

# Émergence et diffusion de la résistance aux antibiotiques en Afrique de l'Ouest : facteurs favorisants et évaluation de la menace

## *Emergence and spread of antibiotic resistance in West Africa : contributing factors and threat assessment*

Ouedraogo A.S.<sup>1</sup>, Jean Pierre H.<sup>2</sup>, Bañuls A.L.<sup>3</sup>, Ouédraogo R.<sup>1</sup>, Godreuil S.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Service de bactériologie-virologie, CHU de Souro Sanou, Bobo Dioulasso, Burkina Faso

<sup>2</sup> Laboratoire de bactériologie-virologie, CHU de Montpellier, 34295 Montpellier cedex 5, France

<sup>3</sup> Mivegac, UMR IRD 224, CNRS 5290, Université de Montpellier, Montpellier, France

<sup>4</sup> Centre Hospitalier Universitaire Souro Sanou, Burkina Faso

Article accepté le 25/2/2017

**Résumé.** L'émergence et la diffusion de la résistance aux antibiotiques représentent une menace majeure de santé publique aussi bien dans les pays développés (PD) que dans les pays en développement (PED). À l'échelle mondiale, la principale cause de cette émergence de résistance est une consommation non raisonnée des antibiotiques. Dans les pays à ressources limitées comme ceux de l'Afrique de l'Ouest, d'autres facteurs, plus spécifiques, socio-économiques et comportementaux, contribuent à exacerber cette menace. L'objectif de cette revue propose une mise à jour des facteurs communs et spécifiques des PED et particulièrement ceux d'Afrique de l'Ouest, impliqués dans l'amplification de ces phénomènes de résistance aux antibiotiques. Parmi ces éléments : i) certaines pratiques sociétales fréquentes comme l'automédication ; ii) une filière médicale défaillante avec des prescripteurs insuffisamment formés et des outils diagnostiques peu performants ; iii) ou encore, une filière du médicament non contrôlée avec des antibiotiques en vente libre, stockés de manière inadéquate, contrefaits ou/et périmés favorisent l'émergence de la résistance. La menace est particulièrement inquiétante concernant la sécrétion de bêta-lactamase à spectre élargi chez les entérobactéries avec des prévalences variant de 10 à 100 % et de 30 à 50 % respectivement pour la colonisation et les processus infectieux. La même tendance est observée pour la résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries avec des taux de 10 à 30 %, ou encore pour la résistance à la méticilline chez *Staphylococcus aureus* qui est supérieure à 30 %. Au regard de ces résultats inquiétants, un plan de lutte efficace s'impose dans ces régions. Les stratégies d'interventions doivent être intégrées et doivent cibler simultanément les décideurs, les prescripteurs et les utilisateurs.

**Mots clés :** résistance, émergence, facteurs favorisants, Afrique de l'Ouest.

Correspondance : Godreuil S  
<s-godreuil@chu-montpellier.fr>

**Abstract.** The emergence and spread of antibiotic resistance present a major public health issue in both developed (DC) and less developed countries (LDC). Worldwide, its main cause is the uncontrolled and unjustified use of antibiotics. In countries with limited resources, such as West African nations, other features, more specifically socioeconomic and behavioral factors, contribute to exacerbate this problem. The objective of this review is to give an update of the common and specific factors involved in the amplification of antibiotic resistance phenomena in LCD, particularly in West African countries. In particular, some frequent societal behaviors (such as self-medication), inadequate healthcare infrastructure (insufficiently trained prescribers and inadequate diagnostic tools), and an uncontrolled drug sector (antibiotics sold over-the-counter, improperly stored, counterfeit, and/or expired) all strongly promote the emergence of antibiotic resistance. This risk is particularly worrisome for enterobacteriaceae producing extended spectrum beta-lactamases (10 to 100 % of colonizations and 30 to 50 % of infections). A similar trend has been observed for carbapenem resistance in enterobacteriaceae with rates ranging from 10 to 30 % and for methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*, which now exceeds 30 %. These troubling observations call for effective health policies in these regions. These intervention strategies must be integrated and simultaneously target policy makers, prescribers, and users.

**Key words:** resistance, emergence, promoting factors, western Africa.

## Introduction

L'émergence et la diffusion des résistances aux antibiotiques représentent une réelle menace pour la santé publique mondiale. Les données récentes de la bibliographie abondent de descriptions de bactéries multirésistantes voire toto-résistantes aux antibiotiques dont le nombre ne cesse de croître aussi bien dans les pays industrialisés que dans les pays en développement [1]. La situation est alarmante dans les pays à ressources limitées où les maladies infectieuses, la pauvreté et la malnutrition sont endémiques. L'émergence des résistances aux antibiotiques est un processus complexe impliquant souvent les facteurs de l'hôte, des facteurs environnementaux et du pathogène [2].

Dans les pays d'Afrique de l'Ouest, l'endémicité des infections respiratoires, des méningites bactériennes, des diarrhées et des autres maladies infectieuses ont augmenté la consommation d'antibiotiques tant dans le cadre des traitements symptomatiques que de la prophylaxie [3]. De plus, les lacunes dans le domaine de la santé notamment en termes de ressources humaines et/ou de capacité diagnostique conjuguées à un accès non réglementé aux antibiotiques contribuent au développement de la résistance bactérienne [3-5]. Dans ce contexte d'escalade de la résistance aux antibiotiques, il ne faut pas oublier le problème qu'engendre également leur utilisation dans la filière animale [6].

