

**FREQUENCE ET ANTIBIOGRAMME DES GERMES IDENTIFIES AU COURS DE
L'INFECTION BACTERIENNE A L'UNITE D'ONCOLOGIE MEDICALE DE
L'HOPITAL MILITAIRE D'ANTANANARIVO, MADAGASCAR**

**FREQUENCY AND ANTIBIOGRAM OF GERMS IDENTIFIED DURING THE
BACTERIAL INFECTION AT THE MEDICAL ONCOLOGY UNIT OF THE MILITARY
HOSPITAL OF ANTANANARIVO, MADAGASCAR**

HASINIATSY Nomeharisoa Rodrigue Emile¹, REFENO Valéry^{2*}, RAMAHANDRISOA Andriatsihoarana Voahary

Nasandratriniavo³, RAZAFIMANANTSOA Herimamonjy⁴, RAKOTOVAO Luc Andriamiadana⁵, RAFARAMINO Florine⁶

¹Ancien Chef de Clinique en Oncologie Médicale, Service d'Oncologie Médicale et de Soins Palliatifs, Centre Hospitalier de Soavinandriana, Faculté de Médecine d'Antananarivo, Antananarivo, Madagascar ; ² Chef de Clinique en Oncologie Médicale, Service d'Oncologie, Centre Hospitalier Universitaire Professeur Zafisaona Gabriel, Faculté de Médecine de Mahajanga, Mahajanga, Madagascar ; ³ Chef de Clinique en Oncologie Médicale, Service d'Oncologie, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona, Faculté de Médecine d'Antananarivo, Antananarivo, Madagascar ; ⁴Ancien interne en Biologie Médicale, Département de Pharmacie et Laboratoire, Direction Centrale des Services de Santé Militaires, Antananarivo, Madagascar. ⁵ Professeur agrégé en Hématologie Biologique, Faculté de Médecine de Mahajanga, Mahajanga, Madagascar ; ⁶ Professeur Titulaire d'Enseignement Supérieur et de Recherche Scientifique en Oncologie-Radiothérapie, Faculté de Médecine de Mahajanga, Mahajanga, Madagascar.

Nombre de tableaux : 03

Nombre de figures : 05

Reçu le 04 Mars 2021

Accepté le 28 Mai 2022

RESUME

Introduction : La résistance bactérienne est la capacité d'un micro-organisme à résister aux antibiotiques. En cas d'urgence, connaître l'écologie bactérienne et la sensibilité des germes permet de guider l'antibiothérapie probabiliste. A Madagascar, le profil de résistance des germes isolés en oncologie n'a jamais été décrit. Notre objectif était de décrire la fréquence et l'antibiogramme des germes identifiés lors de l'infection bactérienne à l'Unité d'Oncologie Médicale de l'Hôpital Militaire d'Antananarivo

Méthodes : C'était une étude transversale descriptive faite du 1er décembre 2012 au 31 août 2015. Tous les patients étaient inclus. Les patients non cancéreux et/ou n'ayant pas d'infections bactériennes documentées étaient exclus.

Résultats : Chez les 52 patients retenus, 79 bactéries ont été isolées. Les bactéries les plus fréquentes étaient E coli (n=24 ; 30%), S aureus (n=6 ; 8%), K pneumoniae (n=6), S pneumoniae (n=6) et A baumannii (n=6). Leur résistance au cotrimoxazole était respectivement de 79%, 33%, 33%, 100% et 50%. Celle à la ciprofloxacine était respectivement de 63%, 0%, 17%, 50% et 50%. Celle à la gentamicine était respectivement de 4%, 17%, 33%, 0% et 50%. Aucune souche de E coli et de K pneumoniae n'était résistante à l'imipénème et à la fosfomycine. La résistance de A baumannii à l'imipénème était de 50% et celle à la fosfomycine était de 100%. Aucune souche de S aureus et de S pneumoniae n'était résistante à la vancomycine.

Conclusion : Nos données serviront de base à la concertation de protocoles standardisés pour les infections dans les centres d'oncologie malgaches.

Mots clés : Antibiogramme - Infections - Oncologie médicale - Résistance bactérienne

ABSTRACT

Introduction: Bacterial resistance is the ability of a microorganism to resist antibiotics. In an emergency, knowing the bacterial ecology and the sensitivity of the germs allows to guide probabilistic antibiotic therapy. In Madagascar, the resistance profile of germs isolated in oncology has never been described. Our objective was to describe the frequency and the antibiogram of the germs identified during the bacterial infection at the Medical Oncology Unit of the Military Hospital of Antananarivo

Methods: This was a descriptive cross-sectional study conducted from 1st December 2012 to 31st August 2015. All patients were included. Patients who were not cancerous and / or had no documented bacterial infections were excluded.

Results: Of the 52 patients selected, 79 germs were isolated. The most common bacteria were E coli (n=24; 30%), S aureus (n=6; 8%), K pneumoniae (n=6), S pneumoniae (n=6) and A baumannii (n=6). Their resistance to cotrimoxazole were respectively 79%, 33%, 33%, 100% and 50%. Their resistance to ciprofloxacin were respectively 63%, 0%, 17%, 50% and 50%. Their resistance to gentamicin were respectively 4%, 17%, 33%, 0% and 50%. No E coli and K pneumonia strains were resistant to imipenem and fosfomycin. A baumannii resistance to imipenem was 50% and to fosfomycin was 100%. No strains of S aureus and S pneumoniae were resistant to vancomycin.

Conclusions: Our data will serve as a basis for the concertation of standardized protocols for infections in Malagasy oncology centers.

Keywords: Antibiogram - Bacterial resistance - Infections - Medical oncology

INTRODUCTION

La résistance bactérienne est définie comme la capacité d'un micro-organisme à résister aux effets des antibiotiques. L'émergence de la résistance microbienne aux antibiotiques est une source de débat et est reconnue comme un problème mondial tant dans le domaine de la santé publique que dans le domaine de la recherche. L'utilisation inappropriée d'antibiotiques serait parmi les causes de l'émergence de cette résistance aux antibiotiques. Ceci est d'autant plus facilité par le manque de recommandations sur l'utilisation appropriée des antibiotiques ainsi que par le manque d'outils pour évaluer leur bonne prise en charge (1). La propagation sanguine de l'infection ou la bactériémie entraîne une morbidité et une mortalité importantes de près de 20% des patients hospitalisés pour cette raison. L'identification du germe responsable de l'infection est nécessaire afin d'établir rapidement le traitement antibiotique approprié. L'hémoculture est le gold-standard pour la recherche de germes pendant la septicémie. Celle-ci peut être complétée par d'autres examens bactériologiques en fonction du site des signes cliniques de l'infection (1,2). Ces examens

bactériologiques permettent d'identifier les germes, de décider du pronostic de l'infection et de déterminer le spectre de sensibilité des organismes aux antibiotiques. De nombreuses études ont été menées à travers le monde pour déterminer l'écologie bactérienne et le spectre de sensibilité des germes dans différents secteurs afin que le clinicien puisse débiter l'antibiothérapie probabiliste dans des situations d'infections sévères où la gravité de l'état du patient ne permet pas d'attendre les résultats des examens bactériologiques (2).

