

MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE

REPUBLIQUE DU MALI

-----

Un Peuple–Un But–Une Foi

UNIVERSITE DE BAMAKO

-----

-----

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE  
ET D'ODONTO STOMATHOLOGIE

-----

**THEME :**

---

**LE PORTAGE NASAL DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EN  
MILIEU CHIRURGICAL A L'HOPITAL DU POINT G.**

---

Présentée et soutenue par **Monsieur Amadou B. DIALLO**

Devant le Jury de la **FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET  
D'ODONTO STOMATHOLOGIE**

**Jury :**

**Président de Jury :** Pr. Amadou DIALLO

**Membre de Jury :** Dr. Saïdou MAIGA

**Membre de Jury :** Dr. KEITA Aminata MAIGA

**Directeur de Thèse :** Pr. Ibrahim I. Maiga

## 1 – INTRODUCTION

Le réservoir naturel de *Staphylococcus aureus* est l'homme. Très rapidement après la naissance, *Staphylococcus aureus* colonise la peau, le tube digestif et la région périnatale des nouveaux-nés. Un pourcentage élevé de la population reste porteur en permanence ou par intermittence en particulier dans les fosses nasales. A partir des sites de portage et de façon intermittente, il colonise les zones humides (aisselles) ou peut être isolé des mains (47).

*S. aureus* peut également être isolé de la peau et des muqueuses des animaux. Éliminée dans le milieu extérieur, cette bactérie peut survivre longtemps dans l'environnement (2).

*S. aureus* est très fréquent chez l'homme à l'état pathogène. Il peut provoquer des suppurations, septicémies, toxi-infections et chocs toxiques (22).

Il joue un rôle majeur dans les infections nosocomiales. On constate une multirésistance des souches hospitalières, aux antibiotiques (1).

Le portage nasal de *S. aureus* peut provoquer des infections postopératoires. *S. aureus* est la première cause des infections du site opératoire (70 %) dans le service de chirurgie viscérale de l'hôpital national de Niamey en 2004 (35). C'est la deuxième cause de septicémie à l'hôpital du Point "G" à Bamako (27).

La Mupirocine (Bactroban<sup>®</sup>) est un antibiotique utilisé sous forme de pommade nasale pour éradiquer le portage nasal à *S. aureus* essentiellement en milieu hospitalier. Une large étude contrôlée des chercheurs des universités de l'Iowa et du Johns Hopkins Institut à Baltimore aux Etats-Unis montre que la mupirocine réduit significativement le nombre d'infections nosocomiales à *S. aureus* parmi les porteurs sains de la bactérie, mais pas le nombre global d'infections à *S. aureus* au site opéré [5].

Les objectifs de notre étude étaient :

**Objectif général**

Etudier la prévalence du portage nasal de *S. aureus* chez les malades admis dans les services de chirurgie de l'hôpital du Point G

**Objectifs spécifiques**

- Etudier la sensibilité des souches isolées aux antibiotiques ;
- Déterminer la prévalence des souches résistantes à la méticilline ;
- Identifier les séquences types des souches isolées.

## 2. GENERALITES

### 2.1 *Staphylococcus aureus* (4, 11, 20, 22)

#### 2.1.1 Historique :

PASTEUR a observé, en 1879 dans des pus de furoncle et d'ostéomyélites « un organisme unique, formé de petits points sphériques, réunis par couple, rarement par quatre, mais très fréquemment associés en petit amas ». Les Staphylocoques, qu'il venait de décrire sont de cocci à Gram positif très répandus dans la nature (sol, eau, air) et responsables d'un grand nombre d'infections chez l'homme et l'animal.

Ces bactéries survivent et prolifèrent du fait de leur particulière résistance aux conditions hostiles de l'environnement, telles que la chaleur, la sécheresse ou la salinité de l'eau.

Si l'on ajoute à cela la facilité avec laquelle les staphylocoques deviennent résistants aux agents antibactériens, l'on percevra la variété et la complexité des propriétés de ce genre bactérien

#### 2.1.2 Habitat :

*S. aureus* est un germe ubiquitaire. Il vit à l'état commensal sur les muqueuses de l'homme et des animaux.

Le site de colonisation préférentielle de *S. aureus* chez l'homme est la muqueuse nasale. En effet 30 % des adultes hébergent *S. aureus* de façon permanente, 50 % de façon intermittente et 20 % ne sont jamais porteurs.

A partir des sites de portage, *S. aureus* colonise les territoires cutanés en particulier, les zones humides ( aisselles, périnée...) et les mains. La transmission manu portée est le mode essentiel de transmission. Le portage intestinal est assez fréquent.

### **2.1.3 Caractères bactériologiques :**

#### **2.1.3.1 Morphologie :**

*S. aureus* se présente sous forme de cocci en petits amas, de diplocoques ou de très courtes chaînettes, mesurant 0,8 à 1 µm, gardant le Gram. Sur les cultures en milieu solide il se dispose en "grappes de raisin", alors qu'en milieu liquide, il est souvent isolé, en diplocoques. Il est immobile, non sporulé et ne possède pas de capsule visible au microscope optique sauf de très rares souches ; d'autres souches formant des colonies mucoïdes, sont entourées d'une pseudocapsule.

#### **2.1.3.2 Caractères cultureux :**

*S. aureus* est aérobie anaérobie facultatif et se développe facilement sur les milieux usuels. La température optimale de croissance est de 37 °C (10 à 45 °C), le pH optimal est 7,5 mais de grandes variations sont tolérées. En bouillon ordinaire, la culture est rapide ; un trouble homogène puis un dépôt sont observés. Sur gélose ordinaire, les colonies sont lisses, rondes, bombées et leur diamètre est de un millimètre. La plupart des souches élaborent un pigment jaune doré ou jaune-citrin non diffusible dans le milieu. Le rôle physiologique de ce pigment n'est pas connu.

#### **2.1.3.3 Caractères métaboliques et physiologiques :**

*S. aureus* possède une catalase mais pas d'oxydase. Il est actif sur les hydrates de carbone : le glucose est utilisé en anaérobiose et en aérobie ainsi que le mannitol. D'autres caractères peuvent être recherchés : indole, acétoïne, réduction du tellurite de potassium, production d'ammoniaque à partir de l'arginine.

## **2.1.3.4 Toxines et enzymes diffusibles de *S. aureus***

### **2.1.3.4.1 Toxines staphylococciques :**

#### **2.1.3.4.1.1 $\alpha$ -toxine ou $\alpha$ -hémolysine**

C'est une protéine de masse moléculaire 33 kDa. Synthétisée par 80 à 90 % des souches, elle est inactivée à 60 °C et réactivée à 100 °C

( effet Arrhénius ). C'est une hémolysine active surtout sur les hématies de lapin. Elle est dermonécrotique et létale chez le lapin. Elle provoque la contraction du muscle lisse, la libération d'histamine et des troubles circulatoires. Elle entraîne la production d'antitoxine. Elle peut être transformée en anatoxine.

#### **2.1.3.4.1.2 $\beta$ -toxine ou $\beta$ -hémolysine**

Elle est plus souvent fabriquée par les souches animales (94 %) que par les souches humaines (54 %). C'est une phospholipase de type C, active sur la sphingomyéline d'où son nom de sphingomyélinase. Sa masse moléculaire (MM) est de 26-38 kDa. Elle est active sur les hématies de mouton très riche en sphingomyéline.

#### **2.1.3.4.1.3 $\gamma$ –toxine ou $\gamma$ -hémolysine :**

C'est une toxine produite par 50 à 60 % des souches. Elle est formée de deux constituants : I (29 kDa) et II (26 kDa). Elle lyse les érythrocytes de lapin, de mouton et d'homme. Elle est antigénique chez l'homme.

#### **2.1.3.4.1.4 $\delta$ -toxine ou $\delta$ -hémolysine :**

C'est une protéine de masse moléculaire 103 kDa. Elle est thermostable, hydrophobe et faiblement antigénique. Elle lyse les hématies de lapin, de cheval, d'homme, de cobaye, les macrophages et les granulocytes.

#### **2.1.3.4.1.5 Leucocidine de Panton et Valentine :**

Elle comporte un composant F (32 kDa) et un composant S (38 kDa) agissant en synergie. L'action se fait sur la membrane cellulaire. Le composant F se combine avec la chaîne d'acide gras des phospholipides, le composant S se fixe sur ce complexe et se combine avec les inositoltriphosphates. La leucocidine détruit les granulocytes, les macrophages et les basophiles d'homme et de lapin. Elle est antigénique.

#### **2.1.3.4.1.6 Exfoliatine ou épidermolysine :**

Il existe deux exfoliatines, A et B. La toxine de type A a une masse moléculaire de 26,9 kDa et est d'origine chromosomique. La toxine de type B, thermolabile et d'origine plasmidique, a une MM de 27,3 kDa. L'exfoliatine est responsable des différentes formes de staphylococcies cutanées bulleuses. La pathogénie des lésions cliniques dépend de la localisation de la souche et de l'état immunitaire du patient. La proportion des sujets possédant des anticorps est de 50 % à l'âge de 10 ans et de 80 % à l'âge adulte. Ces anticorps sont transmis passivement au nouveau-né.

#### **2.1.3.4.1.7 Entérotoxines staphylococciques :**

Elles sont au nombre de 7 : A, B, C1, C2, C3, D et E. les souches entérotoxigènes de *S. aureus* provoquent des intoxications alimentaires et l'entérocolite aiguë pseudo-membraneuse. Les entérotoxines sont des holoprotéines formées d'une seule chaîne d'acides aminés. Elles sont d'origine chromosomique.

#### **2.1.3.4.1.8 Toxine du syndrome de choc toxique staphylococcique :**

Cette exotoxine protéique, appelée toxine du syndrome de choc toxique staphylococcique (TSST-1), est produite par 95 % des souches isolées du vagin. D'origine chromosomique, la TSST-1 a une MM de 2 kDa. Elle induit la synthèse d'anticorps dont la fréquence dans la population augmente avec l'âge. La TSST-1 est un mitogène non spécifique des

lymphocytes T humains et animaux, qui induit la synthèse d'interleukine-1 ; elle est pyrogène et létale (DL50 = 60 µg chez le lapin).

#### **2.1.3.4.2 Enzymes staphylococciques diffusibles**

##### **2.1.3.4.2.1 Coagulase libre**

C'est une protéine de masse moléculaire variable selon les souches (31 à 58 kDa). D'origine chromosomique elle est capable de coaguler le plasma humain ou de lapin citraté, hépariné ou axalaté. Elle induit la formation d'anticorps capables d'empêcher son action biologique. Elle coagule le plasma autour de la bactérie et la protège de la phagocytose. Elle est à l'origine des thrombophlébites suppurées.

##### **2.1.3.4.2.2. Coagulase liée ou clumping factor**

C'est une protéine de moléculaire 21 kDa. C'est un constituant de la paroi. Elle est diffusible dans le milieu après autolyse ; elle réagit directement avec le fibrinogène ou des monomères de fibrine. Cette réaction entraîne l'agglutination de *S. aureus*, le clumping factor se fixant sur l'extrémité carboxy-terminale de la chaîne du fibrinogène. Le clumping factor est présent chez presque toutes les souches d'origine humaine, il est moins fréquent chez les souches d'origine animale.

##### **2.1.3.4.2.3 Fibrinolysine ou staphylokinase**

Elle active le plasminogène en plasmine et contribue à la dislocation du caillot et à la formation des micro-embols bactériens responsables des métastases septiques. Elle est soit d'origine chromosomique soit d'origine phagique.

##### **2.1.3.4.2.4 Nucléase**

C'est une désoxyribonucléase qui a une activité ribonucléasique. La production de désoxyribonucléase thermolabile est très répandue dans les



différentes espèces du genre *Staphylococcus*. Une enzyme thermostable (thermonucléase) est produite par toutes les souches de *S. aureus* et 5 % des souches de staphylocoques à coagulase négative appartenant aux espèces *S. hyicus*, *S. intermedius*, *S. lugdunensis* et *S. schleiferi*.

#### **2.1.3.4.2.5 Hyaluronidase**

C'est une enzyme thermolabile de MM 80 kDa. Elle hydrolyse l'acide hyaluronique, ce qui favorise la diffusion de *S. aureus* dans le tissu conjonctif.

#### **2.1.3.4.2.6 Lipases**

L'attaque des graisses par *S. aureus* est due à au moins 3 types d'enzymes : lipases, estérases, phosphatidases.

#### **2.1.3.4.2.7 Phosphatases**

*S. aureus* élabore des phosphatases alcaline et acide dont le rôle physiologique n'est pas connu.

#### **2.1.3.4.2.8 Protéases**

*S. aureus* synthétise 3 types de protéases : sérine-protéase, métalloprotéase et thiolprotéase.

#### **2.1.3.4.2.9 Lysozyme**

*S. aureus* produit un lysozyme qui est en fait une endo- $\beta$ -N-acétylglucosaminidase. Elle lyse la paroi des bactéries (*Micrococcus lysodeikticus*).

#### **2.1.3.5 Antigènes somatiques**

#### **2.1.3.5.1 Peptidoglycane**

Le peptidoglycane est peu immunogène. Il est mitogène pour les lymphocytes B et peut induire des cellules immunosuppressives. Il est responsable d'effets toxiques, certains ressemblant à ceux de l'endotoxine : effet pyrogène, activation du complément et du chimiotactisme, thrombocytopénie, dermonécrose.

#### **2.1.3.5.2 Protéine A**

C'est une holoprotéine de MM 42 kDa, caractéristique de *S. aureus*. Elle est élaborée par plus de 90 % des souches d'origine humaine. La protéine A se fixe sur le fragment Fc des immunoglobulines G des sous-classes G1, G2, et G4. Elle active le complément par la voie classique et déclenche la réaction inflammatoire. Elle induit l'hypersensibilité immédiate et retardée. Elle est mitogène et cytotoxique. Sa liaison avec l'IgG favorise la phagocytose.

#### **2.1.3.5.3 Acides teichoïques**

Ce sont des polymères de ribitol unis par des liaisons phosphodiester. Leurs effets biologiques sont encore peu connus. Ils paraissent peu toxiques mais entraînent une hypersensibilité retardée. Les malades élaborent des anticorps anti-acides téichoïques.

#### **2.1.3.5.4 Antigènes de surface**

*S. aureus* peut posséder une capsule ou une externe polysaccharidique dénommée « slime », support de propriété d'adhésion.

#### **2.1.4 Pouvoir pathogène naturel**

*S. aureus* est fréquemment responsable d'infections chez l'homme, où les constituants de la paroi, les toxines protéines et les enzymes produits par les souches combinent leur action comme facteurs de virulence.

#### **2.1.4.1 Les infections suppuratives**

*S. aureus* est le type même de la bactérie pyogène. Les infections superficielles cutanées, sous-cutanées et muqueuses comprennent les furoncles, anthrax, panaris, impétigos, abcès, cellulites ou lymphangites. Toutes les atteintes cutanées (plaies traumatiques ou chirurgicales, brûlures, ulcères) sont des facteurs favorisant ces infections, de même que les facteurs d'atteinte générale comme le diabète, les thérapies immunosuppressives, et les déficits de l'immunité cellulaire.

*S. aureus* est également responsable d'infection de la sphère ORL (Sinusites, otites, angines, mastoïdites).

Les infections profondes surviennent soit par extension directe d'une infection superficielle, soit par diffusion hémotogène de bactérie à l'origine de septicémies. Ainsi, *S. aureus* est la principale cause d'ostéomyélites, mais il peut également être responsable de méningites, d'endocardites infectieuses, d'arthrites, d'abcès pulmonaire ou d'abcès du cerveau. La staphylococcie maligne de la face est un syndrome secondaire à un furoncle de l'aile du nez

#### **2.1.4.2 Les infections associées à la diffusion de toxines spécifiques.**

*S. aureus* est aussi responsable d'intoxications alimentaires causées par l'ingestion d'entérotoxines thermostables préalablement fabriquées dans un aliment contaminé et mal conservé. L'incubation est courte de 1 à 6 heures, en général 3 heures après le repas. Le malade aapyrétique présente d'abord des vomissements, puis des douleurs abdominales, de la diarrhée, parfois un collapsus cardio-vasculaire.

Les exfoliatines sont responsables du syndrome de la peau ébouillantée chez les enfants, de la maladie de Ritter chez les nouveaux-nés et de l'impétigo bulleux.

Le syndrome de choc toxique staphylococcique est secondaire à la diffusion de la toxine du syndrome de choc toxique (TSST-1) ou

d'entérotoxines (entérotoxine B). Il se caractérise par une fièvre avec hypotension artérielle, une érythrodermie une desquamation diffuse, parfois limitée aux paumes et voûtes plantaires et de façon variable par l'existence de diarrhées, céphalées, frissons et conjonctivites. Ce syndrome a été observé sous forme épidermique chez des femmes en période menstruelle utilisant des tampons ayant un fort pouvoir d'absorption.

D'autres sites colonisés par des souches de *S. aureus* productrices de cette toxine peuvent être à l'origine de chocs survenant chez les hommes et les femmes. Chez les malades atteints de SIDA, le tableau clinique peut être sensiblement différent avec prédominance de lésions érythémateuses extensives chroniques.