Malgré l'importance du problème et de ses conséquences sanitaires et économiques, rares sont les pays d'Afrique de l'ouest qui disposent de programme national de surveillance et de lutte contre la résistance comme le recommande l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [7]. Par ailleurs, le niveau de la recherche sur la résistance aux antibiotiques dans ces pays reste encore trop faible. De rares données évaluent l'impact de différents facteurs sur le niveau de résistance antimicrobienne observé à l'heure actuelle [3, 5, 8] dans les pays en développement (PED) et en particulier en Afrique de l'Ouest. L'objectif de cette revue est de mettre en exergue les facteurs majeurs impliqués dans l'émergence, l'amplification et la diffusion de la résistance aux antibiotiques et aussi de décrire l'ampleur de la menace à travers une analyse de données récentes issues de différents pays à ressources limitées en particulier ceux d'Afrique de l'Ouest. Nous nous sommes focalisés sur quelques résistances majeures et émergentes qui représentent un défi quotidien, à savoir la résistance par sécrétion de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE), la résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries et la résistance à la méticilline chez *Staphylococcus aureus*.

## Le sous-développement, un facteur d'émergence et de diffusion de la résistance

Bien que l'apparition de la résistance à un antibiotique soit un phénomène biologique naturel, un bon nombre de facteurs liés au sous-développement contribuent non seulement à amplifier le processus mais aussi à la diffusion de cette résistance [8]. Ces facteurs peuvent être liés à des déficiences dans le système médical (personnels, infrastructures), à l'usage inapproprié des antibiotiques, aux conditions socio-économiques, à l'antibiothérapie dans la filière animale. Nous verrons ci-dessous, quelques-uns de ces points.

## Les conditions socio-économiques défavorables

Le facteur le plus important favorisant l'émergence de la résistance dans les pays en développement est la pauvreté [3-8]. En effet, les conditions économiques défavorables associent la malnutrition, l'inaccessibilité à l'eau potable et aux bonnes conditions d'hygiène ; ce qui augmente chez ces populations le risque d'acquérir des infections et le risque de transmission des bactéries résistantes. En outre, le manque d'informations, l'inaccessibilité aux outils diagnostiques et aux soins de santé appropriés ne favorisent pas une bonne prise en charge de ces infections. Par ailleurs, la pauvreté ne permet pas à une majorité de cette population d'avoir accès à des traitements antibiotiques de qualité. Une étude ougandaise a montré que la pauvreté était responsable des arrêts prématurés de traitements chez certains patients ou au partage d'une dose unique de traitement par une famille entière [8].

## Le manque de ressources humaines qualifiées

En Afrique de l'Ouest comme dans la plupart des pays à ressources limitées, les services de santé ne possèdent pas suffisamment de personnels formés dans le domaine de l'inféctiologie, de la microbiologie ou de l'épidémiologie capables de poser un diagnostic et de proposer un traitement antibiotique adapté aux infections bactériennes [9]. De ce fait, de nombreux patients sont traités avec des antibiothérapies inadéquates et parfois avec des doses sous optimales. Dans ce contexte, ces traitements empiriques ont bien trop souvent peu ou pas d'effet sur l'infection bactérienne mais peuvent contribuer à la sélection de mutants résistants aux antibiotiques utilisés.

## Le manque d'infrastructure pour le diagnostic étiologique et l'évaluation de la résistance aux antibiotiques

La prescription des antibiotiques exige une bonne approche diagnostique incluant l'établissement d'un diagnostic étiologique soit par l'isolement et l'identification de l'agent infectieux, soit par des tests de sérologie permettant d'établir le contact avec le pathogène [10]. Dans les pays à ressources faibles, ces options diagnostiques sont limitées car, en général, il existe très peu de structures de santé qui disposent de laboratoires appropriés. Quand ils existent, ils sont classiquement peu équipés et ne permettent que de faire des examens de base comme la microscopie. Dans ces conditions, la plupart des traitements sont présomptifs et basés sur les données de la littérature issues de pays développés qui ne partagent pas forcément la même écologie microbienne et peuvent donc être mal adaptés.

## L'absence de réseaux nationaux et régionaux de surveillance de la résistance

À cause du manque de ressources humaines qualifiées et de l'absence de capacité de diagnostic microbiologique de routine, il n'existe pas de système de surveillance de la résistance dans la

plupart des pays à ressources limitées comme ceux d'Afrique de l'Ouest. Pourtant, cette surveillance pourrait contribuer à générer des données fondamentales et à évaluer l'ampleur de la résistance. L'absence de ces données essentielles empêche la mise en place de stratégies adaptées et la révision régulière des protocoles thérapeutiques. Elle entraîne aussi la multiplication des prescriptions antibiotiques non adaptées par des prescripteurs très souvent peu qualifiés.

### **L'usage inapproprié et la filière non sécurisée des antibiotiques**

L'usage abusif des antibiotiques ou leur utilisation inadéquate est principalement responsable de l'émergence de la résistance aux antibiotiques. Dans les PED, l'endémicité des maladies infectieuses, le nombre croissant de personnes présentant des déficits immunitaires plus marqués et l'utilisation accrue des procédures invasives augmentent la consommation des antibiotiques [11]. Il est clair que dans ces pays, de nombreux facteurs concourent parfois à une utilisation non rationnelle de ces antibiotiques [12].

### ***L'absence de réglementation pour l'acquisition des antibiotiques***

L'absence de règles rigoureuses pour l'acquisition des antibiotiques dans les PED fait que tout le monde peut avoir accès à des antibiotiques même à large spectre en dehors de toute prescription médicale [13]. Dans tous les pays d'Afrique de l'Ouest, les antibiotiques sont vendus, comme beaucoup d'autres médicaments, dans les marchés populaires. Ces médicaments sont connus sous le terme « médicaments de la rue » [9]. De nombreux patients, pour des raisons d'inaccessibilité aux services de santé ou de problèmes financiers, se procurent les antibiotiques directement sur les marchés parallèles. Ils commencent le traitement et dès qu'ils se sentent mieux, l'interrompent afin de pouvoir conserver les tablettes restantes pour une utilisation ultérieure ou encore pour les céder à une autre personne [9]. L'automédication et l'ignorance favorisent ce partage d'antibiotiques entre individus basé sur des signes cliniques similaires.

