

EPIDEMIOLOGIE DES RESISTANCES BACTERIENNES EN TUNISIE

BEN REDJEB S, BEN HASSEN A, HAMMAMI A, KECHRID A.
Laboratoire "Résistance aux antibiotiques" - Faculté de Médecine - Tunis

La résistance bactérienne aux antibiotiques a augmenté dans des proportions inquiétantes ces dernières années et est devenue un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale, mettant en jeu la validité de l'arsenal thérapeutique.

Cette résistance bactérienne est la résultante d'interactions complexes entre la bactérie d'une part en son environnement d'autre part. Elle est liée essentiellement à un usage excessif des antibiotiques aussi bien en médecine humaine, qu'en médecine vétérinaire ou dans l'alimentation animale. Les bactéries pour faire face à la pression de sélection exercée par les antibiotiques utilisent des parades leur permettant de s'adapter aux conditions hostiles de leur environnement.

Parmi les mécanismes utilisés, il y a les mutations chromosomiques mais essentiellement l'acquisition d'informations génétiques nouvelles (plasmides ou transposons) à partir d'une bactérie résistante appartenant à la même espèce ou à une autre espèce, la bactérie peut alors à son tour devenir résistante à plusieurs antibiotiques en même temps. La dissémination des résistances liée à la circulation des gènes entre les bactéries rend compte ainsi de la rapidité avec laquelle évolue le phénomène de la résistance au sein du monde bactérien.

PROBLEME DE LA RESISTANCE EN MILIEU HOSPITALIER

Pendant longtemps le problème de la résistance était considéré comme un problème strictement hospitalier réservé aux bactéries responsables d'infections nosocomiales (IN), l'hôpital constituant un environnement propice au développement et à la dissémination des résistances bactériennes.

L'émergence et la fréquence croissante à l'hôpital de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques (BMR) a été favorisée par un certain nombre de facteurs :

- Une augmentation du nombre de patients à risque infectieux élevé du fait des procédures invasives et des traitements immunosuppresseurs.
- L'utilisation massive des antibiotiques favorisant la sélection des bactéries les plus résistantes.
- La transmission croisée par l'intermédiaire du personnel soignant favorisant la dissémination des BMR.

La recrudescence des BMR en milieu hospitalier est un phénomène mondial observé pour toutes les espèces bactériennes mais à des degrés variables selon les pays et les services en fonction des habitudes de prescription et des pratiques d'hygiène. C'est dans les services de réanimation que leur fréquence est la plus élevée.

Le développement et la fréquence de bactéries résistantes parmi les espèces communément responsables d'IN a eu pour conséquence une consommation accrue de certains antibiotiques, plus précisément les molécules les plus récentes comme les nouvelles β lactamines, les glycopeptides et les fluoroquinolones entraînant ainsi une escalade des résistances.

C'est ainsi que l'utilisation large des céphalosporines de 3^{ème} génération (C₃G) a eu comme conséquence le développement d'entérobactéries résistantes par production de β lactamase à spectre étendu (BLSE), la production d'une telle enzyme permet à la bactérie de résister à toutes les β lactamines excepté les céphamycines et l'imipénème. Les gènes codant pour cette résistance étant situés sur un plasmide qui souvent porte des déterminants de la résistance à d'autres familles d'antibiotiques expliquent que les bactéries qui les hébergent deviennent multi-résistantes. De plus le caractère transférable des plasmides permet la dissémination des BLSE à différentes espèces de bacilles gram-. Elles sont souvent responsables d'épidémies notamment dans les unités de soins intensifs. L'espèce la plus fréquemment impliquée est *K. pneumoniae*.

En Tunisie, des études multicentriques ont été effectuées pour évaluer l'état de la résistance des principaux pathogènes.

1- *Klebsiella pneumoniae* :

En 1999, 1110 souches ont été collectées dont 23,6% (262 souches) étaient résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G). Ces souches résistantes aux C3G proviennent essentiellement des services de pédiatrie (23,6%) où elles évoluent par bouffées épidémiques sur un fond d'endémie. 11,4% proviennent des unités de néonatalogie. 54,1% ont été isolées d'urines et 22,1% d'hémocultures. Ces souches présentaient des résistances associées aux autres familles d'antibiotiques en particulier aux aminosides (gentamicine: 87%, tobramicine : 91,6%, amikacine : 42%), au cotrimoxazole (80,1%) , aux quinolones (ac.nalidixique: 19,8%, ofloxacin : 6,4%). Les fréquences d'isolement de souches de *K.pneumoniae* multirésistantes notamment aux C3G dans les différents centres hospitaliers sont beaucoup plus élevées que celles rapportées dans les pays occidentaux où ont été mis en place dans les hôpitaux des programmes pour la prévention des IN et le bon usage des antibiotiques.

