

Evolution de la résistance de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques au Centre Médical Saint Camille de Ouagadougou

Karou SD^{1,3,4}, Nadembega MCW^{1,2,3}, Zeba B¹, Ilboudo DP^{1,2,3}, Ouermi D^{1,2}, Pignatelli S³, Pietra V³, Gbeassor M⁴, De Souza C⁴, Simpure J^{1,2,3}

1. Centre de Recherche Biomoléculaire Pietro Annigoni (CERBA), 2. Université de Ouagadougou, UFR/SVT, 3. Centre médical Saint Camille Ouagadougou, Burkina Faso

4. laboratoire de Microbiologie et de Contrôle de Qualité des Denrées Alimentaire, Université de Lomé, Togo

Med Trop 2010 ; 70 : 241-244

RÉSUMÉ • *Introduction.* Les données concernant la sensibilité des microorganismes dans un espace géographique donné peuvent permettre de donner une nouvelle approche dans la conception des antibiothérapies de première intention. *Objectif.* Le but de ce travail a été de rapporter l'évolution de la résistance des souches de *S. aureus* à différents antibiotiques prescrits en routine au Centre Médical Saint Camille de Ouagadougou de 1996 à 2006. *Méthode.* Des souches de *S. aureus*, isolées de différents produits pathologiques entre 1996 et 2006 ont été testées pour leur sensibilité aux ATB suivant les normes prescrites par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie version 2007. *Résultats.* Au cours de l'étude, 1160 souches de staphylocoques ont été isolées parmi lesquelles, 73,45 % de *S. aureus*. Les tests de sensibilité ont révélé que de 1996 à 2000, il y a eu une augmentation significative de la résistance aux bêta-lactamines. Avec l'ampicilline on a noté une hausse de plus de 25 %, atteignant des taux de résistance de 58,29 % en 2000. Une régression significative de la résistance à ces ATB a été enregistrée de 2000 à 2006. Pour la pristinamycine et l'érythromycine on a noté une tendance générale à la hausse de la résistance. Les variations n'ont pas été significatives dans le cas de la gentamicine et de l'oléandomycine. *Conclusion.* Il ressort de l'étude que *S. aureus*, l'espèce la plus isolée du genre *Staphylococcus* dans le centre, a développé une résistance à plusieurs ATB. La restriction dans la prescription des bêta-lactamines a probablement permis de réduire significativement la résistance à ces ATB mais, il est aussi temps de revoir les modalités de prescription des autres ATB tels que la pristinamycine et l'érythromycine dont la résistance est en train de croître.

MOTS-CLÉS • *Staphylococcus aureus*. Antibiorésistance. Burkina Faso.

EVOLUTION OF ANTIBIOTIC-RESISTANCE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* IN SAINT CAMILLE MEDICAL CENTRE IN OUAGADOUGOU

ABSTRACT • *Background.* Monitoring the antibiotic resistance of microorganisms in a specific geographic area can be useful in developing new approaches to first-intention antibiotherapy. *Objective.* The purpose of this study was to describe the evolution of resistance of *Staphylococcus aureus* to antibiotics routinely used at Saint Camille Medical Centre in Ouagadougou, Burkina Faso from 1996 to 2006. *Method.* Strains of *S. aureus*, isolated from various pathologic sources were tested to determine their susceptibility to antibiotics. Sensitivity tests were performed in accordance with the guidelines of the Antibiogram Committee of the French Society for Microbiology (version 2007). *Results.* During the study period, 1160 staphylococci strains were isolated including 73.45% identified as *S. aureus*. Susceptibility tests demonstrated a significant increase in resistance to β -lactam antibiotics. The proportion of strains showing resistance to ampicillin reached 58.29% in 2000. Resistance to these antibiotics regressed significantly from 2000 to 2006. Resistance to pristinamycin and erythromycin showed a tendency to increase while resistance to gentamicin and oleandomycin showed no statistically significant change. *Conclusion.* This study demonstrated that *S. aureus* was the most common *Staphylococcus* genus present at the center and that it was resistant to several antibiotics. Reducing use of β -lactam probably accounted for the significant decline in resistance to this type of antibiotic. Care should also be given to the use of other antibiotics such as pristinamycin and erythromycin since resistance appears to be increasing.

