

RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES EN REANIMATION

**Pr KACOU N'DOUBA Adèle
CHU Angré/Dept de Microbiologie, UFR SMA**

Introduction

- Résistance des bactéries aux antibiotiques = problème émergent de santé publique mondial, véritable menace, tsunami silencieux
- Premier rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques en 2014 (114 pays), réalité dans chaque région du monde
 - Propagation de *Klebsiella pneumoniae* résistant aux carbapénèmes; Diffusion de *E. coli* résistant aux fluoroquinolones
 - Cas de *Neisseria gonorrhoeae* résistant aux céphalosporines de 3ème génération; *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), le risque de décès > 64% ...
- Rapport OMS, 2016: aggravation du phénomène
 - menace croissante pour la santé publique dans le monde et nécessite de prendre des mesures dans tous les secteurs et à l'échelle de la société tout entière

Introduction

- Population à risque: patients hospitalisés en particulier ceux admis en réanimation
- Principales infections en réanimation
 - - infections urinaires
 - - bactériémies et septicémies
 - - infections respiratoires
 - - infections cutanées

Définitions de la résistance bactérienne (1)

- **Résistance naturelle** : Existence d'un ou plusieurs mécanismes de résistance innés, donc propres à l'espèce. Elle permet de définir le spectre clinique d'un antibiotique.
 - Exple: *Klebsiella* et amoxicilline
Pseudomonas aeruginosa et kanamycine
- **Résistance acquise** : acquisition d'un mécanisme de résistance pour une souche d'une espèce habituellement sensible.
 - Chromosomique (mutation): peu transférable entre bactéries, transmission aux cellules filles
 - Élément génétique mobile (plasmide, transposon, intégrons, îlots génomiques): transférable entre bactéries, affecte souvent plusieurs familles d'antibiotiques

Définitions de la résistance bactérienne (2)

- **Résistance clinique** : expression de la résistance in vivo par l'échec thérapeutique
- **Résistance croisée** : résulte d'un seul mécanisme biochimique et concerne des antibiotiques appartenant ou non à la même famille.
 - Exple: Bêta-lactamines et *S. pneumoniae*
- **Résistance associée** est médiée par un plasmide portant des gènes de résistances à différentes familles antibiotiques .
 - Exple: Entérobactéries BLSE (tem), quinolonesR (qnr), aminosides

Quels sont les déterminants de l'émergence et de la diffusion de la résistance en réanimation? (1)

1- Pression de sélection: Exposition aux antibiotiques (sur usage et mésusage)

- Selon [une étude britannique publiée en 2016](#), d'ici 2050, l'usage abusif des antibiotiques pourrait être à l'origine de quelques 10 millions de décès par an dans le monde, soit plus que le cancer aujourd'hui, et coûter jusqu'à 100.000 milliards de dollars à l'économie mondiale.
- Modifications:
 - flores commensales ++
 - flores aux sites infectieux