Dans la littérature malgache, des études ont été faites sur le profil de la résistance bactérienne aux antibiotiques dans plusieurs domaines (3-7). Néanmoins, à notre connaissance, aucune étude antérieure n'a été réalisée sur le profil de sensibilité et de résistance aux antibiotiques des germes isolés chez des patients atteints de cancer à Madagascar. L'Unité d'Oncologie Médicale de l'Hôpital Militaire d'Antananarivo traite des patients cancéreux depuis décembre 2012, y compris ceux atteints d'infections. Les germes isolés lors d'infections dans ce centre n'ont jamais été décrits. L'objectif de cette étude était de décrire la fréquence et l'antibiogramme des germes

identifiés lors de l'infection à l'Unité d'Oncologie Médicale de l'Hôpital Militaire d'Antananarivo.

METHODES

Nous avons réalisé une étude transversale descriptive à l'Unité d'Oncologie Médicale de l'Hôpital Militaire d'Antananarivo pendant la période entre le 1er décembre 2012 et le 31 août 2015 soit pendant 33 mois. Nous avons inclus de manière exhaustive les patients suivis dans cette unité. Nous avons ensuite exclu les patients sans preuve de cancer et/ou sans infection bactérienne documentée, y compris ceux présentant des infections mycosiques documentées et les cas suspects d'infection mais sans preuve bactériologique. Ainsi, nous avons retenu les patients atteints de cancer et présentant des infections bactériennes documentées. Pour chaque germe isolé, nous avons étudié le site de prélèvement, la classe du germe selon la coloration de Gram et les résultats d'antibiogramme du germe identifié.

La coloration de Gram s'effectue en deux étapes : une coloration et « une décoloration ». Dans la première étape, on expose les bactéries à un colorant, qui est soit le violet-cristal soit le bleu de méthylène. Les bactéries sont dites « Gram positifs » s'ils retiennent le colorant du fait qu'ils ont un contenu plus important en peptidoglycane et vont apparaître colorés en bleu. Tandis que les bactéries dites « Gram négatifs », qui sont plus chargées en contenu lipidique ne vont pas fixer le colorant bleu. Dans la deuxième étape, un agent décolorant, qui est soit du safran soit du fushia, va mettre en meilleure évidence les bactéries Gram négatifs qui vont apparaître en rose. L'antibiogramme permet de classer le germe soit dans l'un des deux groupes «

sensibles » soit dans le groupe « résistant » en fonction de la concentration minimale inhibitrice des antibiotiques testés. La concentration minimale inhibitrice est définie par la concentration minimale de l'antibiotique qui inhibe complètement in vitro la croissance des germes testés. Un germe est classé « sensible » s'il y a une forte probabilité que sa croissance in vivo soit inhibée lorsqu'elle est exposée aux doses normales de cet antibiotique. Un germe est classé « sensibilité intermédiaire » s'il y a une forte probabilité que la croissance soit inhibée seulement lorsque le germe est exposé in vivo à des doses plus élevées de l'antibiotique soit par augmentation des doses administrées soit par augmentation de la concentration locale de l'antibiotique dans le site d'infection. Un germe est classé « résistant » s'il y a une forte probabilité que la croissance du germe in vivo ne soit pas inhibée malgré que l'antibiotique soit utilisé à des doses très élevées.

En pratique, tous les prélèvements pour hémoculture ont été faits sur voie veineuse périphérique. Aucun prélèvement n'a été fait systématiquement chez des patients asymptomatiques. Tous les patients retenus présentaient des points d'appel infectieux. Nous n'avons pas colligé la chronologie entre la prise d'antibiotique et le prélèvement bactériologique, ni les antécédents infectieux. L'examen bactériologique n'a pas été fait dans le même laboratoire pour tous les patients. Nous n'avons pas colligé la nature du milieu de culture des germes.

De fait de la nature non-interventionnelle et rétrospective de l'étude, il n'y a pas eu de passage en comité d'éthique. Nous avons obtenu l'accord préalable du Chef de Service et du Directeur d'Etablissement

avant de débiter l'étude. Les grandes lignes de la déclaration d'Helsinki, en particuliers concernant la confidentialité des informations des patients, ont été respectées tout au long du processus de collecte et de traitement des données.

La collecte des données a été effectuée rétrospectivement sur les dossiers papier des patients qui ont été remplis lors des rapports de suivi et d'analyse bactériologique. Les données ont été collectées et analysées sur les logiciels Microsoft Excel 2007® et Statistical Package for Social Studies version 20®.

RESULTATS

Brève description des patients

Sur les 732 patients suivis sur une période d'étude de 33 mois, nous avons recueilli 52 patients infectés. L'âge moyen des patients infectés était de 56,63 ± 12,52 ans et le sex-ratio était de 0,93. Les cancers les plus représentés étaient le cancer du sein (n = 8 ou 15,38%), celui du col de l'utérus (n = 6 ou 11,54%), celui du tube digestif (n = 6 ou 11,54%), ceux des poumons (n = 6 ou 11,54%) et celui de la prostate (n = 6 ou 11,54%).

Fréquence et distribution des germes

Au total, nous avons isolé 79 germes en 33 mois soit 28,73 germes par an. Les germes les plus fréquemment trouvés étaient *Escherichia coli* ou *E coli* (n = 24 ou 30%), *Klebsiella pneumoniae* ou *K pneumoniae* (n = 6 ou 8%), *Staphylococcus aureus* ou *S aureus* (n = 6 ou 8%), *Streptococcus pneumoniae* ou *S pneumoniae* (n = 6 ou 8%) et *Acinetobacter baumannii* ou *A baumannii* (n = 6 ou 8%). Les bacilles Gram négatifs (BGN) représentaient 72,15% (57/79) des germes isolés dans l'échantillon et *E coli* était le BGN le

plus fréquent (n = 24 ou 42,11%). Les cocci Gram positifs (CGP) représentaient 27,85% (22/79) des germes isolés dans notre échantillon. *S aureus* et *S pneumoniae* étaient les CGP les plus fréquents et représentaient chacun 27,27% des CGP. Le tableau I montre la distribution des bacilles Gram négatifs et le tableau II montre la distribution des cocci Gram positifs.

