

## **XIX<sup>es</sup> Actualités du Pharo : Symposium « Résistance aux anti-infectieux » organisé par le Groupe d'intervention en santé publique et épidémiologie (GISPE) en partenariat avec la Société de médecine des voyages (SMV) et l'Institut de médecine et d'épidémiologie appliquée (IMEA)**

16-17 septembre 2013, Marseille

Contact : [psaliou@pasteur.fr](mailto:psaliou@pasteur.fr)

### **Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques en Afrique**

N. Guessenn, V. Gbonon, D. Ouattara, A. Kacou-NDouba, M. Dosso

Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, 01 BP 490 Abidjan, Côte d'Ivoire

[guessenn@yahoo.fr](mailto:guessenn@yahoo.fr)

La résistance bactérienne aux antibiotiques est devenue un problème mondial de santé publique. En Afrique où les données sur la résistance aux antibiotiques ne sont pas toujours disponibles, quelques réseaux se sont mis en place pour une surveillance plus efficace.

Ce travail a pour objectif de faire la revue de la littérature de résultats de travaux multicentriques de réseaux inter pays en Afrique.

Concernant les infections communautaires, les investigations du réseau *Survey of Antibiotics Resistance* (SOAR) de 2002 à 2011 a concerné plusieurs pays d'Afrique et a montré une grande diversité de la résistance à la pénicilline de *Streptococcus pneumoniae* responsables d'infections respiratoires, (5,6 % de résistance et 32,9 % de sensibilité diminuée). Seulement 5 % des *Haemophilus influenzae* produisaient une bêta-lactamase en Côte d'Ivoire contre 20,7 % au Sénégal. En 2004 et 2005, des travaux du groupe d'étude et de recherche (GEAR) du réseau des Instituts Pasteur, il ressort que 22,5 % des salmonelles responsables de diarrhées étaient du phénotype amoxicilline, chloramphénicol, sulfamide, tétracycline, acide nalidixique à Abidjan et aucune de ces souches n'a été identifiée ni au Sénégal, ni en République centrafricaine. Pour *Mycobacterium tuberculosis*, divers travaux ont montré des taux de multi-résistance variable, de 0,003 % au Bénin en 1999 et de 2,5 % en Côte d'Ivoire en 2008. Concernant les infections hospitalières, les taux de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline étaient de 8,1 % et 27,7 % respectivement en Tunisie et au Kenya en 1999 et de 29,4 % en Côte d'Ivoire en 2011 et 35,8 % au

Nigéria en 2012. Il ressort des travaux de l'Observatoire de la résistance des micro-organismes aux anti-infectieux en Côte d'Ivoire (ORMICI), que les taux d'entérobactéries productrices de bêta lactamases à spectre élargi était de 24,6 % en 2010, avec une majorité de CTXM1 et SHV12 en Côte d'Ivoire. L'étude clonale chez *Klebsiella pneumoniae* a montré la circulation de deux clones majeurs CG258 et CG15, associant le CTXM15 et les gènes *qnr A, B et S* dans plusieurs pays d'Afrique. L'émergence de métallosynthases type VIM et IMP a été constaté dans plusieurs pays. Ces types de résistance ont été également détectés chez des souches d'origine aviaire à Abidjan en 2011. L'émergence et la diffusion de la résistance des bactéries aux antibiotiques est une réalité en Afrique. Aussi, les techniques de surveillance doivent être standardisées afin d'aider à l'élaboration de consensus thérapeutique en vue d'endiguer la propagation de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

### **Bactéries multirésistantes et voyages**

C. Rapp, C. Flateau, A. Merens

Service des maladies infectieuses et tropicales, HIA Bégin, 69 avenue de Paris, 94163 Saint-Mandé, Cedex, France  
[rappchristophe5@gmail.com](mailto:rappchristophe5@gmail.com)

