

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

3 ***Publication retrouvable sur le lien suivant***

4 <https://www.afenet-journal.net/content/series/4/3/3/full/>

5
6 Fortune Djimabi Salah¹, Adodo Yao Sadj^{1, 2}, Koffi Akolly¹, Bawimodom Bidjada¹, Koffi
7 Somenou Awoussi¹, Afi Mawunya Abaya¹, Amélé Amouzou-Glikpa¹, Abla Kutoati¹, Lionel
8 Amegan¹, Kpatcha Karoue Palanga¹, Pauline K. Yanogo², Marianne Laurent Kouawo², Joseph
9 Otshudiandjeka², Bernard Sawadogo², Fadima Diallo-Ouedraogo², Yao Layibo¹, Akouda
10 Patassi³, Wemboo Afiwa Halatoko¹, Jacques Simpore, ⁴ Bayaki Saka ⁵

11 **Institutions d'origine**

12 ¹Laboratoire de bactériologie, Institut National d'Hygiène (INH), Lomé, Togo

13 ²Burkina Field Epidemiology and Laboratory Training Program, Université Joseph Ki-Zerbo,
14 Ouagadougou, Burkina Faso

15 ³ Service des Maladies Infectieuses du Centre Hospitalier Universitaire Sylvanus Olympio,
16 Lomé, Togo

17 ⁴ Laboratoire de Biologie Moléculaire et de Génétique (LaBioGene), Centre de Recherche
18 Biomoléculaire Pietro Annigoni (CERBA), Département de Biochimie-Microbiologie,
19 Université Joseph Ki-Zerbo, Ouagadougou, Burkina Faso

20 ⁵ Faculté des sciences de la santé, Université de Lomé, Togo

21 **Auteur correspondant**

22 Dr Adodo Yao Sadj, Médecin Biologiste, Institut National d'Hygiène,

23 E-mail : adodosadj@yahoo.fr

24 Tél : 00228 90 31 73 95

25 **Nombre de mots :**

26 Résumé : 234 ; Corps du texte : 3452

27

28 **Résumé**

29 **Contexte**

30 La résistance des Entérobactéries aux antibiotiques est un problème d'importance croissante en
31 pratique médicale. L'objectif de cette étude était de déterminer le profil de résistance aux
32 antibiotiques des Entérobactéries isolées à l'institut national d'hygiène (INH) de Lomé et
33 d'analyser son évolution dans le temps.

34 **Méthode**

35 Il s'agissait d'une analyse rétrospective, sur une période de huit ans (2010-2017), portant sur
36 l'ensemble des souches d'Entérobactéries isolées des prélèvements pathologiques analysés au
37 laboratoire de bactériologie de l'INH.

38 **Résultats**

39 Au total, 5910 Entérobactéries ont été isolées majoritairement des urines (59,59%), avec une
40 prédominance d'*Escherichia coli* (63,93%) suivie de *Klebsiella spp* (22,86%). Entre 2010 et
41 2017, le taux de résistance des souches d'*Escherichia coli* a augmenté significativement de
42 18,69% à 39,26% ($p < 0,0001$) à la Ceftazidime ; de 1,68% à 40,22% à la Ceftriaxone ($p <$
43 $0,0001$) et de 42,37% à 63,23% ($p < 0,0001$) à la Ciprofloxacine. La résistance des souches de
44 *Klebsiella spp* à la Ceftazidime a augmenté significativement de 25,26% à 42,54% ($p < 0,0001$)
45 et celle à la Ceftriaxone de 2,17% à 41,79% ($p < 0,0001$) respectivement de 2010 à 2017.

46 **Conclusion**

47 L'augmentation de la résistance des Entérobactéries aux antibiotiques et surtout l'évolution des
48 résistances aux Céphalosporines de 3^e Génération et aux Fluoroquinolones est un phénomène
49 réel. Ceci exposera à des difficultés de prise en charge thérapeutique et nécessite la mise en
50 place des dispositions idoines.