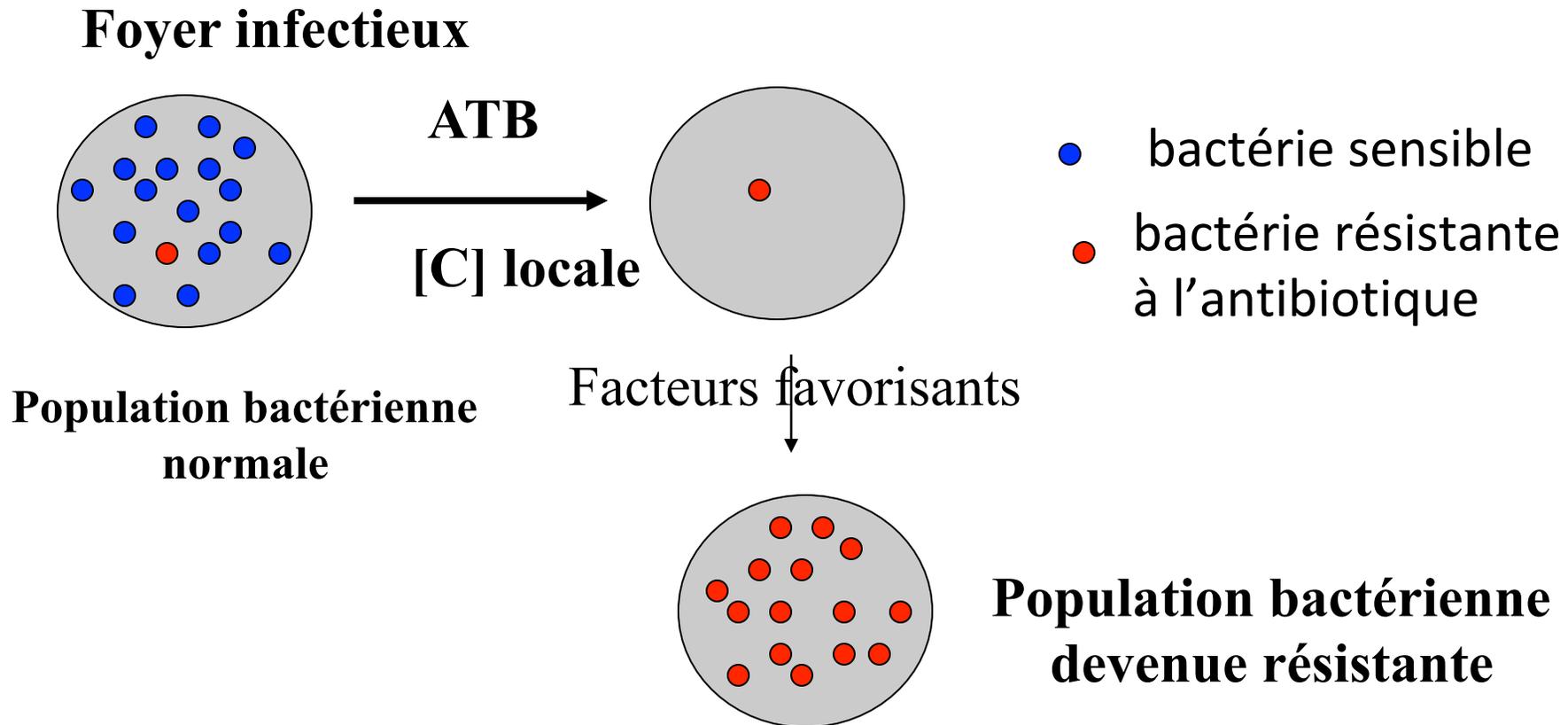
Quels sont les déterminants de l'émergence et de la diffusion de la résistance en réanimation? (2)

1- Exposition aux antibiotiques (mésusage et sur usage)

Le mésusage des antibiotiques peut correspondre à l'une des situations suivantes:

- antibiotiques prescrits inutilement;
- mise en route du traitement antibiotique approprié est retardée pour des patients présentant une infection grave;
- antibiotiques à large spectre utilisés trop souvent, ou antibiotiques à spectre étroit mal utilisés;
- posologie d'antibiotique trop faible (patient obèse) ou trop élevée (risque toxique) ;
- durée du traitement antibiotique trop courte ou trop longue;
- traitement antibiotiques non réévalué en fonction des résultats microbiologiques et de l'évolution clinique.