Tableau I : Distribution des bacilles GRAM-négatives

Germes	Nombre (n)	Pourcentage (%)
<i>E.coli</i>	24	42,11
<i>K pneumoniae</i>	6	10,53
<i>A baumannii</i>	6	10,53
<i>M morgani</i>	5	8,77
<i>E cloacae</i>	4	7,02
<i>K oxytoca</i>	3	5,26
<i>E aerogenes</i>	2	3,51
<i>C freundii</i>	2	3,51
<i>P aeruginosa</i>	2	3,51
<i>Salmonella sp</i>	1	1,75
<i>S maltophilia</i>	1	1,75
<i>Oerskovia sp</i>	1	1,75

Tableau II : Distribution des cocci GRAM-positifs

Germes	Nombre (n)	Pourcentage (%)
<i>S aureus</i>	6	27,27
<i>S pneumoniae</i>	6	27,27
<i>S epidermidis</i>	2	9,09
<i>S hominis</i>	2	9,09
<i>S agalactiae</i>	2	9,09
<i>E faecalis</i>	2	9,09
<i>S flexneri</i>	1	4,55
<i>S constellatus</i>	1	4,55

Sites de prélèvements

Les germes ont été essentiellement isolés dans les urines (n = 29 ou 43%), puis dans les suppurations (n = 11 ou 16%), les crachats (n = 9 ou 13%) et le sang (n = 8 ou 13%). E coli était le germe le plus fréquent dans l'urine et représentait 59% d'entre eux. K pneumoniae et E coli étaient les germes les plus fréquents dans le pus et représentaient chacun 8% des germes isolés. S

pneumoniae était le germe le plus couramment isolé dans les expectorations et représentait 44% des germes isolés. E coli et S Hominis étaient les germes les plus fréquents dans les échantillons de sang et représentaient chacun 22% des bactéries isolées dans ce site. Le tableau III rapporte la fréquence des germes en fonction des sites de prélèvements.

Tableau III : Tableau croisé entre le site de prélèvement et le germe isolé

Site de prélèvement	Urine (n=29)	Expectorations (n=9)	Sang (n=9)	Pus (n=11)	Gorge (n=6)	Autres (n=3)	Non précisé (n=13)
<i>E coli</i>	17		2	2	1		2
<i>K oxytoca</i>		1	1				1
<i>K pneumoniae</i>	1	1		2	3		
<i>E aerogenes</i>				1	1		
<i>E cloacae</i>	1			1	1		1
<i>C freundii</i>	1			1			
<i>M morgani</i>	2	1				1	1
<i>Salmonella sp</i>			1				
<i>S flexneri</i>						1	
<i>S aureus</i>	2	2	1				1
<i>S epidermidis</i>			1	1			
<i>S hominis</i>			2				
<i>S pneumoniae</i>		4					2
<i>S agalactiae</i>	1						1
<i>S constellatus</i>				1			
<i>E faecalis</i>	2						
<i>A baumannii</i>	2			1		1	2
<i>P aeruginosa</i>				1			1
<i>S maltophilia</i>							1
<i>Oerskovia sp</i>			1				

Résultats de l'antibiogramme

Selon l'antibiogramme, la résistance des souches d'E Coli à l'amoxicilline était de 92%, celle à la ticarcilline était de 92% et celle à la cotrimoxazole était de 79%. Toutes les souches d'E coli étaient sensibles (100%) à l'imipénem, à la fosfomycine, à la colistine et à

l'amikacine. Quatre-vingt-seize pour cent (96%) étaient sensibles à la tazocilline (figure 1). La résistance des souches de S aureus à la pénicilline G était de 67% et celle au cotrimoxazole était de 33%. Ces souches étaient toutes sensibles (100%) à la vancomycine, aux furanes, à la teicoplamine, à la vancomycine, à la fosfomycine, au

chloramphénicol, à l'acide fusidique et à la rifampicine (figure 2). Dans notre échantillon, toutes les souches de *K pneumoniae* étaient résistantes à la ticarcilline. La résistance de *K pneumoniae* à l'amoxicilline était de 83%. Ces souches étaient toutes sensibles à l'imipénem, à la colistine et à la fosfomycine. Leur sensibilité à la tazocilline était de 83% (figure 3). Toutes les souches d'*A baumannii* (100%) étaient résistantes au chloramphénicol et à la phosphomycine. Ils étaient résistants à 50% à l'imipénem et à la tazocilline. Les souches *A baumannii* étaient 100% sensibles à la colistine uniquement (figure 4). La résistance des souches de *S pneumoniae* au cotrimoxazole était de 100%, celle à la tétracycline était de 50%, celle à la ciprofloxacine était de 50% et celle à l'érythromycine était de 33%. Les souches de *S pneumoniae* étaient 100% sensibles à la vancomycine, à la teicoplanine, à la pristinamycine et au chloramphénicol (figure 5).

DISCUSSION

En ce qui concerne les germes isolés dans les urines, la prédominance d'*E coli* dans notre échantillon (59%) concorde avec le résultat trouvé par Randrianirina et al à l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) pour lequel il représentait 67,2% des germes isolés (7). La proportion d'*E coli* est également proche de celle rapportée par Zhanel et al dans une étude internationale et par Marques et al au Brésil pour lesquels elle était respectivement de 57,5 et 77,78% (8,9). La proportion de *K pneumoniae* dans notre échantillon (3%) est inférieure à celle trouvée par Randrianirina et al qui était de 9,6% (7). Celle-ci est également inférieure à celle trouvée par Zhanel et al qui était de 12,4% (8). Contrairement à ce qui a été trouvé par Zhanel et al et

Marques et al, nous n'avons pas trouvé d'*Enterococcus* spp dans les urines (8,9). Concernant les germes isolés par hémoculture, la proportion d'*E coli* que nous avons trouvée (22%) est concordante avec celle trouvée par les autres auteurs, qui varie de 12,4 à 32,75% (10,11). La proportion de *S aureus* que nous avons trouvée (11%) est également proche de celle rapportée par les autres études, allant de 12,9 à 24,57% (10,11). La proportion de *S epidermidis* dans notre étude (11%) est comparable à celle trouvée par Keihanian et al en Iran qui était de 13,3% (10). Concernant les autres sites d'échantillonnage, la proportion d'*E coli* que nous avons trouvée dans le pus (18%) était comparable à celle trouvée par Mantravadi et al en Inde qui était de 21,7%. Notre échantillon diffère principalement de celui de cette dernière étude par l'absence de *S aureus* dans le pus alors qu'il représentait 37,2% des germes trouvés par cet auteur dans ce site (2). Les proportions de *S pneumoniae* (44%) et de *S aureus* (22%) que nous avons isolées dans les expectorations se rapprochent de celles trouvées par Manikandan et al dans plusieurs hôpitaux en Inde pour lesquelles elles étaient respectivement de 36% et 24%. Notre échantillon diffère cependant par une plus faible proportion de *K pneumoniae* (11%) par rapport à celui rapporté par ce dernier auteur, qui était de 28,4% (1). Les germes les plus courants et leur distribution semblent varier selon le site d'échantillonnage, la région et la population étudiée. Notre étude est, à notre connaissance, la première étude malgache sur l'écologie bactérienne en milieu oncologique en dehors de la situation de neutropénie fébrile. Des études similaires devraient être menées dans d'autres centres de cancérologie pour connaître la fréquence et la distribution réelle des germes en eux.