51 **Mots-clés**

52 Résistance aux antibiotiques, *Enterobacteriaceae*, Surveillance, Togo.

53 **Abstract**

54 **Background**

55 Antibiotic resistance in *Enterobacteriaceae* has become a serious threat to public health. The
56 objective was to analyze the trend of antibiotic resistance profile of the *Enterobacteriaceae*
57 strains isolated at INH-Lomé.

58 **Methods**

59 We conducted a retrospective study over a period of eight years (2010 - 2017); included all
60 *Enterobacteriaceae* strains isolated from the pathological samples analyzed at the bacteriology
61 laboratory of the INH.

62 **Results**

63 In this study, 5910 *Enterobacteriaceae* were isolated mainly from urine (59.59%), with a
64 predominance of *Escherichia coli* (63.93%) followed by *Klebsiella spp* (22.86%). *E. coli* strains
65 showed a significant increase in resistance rate between 2010 and 2017 from 18.69% to 39.26%
66 for Ceftazidime and 1.68% to 40.22% for Ceftriaxone. For Ciprofloxacin, resistance increased
67 from 42.37% to 63.23%. Similarly, for *Klebsiella spp* strains, resistance to third generation
68 cephalosporins increased significantly from 25.26% in 2010 to 42.54% in 2017 for Ceftazidime
69 and for Ceftriaxone, by 2.17% at 41.79%.

70 **Conclusion**

71 The increase in the antibiotic resistance in *Enterobacteriaceae* and especially the evolution of
72 resistance towards Cephalosporin of 3rd Generation and Fluoroquinolones limits treatment
73 options of common infections in community and hospitals settings and are of high interest for
74 better management of patients and control of antimicrobial resistance in Togo.

75 **Keywords**

76 Antibiotic resistance, *Enterobacteriaceae*, Surveillance, Togo

77

78 **Liste des abréviations**

79 **AFENET** : African Field Epidemiology Network

80 **AMC** : Amoxicilline + Acide clavulanique

81 **AMX** : Amoxicilline

82 **AN** : Amikacine

83 **ATM**: Aztréonam

84 **BFELTP**: Burkina Field Epidemiology and Laboratory Training Program

85 **C3G** : Céphalosporine de 3^e génération

86 **CASFM** : Comité d'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

87 **CAZ** : Ceftazidime

88 **CDC** : Centers for Disease Control and Prevention

89 **CIP** : Ciprofloxacine

90 **CRO** : Ceftriaxone

91 **CTX** : Céfotaxime

92 **EMB** : Eosine Bleu de Méthylène

93 **EUCAST** : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

94 **FOS** : Fosfomycine

95 **G** : Gentamicine

96 **IMP** : Imipénème

97 **INH** : Institut National d'Hygiène

98 **MH** : Mueller Hinton

99 **NA** : Acide Nalidixique

100 **NOR** : Norfloxacine

- 101 **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- 102 **RAM** : Résistance aux Anti-Microbiens
- 103 **SIR** : Sensible Intermédiaire Résistant
- 104 **SXT** : Triméthoprim/sulfaméthoxazole
- 105 **PV** : Prélèvements vaginaux
- 106 **PVGM** : Prélèvements des voies génitales mâles

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130 **Introduction/Contexte**

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

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

152 réalisation des tests de sensibilité aux antimicrobiens et le contrôle qualité des antimicrobiens
153 de l'approvisionnement à leur utilisation.

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

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

159 **Méthodes**

160 **Cadre de l'étude**

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

172 **Type et période**

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

176

177

178 **Population d'étude et échantillonnage**

179 Un échantillonnage exhaustif de tous les comptes rendus des antibiogrammes effectués entre
180 janvier 2010 à décembre 2017 a été réalisé. L'étude a pris en compte l'ensemble des souches
181 d'Entérobactéries isolées des échantillons biologiques, reçus de janvier 2010 à décembre 2017
182 pour examen cytobactériologique au laboratoire de bactériologie de l'INH, et pour lesquelles
183 un résultat d'antibiogramme était disponible. Les comptes rendus pour lesquels les données
184 manquantes n'ont pas pu être complétées n'ont pas été inclus dans l'étude. Le diagramme de
185 flux est présenté sur la figure 1

186 **Identification des souches et test de sensibilité aux antibiotiques**

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

190 Les méthodes standards de microbiologie ont permis l'isolement et la purification des souches
191 sur les milieux usuels de culture tels que Mac-Conkey ou l'Eosine bleu de méthylène (EMB)
192 [6,7].