### ***La variété des antibiotiques qui circulent***

Bien qu'il se pose parfois le problème de disponibilité de certains antibiotiques de dernière ligne dans les pays pauvres, les antibiotiques courants circulent de manière intensive et peuvent provenir de sources d'approvisionnement très variées. Dans la plupart de ces pays, les médicaments sont importés de l'extérieur [14]. Pour une même molécule, on peut retrouver plusieurs formes galéniques distribuées par des laboratoires différents. La promotion compétitive de ces firmes est parfois source de pression sur les prescripteurs avec souvent pour conséquence un abus dans les ordonnances délivrées aux malades. De plus, la variété des formes galéniques peut entraîner des confusions chez les prescripteurs et les patients dans l'utilisation appropriée de ces antibiotiques.

### ***La qualité des antibiotiques***

La qualité des antibiotiques tout comme beaucoup d'autres médicaments dans les PED est très souvent en dessous des

standards requis. Cette mauvaise qualité des antibiotiques entraîne en plus du risque d'échec thérapeutique, l'augmentation de la sélection de mutants résistants. Les causes de cette mauvaise qualité des médicaments sont principalement liées à la recherche de profit par les firmes pharmaceutiques qui mettent sur le marché de ces pays, des médicaments parfois sous-dosés en principe actif ou même contrefaits [15]. Malheureusement, très peu de pays disposent d'agence de régulation pour surveiller la qualité des médicaments. L'utilisation de ces antibiotiques inefficaces amplifie la résistance avec nécessité de recourir à des antibiotiques plus coûteux et plus toxiques [16]. Un autre facteur non moins important qui contribue à réduire en partie ou en totalité la qualité des antibiotiques dans les pays chauds et humides en Afrique au sud du Sahara est la mauvaise conservation. En effet, de nombreux antibiotiques sont sensibles à la chaleur et l'humidité et sont donc susceptibles de se détériorer dans certaines conditions climatiques [17, 18]. La conservation convenable des antibiotiques est non seulement coûteuse mais elle requiert aussi des personnels qualifiés dont les pays d'Afrique de l'Ouest ne disposent pas.

### **L'antibiothérapie dans la filière animale**

L'utilisation d'antibiotiques dans la filière animale à but thérapeutique, prophylactique ou comme additifs alimentaires contribue largement à l'émergence de la résistance aux antibiotiques aussi bien chez les animaux que chez l'homme. Des études épidémiologiques ont montré que l'alimentation d'origine animale est la source de la majorité des infections par *Campylobacter*, *Yersinia*, *Escherichia coli* [19, 20], des salmonelles non-typhiques [19] et bien d'autres pathogènes. Ces études, tout comme d'autres, ont aussi prouvé que l'utilisation des antibiotiques dans la filière animale constituait une pression de sélection et favoriserait la transmission de mutants résistants à l'homme soit par contact direct, soit par l'alimentation [21]. Dans les PED, l'utilisation des antibiotiques comme promoteurs de croissance est limitée, par contre leur utilisation en prophylaxie et en thérapeutique est très répandue [22]. Cependant, encore plus qu'en médecine humaine, les pays à ressources limitées ne disposent pas de cliniques vétérinaires permettant des diagnostics cliniques et biologiques pour superviser l'utilisation des antibiotiques chez les animaux.

## **Ampleur du problème de la résistance aux antibiotiques en Afrique de l'Ouest**

L'Afrique de l'Ouest s'étend du Sénégal au Nigeria (*figure 1*) et inclut des pays parmi les moins développés du monde tels que le Bénin, le Burkina Faso, la Côte d'Ivoire, la Gambie, le Ghana, la Guinée, la Guinée-Bissau, le Cap-Vert, le Liberia, le Mali, la Mauritanie, le Niger, la Sierra Leone et le Togo. La résistance aux antibiotiques dans cette région à l'image de ceux décrits à travers le monde concerne principalement les bactéries produisant des BLSE avec émergence des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes ainsi que la résistance de *Staphylococcus aureus* à la méticilline [23].

## Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE)

Les BLSE hydrolysent toutes les bêta-lactamines à l'exception des céphamycines et des carbapénèmes. La production de BLSE est le mécanisme de multirésistance le plus répandu chez les entérobactéries [24]. Ces enzymes dérivent initialement des pénicillinases à spectre étroit plasmidiques – temoneira (TEM) 1/2 et sulfhydryl variable (SHV)-1 – par modification de leur site actif. Elles ont été observées principalement chez des souches hospitalières de *Klebsiella pneumoniae* [25]. L'apparition des cefotaximases-Munich (CTX-M) au cours des dernières décennies a changé considérablement l'épidémiologie des BLSE à l'hôpital mais aussi dans la communauté. Pour les CTX-M, les mécanismes de diffusion sont devenus plus complexes avec la diffusion de plasmides (épidémies de plasmides) et/ou d'autres éléments génétiques mobiles combinée à l'expansion clonale classique [24-26]. Il a été ainsi mis en évidence que *E. coli* CTX-M (notamment productrice de l'enzyme CTX-M-15) circule majoritairement de manière clonale et que les clones, ST131, ST95, ST69, ST393, ST405 et ST10 constituent actuellement les *E. coli* fécaux dominants chez l'homme [25]. De plus, le portage digestif de souches productrices de BLSE est devenu non négligeable avec un réservoir animal de BLSE important [26]. Cette diffusion des CTX-M chez *E. coli*, principale entérobactérie symbiotique de l'homme et excrétée chaque jour à hauteur de  $10^{20}$  unités formant colonies (UFC), constitue d'une part, un nouveau péril fécal et d'autre part, un réservoir important de BLSE pour les autres espèces d'entérobactéries qui colonisent ou transitent par le tube digestif humain [27].