Sélection de mutants résistants

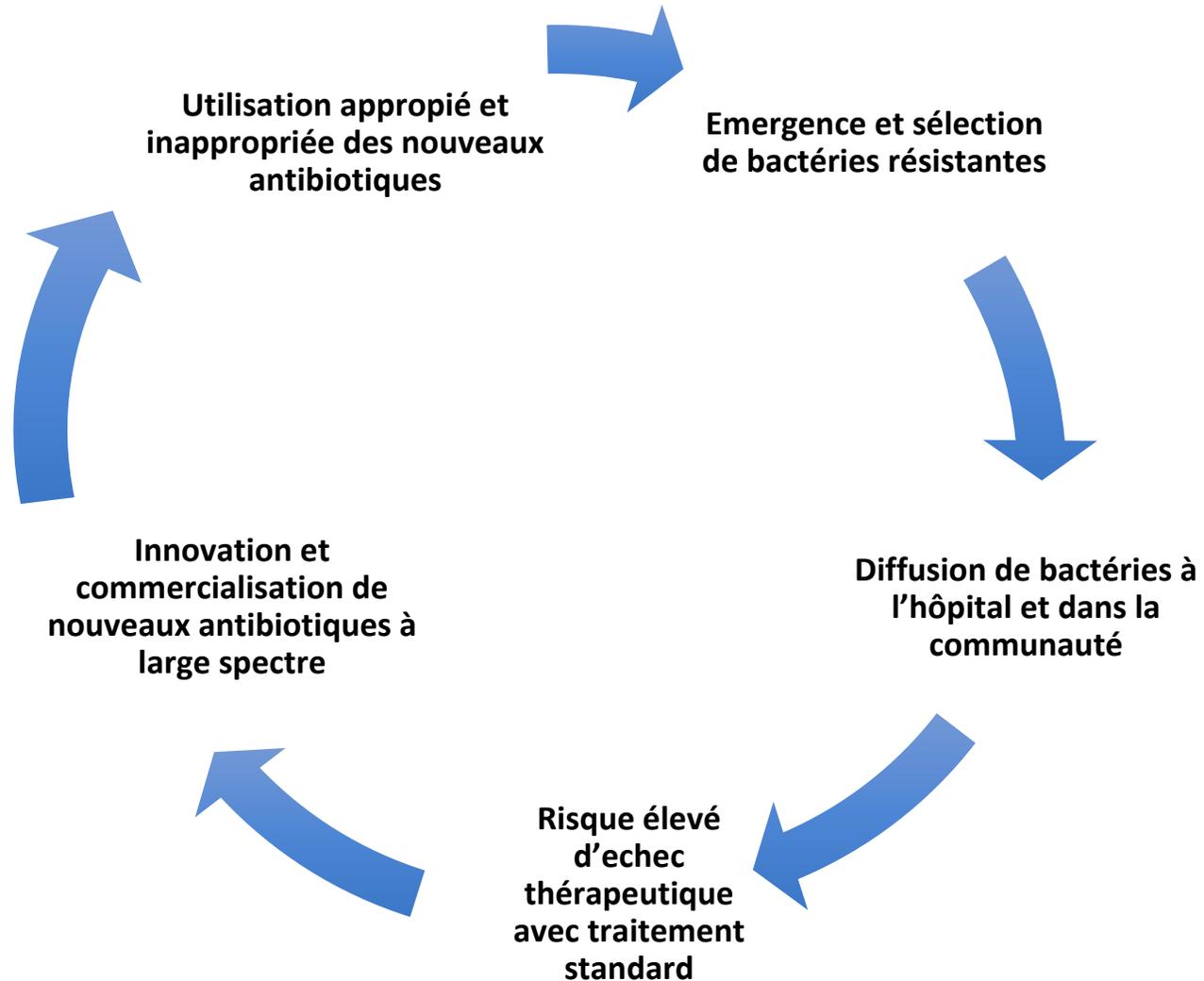


Quels sont les déterminants de l'émergence et de la diffusion de la résistance en réanimation? (3)

2- **Transmissions croisées** (présence de bactéries résistantes dans différentes niches écologiques avec risque de déplacements entre les écosystèmes) → épidémies

- Directe (manuportée)
- Indirecte (matériel, environnement)

Cercle vicieux de la résistance



Voyages internationaux

7- voyageurs avec soin dans un pays peut porter bact R avec risque de transmission dès son retour
8- acquisition par voyageur de bact R par consommation d'aliments contaminés ou par contact avec environnement

Ferme

1- animaux traités par ATB/porteurs de bact R
2- risque de contamination des végétaux par bact R (excreta comme engrais)
3- Risque transmission à l'homme de bact R à travers aliments contaminés ou contact direct avec animaux