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

196 Le test de sensibilité aux antibiotiques a été réalisé selon la méthode de diffusion sur milieu
197 gélose Mueller-Hinton (MH) de Kirby-Bauer [8]. La sensibilité aux antibiotiques a été
198 déterminée par la méthode des disques suivant les recommandations du Comité
199 d'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie / European Committee on
200 Antimicrobial Susceptibility Testing (CA-SFM / EUCAST). La mesure du diamètre des zones

201 d'inhibition autour de chaque disque a été faite après 24 h d'incubation à 37 °C et comparée
202 aux standards du référentiel CA-SFM/EUCAST pour déterminer les phénotypes sensibles (S),
203 intermédiaires (I) et résistants (R). Ce référentiel est mis à jour chaque année et donc les critères
204 de catégorisation SIR sont révisés annuellement selon les nouvelles directives [9–12].

205 Les antibiotiques suivants ont été testés : Amoxicilline (AMX) 20 µg, Amoxicilline + acide
206 clavulanique (AMC) 20/10 µg, Ceftriaxone (CRO) 30 µg, Ceftazidime (CAZ) 10 µg,
207 Céfotaxime (CTX) 5 µg, Aztréonam (ATM) 30 µg, Imipénème (IMP) 10 µg, Amikacine (AN)
208 30 µg, Gentamicine (G) 10 µg, Acide Nalidixique (NA) 30 µg, Norfloxacine (NOR) 10 µg,
209 Ciprofloxacine (CIP) 5 µg, Triméthoprim/sulfaméthoxazole (SXT) 1,25/23,75 µg et
210 Fosfomycine (FOS) 200 µg.

211 **Définition des catégorisations SIR**

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

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

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

222 Les souches intermédiaires (I) sont celles pour lesquelles la CMI de l'antibiotique testé et le
223 diamètre correspondant sont compris entre les deux concentrations critiques et les deux
224 diamètres critiques. La probabilité de succès de l'antibiotique sur ces souches est imprévisible.

225 C'est une zone tampon qui tient compte des incertitudes techniques et biologiques.

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

229 **Collecte des données**

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

233 Les variables pris en compte étaient l'année d'isolement, la nature du produit biologique, le
234 germe isolé et le résultat du test de sensibilité (catégorisation SIR) vis-à-vis des principaux
235 antibiotiques.

236 **Traitement des données et analyse statistique**

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

242 L'analyse descriptive des données a été réalisée avec Excel et le logiciel Epi Info version
243 7.1.3.3. Les proportions des souches isolées et les prévalences de résistance par espèce
244 bactérienne aux différents antibiotiques ont été calculées par année. La comparaison des
245 proportions a été faite par le test d'homogénéité de chi carré et les variations temporelles des
246 proportions de résistance par le test chi carré de tendance de Mantel-Haenszel. Le test exact de
247 Fischer a été utilisé pour les valeurs de $n < 5$. Le seuil de significativité a été fixé à 5 % ($p <$
248 0,05).

249

250 **Considérations éthiques**

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

256

257 **Résultats**

258 **Caractéristiques des souches bactériennes**

259 De janvier 2010 à décembre 2017, un total de 5910 espèces d'Entérobactéries ont été isolées au
260 laboratoire de bactériologie de l'INH. Elles représentaient 52,52% de l'ensemble des souches
261 bactériennes isolées (11253 souches isolées de janvier 2010 à décembre 2017). *Escherichia coli*
262 (n = 3778 ; 63,93 %) était l'espèce la plus fréquemment isolée suivie de *Klebsiella spp* (n =
263 1351 ; 22,86 %) (Tableau 1).