Les BLSE constituent, du fait de leur mode de diffusion, une menace importante pour les pays d'Afrique de l'Ouest où les conditions socio-économiques faibles ont pour conséquences des conditions d'hygiène défectueuses, favorisant la diffusion de la résistance. Quelques études dans la région illustrent l'ampleur du problème tant au niveau du portage sain que parmi les souches impliquées dans les processus infectieux (voir ci-dessous).

## Portage digestif d'entérobactéries productrices de BLSE

La prévalence de la colonisation par des entérobactéries productrices de BLSE chez les sujets sains dans les pays d'Afrique de l'Ouest varie entre 10 et 100 % [28, 29]. Une étude réalisée sur 20 enfants vivant dans un village du Sénégal, montrait, sur la base des coprocultures, une prévalence de 10 % d'*E. coli* BLSE [27]. En Guinée-Bissau, le portage de BLSE était de 32,6 % chez des enfants de moins de 5 ans [28]. Au cours d'une étude similaire dans un orphelinat au Mali, les auteurs ont trouvé une prévalence qui variait de 63 % chez les membres du personnel à 100 % chez les enfants [30]. Au sein de la population hospitalière, la prévalence du portage de BLSE était de 10,3 % au Nigeria [31], de 21,46 % dans un hôpital au Mali [32] et de 31 % chez les enfants hospitalisés pour malnutrition au Niger [33].

## Entérobactéries productrices de BLSE au cours des processus infectieux

L'absence de surveillance de routine dans la plupart des pays et dans la région d'Afrique de l'Ouest ne permet pas d'estimer correctement les proportions de BLSE parmi les souches isolées au cours des processus infectieux. Toutefois, certaines études rendent compte de la réalité du problème. Au Ghana, la moitié des entérobactéries (49,4 %) isolées des diverses infections diagnostiquées à l'hôpital Korle-Bu étaient productrices de BLSE [34]. Même si au Nigeria les prévalences rapportées sont relativement moins élevées (10-27 %) [35, 36], la prévalence des entérobactéries productrices de BLSE dans les pays de la région reste, en général, très inquiétante. Au Bénin, on estime à 35 % la proportion des souches d'*E. coli* responsables d'infections nosocomiales productrices de BLSE [37]. Au Togo, 66 % des souches de *E. coli* dans les infections urinaires avaient le phénotype BLSE [38].

## Les gènes de BLSE circulant en Afrique de l'Ouest

Dans toutes les études citées, le CTX-M-15 est l'enzyme la plus retrouvée aussi bien dans les souches circulant dans



**Figure 1.** Carte de l'Afrique de l'Ouest.

**Figure 1.** Map of West Africa.

l'environnement hospitalier qu'au sein de la communauté [39]. L'émergence et la diffusion des BLSE dans les pays d'Afrique de l'Ouest sont donc liées à l'expansion mondiale du type CTX-M-15 [40]. Parmi les autres BLSE de type CTX-M, on a retrouvé CTX-M-14 au Mali [32], CTX-M-3 au Nigeria [41] et au Sénégal [42]. Les autres enzymes qui ont été décrites sont SHV-3 [43] et SHV-12, apparues ces dernières années et détectées dans divers isolats du Mali [43] et du Nigeria [44]. Tous ces plasmides porteurs du gène de la BLSE hébergent également d'autres gènes de résistance conférant à la très grande majorité des entérobactéries BLSE des résistances aux autres familles d'antibiotiques, notamment au cotrimoxazole, aux fluoroquinolones et aux aminosides [45]. Cette multi-résistance des entérobactéries BLSE a entraîné la prescription en clinique des carbapénèmes. Au moment même où l'usage des carbapénèmes s'est fait plus massif, les bactéries productrices de carbapénémases ont émergé.

### Émergence des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes

Les carbapénèmes sont une classe d'antibiotiques appartenant à la famille des bêtalactamines et ayant un spectre d'activité plus large. Elles sont actives sur la plupart des bacilles à Gram négatif, notamment les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. Les carbapénèmes ont un usage exclusivement hospitalier et sont prescrits dans le traitement des infections à bactéries multirésistantes. La résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries s'explique soit par un défaut de perméabilité membranaire soit principalement par inactivation enzymatique de l'antibiotique suite à la production de carbapénémases [46].

L'émergence de ces enzymes est décrite de façon croissante dans le monde entier et constitue un réel problème de santé publique car les carbapénèmes sont très souvent les dernières molécules actives de l'arsenal thérapeutique disponible pour combattre les bactéries multirésistantes.

### Les différents types de carbapénémases

Les carbapénémases sont des bêta-lactamases ayant une activité hydrolytique vis-à-vis des carbapénèmes. Elles appartiennent à trois classes principales [47]. La classe A correspond principalement aux enzymes de type *K. pneumoniae* productrice de carbapénémase (KPC), imipénémase (IMI) et *Guyana Extended Spectrum* (GES). Elles ont la particularité de voir leur activité *in vitro* totalement ou partiellement inhibée par l'acide clavulanique et l'acide borique. Elles hydrolysent toutes les bêta-lactamines. La classe B correspond aux métallo-bêta-lactamases (MBLs) de type *Verona Integron encoded Metallo-β-lactamase* (VIM), imipénémase (IMP) et New-Dehli métallo-β-lactamase (NDM). Ces enzymes hydrolysent très fortement toutes les β-lactamines à l'exception de l'aztréonam. Leur activité n'est pas affectée par les inhibiteurs suicides de β-lactamases. Ce sont des métallo-enzymes qui contiennent un ion zinc dans leur site actif expliquant leur inhibition par l'EDTA ou l'acide dipicolinique. La classe D correspond essentiellement aux enzymes de types oxacillinasés comprenant OXA-48, qui présentent 5 variants (OXA-162, OXA-163, OXA-181, OXA-204, OXA-232 [48] et les enzymes récemment décrites OXA-

244 et OXA-245 [49]. Ces enzymes hydrolysent fortement les carbapénèmes mais pas ou peu les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (à l'exception d'OXA-163) [48]. Elles sont résistantes aux inhibiteurs suicides de β-lactamases. Toutefois, leur présence est souvent couplée à la présence de BLSE, ce qui conduit à une multirésistance de ces souches sécrétrices.