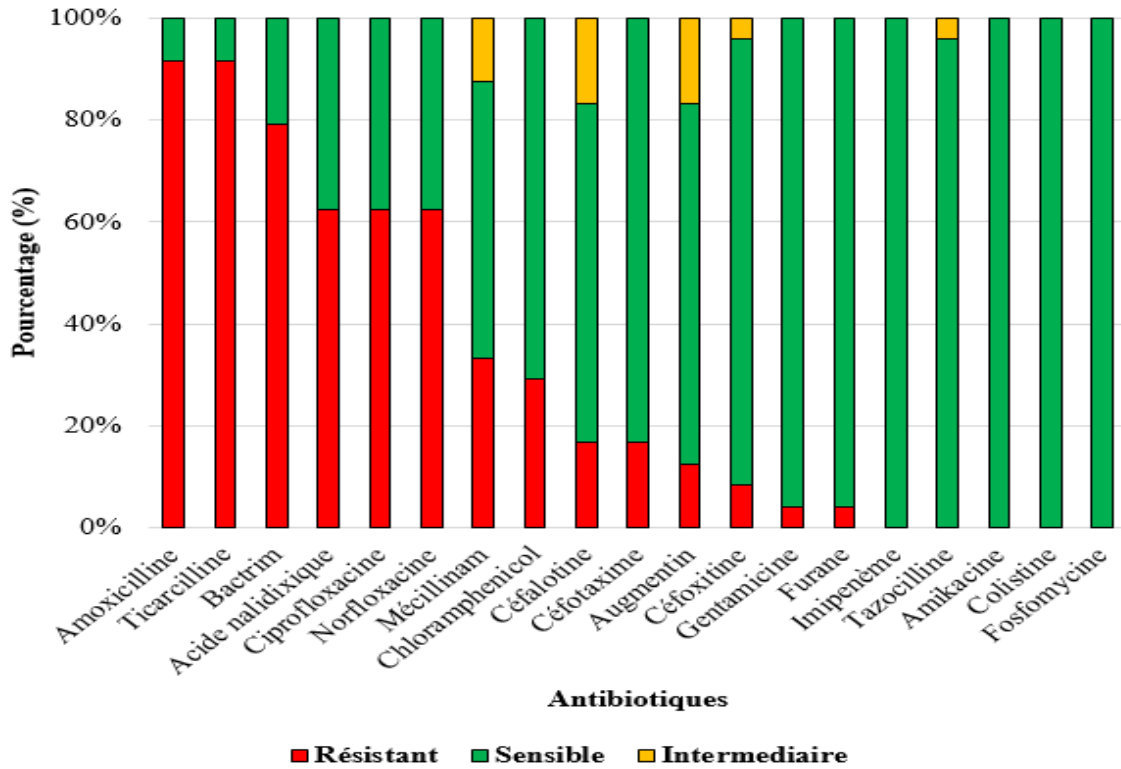


Figure 1 : Description de l'antibiogramme pour le germe *Escherichia coli*

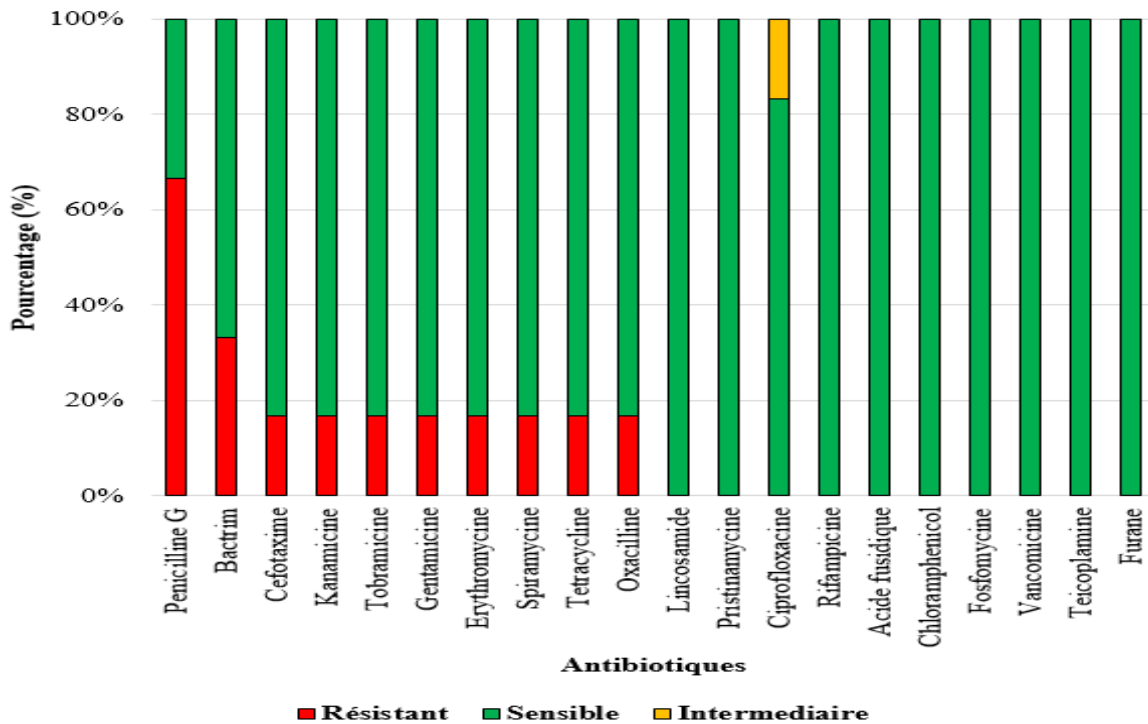


Figure 2 : Description de l'antibiogramme pour le germe *Staphylococcus aureus*

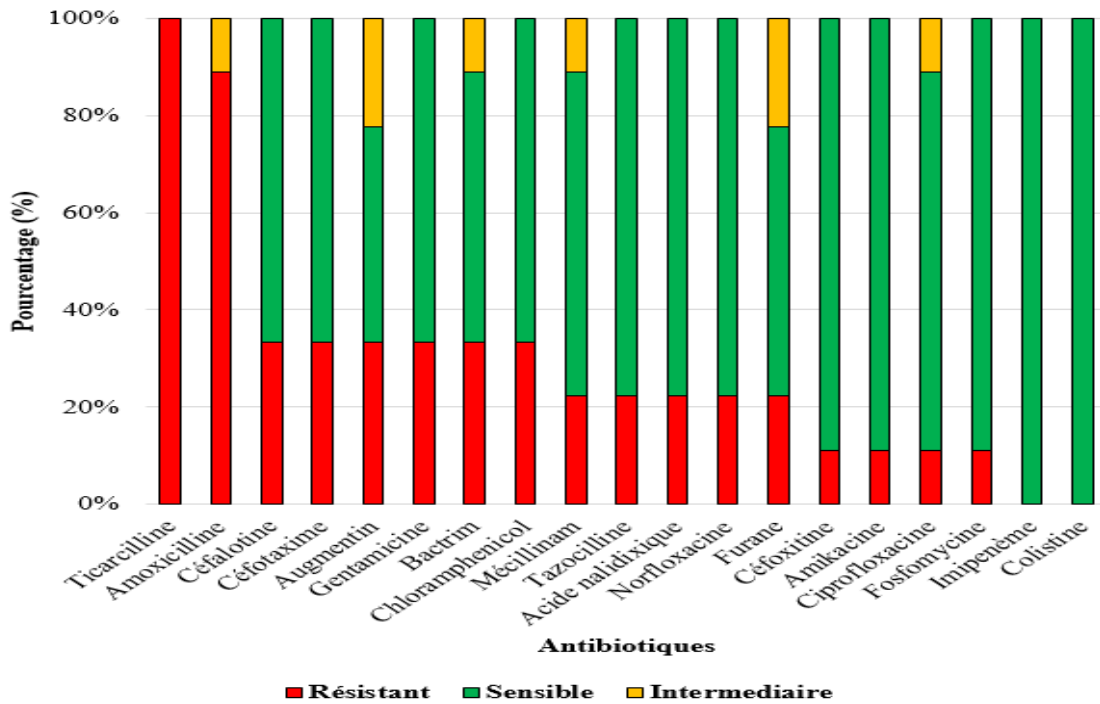


Figure 3 : Description de l’antibiogramme pour le germe *Klebsiella pneumoniae*

Quatre-vingt-douze pour cent (92%) des souches d'E. Coli étaient résistantes à l'amoxicilline. Par rapport aux données de la littérature malgache, ceci concorde avec le résultat rapporté par Rakotovo-Ravahatra et al au département de biologie de l'Hôpital Universitaire Joseph Raseta Befelatanana sur les infections des voies urinaires pour lesquelles 94% des E. coli étaient résistants à cette antibiotique (3). Néanmoins, cette résistance est supérieure à celle rapportée par d'autres auteurs malgaches. Celle-ci était respectivement de 73,8% et de 82,1% pour Randrianirina et al à l'IPM et pour Randrianirina et al dans plusieurs communautés malgaches (6,7). La résistance des souches d'E coli à la ticarcilline dans notre étude (92%) est supérieure à celle trouvée par Randrianirina et al à l'IPM et par Randrianirina et al dans plusieurs communautés malgaches qui étaient respectivement de 73,8 et de 82,1% (6,7). La résistance