## **2.1.5 Diagnostic bactériologique des infections à *Staphylococcus aureus***

### **2.1.5.1 Prélèvement**

Le prélèvement doit s'effectuer de préférence sur deux écouvillons pour permettre l'examen direct et la culture.

L'inspection de la zone à prélever est indispensable, elle conduit à repérer les traces purulentes qui devront être échantillonnées.

En leur absence, le prélèvement devra être effectué au fond de la plaie ou aux endroits où celle-ci est peu accessible à des contaminations ; il faut au besoin écarter les berges.

Une désinfection locale avec un antiseptique efficace est recommandée pour éviter une contamination.

### **2.1.5.2 Diagnostic**

#### **2.1.5.2.1 Morphologie des colonies**

Après 24 h d'incubation à 35°C, les colonies de *S. aureus* ont une taille de 2 à 3 mm de diamètre pouvant atteindre 7 mm si l'incubation est prolongée de 48 à 72 h. Elles sont opaques, convexes et d'aspect crémeux. Elles peuvent être blanches ou avoir toutes les nuances d'une pigmentation jaune,

surtout si l'incubation est prolongée (48 heures) et le milieu gélosé laissé ensuite à température ambiante 3 jours. Certains staphylocoques, cultivés sur milieu gélosé au sang de mouton, sont hémolytiques et en particulier *S. aureus* qui produit une hémolysine- $\alpha$  dans 85 à 95 % des cas.

#### **2.1.5.2.2 Acidification du mannitol.**

La majorité (94 %) des souches de *S. aureus* contrairement à la plupart des autres staphylocoques fermentent le mannitol avec production d'acide. Cette propriété est exploitée dans le milieu de Chapman contenant 7,5 % de NaCl, rendant le milieu sélectif pour les bactéries du genre *Staphylococcus*, et du mannitol qui est acidifié par *S. aureus*.

#### **2.1.5.2.3 Recherche de la coagulase libre.**

C'est le test principal d'identification de *S. aureus*. Le test en tube consiste à incuber pendant 3 à 4 heures à 35 °C, 0,5 ml d'un inoculum de  $10^8$  UFC/ml en bouillon cœur-cercelle de 18 h mélangés avec 0,5 ml de plasma de lapin. Un anticoagulant est préalablement ajouté dans le plasma, soit du citrate (bioMérieux, réf. 5 S 181), soit de l'EDTA (Difco, réf. 0803-46-5). L'apparition d'un caillot est observée après une incubation de 1 à 4 h. Des réactions faussement positives peuvent être dues à l'action de protéases ou pseudo-coagulases qui sont généralement inhibées par l'EDTA. Si le test de coagulase permet l'identification d'environ 99 % des souches de *S. aureus*, certaines ne produisent pas de coagulase libre et l'identification de l'espèce est dans ce cas réalisé par d'autres tests.

#### **2.1.5.2.4 Recherche du facteur d'affinité pour le fibrinogène ou coagulase liée ou clumping factor**

Ce récepteur, présent à la surface de *S. aureus*, permet de constituer un agrégat bactérien en présence de fibrinogène en solution ou sur des particules inertes. Il est recherché par agglutination à l'aide de globules rouges sensibilisés avec du fibrinogène.

#### **2.1.5.2.5 Recherche de la protéine A**

La technique de détection consiste à rechercher l'agglutination sur lame de *S. aureus* en présence d'une goutte d'hématies de mouton sensibilisées par du sérum de lapin anti-hématies de mouton ou de particules de latex recouvertes d'IgG. La protéine A est détectée chez plus de 90 % des souches de *S. aureus*.

#### **2.1.5.2.1 Recherche de la nucléase thermostable (DNase)**

La nucléase thermostable (DNase) est une 5'phospho-diéstérase active sur les ADN et les ARN. Après avoir chauffé à 100 °C pendant 15 min une culture de 18 h en bouillon cœur cerveau (ou de 3-4 h si la culture est réalisée en bain d'eau (agité) le surnageant est déposé dans un puits réalisé dans un milieu gélosé contenant de l'ADN et du bleu de toluidine (ADN toluidine, Sanofi... Diagnostic Pasteur, réf 53555). La nucléase est détectée par l'apparition d'une zone rose de métachromasie autour du puits. Elle est produite par 95 % des souches de *S. aureus*. La nucléase de *S. aureus* a une spécificité antigénique différente de celle des autres espèces de staphylocoque et peut être inhibée si un anti-sérum spécifique est ajouté dans le milieu de détection.

#### **2.1.5.2.7 Recherche simultanée de plusieurs caractères de *S. aureus***

Pour pallier la déficience possible des tests comme le facteur d'affinité pour le fibrinogène ou de la protéine A, certains kits commercialisés combinent plusieurs réactions (Tableau I). La sensibilité des souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline est de 95 % par le réactif Pastorex Staph Plus et de 95,4 % avec le réactif Slidex Staph-Kit.

**Tableau I : Exemples de réactifs commercialisés permettant la détection simultanée de plusieurs caractères de *S. aureus*.**

	Caractères détectés			
	Facteur d'affinité pour fibrinogène	Protéine A	Polysaccharides capsulaires sérotypes 5 et 8	Antigène 18
Différents kits				
Pastorex Staph-Plus  (Sanofi Diagnostics Pasteur, réf 36536)	+	+	+	
Slidex StaphKit (bioMérieux Réf 73 112)	+	+		+
Staphlex ( Uniphth réf 50602)	+	+		

#### 2.1.5.2.8 Sensibilité à la novobiocine

La détermination de la sensibilité à la novobiocine permet d'individualiser trois espèces résistantes chez l'homme.

Le test peut être réalisé en étudiant la croissance bactérienne autour d'un disque de novobiocine (Sanofi Diagnostics Pasteur, réf 56350).

#### **2.1.5.2.9 Utilisation de galeries biochimiques.**

La détermination d'espèce peut être réalisée à l'aide de galerie biochimiques d'identification. Les systèmes couramment utilisés en France sont les suivants :

- ❖ API Staph (bioMérieux, réf 20 500) : 19 tests, 19 espèces identifiées,
- ❖ ID 32 Staph (bioMérieux, réf 32 500) : 26 tests, 24 espèces identifiées,
- ❖ (Gam + Identification GPI) card (Viteck System, bioMérieux) : 29 tests, 15 espèce identifiées.
- ❖ Microscan Pos Combo et rapid Pos Comb ( Sanofi Diagnostics Pasteur) : 18 et 24 tests, 21 et 24 espèces identifiées. Ces galeries permettent aussi la détermination de la sensibilité aux antibiotiques.

Ces systèmes permettent une identification correcte dans plus de 90 % des cas pour la majorité des espèces reconnues par les bases de données respectives.

#### **2.1.5.2.10 Techniques utilisant les sondes nucléiques.**

A côté du ribotypage qui permet une identification d'espèce des staphylocoques, un kit commercialisé par Gen –Probe (Amccuprobe System, Ge-Probe, Biotechnie, Rungis, France) permet l'identification de l'espèce *S. aureus* avec détection en chimioluminescence des ARN ribosomiques spécifiques de cette espèce.

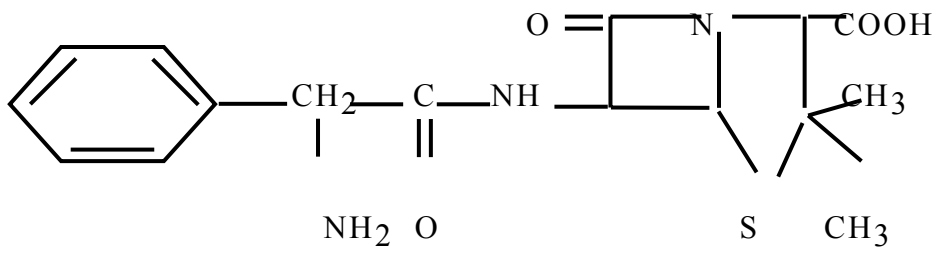
### **2.2 Les antibiotiques actifs sur *Staphylococcus aureus* (10, 13, 14, 18, 23, 24, 26, 30, 32, 33, 37, 39, 41-43)**

#### **2.2.1 Les $\beta$ -Lactamines**

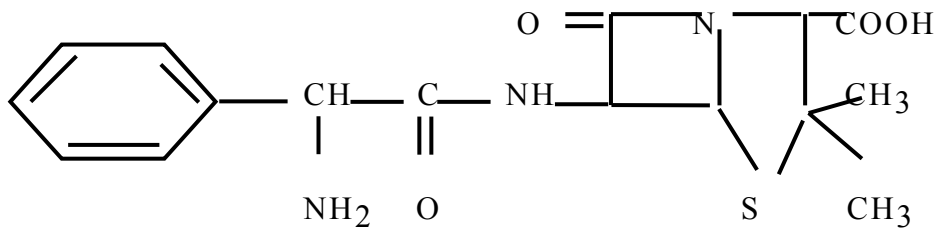
##### **2.2.1.1 Structures de quelques molécules.**



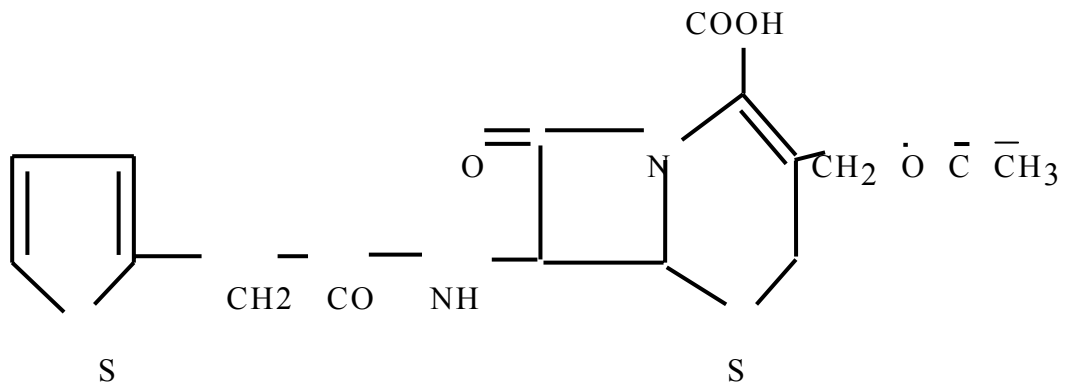
Pénicilline G



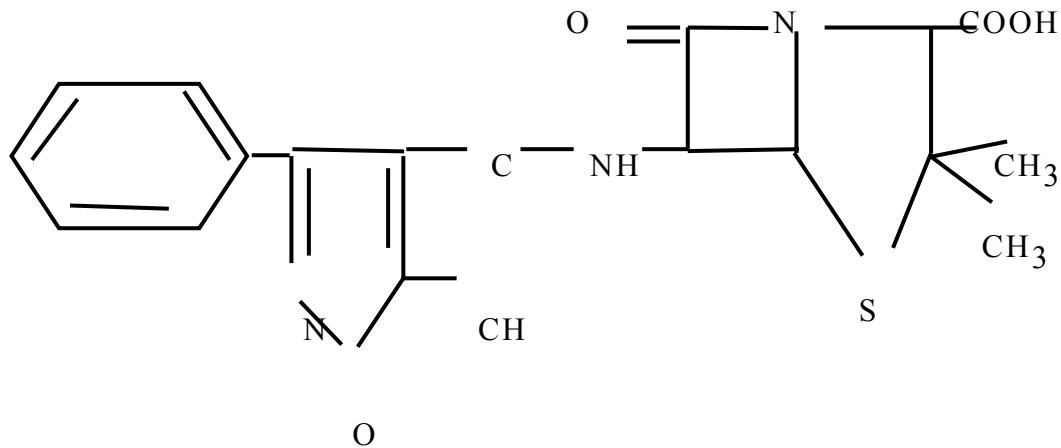
Ampicilline



Céfalotine



## Oxacilline



### 2.2.1.2. Mécanisme d'action

Les beta-lactamines agissent en inhibant la synthèse du peptidoglycane.

### 2.2.1.3 Mécanisme de résistance

Deux mécanismes de résistance ont été décrits pour *Staphylococcus aureus* :

- La production de bêta-lactamases
- La modification de cible

#### 2.2.1.3.1 La production de bêta-lactamases (pénicillinase)

La pénicillinase de *Staphylococcus aureus* est spécifique de l'espèce, plasmidique et transmissible. Elle lui confère une résistance aux pénicillines G, V et A, aux carboxypénicillines et aux uréido-pénicillines. Plus de 90 % des *S. aureus* isolés des produits pathologiques en milieu hospitalier sont producteurs de pénicillinase.

Quatre groupes de bêta-lactamases (A, B, C, D) ont décrits chez *Staphylococcus aureus* dont les gènes sont le plus souvent portés par des plasmides [3]. Elles sont pour la plupart inductibles (leur production est accrue en présence de faible concentration de certaines bêta-lactamines comme la pénicilline G), plus rarement constitutives (leur production est d'emblée maximale).

Les inhibiteurs de bêta-lactamases tels que l'acide clavulanique, le sulbactam permettent de restaurer la sensibilité du germe aux pénicillines du groupe A, les céphalosporines en général et l'imipénème.

Les inhibiteurs de bêta-lactamases sont utilisés en association pour protéger les molécules normalement hydrolysées.

#### **2.2.1.3.2 La modification de cible**

Elle est aussi appelée résistance intrinsèque. Elle correspond à la résistance à la méticilline. Les premières souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline ont été observées en Angleterre, puis en France au début des années 60. La particularité de cette résistance est due à son expression « hétérogène » : en moyenne 1 bactérie sur  $10^4$  à  $10^6$  exprime la résistance. Certaines souches sont extrêmement hétérogènes mais pour d'autres la résistance s'exprime pour la presque totalité de la population (souches dites « homogènes »). Différents facteurs peuvent modifier l'expression de cette résistance.

##### **2.2.1.3.2.1 Mécanisme de résistance**

*Staphylococcus aureus* résiste à la méticilline par production d'une PLP (protéines de liaison aux pénicillines) modifiée (PLP2a) qui a une affinité diminuée ( 10 à 500 fois) pour la méticilline.

La résistance à la méticilline est croisée à toutes les bêta-lactamines.

#### **2.2.1.3.2.2 Autres mécanismes de résistance.**

D'autres mécanismes de résistance ont été décrits pour la méticilline :

##### **2.2.1.3.2.2.1. Hyperproduction de bêta-lactamases**

Elle se caractérise par une inhibition partielle des pénicillines du groupe M et des céphalosporines.

##### **2.2.1.3.2.2.2. La tolérance**

La tolérance se définit comme l'aptitude d'une bactérie à résister à l'action bactéricide et/ou bactériolytique d'antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne en cours de biosynthèse alors que sa sensibilité n'est pas modifiée. Il y a augmentation du rapport CMB/CMI, d'au moins 32 fois. Cette tolérance serait en relation avec une dérégulation du système autolytique (muréine-hydrolase). Elle est rencontrée chez les bactéries à gram positif (staphylocoque doré, streptocoque, pneumocoque).

#### **2.2.1.3. Phénotypes de résistance**

Classiquement, on distingue 3 phénotypes de résistance aux bêta-lactamines chez *Staphylococcus aureus* selon que les souches sont sensibles ou non à la méticilline :

**PéniS-métiS** : souches pénicilline sensibles et méticilline sensibles.

**PéniR-métiS** : souches pénicilline résistantes et méticilline sensibles. Ces souches produisent une pénicillinase acquise plasmidique et inductible qui leur confère une résistance aux pénicillines G et V, aux amino-, carboxy- et uréido-pénicillines ; elles restent sensibles aux autres bêta-lactamines et aux inhibiteurs de bêta-lactamases.