### Épidémiologie des carbapénémases en Afrique de l'Ouest

L'épidémiologie des carbapénémases est très peu connue dans les pays d'Afrique de l'Ouest. Du fait de la faible capacité des laboratoires, il y a peu de travaux sur un échantillon de souches consécutives permettant d'estimer les prévalences. Seulement trois études au Nigeria ont rapporté des prévalences variables selon le niveau des soins : ainsi dans les hôpitaux régionaux, la prévalence est d'environ 10 % [50, 51] contre 36 % dans les hôpitaux de référence [41]. Des souches productrices de carbapénémases ont été également notifiées en Sierra Leone [52] et au Sénégal [53, 54]. Dans ces différentes études, il a été démontré que les différents types de carbapénémases déjà décrits ailleurs dans le monde [55] circulent dans la région.

### *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

*Staphylococcus aureus* est à la fois un germe commensal et un agent pathogène majeur de l'homme. On estime qu'environ un tiers de la population saine est porteur de *S. aureus* dans les narines [56]. Comme agent pathogène, *S. aureus* est impliqué dans des infections communautaires et des infections acquises en milieu hospitalier. Il s'agit d'infections très polymorphes, allant d'atteintes cutanées bénignes comme les furoncles ou les panaris à des pathologies mettant en jeu le pronostic vital comme les septicémies, les endocardites, les pneumopathies et les infections du système nerveux central [57]. Par ailleurs *S. aureus* est responsable de syndromes liés à l'action de ses toxines comme l'intoxication alimentaire et le syndrome du choc toxique [57]. Les principaux facteurs de risque d'infection sont le portage nasal et toute rupture de la barrière cutanéomuqueuse favorisant la pénétration du germe [58]. Le traitement des infections à *S. aureus* se complique ces dernières années avec l'émergence mondiale des souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline (SARM) [59]. L'épidémiologie des *S. aureus* a montré que l'émergence et la diffusion mondiale de SARM communautaires sont liées à une expansion de clones spécifiques à chaque continent : le ST300 est retrouvé majoritairement aux USA, le ST59 en Asie, et le ST80 est considéré comme le clone européen [60]. En Afrique, la diversité culturelle et géographique a un impact significatif sur l'épidémiologie de *S. aureus*. La distribution des clones est ainsi hétérogène sur le continent [61]. En Afrique de l'Ouest circulent principalement le ST5 et le ST15 [61]. En ce qui concerne la résistance à la méticilline, les fréquences varient d'un pays à un autre mais reste en général élevé : 16 % au Sénégal et au Niger [62], de 20 à 47 % au Nigeria [63, 64] de 36 % au Bénin [65] et de 35,7 % au Togo [66]. En Côte d'Ivoire une étude dans trois hôpitaux de référence a rapporté un taux de 39 % [62] témoignant de l'ampleur du problème des SARM dans la région Ouest africaine.

## Quelles stratégies pour contenir l'émergence de la résistance aux antibiotiques ?

L'émergence de la résistance aux antibiotiques engendre de graves conséquences sanitaires et économiques [67]. Elle est responsable d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité, de la durée d'hospitalisation et conduit à utiliser des médicaments plus onéreux et souvent plus toxiques. La conséquence sur le plan économique est une augmentation des coûts des soins de santé. Une étude cas-témoins sur la résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G) chez des espèces d'*Enterobacter* au Canada a démontré que l'émergence de la résistance était associée à une augmentation de la mortalité (risque relatif : 5,02 ;  $p = 0,01$ ), à la durée d'hospitalisation (1,5 fois,  $p < 0,001$ ) et aux coûts hospitaliers (1,5 fois,  $p < 0,001$ ). En particulier, elle a été corrélée à une durée médiane d'hospitalisation de neuf jours et à des coûts hospitaliers moyens de 29 379 \$ [68]. Par ailleurs, ces longues hospitalisations entraînent une diminution de la productivité. Un plan de lutte efficace contre la résistance aux antibiotiques s'impose s'appuyant sur des approches multidisciplinaires et complémentaires telles que développées ci-dessous.

### La prévention des infections

Dans les PED, la prévention des infections passe par l'amélioration des conditions d'hygiène individuelles, collectives et environnementales. Il s'agit du lavage des mains, de l'hygiène alimentaire, corporelle et vestimentaire qui permettent au niveau individuel de se protéger contre les infections. Au niveau collectif et environnemental, les points cruciaux sont l'approvisionnement en eau potable, l'évacuation des eaux usées et la lutte contre le péril fécal, cause majeure de nombreuses infections telles que le choléra, la fièvre typhoïde et les infections dues aux entérobactéries. Des études ont montré que dans les pays à ressources limitées, l'hygiène des mains et l'approvisionnement en eau potable permettraient de réduire de 47 % les diarrhées tout en ayant des effets bénéfiques sur la prévention des infections respiratoires communautaires [69]. Au niveau hospitalier, c'est le respect, aussi bien par les soignants que par les patients, des règles de prévention des infections comme la limitation des « échanges de poignées de mains », le retrait rapide des cathéters et le renouvellement fréquent des sondes urinaires. Par ailleurs, les programmes de prévention spécifiques par la vaccination s'avèrent essentiels contre les maladies évitables par l'immunisation.

