

### **La lettre d'information du diplôme et de la capacité de médecine tropicale des pays de l'océan indien**

#### **N° 49 – Septembre 2017**

**La lettre d'information n°49 du 30 septembre 2017 est consacrée à la résistance aux antibiotiques dans les pays en développement.**

L'OMS a tenu la deuxième semaine mondiale de sensibilisation aux antibiotiques du 14 au 20 novembre 2016 avec pour but « de mieux faire connaître le phénomène mondial de résistance aux antibiotiques et d'encourager le grand public, les personnels de santé et les décideurs à adopter les meilleures pratiques afin d'éviter l'apparition d'une résistance aux antibiotiques et que celle-ci ne continue à se propager ».

Quatre ans après la première utilisation de la pénicilline en 1941, Fleming, qui l'avait découverte en 1928, avait pressenti les risques liés à sa mauvaise utilisation. Il écrivait : « Cela aboutirait à ce que, au lieu d'éliminer l'infection, on apprenne aux microbes à résister à la pénicilline et à ce que ces microbes soient transmis d'un individu à l'autre, jusqu'à ce qu'ils en atteignent un chez qui ils provoqueraient une pneumonie ou une septicémie que la pénicilline ne pourrait guérir ». Malgré cet avertissement, les antibiotiques ont été largement utilisés dès les années 40 dans les pays développés et, dès le début des années 80, des bactéries devinrent résistantes aux antibiotiques et leur nombre n'a fait qu'augmenter. Actuellement, l'émergence et la diffusion de la résistance aux antibiotiques représentent une menace majeure de santé publique aussi bien dans les pays développés que dans les pays en développement. A l'échelle mondiale, la principale cause de cette émergence est une consommation non raisonnée des antibiotiques. Dans les pays en développement, d'autres facteurs plus spécifiques, socio-économiques et comportementaux, contribuent à exacerber cette menace.

#### **1- Epidémiologie**

L'étude épidémiologique sera limitée aux entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi, aux entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, aux entérocoques résistants aux glycopeptides et à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

##### **1.1- Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi.**

C'est dans les années 1985 qu'ont été découverts en Amérique du Nord et en Europe, d'abord en milieu hospitalier puis dans la communauté, les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE). Cette découverte a été une importante étape de la résistance acquise aux bêta-lactamines (C3G en particulier). Ces dernières années, la production des BLSE par les entérobactéries a considérablement augmenté dans le monde. Cette production est faite principalement pour *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli*.

Les BLSE constituent, du fait de leur mode de diffusion favorisé par la pauvreté, une menace importante pour les pays en développement. Des études sur le portage digestif d'entérobactéries productrices de BLSE ont été réalisées en Afrique avec des résultats variant de 10 à 100%. La prévalence des BLSE parmi les souches isolées au cours des processus infectieux varie selon les pays, mais peut dépasser 50%. Une étude menée en 2014 au CHU de Bamako montre que presque deux tiers (61,8%) des entérobactéries isolées des hémocultures étaient productrices de BLSE. Dans cette étude africaine, les carbapénèmes étaient efficaces sur toutes les souches.

##### **1.2. Les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes**

Les BLSE hydrolysant toutes les bêta-lactamines, sauf les carbapénèmes, celles-ci restent les seules molécules actives. Cependant, des souches résistantes aux carbapénèmes par production de

carbapénèmes sont apparues en milieu hospitalier en Europe. En France, 36,2% des souches résistantes aux carbapénèmes exprimaient une résistance par production de carbapénèmes en 2014. Les carbapénèmes identifiées sont de type OXA-48, associées à un réservoir dans les pays du Maghreb et en Turquie avec lesquels la France a d'importants échanges (immigration, voyages), de type NDM-1 pour *New Delhi metallo-beta-lactamase* dont la dissémination communautaire a été rapportée en Inde et de type *K-neumoniae carbapénémase*, qui est en expansion non contrôlée en Italie et en Grèce (immigration).

Malgré l'origine géographique des types de carbapénèmes en Europe, l'épidémiologie des carbapénèmes est peu connue dans les PED. Des études au Nigeria ont rapportés une prévalence à 36% dans les hôpitaux de référence. Les différentes souches déjà décrites dans le monde circulent en Afrique. Les carbapénèmes sont les derniers antibiotiques actifs disponibles pour combattre les bactéries multirésistantes.

L'émergence des bactéries résistantes impose un diagnostic de certitude, notamment par l'utilisation de milieux chromogènes et de *polymerase chain reaction* (PCR), ce qui nécessite des laboratoires spécialisés.

Fait récent : des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes qui acquièrent le gène *mcr-1* sont insensibles à la colistine, rendant les infections causées par ces souches très difficiles à traiter et entraînant une excès de létalité.

