit selon l'origine :

- 34 pour l'hôpital municipal Abass NDao et 106 pour H.A.L.D.

4.1.2. Les souches provenant des prélèvements de LCR.

Pour les prélèvements de LCR (liquide céphalo rachidien) le laboratoire a reçu 212 prélèvements dont 97 proviennent des unités de néonatalogie des 2 centres. 62 pour l'hôpital Aristide Le Dantec et 35 pour l'hôpital municipal Abass NDao.

Parmi ces 97 prélèvements 35 souches de Klebsielles ont été isolées et se répartissent comme suit :

Pour l'H.A.L.D. 29 et pour l'hôpital municipal Abass NDao 6.

4.1.3. Conclusion

Nous pouvons dire qu'au total, le laboratoire de Bactériologie a reçu 302 prélèvements émanant des services de néonatalogie et se répartissant comme suit :

*185 prélèvements pour l'hôpital Aristide Le Dantec

*117 prélèvements pour l'hôpital municipal Abass NDao

Pour l'hôpital Aristide Le Dantec le nombre total de prélèvements positifs s'élève à 135, et 40 pour l'hôpital Abass NDao.

Pour l'ensemble des prélèvements 175 souches de Klebsielles ont été isolées et 90 souches gardées. Ce sont ces 90 souches qui ont fait l'objet de notre étude.

CENTRE	HEMOCULTURE	
	TOTAL	POSITIVES
HALD	123	106
A.N	82	34
TOTAL	205	140

Tableau N°8 : Bilan des souches de Klebsielles isolées d'hémoculture

CENTRE	PRELEVEMENTS DE LCR	
	TOTAL	POSITIFS
HALD	62	29
A.N	35	6
TOTAL	97	35

Tableau N°9 : Bilan des souches de Klebsielles isolées de LCR.

CENTRE	NOMBRE TOTAL DE PRELEVEMENTS	
	RECUS AU LABORATOIRE	POSITIFS
HALD	185	135
A.N	117	40
TOTAL	302	175

Tableau N° :10 Bilan global des souches de Klebsielles d'origine humaine.

Pour compléter notre échantillonnage à 100 souches, nous avons effectué 50 autres prélèvements au niveau de l'atmosphère et des matériels suspects des deux centres et des différentes salles d'accouchement correspondant :

Nous avons fait 30 prélèvements au niveau de l'hôpital Le Dantec et 20 au niveau du Centre Hospitalier Abass Ndao.

4.2. Les malades.

Pour les 90 souches d'origine humaine seuls 75 dossiers ont été retrouvés et analysés. Cependant certains renseignements étaient disponibles sur les bulletins ou dans les registres des services de néonatalogie.

4.2.1. Age.(tableau n°11)

L'âge du malade correspond à l'âge de l'enfant à la date à laquelle il a été hospitalisé dans le service de néonatalogie.

Age à l'entrée (en jours)	Nombre	Pourcentage
1	69	92,00
2	3	4,00
3	1	1,30
4	0	0,00
5	1	1,30
NON PRECISE	1	1,30
TOTAL	75	99,90

Tableau N° 11 : Répartition des malades par tranche d'âge.

Il apparaît que 92 % des enfants sont hospitalisés dans un délai de moins de 24 heures après la naissance.

Pour ces enfants, les délais d'hospitalisation sont parfois de quelques minutes. L'enfant est alors évacué d'urgence dans les services de néonatalogie juste après la naissance pour des motifs divers.

4 % des enfants sont hospitalisés deux jours après leur naissance donc 96 % des enfants sont hospitalisés dans les deux premiers jours suivant leur naissance :

- seuls 2,60 % des enfants ont des délais d'hospitalisation supérieurs ou égaux à trois jours dont : 1,30 % pour un délai de 3 jours
1,30 % pour un délai de 5 jours c'est le délai le plus long et ne concerne qu'un seul enfant.

4.2.2. Sexe.(Tableau n° 8)

La distribution du sexe dans notre étude est de 62 garçons et 28 filles soit un sex ratio de 2,20 en faveur des garçons.

Diouf [32] dans un travail similaire concernant les épidémies à Salmonelles dans le même service avait trouvé un sex ratio de 1,2 en faveur des garçons.

Thioye [94] également concernant les infections à *Serratia marcescens* dans le même service avait trouvé un sex ratio de 2,25 en faveur des garçons.

Sexe	Nombre	Pourcentage
Garçons	62	68,80
Filles	28	31,10
Total	90	99,90

Tableau N° 12 : Répartition des malades selon le sexe.

4.2.3. Motifs d'hospitalisations.(Tableau n° 13)

Les malades présentent souvent un terrain pathologique (prématurité) sous-jacent ou des circonstances favorisantes qui prédisposent à l'infection.

Motifs	Nombre	Pourcentage
Mort apparente-Souffrance fœtale	44	49,00
Gémissements-Détresse respiratoire	8	8,90
Prématurité	8	8,90
Encombrements	5	5,60
Convulsions	3	3,30
En observation	3	3,30
Anémie	2	2,20
Hyperthermie	2	2,20
Malformation	1	1,00
NON PRECISE	14	15,60
TOTAL	90	100,00

Tableau N°13 : Répartition des malades suivant les motifs d'hospitalisation.

Les enfants qui présentent une souffrance fœtale ou un état de mort apparente représentent 49 % des cas, ceux qui ont fait des gémissements ou une détresse respiratoire 8,90 % des cas, et ceux qui sont des prématurés 8,90 % des cas.

Les autres motifs d'hospitalisations sont moins fréquents :

Convulsions 5,60 %

Hyperthermie 3,30 %

3,30 % des enfants ont été hospitalisés pour simple observation après extraction par césarienne.

4.2.4. Poids à la naissance.(Tableau n° 14)

La majorité des enfants ont présenté un bon poids à la naissance : 63,30 % d'entre eux ont un poids compris entre 2800 et 3800 grammes, seuls 6,70 % des enfants ont un poids inférieur à 2 kilogrammes.

X = Poids en grammes	Nombre	Pourcentage
$800 \leq x \leq 1800$	6	6,70
$1800 \leq x \leq 2800$	16	17,80
$2800 \leq x \leq 3800$	57	63,30
$3800 \leq x \leq 4800$	6	6,70
NON PRECISE	5	5,60
TOTAL	90	100

Tableau N° : 14 : Répartition des malades selon leur poids à la naissance.

4.2.5. Lieu de Naissance.(Tableau n°15)

54,50 % des enfants sont nés à la clinique obstétricale de l'hôpital A. Le Dantec, 23,30 % sont nés à la maternité du centre hospitalier municipal Abass NDao ; 10 % ont été transférés dans les services après accouchement à Domicile ou dans les maternités de la périphérie ne disposant pas de service d'unité appropriée.

Nous avons un cas qui a été évacué de NDjodjor (Région de Fatick).

Lieu de Naissance	Nombre	Pourcentage
Gynécologie. H.A.L.D.	49	54,50
Abass Ndao	21	23,30
Domicile	3	3,30
Maternité Guediawaye	2	2,20
Maternité Dominique	2	2,20
Maternité Rufisque	1	1,00
Maternité Yoff	1	1,00
Maternité Diamaquène	1	1,00
Poste/N'Djodjor	1	1,00
NON PRECISE	9	10,00

Tableau N°15: Répartition des malades selon leur lieu de naissance.

4.2.6. Facteurs liés à la mère.(Tableau N°16)

Facteurs	Nombre	Pourcentage
Césarienne	35	49,30
RPM	14	20,00
Forceps	9	12,80
Eclampsie	5	7,00
Siège	3	4,20
Accouchement gémellaire	3	4,20
Ictère	2	2,80
TOTAL	71	100,10

Tableau N° : 16 : Répartition des malades selon les facteurs liés à la mère.

Ces facteurs constituent souvent une cause, de souffrance fœtale ou de naissance en état de mort apparente ou de prédisposition à l'infection.

4.2.7. Evolution.(Tableau N° 17)

Dans l'ensemble le pronostic est très sévère : 41 décès ont été observés. Pour les 34 restants, 30 ont été guéris et rendus à leur mère, 2 ont été transférés en Pédiatrie et pour les 2 autres l'évolution n'a pas été précisée. (tableau)

Issues	Nombre	Pourcentage
Décès	41	54,70
Guérisons	30	40,00
Transferts	2	2,70
NON PRECISEES	2	2,70
TOTAL	75	99,98

Tableau N° : 17 : Répartition suivant l'évolution de la maladie.

4.2.8. Délais de Décès.(Tableau N° 18)

Ils ont été variables et s'étalent entre 1 et 25 jours.

Délais (jours)	Nombre	Pourcentage
1	2	5.00
2	7	17.00
3	4	9.75
4	5	12.20
5	4	9.75
6	5	12.20
7	2	5.00
8	0	0.00
9	3	7.30
10	0	5.00
11	2	2.40
12	1	0.00
13	0	0.00
14	0	2.40
15	1	0.00
16	0	0.00
17	0	2.40
18	1	0.00
19	0	0.00
20	0	0.00
21	0	0.00
22	1	2.40
23	0	0.00
24	0	0.00
25	1	2.40
TOTAL	41	

Tableau N° 18 : Répartition des malades en fonction du délai de décès.

Plus de 30 % des décès sont survenus dans les 72 premières heures suivant la naissance et 40 % des décès sont survenus entre le 4^{ème} et le 7^{ème} jour

d'hospitalisation et plus de 90 % des enfants sont morts avant les 2 semaines suivant leur entrée dans le service.

Tous les décès sont survenus dans un délai maximum de 25 jours.

4.2.9. Durée d'hospitalisation.(Tableau N° 19)

Elle a été précisée pour chaque enfant guéri et rendu à sa mère. Ces délais sont variables d'un jour à un mois (30 jours). La durée est d'une semaine dans 50 % des cas et de deux semaines dans plus de 70 % des cas.

La durée la plus longue a été d'un mois et concerne un seul malade.

Nombre de jours	Nombre d'enfants sortis	Pourcentage
1	1	3,25
2	2	6,25
3	2	6,25
4	2	6,25
5	3	9,50
6	4	12,30
7	2	6,25
8	0	0,00
9	0	0,00
10	2	6,25
11	1	3,25
12	1	3,25
13	0	0,00
14	0	0,00
15	3	9,50
16	1	3,25
17	0	0,00
18	0	0,00
19	2	6,25
20	1	3,25
21	0	0,00
22	1	3,25
23	0	0,00
24	0	0,00
25	1	3,25

26	1	3,25
27	0	0,00
28	0	0,00
29	0	0,00
30	1	3,25
TOTAL	32	100,00

Tableau N° : 19 : Répartition des malades en fonction de la durée d'hospitalisation.

4.2.10. Poids à la sortie.(Tableau N°20)

Il a été apprécié pour les 32 enfants guéris ou transférés dans le service de Pédiatrie : 6,25 % des enfants ont un poids compris entre 1 et 2 kg, 40,60 % d'entre eux ont entre 2 et 3 kg et 46,90 ont un poids compris entre 3 kg et 4 kg et seuls deux enfants ont un poids supérieur à 4 kg à la sortie.

Si on fait la comparaison avec le poids à la naissance on se rend compte qu'ils ont pris du poids mais, il faut tenir compte du fait qu'il s'agit d'enfants plus âgés même si leur état général ne s'est pas amélioré.

Poids en grammes	Nombre	Pourcentage
$1000 \leq x \leq 2000$	2	6,25
$2000 \leq x \leq 3000$	13	40,60
$3000 \leq x \leq 4000$	15	46,90
$x \geq 4000$	2	6,25
TOTAL	32	99,99

Tableau N° 20 : Répartition des malades guéris ou transférés en fonction de leur poids à la sortie.

Après avoir analysé les tableaux des différents facteurs étudiés, nous allons essayer de mettre en exergue les notions essentielles que sont : l'étiologie, les problèmes diagnostiques, l'évolution, le pronostic et le traitement.

4.2.11. Etiologie.

Trois facteurs ont été considérés.

4.2.11.1. le terrain.

Nous retiendrons deux éléments :

- Poids à la naissance (cf tableau 8)
- le sexe " " (cf tableau 7)

4.2.11.2. Le déroulement de la grossesse et les circonstances de l'accouchement.

Parmi les dossiers que nous avons consultés, nous avons relevé :

42 cas de primiparité

11 cas où la femme est à son 2^e accouchement

7 cas où la femme est à son 3^e accouchement

Le reste de notre effectif s'échelonne entre le 4^e et la 12^e parité. Donc dans 56 % des cas, les femmes sont à leur premier accouchement.

Les grossesses n'ont pas été régulièrement suivies dans la majorité des cas.

Parmi les manifestations pathologiques de la grossesse et de l'accouchement, nous avons relevé :

- 14 cas de rupture prématurée des membranes, soit 20 % des cas.

Ces ruptures sont de plus de 48 heures et ont lieu le plus souvent à domicile avec un liquide amniotique teinté ou même parfois fétide ;

- 35 césariennes
- 7 forceps

Nous avons relevé aussi qu'au cours de l'accouchement par voie basse, le personnel a recours le plus souvent à des manœuvres obstétricales qui aboutissent à des traumatismes obstétricaux.

4.2.12. Problèmes diagnostiques.

Le diagnostic des infections néo-natales est souvent difficile et tardif. Les différentes étapes qui doivent conduire à ce diagnostic revêtent alors une importance primordiale. Cette étude est liée à la clinique et à la biologie. Nous verrons successivement :

- le diagnostic clinique
- Examens paracliniques
- la durée de l'évolution avant le diagnostic

4.2.12.1. Diagnostic clinique.

La symptomatologie des infections néo-natales est caractérisée par sa variabilité et il est difficile de décrire un tableau clinique typique. Nous allons passer en revue les grands signes. Cependant, nous ne pouvons pas passer sous silence l'intervalle de temps qui s'est écoulé entre la naissance et le moment où le diagnostic a été évoqué. La durée de ce temps est variable et s'échelonne entre le 1er jour de la vie et la 2e semaine.

Dans notre étude le diagnostic a été posé :

- au 2^e jour dans 5 cas
- au 3^e jour dans 5 cas
- au 4^e jour dans 7 cas
- entre le 4^e et le 7^e jour dans 25 cas
- et au delà de 10 jours dans 49 cas

* Les signes cliniques

Les signes cliniques qui ont motivé leur hospitalisation sont nombreux et le tableau clinique est "bâtard". Ce sont essentiellement :

- des troubles neurologiques se traduisant par : des troubles de la vigilance, du tonus, un mauvais comportement neurologique, des convulsions localisées ou généralisées.

Ces manifestations ont été retrouvées dans 28 cas soit 37,40 %. Le plus souvent elles ont constitué une indication à la ponction lombaire.

- des troubles respiratoires se traduisant par : des gémissements, une polypnée ou apnée. Ces troubles sont souvent un motif d'hospitalisation. Ils revêtent souvent une allure inquiétante avec détresse respiratoire.

Ces manifestations ont été retrouvées dans 54 cas, soit 72 % avec cyanose irrégularité respiratoire ou d'emblée un état de mort apparente (forme bleue et forme blanche de pronostic différent).

- des troubles digestifs,

Ce sont essentiellement la diarrhée et les vomissements, voire un état de déshydratation, ou un ballonnement abdominal. (15 cas soit 20 %)

- la fièvre ou l'hypothermie.

La fièvre est retrouvée dans 44 cas et elle s'échelonne entre 38 et 40°.
Mais la température peut être normale, il peut exister une hypothermie.

La fièvre est donc inconstante et son absence ne doit pas faire rejeter le diagnostic.

- l'ictère

Il a été retrouvé dans 7 cas.

- l'hépatomégalie

- la splénomégalie.

C'est l'association de ces signes non spécifiques chez le même malade qui conduit souvent à faire une hémoculture systématique permettant de faire le diagnostic. L'examen clinique ne comporte pas un fil conducteur cohérent. Ces signes enregistrés sont tous inconstants, variables et trompeurs. L'un quelconque de ces signes chez le nouveau-né doit faire pratiquer des examens permettant d'assurer le diagnostic.

4.2.12.2. Examens complémentaires.

Essentiellement :

- Données bactériologiques

- Hémoculture

- Ponction lombaire

- Données biologiques et biochimiques

- *Hémogramme.

Il affirme la notion d'infection. les résultats obtenus nous ont montré une hyperleucocytose avec polynucléose ceci dans 58 cas, soit 77 % la formule normale dans 2 cas et une leucopénie dans 2 cas.

- * Bilirubine en cas d'ictère

- Données radiographiques

La radiographie pulmonaire souvent demandée, quand les troubles respiratoires sont patents.

4.2.13. Evolution et Pronostic.

L'évolution générale sur les 75 cas nous a montré 41 décès, soit 54,70 % dans 18 cas, le décès est survenu dans les tous premiers jours malgré un diagnostic précoce.

Cette évolution grave est sous la dépendance du délai écoulé avant la mise en route d'un traitement.

Ainsi le tableau clinique "bâtard" et donc le retard apporté au diagnostic a été dans notre étude un facteur péjoratif dans l'évolution des infections néonatales. Et nous avons noté fréquemment :

4.2.13.1. Décès précoces

Que les décès surviennent tôt dans les 24 à 72 heures suivant l'admission dans 18 cas soit 43 %, mais dans certains de ces cas, bien que le diagnostic ait été établi précocement, l'évolution s'est faite d'un seul tenant vers la mort.