KEY WORDS • *Staphylococcus aureus*. Antibiotic resistance. Burkina Faso.

De nos jours, l'émergence et la dissémination de la résistance bactérienne à l'antibiothérapie posent un énorme problème de santé publique auquel le Burkina Faso n'échappe pas. La conséquence directe de ce phénomène est l'augmentation de la morbidité et de la mortalité. Il est donc nécessaire pour les cliniciens de connaître les germes fréquemment isolés et leur sensibilité aux antibiotiques (ATB) (1). Parmi les souches bactériennes circulant en milieu hospitalier, les staphylocoques constituent les agents majeurs des infections nosocomiales et communautaires (2). Dans ce genre bactérien, *Staphylococcus aureus* est l'espèce qui pose le plus de problèmes

de part sa virulence intrinsèque, sa capacité à infecter diverses parties du corps et son aptitude à s'adapter à diverses conditions environnementales (3). La mortalité due aux bactériémies à *S. aureus* a atteint les 40 % ces dernières décennies, malgré l'utilisation des ATB (4). Dans le cas du Burkina Faso, on ne dispose pas de données précises sur les cas de mortalité directement liés aux staphylocoques mais il est évident qu'ils occupent une part non négligeable.

Dans les pays en voie de développement, l'accès aux ATB a été jusqu'ici limité aux patients les plus nantis en raison du niveau de vie de ces populations, malgré la présence des médicaments essentiels génériques (MEG). Malgré cet accès limité, il est vite apparu des résistances à cause de l'auto médication d'une certaine frange de la population et aussi à cause de certains prescripteurs qui ne suivent pas les algorithmes de prescription. Le

• Correspondance : simplicekarou@hotmail.com

• Article reçu le 22/01/2009, définitivement accepté le 04/03/2010.

Burkina Faso, à l'instar des autres pays subsahariens ne dispose pas d'un organe de surveillance de la résistance à l'antibiothérapie à l'échelle nationale. Quelques études limitées à des institutions précises ont montré que les germes isolés des produits pathologiques deviennent de plus en plus résistants aux ATB (5). Le Centre Médical Saint Camille de Ouagadougou (CMSC) est une structure de soins créée et dirigée depuis les années 60 par la Délégation des Religieux Camilliens au Burkina Faso. C'est l'un des principaux pôles pour la santé de la mère et de l'enfant du pays. Il dispose de plusieurs services spécialisés et d'un laboratoire d'analyses médicales. Les patients du CMSC proviennent de toute la ville de Ouagadougou, mais la majorité vient des quartiers populaires de la banlieue Est de la ville. Les études effectuées dans le centre ont déjà rapporté la résistance de plusieurs germes à des ATB tels les amminopénicillines et le cotrimoxazole (6,7). Des souches d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella pneumoniae* exprimant un gène blaSHV-11 atypique responsable d'une production abondante de bêta-lactamases ont été isolées de même que des souches de *Chryseobacterium indologenes* productrices de metallo-bêta-lactamase (8-10). Jusqu'ici aucune étude ne s'était essentiellement focalisée sur les staphylocoques dans le centre. Par la présente étude qui a été menée de 1996 à 2006, nous rapportons l'évolution de la résistance de *S. aureus* à différents ATB usuels prescrits dans le centre.

Matériel et méthodes

Les patients et les produits pathologiques

Les patients inclus dans la présente étude ont été des sujets adultes hommes et femmes d'âge moyen compris entre 29 et 30 ans. Il s'est agi des patients venus au laboratoire du CMSC pour des examens de culture. Les produits pathologiques ont été constitués essentiellement des urines, des prélèvements vaginaux, des pus, de la peau et du sperme et d'autres prélèvements tels que le lait maternel et le liquide pleural.