264 Les souches isolées provenaient majoritairement des urines (n = 3522 ; 59,59 %) et des
265 prélèvements vaginaux PV (n = 1681 ; 28,44 %) (Tableau 2).

266 **Résistance des souches d'Entérobactéries aux antibiotiques**

267 La résistance acquise à l'Amoxicilline était de 93,19 % pour l'ensemble des souches
268 d'Entérobactéries. Entre 2010 et 2017, une baisse non significative de cette résistance de 100
269 % à 94 % (p = 0,73) a été enregistrée. En présence de l'acide clavulanique, cette résistance
270 baissait à 65,04 % des souches.

271 Pour les C3G, un taux de résistance globale de 31 % aux souches d'Entérobactéries a été
272 enregistré. Le taux de résistance à la Ceftazidime, a augmenté de 18,53 % en 2010 à près de 39

273 % en 2017 ($p < 0,0001$). La résistance à la Ceftriaxone a émergé en 2011 (3,14 %) et a atteint
274 39,54 % en 2017 ($p < 0,0001$).

275 Le taux de résistance des Entérobactéries aux Quinolones/Fluoroquinolones a évolué de
276 manière croissante entre 2010 et 2017. Pour l'Acide Nalidixique, la résistance a augmenté de
277 54,20 % en 2010 à 74,58 % en 2017 ($p < 0,0001$). La résistance à la Ciprofloxacine a évolué de
278 37,94 % en 2010 à 59,85 % en 2017 ($p < 0,0001$).

279 Le taux de résistance des souches d'Entérobactéries à l'Imipénème était de 1,47 % ; celui de la
280 Fosfomycine était de 4,76 %. Parmi les Aminosides, la résistance à l'Amikacine était 1,27 %
281 contrairement à la Gentamycine qui s'élevait de 33,35 %. (Tableau 3).

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

284 **Evolution de la résistance aux antibiotiques chez *Escherichia coli***

285 Le taux global de résistance des souches d'*Escherichia coli* était de 28 % et 29 %
286 respectivement pour la Ceftazidime et la Ceftriaxone. Entre 2010 et 2017, les taux de résistance
287 vis-à-vis de ces molécules ont significativement augmenté. De 18,69 % en 2010, le taux de
288 résistance à la Ceftazidime a atteint 39,26 % en 2017 (p pour tendance $< 0,0001$) ; et pour la
289 Ceftriaxone, le taux de résistance a significativement augmenté de 1,68 % à 40,22 % entre 2010
290 et 2017 (p pour tendance $< 0,0001$). Le taux de résistance global à l'Acide nalidixique et à la
291 Ciprofloxacine était respectivement de 68,87 % et 48,86 %. On a noté une augmentation
292 significativement linéaire des taux de résistance ; de 58 % à 79,74 % à l'Acide nalidixique (p
293 pour tendance $< 0,0001$) et de 42,37 % à 63,23 % à la Ciprofloxacine (p pour tendance $< 0,0001$)
294 entre 2010 et 2017 respectivement (Figure 2).

295 **Evolution de la résistance aux antibiotiques chez *Klebsiella spp***

296 Les souches de *Klebsiella spp* ont montré un taux global de résistance de près de 41 % pour la
297 Ceftazidime et la Ceftriaxone. De 25,26 % en 2010, la résistance à la Ceftazidime a atteint 42,54

298 % en 2017 (p pour tendance < 0,0001) avec un pic de 59,91 % en 2014. Pour la Ceftriaxone,
299 elle a significativement augmenté de 2,17 % en 2010 à 41,79 % en 2017 (p pour tendance =
300 0,0035) avec un pic de 48,05 % en 2013. Vis-à-vis des quinolones, le taux global de résistance
301 à l'Acide nalidixique et à la Ciprofloxacine étaient respectivement de 55,75 % et 43,42 %. On
302 a noté une augmentation significativement linéaire des taux de résistance entre 2010 et 2017 ;
303 de 48 % à 63 % pour l'Acide nalidixique (p pour tendance = 0,0009) et de 30 % à 54 % pour la
304 Ciprofloxacine (p pour tendance < 0,0001) (Figure 3).