Il s'agit en général de formes particulièrement sévères dont la gravité semble être due à la virulence du germe, l'installation rapide de troubles neurovégétatifs et de la souffrance fœtale post anoxique.

4.2.13.2. Décès secondaires et tardifs.

Dans la semaine ou même les trois semaines qui suivent l'admission sans aucune amélioration 13 cas, plus rarement 7 cas de décès sont survenus malgré une amélioration passagère à laquelle a fait suite une aggravation subite inexpliquée.

Cette évolution défavorable survenant tardivement pose le problème des surinfections post natales tardives.

Les guérisons : 30 cas sont guéris sans séquelles, soit 40 %.

Cliniquement, on a observé une nette amélioration des symptômes :

- * les signes digestifs s'atténuent
- * les signes neurologiques disparaissent
- * l'ictère disparaît
- * la température revient à la normale.

Mais ces enfants doivent être surveillés à titre externe pendant un certain temps.

4.2.13.2.Éléments de pronostic.

A la lumière de l'analyse faite sur l'évolution de nos 75 cas, nous pouvons admettre qu'un certain nombre de facteurs restent déterminants dans le pronostic des infections néonatales.

- le délai écoulé avant la mise en route du traitement : plus ce délai est long, plus le taux de mortalité s'élève.

- la virulence et la nature du germe : la mortalité est très élevée chez les nouveaux-nés ayant fait une infection à Klebsielle et à germes à Gram négatif en général.

- la prématurité ou le faible poids de naissance sont des éléments de mauvais pronostic du fait de la fragilité de ces terrains.

- si l'établissement du diagnostic précoce constitue un pronostic favorable on reste malgré tout, tributaire de la sensibilité aux antibiotiques de ces germes qui malheureusement est très faible.

4.2.14. TRAITEMENT

Dans tous les cas où l'on a été amené à suspecter une infection néo-natale même en présence de signes minimes, une attitude pratique a été prise instituer un traitement d'urgence après prélèvement bactériologique,

- avant tout résultat bactériologique, on a associé deux antibiotiques à large spectre. Ampicilline et Gentamicine.

- * Ampicilline 150 à 200 mg/kg/jour en intra veineuse en 3 injections

- * Gentamicine 2 à 3 mg/kg/jour en 2 injections.

- après les résultats bactériologiques : adapter le traitement en fonction de l'antibiogramme.

A cela ajouter des adjuvants :

- * correction de l'acidose par administration du bicarbonate de soude ;

- * réchauffement de l'enfant et parfois mise en incubateur.

- *réhydratation hydro-électrolytique en cas de troubles digestifs avec deshydratation ;

- *oxygénothérapie en cas de problème respiratoire ou d'hypoxie secondaire à une souffrance fœtale ;

- *prévention des accidents hémorragiques par la vitamine K₁.

4.3. Résultats d'antibiogramme.

Le tableau indique la sensibilité des Klebsielles aux antibiotiques testés.

NB : Il existe une disparité dans le nombre de souches testées car les disques ont fait parfois défaut.

Antibiotiques	Nombre de souches testées	Sensible	Intermédiaire	Résistant
Amx	100	3	0	97
cfz	90	5	4	81
cfa	85	4	5	76
cfm	92	4	2	86
ctx	80	40	18	22
Roc	46	42	2	2
Akn	60	58	-	2
Kan	60	18	2	40
Liv	18	3	2	13
Dib	50	5	3	42
Sis	40	4	1	35
Tob	35	3	-	32
Gent	100	1	9	90
Mn	40	3	2	35
Dot	40	5	4	31
Pol	22	20	2	-
Col	60	42	8	10
Suf	40	3	2	35
Stx	60	5	24	31
Nal	77	47	3	27
Cmp	70	20	10	40

Tableau N° 21: Résultats de l'antibiogramme.

4.3.1. La sensibilité aux antibiotiques.

Elle est interprétée en tenant compte uniquement de la sensibilité obtenue avec les antibiogrammes. Les souches isolées dans ce service sont en général résistantes à la plupart des antibiotiques.

Le tableau indique la sensibilité des klebsielles aux vingt deux antibiotiques testés.

A partir de ce tableau nous avons d'abord tracé différents diagrammes en tenant compte des familles et nous en avons établi d'autres avec l'ensemble des antibiotiques.

4.3.1.1.Sensibilité des Klebsielles aux antibactériens selon les familles.

4.3.1.1.1.Famille des Bétalactamines

4.3.1.1.1.1.Classe des Pénicillines.

Nous avons testé comme pénicilline : Amoxicilline. Elle s'est révélée peu active (3 % de sensibilité).

4.3.1.1.1.2. Classe des Céphalosporines. (figure N° 11)

Les Céphalosporines de 1ere génération sont peu actives sur les Klebsielles: Céfazoline, Céphalotine et Céfadrine ceci au même titre que le Céfamendole (2eme génération).

Les Céphalosporines de 3^{eme} génération donne des résultats satisfaisants :

Céfotaxime : elle inhibe 50 % des souches testées

Ceftriaxone : plus de 90 % des souches testées.

4.3.1.1.2.Famille des Aminosides (figure N°12).

L'Amikacine est de loin l'antibiotique le plus actif (98 % de souches sensibles). Elle est suivie par la Kanamycine 30 % de sensibilité. Les autres ont des activités moyennes :

Lividomycine 12,8 %

Dibekacine 10 %

Sisomicine 10 %

Tobramycine 8 %

La Gentamycine est très peu sensible (1 %).

4.3.1.1.3.Famille des Tétracyclines (figure N°13)

Nous avons recherché la sensibilité des Klebsielles à deux Tétracyclines.

La Minocycline et la Doxycycline : la sensibilité à la Doxycycline est de 12 %, celle de Minocycline 8 %.

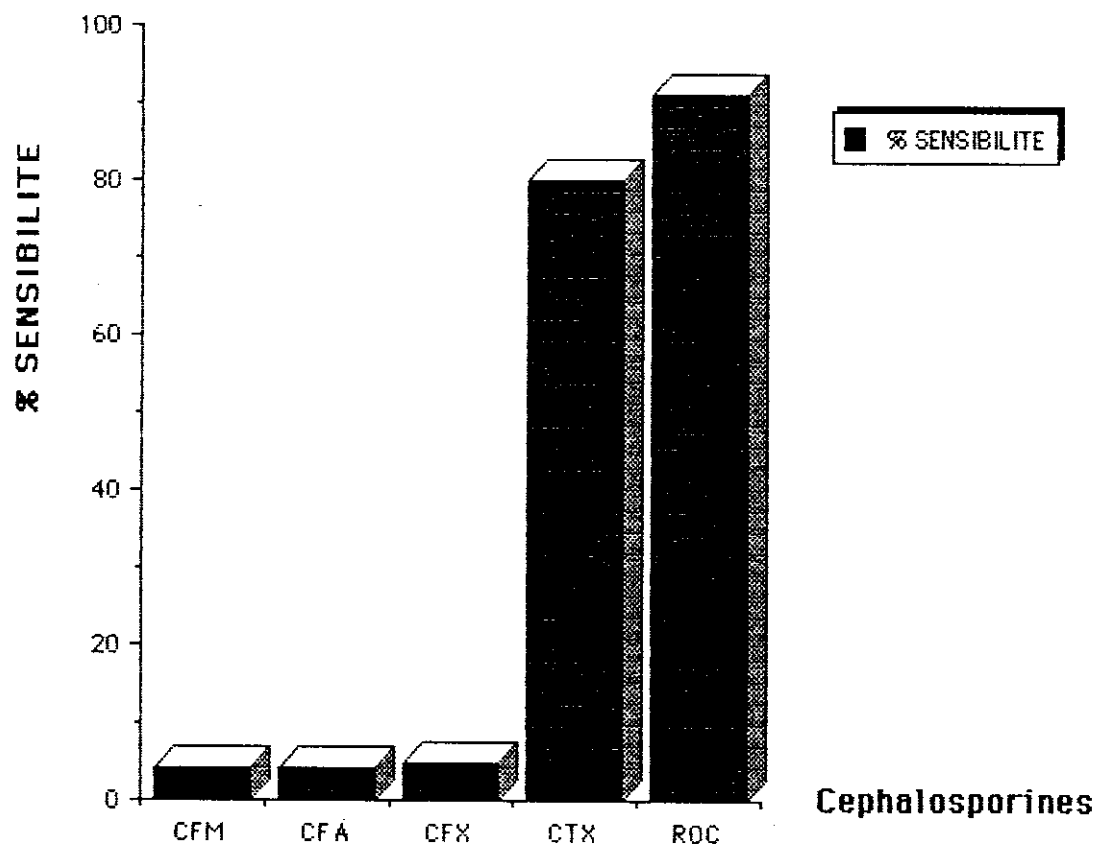


Figure N°11 : SENSIBILITE DES KLEBSIELLES AUX CEPHALOSPORINES

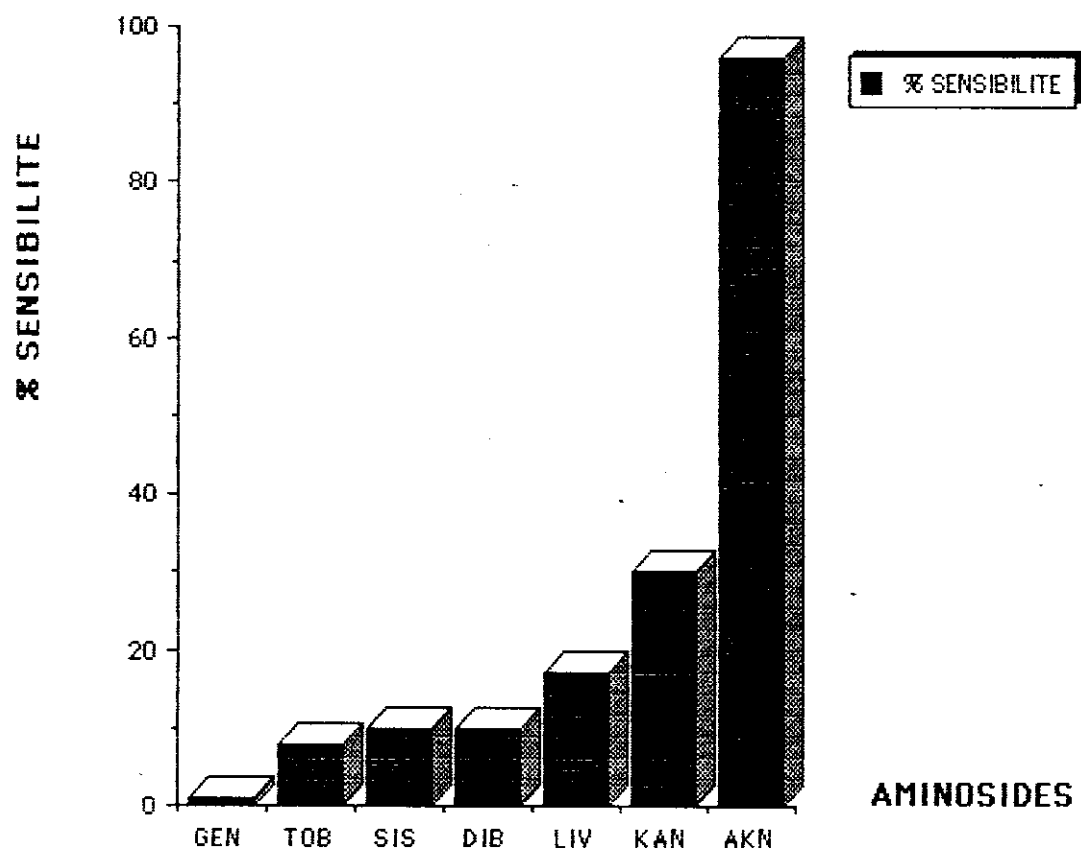


Figure N°12 : SENSIBILITE DES KLEBSIELLES AUX AMINOSIDES

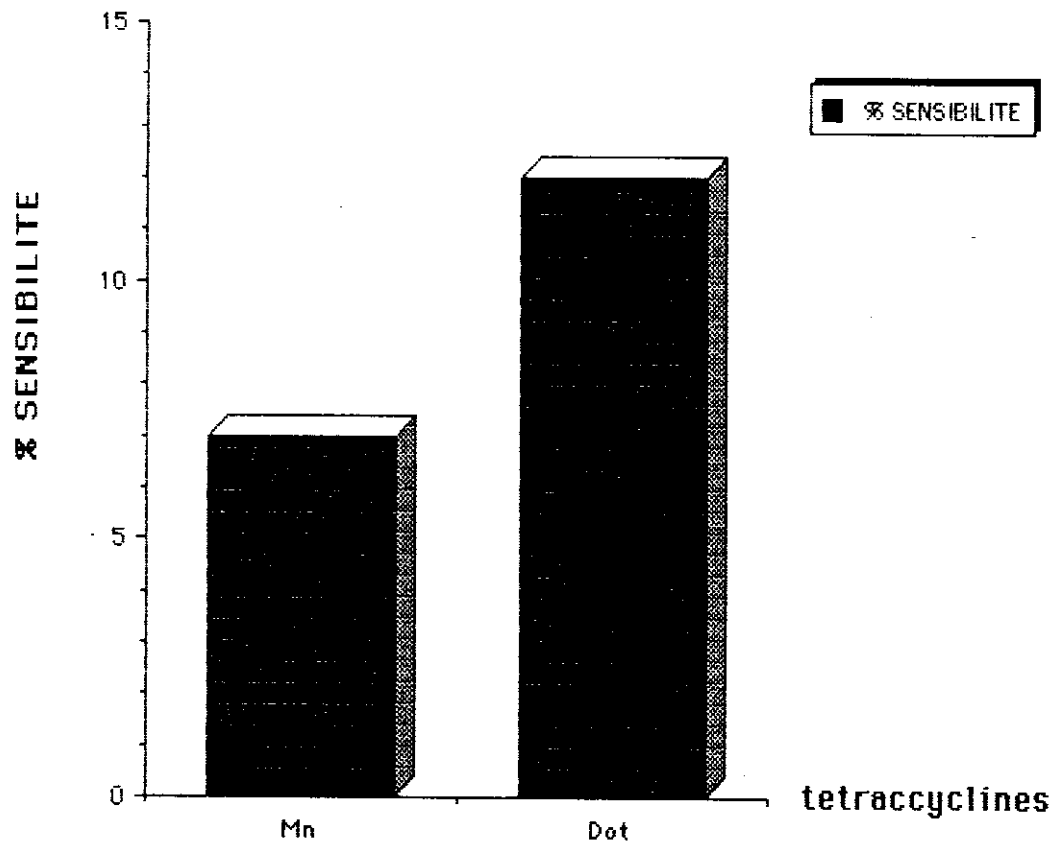


Figure N° 13 : SENSIBILITE DES KLEBSIELLES AUX TETRACYCLINES

4.3.1.1.4.Famille des Polypeptides. (Figure N° 14)

Nous avons recherché la sensibilité des Klebsielles à deux polypeptides qui sont :

la Polymyxine B et la Colistine.

La Colimycine[®] (colistine) est un produit très actif, il inhibe 70 % des souches testées.

La Polymyxine B se révèle également sensible mais elle n'a été testée que pour 22 souches, elle inhibe les 20 et présentent une sensibilité intermédiaire pour les 2 autres.

4.3.1.1.5.Famille des Sulfamides. (Figure N° 15)

Nous avons recherché la sensibilité des klebsielles à deux sulfamides :

- Sulfamide Pure de Pasteur peu actif sur nos souches 7,5 % de sensibilité

- l'association Sulfaméthoxazole-Triméthoprime qui est l'antibiotique le plus souvent utilisé n'est actif que sur 8,33 % des souches.

4.3.1.1.6. Les Autres Antibiotiques. (Figure N° 16)

Nous avons testé en plus l'Acide nalidixique et le Chloramphénicol.

L'Acide nalidixique s'est révélé actif sur 61 % des souches testées. Le Chloramphénicol a une sensibilité moyenne de 28,5 %.

4.3.1.2.Sensibilités des klebsielles aux antibactériens toutes familles confondues (Figure N° 17).

Sept antibiotiques se sont révélés totalement inactifs sur le germe ce sont : les Pénicillines, les Céphalosporines de première et de deuxième génération et la Gentamicine.

- Très peu actifs.