2- *E. coli* :

8346 souches ont été colligées durant les années 1999-2000 dont 83,8% à partir d'urines, 3,1% d'hémocultures. Les fréquences de résistance des souches urinaires étaient : amoxicilline 62,6%, amoxicilline - ac. clavulanique 33,6%, céfalotine 37,1%, céfotaxime 3,2%, gentamicine 5%, cotrimoxazole 37,3%, ac. nalidixique 12,5%, ofloxacin / ciprofloxacine 7,8%. 2,7% des souches étaient productrices de BLSE.

Les fréquences élevées de résistance à l'amoxicilline, à la céfalotine, au cotrimoxazole, antibiotiques utilisés dans le traitement de 1ère intention des infections urinaires doivent faire réviser les attitudes thérapeutiques.

3- *Salmonella spp* :

151 souches de salmonella non typhoïdiques ont été colligées durant les années 1999 et 2000 à partir de 2 centres : hôpital H. Bourguiba de Sfax et hôpital Ch. Nicolle de Tunis. 74% provenaient de coproculture, 11% d'hémoculture .

Les fréquences de résistance aux antibiotiques étaient : amoxicilline 36,4%, amoxicilline - ac. clavulanique 35%, céfalotine 30,9%, céfotaxime 28,5%, gentamicine 18,5%, amikacine 5,3%, tétracyclines 62,2%, chloramphénicol 4,6%, ac. nalidixique 6%, cotrimoxazole 30,5%, aucune résistance aux fluoroquinolones. 28,5% des souches étaient productrices de BLSE.

Quoique la fréquence d'isolement des salmonelles non typhoïdiques a beaucoup diminué ces dernières années notamment dans les services de pédiatrie , on note cependant une augmentation de la fréquence des souches multirésistantes y compris aux C3G (28,5%), responsables d'épidémies nosocomiales graves dans les services de pédiatrie posant de sérieux problèmes thérapeutiques.

4- *Pseudomonas aeruginosa* :

Espèce au pouvoir pathogène faible qui ne s'exprime que chez les patients aux défenses immunitaires amoindries, porteurs de dispositifs invasifs ce qui explique qu'elle soit tout particulièrement rencontrée dans les services de réanimation . Cependant *P. aeruginosa* est naturellement résistant à de nombreux antibiotiques expliquant l'utilisation large de l'imipénème dans ces services et l'émergence de souches imipénème résistantes posant de sérieux problèmes thérapeutiques , ces souches étant parfois résistantes à tous les antibiotiques disponibles.

2659 souches ont été collectées en 1999-2000 : 33% provenaient des services de chirurgie, 22% des unités de réanimation, isolées de prélèvements de pus (36%), urines (32%), hémocultures (5%) et prélèvements respiratoires (18%). La résistance aux antibiotiques des souches isolées était : ticarcilline 25% , ceftazidime 9% , imipénème 14% , amikacine 14% , ciprofloxacine 25%.

La fréquence élevée, observée en urologie et dans les unités de réanimation, de souches multirésistantes en particulier à la ceftazidime à l'imipénème, aux fluoroquinolones posant de sérieux problèmes thérapeutiques, nécessite la mise en place des mesures nécessaires pour la prévention des IN et la maîtrise des résistances.

5- *Enterococcus faecalis* :

L'impact écologique de l'utilisation large des C3G a été une recrudescence des IN à entérocoques (infections urinaires, infections des plaies opératoires, septicémies), les entérocoques étant naturellement résistants à de nombreux antibiotiques en particulier aux céphalosporines. A cette résistance naturelle est venue s'ajouter une résistance acquise aux β lactamines et aminosides, principaux antibiotiques utilisés dans le traitement des infections graves. Les infections causées par les entérocoques multi-résistants a imposé le traitement par la vancomycine .

676 souches isolées en 1999 : 54% provenaient de prélèvements d'urines et 11% d'hémocultures . 0,1% étaient résistantes à l'amoxicilline sans production de pénicillinase, 86% à l'érythromycine. 37% présentaient un haut niveau de résistance à la gentamicine. Aucune résistance à la vancomycine n'a été observée.

6- *S. aureus*

La résistance de *S. aureus* à la méticilline est actuellement un phénomène bien implanté dans les hôpitaux de nombreux pays occidentaux expliquant que le traitement des IN graves à *S. aureus* repose aujourd'hui sur l'utilisation de la vancomycine en 1^{ère} intention. En effet les SARM sont le plus souvent multi-résistants à plusieurs familles d'antibiotiques.