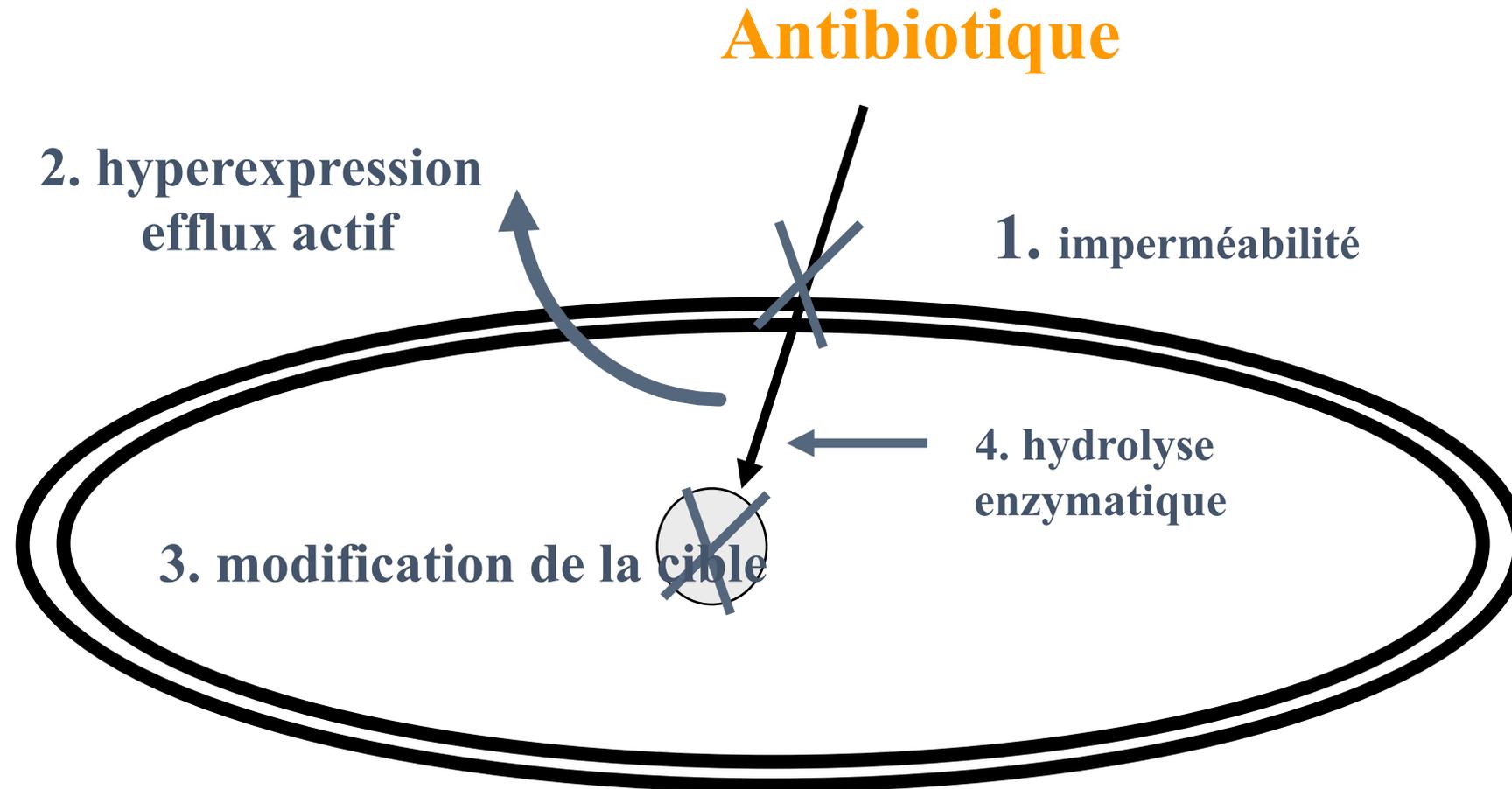
Communauté

4- Homme reçoit ATB par TTT ou automédication avec risque de transmission de bact R à autres personnes

Etablissement de soins sanitaires

5- Homme reçoit ATB à l'hôpital avec risque de portage de bact R
6- acquisition de bact R et risque de transmission à d'autres malades et dans la communauté

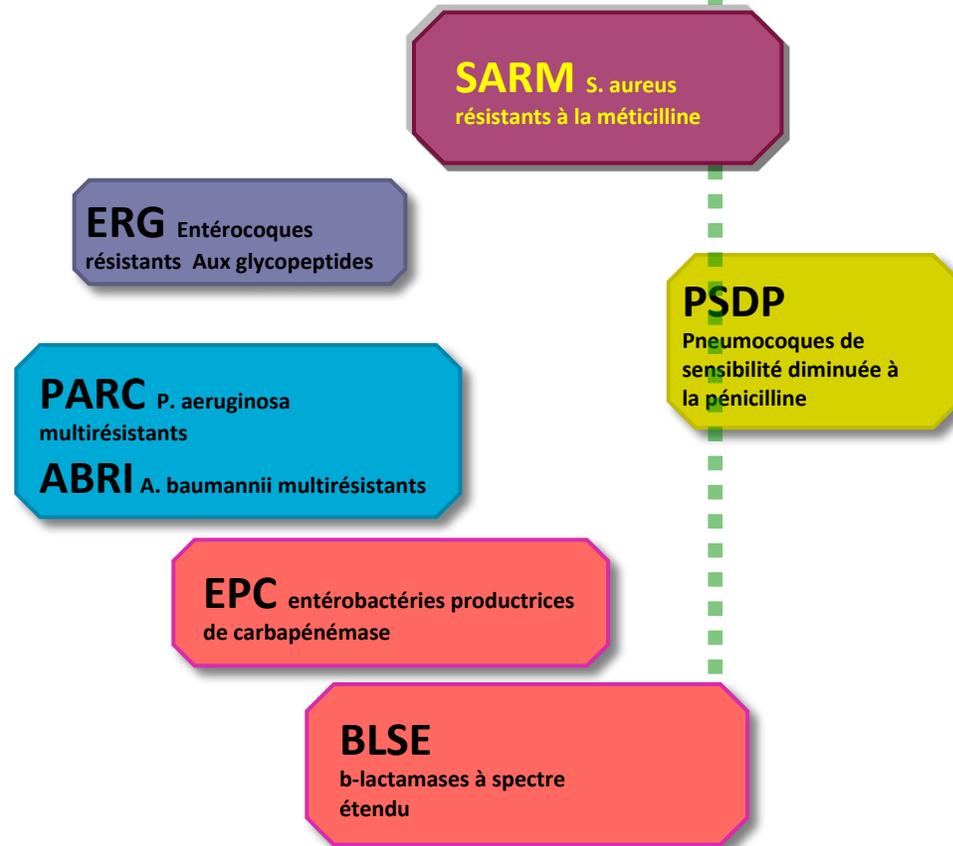
Mécanismes de résistance aux antibiotiques