* Sulfamides : 7,5 % de souches sensibles

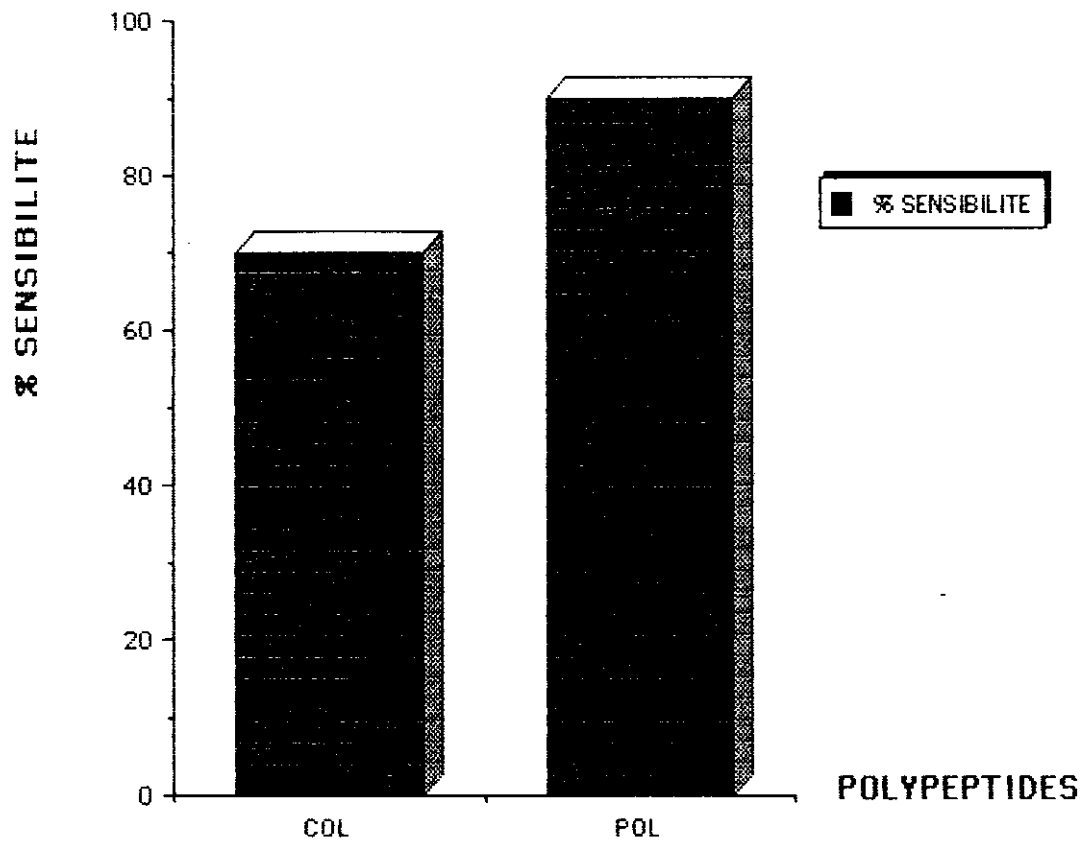


Figure №14 : SENSIBILITE DES KLEBSIELLES AUX POLYPEPTIDES

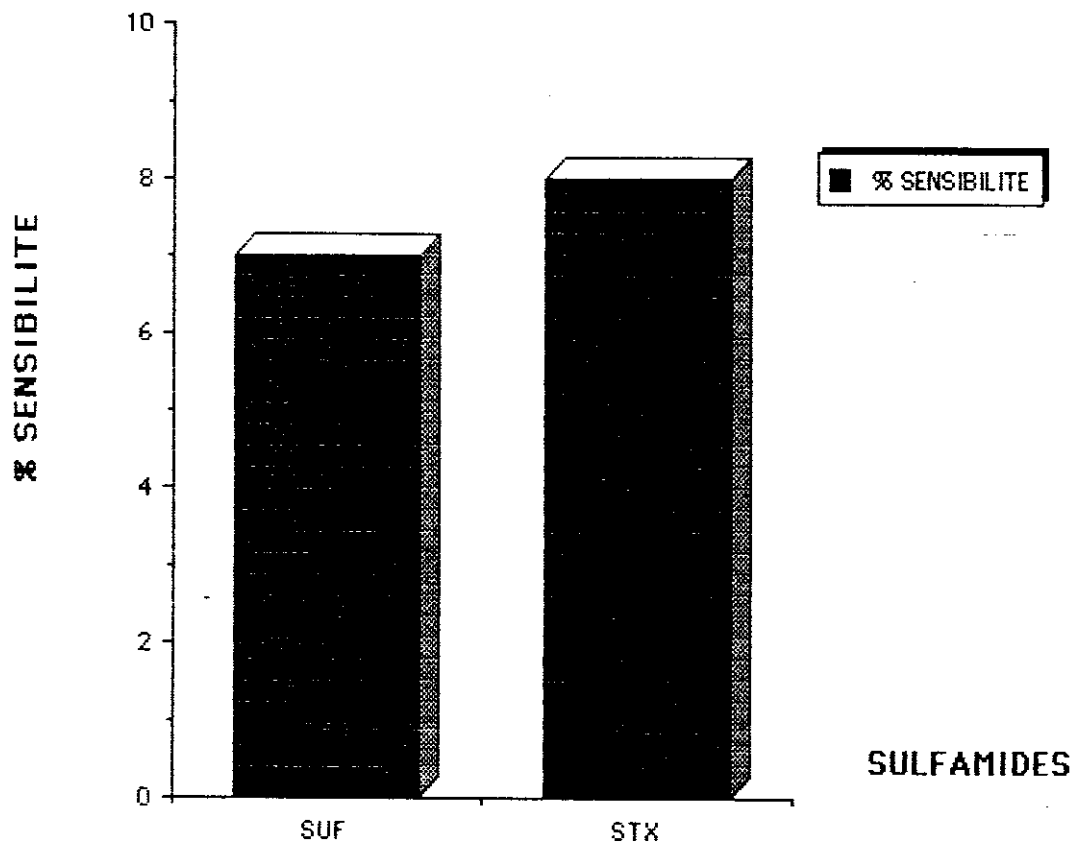


Figure N°15 : SENSIBILITE DES KLEBSIELLES AUX SULFAMIDES

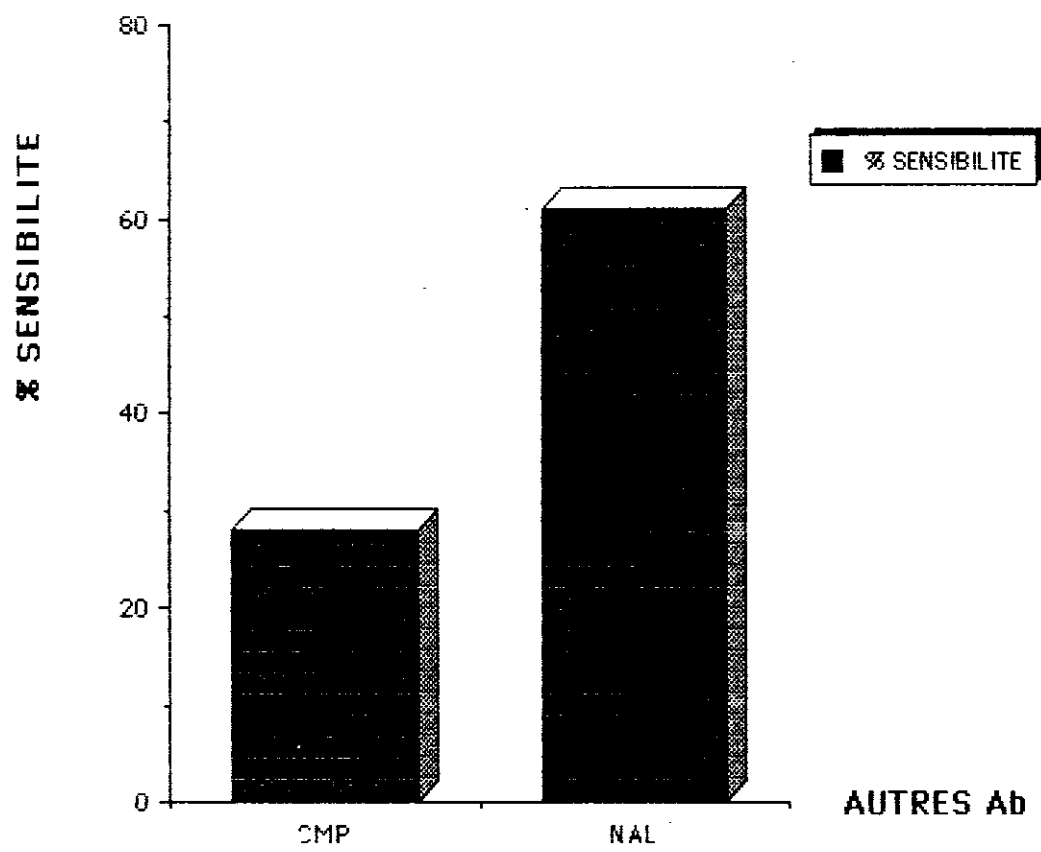
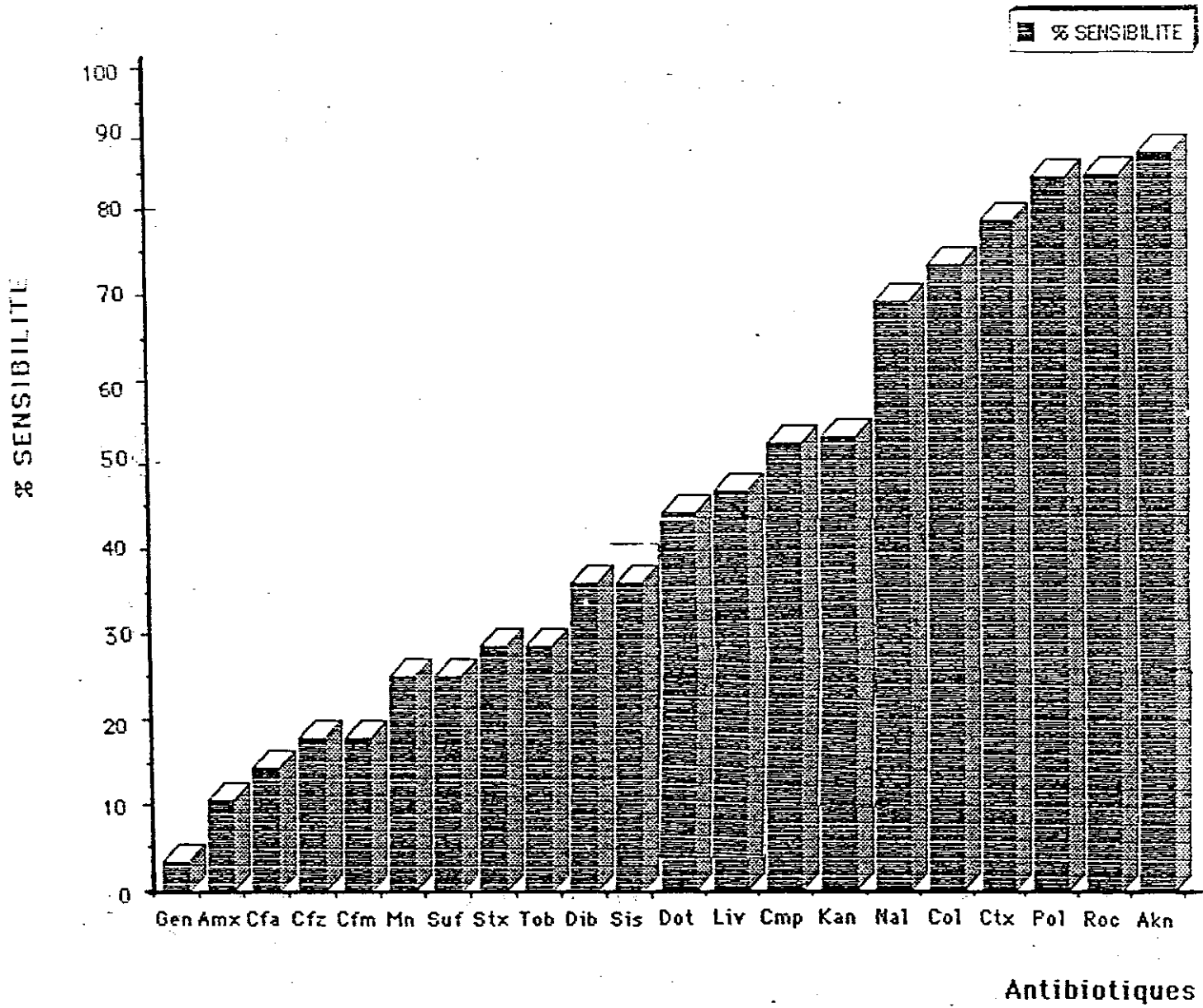


Figure N°16 : SENSIBILITE DES KLEBSIELLES AUX AUTRES ANTIBIOTIQUES



**Figure N°17 : SENSIBILITE DES KLEBSIELLES AUX
ANTIBIOTIQUES TOUTES FAMILLES CONFONDUES**

- * Monocycline : 8 % de souches sensibles
 - * Mynocycline : 8 % de souches sensibles
 - * Association Sulfaméthoxazole-Triméthoprième :
8,3 % de souches sensibles
 - * Sisomicine : 10 % de souches sensibles
 - * Doxycycline : 12 % de souches sensibles
 - * Lividomycine : 12,8 % de souches sensibles
- Antibiotiques moyennement actifs :
- * Chloramphénicol : 28,5 % de souches sensibles
 - * Kanamycine : 30 % de souches sensibles
 - * Céfotaxime : 50 % de souches sensibles
- Les antibactériens actifs sur plus de la moitié des souches
- * Acide nalidixique : 61 % de souches sensibles
 - * Colistine : 70 % de souches sensibles
 - * Polymycine B : 90 % de souches sensibles
 - * Ceftriaxone : 91 % de souches sensibles
 - * Amikacine : 98 % de souches sensibles.

4.4. Résultats des CMI en dilution

4.4.1. Résultats Globaux.

Les quatre antibiotiques choisis ont été testés sur les 100 souches de Klebsielles.

Antibiotiques	Sensible	Intermédiaire	Résistant
Gentamicine	0 - 4	4 - 8	> 8
Céfotaxime	0 - 4	4 - 32	> 32
Ceftriaxone	0 - 4	4 - 32	> 32
Amikacine	0 - 4	4 - 32	> 32

Tableau N° 22 : Valeurs critiques des CMI (en ug/ml) des quatre antibiotiques : Céfotaxime, Amikacine, Ceftriaxone, Gentamicine.

Antibiotiques	Nombre de souches	CMI en ug/ml													
		<0,06	0,06	0,12	0,25	0,50	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128
Céfotaxime	100	18	-	5	2	5	4	10	15	10	6	12	8	5	-
Amikacine	100	6	1	1	-	4	12	16	12	20	16	6	4	2	-
Ceftriaxone	100	28	4	4	3	3	8	17	5	4	4	5	7	5	3
Gentamicine	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tableau N° 23 : CMI des antibiotiques sur les 100 souches testées.

Antibiotiques	Nombre de souches	CMI en ug/ml													
		<0,60	0,60	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
Céfotaxime	100	18	18	23	25	30	34	44	59	69	75	87	95	100	100
Amikacine	100	6	7	8	8	12	24	40	52	72	88	94	98	100	100
Ceftriaxone	100	28	32	36	39	42	50	67	72	76	80	85	92	97	100
Gentamicine	100	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100

Tableau N° 24 : Effectifs cumulés des souches inhibées par rapport aux CMI des antibiotiques.

Antibiotiques	Nombre de souches	CMI en ug/ml											
		<0,30	0,30	0,60	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	>16
Céfotaxime	25	10	10	14	17	18	20	21	24	25	25	25	-
Ceftriaxone	25	0	0	2	13	17	22	23	23	23	25	25	25

Tableau N° 25 : Gassama [41] Effectifs cumulés des souches inhibées par rapport aux CMI des antibiotiques.

Antibiotiques	Nombre de souches	CMI en ug/ml										
		0,30	0,60	0,12	0,125	0,5	1	2	4	8	16	> 16
Céfotaxime	25	10	4	3	1	2	1	3	1			
Ceftriaxone	25		2	11	4	5	1	-	-	2		

Tableau N° 26 : Résultats de Gassama [41].

Les CMI obtenues pour les quatre antibiotiques sont retrouvés dans le tableau 21 ainsi que le nombre de souches inhibées correspondantes.

Le tableau 22 donne le pourcentage cumulé des souches inhibées par rapport aux CMI.

Les résultats obtenus par Gassama [] sont résumés dans les tableaux 23 et 24. Elle a travaillé sur 25 souches de klebsiella Enterobacter.

4.4.2. Etude de la Sensibilité aux Aminosides.

4.4.2.1.L'Amikacine (Figure N° 18)

Six souches présentent des CMI inférieures à 0,60 ug/ml. Deux autres ont des CMI faibles qui sont 0,60 et 0,12 ug/ml.