Techniques bactériologiques

Les disques d'ATB et les milieux de culture utilisés dans cette étude ont été fournis par Bio-Rad (France). Tous les microorganismes ont été isolés des produits pathologiques collectés chez des patients admis au Centre Médical Saint Camille de Ouagadougou. L'identification a été faite en utilisant les méthodes en vigueur dans le centre. Les tests antimicrobiens ont été effectués sur le milieu gélosé de Muller Hinton tel que le recommande le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (11). En bref, les microorganismes ont été cultivés sur gélose nutritive pendant 18 heures. Ces cultures ont été utilisées pour préparer des suspensions bactériennes dans l'eau saline (NaCl 0,9%) équivalentes à la turbidité du Mac Farland 0,5. Les suspensions ont été ensuite diluées au 1/100, dilutions qui ont été utilisées pour ensemercer des boîtes de Pétri de 90 mm de diamètre par écouvillonnage. Les disques d'ATB ont été ensuite directement déposés sur les cultures et les boîtes ont été incubées à 37°C. La lecture a été effectuée après 24 heures. Les activités antimicrobiennes ont été évaluées en mesurant les diamètres d'inhibition autour des disques et l'interprétation a été faite en utilisant les valeurs critiques définies par la Comité de Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (11).

2.2. Analyses statistiques

Les pourcentages de résistances ont été analysés sur le logiciel épi-info version 6 par calcul des valeurs du Chi carré à un degré de liberté avec le seuil statistique fixé à $P < 0,05$.

Résultats

La présente étude a couvert les années suivantes : 1996-1997, 1999-2000 et 2006. Durant la période d'étude, 1 160 souches de staphylocoques ont été isolées soit une moyenne de 232 ± 39 germes par année d'étude. Les germes ont été isolés de différents produits pathologiques tels que présentés sur la figure 1. L'isolement a été réalisé à partir de 1 160 produits pathologiques répartis comme suit : les urines (732), les prélèvements vaginaux (313), le pus (83), la peau (10), le sperme (10) et 12 autres produits pathologiques comme le lait maternel et le liquide pleural qui ont été les moins représentés et qui ont été désignés comme « autres » sur le graphe.

Staphylococcus aureus 852/1 160 (73,45 %) a été l'espèce la plus fréquente suivie de deux autres espèces : *S. epidermidis* 86/116 (7,50 %) et *S. saprophyticus* 23/1 160 (3,62 %), les staphylocoques 179/1 160 (15,43 %) n'ayant pas été identifiés jusqu'au rang de l'espèce ont été classés comme autres *Staphylococcus* sp (figure 2).

A l'issue des tests de sensibilité aux ATB, les plus forts taux de résistance ont été enregistrés avec les pénicillines notamment avec l'ampicilline où on a atteint un taux de résistance de 58,29 % en l'an 2000 dans le centre. Avec ces ATB on a remarqué de façon générale une augmentation significative de la résistance de l'année 1996 jusqu'à l'année 2000 puis de 2000 à 2006 on a noté une chute significative de la résistance (figure 3).

De 1996 à 1999 on a noté une augmentation de 13,42 % ($p = 0,011$) de la résistance à l'ampicilline atteignant ainsi le plus haut niveau de résistance (58,29 %) enregistré pour cet ATB dans le centre. Entre 2000 et 2006, il y a eu une réduction significative du taux de résistance de 17,82 % avec ($P < 0,001$).

Avec l'amoxicilline on n'a pas noté une évolution significative entre 1996 et 1999 ($p > 0,05$). Entre 1999 et 2000 on a noté une augmentation du taux de résistance de 26,65 % ($p < 0,001$). De 2000 à 2006, il y a eu une baisse de 39,33 % avec $p < 0,001$ de la résistance à cet ATB. Avec l'amoxicilline/acide clavulanique, il n'y

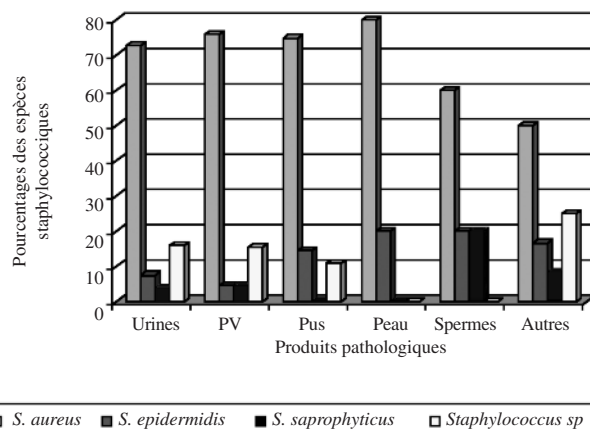


Figure 1. Distribution des espèces staphylococques isolées de 1160 produits pathologiques au CMSC durant la période d'étude. PV : Prèvements vaginaux