d'E coli à l'acide nalidixique dans notre étude (63%) est également plus élevée que celle trouvée par Randrianirina et al à l'IPM (25,3%), ainsi que celle trouvée par Rakotovo-Ravahatra et al à l'Hôpital Universitaire Joseph Raseta Befelatanana (49 %) (3,7). La résistance d'E coli au cotrimoxazole (79%) est similaire à celle rapportée par Randrianirina et al dans plusieurs communautés malgaches, qui était de 84,6% (6). La sensibilité d'E coli à la ciprofloxacine (38%) est bien inférieure à celle rapportée par Randrianirina et al dans plusieurs communautés malgaches pour lesquelles elle était de 96,9%. La sensibilité d'E coli à la gentamycine (96%) est également proche de celle trouvée par ce dernier auteur pour qui elle était de 99% (6). La sensibilité à la cefoxitine que nous avons trouvée (88%) est inférieure à celle trouvée par Randrianirina et al dans plusieurs communautés malgaches, qui était de 99,5% (6). La sensibilité d'E coli à l'amikacine (100%)

et à la fosfomycine (100%) est concordante avec celle trouvée par Randrianirina et al à l'IPM, qui étaient

respectivement de 97,8% et 99,8% (7).

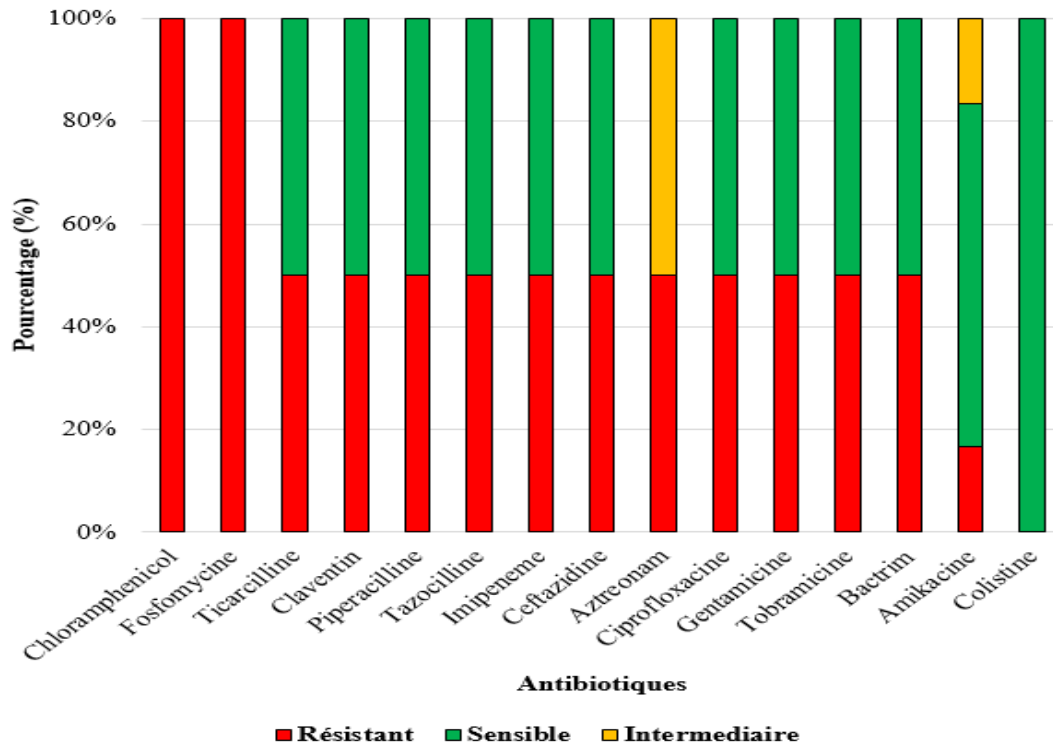


Figure 4 : Description de l'antibiogramme pour le germe *Acinetobacter baumannii*