40 % des souches ont des CMI inférieures ou égales à 4 ug/ml, la répartition est la suivante :

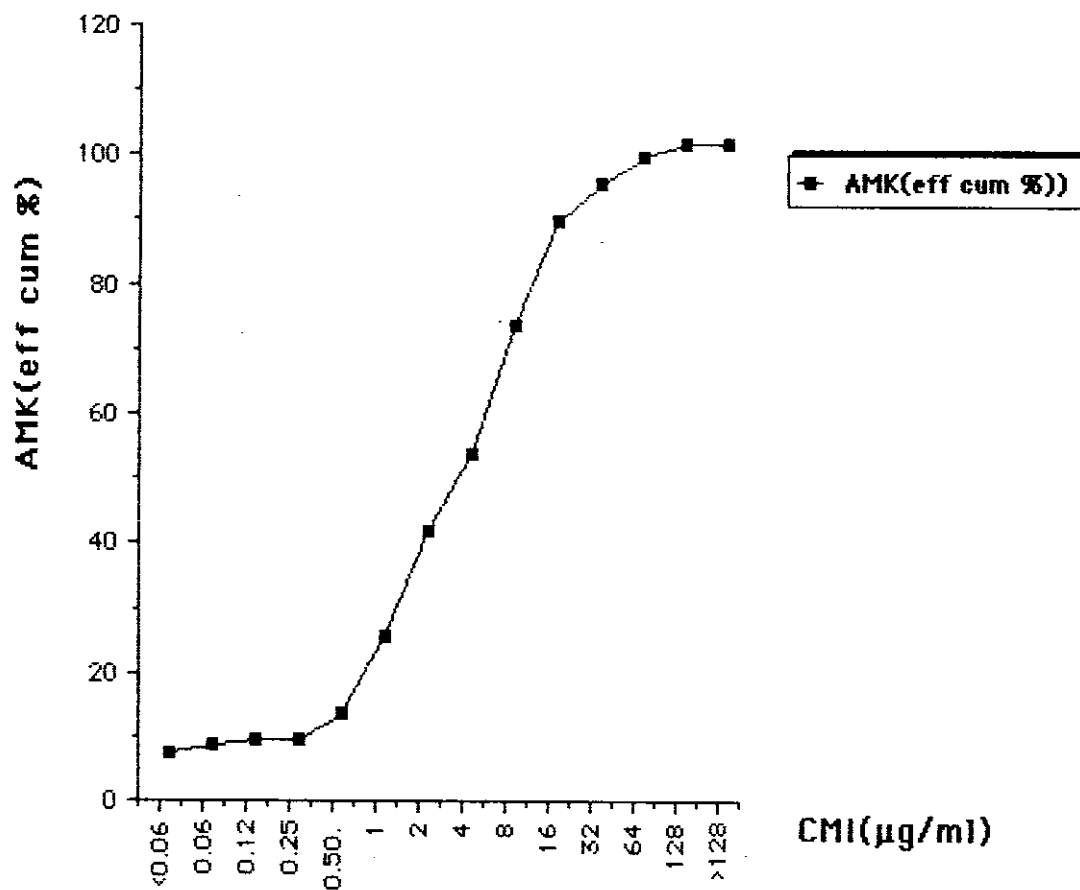
- 4 % des souches ont des CMI de 0,50 ug/ml
- 12 % des souches ont des CMI de 1 ug/ml
- 16 % des souches ont des CMI de 2 ug/ml
- 12 % des souches ont des CMI de 4 ug/ml
- 12 % des souches ont des CMI \geq 32 ug/ml

4.4.2.2. La Gentamicine.(Figure N° 19)

Une seule souche présente une CMI inférieure à 0,60 ug/ml.

99 % des souches ont des CMI supérieures à 32 ug/ml

Effectifs cumulés des souches inhibées par rapport aux CMI de la Gentamicine.



N°18 :EFFECTIFS CUMULES DES SOUCHES INHIBÉES PAR RAPPORT AUX CMI DE L AMIKACINE

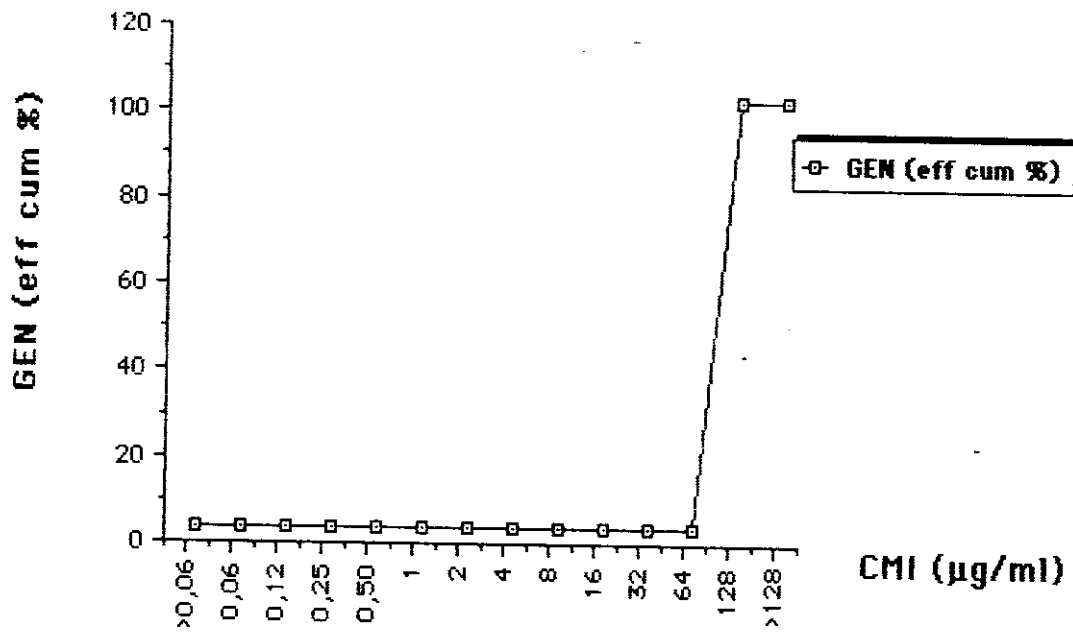


Figure N°19 : SENSIBILITE A LA GENTAMICINE

Si l'on compare les deux antibiotiques, on se rend compte que le pourcentage de souches à CMI \leq 4 ug/ml est plus élevé pour l'Amikacine (40 %) que par la Gentamicine (1 %). L'Amikacine est certainement l'antibactérien le plus efficace.

4.4.3. Etude de la Sensibilité aux Céphalosporines de 3^{eme} Génération.

Comme pour les résultats obtenus avec l'Amikacine et la Gentamicine les CMI du Céfotaxime et de Ceftriaxone sont plutôt élevées.

4.4.3.1. Le Céfotaxime (figure 20)

18 souches présentent des CMI inférieures à 0,60 ug/ml.

41 % des souches ont des CMI inférieures ou égales à 4 ug/ml, la répartition est la suivante :

- 5 % des souches ont des CMI de 0,12 ug/ml
- 2 % des souches ont des CMI de 0,25 ug/ml
- 5 % des souches ont des CMI de 0,50 ug/ml
- 4 % des souches ont des CMI de 1 ug/ml
- 10 % des souches ont des CMI de 2 ug/ml
- 15 % des souches ont des CMI de 4 ug/ml
- 25 % des souches ont des CMI \geq 32 ug/ml

4.4.3.2. La Ceftriaxone (figure 21)

32 % des souches présentent des CMI inférieures ou égales à 0,60 ug/ml

40 % des souches ont des CMI inférieures ou égales à 4 ug/ml, la répartition est la suivante :

- 4 % des souches ont des CMI de 0,12 ug/ml
- 3 % des souches ont des CMI de 0,25 ug/ml
- 3 % des souches ont des CMI de 0,5 ug/ml
- 8 % des souches ont des CMI de 1 ug/ml
- 17 % des souches ont des CMI de 2 ug/ml
- 5 % des souches ont des CMI de 4 ug/ml
- 20 % des souches ont des CMI \geq 32 ug/ml.

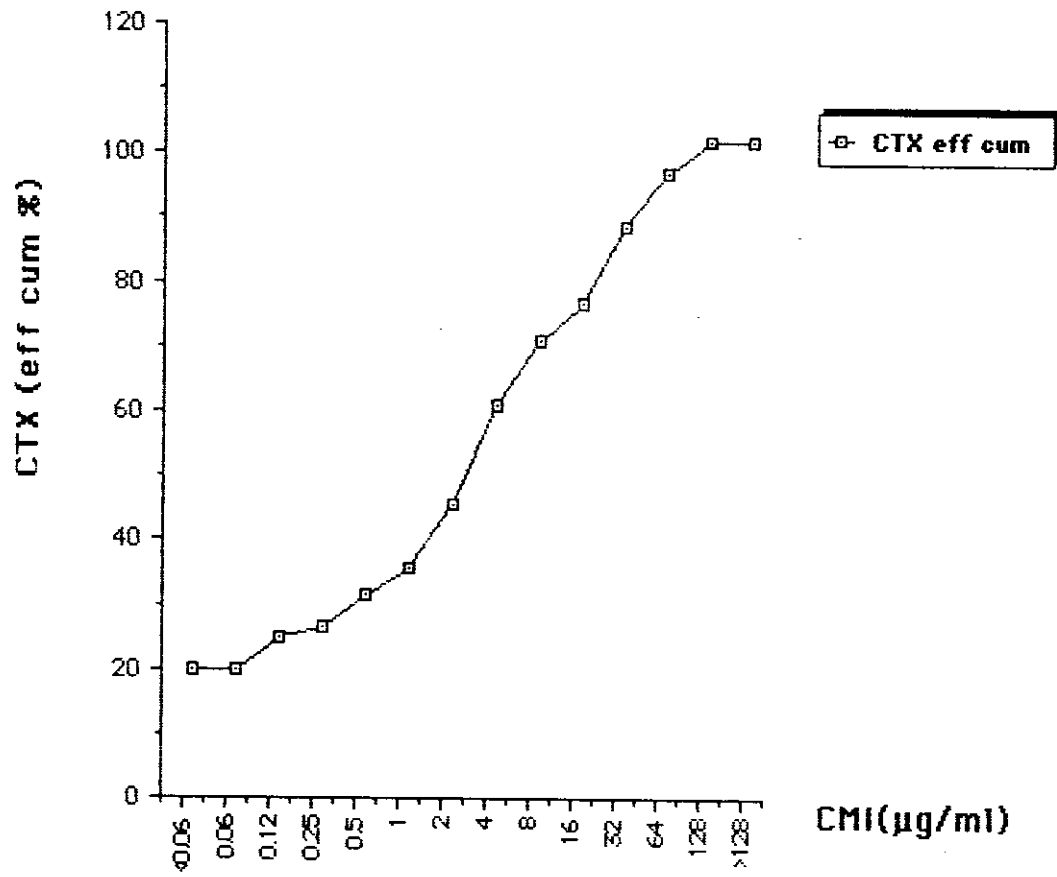


Figure N° 20 : SENSIBILITE DES KLEBSIELLES AU CTX

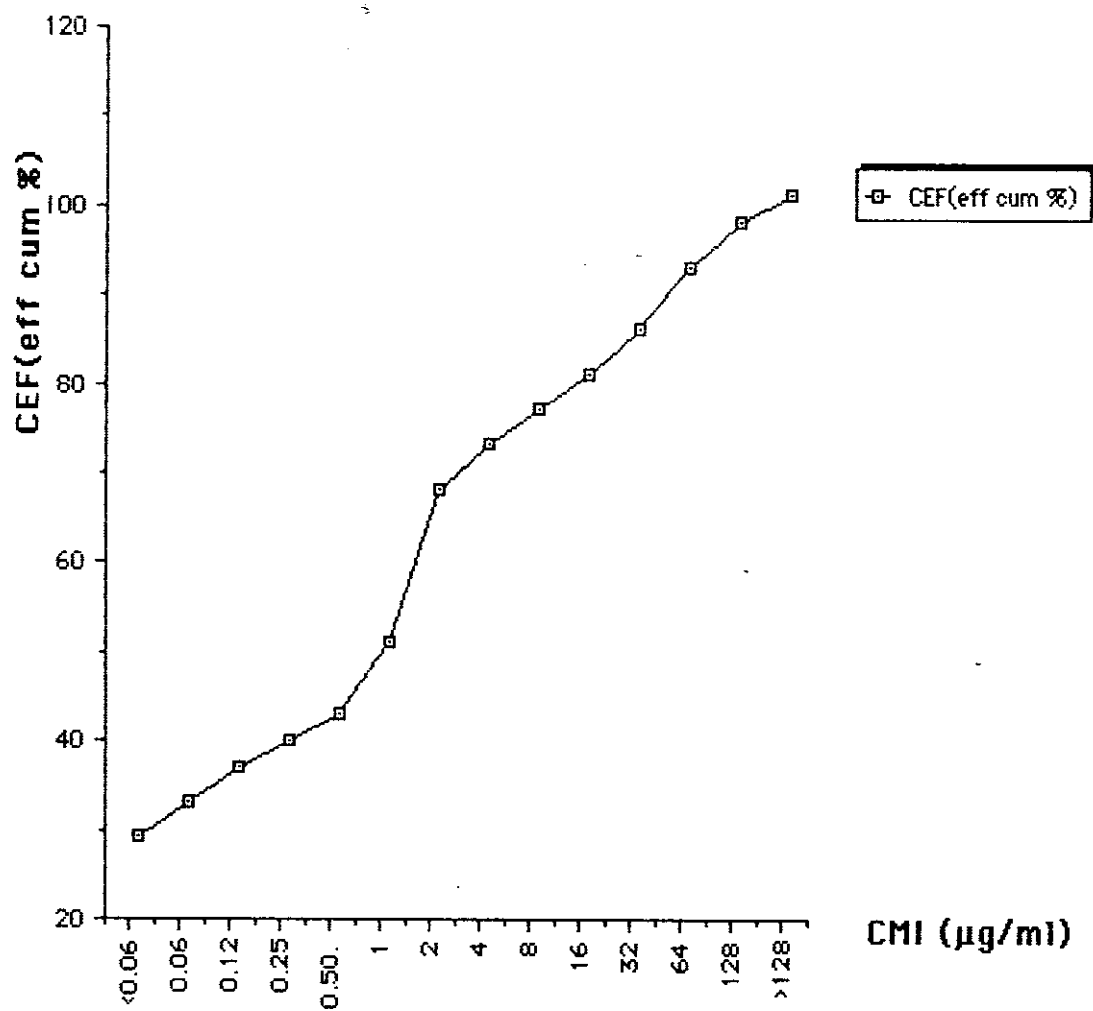


FIGURE N° 21 SENSIBILITE AU CEFTRIAZONE

Si l'on compare les deux antibiotiques, on se rend compte que le pourcentage de souches à CMI ≤ 4 ug/ml est un peu plus élevé pour la Ceftriaxone 72 % et pour le Céfotaxime 59 %. La Ceftriaxone est de loin l'antibactérien le plus efficace.

4.4.4. Etude Comparative de la sensibilité des Klebsielles aux quatre antibiotiques. (Amikacine, Gentamicine, Ceftriaxone, Cefotaxime). (Figure N° 22)

4.4.4.1. Calcul des CMI 50 %.

Gassama [41] a travaillé sur 25 souches son calcul de la CMI 50 % a donné : pour le Céfotaxime 13,75 ug/ml et pour la Ceftriaxone 11,11 ug/ml.

Pour nos résultats les CMI 50 % sont :

- CMI 50 % Amikacine = 12
- CMI 50 % Gentamicine indéterminée
- CMI 50 % Céfotaxime = 3,33
- CMI 50 % Ceftriaxone = 1

Nos souches paraissent plus sensibles aux céphalosporines de 3^{eme} génération que celles de Gassama [41]. La comparaison des CMI du Céfotaxime et de la Ceftriaxone montre une faible différence entre les deux antibiotiques. Cependant la Ceftriaxone sera préférée au Céfotaxime. La supériorité de l'Amikacine sur la Gentamicine est indiscutable.