La résistance aux antimicrobiens est un problème sanitaire émergent (augmentation de l'incidence et extension géographique). La mondialisation des échanges, l'accroissement du tourisme médical et les migrations humaines amplifient ce phénomène inéluctable qui résulte du mésusage des antibiotiques chez l'Homme et les animaux. En accord avec le nouveau règlement sanitaire international, il s'agit d'une urgence de santé publique avec impact international (impact de santé publique et risque de diffusion internationale). Depuis une trentaine d'année, les voyageurs, véritables sentinelles épidémiologiques, acquièrent, véhiculent et importent des bactéries multirésistantes (BMR), salmonelles, campylobacter, staphylocoques, gonocoques, majoritairement

selon un gradient Nord-Sud. Plus récemment, de nombreux cas d'infections ou de colonisation de BMR ont été rapportés dans de nombreux pays dont la France (entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*). L'inquiétude croissante repose sur la circulation des bactéries hautement résistantes (BHR) telles que les entérobactéries (*E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*) productrices de carbapénémases (EPC) et entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) qui conduit les patients infectés à un risque d'impasse thérapeutique. Ce risque d'importation d'infections à BMR initialement associé aux soins délivrés chez des voyageurs hospitalisés et opérés pour des accidents ou du tourisme médical (exemple des entérobactéries NDM-1 du sous-continent indien) est désormais global, puisque la diffusion communautaire des BMR expose les voyageurs à des infections communautaires et /ou un portage de BMR (portage de 20 à 30 % d'entérobactéries BLSE chez les voyageurs). Ce risque, désormais planétaire est majoré lors des contacts avec les systèmes de soins et /ou un voyage dans des pays hyper-endémiques pour les BMR comme le sous-continent indien, le Moyen-Orient, l'Afrique, et la région est de l'OMS. Afin de limiter l'émergence et la transmission des BHR (EPC, ERG) de nombreux pays industrialisés dont la France ont émis des recommandations de dépistage (recherche systématique de portage de BHR), de mise en place de précautions complémentaires d'hygiène (précautions de type contact) et de signalement pour les rapatriés sanitaires et les voyageurs hospitalisés à l'étranger dans les 12 mois précédents. L'extension de ces recommandations aux consultations et aux services hospitaliers accueillant des voyageurs mérite d'être discutée. Le renforcement de la veille épidémiologique internationale ainsi qu'une réponse globale (bon usage des antibiotiques, hygiène, capacités diagnostiques) coordonnée par l'OMS sont impératives.

## Paludisme et résistance aux antipaludiques

B. Pradines

Institut de recherche biomédicale des armées 91220 Brétigny sur Orge

bruno.pradines@free.fr

Bien que la mortalité et la morbidité dues au paludisme diminuent au cours de ces dernières années, on dénombre encore 300 à 500 millions de cas par an et un peu moins de 800 000 décès. Plus préoccupant, une augmentation des résistances est observée pour la plupart des antipaludiques, même pour les plus récents et les associations. Pour le traitement des cas de paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*, les combinaisons à base d'artémisinine (artémether-luméfantine, artésunate-amodiaquine, artésunate-méfloquine, dihydroarté-

misinine-pipéraquline), qui associent un dérivé de l'artémisinine avec une activité antipaludique très rapide, mais une demie-vie d'élimination très rapide également à un partenaire avec une demie-vie longue, sont recommandées en première intention. L'artésunate en intraveineux est recommandé en première intention pour le traitement des formes graves (quinine en intraveineux en deuxième intention). Des récentes études au Cambodge et maintenant en Thaïlande ont montré qu'une fois encore la résistance a émergé en dépit de tous les efforts de contrôle. L'émergence de la résistance aux dérivés de l'artémisinine est définie par une diminution de la clairance parasitaire après l'administration d'un dérivé de l'artémisinine comme l'artésunate ou d'une thérapie combinatoire à base d'artémisinine. L'ouest du Cambodge, épice de l'émergence de la résistance aux dérivés de l'artémisinine, est la région qui a vu émerger toutes les résistances aux antipaludiques, que ce soit à la chloroquine, à l'association sulfadoxine-pyriméthamine ou à la méfloquine, puis son extension au reste du monde depuis les cinquante dernières années. La clairance parasitaire est trois fois plus longue à Pursat (ouest du Cambodge) qu'à Wang Pha (ouest de la Thaïlande). De plus, on y observe des résistances aux partenaires associés aux dérivés de l'artémisinine. Des résistances à ces différents partenaires sont aussi identifiées en Afrique ou en Amérique du Sud. Dans le cadre du traitement du paludisme à *Plasmodium vivax*, de nombreux échecs thérapeutiques sont dénombrés lors de l'utilisation de la chloroquine et l'émergence de souches résistantes à la primaquine a déjà eu lieu.