Emergence de BMR communautaires Hier

BMR nosocomiales

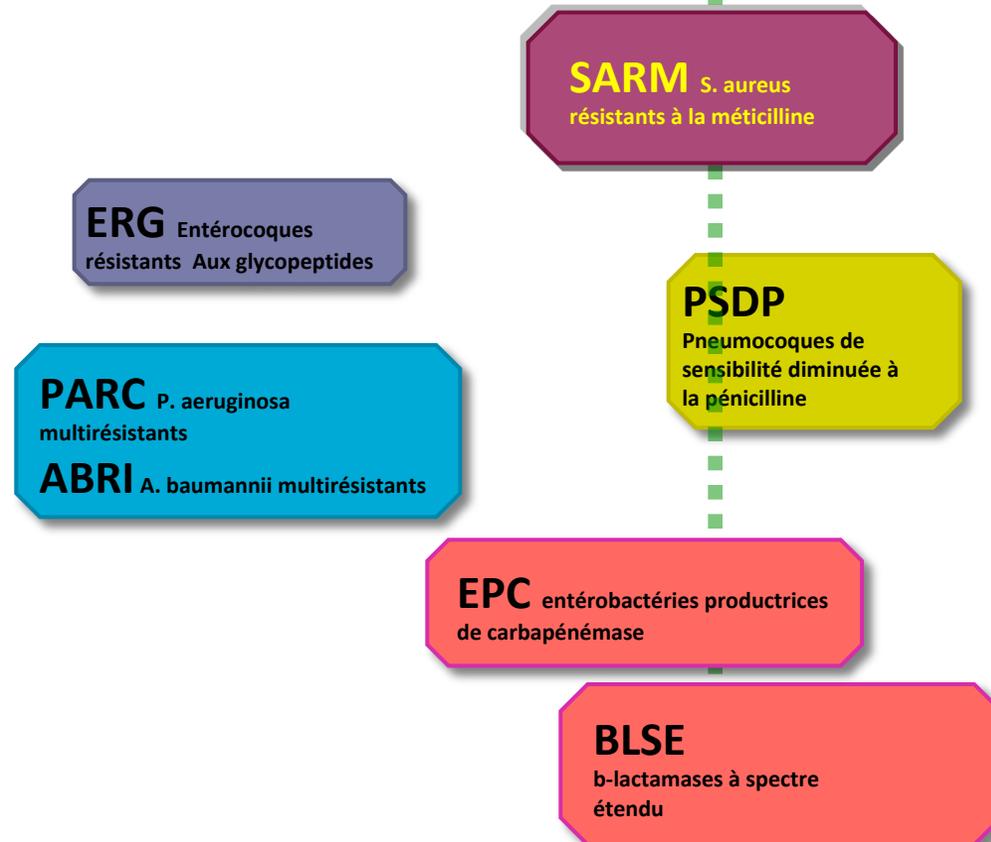
BMR communautaires



Emergence de BMR communautaires Aujourd'hui

BMR nosocomiales

BMR communautaires



Les BMR peuvent entraîner des infections communautaires

Congrès Anesthésie Réanimation 22 nov 2018

Conséquences

Résistance aux antimicrobiens est coûteuse, tant pour l'individu que pour la collectivité

- Pertes économiques, surcoût
- Risque de réémergence d'infections incurables, augmentation de la mortalité
- Portage de bactéries résistantes
- Sélection croisée (homme, animaux, eau, aliments, environnement)
- Accumulation des mécanismes de résistance à de nombreux antibiotiques → bactéries multirésistantes (BMR)
- Infections surajoutées: *C. difficile*, *Candida albicans*
- Effets indésirables du médicament: pharmacovigilance
- Conséquences écologiques == modification de l'écosystème

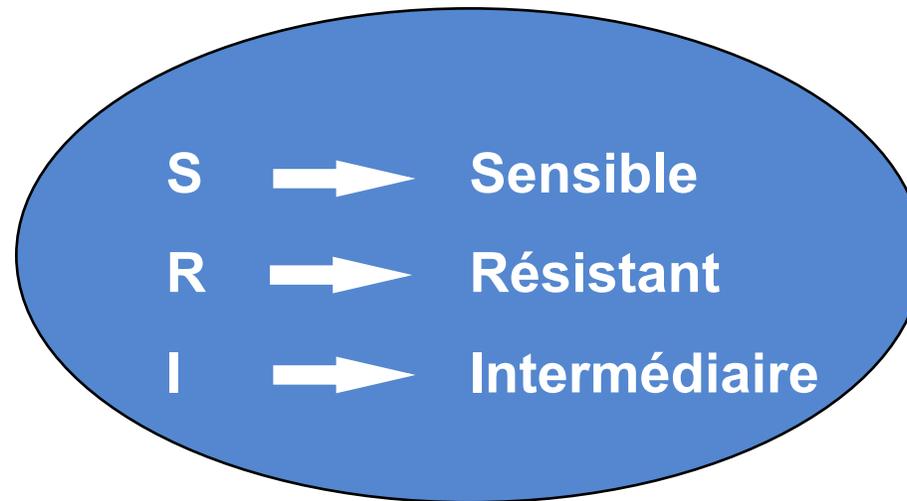
Quel est le Rôle du laboratoire dans la lutte contre le résistance bactérienne?