4.4.4.2. Effectifs cumulés des souches inhibées par rapport aux CMI de la Gentamicine et de l'Amikacine. (Figure N° 23)

4.4.4.3. Effectifs cumulés des souches inhibées par rapport aux CMI du Céfotaxime et de la Ceftriaxone. (Figure N° 24)

4.4.4.4. Effectifs cumulés des souches inhibées de Klebsiella - Enterobacter en fonction des CMI du Céfotaxime et de la Ceftriaxone Gassama [41] (Figure N°25)

4.4.4.5. : Effectifs cumulés des souches inhibées de Klebsielles (Comparaison avec les résultats de Gassama. [41] (Figure N°26,27)

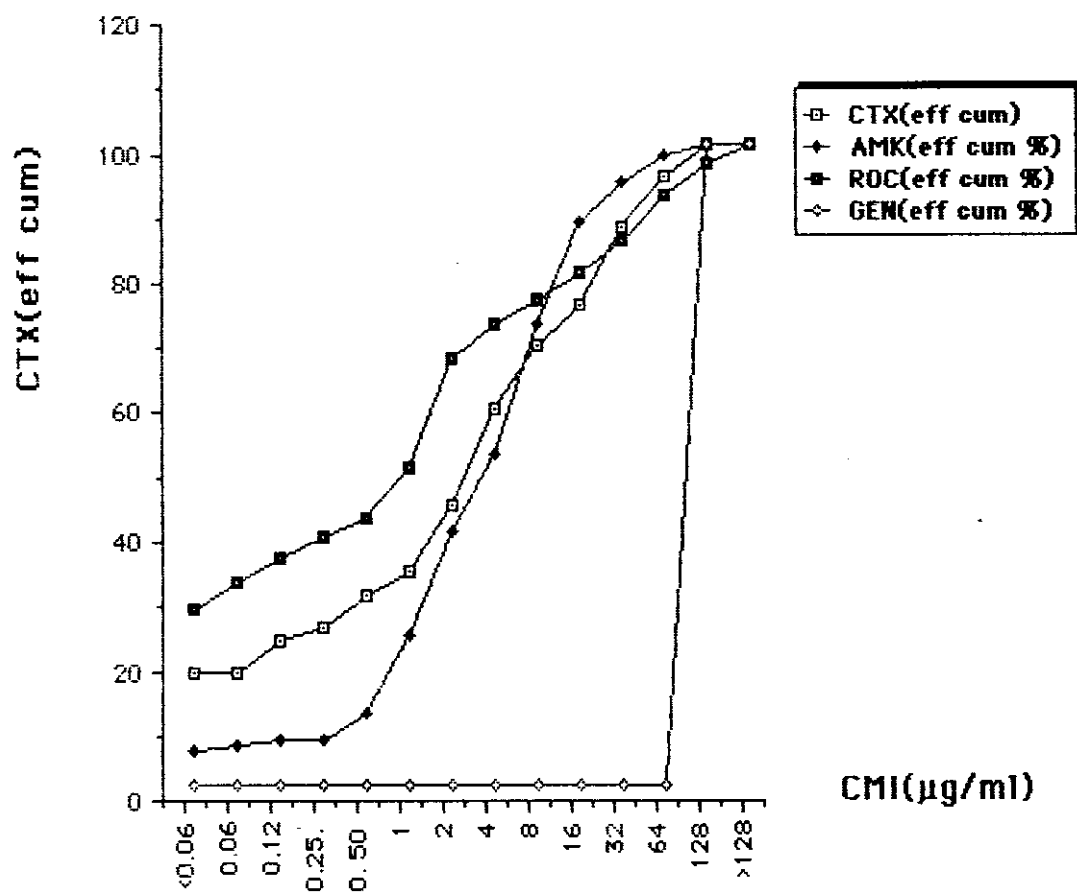


Figure N°22 : COMPARAISON DE SENSIBILITE DES KLEBSIELLES AUX QUATRE ANTIBIOTIQUES

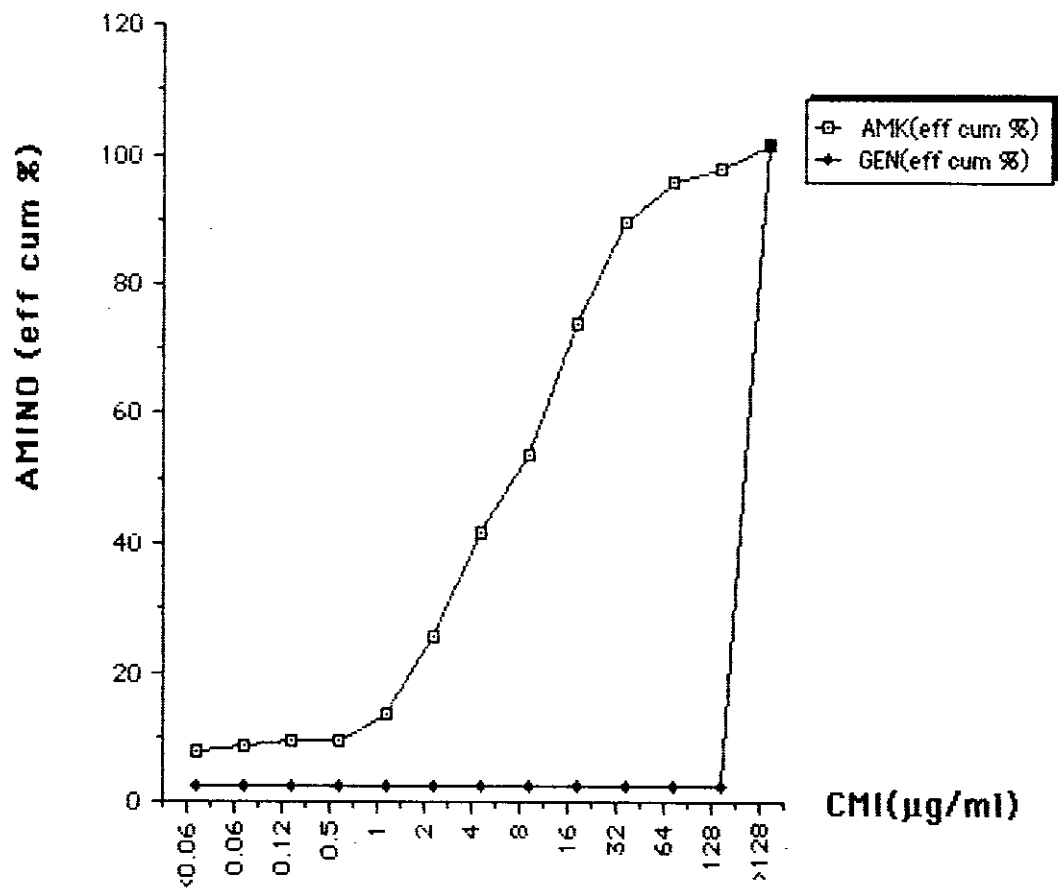


Figure № 23 : COMPARAISON DE SENSIBILITE DES KLEBSIELLES AUX AMINOSIDES

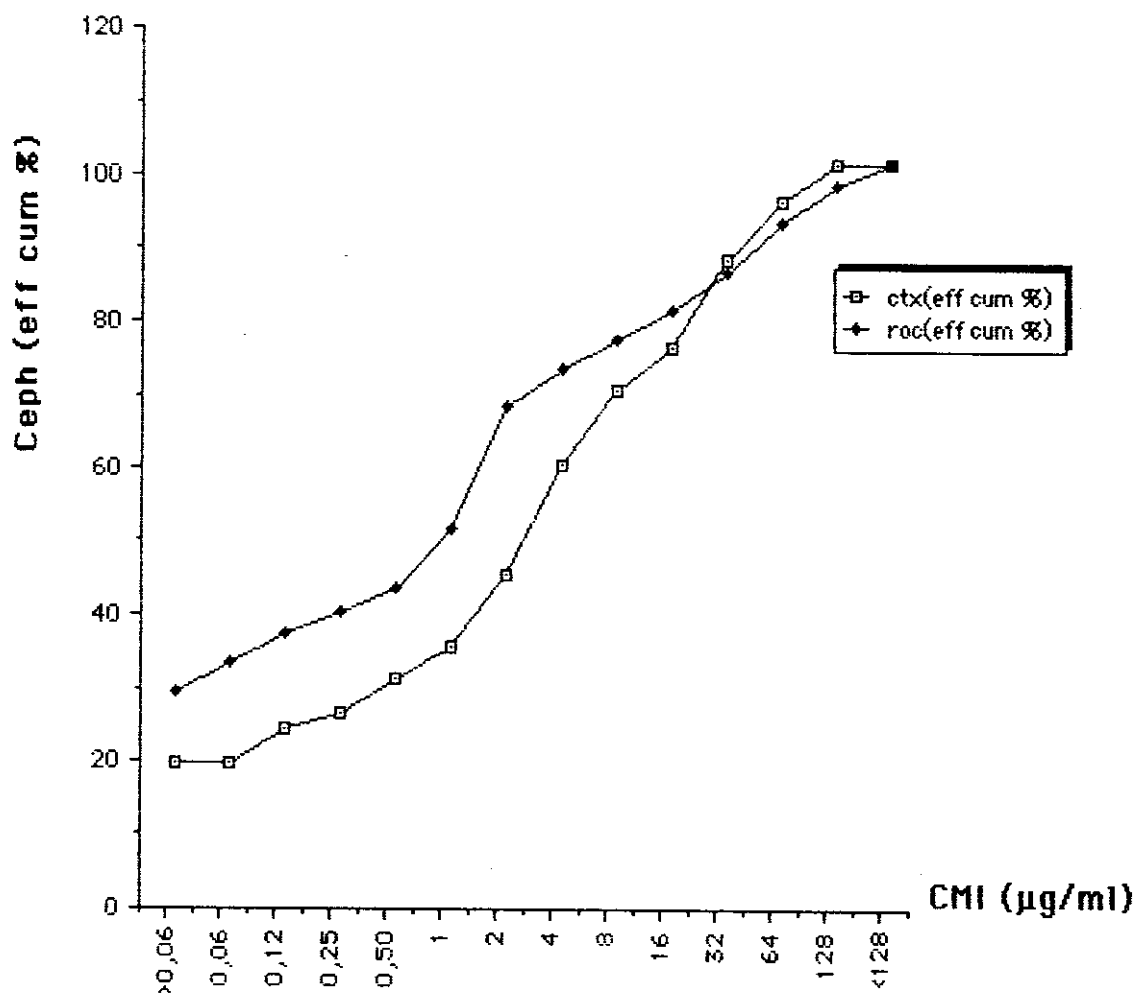


FIGURE N° 24 COMPARAISON DES CEPHALOSPORINES

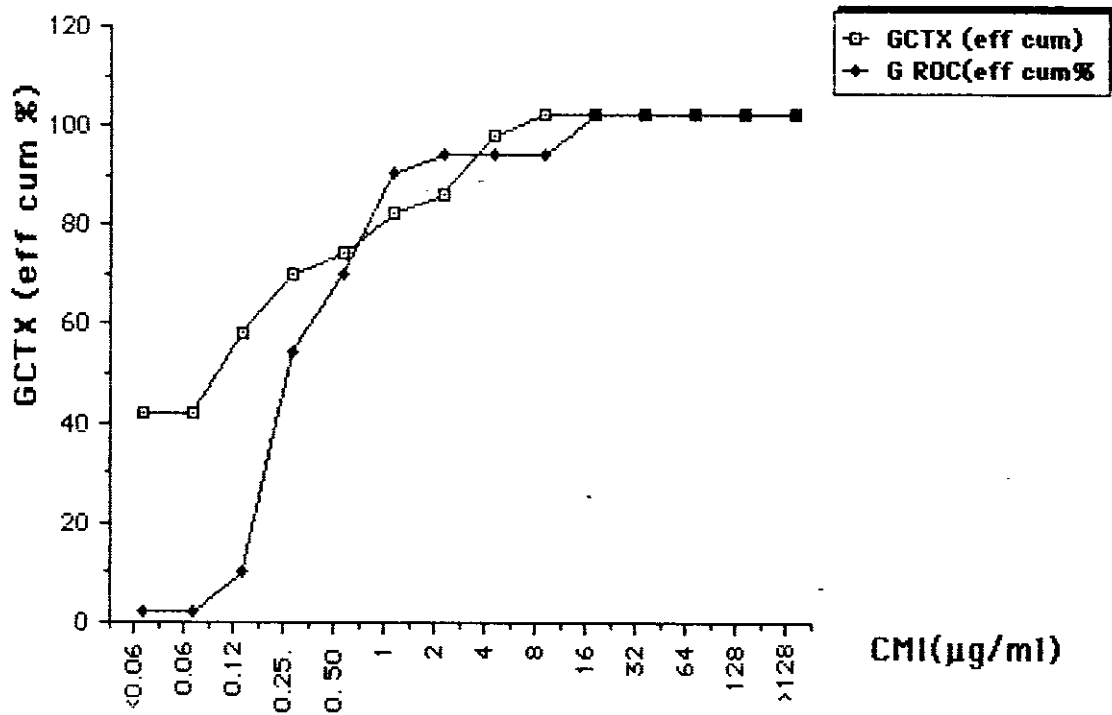


Figure №25 : SENSIBILITE DES ENTEROBACTER KLEBSIELLES AUX CEPHALOSPORINES [in 41]

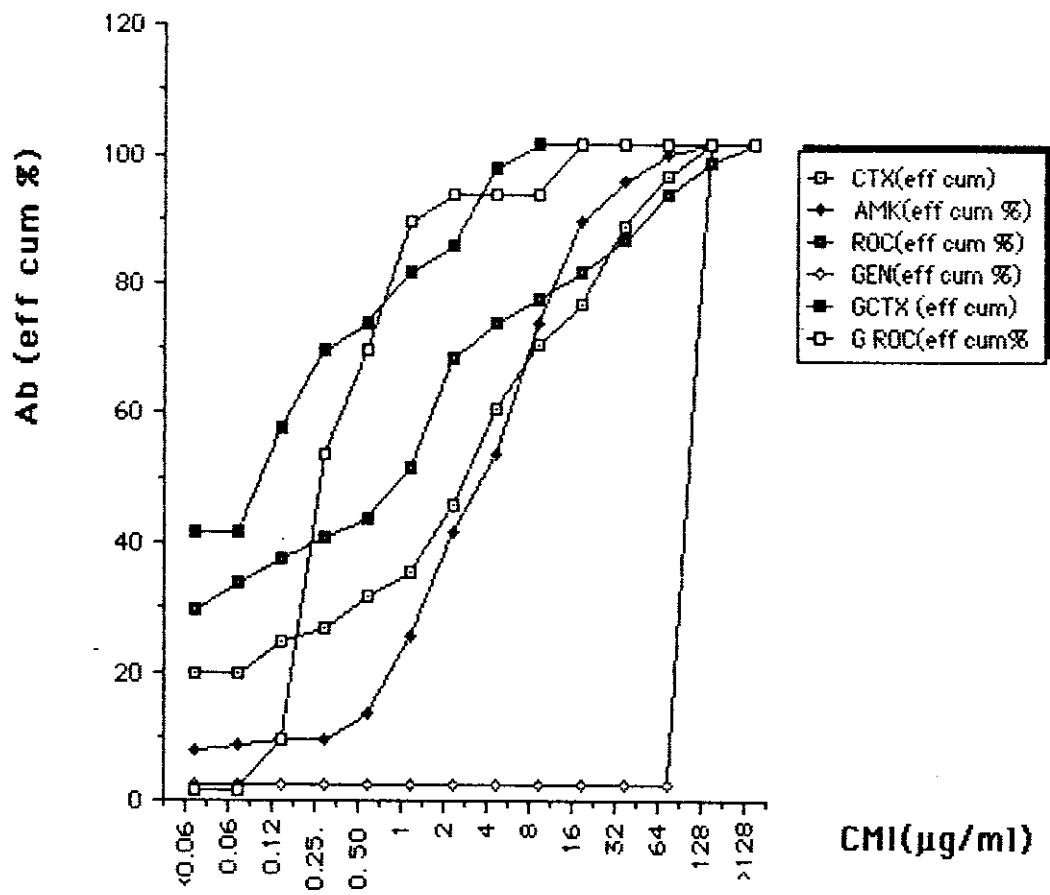


Figure N° 26 : Comparaison avec les résultats de Gassama [41]

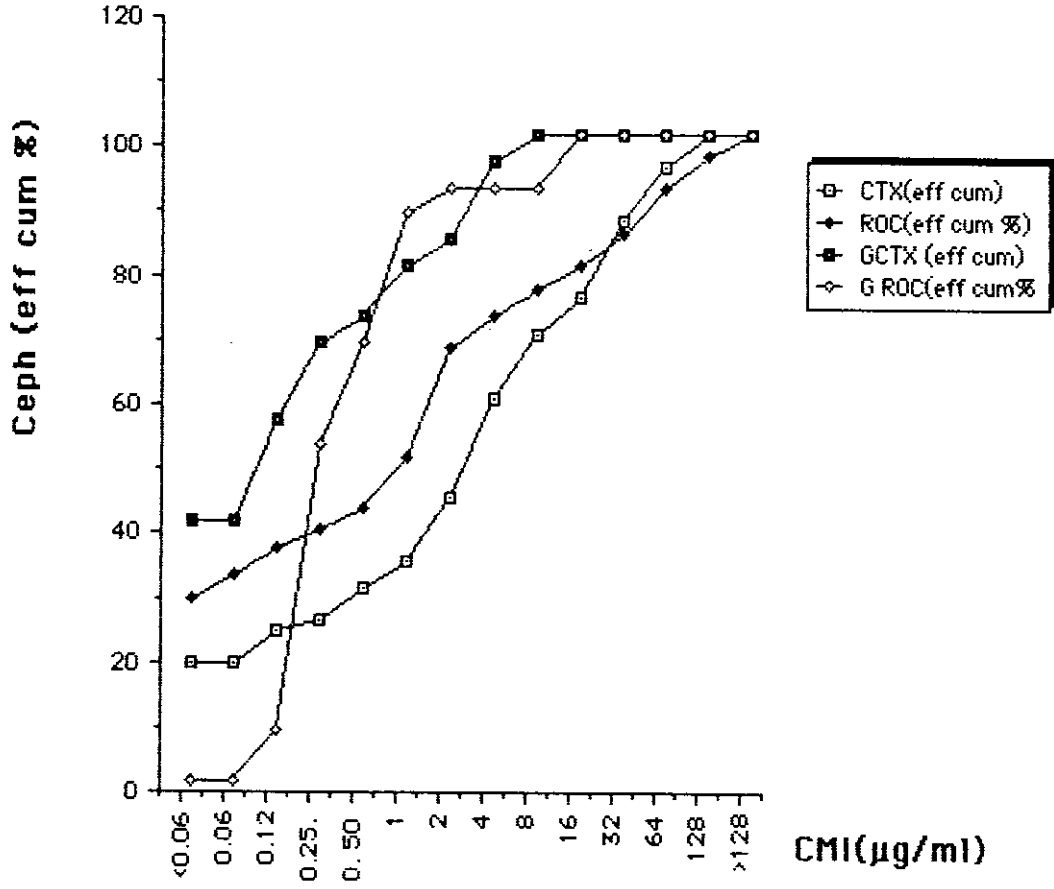


Figure N°27 : COMPARAISON DES CMI DES CEPHALOSPORINES

4.5. RESULTATS DU TYPAGE ANTIGENIQUE CAPSULAIRE.

Seules vingt quatre de nos souches ont été typées à l'institut Pasteur de Paris par le Dr Richard. Pour les 76 souches restantes, nous avons essayé de préparer des sérums par immunisation de lapins mais dans tous les cas nous avons été confrontés à un certain nombre de problèmes :

- soit les lapins meurent avant la fin des injections
- soit on obtient un sérum non immunogène.