De nombreux programmes ont été mis en œuvre pour définir, évaluer et surveiller l'émergence et la diffusion de ces résistances et mieux comprendre les phénomènes mis en jeu au niveau phénotypique et génotypique.

## Tuberculose multi-résistante et ultra-résistante

V. Jarlier

CNR des mycobactéries et de la résistance aux antituberculeux (CNR-MyRMA), Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière – Charles Foix, Paris, France

vincent.jarlier@psl.aphp.fr

Dans la tuberculose, la multi-résistance (MDR) est définie par la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide, les deux antituberculeux majeurs. L'ultra-résistance (XDR, pour « Extensively drug resistance ») est définie par la résistance supplémentaire aux deux classes d'antituberculeux de 2<sup>e</sup> ligne essentiels pour traiter les tuberculoses MDR : fluoroquinolones et au moins un des trois antituberculeux injectables de deuxième ligne (amikacine, capréomycine, kanamycine)

Selon les estimations fournies par l'OMS, il y avait de l'ordre de 300 000 cas MDR parmi la dizaine de million de cas de tuberculose pulmonaire survenus en 2011. Plus de la

moitié des cas MDR étaient concentrés en Inde, en Chine et dans la Fédération de Russie.

Stratifiées en fonction de l'absence d'antécédent de traitement antituberculeux (« nouveau cas ») ce qui définit la résistance dite « primaire », liée à la transmission interhumaine de souches déjà résistantes et de la présence d'antécédent de traitement antituberculeux ce qui définit la résistance dite « secondaire », la proportion de cas MDR était en 2011 de 4 % de résistance primaire et de 20 % de résistance secondaire. Les proportions de MDR les plus élevées étaient trouvées dans les pays d'Europe centrale et de l'Est.

L'OMS estime que la proportion de cas XDR parmi les cas MDR serait globalement d'environ 9 %, plus élevée dans des pays de l'ex URSS.

D'après les données de l'ECDC le nombre de cas MDR déclarés en 2011 dans l'UE/EE était de 1500 environ, soit ~5 % des cas (~2 % des cas sans antécédent de traitement et ~17 % des cas avec antécédent de traitement). La proportion de cas MDR était, en 2011, inférieure à 3 % dans la plupart des pays de l'Ouest de l'Europe, mais de 15 à 30 % dans les pays baltes.

Le nombre de cas MDR répertoriés en France par le CNR-MyRMA, resté stable entre 2006 et 2010 autour d'une cinquantaine par an, a augmenté en 2011 et 2012 (respectivement 69 et 92 cas). La proportion de cas MDR parmi les cas de tuberculose à culture positive colligés en France à travers le réseau du CNR-MyRMA était <1 % de 1992 à 2001, de 1 à 1,4 % de 2002 à 2011 et de 1,7 % en 2012.

Le nombre de souches XDR, qui n'était que de 1 ou 2 par an en France de 2006 à 2008, a augmenté à 6 en 2010, 7 en 2011 et 17 en 2012. La proportion de cas XDR parmi les cas MDR a donc augmenté en France, de 2-3 % en 2002-05, à 4-5 % en 2006-07, 8 % en 2009, 13 % en 2010 et 18 % en 2012.

Les augmentations de cas MDR et XDR observées en France sont essentiellement liées à des importations de cas de patients nés dans des pays de l'ex URSS, qui représentent 50 % des cas de tuberculose MDR en 2012. Ce sont des pays qui ont une incidence de tuberculose beaucoup plus élevée qu'en France ( $\geq 100$  cas pour 100 000 habitants) et des proportions de cas MDR > 10 % parmi les nouveaux cas de tuberculose.