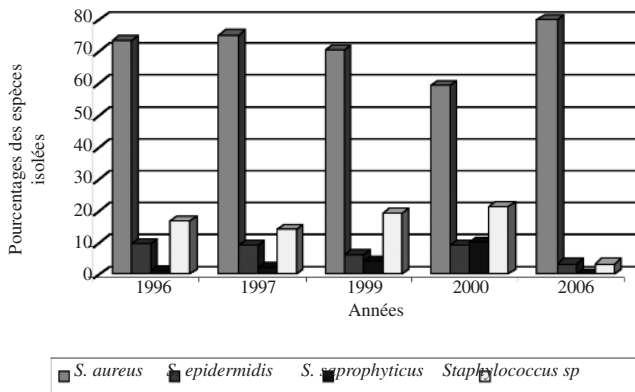


Figure 2. Distribution des espèces staphylococciques par année d'étude.

a pas eu d'évolution significative de la résistance de 1997 à 1999, par contre à partir de 2000, on a noté une hausse du taux de résistance (13,15 % ($p = 0,001$) entre 1999 et 2000). Comme dans le cas des autres pénicillines, il y a eu une régression significative de la résistance entre 2000 et 2006 (20,13 % avec $p < 0,001$).

Une augmentation non significative de la résistance à la céfazoline a été observée de 1997 à 2000, par contre entre 2000 et 2006, il y a eu une régression significative de 8,57 % ($p = 0,016$).

La figure 4 montre l'évolution de la résistance avec les autres classes d'ATB. Avec la pristinamycine, l'augmentation de la résistance n'est devenue significative qu'à partir de l'année 2000 comparativement à l'année 1996 ($p = 0,009$). De l'année 1996 à l'année 2006 on a enregistré une augmentation totale de 9,84 % ($p = 0,001$).

Avec l'érythromycine, on n'a pas noté une variation significative de la résistance de 1996 à 2000 ($p > 0,05$), par contre entre 2000 et 2006 on a noté une hausse significative de 13,73 % ($p = 0,001$) soit une hausse totale de 16,21 % ($p < 0,001$) de 1996 à 2006.

Dans le cas de l'oléandomycine on a noté une relative stabilité de la sensibilité, les variations enregistrées n'étant pas statistiquement significatives de 1996 à 2006 ($P > 0,05$).

Avec la gentamycine on a noté une tendance à la hausse de la résistance mais elle n'est pas statistiquement significative.

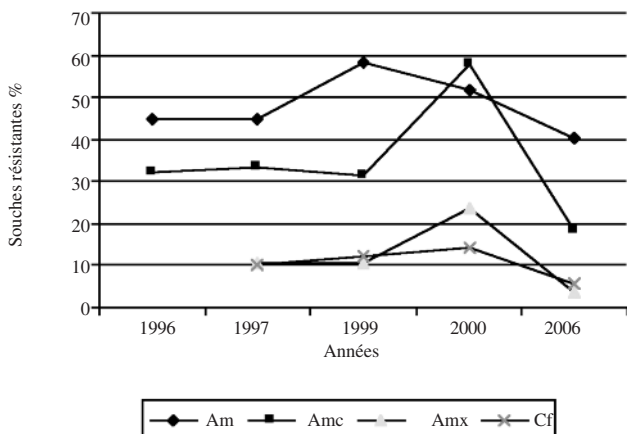


Figure 3. Pourcentage de résistance enregistré avec les bêta-lactamines au CMSC de 1996 à 2006. Am : ampicilline, Amc : amoxicilline, Amx : amoxicilline /acide clavulanique, Cf : céfazoline.

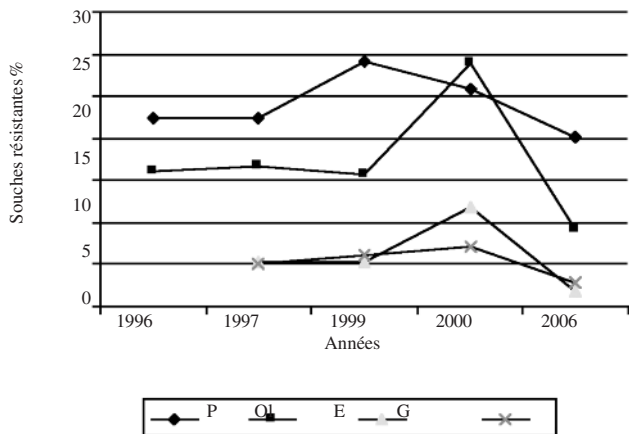


Figure 4. Pourcentage de résistance aux macrolides et aux aminosides au CMSC de 1996 à 2006.