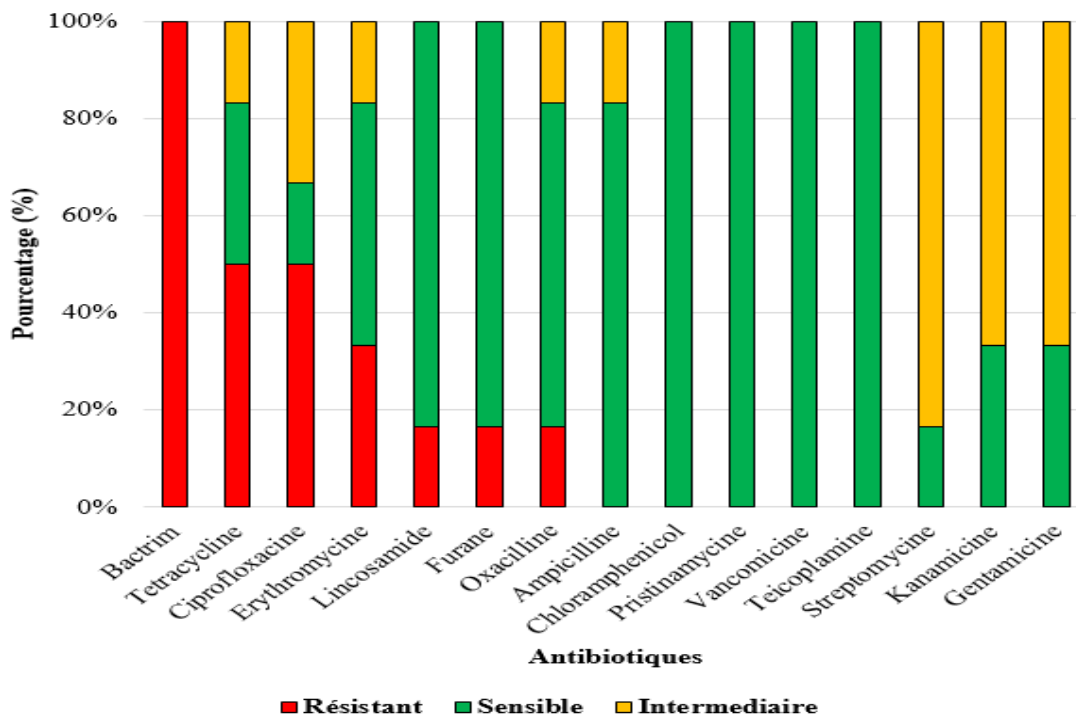


Figure 5 : Description de l'antibiogramme pour le germe *Streptococcus pneumoniae*

Par rapport aux données d'autres pays, la sensibilité d'E coli dans notre étude à l'amikacine (100%) est supérieure à celle trouvée par Manikandan et al et Mantravadi et al en Inde pour laquelle elle était respectivement de 86 et 92,9% (1,2). Par rapport aux données d'autres pays, la sensibilité d'E coli à l'amikacine dans notre étude (100%) est supérieure à celle trouvée par Manikandan et al et Mantravadi et al en Inde pour laquelle elle était respectivement de 86 et de 92,9% (1,10). Les sensibilités d'E coli à l'imipénem (100%) et à la tazocilline (96%) dans notre échantillon sont toutes deux supérieures à celles rapportées par Mantravadi et al en Inde, qui étaient respectivement de 96,9 et de 84,7% (2). La sensibilité des souches d'E. Coli à la ciprofloxacine (38%) que nous rapportons est bien inférieure à celle rapportée par Zhanel et al dans une étude internationale des voies urinaires pour laquelle elle était de 94,4% (8). Bien que la résistance d'E coli au cotrimoxazole dans notre échantillon (79%) soit inférieure à celle rapportée par Mantravadi et al en Inde (95,9%), elle est de loin supérieure à celle rapportée par d'autres auteurs à travers le monde pour lesquels il variait de 14,3 à 26,98% (2,8–10). La résistance de E. coli à la ciprofloxacine (63%) est concordante avec celle les données disparates de la littérature allant de 16,67 à 78,6% (2,9,10). La sensibilité d'E coli à la ceftazidime n'a pas été évaluée dans notre étude. Ce taux était de 11,3% dans l'étude de Keihanian et al en Iran et de 17% dans l'étude de Castagnola et al en Italie (10,12).

Par rapport aux données de la littérature malgache, la sensibilité de S aureus au cotrimoxazole que nous avons trouvée (67%) est concordante avec celle trouvée dans les infections des voies urinaires par Randrianirina et al qui était de 68,57%. En revanche, la

résistance de S aureus à l'oxacilline dans notre échantillon (17%) est supérieure à celle trouvée par ce dernier auteur, qui était de 5,71% (7). Par rapport aux données d'autres pays, la sensibilité de 100% à la vancomycine des souches de S aureus a également été rapportée par Mantravadi et al et Kumar et al en Inde (2,13). La sensibilité de S aureus à la ciprofloxacine dans notre étude (83%) est identique à celle rapportée par Manikandan et al et est similaire à celle des souches sensibles à la méthicilline (MSSA) dans l'étude de Kumar et al en Inde (75%). Néanmoins, la sensibilité à la ciprofloxacine que nous avons trouvé est largement supérieure à celle des souches de résistantes à la méticilline (SARM) dans cette dernière étude qui était de 30% (1,13). La sensibilité de S aureus à la clindamycine n'a pas été évaluée dans notre étude. Celui-ci est généralement élevé : 87,5% pour Mantravadi et al, 71% et 63% respectivement dans le bras MSSA et dans le bras MRSA dans l'étude de Kumar et al (2,13). L'absence de résistance à la ciprofloxacine dans notre échantillon contraste avec celle trouvée par Keihanian et al en Iran (16,3%) et par Kumar et al en Inde (23% dans le bras MSSA et 70% dans le bras MRSA) (10,13). La résistance à l'érythromycine dans notre étude (17%) est concordante avec les résultats très disparates des auteurs allant de 9,5 à 70% (13,14). La résistance à l'ampicilline n'a pas été évaluée dans notre échantillon. Celle-ci était de 15,6% et 63,7% respectivement dans l'étude de Keihanian et al en Iran et de Mantravadi et al en Inde (2,10).

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature malgache de données sur le profil de sensibilité de K pneumoniae aux antibiotiques. Par rapport aux données d'autres pays, la sensibilité des souches de K

pneumoniae à l'imipénème dans notre étude (100%) est conforme à celle trouvée par Leisy-Azar et al et Feizabadi et al en Iran qui était de 98,48 et 100% (15,16). Le profil de sensibilité à l'amikacine que nous avons trouvé (82%) est également cohérent avec celui trouvé par les auteurs asiatiques pour lesquels il varie de 66 à 98,99% (1,15,16). La sensibilité à la gentamycine que nous avons trouvée (67%) est similaire à celle trouvée par Feizabadi et al en Iran (16). La sensibilité des souches de *K pneumoniae* à la ciprofloxacine (67%) semble être supérieure à celle rapportée par Manikandan et al en Inde qui était de 56% (1). La résistance à la gentamycine dans notre échantillon (33%) est proche de celle trouvée par Leisy-Azar et al en Iran (32,82%) mais semble inférieure à celle trouvée par Rizwan et al en Inde pour lequel elle était de 61,11% (15,17). A noter que la résistance à la tazocilline que nous avons trouvée (17%) est bien inférieure à celle trouvée par Castagnola et al en Italie qui était de 72% (12). De plus, la résistance de *K pneumoniae* à l'ampicilline n'a pas été évaluée dans notre étude. En général, ce taux est élevé et varie de 75 à 95% (16,17).