- **Orienter pour le meilleur choix de l'antibiotique**
 - Infection documentée == antibiogramme
 - Infection non documentée == antibiothérapie probabiliste
 - **Fournir des données épidémiologiques locales**
 - Écologie par service: infections communautaires/hospitalières
 - Pourcentage (%) de résistance des bactéries aux antibiotiques
- == orientation antibiothérapie probabiliste
- **Surveiller l'activité et efficacité de l'antibiotique**

L' ANTIBIOGRAMME

Les résultats sont rendus au médecin en :



Antibiorésistance en chiffres en Côte d'Ivoire et en Afrique

Région africaine de l'OMS (rapport 2014)

- lacunes majeures dans le suivi de la résistance aux antibiotiques: données dans un nombre limité de pays, difficulté d'évaluer la véritable ampleur du problème, compte tenu du manque de données mais les données existantes sont inquiétantes.
- Une résistance importante est constatée pour plusieurs bactéries qui se sont propagées dans les hôpitaux et les communautés:
 - forte résistance d'*E. coli* aux céphalosporines et fluoroquinolones de troisième génération
 - Dans certaines parties de la région, jusqu'à 80% des infections à *Staphylococcus aureus* se sont avérées résistantes à la méthicilline (SARM)

Colonization of catheters by bacterial in the intensive care unit in Abidjan. Boni Cissé C et al, Scholarly J Med, 2011.

- **Taux de colonisation** des cathéters: 14,7%
- **Bactéries isolées:** *Acinetobacter baumannii* (33,4%); *S. aureus* (16,7%); Entérobactéries (16,7%); *Pseudomonas aeruginosa* (8,1%)
- **Phénotype de résistance:**
 - *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipenem (1 souche sur 4)
 - *Staphylococcus epidermidis*, Meti-R

Bactéries multi-résistantes dans le service de Réanimation du CHU de Cocody en 2012. Kouame-Elogne et al. Revue BioAfrica 2013.

Site de prélèvement	Espèce bactérienne	Phénotype de résistance
Portage malade M1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PARC, impR
Portage malade M6	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	E BLSE
Tubulure respirateur	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PARC

Antibiotic susceptibility and serotype patterns of *Pseudomonas aeruginosa* from clinical isolates in Abidjan, Cote d'Ivoire. Kouame-Elogne C. et al. AJMR,2018.

Table 2. Antibiotic sensitivity of 168 strains of *Pseudomonas aeruginosa* tested at Clinical Bacteriology Unit, 2014-2015.

Antibiotics	S (%)	I(%)	R(%)	I+R(%)
Ticarcilline	110 (65.5)	0	58 (34.5)	58(34.5)
Ticarcilline+ clavulanic acid	115 (68.5)	0	53 (31.5)	53 (31.5)
Piperacillin	144 (85.7)	0	24 (14.3)	24 (14.3)
Imipenem	149 (88.7)	1	18(10.7)	19 (11.3)
Ceftazidim	143 (85.11)	0	25 (14.9)	25 (14.9)
Amikacin	147 (87.5)	9 (5.3)	12 (7.1)	21 (12.5)
Ciprofloxacin	137 (7.7)	5 (3)	26 (15.5)	31 (18.4)

S= Susceptible; R= Resistant; I= intermediate.

Table 3. Distribution of *Pseudomonas aeruginosa* resistant strains to antibiotics, isolated from the Clinical Bacteriology Unit, according to originating units, 2014-2015.

Resistance	TIC(%)	TCC(%)	PIP(%)	IMP(%)	CAZ(%)	AN(%)	CIP(%)
Outpatient (n=88)	29(32.9)	26(29.5)	12(13.6)	9(10.2)	12(13.6)	11(12.5)	16(18.2)
Hospitalized (n=80)	-	-	-	-	-	-	-
Operating Theatre (n=9)	2(22.2)	2(22.2)	1(11.1)	0	1(11.1)	0	1(11.1)
ORL (n=3)	1(33.3)	0	0	0	0	1(33.3)	1(33.3)
Neonatal.Pediatrics (n=14)	3(21.1)	2(14.3)	0	0	1(0.7)	0	1(0.7)
Neurology (n=12)	7(58.3)	6(50)	4(33.3)	2(16.7)	4(33.3)	0	0
PPH (n=30)	15(50)	13(43.3)	5(16.7)	5(16.7)	6(20)	0	7(23.3)
Intensive unit (n=7)	1(14.3)	1(14.3)	1(14.3)	2(28.6)	1(14.3)	0	0
Rhumatology (n=3)	1(33.3)	1(33.3)	0	0	0	0	0
Gynecology (n=1)	0	0	0	0	0	0	0
Hematology (n=1)	0	0	0	0	0	0	0