305

306 **Discussion**

307 Notre étude a montré que les souches d'Entérobactéries représentaient la majorité des souches
308 bactériennes isolées au laboratoire de bactériologie de l'INH de Lomé, de janvier 2010 à
309 décembre 2017. *Escherichia coli* était l'espèce bactérienne la plus fréquemment isolée,
310 essentiellement responsable d'infections urinaires suivies de *Klebsiella spp.* La même
311 observation a été également faite dans une collecte antérieure de 1377 souches entre 2009 et
312 2011 à Lomé par Toudji *et al.* ; au Cameroun dans une collecte de 4497 Entérobactéries faite
313 par Ebongue *et al.* entre 2005 et 2012 et au Maroc par El Bouamri *et al.* [13–15]. Des espèces
314 couramment rencontrées dans les infections comme *Citrobacter*, *Morganella*, *Proteus*,
315 *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia* et *Shigella* ont également été isolées en faible proportion
316 comme retrouvé dans d'autres études [16,17].

317 Dans notre étude, la proportion des isolats résistants était élevée vis-à-vis de l'Amoxicilline
318 (93,19 %) et de l'Amoxicilline-acide clavulanique (65,04 %). Des valeurs plus élevées ont été
319 rapportées par Toudji *et al.* en 2017 avec des taux de 100 % pour l'Amoxicilline et 87,76 %
320 pour l'Amoxicilline-acide clavulanique [13]. Des taux similaires de résistance à l'Amoxicilline
321 étaient retrouvés au Cameroun par Gonsu Kanga *et al.* en 2014 (93,2 %) et Ebongue *et al.* en
322 2015 (93 %); ainsi qu'au Madagascar par Rakotovao-Ravahatra *et al.* (94,1 %) [14,18,19]. Ces

323 résultats révèlent que la résistance à l'Amoxicilline est répandue. De ce fait, les pénicillines ne
324 devraient plus être utilisées en antibiothérapie probabiliste de première intention surtout dans
325 les infections urinaires et génitales dans lesquelles les Entérobactéries sont fréquemment
326 incriminées.

327 Pour l'ensemble des Entérobactéries, et spécialement pour *Escherichia coli* et *Klebsiella spp*,
328 les taux de résistance aux C3G étaient à la hausse au cours des 8 années de l'étude. En effet, 30
329 % des souches d'*Escherichia coli* et 42 % des souches de *Klebsiella spp* avaient montré un
330 phénotype de résistance aux C3G. Le taux de résistance d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella spp*
331 à la Ceftazidime et à la Ceftriaxone était en augmentation depuis 2013. L'absence de système
332 de surveillance n'a pas permis de déceler ce fléau à temps et de prendre des dispositions idoines.
333 L'augmentation de la résistance de ces bactéries aux C3G avait été aussi observée au Cameroun
334 avec 44 % de phénotype C3G-résistant et une augmentation de 30 % à 50 % entre 2005 et 2012
335 pour la Ceftazidime et la Céfotaxime [14]. A Kigali, de 2009 à 2011, une augmentation du taux
336 de résistance des souches de *Klebsiella spp* à la Ceftazidime et à la Ceftriaxone, de 58 % à 81
337 % et 52 % à 82 % respectivement a été rapportée [20]. Egalement au Maroc, le taux de
338 résistance des souches d'*Escherichia coli* aux C3G a progressivement augmenté, passant de 6,5
339 % en 2007 à 9,2 % en 2010 [17]. Les souches de *Klebsiella spp* ont montré un taux de résistance
340 plus élevé, le même constat a été fait au Maroc et au Nigeria [17,21]. Selon le rapport de la
341 surveillance européenne de la résistance bactérienne aux antibiotiques, la proportion de souches
342 d'*Escherichia coli* résistantes aux C3G est restée stable de 2002 à 2005 (environ 2 %) puis a
343 atteint 8,6 % en 2010 et celle de *Klebsiella pneumoniae* a augmenté de 4,9 % à 19,3 % entre
344 2005 et 2010 [22]. Cette hausse des taux de résistance de ces souches aux C3G pourrait être
345 expliquée par leur large utilisation comme antibiotiques de premier recours en antibiothérapies
346 probabilistes au Togo. A cela s'ajoute un accès non réglementé et des prises volontaires
347 d'antibiotiques [23]. En Espagne, aucune évolution des résistances aux C3G n'a été retrouvée
348 à l'analyse des données de la surveillance du programme SMART, probablement dû à une