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature malgache de données sur le profil de sensibilité de *S pneumoniae* aux antibiotiques. Par rapport aux quelques études qui ont rapporté la sensibilité de *S pneumoniae*, la sensibilité à la ciprofloxacine que nous avons trouvée (17%) est similaire à celle trouvée par Karcic et al en Bosnie qui était de 14,66%. La sensibilité au chloramphénicol (100%) et à la tétracycline (33%) que nous avons trouvée était supérieure à celle retrouvée dans cette dernière étude qui était respectivement de 14,74% et 14,58% (18). La sensibilité à l'érythromycine que nous avons trouvée (50%) était bien inférieure à

celle rapportée par Syrogiannopoulos et al en Grèce qui était de 81% (19). La sensibilité au céfotaxime n'a pas été évaluée dans notre étude, mais elle était de 88% pour Syrogiannopoulos et al en Grèce et Manikandan et al en Inde (1,19). Les souches de *S pneumoniae* de notre étude semblent globalement plus résistantes aux antibiotiques. La résistance au cotrimoxazole (100%) était bien supérieure à celle rapportée par les autres auteurs pour lesquels celle-ci allait de 21,10 à 36,4% (18–20). La résistance à la tétracycline que nous avons trouvée (50%) est également supérieure à celle rapportée par Syrogiannopoulos et al en Grèce et par Benbachir et al dans une étude multicentrique africaine qui étaient respectivement de 29 et 38,3% (19,20). De même, la résistance à l'érythromycine dans notre étude (33%) était légèrement supérieure à celle rapportée par Karcic et al en Bosnie et par Benbachir et al en Afrique qui étaient respectivement de 20% et 28% (18,20).

Dans la littérature malgache, nous n'avons trouvé aucune donnée sur le profil de sensibilité d'*A baumannii* aux antibiotiques. La sensibilité à la ticarcilline (50%) et à la pipéracilline (50%) que nous avons trouvée est similaire à celles trouvées par Armin et al en Iran qui étaient respectivement de 52 et 46%. La sensibilité de 100% à la colistine dans notre étude est bien supérieure à celle trouvée dans cette dernière étude qui était de 50% (21). La sensibilité d'*A baumannii* à l'amikacine (67%), à l'imipénème (50%) et à la gentamycine (50%) était supérieure aux résultats de Khan et al dans une étude multicentrique en Grèce selon laquelle, elles étaient respectivement de 38%, 23% et 24% (22). La sensibilité d'*A baumannii* à la ceftazidime n'a pas été évaluée dans notre étude. Celle-ci était d'environ 96% dans l'étude polonaise de Grochowalska et al sur

les infections respiratoires à *A. baumannii* et d'environ 98% dans l'étude coréenne de Lim et al sur les infections à *A. baumannii* tous sites combinés (23,24). Globalement, les souches d'*A. baumannii* que nous avons isolées étaient moins résistantes que celles rapportées par la plupart des auteurs. La résistance à l'amikacine dans notre échantillon (17%) est bien inférieure à celle rapportée par Armin et al en Iran et par Lim en Corée pour lesquels elle était respectivement de 58 % et de 98%. De même, la résistance à la gentamycine (50%) était inférieure à celle rapportée par ces deux auteurs qui étaient respectivement de 58% et 100% (21,24). La résistance à la ciprofloxacine (50%) était inférieure à celle rapportée par Armin et al en Iran et par Grochowalska et al en Pologne qui étaient respectivement de 57% et 96% (21,23).

Les recommandations pour l'antibiothérapie probabiliste devraient tenir compte des recommandations internationales, mais surtout des données des études locales du fait de la variabilité de l'écologie bactérienne et du profil de résistance d'une localité à une autre. Nous rappelons que les mécanismes d'acquisition de la résistance bactérienne aux antibiotiques sont multiples et peuvent être combinés au sein d'une même souche. Sur le plan génétique, l'acquisition de la résistance bactérienne peut se faire soit par mutation génétique en réponse à la menace environnementale, soit par acquisition de gènes exogènes par transmission horizontale entre bactéries. Cette transmission horizontale se produit le plus souvent par contact entre bactéries de différentes souches (conjugaison). L'échange de matériel génétique se fait principalement par l'utilisation de matériel génétique mobile (plasmides, transposons, intégrons) mais un

transfert direct de ribosome à ribosome est possible. Bien que rarement observé dans la pratique clinique, le transfert de gène peut se produire par l'incorporation d'acide désoxyribonucléique nu (transformation) ou la phagocytose d'autres organismes (transduction). De nombreux mécanismes ont été identifiés au sein des bactéries pour être résistants aux antibiotiques. Il existe 4 mécanismes principaux : la modification de la molécule antimicrobienne, la prévention de l'atteinte de la cible de l'antibiotique, l'interférence avec le site d'action de l'antibiotique et le processus global d'adaptation cellulaire (25).

La principale force de notre étude est qu'elle serait la première étude décrivant la fréquence et leur antibiogramme des germes identifiés dans un centre d'oncologie malgache. Elle a également le mérite d'avoir été exhaustive et d'avoir inclus un nombre significatif de germes isolés. Nous déplorons que les données soient anciennes (2012 à 2015), néanmoins il n'y a pas de données similaires disponibles à notre connaissance. Par ailleurs, nous n'avons pas pu différencier une infection vraie d'une contamination du prélèvement. Notons également que certains patients présentaient des points d'appels infectieux mais n'ont pas pu bénéficier de prélèvements bactériologiques. Les infections fongiques feront l'objet d'une autre étude et n'ont pas été abordées dans celle-ci.

CONCLUSION

La distribution des germes dans notre étude variait selon le site d'échantillonnage et était cohérente avec les résultats disparates de la littérature. Des études similaires devraient être menées dans d'autres centres de cancérologie pour connaître l'écologie bactérienne réelle

ainsi que les antibiotiques auxquels les germes sont les plus sensibles. Les profils de résistance bactérienne des souches d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella pneumoniae* que nous avons isolées sont globalement conformes aux données de la littérature. Les souches de *Staphylococcus aureus* semblent moins résistantes que celles rapportées dans la littérature, tout comme les souches d'*Acinetobacter baumannii*. Par contre, les souches de *Streptococcus pneumoniae* se distinguent par une résistance globale plus élevée aux antibiotiques. Nos données pourront être utilisées comme références pour l'élaboration des protocoles standardisés pour le traitement antibiotique dans les centres d'oncologie à Madagascar, dont la conception nécessiterait une concertation pluridisciplinaire entre oncologues, infectiologues et microbiologistes.