**PéniR-métiR** : ces souches en plus de la production d'une pénicillinase, sauf pour de rares souches, produisent une PLP modifiée (PLP2a) qui a une affinité diminuée pour la méticilline. Ce type de résistance est

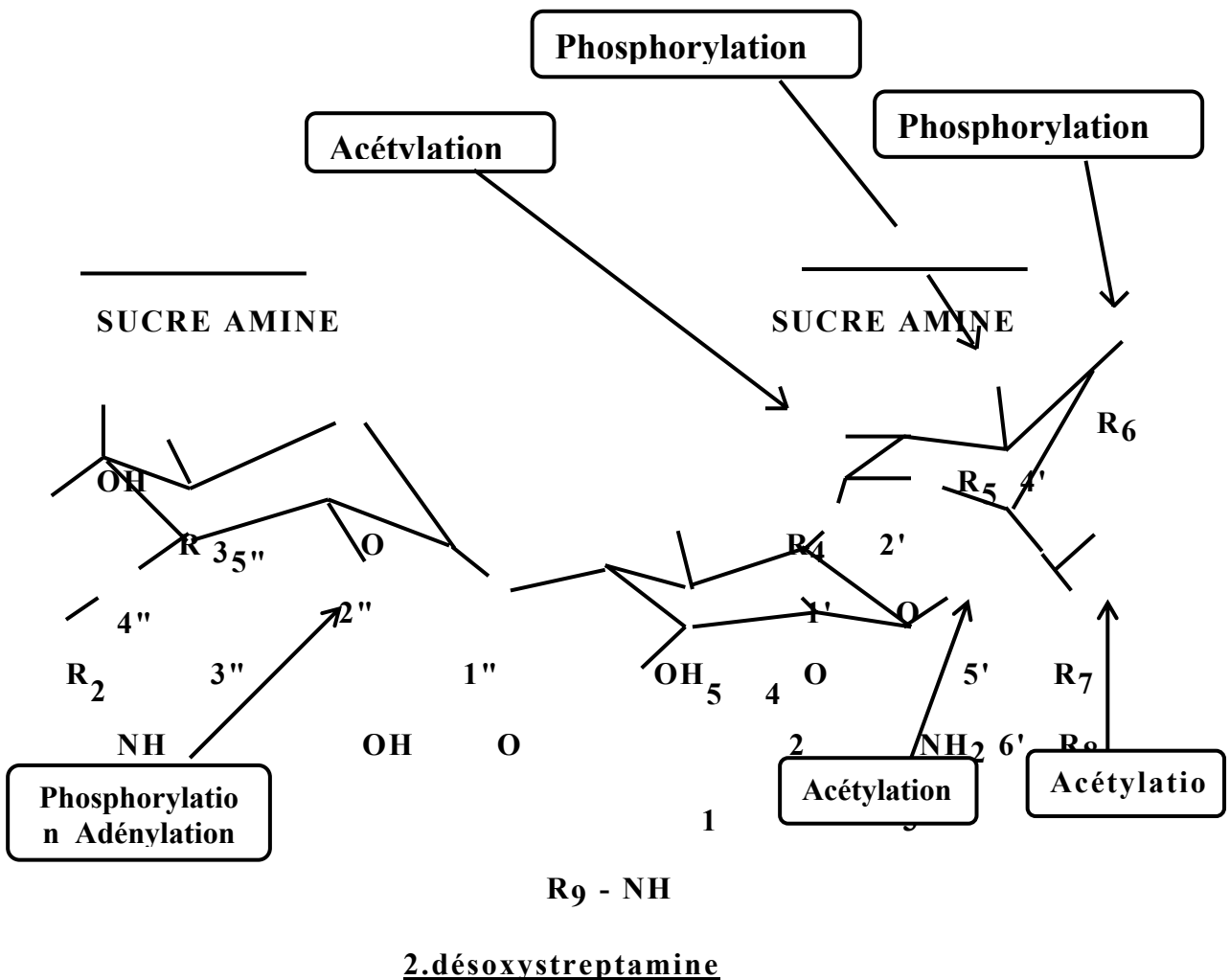
chromosomique, inductible ou constitutive et implique une résistance croisée à toutes les bêta-lactamines in vitro mais aussi in vivo.

La détection des souches méticilline résistantes au laboratoire se fait par l'adjonction d'un disque d'oxacilline (diamètre diminué : oxacilline résistant sur l'antibiogramme)

En France, les SARM appartiennent en majorité aux sérotype III ou 18. Les SARM sont de plus toujours résistants à la streptomycine, aux tétracyclines, aux sulfamides et généralement à l'érythromycine (inductible).

## 2.2.2 Les aminosides

### 2.2.2.1. Structures des aminosides



**R1   R2   R3   R4   R5   R6   R7   R8   R9**

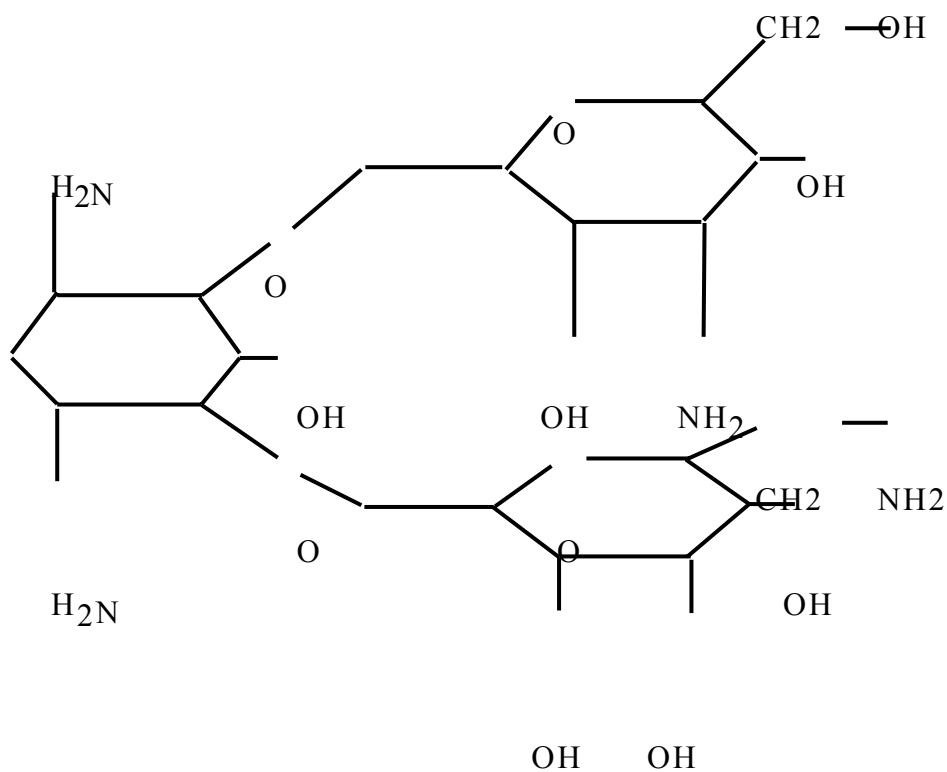
Gentamicine : CH<sub>3</sub> CH<sub>3</sub> H NH<sub>2</sub> H H H NH<sub>2</sub> H

Nétilmicine : CH<sub>3</sub> CH<sub>3</sub> H NH<sub>2</sub> H OH H NH<sub>2</sub> C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

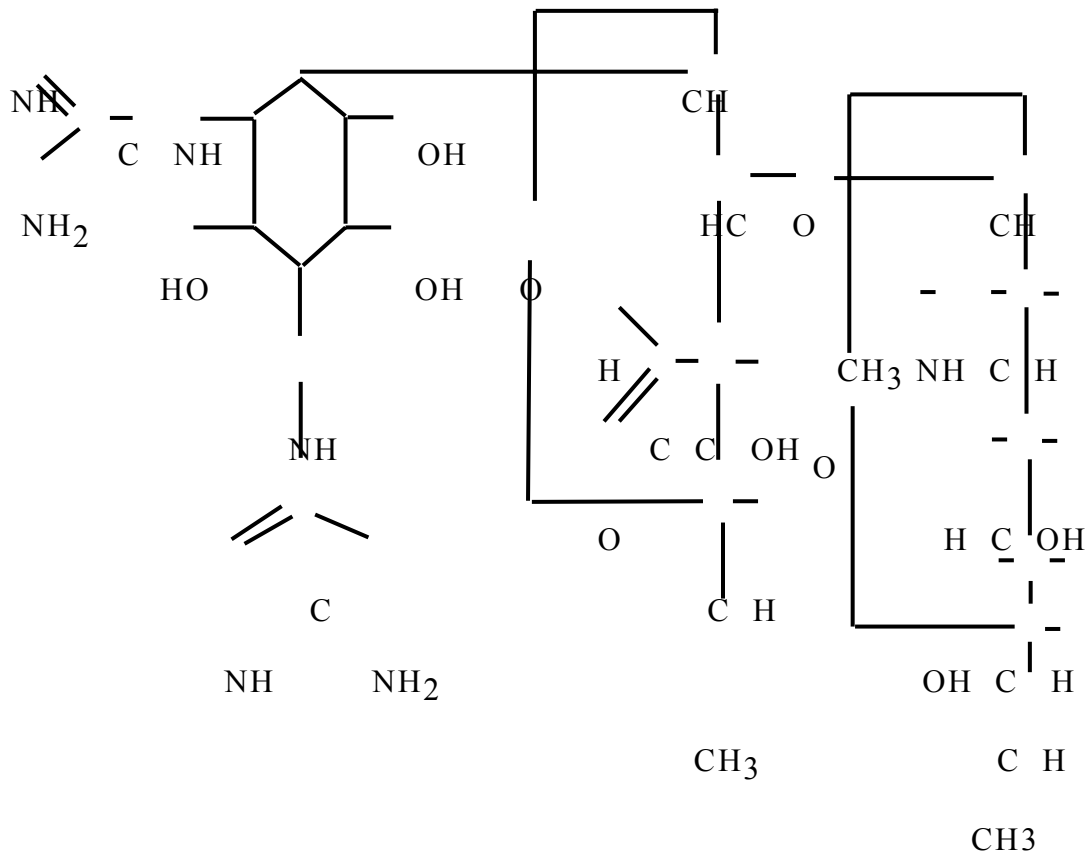
Tobramycine: H H CH<sub>2</sub>OH NH<sub>2</sub> H OH H NH<sub>2</sub> H

Amikacine : H H CH<sub>2</sub>OH OH OH OH H NH<sub>2</sub> COCH<sub>2</sub>OHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

Kanamycine [29]



### Streptomycine [29]



#### 2.2.2.2. Mécanisme d'action:

Les aminosides inhibent l'initiation de la synthèse protéique au niveau des ribosomes (sous-unité 30 S) et chaque aminoside semble agir au niveau d'une protéine ribosomale particulière.

### **2.2.2.3. Mécanisme de résistance**

Les résistances aux aminosides sont dues surtout à la production par le staphylocoque d'enzymes de modification des aminosides appartenant à trois classes : acétyltransférase (ACC), nucléotidyltransférase (ANT) et phosphotransférase (APH) codées par des gènes acquis plasmidiques ou transposables. Chaque enzyme est dénommée en fonction de la molécule qu'elle modifie, ce qui se traduit par un phénotype de résistance.

### **2.2.2.4. Phénotypes de résistance.**

Sept phénotypes de résistance ont été décrits chez *Staphylococcus aureus* :

#### **- Phénotype S :**

Il correspond à la résistance isolée à la streptomycine. Cette résistance est due soit à la production d'une enzyme APH(3") ou ANT(6) ou ANT (9), soit à une mutation ribosomale.

#### **- Phénotype KNm :**

Résistance à la fois à la kanamycine et à la néomycine (paramomycine et framycétine). Elle est due à la production d'une enzyme APH(3') de type III. Cette enzyme modifie partiellement l'amikacine. [26,83]

#### **- Phénotype KTG (Kanamycine-Tobramycine-Gentamicine) :**

Il confère une résistance totale à ces trois molécules et une résistance partielle à l'amikacine et à la nétilmicine, soit une résistance à tous les aminosides utilisable en pratique clinique [72]. Elle est due à la production d'une enzyme bifonctionnelle APH (2") + AAC (6').

#### **- Phénotype KT :**

Ce phénotype confère une résistance totale à la kanamycine et à la tobramycine et une résistance partielle à la néomycine. Elle est due à la production d'une ANT (4')(4").

#### **- Phénotype S+KNm :**



Il confère une résistance à la streptomycine, à la kanamycine, à la néomycine et une résistance partielle à l'amikacine.

**- Phénotype S+KTG :**

Il confère une résistance à la streptomycine à la kanamycine, à la tobramycine, à la gentamicine et une résistance partielle à la nétilmicine.

**- Phénotype S+KNm+KTG :**

Il confère une résistance à la totalité des aminosides. Toutefois la résistance pour l'amikacine et la nétilmicine n'est que partielle.

**2.2.2.5. Fréquence de résistance.**

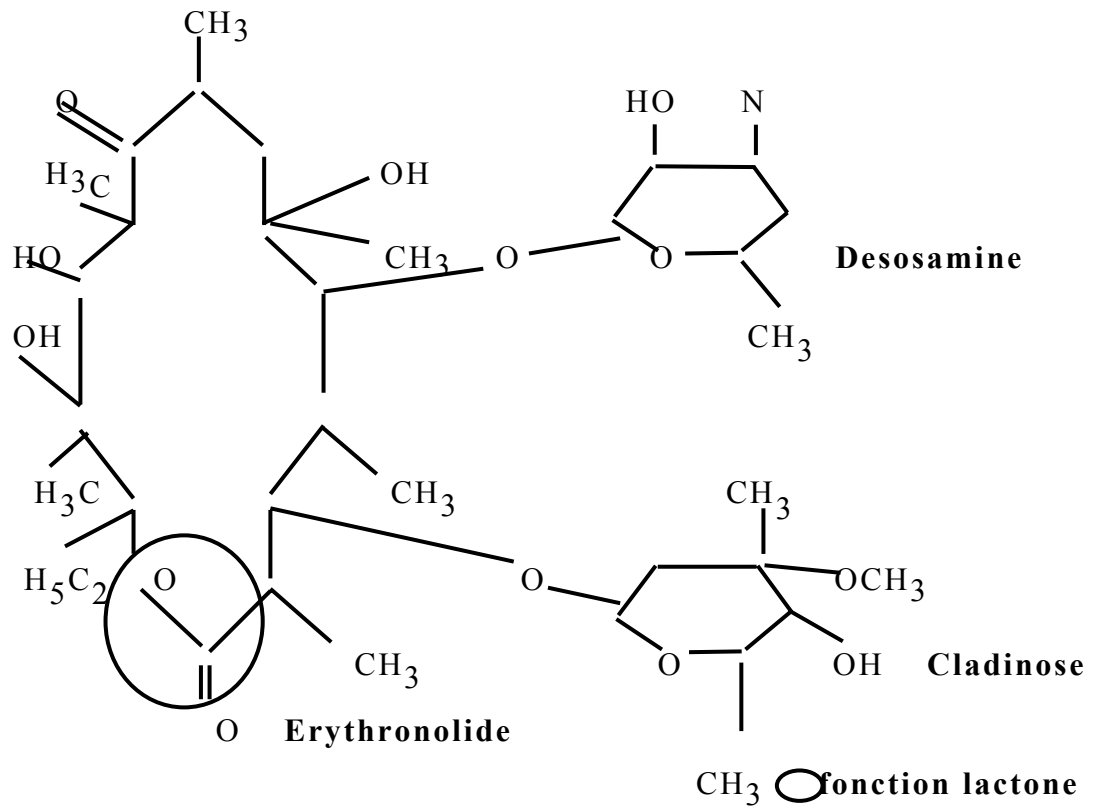
Plus de 90 % des souches résistantes à l'oxacilline sont résistantes à la streptomycine, à la kanamycine, à la gentamicine et à la tobramycine.

La résistance à la gentamicine et à la tobramycine doit être considérée comme croisée à la nétilmicine et à l'amikacine quel que soit le résultat de l'antibiogramme en raison du mécanisme commun de résistance. En effet la résistance à l'amikacine et à la nétilmicine ne s'exprime que chez 10 % des souches sur l'antibiogramme alors qu'elles conduisent à des échecs cliniques.

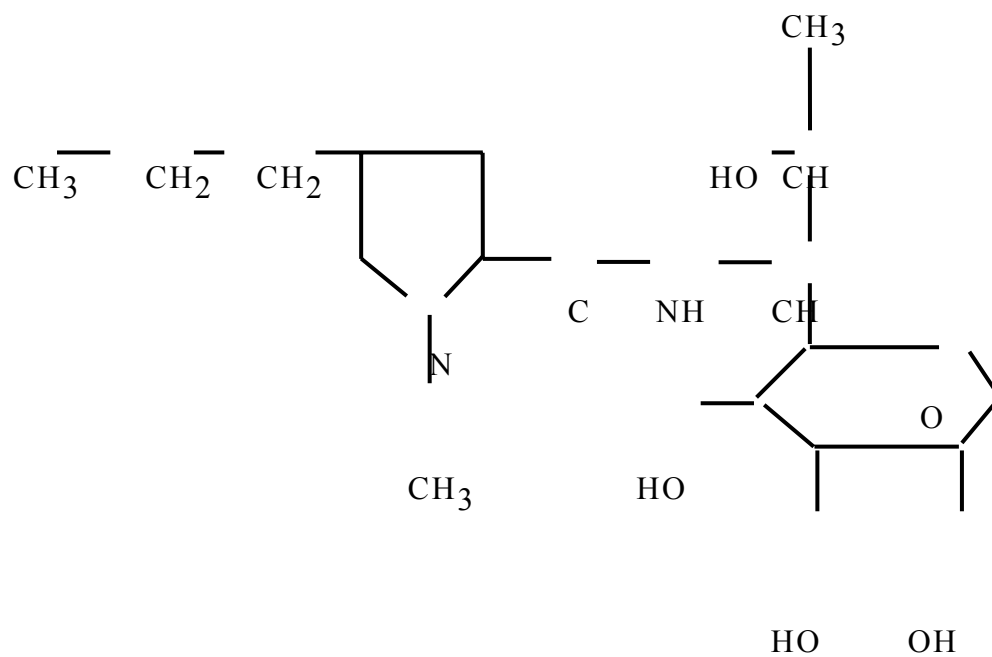
**2.2.3 Macrolides-linosamides-streptogramines (MLS)**

**2.2.3.3. Structures des molécules testées.**

# Erythromycin



# Lincomycine



## Synergistines

Les synergistines comprennent deux antibiotiques commercialisés : la pristinamycine (P) et la virginiamycine (V), isolées respectivement en 1955 à partir de *Streptomyces pristinaespiralis* et en 1954 à partir de *Streptomyces virginiae*. Un dérivé sémi-synthétique de la P dénommée RP 59500, utilisable par voie parentérale, est actuellement en cours d'évaluation clinique.