349 meilleure monitoring des prescriptions des bêta-lactamines dans un contexte de surveillance de
350 la résistance [24].

351 L'Imipénème et l'Amikacine avaient de faibles taux de résistance (1,47 % et 1,27 %
352 respectivement) sur les souches d'Entérobactéries. Cette tendance a aussi été retrouvée au
353 Cameroun, au Nigeria, au Maroc, en Espagne [14,17,21,24]. Cependant, au Rwanda, une faible
354 hausse des taux de résistance à l'Imipénème de 2 % pour *Escherichia coli* et de 6 % pour
355 *Klebsiella spp* a été notée [20]. Des taux de résistance des souches d'*Escherichia coli* plus
356 élevés de 23,53 % pour l'Amikacine et 28,76 % pour l'Imipénème ont été enregistrés en Chine
357 [16]. Dans l'étude de Hashemi *et al.* en Iran en 2013, il a été observé un taux de résistance des
358 souches communautaires d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella spp* de 19,7 % et 16,7 %
359 respectivement pour l'Amikacine. Cette même étude rapportait des taux de résistance des
360 souches communautaires d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella spp* de 4,2 % et 6,7 %
361 respectivement pour l'Imipénème [25].

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

370 Les taux de résistance des souches d'Entérobactéries isolées à l'INH étaient plus élevés à la
371 Ceftriaxone, à la Gentamicine et à la Ciprofloxacine, parce que ce sont les molécules les plus
372 prescrites à Lomé, souvent abusivement, aussi bien en milieu hospitalier que communautaire
373 [23]. Ce niveau de résistance élevé est dû à l'acquisition de mécanismes de résistance aux
374 antibiotiques. Des lacunes en termes de capacité de diagnostic des laboratoires (entraînant des

375 traitements présomptifs mal adaptés), d'accès aux soins de santé appropriés favorise
376 l'émergence et la diffusion de la résistance [2,26].

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

382

383 **Conclusion**

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

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

390 **Que sait-on déjà sur ce sujet ?**

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

397 **Ce que cette étude apporte de plus**

- 398 • Cette étude a permis de documenter une augmentation significative des taux de
399 résistance des souches d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella spp* aux C3G et aux

400 Fluoroquinolones, permettant de mettre à jour les protocoles de traitements
401 probabilistes.

402 • Elle fournit en outre des données de base pouvant orienter d'autres études d'envergure
403 nationale et à mettre en place un système national de surveillance de la RAM au Togo.

404 **Remerciements**

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

407

408 **Conflits d'intérêt**

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

410 **Contributions des auteurs**

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

417 **Tableaux et figures**

418 Tableau 1 : Répartition des souches d'Entérobactéries isolées, à l'INH de Lomé, de 2010 à
419 2017

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

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

424 Tableau 4 : Résistance des souches d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella spp* aux Bêtalactamines,
425 Aminocyclitolones, Quinolones, Fluoroquinolones, Sulfamides et à la Fosfomycine, INH, Lomé,
426 2010-2017

427 Figure 1 : Diagramme de flux de l'échantillonnage

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

430 Figure 3 : Evolution des taux de résistance de *Klebsiella spp* aux Céphalosporines de 3ème
431 génération et aux Quinolones et Fluoroquinolones à l'INH de Lomé, de 2010 à 2017