### La consommation judicieuse des antibiotiques

La mauvaise utilisation des antibiotiques, leur usage abusif voire inapproprié (traitements trop courts, posologies insuffisantes) ou les niveaux d'activité trop faibles pour certains antibiotiques de mauvaise qualité ou mal conservés augmentent considérablement la probabilité qu'une bactérie ou autres micro-organismes soient sélectionnés et deviennent résistants aux antibiotiques. Pour prévenir la résistance, il faut donc un usage éclairé des antibiotiques qui se définit par le choix de l'antibiotique optimal vis-à-vis du micro-organisme visé, de la

dose, du rythme d'administration et de la durée du traitement ayant pour objectif final une évolution clinique satisfaisante en termes de thérapie ou de prévention. Les molécules de faible toxicité et ayant un risque limité d'entraîner des résistances doivent bien sûr être privilégiées [70]. En Afrique de l'Ouest, cette utilisation avisée des antibiotiques implique une double action : la formation des prescripteurs et la mise en place de techniques de laboratoire permettant un diagnostic adéquat de l'infection avec identification rapide du pathogène et évaluation de sa sensibilité aux antimicrobiens. Ce diagnostic guidera le clinicien dans le choix du traitement car dans l'incertitude, la pression pour la prescription d'un antibiotique à large spectre est forte ; ne pas le prescrire alors qu'il est réellement indiqué aurait également des conséquences graves.

De plus, la consommation rationnelle des antibiotiques dans les PED nécessite un environnement de santé publique robuste pour la sécurisation des médicaments en général et des antibiotiques en particulier. Dans la plupart des pays, il s'agira d'entreprendre des réformes drastiques visant à contrôler rigoureusement la mise sur le marché des antibiotiques, réglementer leur dispensation aux populations et procéder à la sanctuarisation des antibiotiques à large spectre aux structures hospitalières

### La prévention de la transmission de la résistance

Elle consiste grâce au dépistage des patients et du personnel colonisés ou infectés, à réduire la transmission des micro-organismes résistants d'une personne à une autre par des mesures d'isolement et/ou d'hygiène dont le lavage des mains, le port de gants, de masques et de blouses. L'identification précoce permet de réduire la diffusion de la résistance à plus grande échelle à travers la communication entre les établissements de soins lors du transfert de patient d'une structure à une autre et la mise en place rapide de stratégies thérapeutiques rapides.

### La surveillance de la résistance

Les deux déterminants de l'émergence et de la diffusion de la résistance bactérienne aux antibiotiques sont : l'exposition de la population aux antibiotiques et la transmission inter-individuelle et par l'environnement de souches résistantes. La surveillance est essentielle pour connaître l'ampleur du problème et surveiller l'impact des programmes de lutte contre la résistance. Pour être efficace, la surveillance est nécessaire au niveau local et national. Au niveau local, l'information disponible sur la résistance doit être utilisée dans les hôpitaux pour mettre à jour les traitements et pour guider le contrôle de la résistance. Au niveau national, l'information sur l'évolution de la résistance recueillie dans chacune des provinces et des régions peut servir à mettre à jour les listes de médicaments essentiels et les directives nationales de traitement, et à évaluer les effets des différentes stratégies de traitement mises en place. L'observatoire de la résistance des micro-organismes aux anti-infectieux en Côte d'Ivoire (ORMI-CI) est un exemple de réseau national de surveillance dans la région qui a été créé en 2002 et qui a contribué efficacement à lutter contre la prévalence de la résistance aux antibiotiques dans ce pays.

## Conclusion

Les pays d'Afrique de l'Ouest font face, comme le reste du monde, à un grave problème d'émergence des résistances aux antibiotiques. Nombre de facteurs incluant l'état sanitaire et le niveau d'éducation des populations, le niveau de formation des prescripteurs, les infrastructures et la qualité des antibiotiques dispensés favorisent leur émergence et leur propagation. Les stratégies d'intervention doivent être intégrées et cibler simultanément les décideurs, les prescripteurs et les utilisateurs.

*Liens d'intérêts* : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## Références