Nous avons été obligés de laisser tomber la sérotypie tout en ayant gardé les souches pour un sérotypage ultérieur car on sait que la sérotypie est indispensable pour suivre l'épidémiologie des infections à Klebsielles.

Le bilan des résultats montre six différents sérotypes qui sont :

- Pour *Klebsiella pneumoniae*
 - * 60
 - * 21
 - * 2
 - * 13
 - * 6
- Pour *Klebsiella oxytoca*
 - * 47

4.5.1. Pour *Klebsiella pneumoniae*.

- Le sérotype 60 a été retrouvé pour la moitié des souches typées. Il a été retrouvé surtout dans les prélèvements d'hémoculture et deux fois au niveau de l'atmosphère du service de néonatalogie de l'hôpital Aristide Le Dantec.

- Le sérotype 21 a été retrouvé 4 fois :

Pour un prélèvement de LCR, pour une hémoculture et également deux fois au niveau de l'atmosphère du service de néonatalogie de l'hôpital Aristide Le Dantec.

- Le sérotype 6 a été retrouvé 1 fois pour un prélèvement émanant de l'hôpital municipal Abass Ndao

- Le sérotype 13 une fois aussi pour une hémoculture de l'hôpital Abass NDao.

4.5.2. Pour *Klebsiella oxytoca*

Le sérotype 47 a été retrouvé pour les quatre souches de *Klebsiella oxytoca* typées. Il s'agit de deux souches isolées de LCR de l'hôpital Abass NDao et deux souches de LCR de l'hôpital Aristide Le Dantec.

Les 76 souches restantes sont gardées dans des tubes de stock-culture scellés pour un sérotypage ultérieur.

4.6. RESULTATS DE LA BIOTYPIE.

Pour suivre les épidémies hospitalières, il est nécessaire d'utiliser le système de biotypie. Schéma et distribution des biotypes de "*Klebsiella*" (voir tableau N°27).

- le biotype DC représente les 74 % de nos résultats.
- Toutes les souches de *Klebsiella oxytoca* isolées ont le même biotype De gl - m- TTR+.

Biotypes		Nombre de souches	Pourcentage
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Dc Ad -	40	40
	Dc Ad +	25	25
	c	15	15
	d	3	3
	a	4	4
	Dd	4	4
<i>K. oxytoca</i>	Dc gl- m- TTR +	9	9
TOTAL		100	100

Tableau N° 27 : Résultats de la biotypie

4.6.1. La biotypie sous l'angle de l'origine des souches (tableau N°28)

	Biotypes	HALD	Abass NDao
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Dc Ad -	31	9
	Dc Ad +	15	10
	c	9	6
	d	1	2
	a	2	2
	Dd	1	3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	Dc TTR+ gl- m-	4	5
Total		63	37

Tableau N°28 : La biotypie selon l'origine des souches

Pour les souches isolées au niveau du service de néonatalogie de l'hôpital Aristide Le Dantec 73 % appartiennent au biotype DC et pour les souches du Centre hospitalier Municipal Abass Ndao 51 % appartiennent à ce biotype.

4.6.2. La biotypie et la résistance aux antibiotiques.

Toutes les souches multirésistantes appartiennent au biotype Dc Ad-

- Pour l'amikacine 83 % des souches de CMI \geq 32 ug/ml appartiennent à ce biotype
- Pour le céfotaxime 60 % des souches de CMI \geq 32 ug/ml
- Pour le ceftriaxone 75 % des souches de CMI \geq 32 ug/ml

4.6.3. La biotypie et la nature du Prélèvement.

- Pour les souches isolées de LCR (liquide céphalo rachidien 40 % appartiennent au biotype Dc
- Pour les souches isolées de septicémies 42 % appartiennent à ce biotype
- Pour les souches isolées des sources de contamination c'est à dire de l'atmosphère de la crèche et de celle de la salle d'accouchement 40 % aussi appartiennent à ce biotype.

4.6.4. La biotypie et la mortalité

Pour les 41 décès enregistrés, 35 appartiennent au biotype DC soit 85 %.

En conclusion, nous pouvons dire que la biotypie bien qu'elle soit de sensibilité moindre, par rapport à la sérotypie, est d'un grand apport dans le marquage épidémiologique, et de plus elle présente un avantage majeur, elle peut être réalisée pratiquement dans tout laboratoire bactériologique.

TROISIEME PARTIE

DISCUSSION

Les Klebsielles sont isolées de plus en plus fréquemment en milieu hospitalier par suite de la pression sélective exercée par les antibiotiques [18].

La gravité des infections ou des surinfections à Klebsielle [31,36,43,92] mérite que l'identité de ces germes soit précisée : pendant les sept mois de notre enquête, 63 souches furent isolées de septicémies, dans 35 cas l'issue fut fatale ; en dehors des septicémies il y eut six décès à la suite de méningites à Klebsielle.

Durant notre enquête nous avons effectué :

- antibiotypie
- biotypie
- sérotypie
- Détermination des CMI (concentrations minimales inhibitrices) par rapport à quatre antibiotiques :
 - Amikacine
 - Gentamicine
 - Céfotaxime
 - Ceftriaxone

1. Sur la distribution des types capsulaires.

Les typages antigéniques capsulaires associés à la détermination de la biotypie des klebsielles isolées dans les sept mois ont montré l'existence de micro foyers épidémiques à Klebsielle dans les services de néonatalogie de l'hôpital Aristide Le Dantec et Abass NDao.

La large distribution des types capsulaires chez *Klebsiella pneumoniae* a été plusieurs fois rapportée.

- Orskov a dénombré 42 types capsulaires différents soit 61 variétés (types capsulaires associés aux biotypes) dans une collection de 99 *Klebsiella pneumoniae* isolées d'expectoration ; parmi celles-ci il n'y avait que 15,6 % des souches appartenant aux types 1 à 6 [68]. Elle a par ailleurs trouvé 29 types capsulaires et 46 variétés différentes chez 76 *Klebsiella pneumoniae*, provenant de selles d'enfants en bonne santé [67].

A Dakar, Lafaix et coll [52] ont trouvé également *klebsiella pneumoniae* de types antigéniques différents lors de surinfections à *Klebsiella pneumoniae* dans une unité de soins intensifs chez 6 malades atteints de tétanos.

A Rochester (USA), Martin et coll ont identifié 51 types différents (avec prédominance des types 36, 5 et 2, soit 9 et 8 % des souches typables) parmi 231 souches d'origines pathologiques diverses [53].

- Richard C. [77,79] nous démontre dans son étude que les Klebsielles se distribuent suivant un grand nombre de types capsulaires.

- Sur les 339 souches de *Klebsiella pneumoniae* étudiées, 309 souches typables appartiennent à 50 sérotypes et à 125 variétés différents. Les types capsulaires 3, 2, 43, 24, 35, 45... ont été les plus fréquemment rencontrés.

- Sur les 91 souches de *Klebsiella oxytoca* 70 étaient capsulées et typables correspondant à 32 sérotypes et 44 variétés différentes. Le type capsulaire 59 a été le plus fréquent et la variété "type capsulaire 59 biotype Dd*" a été isolé d'hémoculture chez 11 malades d'un même service hospitalier à Barcelone.

Parmi ces 32 sérotypes, il n'y en a que 13 qui sont communs avec ceux trouvés chez *Klebsiella pneumoniae*

Lorsqu'il existe des foyers épidémiques intra hospitaliers, la distribution des *Klebsiella pneumoniae* peut alors se limiter à un nombre restreint de types capsulaires. Dans les selles diarrhéiques de nourrissons hospitalisés dans une crèche parisienne Richard C. [] a confirmé l'identité de 10 souches de *Klebsiella pneumoniae* dont 7 appartenaient aux variétés "25 biotype a", "35 biotype Dd" et "11 biotype Dc".

Richard C. [77] en étudiant 128 souches de *Klebsiella pneumoniae* gentamicino-résistant qui lui ont été adressées par Acar et Witchitz et isolées dans deux hôpitaux parisiens, a montré que celles-ci se distribuaient selon 28 variétés différentes. Parmi ces variétés seulement quatre avaient une vocation épidémiologique, comme l'a confirmé la localisation des lits des malades chez lesquels elles furent isolées : variétés "type capsulaire 3 biotype b" (35 souches), "type capsulaire 2, biotype a" (19 souches), "type capsulaire 43, biotype Dd" (11 souches), "type capsulaire 24, biotype a" (8 souches).

Orskov [64], étudiant les *Klebsiella pneumoniae* isolées d'urines chez des malades alités dans différentes salles d'hôpitaux danois, a pu mettre en évidence de petits foyers épidémiques à *Klebsiella pneumoniae* de types capsulaires 2, 7, 8, 9, 10, 16, 21, 24, 38, 43 et 45.

Bouvier L. M et coll [11] ont signalé l'absence de foyer épidémique à Klebsielle lors d'une enquête épidémiologique effectuée dans l'unité de soins intensifs à l'hôpital Bretonneau (Paris). Sur 219 nourrissons hospitalisés, 92 ont été porteurs de Klebsielles 118 *Klebsiella pneumoniae* et 21 *Klebsiella oxytoca* ont été typées ; elle se distribuent en de nombreuses variétés, cependant la variété "type capsulaire 10, biotype C" a été isolée avec une certaine fréquence.

2. Sensibilité aux antibiotiques

Cette dernière partie de la discussion sera consacrée à la comparaison de nos résultats sur la sensibilité des Klebsielles aux antibiotiques avec ceux de la littérature. Les méthodologies utilisées varient selon les auteurs. Certains utilisent l'antibiogramme d'autres la méthode par dilution. Nous n'avons pas séparé les résultats obtenus avec l'une ou l'autre technique.

Nous avons résumé les travaux faits par:

CAILAR J. [16], CHIPPAUX-HYPPOLITE C. [21], REY J.L.[75], TRAORE R.[96] et DOURWE J.C.[34], dans les différents tableaux de comparaison qui vont suivre.

2.1. Résistance comparée aux β lactamines

Cette résistance figure dans le tableau n° 29)

AUTEURS	CAILAR J.			CHIPPAUX H.			REY J.L.			TRAORE R.			DOURWE J.C.			NOTRETRAVAIL		
ANNEES	1979			1976			1980			1981			1985			1988		
PAYS	FRANCE			COTE D'IVOIRE			B F			SEN			SEN			SEN		
AB TESTES	AMP	CEFT	CARB	AMP	CEFT	CARB	AMP	CEFT	CARB	AMP	CEFT	CARB	AMP	CEFT	CARB	AMP	CEFT	CARB
NB DESOUCHES																		
TESTEES	39	39	39	56	56	56	58	-	-	270	247	-	55	-	-	100	85	-
% RESISTANCE	90	34	86	91	66	68	67,2	-	-	89	40	-	82,5	-	-	100	89	-

Tableau N° 29 : Résistance comparée aux β lactamines

Il apparaît dans l'ensemble des travaux considérés que cette famille est peu active sur les Klebsielles et sur les bacilles à Gram négatifs en général. Nous pouvons dire que quelque soit l'origine géographique de l'espèce bactérienne les Klebsielles ont des comportements in vitro assez identiques vis à vis des β lactamines, à savoir résistance à des fréquences élevées pour cette famille.

Certains produits faisant partie de cette famille (Céphalosporines de 3^e et 4^eme générations) sont très actifs: la Rocéphine et le Céfotaxime en sont des exemples; ces molécules détruisent presque tous les germes mêmes les plus résistants comme les Klebsielles. Nos résultats sont superposables à ceux de GASSAMA [41] et KABAMBA [51].

La Rocéphine prend une place de tout premier plan parmi les Céphalosporines et est utilisable dans le traitement d'un grand nombre d'affections graves telles que les septicémies.

2.2 Résistance comparée aux aminosides

Le Chef de file est la Gentamicine.

Remarquons que les chiffres recueillis sont assez divergents. Ils dépendent pour la plupart de la fréquence d'utilisation des produits en milieu hospitalier. Si cette fréquence est élevée il y a sélection de souches résistantes.

Noriega et coll. [59], ainsi que Sadoroski et coll. [82] ont montré l'existence d'un facteur de résistance(RTF) à la Gentamicine transférable, transmissible par conjugaison dans une même espèce et d'une espèce à l'autre ; cela est confirmé par d'autres.

Nos souches sont particulièrement résistantes à la Gentamicine (1% de souches sensibles). Ce résultat est confirmé par la recherche des CMI en dilution.

Auteurs	CAILAR		JCHIPPAUX H		REY J.L.		TRAORE R.		DOURWE J.C.		NOTRE TRAVAIL	
Années	1979		1976		1980		1981		1985		1988	
Pays	France		R.C.I.		Burkina-Faso		Sénégal		Sénégal		Sénégal	
Ab testés	Kan	Gen	Kan	Gen	Kan	Gen	Kan	Gen	Kan	Gen	Kan	Gen
N.de.sches testées	39	39	56	56	-	62	280	229	-	70	60	100
% de résistance	65	51	40	04	-	1,6	25	1	-	18,5	02	99

Tableau n° 30: Résistance comparée aux Aminosides.

Cailar et coll [16], et Nouhouayi et coll [60] pensent que l'apparition d'un haut degré de résistance à la Gentamicine serait une réalité. Christol et coll. [In 95] disaient :

"Il y'a apparition d'une proportion importante de souches résistantes chez certaines espèces sensibles à la Gentamicine dans 99 à 100 % des cas lors de la mise en circulation du produit.

Beaucoup d'auteurs par contre réservent une bonne place à la Gentamine Ainsi Chippaux H. et coll place [21], Kabamba [51] trouvent des chiffres variant entre 70 % et 90 % (de souches sensibles).

Parmi les autres aminosides l'Amikacine est l'antibiotique le plus actif.

Elle agit sur 98 % de nos souches. Ce résultat est superposable à celui de Kabamba [51] et à celui de Jean Claude Dourwé 95 % de sensibilité [34]

2.3. Résistance comparée de Klebsielles aux autres antibiotiques.

Nous avons regroupé ici, les Tétracyclines, le Chloramphénicol, les Sulfamides et les Polypeptides.

Auteurs	CAILAR J.				CHIPPAUX H.				REY J.L.				TRAORE R.				DOURWE J.C.				NOTRE TRAVAIL							
Années	1979				1976				1980				1981				1985				1988							
Pays	France				R. C. I.				Burkina-Faso				Sénégal				Sénégal				Sénégal							
Antibiotiques testés	Tet	Cmp	Tsu	col	Tet	Cmp	Tsu	col	Tet	Cmp	Tsu	col	Tet	Cmp	Tsu	col	Tet	Cmp	Tsu	col	Tet	Cmp	Tsu	col	Tet	Cmp	Tsu	col
Nbr de souches testées	39	39	39	39	56	56	-	56	62	62	62	62	62	274	267	249	288	47	-	15	8	-	70	60	60			
% de Résistance	69	70	34	21	78	73	-	52	34	24	26	31	67	60	48	8	44	-	50	0	-	57	50	17				

Tableau N° 31 : Résistance comparée aux autres antibiotiques.

Si l'on se rapporte au tableau de comparaison, il apparaît que les souches ivoiriennes sont beaucoup plus résistantes aux antibiotiques suivants: Tétracycline, Chloramphénicol et Colistine que les souches de la France en 1973 et celles du Sénégal et de Burkina Faso.

**MESURES
PROPHYLACTIQUES**

LES MESURES PROPHYLACTIQUES

L'intérêt principal de ce travail est donc d'avoir mis l'accent sur la pollution microbienne qui existe à l'hôpital et sur les risques encourus par les malades et le personnel.

Les résultats auxquels nous a conduit notre étude appellent une attention particulière car ils témoignent de la nécessité de promouvoir l'application de mesures prophylactiques en édictant des règles strictes destinées à réduire au maximum les risques infectieux. Nous nous intéresserons successivement aux points suivants :

- lutte contre les sources de surinfection (épidémiologie)
- prophylaxie des infections dans les crèches.

Les épidémies chez les nouveau-nés ont toujours été un problème grave. En dépit d'améliorations considérables, de graves épidémies peuvent se déclarer à tout moment.

1. Entretien des unités de néonatalogie.

L'aménagement du service des nouveau-nés doit permettre que les bébés soient séparés en 3 unités de soins :

- soins aux bébés en bonne santé
- soins aux enfants que l'on soupçonne d'être atteints de maladies infectieuses et qui sont en observation
- soins aux bébés certainement atteints d'infection.