432

433 **Références**

- 434 1. WHO. Résistance aux antimicrobiens. Genève: 2018.
- 435 2. Ouedraogo AS, Pierre JH, Banuls AL, Ouedraogo R, Godreuil S. Émergence et diffusion
436 de la résistance aux antibiotiques en Afrique de l'Ouest : facteurs favorisants et
437 évaluation de la menace Emergence and spread of antibiotic resistance in West Africa :
438 contributing factors and threat assessment. Med Sante Trop [Internet] 2017;27:147–54.
439 Available from:
440 <https://pdfs.semanticscholar.org/ee82/5fd8b1d4a75b74ab734acdf136b0324ffffb.pdf>
- 441 3. CEDEAO ECOWAS. BULLETIN D ' INFORMATIONS EPIDEMIOLOGIQUE
442 Résistance Antimicrobienne : Situation dans la Zone CEDEAO. 2019.
- 443 4. Parlement Européen. Rapport sur le plan d'action européen fondé sur le principe "Une
444 seule sante" pour combattre la résistance aux antimicrobiens. 2018.
- 445 5. WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery,
446 and development of new antibiotics. [Internet]. 2017. Available from:
447 <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>

- 448 6. Denis F, Ploy M-C, Martin C, Bingen É, Quentin R. Bactériologie médicale, techniques
449 usuelles. 2nd ed. Paris: Elsevier Masson SAS; 2011.
- 450 7. Denis F, Ploy M-C, Martin C, Cattoir V. Bactériologie médicale Techniques usuelles.
451 3rd ed. Paris: Elsevier Masson; 2016.
- 452 8. Bauer A, Kirby W, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a
453 standardized single disk method. *Am. J. Clin. Pathol.* 1966;45:493.
- 454 9. CASFM. Recommandations 2013. Paris: 2003.
- 455 10. CASFM/EUCAST. Recommandations 2014 V1.0 Mai. Paris: 2014.
- 456 11. CASFM/EUCAST. Recommandations 2016 V.1.0 Février. Paris: 2016.
- 457 12. CASFM/EUCAST. Recommandations 2017 V.1.0 Mars. Paris: 2017.
- 458 13. Toudji AG, Djeri B, Karou SD, Tigossou S, Ameyapoh Y, de Souza C. Prévalence des
459 souches d ' entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi isolées au
460 Togo et de leur sensibilité aux antibiotiques Prevalence of extended spectrum beta-
461 lactamases producing enterobacteria and their susceptibility to antib. *Int. J. Biol. Chem*
462 *Sci* 2017;11:1165–77.
- 463 14. Ebongue CO, Tsiatzok MD, Mefo'o JPN, Ngaba GP, Beyiha G, Adiogo D. Evolution of
464 antibiotic resistance of Enterobacteriaceae isolated at the Douala General Hospital from
465 2005 to 2012. *Pan Afr. Med. J.* 2015;20:227.
- 466 15. El Bouamri MC, Arsalane L, Kamouni Y, Berraha M, Zouhair S. Évolution récente du
467 profil épidémiologique des entérobactéries uropathogènes productrices de β -lactamases
468 à spectre élargi à Marrakech, Maroc. *Prog. en Urol.* [Internet] 2014;24:451–5. Available
469 from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2013.11.010>