- Rossolini GM, Mantengoli E. Antimicrobial resistance in Europe and its potential impact on empirical therapy. *Clin Microbiol Infect* 2008 ; 14 (Suppl 6) : 2-8.
- Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol* 2010 ; 1 : 134.
- Alsani M, Schoemaker L, Eggleston K, et al. Out-of-pocket health expenditures and antimicrobial resistance in low-income and middle-income countries : an economic analysis. *Lancet Infect Dis* 2015 ; 15 : 1203-10.
- Global Antibiotic Resistance Partnership-Kenya Working Group. *Situation Analysis and Recommendations: Antibiotic Use and Resistance in Kenya*. Washington, DC and New Delhi : Center for Disease Dynamics, Economics & Policy. p. 21-71.
- Okeke IN, Aboderin OA, Byarugaba DK, Ojo KK, Opintan JA. Growing problem of multidrug-resistant enteric pathogens in Africa. *Emerg Infect Dis* 2007 ; 13 : 1640-6.
- Omulo S, Thumbi SM, Njenga MK. *Antimicrob Resist Infect Control* 2015 ; 4 : 1.
- W.H.O.. *Surveillance standards for antimicrobial resistance*. Genève : WHO. (Date de consultation : 23 mars 2002) [www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/whocdsesrdr20015.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/whocdsesrdr20015.pdf).
- Byarugaba DK. A view on antimicrobial resistance in developing countries and responsible risk factors. *Int J Antimicrob Agents* 2004 ; 24 : 105-10.
- Sirinavin S, Dowell SF. Antimicrobial resistance in countries with limited resources : unique challenges and limited alternatives. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004 ; 15 : 94-8.
- Okeke IN, Klugman KP, Bhutta ZA, et al. Antimicrobial resistance in developing countries. Part II : strategies for containment. *Lancet Infect Dis* 2005 ; 5 : 568-80.
- Shears P. Antibiotic resistance in the tropics. Epidemiology and surveillance of antimicrobial resistance in the tropics. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001 ; 95 : 127-30.
- Okeke IN, Lamikanra A, Edelman R. Socioeconomic and behavioral factors leading to acquired bacterial resistance to antibiotics in developing countries. *Emerg Infect Dis* 1999 ; 5 : 18-27.
- Nugent R, Okeke IN. When medicines fail : recommendations for curbing antibiotic resistance. *J Infect Dev Ctries* 2010 ; 4 : 355-6.
- Folb P.D.M.. *Pharmaceutical policies in sub-Saharan Africa. What more can be done ?* World Bank, Africa Technical Department, Population, Health and Nutrition Division, 1994.
- World Health Organization. *Counterfeit drugs : A report of a joint WHO/IFMPA workshop*. Genève : WHO.
- Planta MB. The role of poverty in antimicrobial resistance. *J Am Board Fam Med* 2007 ; 20 : 533-9.
- Shakoor O, Taylor RB, Behrens RH. Assessment of the incidence of substandard drugs in developing countries. *Trop Med Int Health* 1997 ; 2 : 839-45.
- Taylor RB, Shakoor O, Behrens RH, et al. Pharmacopoeial quality of drugs supplied by Nigerian pharmacies. *Lancet* 2001 ; 357 : 1933-6.
- Angulo FJ, Johnson KR, Tauxe RV, Cohen ML. Origins and consequences of antimicrobial-resistant nontyphoidal *Salmonella* : implications for the use of fluoroquinolones in food animals. *Microb Drug Resist* 2000 Spring ; 6 : 77-83.
- Schroeder CM, Meng J, Zhao S, et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* O26, O103, O111, O128, and O145 from animals and humans. *Emerg Infect Dis* 2002 ; 8 : 1409-14.
- Aarestrup FM. Association between the consumption of antimicrobial agents in animal husbandry and the occurrence of resistant bacteria among food animals. *Int J Antimicrob Agents* 1999 ; 12 : 279-85.
- Mitema ES, Kikuyi GM, Wegener HC, Stohr K. An assessment of antimicrobial consumption in food producing animals in Kenya. *J Vet Pharmacol Ther* 2001 ; 24 : 385-90.
- Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* : an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008 ; 8 : 159-66.
- Canton R, Novais A, Valverde A, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008 ; 14 (Suppl 1) : 144-53.
- Gniadkowski M. Evolution of extended-spectrum beta-lactamases by mutation. *Clin Microbiol Infect* 2008 ; 14 (Suppl 1) : 11-32.
- Rossolini GM, D'Andrea MM, Mugnaioli C. The spread of CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2008 ; 14(Suppl 1):33-41.
- Nicolas-Chanoine NH. Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi : où sont les dangers ? *Réanimation* 2012 ; 21 : 260-7.
- Isendahl J, Turlej-Rogacka A, Manjuba C, et al. Fecal carriage of ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* in children in Guinée-Bissau : a hospital-based cross-sectional study. *PLoS One* 2012 ; 7 : e51981.
- Ruppe E, Woerther PL, Diop A, et al. Carriage of CTX-M-15-producing *Escherichia coli* isolates among children living in a remote village in Senegal. *Antimicrob Agents Chemother* 2009 ; 53 : 3135-7.
- Tande D, Jallot N, Bougoudogo F, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a Malian orphanage. *Emerg Infect Dis* 2009 ; 15 : 472-4.
- Olowe OA, Grobbel M, Buchter B, et al. Detection of bla (CTX-M-15) extended-spectrum beta-lactamase genes in *Escherichia coli* from hospital patients in Nigeria. *Int J Antimicrob Agents* 2010 ; 35 : 206-7.
- Duval V, Maiga I, Maiga A, et al. High prevalence of CTX-M-type beta-lactamases among clinical isolates of *Enterobacteriaceae* in Bamako, Mali. *Antimicrob Agents Chemother* 2009 ; 53 : 4957-8.
- Woerther PL, Angebault C, Jacquier H, et al. Massive increase, spread, and exchange of extended spectrum beta-lactamase-encoding genes among intestinal *Enterobacteriaceae* in hospitalized children with severe acute malnutrition in Niger. *Clin Infect Dis* 2011 ; 53 : 677-85.
- Feglo P, Adu-Sarkodie Y, Ayisi L, et al. Emergence of a novel extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL)-producing, fluoroquinolone-resistant clone of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* in Kumasi, Ghana. *J Clin Microbiol* 2013 ; 51 : 728-30.
- Afunwa RA, Odimegwu DC, Iroha RI, Esimone CO. Antimicrobial resistance status and prevalence rates of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producers isolated from a mixed human population. *Bosn J Basic Med Sci* 2011 ; 11 : 91-6.
- Suh Yah C. Plasmid-encoded multidrug resistance : a case study of *Salmonella* and *Shigella* from enteric diarrhea sources among humans. *Biol Res* 2010 ; 43 : 141-8.
- Anago E, Ayi-Fanou L, Akpovi CD, et al. Antibiotic resistance and genotype of beta-lactamase producing *Escherichia coli* in nosocomial infections in Cotonou, Benin. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2015 ; 14 : 5.
- Togo Y, Kubo T, Taoka R, et al. Occurrence of infection following prostate biopsy procedures in Japan : Japanese Research Group for Urinary Tract Infection (JRGU) – a multi-center retrospective study. *J Infect Chemother* 2014 ; 20 : 232-7.
- Storberg V. ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in Africa – a non-systematic literature review of research published 2008-2012. *Infect Ecol Epidemiol* 2014 ; 4.
- Hara T, Sato T, Horiyama T, et al. Prevalence and molecular characterization of CTX-M extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* from 2000 to 2010 in Japan. *Jpn J Antibiot* 2015 ; 68 : 75-84.
- Ogbolu DO, Daini OA, Ogunledun A, Alli AO, Webber MA. High levels of multidrug resistance in clinical isolates of Gram-negative pathogens from Nigeria. *Int J Antimicrob Agents* 2011 ; 37 : 62-6.
- Breurec S, Guessennd N, Timinouni M, et al. *Klebsiella pneumoniae* resistant to third-generation cephalosporins in five African and two Vietnamese major towns : multiclonal population structure with two major international clonal groups, CG15 and CG258. *Clin Microbiol Infect* 2012 ; 19 : 349-55.
- Tande D, Boisrame-Gastrin S, Munck MR, et al. Intrafamilial transmission of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* Babelsberg among the families of internationally adopted children. *J Antimicrob Chemother* 2010 ; 65 : 859-65.