La dissémination des SARM à l'hôpital se fait essentiellement par les mains, les facteurs favorisant étant l'hospitalisation prolongée et les procédures invasives. Un des problèmes actuels des SARM est qu'ils ont été rapportés dans les infections communautaires.

En Tunisie, si les BG- multi-résistants sont les plus préoccupants en milieu hospitalier, il n'en est pas de même du *S. aureus*.

2292 souches ont été collectées en 1999-2000 à partir de pus (45%), d'hémocultures (14%) . 46% provenaient des services de médecine, 44% des services de chirurgie et 10% des unités de réanimation. 15,7% des *S. aureus* étaient résistants à la méticilline (SARM) : les fréquences les plus élevées étant observées à Sfax et à l'hôpital d'enfants de Tunis (18%) et les plus faibles à l'hôpital Charles Nicolle (10%). Ces SARM provenaient essentiellement des unités de réanimation où les fréquences pouvaient atteindre jusqu'à 44%.

Par ailleurs les fréquences de résistance aux autres familles d'antibiotiques des *S.aureus* isolés demeuraient faibles : gentamicine 7%, erythromycine 17%, lincomycine 17%, ofloxacin 4%, rifampicine 7%. Aucune résistance à la vancomycine.

La fréquence d'isolement des SARM quel que soit le centre hospitalier est beaucoup moins élevée que dans plusieurs pays occidentaux (France, Espagne, Italie) où les fréquences sont généralement supérieures à 35% et constituent une réelle préoccupation du fait de la multirésistance de telles souches.

RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DES BACTERIES RESPONSABLES D'INFECTIONS COMMUNAUTAIRES :

Si le problème de la résistance aux antibiotiques était pendant longtemps considéré comme un problème préoccupant en milieu hospitalier, réservé aux IN, ces dernières années ont vu le problème s'étendre à la médecine de ville.

La résistance aux antibiotiques des espèces responsables d'infections communautaires intéresse tout particulièrement la flore ORL. En effet , le phénomène marquant, ces dernières années, de la résistance bactérienne en pratique de ville est l'émergence à une fréquence élevée de la résistance à la pénicilline et aux autres β lactamines du pneumocoque

1- *S. Pneumoniae* :

En 1967 a été rapportée en Australie la 1^{ère} souche de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP), en 1977 est apparue en Afrique du sud la 1^{ère} souche multirésistante (pénicilline G, chloramphénicol, érythromycine, tétracycline, cotrimoxazole) et à partir des années 80, la

résistance du pneumocoque a été rapportée un peu partout dans le monde. En Europe les fréquences les plus élevées sont rapportées en France et en Espagne (>35%).

Cette résistance du pneumocoque aux β lactamines est liée à l'altération des protéines cibles, les protéines de liaison aux pénicillines (PLP) due à une modification des gènes par recombinaisons entre gènes homologues d'espèces commensales voisines (les streptocoques des voies aériennes supérieures) aboutissant à la production de PLP mosaïques dotées d'une affinité plus ou moins diminuée aux β lactamines.

Des facteurs de risque semblent associés à l'isolement de PSDP : le jeune âge (0 à 4 ans), une antibiothérapie préalable dans les 6 mois par une β lactamine, le site de l'infection (ORL), une hospitalisation dans les 3 mois précédents .

120 souches (60 enfants + 60 adultes) ont été collectées sur 2 ans (1998-99). 46,2 % étaient des souches invasives, isolées essentiellement de LCR et d'hémocultures. 32,5% étaient des PSDP parmi lesquels 9,2% présentaient des CMI > 2mg/l. 7,5% présentaient une sensibilité intermédiaire à l'amoxicilline (CMI = 1mg/l) et 11,7% une sensibilité diminuée au céfotaxime dont 3,4% avaient des CMI > 2mg/l.

La résistance aux autres familles d'antibiotiques était : chloramphénicol 15,3%, tétracycline 28,5%, érythromycine 31,7%, cotrimoxazole 27,3%. Aucune résistance à la vancomycine et à l'imipénème

Les fréquences de PSDP de 32,5% dans l'étude multicentrique place la Tunisie parmi les pays qui présentent les taux de résistance les plus élevées (Espagne, France).