- 470 16. Bao L, Peng R, Ren X, Ma R, Li J, Wang Y. Analysis of some common pathogens and
471 their drug resistance to antibiotics. *Pak J Med Sci* 2013;29:135–9.
- 472 17. Ben Redjeb S, Boutiba-Ben Boubaker I, Saidani M. L'antibiorésistance en Tunisie
473 LART - Données 2008-2010. Tunis: 2013.
- 474 18. Gonsu Kanga H, Nzengang R, Toukam M, Sando Z, Koulla Shiro S. Phénotypes de
475 résistance des souches d'Escherichia coli responsables des infections urinaires
476 communautaires dans la ville de Yaoundé (Cameroun). *African J. Pathol. Microbiol.*
477 2014;3:1–4.
- 478 19. Rakotovao-Ravahatra ZD, Randriatsarafara FM, Rasoanandrasana S, Raverohanta L,
479 Rakotovao AL. Phénotypes de résistance des souches d'escherichia coliresponsables
480 d'infection urinaire au laboratoire du centre hospitalo-universitaire de befelatanana
481 antananarivo. *Pan Afr. Med. J.* 2017;26:1–10.
- 482 20. Rangaiahagari A, Uwizeyimana J, Nyirabanzi J, Ngoga E, Wane J. Antibiotic sensitivity
483 patterns of enterobacteriaceae isolated at king faisal hospital, kigali-a three years study.
484 *Rwanda Med. J.* 2013;70:11–4.
- 485 21. Raji MA, Jamal W, Ojemhen O, Rotimi VO. Point-surveillance of antibiotic resistance
486 in Enterobacteriaceae isolates from patients in a Lagos Teaching Hospital , Nigeria &. *J.*
487 *Infect. Public Health [Internet]* 2013;6:431–7. Available from:
488 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2013.05.002>
- 489 22. Trystram D, Chardon H, Péan Y, Delarbre JM, Costa Y, Maugat S, et al. Réseau
490 européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARS-Net) :
491 résultats 2001-2010 pour la France et place en Europe. *Feuill. Biol.* 2014;317:82–6.
- 492 23. Djagadou KA, Toyi T, Némi KD, Djalogue L, Abago B, Djibril MA. Evaluation des

493 prescriptions antibiotiques au service des urgences medicales du centre Hospitalier
494 Sylvanus Olympio de Lome. *J. la Rech. Sci. l'Université Lomé*, 2019;23:283–7.

495 24. Guembe M, Cercenado E, Alcalá L, Marin M, Insa R, Bouza E. Evolution of
496 antimicrobial susceptibility patterns of aerobic and facultative gram-negative bacilli
497 causing intra-abdominal infections : results from the SMART studies 2003-2007. *Rev*
498 *Esp Quim.* 2008;21:166–73.

499 25. Hashemi SH, Esna-Ashari F, Tavakoli S, Mamani M. The prevalence of antibiotic
500 resistance of Enterobacteriaceae strains isolated in community- and Hospital-acquired
501 infections in teaching hospitals of Hamadan, west of Iran. *J. Res. Health Sci.*
502 2013;13:75–80.

503 26. Monroe S, Polk R. Antimicrobial use and bacterial resistance. *Curr Opin Microbiol*
504 2000;3:496–501.

505

506

507

508

509

510

511

512

513

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

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

515

516

517

518

519

520

521

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

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

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

524

525

526

527

528

529

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

	Année								
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	p-value
AMX	-	100	100	96,05	94,90	94,93	94,68	94,58	0,7296
AMC	58,53	50,93	68,20	78,72	73,33	64,25	71,41	69,65	<0,0001
CAZ	18,53	17,82	25,20	38,84	37,53	39,02	32,02	38,85	<0,0001
CRO	0,00	3,14	9,78	37,69	35,58	38,46	32,37	39,54	<0,0001
CTX	25	0,00	6,52	38,79	35,45	38,52	31,28	39,78	<0,0001
IMP	-	-	-	1,78	1,53	0,68	1,15	2,15	0,1557
G	29,11	27,62	28,09	35,51	35,18	35,98	33,81	37,85	<0,0001
AKN	1,58	1,52	1,43	1,42	1,12	1,37	0,57	1,23	0,7856
NA	54,20	53,81	53,72	63,83	68,54	64,70	68,11	74,58	<0,0001
CIP	37,94	35,75	37,77	44,82	45,56	49,04	51,94	59,85	<0,0001
FOS	-	-	-	10,27	4,56	3,31	2,01	2,16	<0,0001

Souches résistances aux antibiotiques (%)

532

533

534

535

536

537

538 Tableau 4 : Résistance des souches d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella spp* aux Bêtalactamines,
 539 Aminositides, Quinolones, Fluoroquinolones, Sulfamides et à la Fosfomycine, INH, Lomé,
 540 2010-2017

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

541

542