La RP 59500 est un dérivé sémi-synthétique de la pristinamycine, soluble dans l'eau, associant un dérivé 5-delta thiométhyl de la PIA et un dérivé 26-sulphanyl de la PIIB avec rapport PIA/PIB de 30/70.

### Formule des constituants des synergistines :

Pristinamycine (P)	Virginiamycine (V)
Formule	Formule
PIA C45-H54-O10-N8	
PIB C44-H52-O10-N8	VS C43-H49-O10-N7
PIC C44-H52-O10-N8	
PILA C28-H35-O7-N3	VM C28-H35-O7-N3
PIIB C28-H37-O7-N3	

La pristinamycine est divisée en groupe I et groupe II :

	Constituants	Composition du poids (%)
Groupe I	Pristinamycine IA	17-22
	Pristinamycine IB	5-8
	Pristinamycine IC	1
Groupe II	Pristinamycine IIA	45-60
	Pristinamycine IIB	5-10

### 2.2.3.2. Mécanisme d'action

Les MLS inhibent la synthèse protéique au niveau du ribosome en se fixant sur la sous-unité 50 S. Ce sont des molécules bactériostatiques.

### 2.2.3.3. Mécanisme de résistance

La résistance plasmidique est la plus fréquente. Le mécanisme habituel est une modification de la cible par une méthylase (méthylation de l'ARNr 23 S) diminuant ainsi l'affinité de ces antibiotiques pour le ribosome.

### 2.2.3.4. Phénotypes de résistance.

BUU-HOI a défini 5 phénotypes :

- **Phénotype sensible:** souche sensible à tous les MLS

- **Phénotype MLS<sub>B</sub>:**

**Constitutif :** souche résistante à tous les macrolides (M), aux lincosamides(L) et aux streptogramines B.

**Inductible :** souche résistante à l'érythromycine, sensible aux autres macrolides, aux lincosamides et aux streptogramines.

- **Phénotype LS<sub>A</sub> :** souche sensible aux macrolides, résistante aux lincosamides (L) et à la streptogramine A.

Ces souches sont apparues en France dès 1980. Elles sont rarement isolées. La résistance SA confère la résistance à l'association SA+SB. Mais pour certaines souches le niveau de résistance est bas et difficilement détectable sur l'antibiogramme.

- **Phénotype L :** souche résistante uniquement à la lincomycine. Ce phénotype de résistance fut décrit d'abord chez *Staphylococcus aureus* d'origine animale et chez *Staphylococcus spp.* Il a été récemment trouvé chez de rares *Staphylococcus aureus* d'origine humaine.

- **Phénotype MLS<sub>B</sub> associé à S<sub>A</sub> :**

Ces souches sont résistantes à tous les antibiotiques du groupe MLS. Le mécanisme de résistance est lié à la production d'une acétyltransférase inactivant les streptogramines B. Les gènes conférant la résistance à S<sub>A</sub> et S<sub>B</sub> sont localisés sur les plasmides qui confèrent également la résistance à la kanamycine, la tobramycine et l'amikacine par production d'une 4,4"-aminoside adényltransférase [ANT(4)(4'')]. La fréquence d'isolement de ces souches est de l'ordre de 1 %.

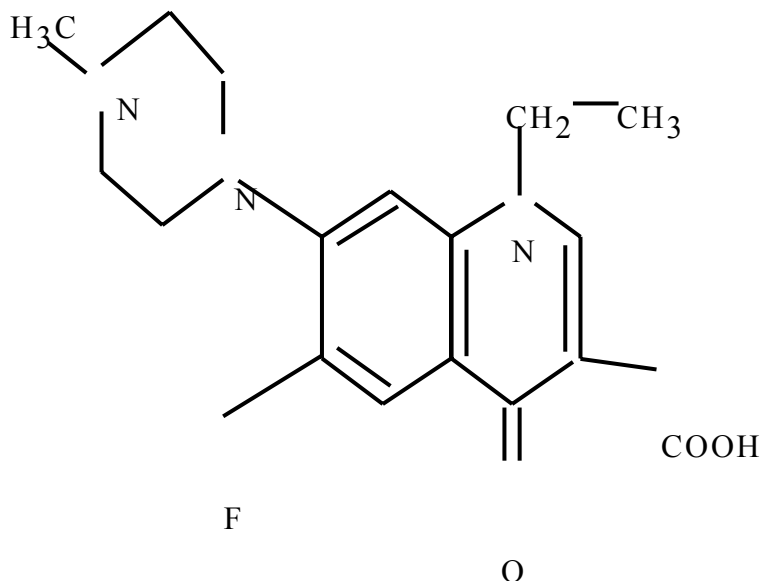
### 2.2.3.5. Mutants chromosomiques.

Les mutants chromosomiques résistants aux MLS peuvent être sélectionnés sous traitement. Il s'agit soit des souches poussant en petites colonies déficientes pour lesquelles la résistance aux MLS est souvent associée à celles aux aminosides et au chloramphénicol, soit des souches poussant normalement mais résistantes à un seul antibiotique, érythromycine.

### 2.2.4. Les quinolones : la péfloxacin.

#### 2.2.4.1. Structure

**Péfloxacin :**



#### 2.2.4.2. Mécanisme d'action

Les quinolones sont des antibiotiques bactéricides qui agissent en inhibant spécifiquement l'ADN-gyrase, enzyme bactérienne nécessaire à la réplication de l'ADN entraînant la mort de la bactérie.

Ces antibiotiques se fixent sur le complexe ADN-gyrase au niveau de la sous-unité A de l'enzyme.

#### 2.2.4.3. Mécanisme de résistance

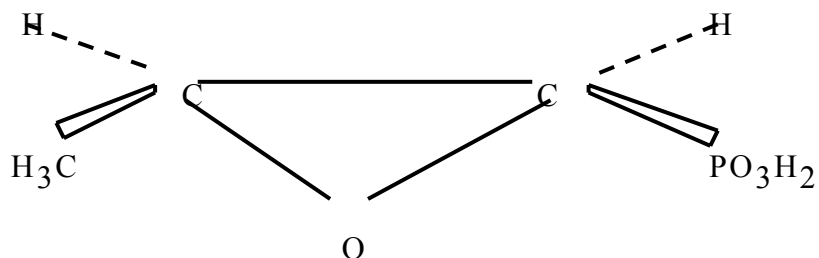
La résistance aux quinolones se fait exclusivement par mutation chromosomique entraînant soit une altération de la sous-unité A de la gyrase qui perd ainsi son affinité pour les quinolones, soit une perte de la perméabilité de la membrane bactérienne.

#### 2.2.4.4. Fréquence de résistance :

Les staphylocoques résistent à la péfloxacin dans environ 18 % des cas.

#### 2.2.5. La fosfomycine

Fosfomycine:



### 2.2.5.2. Mécanisme d'action

La fosfomycine agit au début de la synthèse du peptidoglycane en inhibant la pyruvyltransférase qui est une enzyme impliquée dans la synthèse des précurseurs.

### 2.2.5.3. Mécanisme de résistance

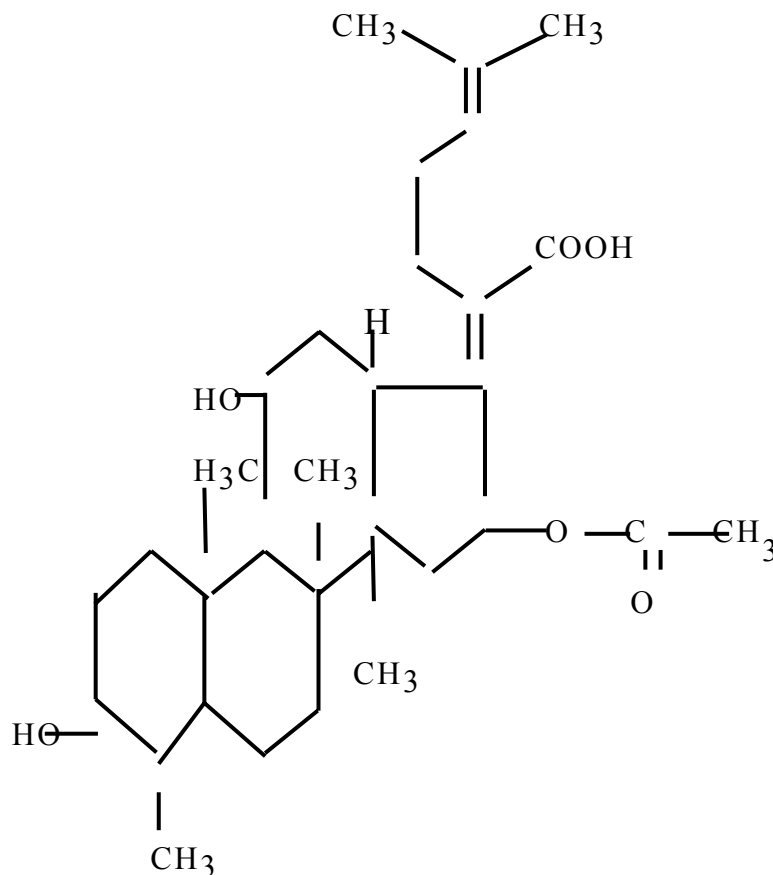
La résistance est chromosomique, suite à une perturbation des mécanismes actifs transmembranaires mais peut être plasmidique. La fosfomycine est utilisée en thérapeutique avec d'autres antibiotiques.

### 2.2.6. Acide fusidique :

#### 2.2.6.1. Structure

L'acide fusidique est le seul antibiotique de structure stérolique.

**Acide fusidique:**



### 2.2.6.2. Mécanisme d'action

L'acide fusidique agit sur la synthèse protéine en inhibant le facteur d'élongation, ce qui bloque la traduction de l'ARN messager au niveau de la sous-unité 50 S du ribosome.

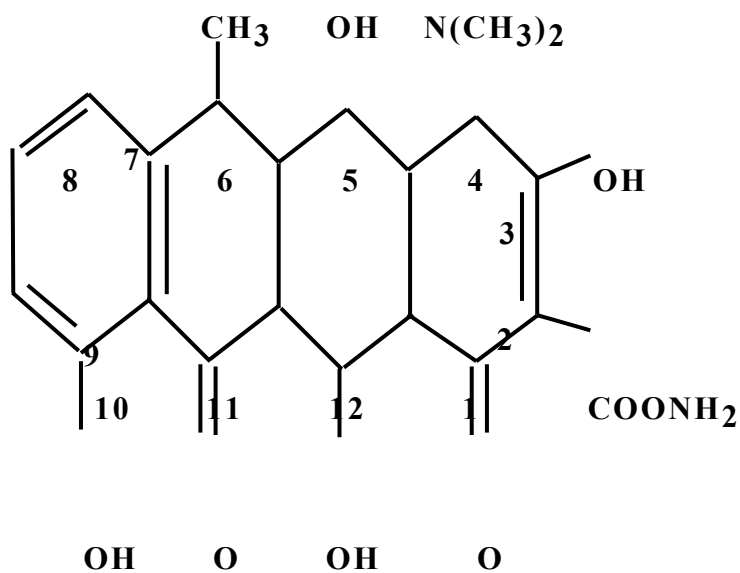
### 2.2.6.3. Mécanisme de résistance

Chez *Staphylococcus aureus*, la résistance à l'acide fusidique est due à une mutation chromosomique, ce qui justifie l'emploi de cet antibiotique en association.

## 2.2.7. Les tétracyclines : la doxycycline

### 2.2.7.1. Structure

Doxycycline :





### 2.2.7.2. Mécanisme d'action

Les tétracyclines inhibent la synthèse des protéines au niveau des ribosomes par liaison avec les protéines de la sous-unité 30 S mais peut être aussi en moindre proportion avec la sous-unité 50 S.

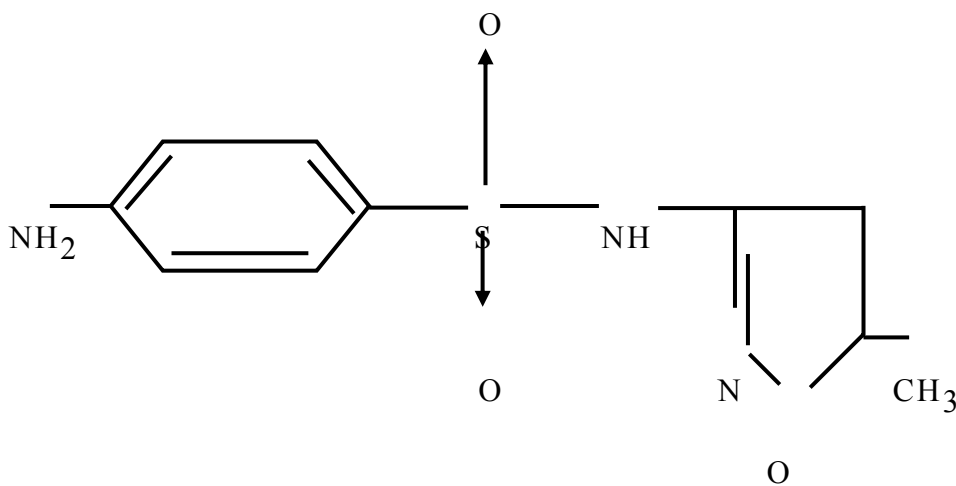
### 2.2.7.3. Mécanisme de résistance

La résistance plasmidique est due à l'expulsion de l'antibiotique de la cellule, donc à une concentration intrabactérienne insuffisante. Toutefois la résistance à la minocycline est d'origine chromosomique et est associée à la tétracycline.

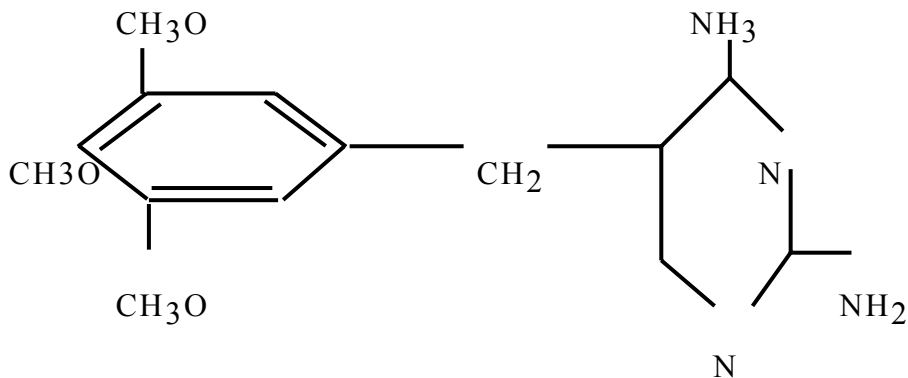
## 2.2.8. Les sulfamides (sulfaméthoxazole) et triméthoprime.

### 2.2.8.1. Structures

sulfaméthoxazole :



Triméthoprime :



#### 2.2.8.2. Mécanisme d'action

Les sulfamides agissent au niveau d'une enzyme, la dihydroptéroate synthétase (DHPS), qui catalyse la formation d'acide ptéroïque à partir d'acide para-amino-benzoïque (PABA) de ptéridine inhibant ainsi la synthèse de l'acide dihydrofolique (DHF). Il existe une compétition entre sulfamides et PABA pour la DHPS. En cas d'apport exogène de PABA (milieu de culture), la quantité de sulfamides nécessaires pour inhiber la DHPS sera importante.

Le triméthoprime se fixe sur une autre enzyme, la dihydrofolate réductase (DHFR) et empêche la formation de l'acide tétrahydrofolique (THF) nécessaire à la synthèse de l'ADN à partir des précurseurs, grâce en particulier à une enzyme, la thymidine synthétase. En présence de triméthoprime et pour échapper à l'action de celui-ci, les bactéries sont capables d'effectuer la synthèse de l'ADN directement à partir de la thymidine lorsque celle-ci est présente dans le milieu. Ce mode d'action permet de comprendre l'importance des qualités requises pour un bon milieu de culture.

### 2.2.8.3. Mécanisme de résistance

#### 2.2.8.3.1. Résistance aux sulfamides

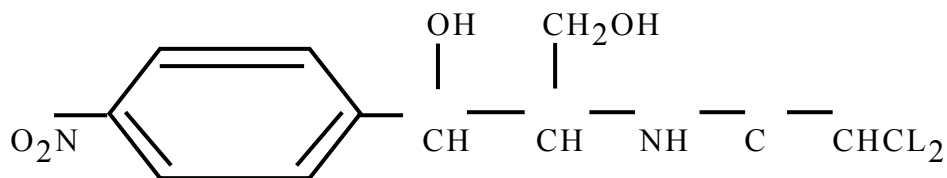
La résistance aux sulfamides peut être due soit à une mutation chromosomique, soit à une acquisition d'un plasmide de résistance. Cette résistance concerne tous les sulfamides sans exception.