Toutes les méthodes de prophylaxie reconnues souhaitables dans les salles communes d'adultes doivent être rigoureusement mises en pratique dans les unités de soins pour nouveau-nés.

On ne peut tolérer le balayage ou l'époussetage à sec.

A la sortie de chaque nouveau-né, il faut désinfecter la literie complète et laver à fond le berceau.

Les incubateurs recevant des prématurés seront lavés complètement à la sortie de chaque bébé.

2. Prophylaxie de la transmission à partir du personnel

Avant d'entrer dans les services de néonatalogie le personnel médical et auxiliaire doit se laver les mains et revêtir une blouse propre. Au moment de quitter ces services d'observation et d'isolement, le personnel se débarrassera de la blouse qu'il portait.

Le port du masque semble se révéler utile lorsqu'il s'agit de limiter la transmission des infections nasales dont souffrent les infirmières [23].

3. Infection néo-natale

Les nouveau-nés résistent mal à l'infection et cette dernière peut leur causer des maladies beaucoup plus graves que celles atteignant les enfants plus âgés ou les adultes. Les prématurés résistent encore moins à l'infection que les bébés nés à terme.

Le nouveau-né résiste mal à l'infection, ses moyens immunitaires de défense sont insuffisants, seuls les IgG ont dû franchir la barrière placentaire, le nouveau-né est incapable de fabriquer des IgM et IgA. Les IgM ont un rôle fondamental dans la lutte contre les germes à Gram négatif.

Chez les nouveau-nés, une infection cutanée primaire résulte parfois d'une infection aéroportée ; cependant, il demeure possible qu'elle ait été transmise par contact avec la literie infectée ou les mains contaminées du personnel soignant.

La diarrhée et les vomissements dont souffrent les nouveau-nés sont dus à plusieurs causes et l'importance relative des agents responsables peut varier de façon considérable suivant les endroits.

Il faut isoler sans retard, et de préférence à l'extérieur de la maternité, un nouveau-né atteint de diarrhée infectieuse ainsi que sa mère. On procédera à une enquête parmi le personnel médical ou auxiliaire afin de dépister les cas de diarrhée.

Elles sont à l'heure actuelle des affections redoutables avec une grande mortalité néo-natale.

Il faudrait donc prévenir les infections néo-natales, parce qu'elles tuent. Elles sont redoutables et sont les causes fréquentes de mortalité du nouveau-né et surtout le prématuré avec leur terrain débilité.

Cette prévention se fait à la maternité, dès la naissance parfois avant, si la mère présente un tableau qui peut faire penser à une infection. Puis en principe, si le nouveau-né est admis dans un service de "crèche".

Comment prévenir les infections néo-natales ?

Il faut instituer une antibiothérapie précise et efficace, mais également une aseptie rigoureuse et le souci constant d'améliorer les conditions d'hygiène dans les services ayant à s'occuper de nouveau-nés, c'est donc l'affaire de tous.

- Les moyens de contaminations.

- Le passage du germe par voie transplacentaire : en cas d'infection maternelle surtout dans nos régions où les grossesses ne sont pas régulièrement suivies ou pas suivies du tout, car on ne peut pas dire qu'une grossesse est suivie parce que la femme a fait trois consultations prénatales surtout lors des premières grossesses.

- L'infection peut être ascendante du vagin à l'œuf : ceci a une importance d'autant plus grande que la poche des eaux est rompue.

- Toute manœuvre de réanimation favorisant l'infection, les aspirations, perfusions, intubations, dénudations... etc.

Dans ces manœuvres, il faut respecter les règles absolues de l'asepsie.

- Tous les traumatismes lors des manœuvres obstétricales d'indications variées. Il faut attacher de l'importance à toute lésion cutanée même les plus petites excoriations, et l'asepsie rigoureuse de la "plaie" ombilicale.

- La vie en collectivité hospitalière expose à des contaminations.

Toutes ces conditions particulières font qu'il faut avoir à l'esprit la possibilité d'une infection néo-natale, la reconnaître ou la soupçonner avant l'accouchement.

- le nouveau-né doit être, à priori considéré comme infecté si :

- * lorsque la mère a elle-même une infection locale ou générale, retenir la notion de clochers thermiques, - des signes urinaires dans les semaines avant l'accouchement.

- * lors d'un accouchement dystocique, chez les primipares ou d'une manière générale lors des premiers accouchements.

- * si la rupture des membranes a précédé la naissance de plus de 12 heures.

- * si le liquide amniotique est teinté ou fétide, il faut dans ces cas multiplier les recherches bactériologiques.

- * Avec la mère : hémoculture - Sérodiagnostic - Prélèvements vaginaux, placentaires, uroculture.

- * Chez l'enfant, hémoculture, prélèvements méconiaux, ombilicaux, tubage, ponction lombaire, examen cyto-bactériologiques des urines.

En ce qui concerne la biberonnerie, le personnel devra préparer les mélanges lactés avec une propreté rigoureuse. Il faut soumettre régulièrement les aliments

prêts à être distribués à des numérations bactériennes. On ne doit pas y trouver plus de 25 germes par ml [84] .

CONCLUSIONS

Les services de néonatalogie sont habituellement le lieu d'épidémies graves mortelles à Salmonelles et Serratia marcescens, surtout au début de l'hivernage, période chaude et humide.

Ces dernières années, les isolements les plus fréquents observés dans les hémocultures et dans les prélèvements de liquide céphalo rachidien provenant de ces crèches étaient essentiellement dus à des Klebsielles.

Nous avons été amené à entreprendre une étude pour essayer de mieux comprendre cette situation en réalisant un bilan rétrospectif et une étude prospective des souches de klebsielles isolées dans les services de crèche de l'hôpital Aristide Le Dantec et de l'hôpital Municipal Abass NDao.

Dans ces principaux services de "crèches" entre Janvier et Juillet 1988, 175 souches de Klebsielles ont été isolées de 136 malades.

Les infections les plus fréquemment observées sont les septicémies(66%) et les méningites(33%).

Les isolements les plus fréquents ont été réalisés à l'hôpital Municipal Abass NDao(37%).

Les Klebsielles, germes ubiquitaires et opportunistes continuent encore à poser des problèmes cruciaux aux praticiens du fait surtout de leur grande résistance à la plupart des antibiotiques disponibles dans nos hôpitaux.

Dans la période considérée 136 nouveaux nés ont été infectés par des Klebsielles à la faveur de divers facteurs dont la souffrance fœtale(49% des enfants) et de facteurs liés à la mère, césarienne(49,3% des cas). Durant cette période 100 souches de Klebsielles : 91 Klebsiella pneumoniae et 9 Klebsiella oxytoca.

Les 90 souches sont d'origine humaine et les 10 autres souches sont isolées de l'atmosphère des deux centres. Ces souches ont pu être étudiées totalement sur le plan de l'antibiotypie et de la biotypie.

Pour toutes les souches nous avons recherché la sensibilité par la détermination des CMI, nous avons testé les solutions commerciales de :

- Céfoxime(Claforan ®)
- Ceftriaxone(Rocephine ®)
- Amikacine(Amiklin ®)
- Gentamicine(Cidomicine ®)

Seules 24 souches ont été étudiées sur le plan de la sérotypie.

Il apparaît une multiplicité de "biosérovars" mais la variété "type capsulaire 60, biotype Dcad" représente les 50% de nos souches typées.

Toutes les souches de *Klebsiella oxytoca* isolées ont le même biotype Dc $gl^- m^- TTR^+$, elles représentent 9% des résultats.

Les résultats de l'antibiogramme font ressortir que l'antibiotique le plus actif est l'Amikacine qui inhibe 98% de nos souches, elle est suivie par la Ceftriaxone 91,30%. Ensuite elle est suivie par les Polypeptides: Colistine 70% et Polymyxine B 90%.

L'Amoxicilline, les Céphalosporines de première et deuxième générations et les Sulfamides ont des actions faibles ou nulles sur les Klebsielles.

La Gentamicine inhibe 1% de nos souches.

Par la méthode de dilution nous avons remarqué que la Ceftriaxone sera préférée au Céfotaxime. En effet la CMI 50% de la Ceftriaxone est égale à 1 $\mu\text{g/ml}$, celle du Céfotaxime est de 3,33 $\mu\text{g/ml}$. Pour les Aminosides, l'Amikacine est nettement plus efficace que la Gentamicine.

En outre, nous avons pu faire une comparaison de nos résultats, aussi bien de sensibilité des Klebsielles aux antibiotiques que du typage antigénique et biochimique par rapport au reste du monde. Nous avons pu mettre en évidence l'existence de micro épidémies de Klebsielles dans ces services et déterminer les antibiotiques les plus actifs sur ces germes. Cependant, des mesures de lutte doivent être prises en considération pour éviter la répétition de telles épidémies.

Les infections néo-natales sont gravissimes, il est difficile de faire un pronostic. Le pronostic est statistiquement sombre.

En fait, l'évolution dépend de la réponse du terrain et de la sensibilité du germe aux antibiotiques dont on dispose.

Il faut s'attacher à prévenir l'infection néo-natale, quelque soit sa localisation. Et, cette prévention doit être déployée avant la naissance par la surveillance de la grossesse, le redoublement de la surveillance des grossesses à risque, l'organisation de l'environnement le plus aseptique possible à la maternité et la vigilance devant tout signe suspect chez le nouveau-né de manière à établir un diagnostic précoce.

Il est impératif :

- Eviter la prescription hative des antibiotiques contribuant à la sélection de souches résistantes.

- Eliminer du moins partiellement l'antibiothérapie de "couverture" car les surinfections à Klebsielles surviennent surtout chez les patients aux défenses immunitaires amoindries.

- de mettre en place un comité d'hygiène hospitalière chargé de la formation permanente du personnel en hygiène hospitalière.

Ces mesures associées à de meilleures conditions de travail permettront de limiter les surinfections hospitalières à bacilles à Gram négatif en général et au groupe KES.

Ce travail devrait être mené régulièrement à Dakar afin de juger de la prévalence et du niveau de résistance des Klebsielles. Ces mesures doivent être plus globales et se situer dans la lutte contre l'hospitalisme.

L'ambicieuse et généreuse prédication en faveur de "la santé pour tous en l'an 2000" doit comporter parmi ses composantes prioritaires les mesures destinées à ne pas contaminer les malades dans les endroits mêmes destinés à les soigner : aujourd'hui comme toujours dans les hôpitaux, la devise doit rester : "Primum non nocere".

BIBLIOGRAPHIE

1. ABDALLAHI M.A.,

L'infection materno-foetale à propos de cent grossesses à risque.
Thèse Doctorat Médecine , Dakar ;1986 75.

2. ALLEN P.M., FISHER D., SAUNDERS J.R., HARTCA.

The role of capsular polysaccharide K 21 b of Klebsiella and of the Structurally related colanic. Acid polysaccharide of Escherichia coli in resistance to phagocytosis and serum Killing.
J. Med Microbiol, 1987, 363 - 370.

3. AUDEBERT A. , DUFLO B., SCHAEFFER A., et PEQUIGNOT H.

A propos d'une série de 14 observations de septicémies à Klebsiella pneumoniae observées en médecine interne.
Sem. Hôp. Paris 1973, 49 , 999 - 1004

4. BAGLEY S.T., AND SEIDLER R.J.,

Primary Klebsiella identification with Mac Conkey-inositol-carbenicillin agar.
Appl. Environ - Microbiol., 1978, 36, 536 - 538.

5. BAGLEY S.T., AND SEIDLER R.J.,

Significance of fecal coliforme positive Klebsiella
Appl. Environ. Microb., 1977, 33 , 1141 - 1148.

6. BAGLEY S.T., SEIDLER R.J., and BRENNER D.K.,

Klebsiella planticola
A new specie of Enterobacteriaceae found primarily in non clinical environments.
Curr. Microbiol, 1981, 6, 105 - 109.

7. BARON G., BEERENS H.,

Considérations sur la sensibilité aux antibiotiques des genres "Klebsiella" et "Enterobacter".
Path Biol, 1969, 17, 839 - 843.

8. BASCOMB S., LAPAGE S.P., WILLCOX W.R. and CURTIS M.A.,
Numerical classification of the tribe Klebsiellae
J. Gen Microbiol, 1971, 66, 279 - 295.

9. BENEDI V.J., JOFFRE J., TOMAS J.M.,
Klebsiella Pneumoniae C3 Lipopolysaccharide MUTANTS obtained by
resistance to bacteriophage F. C3 - 9.
Ann Ins. Pasteur/ Microbiol, 1986, 1378, 29 - 36.

10. BINGEN. E.

Mécanisme d'action des β lactamines de la structure bactérienne à la
structure de la molécule
Laboratoires ROUSSEL Information médicale.
Ed 44, Lyon 1986.

11. BOUVIER L.M., RICHARD C., BEAUFILS F. ET HAYAT P
Enquête épidémiologique effectuée par typage de Klebsiella isolées dans
une unité de soins intensifs (hôpital Bretonneau, Paris)
Med. Mal. infect., 1975, 5, 53 - 57.

12. BONDARENZO VM., BARKUS M.M., BRILLIS V.S., LENTSNER A.A.,
Hemagglutinating and adhesive capacities of Klebsiella and Enterobacter
strains.
Zhurnal Mikrobiol , Epidemiol Immunobiol;
1987, 7; 3 - 6.

**13. BORDERON J.C., J.C. BERNARD., R. VERGNAND ; F. COLD., J.H.
SOUTOUL., J.LANCIER.,**
Effet de l'antibiothérapie de la mère sur la colonisation du nouveau-
né par les entérobactéries.
Pédiatrie 1980 ; 37 ; 371 - 376.

14. BRIAND M.Y.

Note sur la résistance plasmidique aux antibiotiques : caractères,
hypothèses sur son origine. Essais de prévention.
Ann. Anesth. Franç., 1979 6 - 7; 583 - 586

15. BRUCE S.K., SCHICK D.G., TANAKA L., JIMENEZ E.M. and MONTGOMERIE J.Z.,

Selective medium for isolation of *Klebsiella pneumoniae*.
J. clin. Microbiol., 1981, 13, 1114-1116.

16. CALLARD J., GRIFFE O., DESPAUX E., GARTNER R., KIENLEN J., CHARDON P., PEREZ C.,

Nature et résistance aux antibiotiques des bactéries rencontrées en unité de réanimation.
 Etude informatisée portant sur 422 antibiogrammes.
Ann. Anesth. Franç., 1979 6-7; 633 - 645.

17. CARBONNELLE B., DENIS F., HARMONIER A., PINON G., VARGUES R.,
 Bactériologie médicale techniques usuelles
 SIMEP 1987.

18. CASEWELL M And TALSANIA H.G.,

Predominance of certain *Klebsiella* capsular types in hospitalo in the United Kingdom -
J. Infect 1979, 1, 77-79.

19. CHABBERT Y.A.

Antibiogramme sensibilité et résistance des bactéries aux antibiotiques.
 La Tourelle, édition, Paris 1963.

20. CHABBERT Y.A. ET BAUDENS J.G.

Le staphylocoque hospitalier.
Gaz - Med Franç.
 1965, 10, 3389 - 3392.

21. CHIPPAUX - HYPOLITE C., COUPRIE F.,

Activité in-vitro des principaux antibiotiques sur les bactéries pyogènes isolées en pratique hospitalière au CHU de Treichville Abidjan.
Med. Trop. 1976, 5, 435 - 439.

22. CISSE M.F., SAMB A., MBOUP S., GAYE A., DAVID M.P., SOW H.D. ET SANOKHO

A propos d'une transmission nosocomiale d'*Enterobacter cloacae* dans un hôpital d'enfants en zone tropicale.

Med, Mal. Inf. 1987, 5, 260 - 263.

23. COLBECK J. C.

Prophylaxie des infections à l'hôpital.

Association américaine des hôpitaux, Chicago, 1966, 66 - 70.

24. COURTNEY M.A., MILLER J.R., SUMMERSGILL J., MELO J., RAFF M.J. and STREIPS U.N.,

R. factor responsible for an outbreak of multiply antibiotics resistant *Klebsiella-pneumoniae*.

Antimicrob. Agents a. chemother, 1980, 18, 926 - 929.

25. COWAN S.T., STEEL J.K., SHAW C., and DUGUID J.A.,
classification of the *Klebsiella* group. Microbiol, 1960, 23, 601-612.

26. CRYZ S.J.JR., FURER F., GERMANIER R.,

Experimental *Klebsiella pneumoniae* burn wound sepsis : role of capsular polysaccharide.

Infect Immunit ; 1984 ; 43 ; 440 - 441.

27. DAVID T.J., AND MATSEN J.M.,

Prevalence and characteristic of *Klebsiella* species : relation to association with a hospital environment

J. Infect. Dis, 1974, 130, 420 - 440

28. DEHAN M; VIAL M ; BOULLEY A-M ; MAGNY J.F et GABILAN J-C.

Infections du nouveau-né, à l'exclusion des embryo-fœtopathies -

Encycl. Med chir

Pédiatrie, 1984, 4002 R⁹⁰ 9,1- 16

29. DEMEURE V.

Evolution de la résistance aux antibiotiques des bacilles Gram négatif au
CHU de Rennes

Thèse Medecine. Rennes, 1980, Nº 1.