CONTRIBUTION DES AUTEURS

HNRE, RV, RAVN et RH ont contribué à la conception, l'acquisition, l'analyse et l'interprétation des données ET à la rédaction préliminaire de l'article ET ont approuvé la version finale à publier Et s'engagent à assumer l'imputabilité pour tous les aspects de la recherche.

RLA et RF ont contribué aux méthodes de recherche ET à la révision critique de l'article ET ont approuvé la version finale à publier Et s'engagent à assumer l'imputabilité pour tous les aspects de la recherche.

REMERCIEMENTS

Nous remercions toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de ce travail

Conflit d'intérêt : Aucun

REFERENCES

1. Manikandan C, Amsath A. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with respiratory tract infections. *Int J Pure Appl Zool.* 2013;1(1):61-9.
2. Mantravadi H, Chinthaparthi M, Shravani V. Aerobic isolates in pus and their antibiotic sensitivity pattern: a study conducted in a teaching hospital in Andhra Pradesh. *Int J Med Sci Public Health.* 2015;4(8):1076.
3. Rakotovao-Ravahatra ZD, Randriatsarafara FM, Rasoanandrasana S, Raverohanta L, Rakotovao AL. Phénotypes de résistance des souches d'*Escherichia coli* responsables d'infection urinaire au laboratoire du Centre Hospitalo-Universitaire de Befelatanana Antananarivo. *Pan Afr Med J.* 2017;26:166.
4. Herindrainy P, Randrianirina F, Ratovoson R, Hariniaina E, Buisson Y, Genel N. Rectal carriage of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Gram-Negative Bacilli in Community Settings in Madagascar. *PLoS ONE.* 2011;6(7):e22738.
5. Andriatahina T, Randrianirina F, Hariniaina E, Talarmin A, Raobijaona H, Buisson Y. High prevalence of fecal carriage of extended-spectrum B-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a pediatric unit in Madagascar. *BMC Infect Dis.* 2010;10:204.
6. Randrianirina F, Ratsima E, Ramparany L, Randemanana R, Rakotonirina H, Andriamanantena T. Antimicrobial resistance of bacterial enteropathogens isolated from stools in Madagascar. *BMC Infect Dis.* 2014;14:104.
7. Randrianirina F, Soares J, Carod J, Ratsima E, Thonnier V, Combe P. Antimicrobial resistance among

- uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in Antananarivo, Madagascar. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:309-12.
8. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Palatnick LP, et al. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents.* 2005;26(5):380-8.
 9. Marques LPJ, Flores JT, Barros Junior O de O, Rodrigues GB, Mourão C de M, Moreira RMP. Epidemiological and clinical aspects of urinary tract infection in community-dwelling elderly women. *Braz J Infect Dis.* 2012;16(5):436-41.
 10. Keihanian F, Saeidinia A, Abbasi K, Keihanian F. Epidemiology of antibiotic resistance of blood culture in educational hospitals in Rasht, North of Iran. *Infect Drug Resist.* 2018;11:1723-8.
 11. Raja NS, Parratt D, Meyers M. Blood culture contamination in a district general hospital in the UK: a 1-year study. *Healthc Infect.* 2009;14(3):95-100.
 12. Castagnola E, Caviglia I, Pescetto L, Bagnasco F, Haupt R, Bandettini R. Antibiotic susceptibility of Gram-negatives isolated from bacteremia in children with cancer. Implications for empirical therapy of febrile neutropenia. *Future Microbiol.* 2015;10(3):357-65.
 13. Kumar K. S, Kumar C. AB. Antibiotic resistance pattern of *Staphylococcus aureus* infections in children. *Int J Contemp Pediatr.* 2019;6(2):727.
 14. Khamash DF, Milstone AM, Carroll KC, Gadala A, Klein E, Maragakis LL et al. Changing antibiotic resistance patterns for *Staphylococcus aureus* surgical site infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019;40(4):486-7.
 15. Leisy Azar S, Ebadi AR. Examining the Pattern of Susceptibility and Antibiotic Resistance in *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated from Urine Samples of Children with Urinary Tract Infections from the Children's Hospital of Tabriz in 2015. *Br Biomed Bull.* 2017;5:307.
 16. Feizabadi M, Etemadi G, Yadegarinia D, Rahmati M, Shabanpoor S, Bokaei S. Antibiotic-resistance patterns and frequency of extended-spectrum Beta-lactamase-producing isolates of *Klebsiella pneumoniae* in Tehran. *Med Sci Monit.* 2006;12(11):362-5.
 17. Rizwan M, Akhtar M, Najmi A, Singh K. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Sensitivity/Resistance Pattern Towards Antimicrobial Agents in Primary and Simple Urinary Tract Infection Patients Visiting University Hospital of Jamia Hamdard New Delhi. *Drug Res.* 2018;68(7):415-20.
 18. Karcic E, Aljicevic M, Bektas S, Karcic B. Antimicrobial Susceptibility/Resistance of *Streptococcus Pneumoniae*. *Mater Socio Medica.* 2015;27(3):180.
 19. Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Beratis NG, Spiliopoulou AE, Fasola EL, Bajaksouzian S, et al. Resistance Patterns of *Streptococcus pneumoniae* from Carriers Attending Day-Care Centers in Southwestern Greece. *Clin Infect Dis.* 1997;25(2):188-94.
 20. Benbachir M, Benredjeb S, Boye CS, Dosso M, Belabbes H, Kamoun A, et al. Two-Year Surveillance of Antibiotic Resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Four African Cities. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(2):627-9.
 21. Armin S, Karimi A, Fallah F, Rafiei Tabatabaai S, Hoseini Alfatemi SM, Khiabanirad P et al.

Antimicrobial Resistance Patterns of *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* Isolated From Patients With Nosocomial Infections Admitted to Tehran Hospitals. *Arch Pediatr Infect Dis.* 2015;3(4):e32554.

22. Khan MA, Mahomed MF, Ashshi AM, Faiz A. Drug Resistance Patterns of *Acinetobacter baumannii* in Makkah, Saudi Arabia. *Pak.J.Med.Res.* 2012;51(4):127-31.

23. Grochowalska A, Koziół-Montewka M, Sobieszcańska A. Analysis of *Acinetobacter baumannii* resistance patterns in patients with chronic obstructive

pulmonary disease (COPD) in terms of choice of effective empiric antibiotic therapy. *Ann Agric Environ Med.* 2017;24(2):307-11.

24. Lim YM, Shin KS, Kim J. Distinct Antimicrobial Resistance Patterns and Antimicrobial Resistance-Harboring Genes According to Genomic Species of *Acinetobacter* Isolates. *J Clin Microbiol.* 2007;45(3):902-5.

25. Munita J, Arias C. Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol Secptr.* 2016;4(2). :10.1128