TIC= ticarcillin; PIP= piperacillin; CIP = ciprofloxacin; CAZ= ceftazidim, IMP= imipenem; AN= amikacin ;TCC=Ticarcilline+ acide clavulanic ; ORL= oto rhino laryngology; PPH= human pneumology.

Entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE)

Pays	Auteurs	BLSE	Type
Côte d'Ivoire	Albrechtova K et al. Plos one, 2014 Enquête de portage digestif Hommes, Animaux	27% chez les hommes 32% chez les chiens	CTX-M-15 :qnrS1: 36% (hommes) et 42% (chiens)
	GUESSENND N. & al. J. sci. pharm. biol., 2008 Infections humaines (infections urinaires, septicémies, suppurations, et infections pulmonaires)	9%	
Burkina Faso	Ouedraogo et al. BMC Infectious Diseases (2016) Souches humaines	58 % 45 % patients ambulatoires et 70 % patients hospitalisés	94 %, CTX-M-15
Ghana	OBENG-NKRUMAH et al. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2013	49.3%	
	Eibach, 2016	82,9%	CTX-M-15
Mali	Sangare SA et al. Plos one. 2017	62,3%	
Sénégal	Ndir A et al. Antimicrob Resist Infect Control 2016	59%	
	Breurec, BMC. 2016	79,7%	CTX-M-15 (63,5%), SHV (65,4%), TEM (53,8%)

Entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE)

Pays	Auteurs	BLSE	Type
Bénin	Anago,2015	35,5%	TEM
Sierra Leone	Leski et al. BMC Infectious Diseases (2016) Infections urinaires communautaires	64,3%	
Nigeria	Raji MA et al. BMC Infect Dis. 2015	52,1%	
Centrafrique	Farra,2016	59%	CTX-M-15 (62%)
Cameroun	Djuikoué,2016	66,3%	CTX-M-1
Ouganda	Kateregga JN, BMC Pharmacol Toxicol 2015	62%	
Kenya	Sonda,2016	96,53%	CTX-M, TEM, SHV
Lybie	Mathlouthi,2016	66,6%	CTX-M-15 (51,7%), TEM-1 (35,6%), SHV (21,8%) Kp carbapenemase (11,4%)
South Africa	Buy,2016	83%	

Circulation de souches productrices de carbapenemases en Afrique

Auteurs	Pays	&
Manenzhe RI1, Zar HJ2, Nicol MP3, Kaba M4. J Antimicrob Chemother. 2015	83 études en Afrique dont 61 en Afrique du nord, 10 en Afrique du Sud et 7 en Afrique de l'ouest	Afrique du nord: 2,3%-67,7% Afrique subsaharienne: 9%-60%
Perovic O1, Britz E, Chetty V, Singh-Moodley A. S Afr Med J. 2016	Afrique du Sud	68%
	Nigeria	
Moussounda M. et. al. Emerg Infect Dis. 2017	Gabon	5,1%
Kempf M. Plos 2012	Sénégal	5,4%