30. DENIS F ; CADOZ M ; MBOUP S ; POUSSET M ; PRINCE DAVID M ;

Etude préliminaire de l'activité antibactérienne in vitro d'une
nouvelle Céphalosporine, la Rocéphine. RD (13-9904)

Lyon, Med, 1981, 245 ; 765 - 768.

31. DENIS F., CADOZ M., MBOUP S., DIOP MAR I., SOW A. ET SAMB A.

Surinfections hospitalières dans une unité de soins intensifs (bilan
de 4 années)

Bulletin Soc. Med Afr Nre Lgue Frse, 1972, 17, 400 - 405.

32. DIOUF R.M.,

Les épidémies successives de Salmonelles dans un service de
Néonatalogie à Dakar.

Thèse Pharmacie, Dakar, 1986, Nº 13.

33. DOMENICO P., DIEDRICH. DL., STRAUS DC.,

Extracellular Polysaccharide production by Klebsiella pneumoniae
and its relation-ship to virulence.

Can. J. Microbiol ; 1985 : 31 472 - 478

34. DOURWE J.C.,

Bilan informatisé des activités, en 1985, du laboratoire de
bactériologie du C.H.U. de l'hôpital Aristide Le Dantec.

Thèse de Pharmacie, 1986, Nº 56.

35. DUNN DL., BOGARD WC JR., CERRA F.B.,

Enhanced Survival during murine gram-negative bacterial sepsis by use of a
murine monoclonal antibody.

Archives of Surgery; 1985, 120 50 - 53

36. DUVAL J.ETSOUSSY C.J.

Evolution des espèces bactériennes vers la résistance - II. Les bacilles Gram négatifs

(In) "Abrégé d'antibiothérapie", 2^e Ed, - Masson Paris 1980.

37. ECONOMOV -STAMATELOPOULOU C., PARAVASSILIOU J.,

Activité bactéricide des désinfectants vis à vis de certaines souches bactériennes. Klebsiella Pneumoniae.

Bull. Soc. Path. Ex, 1987, 80, 751 - 755.

38. EDMONDSON, A.S. and COOKE, E.M.

The production of antisera to the Klebsiella capsular antigens.

J. appl. bact., 1979, 46, 579-584

39. EDMONDSON A.S., E.MARY COOKE.,

The development and assessment of a bacteriocin typing method for Klebsiella.

J. Hyg. Gamb. 1979, 82, 207 - 223.

40. FALL M., KUAKUYI N ; CASTETS M ; DIADHIOU F. et MARTIN L.S.

Infection néo-natales à Serratia marcescens.

Bull. Soc. Med. d'Afrique Noire, 1976, 221, 57-63.

41. GASSAMA R.,

Activité antibactérienne "in-vitro" de 4 céphalosporines (céfalotine, céfazoline, céfotaxine, ceftriaxone) sur 100 souches de bacilles à Gram négatif isolées au C.H.U. de Dakar.

Thèse Pharmacie, Dakar, 1984 N° 97.

42. GAVINI F., LECLERC H.,LEFEBVRE B.,FERRAGUT C.ETIZARD D.

Etude taxonomique d'enterobactéries appartenant ou apparentés au genre Klebsiella

Ann. Microbiol (Inst. Pasteur), 1977, 128 B, 45 - 52.

**43. GERDING D.N., BUXTON A.E., HUGHES R.A., CLEARY P.P.,
ARBACZAWSKI J. and SHAMM W.E.,**

Nosocomial multiply resistant *Klebsiella pneumoniae* : epidemiology of out
break of apparent index Case origin.

Antimicrobiol Agents and Chemotherapy APR :1979, 15, 608 - 615.

**44. GIBERT C., WITCHITZ J., VACHON F., RICHARD C., VIEU J.F., et
VERNANT D.**

Que peut attendre d'une étude épidémiologique bactérienne en réanimation ?

" Journées de réanimations de l'hôpital Claude Bernard" Librairie Arnette,
Paris 1975.

45. GOUMBALA M.K.

Les septicémies néo-natales (à propos de 34 observations à la clinique
Gynéco-obstétricale du CHU de DAKAR)

Thèse Doctorat Médecine Dakar 1978 N°33.

46. HIGHSMITH AK., JARVIS WR.,

Klebsiella pneumoniae : selected virulence factors that contribute to
pathogenicity.

Infect Control ; 1985 : 6, 75 - 77.

47. HOLLOWAY PM., BUCKNALL RA., DENTON GW.,

The effects of sub-Lethal concentrations of chlorhexidine on bacterial
pathogenicity.

J. Hospital Infect; 1986 , 8, 39 - 46.

48. ISRAIL ANCA M.,

Studies on bacteriocin Production and Sensivity of *Klebsiella* Strains Using
the Abott-Shannon Sets of Standard Strains.

ZBL. BAKT. HYG. I ABT. ORIG. A. 1980, 248, 81 - 90.

**49. IZARD D., FERRAGUT C., GAVINI F., KERSTER S.K., DELEY J., and
LECLERC H.**

Klebsiella terrigena a new species from soil and water.

Int J. syst. bact, 1981, 31, 116-127.

50. JANINE L., WITCHITZ J.,

Les Klebsiella et l'infection dans les collectivités
Gaz. Med de France 30, 1980

51. KABAMBA J.T.,

Etude de la résistance aux antibiotiques de germes isolés au laboratoire de bactériologie du C.H.U. de Dakar de 1980 à 1982.
Mem. C.E.S. Maladies Infectieuses et Tropicales, Dakar, 1983.

52. LAFAIX C., CAMERLINCK P., DIOP MAR I., BALDE I. ETREY M.

Notion de pseudo-épidémie hospitalière à propos d'une série de surinfection à Klebsiella pneumoniae dans une unité de soins intensifs à tétanos.

Bull Soc. Med. Afr. Noire Lang Franç, 1969, 14, 713 - 712.

53. MARTIN W.J., YU P.K.W. and Washington J.A.II

Epidemiologic Significance of Klebsiella pneumoniae, a 3-month study.
Mayo Clin. Proc., 1971, 46, 785-793.

54. LE MINOR L., VERON M.

Bactériologie médicale.
Flammarion Paris 1982.

55. MESTA A.M., AVALOS.C., BARBACHANO.J., CARMONA.M., GARZA.A., LARES.F., SALAZAR.G., VALLEJO.O., ORTIGOZA.J.,

Klebsiella pneumoniae as a primary pathogenic agent 1.
REVISTA LATINO AMERICANA DE MICROBIOLOGIA ;
1985, 27, 1 - 6.

56. NASSIF.X., SANSONETTI.P.S.,

Correlation of the virulence of Klebsiella pneumoniae K1 and K2 with the presence of a plasmid encoding aerobactin.
Infect and Immunity 1986, 54, 603 - 608.

57. NGUYEN VAN DANG

l'infection néo-natale et le comportement des enfants nés avant terme après RPM
Thèse de Médecine Bordeaux 1958 N° 145.

58. NIANG B.,

Méningite purulente \grave{s} néo-natales.

Thèse Médecine Dakar, 1975, N \circ 37

59. NORIEGA E.R., LEIBOWITZ R.E., RICHMOND A.S., RUBINSTEIN E., SCHAEFFER S., SIMBERKOFF M.S., and RAHAL J.J.,

Nosocomial infection caused by Gentamicin resistant, streptomycin-sensitive *Klebsiella*-

l. infect, Dis, 1975, 131, 46 - 50.

60. NOUHOUAYI A., VEZNARD Y. ET CASTETS M.

Sensibilité aux antibiotiques des bacilles à Gram négatif isolés à Dakar.

Bull Soc Med Afr Nre Lgue Frse 17, 3, 495 - 504.

61. ONOKODI J.K., and WAUTERS G.,

Capsular typing of *Klebsiellae* by coagglutination and latex agglutination.

J. clin. Microbiol., 1981, 13, 609-612.

62. ONOKODI J.K., and WAUTERS G.,

Utilisation de substrats carbonés par les *Klebsiella*.

Ann. Microbiol. (Inst. Pasteur), 1982, 133, 311-317.

63. ORSKOV I.,

The genus *Klebsiella* (mediacal aspects), in "the prokaryotes"

1 st Ed, Springer - Verlag.

Berlin 1981.

64. ORSKOV I.,

Nosocomial infection with *Klebsiella* in lesion of the urinary tract.

Acta path, microbiol, Scand, 1952, 936, 259 - 271.

65. ORSKOV I.,

Serological Investigations in the *Klebsiella* group.

I. New capsule types. *Acta path microbiol. Scand.*

1955, 36, 449 - 453.

66. ORSKOV I.,

Serological Investigations in the Klebsiella group.

II. Occurrence of Klebsiella in Sputa.

454 - 460

67. ORSKOV I.,

Serological Investigations in the Klebsiella group.

III. Occurrence of Klebsiella strains in faeces of normal infant

461 - 470

68. ORSKOV I.,

Biochemical types in the Klebsiella group in the Klebsiella group. Acta path microbiol Scand 1957, 4, 155 - 162.

69. ORSKOV I., MARY.A., FIFE.ASBURY.,

New Klebsiella Capsular Antigen, K 82, and the deletion of K of those Previously Assigned.

INTERNATIONAL JOURNAL OF SYSTEMATIC BACTERIOLOGY, 1977,
386 - 387.

70. PALFREYMAN JUDITH.M.,

Klebsiella Serotyping by counter-current immunoelectrophoresis.

J. HYG. GAM. 1978, 81, 219 - 225.

71. PAYE.A.,

Bilan des isollements d'Enterobacter - Serratia

Dans les hôpitaux du CHU de Dakar (1978 à 1985)

Thèse Pharmacie, Dakar, 1986, N° 58

72. RAYCHAUDHURY A., AGARWAL RK., SANYAL.SC.,

Enteropathogenicity of Klebsiella pneumoniae strains isolated from stools of diarrhoeal patients and other clinical specimens : a experimental studies .

Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg. A. 1984, 258, 94 - 103.

**73. REID GREGOR., RAPHAEL, C.Y. CHAN., ANDREW W., BRUCE.,
J.WILLIAM COSTERTON.,**

Prevention of Urinary Tract Infection in Rats with and Indigenous
Lactobacilus Casei Strain.

Infect and Im., AUG 1985, 320 - 324.

74. RENNE. R.P., C.E.NORD., L.SJOBERG., I.B.R.DUNCAN.,

Comparison of bacteriophage Typing, Serotyping, and Biotyping as AIDS in
Epidemiological Surveillance of klebsiella Infections.

J. of Clinic Microbiol 1978 . 638 - 642.

75. REY J.L., SALIOU P., SCHLUMBERGER M., et TRAORE O.,

Etude d'un indice coût efficacité pour les principaux antibiotiques
antibactériens en Afrique tropicale.

Med d'Afrique Noire 1980, 27, 5, 441 - 446.

76. Richard C.,

Intérêt des cultures sur les milieux contenant des sucres fermentescibles
pour la mise en évidence de l'uréase de Klebsiella

Ann Microbiol (Inst. Pasteur), 1975.

126 , 201 - 208.

77. Richard C.,

Etude antigénique et biochimique de 500 souches de Klebsiella Ann Biol clin
1973, 31 295 - 303.

78. Richard C.,

Présence chez Enterobacter aérogenes d'antigènes capsulaires apparentés à
ceux de Klebsiella : intérêt de l'utilisation du meta-hydroxybenzoate dans le
diagnostic différentiel E. aérogenes k. pneumoniae, Ann Microbiol (Inst
Pasteur), 1975, 126, 201 - 208.

79. RICHARD C.,

Bactériologie et Epidémiologie des espèces du genre Klebsiella.

Ann. de l'Institut Pasteur 1982, 80, 127 - 145.

- 80. RIOTTOT M.M., FOURNIER J.M., JOUIN HELENE.,**
Direct Evidence for the involvement of capsular Polysaccharide in the Immunoprotective Activity of *Klebsiella pneumoniae* Ribosomal Preparations.
Infect and Im 1981, 31, 71 - 77.
- 81. ROSSIGNOL S., REGNIER.C.,**
La Fosformycine dans les infections sévères en Néonatalogie.
Ann Pediat., 1984, 31, 437 - 444.
- 82.SADOVOSKI.L.PETER.,BRYAN.C.PETERSON.,DALE.N.GERDING., PAUL.P.CLEARY.,**
Physical Characterization of Ten R Plasmids Obtained from an Outbreak of Nosocomial *Klebsiella pneumoniae* Infections.
Anti Microbiol Agent and Chemotherapy, 1979, 616 - 624.
- 83. SANKHARE A G.,**
Contribution à l'étude des infections hospitalières au C.H.U. Le Dantec de Dakar.
Thèse Pharmacie, Dakar, 1986, Nº 15.
- 84. SATGE P., DEBROISE A., DIADHIOU F., CHARREAU M., DAN V.**
Particularité de l'infection néo-natale en zone intertropicale.
L'infection du nouveau-né.
Rapport du XXle Congrès Assoc. Ped., langue franç., 1967., Paris Expansion Médicale Franç. 1967, 3, 685-721.
- 85. SEAL.D.V., D.A. MC SWIGGAN., NAOMI DATTA., K.A. FELTHAM.,**
Characterisation of a epidemic strain of *Klebsiella* and its variants by computer analysis.
J. Med. Microbiol ; 1981, 14, 295 - 305.
- 86. SCHOUTENS E., PEROMET.M., RICHARD.C., E.YOURASSOWSKY.**
Septicémies à *Klebsiella*. Considérations épidémiologiques basées sur l'étude antigénique et biochimique des souches.
Path. Biol, 1973, 23, 97 - 99.

87. SIROT.D., SIROT.J., M.CHANAL., M.CLUZEL.,

Etude bactériostatique comparée de 7 céphalosporines : pour un choix rationnel au niveau de l'antibiogramme en pratique hospitalière.

Med et Mal Infect, 1980, 10, 146 - 155.

88. SIMOONS SMIT-A.M., VERWEIS - VAN YUGHT AM., MC LAREN DM.,

The role of K antigens as virulence factors in Klebsiella.

J. of Med Microbiol, 1986, 21, 133 - 137.

89. STRAUS D.C., ATKINSSON D.L., GARNER CW.,

Importance of a Lipopolysaccharide-containing extracellular toxic Complex in infections produced by Klebsiella pneumoniae.

Infect and Im, 1985, 50, 787 - 795.

90. STRAUS D.C.

Production of an Extracellular Toxi - Complex by various strains of Klebsiella pneumoniae.

Infect and Im, 1987, 44 - 48.

91. SUZUKI K., KISHIMOTO T., SHIRAI T., YAMAMOTO M.,

Bacteriology and histopathology correlation in terminal pneumonia in the aged.

J. of Thoracic Dis, 1984, 22, 570 - 576.

92. TARANGER C.,TAMALET J. ET MERCIER P.

Septicémies et bactériennes à entérobactéries du groupe Klebsiella.

Enterobacter-Serratia

Sem Hôp. Paris, 1971, 47, 866 - 871.

93. TAPIE M.,

Contribution à l'étude de l'infection fœtale et néo-natale, sa transmission de la mère à l'enfant.

Thèse Médecine, Paris, 1962, N°947.

94. THIOYE D.I.,

Etude d'une épidémie de méningite et de septicémies néonatales à Serratia marcescens en milieu hospitalier Dakarais.

Thèse Médecine, Dakar, 1981, N°79.

95. TRAORE R.,

ETAT ACTUEL DE L'ACTIVITE "IN VITRO" des principaux antibiotiques sur les bacilles à Gram négatif isolé ne pratique hospitalière au C.H.U. de Dakar.
(étude d'un indice coût-efficacité pour les principaux antibiotiques).
Thèse Pharmacie, Dakar, 1983, N°29.

96. VACHON F., GIBERT C. ET WITCHITZ J.,

L'infection hospitalière à germes Gram négatif.
Son évolution en réanimation médicale.
Med et mal infect., 1972, 2,3, 119 - 127

97. VERON M. ET LE MINOR L.,

Nutrition et taxonomie des Entérobactériaceae et bactéries Voisines.
II. Résultats d'ensemble et classification.
III. Caractères nutritionnels et différenciations des groupes taxonomiques.
Ann Microbiol. (Inst - Pasteur) 1975
126, 11 - 124 et 125 - 147.

98. VIEU J.F.,

La lysotypie et pyocinotypie de *Pseudomonas aeruginosa*. Leur rôle dans l'épidémiologie des infections hospitalières.
Bull Inst Pasteur, 1969, 67, 1231 - 1249.

99. VIEU J.F., A.SCIOT.,

L'infection hospitalière vue par la presse quotidienne et hebdomadaire en France 1971 - 1979.
Med et Mal Infect, 1981, 11, 4 - 11.

100. WITCHITZ J.,

Evolution de la résistance aux antibiotiques.
Concours Med, 1973, 95, 2177 - 2185.

101. WOODWARD B.W., CARTER M., and SEIDLER R.J.,

Most nonclinical *Klebsiella* strains are not *K. pneumoniae* sensu stricto
Cum Microbiol
1979, 2, 181 - 185.

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP

L
U
X
M
E
A
L
E
X



FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

ANNEXE II

YU

LE PRESIDENT DU JURY

YU

LE DOYEN

**YU ET PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE
CHEIKH ANTA DIOP-DAKAR**