#### 2.2.8.3.2. Résistance au triméthoprim

De nombreux mécanismes de résistance ont été décrits au cours des 10 dernières années. Il s'agit soit de mutation chromosomique, soit de résistance codée par des plasmides. Ces mécanismes valent également pour les dérivés du triméthoprim.

### 2.2.9. Les phénicolés : le chloramphénicol.

#### 2.2.9.1. Structure



#### 2.2.9.2. Mécanisme d'action

Il bloque la synthèse des protéines en se fixant sur la sous-unité 50 S du ribosome, inhibant ainsi la formation de la liaison peptidique.

#### 2.2.9.3. Mécanisme de résistance

La résistance est de nature plasmidique par surproduction d'une acétyltransférase. Cette enzyme transforme le chloramphénicol et le thiamphénicol en dérivés diacétylés inactifs. Mais l'enzyme est inductible :

sa surproduction par la bactérie est dépendante de l'exposition de l'antibiotique.

## **2.2.10. Les Glucopeptides : Vancomycine**

### **2.2.10.1. structure**



#### **2.1.2.10.2. Mode d'action**

Chez les bactéries à Gram positif, les glycopeptides diffusent au sein de la paroi bactérienne qui est constituée à 90 % de peptidoglycane , et se fixent à leur substrat : les disaccharides-pentapeptides. Cette fixation a pour première conséquence d'inhiber l'action des carboxypeptidases et des transpeptidases qui ne peuvent plus exciser la D-alanine terminale du disaccharide-pentapeptide et assurer la liaison du D-alanyl subterminal au résidu peptidique d'un disaccharide-pentapeptide déjà polymérisé au sein du peptidoglycane .

De plus compte tenu de leur masse moléculaire particulièrement élevée les glycopeptides empêchent le rapprochement du disaccharide-pentapeptide et de la partie terminale du peptidoglycane , et inhibent l'action des transglycosylases qui permettent **de créer une entre les** fractions glucidiques des disaccharides-pentapeptides.

Les glycopeptides provoquent ainsi un arrêt de la synthèse du peptidoglycane et de la croissance bactérienne .

#### **2.2.10.3. Mécanisme de résistance**

La bactérie libère au niveau de sa paroi un disaccharide-pentapeptide possédant un D-alanine-D-lactate terminal non reconnu par le glycopeptide dont l'action est ainsi inhibée. Enfin, il s'agit d'un mécanisme inductible. VanS est sécrété au niveau de la surface externe de la membrane cytoplasmique et reconnaît la présence dans son environnement de glycopeptides. Un message transmembranaire est alors relayé au niveau cytoplasmique par VanR qui induit la lecture de gène de résistance et la synthèse de VanA, H, X, Y, ainsi que de VanZ dont le rôle reste non élucidé .

## **2.3 Les différentes associations d'antibiotiques pour le traitement des infections à *Staphylococcus aureus***

### **2.3.1. Arguments de prescription :**

L'obtention d'un effet synergique, recherchée dans les deux principales raisons pour la prescription d'une association d'antibiotiques.

Les autres indications s'inscrivent dans la possibilité de réduction de la durée du traitement, de diminution des doses de chaque antibiotique afin de réduire le risque d'effets toxiques ou d'améliorer l'effet antibactérien en profitant des effets pharmacodynamiques de chaque antibiotique.

### **2.3.2 Comportement in vitro et dans les modèles expérimentaux des principales associations anti-staphylococciques.**

Le choix des associations est guidé par la pratique des tests in vitro dont les techniques d'études permettent d'apprécier l'effet bactériostatique ou bactéricide d'une association.

Il est à noter que les résultats des tests in vitro, parfois discordants selon les techniques utilisées, nécessitent une validation in vivo obtenue par le modèle expérimental et par la pratique clinique.

Selon les diverses associations, il en résulte trois groupes de comportements :

\_Associations habituellement synergiques

\_Associations habituellement additives ou indifférentes

\_Associations antagonistes

### **Synergie**

.Oxacilline + gentamicine (C)

.Glycopeptides + gentamicine (C)

. $\beta$ -lactamines + fosfomycine (B+C)

.Glycopeptides +  $\beta$ -lactamines (B+C)

.Sulfaméthoxazole + triméthoprime (B+C)

.**Streptogramines (B+C)**

.Amoxicilline + acide clavulanique\*

.Pipéracilline + tazobactam\*

### **addition ou indifférence**

.glycopeptides + fosfomycine (B+C)

ou rifampicine (B+C)

.Fluoroquinolones + Glycopeptides

Ou aminosides ou  $\beta$ -lactamines (B+C)

.Acide fusidine + rifampicine ou Glycopeptides ou fosfomycine (B+C)

### **Antagonisme**

.Rifampicine + oxacilline ou fluoroquinolones ou glycopeptides ©

.Acide fusidique + ou fluoroquinolones (B+C)

.clindamycine + gentamicine (C)

.érythromycine + Spiramycine ou clindamycine si  $MLS_B$  (B)

B: en bactériostase C: en bactéricidie \*: par **inhibition de la  $\beta$ -lactamase**

$MLS_B$  : résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines

### **3. Méthodologie**

#### **3.1 Cadre d'étude**

##### **3.1.1 Présentation du Mali**

Le Mali est un pays soudano-sahélien situé au cœur de l'Afrique Occidentale, avec une superficie de 1.241.000 km<sup>2</sup> et une densité brute de 8,2 habitants/km<sup>2</sup>. En 2001, sa population est de 11.008.518 habitants répartis comme suit : 0-14 ans : 47,2 % ; 15-64 ans : 49,8 % ; > 65 ans : 3 %.

Il a des frontières communes avec l'Algérie au Nord, le Niger à l'Est et Nord-Est, le Burkina Faso et la Côte d'Ivoire au Sud, la Guinée au Sud-Ouest et le Sénégal et la Mauritanie à l'Ouest.

Dans son ensemble le pays est caractérisé par une température moyenne très élevée (37 °C). On distingue une saison des pluies très courte de juin à septembre et une saison sèche d'octobre à mai avec alternance de froid (de novembre à février) et de chaleur (de mars à mai). On rencontre au Mali plusieurs groupes ethniques, les Bambaras, les Peuhls, les Sonrhaïs, les Mossis, les Dogons, les Bozos, les Touareg, les Maures. La population est beaucoup plus concentrée vers le Sud.

Les taux de mortalité et morbidité sont très élevés, ce qui s'explique aisément par la situation d'extrême pauvreté dans laquelle vivent les populations. Le système de santé est constitué de trois niveaux de prestations :

- ✓ Secteur primaire
- ✓ Secteur secondaire
- ✓ Secteur tertiaire

La situation épidémiologique actuelle au Mali se caractérise par une prédominance des maladies infectieuses et parasitaires, notamment le paludisme, les infections broncho-pulmonaires, les diarrhées et déshydratations, les méningites, l'infection par le VIH/SIDA.



### **3.1.2 Présentation de l'Hôpital du Point "G" [16]**

#### **3.1.2.1 Localisation :**

L'Hôpital du Point "G" est la première et la plus grande importante formation sanitaire auparavant, qui a été créée dans la colonie du Haut Sénégal – Niger appelée plus tard le Soudan Français.

Il est situé sur la colline du Point G à quelques 7 km du centre de la ville de Bamako, voisine de la colline du Point F appellation qui a fini par ne plus être perçue en face du vocable Koulouba (grande colline).

Les travaux de construction de l'hôpital du Point G ont commencé en 1906, mais ne sont devenus fonctionnels qu'en 1912.

L'hôpital dès la première année de construction comportait :

- Un bloc opératoire, un laboratoire, une pharmacie, une radiologie, un pavillon de médecine générale, un pavillon de chirurgie générale destinés à l'administration coloniale.
- Un pavillon de chirurgie générale et de médecine destinés aux autochtones quel que soit leur rang social.
- Le pavillon dit « les contagieux » est destiné aux malades atteints de tuberculose ou d'autres maladies contagieuses.
- Une maternité, une lingerie, une buanderie, une écurie, etc.....

De 1912 à 1958 la gestion de l'hôpital a été assurée par un médecin militaire commandant ou lieutenant – colonel. Ce dernier est secondé par un administrateur gestionnaire. En 1958, date de sa démilitarisation, l'hôpital a reçu son premier directeur civil non médecin nommé Rossi Jean.

De 1959 à 1975 l'hôpital a subi des transformations à savoir construction d'un nouveau bloc opératoire, d'une radiologie, d'un bloc administratif, de deux pavillons de chirurgie générale baptisés aux noms de deux illustres médecins maliens Tidiani Faganda TRAORE et Sominé DOLO, d'un complexe culinaire, d'un service de psychiatrie. A partir de 1970 une nouvelle forme de gestion est apparue avec la nomination d'un médecin-chef dit coordinateur des dépenses d'un adjoint administratif dit sous

coordinateur des dépenses. A cette équipe s'ajoute un gestionnaire qui est chargé de la comptabilité en la matière.

### **3.1.2.3 Structures et Fonctionnement de l'Hôpital du Point "G"**

#### **Information et Infrastructures :**

L'hôpital du point "G" est un établissement médical qui, progressivement, agrandit ses infrastructures.

L'hôpital comporte aujourd'hui des services de médecine et de chirurgie répartis entre 27 pavillons selon les spécialités et les catégories d'hospitalisation.

Les différents services ont en commun un plateau technique qui comprend les services de radiologie, de pharmacie, de biologie, et de bloc opératoire avec service d'anesthésie et de réanimation.

L'hôpital d'une manière générale a la capacité d'hospitaliser beaucoup de malades.

#### **3.1.2.3.2 Fonctionnement de l'Hôpital du Point "G":**

L'Hôpital du Point "G" est constitué des fonctionnaires de l'état, des agents conventionnaire, des manœuvres, des contractuels qui sont repartis entre les différents services administratifs et techniques. Les travailleurs ont pour souci de sauvegarder la vie humaine, c'est pour cela, ils ont introduit la garde au niveau des services pour pouvoir subvenir aux besoins des malades qui arrivent en dehors des heures ouvrables.

Au niveau des services de médecine, la garde assure les premiers soins et l'hospitalisation des urgences.

### **3.1.2.3.3 Les Organes administratifs de l'hôpital**

La commission administrative :

La Direction

Le Comité de gestion

#### **3.1.2.3.3.1 La commission administrative**

Elle est créée selon le décret n° 1971/PGRM du 28/05/1984 fixant l'organisation et les modalités du fonctionnement des hôpitaux centraux.

Cette commission est chargée de :

- Définir l'orientation générale de l'hôpital c'est ainsi qu'elle discute et adopte le rapport d'activité de l'exercice écoulé de la direction de l'hôpital et le projet du budget de l'année à venir ;
- Prendre des mesures propres pour améliorer les conditions de travail à l'intérieur de l'hôpital ;
- Désigner un comité permanent d'appui chargé d'apporter à la direction de l'hôpital toute assistance pour l'exécution de ses recommandations.

#### **3.1.2.3.3.2 La direction de l'hôpital du Point "G"**

L'hôpital du Point "G" est dirigé par un médecin directeur nommé par arrêté du ministère de la santé. Il a pour rôle de coordonner et de contrôler les activités des divisions. C'est pourquoi il présente le rapport d'activité et le projet du budget de l'hôpital. Il est assisté par un adjoint qui le remplace en cas d'absence ou empêchement.

### **3.1.2.3.3 La Division technique :**

Elle assure le diagnostic et le traitement des maladies: elle participe à la formation continue du personnel, à l'organisation des stages des étudiants et élèves en rapport avec la division administrative et financière.

Elle comprend :

- Un Bureau d'administration et du personnel
- Un Bureau du matériel
- Un Bureau des entrées
- Un Bureau de l'alimentation
- Un Service social

L'hôpital est composé de 27 pavillons dont douze (12) pavillons de médecine.

- Médecine A
  - Médecine B
  - Médecine C
  - Médecine D
  - Médecine E
- Cardiologie A
- Cardiologie B
- Maladies Infectieuses
- Pneumo-Phtisiologie
- Néphrologie et l'unité d'hémodialyse
- Neurologie
- Rhumatologie
- Psychiatrie
- Radiologie
- Chirurgie A (Chirurgie II + Pavillon T.F. TRAORE)
- Chirurgie B (Chirurgie I + Pavillon Sominé DOLO)
- Une unité de coelio-chirurgie
- Gynécologie-Obstétrique
- Bloc Technique

- Urgences et Réanimation
- Urologie
- Pharmacie
- Laboratoire de Biologie médicale et Hygiène hospitalière
- Morgue

#### **3.1.2.3.3.4 Le Comité de Gestion:**

Il est consultatif et aide le Directeur dans sa tâche.

Il comprend :

Le Directeur Général (DG) de l'hôpital qui est le président des membres

- Le Directeur général adjoint (DGA)
- Le Surveillant général
- Le Chef du Service social
- Les Chefs de Service
- Deux (2) délégués des comités syndicaux de l'hôpital  
(syndicat national et syndicat autonome des cadres médicaux)

Il se réunit 2 fois par an par voix consultative sur convocation du Directeur général pour les prises de décision par la commission administrative.

### **3.1.3 Présentation du laboratoire de biologie médicale et hygiène hospitalière**

#### **3.1.3.1 Description du service**

Notre étude s'est déroulée au laboratoire de biologie médicale de l'hôpital du Point "G".

Ce laboratoire est situé au sud de l'hôpital. Il a la même date de création que l'hôpital (1906). Il n'est devenu fonctionnel qu'en 1912.

### **3.1.3.2 Organisation du service**

Le laboratoire est dirigé par un médecin biologiste qui est secondé par un médecin hygiéniste et une pharmacienne. Le reste du personnel est composé d'assistants médicaux, de techniciens supérieurs, techniciens de santé, de chimistes, de secrétaire médicale, d'adjoint de secrétariat et de manœuvres.

Le laboratoire fonctionne tous les jours ouvrables et fériés, les horaires sont ceux établis par la fonction publique. Cependant il y a toujours un technicien pour assurer la garde. Le médecin biologiste dirige le laboratoire et supervise les travaux qui y sont effectués et, au besoin, il peut demander à refaire une analyse qui lui paraît douteuse. C'est lui qui décide de l'application de telle technique, soit pour des raisons de fiabilité soit pour des raisons de rentabilité.

Le Major du service qui a un rôle de surveillance au niveau des différentes sections, à part ses prestations journalières, sert d'intermédiaire entre le chef de service et les techniciens.

Au niveau de toutes les sections il y a un responsable reconnu par le chef de service. En fonction des sections qui existent, le laboratoire de biologie effectue les examens biologiques suivants :

#### - Parasitologie

- Examens coprologiques
- Recherche des parasites urinaires
- Gouttes épaisses

#### - Hématologie

- Hémogramme et vitesse de sédimentation (VS)
- Coagulation : TP, TCA ;
- Electrophorèse de l'hémoglobine

#### - Séro-immunologie

- Sérodiagnostic de Widal
- ASLO
- Sérologie de la toxoplasmose
- Sérologie HIV

- Ag HBs
- RPR
- Bactériologie
  - Examen cytobactériologique des urines
  - Coproculture
  - Examen cytobactériologique LCR
  - Examen cytobactériologique des liquides d'épanchement (ascite, pleurésie, liquide articulaire)
    - Hémoculture
    - Pus

### **3.1.4 Présentation du service de l'urologie**

Le service d'urologie est situé vers l'est de l'hôpital à côté du service de cardiologie A.

#### **3.1.4.1 Organisation du service**

Le service d'urologie reçoit très généralement des malades de plus 60 ans atteints d'adénome de la prostate, d'hydrocèle, de rétrécissement urétral, de tumeur de la vessie.....

Le bâtiment est composé de :

- Salles de soins
- Bureau
- Toilettes
- Magasins
- Salles d'hospitalisations réparties comme suit :
  - 5 salles d'un lit
  - 5 Salles de 6 lits

Il y a au total 35 lits pour 10 salles d'hospitalisations

### **3.1.4.2 Organisation et fonctionnement du service**

Le personnel du service d'urologie est composé de :

- Un professeur d'urologie
- Deux urologues
- Trois infirmiers
- Trois garçons de salles (G.S)

**Le service encadre des internes, des stagiaires. Le lavement gastrique est effectué chez tous les malades programmés pour l'intervention de la veille par les infirmiers de garde.**

### **3.1.5 Présentation du service de chirurgie A**

#### **3.1.5.1 Organisation structurelle du service**

Le service de chirurgie A est une composante du département de chirurgie et spécialité chirurgicale. Ce bâtiment est composé de :

- Salles de soins
- Bureaux
- Salles d'hospitalisations réparties par catégories
  - 1<sup>er</sup> catégories 3 salles pour 5 lits
  - 2<sup>e</sup> catégories 4 salles pour 16 lits
  - 3<sup>e</sup> catégories 3 salles pour 18 lits
- Toilettes

#### **3.1.5.2 Organisation et fonctionnement du service**

Le personnel du service est composé de

- 2 professeurs
- 3 Assistants
- Aides-soignants
- 2 GS

Ils sont aidés par des stagiaires, des bénévoles et des internes.