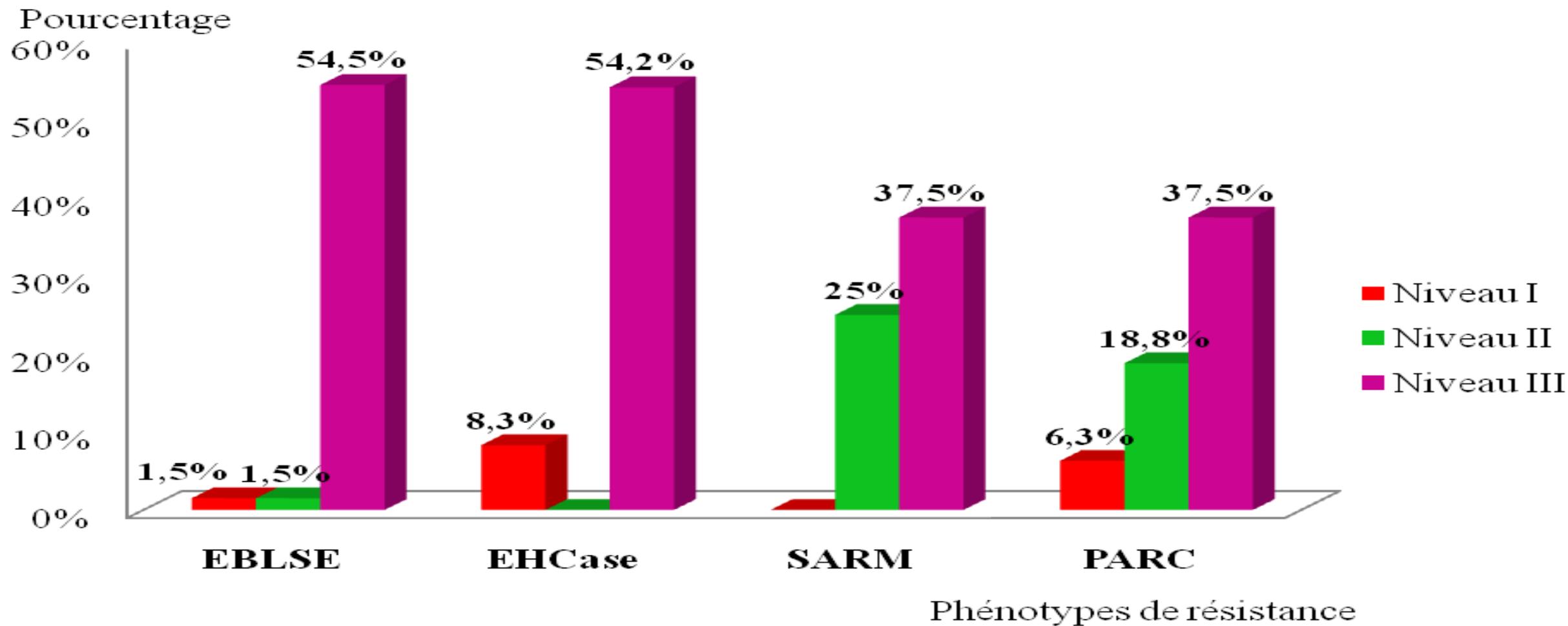
Pseudomonas aeruginosa résistants aux carbapénèmes

Pays	Auteurs	CRPA	types
Côte d'Ivoire	Jeannot,2013	1 ^{er} cas	VIM-2
Côte d'Ivoire, Sénégal, Nigeria, Centrafrique	Choley,2014	5 cas	VIM-2 (CC233, CC2444)
Côte d'Ivoire	Gba,2018	imipenemR (15,9%) and 78,6% MBL+ MBL: 10.4% in 2011 to 12.5% in 2015	
Nigeria	Odumusu,2016	80%	OXA-10 (80%), AMPc (70,5%), CTX-M-5 (5%)
Tanzanie	Moyo,2014	8,9%	VIM-2
South Africa	Govender,2015		VIM-2
Egypte	El Domany,2017	43,8% MDR dont 24,2% IMPR	11,4% MBL (VIM,IMP)

Staphylococcus aureus résistant à la methicilline (SARM)

Pays	auteur	% SARM
Côte d'Ivoire	Kacou N'Douba, 2015	17,8%
Sénégal	Breurec,2011	34%
Bénin	Nanoukoun, 2017	76% SCNRM
Nigeria	Terry alli,2012	41%
Nigeria	Iwuafor AA et al. PLoS ONE. 2016	80 %
South Africa	Groome,2012	39%
Algérie	Rebiahi,2011	75%
Lybie	Buzaid,2011	31%
Botswana	Truong,2011	23%
Kenya	Omuse,2016	58,2% (Spa typet037)

Phénotypes de résistance aux antibiotiques et niveaux de la pyramide sanitaire (Aboagye KABM, thèse médecine 2011)



Conclusion

- Importance des données épidémiologiques locales
 - → algorithmes thérapeutiques adaptés
- Standardisation des données de résistance aux antibiotiques
- Diffusion des données de résistance (Observatoire)

Conclusion

- Propagation des BMR et absence de nouveaux antibiotiques
→ risque impasse thérapeutique
- Bonnes pratiques en antibiothérapie → préservons le patrimoine des antibiotiques
- Approche multidisciplinaire
- Référent en antibiothérapie dans les services de réanimation

«L'efficacité des antibiotiques est l'un des piliers de notre santé, nous permettant de vivre plus longtemps, en meilleure santé, et de bénéficier de la médecine moderne. Si nous ne prenons pas des mesures significatives pour mieux prévenir les infections mais aussi pour modifier la façon dont nous produisons, prescrivons et utilisons les antibiotiques, nous allons perdre petit à petit ces biens pour la santé publique mondiale et les conséquences seront dévastatrices.»

Dr Keiji Fukuda, Sous-Directeur général de l'OMS pour la sécurité sanitaire.

**Merci pour votre aimable
attention**