P : pristinamycine, Ol : oléandomycine, E : érythromycine, G : gentamicine.

Discussion

Cette étude a eu pour objectif de suivre l'évolution de la résistance de *S. aureus* à une gamme d'ATB prescrits dans le CMSC de Ouagadougou. Les souches ont été isolées des produits pathologiques prélevés chez les patients venus pour un examen de culture. Au regard des résultats il est apparu que *S. aureus* est l'espèce la plus fréquemment isolée du genre *Staphylococcus*. Ce constat a été fait par plusieurs auteurs qui n'ont pas hésité à classer cette bactérie en tête de liste des bactéries circulantes en milieu hospitalier (12-14). Les tests de sensibilité effectués ont montré que le problème de l'antibiorésistance de *S. aureus* est effectif dans notre centre à des taux extrêmement élevés, avoisinant les 60 % pour les pénicillines. En réalité, ces résultats reflètent la situation de l'antibiorésistance dans la ville de Ouagadougou. Il faut noter que notre population d'étude est urbaine et constituée surtout des gens aisés qui peuvent payer les examens microbiologiques et qui ont l'habitude d'utiliser des ATB.

Sur le plan national, un véritable accès aux ATB a commencé seulement en 1994, avec l'adoption de la politique des génériques et la création de dépôt de MEG dans chaque structure de santé. Cela a été accompagné par une rationalisation de la prescription au 1er échelon (infirmiers), avec des algorithmes (Guides Diagnostiques et Thérapeutiques), inspirés des recommandations OMS, qui sont appliquées par le CMSC de Ouagadougou. Cependant, en milieu urbain, les cabinets privés, qui échappent aux formations et aux supervisions du Ministère de la Santé, ont continué dans la prescription irrationnelle des médicaments, notamment les ATB et antipaludiques. Le meilleur accès aux médicaments et leur prescription irrationnelle en milieu urbain peuvent expliquer l'augmentation des résistances enregistrées au cours des années 90.

Dans notre centre, on note donc une tendance à la baisse de la résistance aux pénicillines et une tendance à la hausse de la résistance à l'érythromycine et à la pristinamycine ; pour la gentamycine et l'oléandomycine les différences ne sont pas statistiquement significatives. Pour faire face au problème de la résistance aux pénicillines vers la fin des années 90, le Ministère de la Santé a procédé à une reformulation des lignées thérapeutiques avec la restriction au strict minimum des ATB comme l'ampicilline, l'amoxicilline, l'amoxicilline+acide clavulanique et la céfazoline. L'amoxicilline

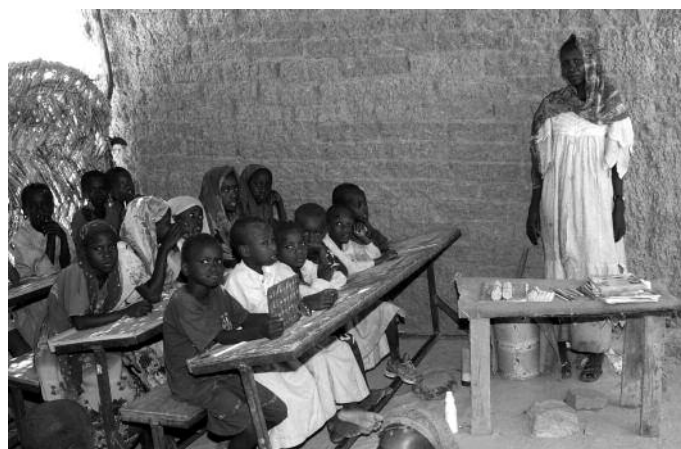
par exemple est l'ATB de 1^e ligne pour le traitement des infections respiratoires aiguës (IRA) de l'enfant, notamment de moins de 5 ans. Elle n'est plus prescrite pour les infections urinaires, où elle a été remplacée par la ciprofloxacine. L'association amoxicilline/acide clavulanique continue à être utilisée uniquement dans le traitement des IRA et des infections de la sphère ORL. Par contre, l'érythromycine a été de plus en plus utilisée au cours des dernières années, notamment chez les femmes enceintes et allaitantes, dans le cadre de l'approche syndromique des IST. La diminution de la pression pharmacologique par les changements opérés au niveau de protocoles a probablement entraîné la baisse des résistances. Plusieurs études ont rapporté des baisses de résistance suite à la suppression ou à la restriction dans la prescription de certains ATB (15).