### **3.1.5.3 Les activités menées dans le service**

- ✓ Préparation du malade en vue d'une intervention chirurgicale (bilan préopératoire, correction de certaines affections, lavement gastrique )
- ✓ Les activités préventives (informations, communication et éducation pour la santé des malades et leurs accompagnateurs sur l'hygiène, les maladies et leurs transmissions)

### **3.1.6 Présentation du service de chirurgie B**

#### **3.1.6.1 Organisation structurelle du service**

Le service de chirurgie B est une composante du département de chirurgie et spécialités chirurgicale et reçoit des patients qui souffrent de diverses pathologies chirurgicales.

Le bâtiment est composé de :

- Salles de soins
- Bureaux
- Salles d'hospitalisations réparties comme suit :
  - 1<sup>ière</sup> catégorie : 6 salles de 2 lits
  - 2<sup>ème</sup> catégorie : 3 salles de 4 lits
  - 3<sup>ème</sup> catégorie : 2 salles de 7 lits
- Toilettes

#### **3.1.6.2 Organisation et fonctionnement du service**

Le personnel du service est composé :

- 3 Professeurs
- 2 Assistants-chefs de clinique
- 2 Techniciens supérieurs
- 3 Techniciens
- 3 Agents techniques

- 7 G.S

Ils sont aidés par des internes, des bénévoles et des stagiaires.

- Activités menées dans le service :
  - Préparation du malade en vue d'une intervention chirurgicale (bilan préopératoire, correction de certaines affections, **païement** gastrique)
- ✓ Les Activités préventives (information, communication et éducation pour la santé des malades et leurs accompagnateurs sur l'hygiène, les maladies et leurs transmissions)
- ✓ Soins postopératoires

### **3.2 Type d'étude**

Il s'agit d'une étude prospective

### **3.3 Période d'étude**

Notre étude a été menée de février à juin 2005.

### **3.4 Echantillon**

Les prélèvements sont réalisés chez des malades hospitalisés la veille de l'intervention chirurgicale.

#### **3.4.1 Critères d'inclusion**

Ont été inclus dans l'étude, tous les malades des services d'urologie, chirurgie A et B âgés de 16 à 80 ans, n'ayant pas dépassé 15 h d'hospitalisation.

#### **3.4.2 Critères de non inclusion**

Ont été éliminés tous les hospitalisés qui n'ont pas répondu aux critères d'inclusion.

### **3.4.3 Souches bactériennes**

Notre étude a porté sur 448 souches de *S. aureus* isolés à partir des prélèvements nasaux.

### **3.4.4 Identification**

Nos souches de *S. aureus* ont été identifiées par un examen direct, l'aspect des colonies après ensemencement sur milieu de Chapman pendant 24 à 48 h, la présence d'un pigment jaune d'or, la recherche d'une coagulase (libre) par les tests d'agglutinations (Slidex Staph plus) et le sérum du lapin.

#### **3.4.4.1 Isolement des souches**

Tous les prélèvements ont été ensemencés sur gélose de Chapman.

#### **3.4.4.2 Aspect des colonies**

Sur gélose de Chapman *S. aureus* donne des colonies bombées, rondes, opaques, lisses, jaune d'or.

Après incubation de 24 – 48 h à 37 °C, repérer les colonies suspectes, s'assurer dans un premier temps qu'il s'agit bien d'un *S. aureus* par l'aspect (colonies jaune doré). Si les colonies sont très petites. Il est possible d'effectuer la réaction après 48 h à 37 °C de pousse.

Ensuite on procède aux tests d'agglutination :

#### **3.4.4.3 Epreuve à la coagulase**

##### **3.4.4.3.1 Intérêt clinique**

Le plasma de lapin lyophilisé est utilisé pour la détection de la coagulase libre produite par *S. aureus*.

#### **3.4.4.3.2 Principe**

La production de coagulase libre par *S. aureus* provoque une coagulation du plasma qui se traduit par la formation d'un culot de coagulation.

#### **3.4.4.3.3 Mode opératoire**

- Prélever exactement 10 ml de solvant à l'aide d'une pipette stérile.
- Additionner stérilement ces 10 ml de solvant directement dans le flacon de plasma de lapin lyophilisé.
- Agiter légèrement pour favoriser la dissolution en évitant la formation de mousse
- A partir d'une culture de la souche à étudier, réaliser une subculture en bouillon Staphylocoagulase ou en bouillon nutritif ordinaire. Incuber la culture 18 h à 37 °C.
  - Mélanger dans un tube à hémolyse 0,5 ml de la culture
  - Incuber le mélange à 37 °C pendant 24 h.

Le test positif montre une coagulation du plasma en un temps variant d'une demi-heure à 24 h. La prise en masse du plasma est généralement totale au point que le tube peut être retourné. Un caillot moins compact visible avant la 24<sup>ième</sup> heure doit être considéré comme positif.

#### **3.4.4.3.4 Limites d'utilisation**

Le milieu doit être observé toutes les heures pendant les 4 premières heures. En effet certaines souches de *S. aureus* produisent de la fibrinolysine qui lyse les zones de coagulation . Au bout de 24 heures cette réaction peut entraîner une fausse réaction négative.

### **3.4.4.4 Le test SLIDEX STAPH PLUS**

#### **3.4.4.4.1 Principe**

Le réactif Slidex Staph Plus comprend des particules de latex bleu sensibilisées avec du fibrinogène humain et des anticorps monoclonaux.

- du facteur d'affinité pour le fibrinogène (clumping factor )
- de la protéine A par le fragment Fc des IgG de souris.
- d'un antigène de groupe lié aux structures périphériques spécifiques de *S. aureus*.

En présence de colonie de *S. aureus* on pourra observer une agglutination visible à l'œil nu.

#### **3.4.4.4.2 Mode opératoire**

- Laisser les réactifs à température ambiante (18-25 °C) avant utilisation.

- Bien remettre en suspension les réactifs latex. Chasser les bulles retenues dans les compte-gouttes.

- Sur une carte jetable choisir deux cercles adjacents et les identifier.

- Dans l'un des cercles , déposer 1 goutte de R1 (latex anti-*S. aureus*) dans le deuxième, 1 goutte de R2 (latex contrôle négatif) veiller à tenir les flacon compte-gouttes verticalement lors de la distribution des gouttes.

- En utilisant des bâtonnets jetables différents (ou des oeses),ajouter les colonies suspectes dans chacun des deux cercles : soit 1 à 2 colonies de taille moyenne issue d'un milieu non sélectif (ex : gélose Columbia au sang), soit 3 à 6 colonies de petite taille issues d'un milieu sélectif (ex : milieu de Chapman).

- Mélanger soigneusement pendant 10 secondes à l'aide de bâtonnets jetables ou d'oeses. Bien étaler sur toute la surface des cercles.

- Donner à la carte un léger mouvement de rotation pendant 20 secondes et lire la réaction sous éclairage normal sans utiliser de loupe. Le résultat positif est indiqué par l'apparition avec le réactif R1 d'une agglutination dans les 30 secondes et par l'absence d'agglutination avec le réactif R2.

Les deux tests sont nécessaires si l'un d'eux montre une réaction négative.

### **3.4.4.5 L'antibiogramme**

#### **3.4.4.5.1 Préparation de l'inoculum**

##### **3.4.4.5.1.1 Le Matériel**

L'antibiogramme a été réalisé sur la gélose de Mueller-Hinton.

L'épaisseur de la gélose doit être strictement de 4 mm répartie uniformément quelle que soit la dimension de la forme de la boîte de Pétri utilisée.

Les boîtes doivent être séchées à l'étuve pendant 30 mn à 37 °C avant leur emploi.

- tube de verre à fond plat d'un diamètre extérieur de 1,7 cm, ces tubes contiennent 10 ml d'eau distillée.
- Piquette pasteur

##### **3.4.4.5.2 Technique**

- Prendre une colonie isolée à l'aide d'une piquette pasteur
- Mettre la colonie dans le tube contenant de l'eau distillée
- Agiter

##### **3.4.4.5.2.1 Ensemencement par inondation**

Quelques ml de l'inoculum sont déversés de façon à recouvrir entièrement la surface de la gélose.

Des mouvements de rotation dans les deux axes inclinés par la main permettent de recouvrement. L'aspiration du liquide se fait en deux

temps après inclinaison de la boîte ; une première immersion puis une seconde fois quelques mn plus tard afin d'éliminer tout résidu de l'inoculum. Cette aspiration est réalisée à la piquette pasteur. Les boîtes ainsiensemencées sont mises à l'étuve pour séchage à 37° C pendant 15mn.

#### **3.4.4.5.2.2 Dépôt des disques :**

Nous avons distribué les disques à l'aide d'un distributeur de disques. Ces différents antibiotiques que nous avons testés :

✓ Les  $\beta$ -lactamines

- Pénicilline G (6  $\mu$ g – 10 UI)
- Amoxicilline + acide clavulanique (20  $\mu$ g + 10  $\mu$ g)
- Oxacilline (5  $\mu$ g)
- Cefoxitine (30  $\mu$ g)

✓ Les Aminosides

- Gentamicine (10 UI)
- Kanamycine (30 UI)
- Tobramycine (10  $\mu$ g)
- Néomycine (30 UI)
- Amikacine (30  $\mu$ g)

✓ Les Macrolides – Lincosamides - Streptogramines

- Erythromycine (15 UI)
- Lincomycine (15  $\mu$ g)
- Pristinamycine (15  $\mu$ g)

✓ Fluoroquinolone

- Ofloxacin (5  $\mu$ g)

✓ Les Tétracyclines

- Tétracycline (30 UI)

✓ Les Sulfamides – Triméthoprime

- Cotrimoxazole = Triméthoprime (1,25  $\mu$ g) + Sulfaméthoxazole (23,75  $\mu$ g)

- Triméthopriane (5 µg)
- ✓ Autres antibiotiques
  - Vancomycine (30 µg)

#### **3.4.4.5.2.3 Prédifusion et l'incubation**

Nous avons observé une prédifusion des antibiotiques 30 mn à la température ambiante avant de porter les boîtes à l'étude à 30 °C pendant 24 h, couvercles en bas (position inversée).

#### **3.4.4.5.3 Lecture et interprétation des résultats de l'antibiogramme**

La lecture et l'interprétation des résultats de l'antibiogramme a été faite conformément aux recommandations du comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.

Le diamètre des zones d'inhibition a été mesuré au pied à coulisse.

Les souches de *S. aureus* dont le diamètre de la zone d'inhibition est inférieur ou égal à 18 mm ont été considérées comme résistantes à la méticilline.

### **3.5. La technique de la P C R**

#### **3.5.1 Principe**

La technique de la PCR permet d'obtenir rapidement une quantité importante et exploitable d'un fragment précis d'ADN. Il s'agit de chercher à repérer un gène particulier dans un génome entier qui en contient jusqu'à des centaines de milliers. Elle permet de réaliser cet exploit en multipliant spécifiquement le segment d'ADN d'intérêt. Il symbolise un fragment d'ADN noyé dans l'immensité de tout un génome. Elle permet d'obtenir, à partir d'un échantillon complexe et peu abondant d'importantes quantités d'un fragment d'ADN spécifique et de longueur définie.

L'ordre de grandeur est celui du million de copies en quelques heures.



Le principe et les conditions qui en découlent sont très simples. Il s'agit de réaliser une succession de réactions de réplication d'une matrice double brin d'ADN, chaque réaction met en œuvre deux amorces oligonucléotidiques dont les extrémités 3' pointent l'un vers l'autre. Les amorces ou primers définissent alors en la bornant, la séquence à amplifier. L'astuce consiste à utiliser les produits de chaque étape de synthèse comme matières pour les étapes suivantes au lieu de les séparer afin de ne réutiliser que la matrice originale.

Il s'agit donc d'obtenir des allèles par comparaison des souches. Les profils alléliques des souches de *S. aureus* sont obtenus par séquence interne des 7 gènes dits de ménages qui sont :

- Arc ( carbonate kinase )
- Arc ( shikimate déshydrogénase )
- Glp ( glycérol kinase )
- Gonk ( granylate kinase )
- Pta ( phosphate acétyltransférase )
- Tpi ( triosephosphate isomérase )
- Yqi ( acétyle coenzyme A acétyltransférase )

Les séquences doivent être obtenues avec 100 % de précision car la moindre erreur va donner un nouvel allèle ; donc les séquences doivent être bien tenues c'est-à-dire correspondre exactement à l'allèle.

Cette technique a été développée par Mark Enrigh de l'université de Bath au laboratoire du Pr Brian Spratt à Londres en collaboration avec le laboratoire des Drs Nick Day et S. John Radcliffe à Oxford.

### **3.5.2 Réalisation pratique**

L'extraction de l'ADN a été faite par la méthode des billes. Les souches de *S. aureus* sont ensemencées sur la gélose trypticase soja à 37 °C pendant 24 h. Au bout de ce temps il faut aller dans la salle d'extraction

pour prendre des petits tubes d'ependorf, mettre 200 ml d'eau distillée stérile (eau de PCR) et 30 µl de bille plus 2 ou 3 colonies de *S. aureus* qu'il faut écraser sur le côté avant de le mélanger avec l'eau et les billes. Vortexer pendant 5 min. Chauffer pendant 5 minutes à 90 °C dans l'incubateur. Faire un choc thermique c'est-à-dire rapporter les tubes eppendorf à -20°C pendant 2 min.

Ensuite il faut centrifuger pendant une minute et prendre le surnageant sans les billes dans un autre tube.

Pour faire la PCR il faut aller dans la salle propre, blouse et masque plus gants. Faire le mixe suivant le protocole ci-dessous.

Après le protocole d'amplification dans le thermocycleur il faut vérifier la présence d'ADN par l'apparition de bande en faisant migrer le mixe sur du gel d'agarose par la méthode d'électrophorèse.

Une fois la présence de bande confirmée une première purification du produit de la PCR est réalisée, en mettant les produits dans un puits de plaque de MANU 300 qu'il faut porter sous pression de 15 pendant 10 min. Au bout des 10 mn il faut ajouter 50 µl d'eau de PCR dans le puits qu'il faut vortexer très faiblement pendant 10 mn aussi, c'est après qu'il faut récupérer ce produit dans un autre tube eppendorf. Avec ce produit purifié il faut faire une deuxième migration sur gel d'agarose à 2 % pendant 30 min pour voir si les bandes existent toujours. Une fois la présence de bande confirmée on peut alors faire la réaction de séquence en faisant un mix avec les amorces up à part et les DOWN à part.

	P1		P1
Amorce up	1 µl	Amorce Down	1 µl
Tampon	2 µl	Tampon	2 µl
Big dye	2 µl	Big dye	2 µl
Eau qsp	10 µl	Eau	10 µl

Une fois le mix fait il faut répartir 15  $\mu$ l de chaque mix (amorces up et Dn) dans les différents tubes correspondants puis ajouter l'ADN (5  $\mu$ l) dans chaque vortexer pour bien mélanger puis ajouter au thermocycleur déjà programmé.

Au bout des différents cycles il faut effectuer une deuxième purification avec du cefadex à l'aide d'une plaque MANU 45 (couverte de poudre de cefadex) et ajouter 300  $\mu$ l d'eau de PCR

Laisser reposer et gonfler pendant 3 h. Centrifuger pour enlever l'eau à 2700 t/min pendant 5 min puis déposer le produit de séquence dans chaque puits correspondant qu'il faut aussi centrifuger à 2700 t/min pendant 5min pour récupérer le produit. Une fois le produit de la séquence récupéré on ajoute 10  $\mu$ l d'eau de PCR. Bien recouvrir avec un film pour l'amener au séquenceur.

### **3.6 Aspect éthique**

Le prélèvement nasal a été effectué après le consentement éclairé des malades.

### **3.7 Analyse statistique des données**

La saisie et l'exploitation informatique des données ont été faites à l'aide du logiciel Epi Info. Le test de  $\chi^2$  a été utilisé pour la comparaison de nos proportions.

## 4 Résultats

### 4.1 Données socio-démographiques

#### 4.1.1 Répartition des malades en fonction de sexe

Le sexe ratio a été de 1,5 en fonction des hommes

**Tableau I I : Distribution de 448 malades en fonction de sexe**

Sexe	Effectif	Fréquence
Masculin	271	60,5 %
Féminin	177	39,5 %
Total	448	100 %

#### 4.1.2 Repartition des malades en fonction de l'âge

**Tableau I I I : Distribution de 448 malades en fonction de l'âge**

Ages	Effectif	Fréquence
15- 24 ans	45	10 %
25- 34 ans	75	16,7 %
35- 44 ans	64	14,3 %
45- 54 ans	65	14,5 %
55- 64 ans	72	16,1 %
65- 80 ans	126	28,1 %
Non précisé	1	0,2 %
Total	448	100 %

### 4.1.3 Répartition des malades en fonction du domicile

Nos malades proviennent pour la plupart de Bamako et des villages.

**Tableau IV : Distribution de 448 malades en fonction du lieu de provenance**

<b>Lieu</b>	<b>Effectif</b>	<b>Fréquence</b>
Bamako	153	34 %
Autres grandes villes	89	20 %
Villages	189	42 %
Autres pays	17	4 %
Total	448	100 %

## 4.2 Données cliniques

### 4.2.1 Répartition des malades en fonction du type d'admission et de l'origine

Le type d'admission et l'origine de nos malades sont indiqués aux tableaux Va et Vb respectivement.