2- *H. influenzae* :

Espèce essentiellement responsable d'infections chez l'enfant (méningites, infections ORL et respiratoires) a présenté diverses résistances à partir des années 70. Ces résistances concernent essentiellement les aminopénicillines par production de pénicillinase, le chloramphénicol, les tétracyclines. Il s'agit de résistance plasmidique

192 souches ont été collectées durant l'année 1999 dont 22,9% de LCR, 4,2% d'hémocultures et 27,5% de prélèvements pulmonaires. 55,7% étaient de sérotype b. 24,5% étaient résistantes à l'amoxicilline, toutes par production de pénicillinase.

Les fréquences de résistance aux autres antibiotiques étaient : érythromycine 67%, tétracycline 17%, chloramphénicol 13%, rifampicine 23%. Aucune résistance à l'amoxicilline-ac. clavulanique et au céfotaxime. La fréquence élevée de souches d'*H. influenzae* responsables de méningites notamment à l'hôpital d'enfants dont 96% étaient de sérotype b et 38,6% productrices de pénicillinase justifie l'introduction du vaccin anti *Hemophilus b*.

3- Streptocoque du groupe A :

Responsable de 20 à 30% des angines chez l'enfant, le Streptocoque A est l'espèce qui a le moins évolué vers la résistance. La pénicilline G reste l'antibiotique de choix. Aucun changement n'a été décelé dans la sensibilité de ce germe à cet antibiotique. Cependant le Streptocoque A a développé au cours des années certaines résistances à d'autres antibiotiques : fréquence élevée de résistance aux tétracyclines, fréquence variable de résistance aux macrolides selon les pays.

122 souches isolées en 2002 de prélèvements ORL. 21% étaient résistantes l'érythromycine, 55% résistantes aux tétracyclines. Aucune résistance à la pénicilline.

Un des facteurs importants de l'augmentation des résistances bactériennes parmi les espèces responsables d'infections communautaires est l'augmentation régulière de la consommation d'antibiotiques en médecine humaine et tout particulièrement dans les infections respiratoires hautes et basses qu'elles soient d'origine virale ou bactérienne. Cette surconsommation s'apparente, dans le cas des infections virales, à un mauvais usage des antibiotiques. De même une mauvaise compliance au traitement pourrait être l'une des composantes du développement de la résistance ainsi que le recours de plus en plus important aux crèches qui constituent un "haut lieu" de la transmission de souches résistantes aux antibiotiques notamment dans le domaine des infections respiratoires

MESURES DE CONTROLE DES BMR :

La variabilité des problèmes posés par les BMR d'un pays à un autre implique que soit mise en place dans chaque pays un réseau national de surveillance, le laboratoire de microbiologie jouant un rôle essentiel dans la détection et la surveillance de la résistance.

En effet, il est primordial de bien cerner l'étendue et le développement de la résistance aux antibiotiques dans le temps pour arriver à contrôler ce problème.

Pour maîtriser la résistance aux antibiotiques, il est clair qu'on ne peut plus compter actuellement sur le seul développement de nouvelles molécules dont les perspectives restent très limitées, mais il est possible de ralentir le développement des résistances par des stratégies de prévention.

1- En milieu hospitalier :

Ces stratégies de prévention comportent 2 volets :

- La bonne utilisation des antibiotiques : définir une politique de l'antibiothérapie adaptée à l'épidémiologie locale des centres hospitaliers ce qui nécessite la mise en place d'une commission de l'antibiothérapie chargée d'élaborer les protocoles et d'en réaliser le suivi.
- L'hygiène hospitalière pour réduire les risques de dissémination : là, l'activité des Comités de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) est fondamentale pour définir les mesures d'isolement, renforcer les mesures d'hygiène, contrôler l'application des procédures.

2- En pratique de ville :

Il est évident que la prescription des antibiotiques pourrait être réduite de façon significative dans le traitement de certaines infections (infections virales) ce qui aurait comme conséquence un ralentissement de l'émergence des résistances. L'établissement de consensus thérapeutiques sans cesse réactualisés en fonction des données épidémiologiques de la surveillance et la formation continue contribueront à une meilleure prescription des antibiotiques .

CONCLUSION

Ainsi, il est actuellement impératif pour freiner le développement des résistances et maîtriser les coûts de santé de changer nos comportements, et ne prescrire les antibiotiques que si nécessaire et de façon raisonnée. Cela doit passer par une éducation des patients, la formation et la sensibilisation des prescripteurs, l'application des procédures d'hygiène, et la mise en place d'un réseau de surveillance des résistances bactériennes.

Ce n'est qu'à travers les efforts consentis par les différents acteurs que la recrudescence actuelle de la multirésistance bactérienne peut être maîtrisée. Ainsi il serait possible de maintenir ou prolonger l'efficacité des antibiotiques existants.