### 1.3. Les entérocoques résistants aux glycopeptides

Deux espèces d'entérocoques ont une implication clinique importante : *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*. Leur nature leur confère un certain nombre de capacités de résistance et de tolérance natives à différentes classes d'antibiotiques, ce qui conditionne la prise en charge thérapeutique. En cas de facteurs de risque de colonisation et d'infection par les entérocoques, un traitement incluant un glycopeptide (vancomycine) doit être envisagé en cas d'infection grave, l'émergence de souches résistantes aux pénicillines étant de plus en plus fréquente. Cependant, l'augmentation des souches d'entérocoques résistants à la vancomycine représente un problème médical majeur. De plus, il y a une crainte justifiée de voir ces entérocoques résistants à la vancomycine transmettre leur résistance aux *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline, qui deviendront alors des *S. aureus* vancomycine résistants partout dans le monde.

### 1.4. *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline

*Staphylococcus aureus* est à la fois un germe commensal et pathogène chez l'homme. Un tiers de la population saine héberge *S. aureus* dans les narines. Les infections dues à *S. aureus* sont très polymorphes allant d'atteintes cutanées relativement bénignes à des pathologies mettant en jeu le pronostic vital. Le traitement des infections à *S. aureus* s'est compliqué avec l'émergence mondiale des souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline (SARM). C'est en 1961 qu'a été découverte en Grande-Bretagne, deux ans à peine après le début de son utilisation, la résistance à la méticilline. La fréquence de la résistance à la méticilline varie d'un pays à l'autre, mais est élevée dans tous les pays du monde, y compris dans les pays du Sud, comme la Colombie ou la Côte d'Ivoire où le taux de résistance est de 39%. La vancomycine est actuellement efficace en cas de SARM. La linézolide, de la classe des oxazolidinones, a une efficacité comparable à la vancomycine.

## 2.- Facteurs d'émergence

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 à amplifier le processus et à diffuser cette résistance. Les principaux facteurs d'émergence dans les PED sont :

- 2.1- les conditions socio-économiques défavorables qui associent malnutrition, difficultés d'accès à l'eau potable, mauvaises conditions d'hygiène, mais aussi inaccessibilité aux outils diagnostiques et aux traitements antibiotiques de qualité ;
- 2.2- le manque de ressources humaines qualifiées ;
- 2.3- le manque d'infrastructure pour le diagnostic étiologique et l'évaluation de la résistance aux antibiotiques ;
- 2.4- l'absence de réseaux de surveillance de la résistance : seul, le projet BIRDY dont l'objectif est d'évaluer l'incidence ainsi que les conséquences médicales et économiques des infections graves et néonatales causées par des bactéries résistantes aux antibiotiques associe des PED (Madagascar,

Sénégal, Cambodge, ...) avec les Instituts Pasteur de ces pays et des pédiatres de l'hôpital Necker-enfants malades ;

2.5 l'usage abusif des antibiotiques ou leur utilisation inappropriée dans des pays où de nombreux malades présentent des déficits immunitaires, avec une absence des réglementation pour l'acquisition des antibiotiques, une grande variété des antibiotiques provenant de laboratoires différents, une mauvaise qualité des antibiotiques sous-dosés en principe actifs ou même contrefaits.

### 3. Thérapeutique

Elle repose sur la découverte de nouveaux antibiotiques capables de vaincre les résistances bactériennes, comme récemment un inhibiteur de l'ARN polymérase bactérienne, la pseudo-uridimycine, qui inhibe la transcription en empêchant l'addition de nouveaux nucléotides.

### 4. Prévention

Pour freiner l'expansion des résistances, l'objectif est de limiter la consommation d'antibiotiques. La résistance aux antibiotiques est accélérée par l'utilisation et l'emploi abusif d'antibiotiques chez l'homme comme chez les animaux, qui, d'après l'OMS, consomment plus de 50% des antibiotiques produits dans le monde. Il faut aussi limiter la propagation des bactéries qui voyagent avec l'homme, comme celles venant d'Asie qui hébergeant le gène NDM-1, qui leur confère la résistance aux carbapénèmes.

### Références

- Stucki K., Nendaz M., Harbarth S. Infections à entérocoques : du plus simple au plus compliqué... Rev Med Suisse 2014 ; 10 : 1918-1923.
- Lepelletier D. Bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes et leur prévention. EMC.- Maladies infectieuses 2017 ; 1-8 [Article 8-006-C-10].
- Ouedraogo A.S., Jean Pierre H., Ranuls A.L., Ouédraogo R., Godreuil S. Emergence et diffusion de la résistance aux antibiotiques en Afrique de l'Ouest : facteurs favorisant et évaluation de la menace. Med Santé Trop 2017 ; 27 : 147-154.
- Sangaré S.A., Maïga A.I., Maïga A ; et al. Prévalence du phénotype bêta-lactamases à spectre étendu chez les entérobactéries isolées d'hémocultures prélevées chez les patients entrant aux centres hospitaliers universitaires de Bamako. Med Santé Trop 2017 ; 27 : 170-175.
- Maffioli S, Zhang Y, Degen D et coll. Antibacterial Nucleoside-Analog Inhibitor of Bacterial RNA Polymerase. Cell. 2017 ; 169 : 1240-1248.

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Texte écrit le 30 septembre 2017  
E-mail : aubry.pierre64@gmail.com