**Tableau Va : Distribution de 448 malades en fonction du type d'admission**

<b>Type d'admission</b>	<b>Effectif</b>	<b>Fréquence</b>
Admission directe	425	95 %
Transfert	23	5 %
Total	448	100 %

Tableau Vb : Distribution de 448 malades en fonction de l'origine

	<b>Effectifs</b>	<b>Fréquence</b>
Urologie	255	57 %
Chirurgie A	101	22,5 %
Chirurgie	92	20,5 %
Total	448	100 %

#### 4.2.2 Répartition des malades en fonction des hospitalisations antérieures

Tableau VI : Distribution de 448 malades en fonction des hospitalisations antérieures

	<b>Effectifs</b>	<b>Fréquence</b>
Aucune	394	88 %
> 1 an	54	12 %
< 1 an	0	0 %
Total	448	100 %

#### 4.2.3 Répartition des malades en fonction du motif d'hospitalisation

Les principaux motifs d'hospitalisation ont été l'adénome de la prostate, le goitre, les tumeurs, les douleurs abdominales, les fistules, les lithiases, les hernies inguinales, les appendicites, le rétrécissement urétral, les kystes et la sténose tubaire (tableau VII).

Parmi les tumeurs, il y a eu les tumeurs de la vessie (n = 20), les tumeurs du sein (n = 12) et les tumeurs gastriques (n = 3).

Sur 19 fistules, il y a eu la fistule vésicale (n = 8), la fistule vésico-vaginale (n = 7), la fistule anale (n = 3), la fistule vaginale (n = 1).

Il y a eu une prédominance de la lithiase des voies urinaires (n = 29) par opposition à la lithiase des voies biliaires (n = 2).

Parmi les kystes, il y a eu le kyste de l'ovaire (n = 9), le kyste du cordon (n = 4) et le kyste du pancréas (n = 2).

**Tableau VII : Distribution de 448 malades en fonction du motif d'hospitalisation**

<b>Motif d'hospitalisation</b>	<b>Effectif</b>	<b>Fréquence</b>
Adénome de la prostate	136	30,4 %
Goitre	43	9,6 %
Tumeurs (sein, vessie, estomac)	35	7,8 %
Douleurs abdominales	35	7,8 %
Fistules (anale, vaginale, vésicale)	19	4,2 %
Lithiases (voies biliaires, voies urinaires)	31	6,9 %
Hernie inguinale	18	4 %
Appendicites	17	3,8 %
Kystes (ovaire, pancréas, cordon)	15	3,4 %
Sténose tubaire	13	2,9 %
Rétrécissement urétral	18	4 %
Fibrome utérin	7	1,6 %
Eventration	6	1,3 %
Hydronéphrose	6	1,3 %

Cystocèle	5	1,1 %
Hémorroïdes	5	1,1 %
Lipome	5	1,1 %
Rétablissement de continuité	4	0,9 %
Contracture du col	4	0,9 %
Hydrocèle	3	0,7 %
Prolapsus utérin	3	0,7 %
Réimplantation uréthro-vésicale	3	0,7 %
Cœlioscopie	2	0,45 %
Salpingite	2	0,45 %
Abcès (loge rénale, articulaire)	2	0,45 %
Autres	11	2,45 %
Total	448	100 %

#### 4.2.4 Répartition des malades en fonction de l'indice de Mac CABE

L'état de gravité des maladies est rapporté au tableau VIII.

**Tableau VIII : Distribution de 448 malades en fonction de l'indice de Mac CABE**

<b>Indice de Mac CABE</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Fréquences</b>
Rien	390	87 %
Moins grave	51	11,4 %
Inconnus	7	1,6 %
Total	448	100 %



### 4.3 Prévalence du portage nasal de *Staphylococcus aureus*

#### 4.3.1 Prévalence globale

**Tableau IX : Distribution de 448 malades en fonction du portage nasal de *Staphylococcus aureus***

	Effectif	Fréquence
Portage positif	89	20 %
Portage négatif	359	80 %
Total	448	100 %

#### 4.3.2 Prévalence du portage nasal de *Staphylococcus aureus* en fonction du domicile des malades

La prévalence du portage nasal de *S. aureus* a été indépendante du domicile des malades (tableau X).

**Tableau X : Distribution de 448 malades en fonction du portage nasal de *Staphylococcus aureus* et du domicile**

	Bamako	Autres villes	Villages	Autres pays	Total
Portage positif	39 (25,7 %)	18 (20 %)	31 (16,4 %)	1 (5,9 %)	89 (20 %)
Portage négatif	113 (74,3 %)	72 (80 %)	158 (83,6 %)	16 (94,1 %)	359 (80 %)
Total	152 (100 %)	90 (100 %)	189 (100 %)	17 (100 %)	448 (80 %)

$$\chi^2 = 6,72 ; \text{d.d.l.} = 3 ; p = 0,0815$$

### 4.3.3 Prévalence du portage nasal de *Staphylococcus aureus* en fonction du sexe

La prévalence du portage nasal de *S. aureus* a été plus élevée chez les femmes que chez les hommes : la différence est significative (tableau XI).

**Tableau XI : Distribution de 448 malades en fonction portage nasal de *Staphylococcus aureus* et du sexe**

	<b>Portage positif</b>	<b>Portage négatif</b>	<b>Total</b>
Masculin	43 (15,9 %)	228 (84,1 %)	271 (100 %)
Féminin	46 (26 %)	131 (74 %)	177 (100 %)
Total	89 (20 %)	359 (80 %)	448 (100 %)

$$\chi^2 = 6,89 ; \text{d.d.l.} = 1 ; p = 0,0086671$$

### 4.3.4 Prévalence du portage nasal de *Staphylococcus aureus* en fonction de l'âge

La prévalence du portage nasal a été plus élevée chez les malades âgés de 15 à 24 ans par rapport aux autres (17,6 %) : la différence est significative (tableau XII).

**Tableau XII : Distribution de 448 malades en fonction du portage nasal de *S. aureus***

	<b>Portage positif</b>	<b>Portage négatif</b>	<b>Total</b>
15 – 24 ans	18 (40 %)	27 (60 %)	45 (100 %)
25 – 34 ans	22 (29 %)	53 (71 %)	75 (100 %)
35 – 44 ans	11 (17 %)	53 (83 %)	64 (100 %)
45 – 54 ans	14 (21,5 %)	51 78,5 %)	65 (100 %)
55 – 64 ans	7 (10 %)	65 (80 %)	72 (100 %)
65 – 80 ans	17 (13,5 %)	109 (86,5 %)	126 (100 %)
Non précisé	0	1	1
Total	89 (20 %)	359 (80 %)	448 (100 %)

$\chi^2 = 12,74$  ; d.d.l. = 1 ; p = 0, 0003582

#### **4.4 Sensibilité aux antibiotiques**

Nous rapportons les résultats de l'antibiogramme de 102 souches de *S. aureus* isolées par écouvillonnage nasal chez 600 malades.

Nous n'avons pu envoyer que 448 dossiers sur 600 au laboratoire de Bactériologie du CHU Bichat-Claude Bernard (service de Mr le Professeur Antoine ANDREMONT).

##### **4.4.1 Sensibilité des souches de *Staphylococcus aureus* aux $\beta$ -lactamines**

L'examen du tableau XIII suggère les remarques suivantes :

- La sensibilité à la pénicilline G a été rare ;
- La sensibilité à l'association amoxicilline + acide clavulanique a été fréquente. Le diamètre moyen des zones d'inhibition a été de  $25 \pm 4$  mm, les extrêmes ont été de 21 et 40 mm ;
- La sensibilité à l'oxacilline et à la céfoxitine a été quasi constante. Le diamètre moyen a été de  $28 \pm 3$  mm pour l'oxacilline et  $29 \pm 2$  mm pour la céfoxitine : les extrêmes ont été de 23 et 40 mm pour l'oxacilline et 22 et 35 mm pour la céfoxitine.

**Tableau XIII : Distribution de 102 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité aux  $\beta$ -lactamines**

	<b>Sensible</b>	<b>Intermédiaire</b>	<b>Résistant</b>	<b>Total</b>
Pénicilline G	2 (2 %)	92 (90 %)	8 (8 %)	102 (100 %)
Amoxicilline + a. clavulanique	74 (72,5 %)	28 (27,5 %)	0 (0 %)	102 (100 %)
Oxacilline	98 (96 %)	1 (1 %)	3 (3 %)	102 (100 %)
Céfoxitine	99 (97 %)	0 (0 %)	3 (3 %)	102 (100 %)

#### **4.4.2 Sensibilité des souches de *Staphylococcus aureus* aux aminosides (tableau XIV)**

La sensibilité aux aminosides de nos souches a été quasi constante (tableau XIV).

Le diamètre moyen des zones d'inhibition a été de  $23 \pm 2$  mm pour la gentamicine, la kanamycine et la tobramycine,  $21 \pm 3$  mm pour la néomycine et  $22 \pm 5$  mm pour l'amikacine. Les extrêmes ont été de 21 et 30 mm pour la gentamicine, 19 et 32 mm pour la kanamycine, 19 et 31 mm pour la tobramycine, 18 et 28 mm pour la néomycine, 19 et 29 mm pour l'amikacine.

Le phénotype KTG a été le seul phénotype de résistance que nous avons identifié.

**Tableau XIV : Distribution de 102 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité aux aminosides**

	<b>Sensible</b>	<b>Intermédiaire</b>	<b>Résistant</b>	<b>Total</b>
Gentamicine	100 (98 %)	0 (0 %)	2 (2 %)	102 (100 %)
Kanamycine	100 (98 %)	0 (0 %)	2 (2 %)	102 (100 %)
Tobramycine	100 (98 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	102 (100 %)
Néomycine	100 (98 %)	0 (0 %)	2 (2 %)	102 (100 %)
Amikacine	100 (98 %)	0 (0 %)	2 (2 %)	102 (100 %)

#### **4.4.3 Sensibilité des souches de *Staphylococcus aureus* aux macrolides, lincosamides et streptogramines**

A l'examen du tableau XV on peut faire les constatations suivantes :

- La sensibilité de nos souches à l'érythromycine et à la lincomycine a été quasi constante. Le diamètre moyen des zones d'inhibition a été de  $28 \pm 2$  pour l'érythromycine et  $29 \pm 3$  pour la lincomycine. Les extrêmes ont été 23 et 36 mm pour l'érythromycine, 25 et 38 mm pour la lincomycine ;

- La sensibilité de nos souches à la pristinamycine a été constante. Le diamètre moyen des zones d'inhibition a été de  $31 \pm 3$  mm, les extrêmes étant 25 et 40 mm ;
- Le phénotype  $MLS_B$  inductible a été le principal phénotype de résistance aux macrolides, licosamides et streptogramines.

**Tableau XV : Distribution de 102 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité à l'érythromycine, à la lincomycine et à la pristinamycine**

	<b>Sensible</b>	<b>Intermédiaire</b>	<b>Résistant</b>	<b>Total</b>
Erythromycine	96 (94 %)	1 (1 %)	5 (5 %)	102 (100 %)
Lincomycine	101 (99 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	102 (100 %)
Pristinamycine	102 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	102 (100 %)

#### **4.4.4 Sensibilité des souches de *Staphylococcus aureus* à l'ofloxacine**

L'activité de l'ofloxacine sur nos souches a été quasi constante (tableau XVI). Le diamètre moyen des zones d'inhibition a été de  $29 \pm 2$  mm, les extrêmes étant 22 et 37 mm.

**Tableau XVI : Distribution de 102 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité à l'ofloxacine**

	<b>Effectif</b>	<b>Fréquence</b>
Sensible	101	99 %
Intermédiaire	0	0 %
Résistant	1	1 %
Total	102	100 %

#### **4.4.5 Sensibilité des souches de *Staphylococcus aureus* à la tétracycline**

La tétracycline a été peu active sur nos souches (tableau XVII). Le diamètre moyen des zones d'inhibition a été de  $32 \pm 3$  mm, les extrêmes étant 24 et 40 mm.

**Tableau XVII : Distribution de 102 souches de *Staphylococcus aureus* en fonction de la sensibilité à la tétracycline**

	<b>Effectif</b>	<b>Fréquence</b>
Sensible	30	29 %
Intermédiaire	0	0 %
Résistant	72	71 %
Total	102	100 %

#### **4.4.6 Sensibilité des souches de *Staphylococcus aureus* au cotrimoxazole**

L'activité du cotrimoxazole sur nos souches a été quasi constante (tableau XVIII). Le diamètre moyen des zones d'inhibition a été de  $28 \pm 3$  mm, les extrêmes étant 19 et 36 mm.



**Tableau XVIII : Distribution de 102 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité au cotrimoxazole**

	<b>Effectif</b>	<b>Fréquence</b>
Sensible	100	98 %
Intermédiaire	0	0 %
Résistant	2	2 %
Total	102	100 %

#### **4.4.7 Sensibilité des souches de *Staphylococcus aureus* au triméthoprime**

L'activité du triméthoprime a été quasi constante sur nos souches (tableau XIX). Le diamètre moyen des zones d'inhibition a été de  $24 \pm 3$  mm, les extrêmes étant 18 et 35 mm.

**Tableau XIX : Distribution de 102 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité au triméthoprime**

	<b>Effectif</b>	<b>Fréquence</b>
Sensible	93	91 %
Intermédiaire	0	0 %
Résistant	9	9 %
Total	102	100 %

#### **4.4.8 Sensibilité des souches de *Staphylococcus aureus* à la vancomycine**

L'activité de la vancomycine a été quasi constante sur nos souches (tableau XX). Le diamètre moyen des zones d'inhibition a été de  $19 \pm 2$  mm, les extrêmes étant 17 et 27 mm.

**Tableau XX : Distribution de 102 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité à la vancomycine**

	<b>Effectif</b>	<b>Fréquence</b>
Sensible	97	95 %
Intermédiaire	0	0 %
Résistant	5	5 %
Total	102	100 %

**4.5 Etude phylogénique de nos souches de *Staphylococcus aureus* (tableau XXI et figure 1)**

Parmi les 89 souches de *S. aureus* étudiées, la PCR a été réalisée pour 65. Quatorze séquences types (STs) ont été identifiées.

Les souches ST 15 et ST 152 ont été les plus fréquentes. Deux nouvelles STs ont été identifiées.

**Tableau XX : Distribution de 89 souches de *S. aureus* en fonction des séquences types (ST)**

<b>ST</b>	<b>Effectif</b>	<b>Fréquence</b>
1	2	2 %
5	4	5 %
6	1	1 %
8	6	7 %
15	19	21 %
30	2	2 %
45	1	1 %
88	4	5 %
101	2	2 %
121	1	1 %
152	15	17 %
291	5	6 %
502	1	1 %
Nouvelles ST	2	2 %
non séquencées	24	27 %
Total	89	100 %

## **5. Discussion et commentaire**

Une étude analogue à la nôtre n'a jamais été rapportée en Afrique noire du moins à notre connaissance.

### **5.1 Méthodologie**

L'identification de nos souches a été fondée sur des arguments solides : cocci à Gram positif cultivant sur le milieu de CHAPMAN, fermentation du mannitol, production d'une coagulase, résistance au vibriostatique O/129.

La répartition de nos souches en catégorie sensible, intermédiaire et résistante a été faite conformément aux recommandations du comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.

L'identification des phénotypes de résistance aux antibiotiques a été faite conformément aux données de la littérature (10, 11, 13, 23, 24, 34, 43).

### **5.2 Données socio-démographiques**

Sur 448 malades, 60,5 % sont des hommes et 39,5 % des femmes.

Les malades âgés de 65 à 80 ans sont les plus nombreux (28,1 %).

Nos malades proviennent pour la plupart des villages du Mali (42,2 %) et de Bamako (34,1 %).

### **5.3 Données cliniques**

Nos malades sont pour la plupart directement admis à l'hôpital du Point G à l'exception d'une faible proportion qui provient d'autres structures sanitaires du Mali (tableau Va).

Un malade sur 2 est hospitalisé dans le service d'urologie (tableau Vb).

Nos malades sont à leur première hospitalisation pour la plupart (88 %). Une faible partie a déjà séjourné à l'hôpital il y plus d'un an.

L'adénome de la prostate, le goitre, les tumeurs, les douleurs abdominales, les fistules, les lithiases, les hernies inguinales, les appendicites, le rétrécissement urétral, les kystes et la sténose tubaire ont été les principaux motifs d'hospitalisation (tableau VI).

Les tumeurs de la vessie sont plus fréquentes que les tumeurs gastriques et pancréatiques. Les lithiases des voies urinaires sont aussi plus fréquentes que les lithiases des voies biliaires. Le kyste de l'ovaire semble plus fréquent que le kyste du cordon et le kyste du pancréas.

Le pronostic est bon chez 390 (87 %) malades sur 448.