La présente étude a permis le recueil de données sur l'évolution de l'antibiorésistance des Staphylocoques sur dix ans, après l'introduction des médicaments essentiels génériques dans le pays. A défaut de faire des études de surveillance au plan national, des études de prévalence et de sensibilité des germes au niveau institutionnel demeurent un bon outil pour contrôler l'émergence et à la dissémination de l'antibiorésistance.

Remerciements. Nous remercions Messieurs Charles Dabiré, Oscar Zoungana et Madame Fatou Nana pour leur assistance technique.

Références

- Bernard X, Costa Y, Pina P. Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques dans les bactériémies : données de l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA) 1998-2003. *Med Mal Infect* 2005 ; 35 : 329-34.
- Karou SD, Ilboudo IP, Nadembega WM, Ameyaph Y, Ouermi D, Pignatelli S, et al. Antibiotic resistance in urinary tract bacteria in Ouagadougou. *Pak J Biol Sci* 2009 ; 12 : 712-6.
- Cuevas O, Cercenado E, Vindel A, Guinea J, Sánchez-Somolinos M, Bouza E. Evolution of the antimicrobial resistance of *Staphylococcus* spp. In Spain: five nation-wide prevalence studies, 1986 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48 : 4240-5.
- Mylotte JM, McDermott C, Spooner JA. Prospective study of 114 consecutive episodes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Rev Infect Dis* 1987 ; 9 : 891-907.
- Simporè J, Zeba B, Karou D, Ilboudo D, Pignatelli S, Nacoulma OG, et al. Epidemiology of antibiotic resistance in Burkina Faso. *Asian Pac J Trop Med* 2008 ; 1 : 1-6.
- Bonfiglio G, Simporè J, Pignatelli S, Musumeci S. Antibiotic resistance in Burkina Faso. *New Microbiol* 2003 ; 26 : 263-8.
- Bonfiglio G, Simporè J, Pignatelli S, Musumeci S, Solinas ML. Epidemiology of bacterial resistance in gastro-intestinal pathogens in a tropical area. *Int J Antimicrob Agents* 2002 ; 20 : 387-9.
- Zeba B, Simporè J, Nacoulma OG, Frère JM. Identification of metallo-(Sébastien2)lactamase from a clinical isolate at Saint Camille medical Center of Ouagadougou Burkina Faso. *Afr J Biotechnol* 2005 ; 4 : 286-8.
- Zeba B, De Luca F, Dubus A, Delmarcelle M, Simporè J, Nacoulma OG, et al. IND-6, a highly divergent IND-type metallo- β -lactamase from *Chryseobacterium indologenes* strain 597 isolated in Burkina Faso. *Antimicrob Agents Chemother* 2009 ; 53 : 4320-6.
- Zeba B, Simporè J, Nacoulma OG, Frere JM. Prevalence of blaSHV genes in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* at Saint Camille medical Center in Ouagadougou. Isolation of blaSHV11-like gene. *Afr J Biotechnol* 2004 ; 3 : 477-80.
- Société Française de Microbiologie. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie, Recommandations 2007. (Edition Janvier 2007).
- Hussain FM, Boyle-Vavra S, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in healthy children attending an outpatient pediatric clinic. *Pediatr Infect Dis J* 2001 ; 20 : 763-7.
- Ferrara AM. Treatment of hospital-acquired pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 2007 ; 30 : 19-24.
- Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2003 ; 111 : 1265-73.
- Landman D, Chockalingam M, Quale JM. Reduction in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* following changes in a hospital antibiotic formulary. *Clin Infect Dis* 1999 ; 28 : 1062-6.



Tchad © Sanson Y