44. Kasap M, Fashae K, Torol S, *et al.* Characterization of ESBL (SHV-12) producing clinical isolate of *Enterobacter aerogenes* from a tertiary care hospital in Nigeria. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2010 ; 9 : 1.
45. Canton R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 2006 ; 9 : 466-75.
46. Nordmann P. Gram-negative bacteria with resistance to carbapenems. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 950-9.
47. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clin Microbiol Infect* 2014 ; 20 : 821-30.
48. Poirel L, Castanheira M, Carrer A, *et al.* OXA-163, an OXA-48-related class D beta-lactamase with extended activity toward expanded-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 2011 ; 55 : 2546-51.
49. Oteo J, Hernandez JM, Espasa M, *et al.* Emergence of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* and the novel carbapenemases OXA-244 and OXA-245 in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2013 ; 68 : 317-21.
50. Motayo BO, Akinduti PA, Adeyakin FA, *et al.* Antibiogram and plasmid profiling of carbapenemase and extended spectrum Beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Abeokuta, South western, Nigeria. *Afr Health Sci* 2013 ; 13 : 1091-7.
51. Yusuf I, Arzai AH, Haruna M, Sharif AA, Getso MI. Detection of multi drug resistant bacteria in major hospitals in Kano, North-West, Nigeria. *Braz J Microbiol* 2014 ; 45 : 791-8.
52. Leski TA, Bangura U, Jimmy DH, *et al.* Identification of blaOXA- (5)(1)-like, blaOXA- (5)(8), blaDIM- (1), and blaVIM carbapenemase genes in hospital Enterobacteriaceae isolates from Sierra Leone. *J Clin Microbiol* 2013 ; 51 : 2435-8.
53. Diene SM, Fall B, Kempf M, *et al.* Emergence of the OXA-23 carbapenemase-encoding gene in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from the Principal Hospital of Dakar, Senegal. *Int J Infect Dis* 2013 ; 17 : e209-10.
54. Kempf M, Rolain JM, Diatta G, *et al.* Carbapenem resistance and *Acinetobacter baumannii* in Senegal : the paradigm of a common phenomenon in natural reservoirs. *PLoS One* 2012 ; 7 : e39495.
55. Manenzhe RI, Zar HJ, Nicol MP, Kaba M. The spread of carbapenemase-producing bacteria in Africa : a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2015 ; 70 : 23-40.
56. Kaspar U, Kriegeskorte A, Schubert T, *et al.* The culturome of the human nose habitats reveals individual bacterial fingerprint patterns. *Environ Microbiol* 2015 ; 28 : 2130-42.
57. Shittu AO, Okon K, Adesida S, *et al.* Antibiotic resistance and molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* in Nigeria. *BMC Microbiol* 2011 ; 11 : 92.
58. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, *et al.* Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet* 2004 ; 364 : 703-5.
59. Holden MT, Hsu LY, Kurt K, *et al.* A genomic portrait of the emergence, evolution, and global spread of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pandemic. *Genome Res* 2013 ; 23 : 653-64.
60. Fluit AC, Carpaij N, Majoor EA, *et al.* Comparison of an ST80 MRSA strain from the USA with European ST80 strains. *J Antimicrob Chemother* 2015 ; 70 : 664-9.
61. Schaumburg F, Alabi AS, Peters G, Becker K. New epidemiology of *Staphylococcus aureus* infection in Africa. *Clin Microbiol Infect* 2014 ; 20 : 589-96.
62. Breurec S, Zriouil SB, Fall C, *et al.* Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineages in five major African towns : emergence and spread of atypical clones. *Clin Microbiol Infect* 2011 ; 17 : 160-5.
63. Akerele JO, Obasuyi O, Onyeagwara N, Ottih I. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) : an emerging phenomenon among non-hospitalized otorhinolaryngological patients in Benin City, Nigeria. *West Afr J Med* 2014 ; 33 : 276-9.
64. Ghebremedhin B, Olugbosi MO, Raji AM, *et al.* Emergence of a community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain with a unique resistance profile in Southwest Nigeria. *J Clin Microbiol* 2009 ; 47 : 2975-80.
65. Ahojo AT, Baba-Moussa L, Makoutode M, *et al.* Incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in neonatal care unit of departmental hospital centre of Zou Collines in Benin. *Arch Pediatr* 2006 ; 13 : 1391-6.
66. Kombate K, Dagnra AY, Saka B, *et al.* Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community-acquired skin infections in Lome, Togo. *Med Trop* 2011 ; 71 : 68-70.
67. Kollef MH. Gram-negative bacterial resistance : evolving patterns and treatment paradigms. *Clin Infect Dis* 2005 ; 40(Suppl 2):S85-8.
68. Cosgrove SE, Kaye KS, Eliopoulous GM, Carmeli Y. Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species. *Arch Intern Med* 2002 ; 162 : 185-90.
69. Curtis V, Cairncross S. Effect of washing hands with soap on diarrhoea risk in the community : a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2003 ; 3 : 275-81.
70. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, *et al.* Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage : ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 1991 ; 35 : 1284-90.



Mâle lémurien, parc de l'Ankarana, Madagascar © Claire Brochot.