#### **5.4 Prévalence du portage nasal de *Staphylococcus aureus***

La prévalence du portage nasal de *S. aureus* est de 20 % chez nos malades (tableau IX). WERTHEIM *et al.* rapportent l'importance du portage nasal de *S. aureus*. Dans la population générale ils indiquent la fréquence du portage de *S. aureus* au niveau des différentes parties du corps humain : nez (27 %), pharynx (10-20 %), cou (10 %), peau du thorax (15 %), peau de l'abdomen (15 %), aisselle (8 %), avant-bras (20 %), main (27 %), périnée (22 %), vagin (5 %), cheville (10 %). Chez les porteurs nasaux de *S. aureus* la fréquence est plus élevée au niveau des autres sites : pharynx (25-50 %), peau du thorax (45 %), peau de l'abdomen (40 %), aisselle (19 %), avant-bras (45 %), main (90 %), périnée (60 %), cheville (10 %). Selon ces auteurs, 20 % des sujets sont des porteurs permanents, 30 % des porteurs intermittents et 50 % des non porteurs. Ils ont travaillé sur 5 colonies différentes, ce qui a permis de distribuer les malades en porteurs permanents ou intermittents : un porteur permanent a des souches identiques, un porteur intermittent des souches différents (47). Notre étude n'a pas permis de répartir les malades en porteurs permanents et/ou intermittents puisque nous avons travaillé sur une seule colonie.

La prévalence ne varie pas en fonction du domicile des malades : les différences constatées s'expliquent par un biais d'échantillonnage (tableau X). Le portage nasal de *S. aureus* est plus fréquent chez les femmes que chez les hommes (tableau XI). Selon FLEURETTE le portage est

indépendant du sexe, mais plus fréquent en milieu urbain qu'en milieu rural (22).

La prévalence du portage nasal de *S. aureus* est plus haute chez les malades âgés de 15 à 24 ans par rapport aux autres (tableau XII). Elle est de 27 % dans des populations adultes (47). Notre taux est de 20 %. Elle diminue avec l'âge et le temps (22, 47).

#### **5.4 Sensibilité aux antibiotiques**

La pénicilline G n'est active que sur 2 % de nos souches. Notre fréquence est proche de celles de KOKODE à Cotonou au Bénin (3,8 %) et de TIMBINE à Bamako (4 %). Elle est inférieure à celles de ADAM (11,6 %), de KOUMARE (15 %) et de DOUYON (18 %). Au Niger, NOUHOU rapporte une fréquence de 43 % (35). Les résultats de ces auteurs sont antérieurs aux nôtres : nos souches ont été moins sensibles à la pénicilline G bien qu'elles soient communautaires. La prévalence de nos souches résistantes à la méticilline est de 2 %. Une souche a été classée dans la catégorie intermédiaire pour l'oxacilline ; cette souche est sensible à la céfoxitine : nous avons peut-être considéré à tort une souche sensible à l'oxacilline comme intermédiaire, la détermination de la concentration minimale inhibitrice est précieuse. La recherche du gène *mecA* permet de trancher (34).

L'association amoxicilline + acide clavulanique est souvent active sur nos souches.

L'activité des aminosides sur nos souches est quasi constante. Le phénotype KTG est observé chez 2 % d'entre elles. Les aminosides sont plus actifs sur nos souches que sur celles de ADAM, NOUHOU, MESSAN-ALLASSANE (1, 31, 35). Ces différences s'expliquent par un biais d'échantillonnage puisque la répartition des souches en fonction de l'origine des malades n'a pas été faite avec suffisamment de rigueur : les souches isolées au cours des 24 premières heures d'hospitalisation ont été prises en compte dans les souches hospitalières.

L'activité de l'érythromycine et de la lincomycine est quasi constante alors que celle de la pristinamycine semble constante sur nos souches.

Nos souches ont été plus sensibles aux macrolides, lincosamides et streptogramines que celles de ADAM à Bamako, de MESSAN-ALLASSANE et de NOUHOU à l'hôpital national de Niamey au Niger (1, 31, 35).

Le phénotype  $MLS_B$  inductible est le principal phénotype de résistance à ces molécules.

L'activité de la tétracycline est faible (29 %) : nous nous interrogeons sur les raisons de cette faible activité. Nos souches sont aussi sensibles à la tétracycline que celles de NOUHOU (35). Par contre elles sont moins sensibles à cette molécule que celles de MESSAN-ALLASSANE (31).

La sensibilité de nos souches à l'ofloxacine, au cotrimoxazole et au triméthoprime est quasi constante.

La résistance à la vancomycine est observée chez 5 % de nos souches : nous nous expliquons mal cela puisque cet antibiotique n'est pas introduit en thérapeutique au Mali.

### **5.5 Etude phylogénétique**

Les ST 8, 15 et 30 sont très fréquentes. On les retrouve partout dans le monde (2). Nous les avons trouvées à des fréquences de 6,7 %, 21,3 % et 2,2 % respectivement.

La ST 88 est celle des SARM, mais parmi nos 4 souches ST 88 une seule est SARM.

La ST 152 qui n'a été décrite qu'une seule fois en Suède est largement retrouvée chez nous à la fréquence de 17 % (2).

Deux nouvelles ST ont été trouvées parmi nos souches : elles sont proches des ST1.

## 6 Conclusion

La prévalence du portage nasal de *S. aureus* n'est pas élevée au Mali. Elle est indépendante du domicile des malades. Par contre elle est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Le portage nasal de *S. aureus* plus important chez les malades âgés de 15 à 24 ans que ceux ayant plus de 24 ans.

Nos souches de *S. aureus* sont largement sensibles à l'oxacilline, à la céfoxitine, à l'association amoxicilline + acide clavulanique, aux aminosides, à l'érythromycine, à la lincomycine, à la pristinamycine, à l'ofloxacine, au cotrimoxazole, au triméthoprime et la vancomycine.

On est frappé par une certaine résistance de nos souches à la vancomycine puisque cet antibiotique n'est pas introduit en thérapeutique au Mali. Avant le résultat de l'antibiogramme, la pénicilline G et la tétracycline n'ont pas d'intérêt dans le traitement des infections provoquées par *S. aureus*. La résistance à la méticilline est faible chez les souches communautaires de *S. aureus* au Mali.

L'étude phylogénique de nos souches a montré une prédominance des souches ST15 et ST152. La ST152 n'a été décrite qu'en Suède, alors que la ST15 est répartie dans le monde. Deux nouvelles STs proches de ST1 ont été identifiées. Parmi nos souches ST88, il y a une souche méticillino-sensible et des souches méticillino-résistantes. Ailleurs dans le monde, les souches ST88 sont méticillino-résistantes.



## Résumé

Notre objectif était d'étudier le portage nasal de *Staphylococcus aureus* au Mali.

L'identification des souches a reposé sur la résistance au vibriostatique O/129, la fermentation du mannitol et la présence d'une coagulase. La sensibilité des souches aux antibiotiques a été étudiée par la méthode des disques. L'étude phylogénique a été faite par la PCR. La prévalence du portage nasal de *S. aureus* a été de 20 %. Elle a été indépendante du domicile des malades. Il y a eu une différence significative de la prévalence chez les femmes que chez les hommes (26 % versus 15,9 % ;  $p = 0,0086671$ ), chez les malades âgés de 15 à 24 ans que chez les autres (40 % vs 17,6 % ;  $p = 0,0003582$ ).

Les antibiotiques les plus actifs sur nos souches communautaires de *S. aureus* ont été l'oxacilline (96 %), la céfoxitine (97 %), l'association amoxicilline + acide clavulanique (72,5 %), la gentamicine (98 %), la kanamycine (98 %), la néomycine (98 %), la tobramycine (98 %), l'amikacine (98 %), l'érythromycine (94 %), la lincomycine (99 %), la pristnamycine (100 %), l'ofloxacine (99 %), le cotrimoxazole (98 %), le triméthoprim (91 %) et la vancomycine (95 %).

La prévalence des souches résistantes à la méticilline a été de 3 %.

Les séquences ST15 et ST152 ont été les plus fréquentes. Deux nouvelles STs proches de ST1 ont été identifiées.

Au Mali, il y a une faible résistance à la méticilline chez les souches communautaires de *S. aureus*. Les différentes STs que nous avons décrites, l'ont été dans le monde à l'exception de deux.

Mots-clés : *Staphylococcus aureus*, portage nasal, antibiotique, étude phylogénique, Mali, Afrique intertropicale.

## Références bibliographiques

1. ADAM I. Sensibilité et évolution de la résistance de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques à l'hôpital du Point "G". Thèse Pharm, Bamako, 2001.
2. ARMAND-LEFEVRE L, RUIMY R and ANDREMONT A. Clonal comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from healthy pig farmers, human controls and pigs. Emerg Infect Dis 2005 ; **11** : 711-4.
3. BEMER-MELCHIOR P, DRUGEON HB. Choix de la concentration en NaCl pour optimiser la détection de la résistance à la méticilline chez *Staphylococcus* par la méthode de diffusion en gélose. Pathol Biol 2001 ; **49** : 216-21.
4. FERRON A. Bactériologie médicale à l'usage des étudiants en médecine. La Madeleine : C&R, 1984 ; .
5. BARBE S. Sensibilité de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques au CHR de Toulouse et prescription des antistaphylocciques. Thèse Pharm, Université de Toulouse, 1989 ; n°89 To432063.
- 6. BENGALY L. Etude des infections postopératoires dans le service de chirurgie "B" à l'hôpital du Point "G" Thèse Pharm, Bamako, 1993.**
7. BERGERON MG. Aminosides et polypeptides. In : SCHORDERET M, eds. Pharmacologie (des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques) Paris : Frison Roche, 1989 ; 681-8.

8. BESNIER JM et CHOUTET P. Traitement des infections à staphylocoques méticillino-résistants. *Lettre Infectiol* 1992 ; **7** : 444-8.

9. BESNIER JM, BASTIDES F et CHOUTET F. Thérapeutique des infections à *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline (SAMS). *Méd Mal Infect* 1997 ; **27** (spécial) : 225- 40.

10. BISMUTH R. Cocci à Gram positif et aminoside. In : COURVALIN P, GOLDSTEIN F, PILIPPON A et SIROT J, eds. *L'antibiogramme*. Paris: MPC-Videom, 1985 ; 29- 39.

11. BISMUTH R, JARLIER V , NICOLAS MH et GROSSET J. Etat actuel des phénotypes de résistance aux antibiotiques de *Staphylococcus aureus* In : VACHON F et REGNIER B. *Les infections à staphylocoques méticilline résistants*. Paris : Arnettes , 1984 : 51-66.

12. BRICAIRE F. Sensibilité des staphylocoques aux antibiotiques. *Presse Med* 1989 ; **18** : 74.

13. BUU – HOI A. Cocci à Gram positif et Macrolides – Lincosamides – Streptogramines In : COURVALIN P, GOLDSTEIN F, PHILIPPON A et SIROT J, eds. *L'antibiogramme*. Paris : MPC – Videom, 1985 : 41 – 8.

14. CARON F et HUMBERT G. Aminoglycosides. *Encycl Med Chir. Maladies Infectieuses*, 1993.

15. COURVALIN P and DAVIES J. Plasmid – mediated aminoglycoside phosphotransferase of broad substrate range that phosphorylates amikacin. *Antimicrob Agent Chemother* 1977 ; **11**: 619 –24.

16. COURVALIN PM, SHAW WW and JACOB AE. Plasmid – mediated mechanism of resistance to amino - glycoside – aminocyclitol antibiotic and to chloramphenicol in group D streptococci. *Antimicrob Agent Chemother* 1978 ; **13**; 716 – 25.
17. DIALLO A. Rapport de fin de stage au laboratoire médicale de l'hôpital du Point "G", 2005.
18. DOPFF C, MAY T et CANTON P. Acide fusidique – *Encycl Med Chir, Maladies Infectieuses* 1992.
19. DOUYON AA. Sensibilité de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques à l'hôpital du Point "G". Thèse Pharm, Bamako, 1998.
20. EL KOURI D, POHIER MA, TREWICK, LE GALLOU F, BARON D et POTEL G. Infections à staphylocoques : agents cliniques et bactériologiques. *Encycl Med Chir, Maladies Infectieuses*, 1998.
21. FLANDROIS JP, REVERDY ME, FLEURETTE J *et al.* Diagnostic sérologique des infections à *S. aureus* par dosage des anticorps anti-acide téichoïque AB. *Pathol Biol* 1979 ; **27** : 281-4.
22. FLEURETTE J. Staphylocoques et microcoques. In : LE MINOR L et VERON M, eds. *Bactériologie médicale*. Paris : Flammarion, 1989 ; 773-94.
23. GERBAUD G et GOLDSTEIN F. Triméthoprimé et sulfamides. In : COURVALIN P, GOLDESTEIN F, PHILIPPON A et SIROT J, eds. *L'antibiogramme*. Paris : MPC – Vidéom, 1985 ; 65-71.

24. GUTMANN L et GOLDSTEIN F. Staphylocoques et bêta-lactamines. In : COURVALIN P, GOLDSTEIN F, PHILIPPON A et SIROT J, eds. L'antibiogramme. Paris : MPC – Videom, 1985 ; 23-8.
25. JUPEAU - VESSIERES AM et SCAVIZZI MR. Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Encycl Med Chir, Maladies Infectieuses, 1994.
26. LUCHT F. Tétracyclines .Encycl. Méd. Chir, Maladie Infectieuses, 1993.
27. MAÏGA II, SIDIBE M, MAÏGA A et ROCHEREAU A. Les bactéries isolées par hémoculture à l'hôpital du Point G. Mali Med 2004 ; **19** : 18-23.
28. MAINARDI JL. Association d'antibiotiques pour le traitement des infections à *Staphylococcus aureus*. Med Mal Infect 1997 ; **27** : 217-24.
29. MARCEL M. Répertoire International des substances médicamenteuses et spécialités pharmaceutiques 1990/91, 14<sup>ème</sup> édition. Index Nominum 1990.
30. MAY T et CANTON P. Fosfomycine. Encycl Med Chir, Maladies Infectieuses, 1992.
31. MESSAN-ALLASSANE H. Sensibilité et évolution de la résistance de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques à l'hôpital national de Niamey. Thèse Pharm, Bamako, 2001.
32. MEYNARD JL et FROTTIER J. Lincomycines. Encycl Med Chir, Maladies Infectieuses, 1996.
33. MEYNARD JL et FROTTIER J. Synergistines. Encyl Med Chir, Maladies Infectieuses ,1996.

34. MOUGEOT C, GUILLAUMAT-TAILLIET J, LIBERT JM. *Staphylococcus aureus* : nouvelle détection de la résistance intrinsèque par la méthode de diffusion. Pathol Biol 2001 ; **49** : 199-204.
35. NOUHOU D. *Staphylococcus aureus* aux services de chirurgie viscérale de l'HNN. Thèse Pharm, Bamako, 2004.
36. PARENS X. Traitement des infections à staphylocoques méticillino - résistants. Thèse Pharm, Université Paris XI, 1985 ; n° 270/85.
37. PHILIPPON A. ARLET G et SCHLEMMER. Béta-lactamines (I). Encycl Med Chir, Maladies Infectieuses, 1993.
38. POTEL G. Les infections à staphylocoques. Encyl Méd Chir, Maladies Infectieuses, 1990.
39. RAULT P. Chloramphénicol et ces dérivés. Encyl Méd. Maladies infectieuses, 1976.
40. REGNIER B. Les Bactéries multirésistantes aux antibiotiques en réanimation : contexte épidémiologique et stratégie de maîtrise. Pathol Biol 1996 ; **44** : 113-23.
41. SANSONETTI P. Structures de l'érythromycine et des lincosamines. Modes d'action des antibiotiques, résistance bactérienne. L'antibiothérapie demain 1989.
42. SANSONETTI P. Structures des principales tétracyclines. Modes d'action des antibiotiques, résistance bactérienne. L'antibiothérapie demain 1989.
43. SOUSSY CJ. Quinolones. In : COURVALIN P, GOLDSTEIN F, PHILIPPON A et SIROT J, eds. L'antibiogramme. Paris : MPC-Vidéom, 1985 ; 57-63.

44. SOUSSY CJ et DUVAL J. Etat actuel de la résistance des staphylocoques aux aminosides. *Nouv Press Méd.* 1979 ; **8** : 3413-16.

45. TANKOVIC J, AUBRY-DAMON A et LECLERQ R. Résistance aux antibiotiques autres que les bêta-lactamines chez *Staphylococcus aureus*. *Méd Mal Infect* 1997 ; **27**(spécial) : 207-16.

46. VIGNE S et CARBON C. Pharmacologie des anti-infectieux et antiparasitaires. *Encycl Med Chir, Maladies Infectieuses*, 1995.

47. WERTHEIM HFL, MELLES DC, VOS MC, van LEEUWEN W, van BELKUM A, VERBRUGH HA *et al.* The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 2005 ; **5** : 751-62.

Pour en savoir plus

<http://www.microbe-edu.com/étudiant/staph.html>

<http://anne.decoستر.free.fr/staph.htm>

<http://www.../breve.asp?IDP=1&idb=3999&query=Chirurgie%20endoscopie%20fibroscopi>

<http://www.ibcp.fr/SFBBM/hml/Resumes/P111.html>.

## **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 leurs 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, et 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 les 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 !*