

Antibio-résistance en Tunisie:

Surveillance

Etat des lieux

Moyens de prévention

Pr. Boutiba Ilhem

Laboratoire de Microbiologie – Hôpital Charles Nicolle de Tunis

Laboratoire National de Référence de la Surveillance de L'Antibio-Résistance en Tunisie

26^{ème} Congrès National de Réanimation

Hammamet, 18 Novembre 2022

DEFINITIONS & RAPPELS



TYPES DE RÉSISTANCES BACTÉRIENNES

- Résistance naturelle +++

Programmée sur génome bactérien

↳ Fixe et constante à l'intérieur du taxon

↳ **Critère d'identification & spectre d'activité des ATB**

↳ **Phénotype sauvage**

- Résistance acquise ↳ **Phénotype acquis** +++

Il^{aire} à modifications de équipement génétique (mutation ou acquisition de nouveaux gènes)

Concernent quelques souches d'une même espèce mais peut s'étendre :

Fréquence varie dans temps & espace

↳ **Marqueur épidémiologique** +++



BACTÉRIES MULTIRÉSISTANTES (BMR): DÉFINITIONS



- ▶ Varient d'un pays à un autre!!!
 - ▶ Un panel international d'experts a développé les définitions suivantes:
 - ▶ **Multidrugresistant (MDR) bacteria = Bactérie multirésistante** : résistante à au moins un agent de trois familles d'antibiotiques ou plus
 - ▶ **Extremely drugresistant (XDR) bacteria=Bactérie Hautement résistante**: résistante à tous les antibiotiques sauf une ou deux molécules
 - ▶ **Pandrug-resistant bacteria= Bactérie toto-résistante**: résistante à tous les antibiotiques
-

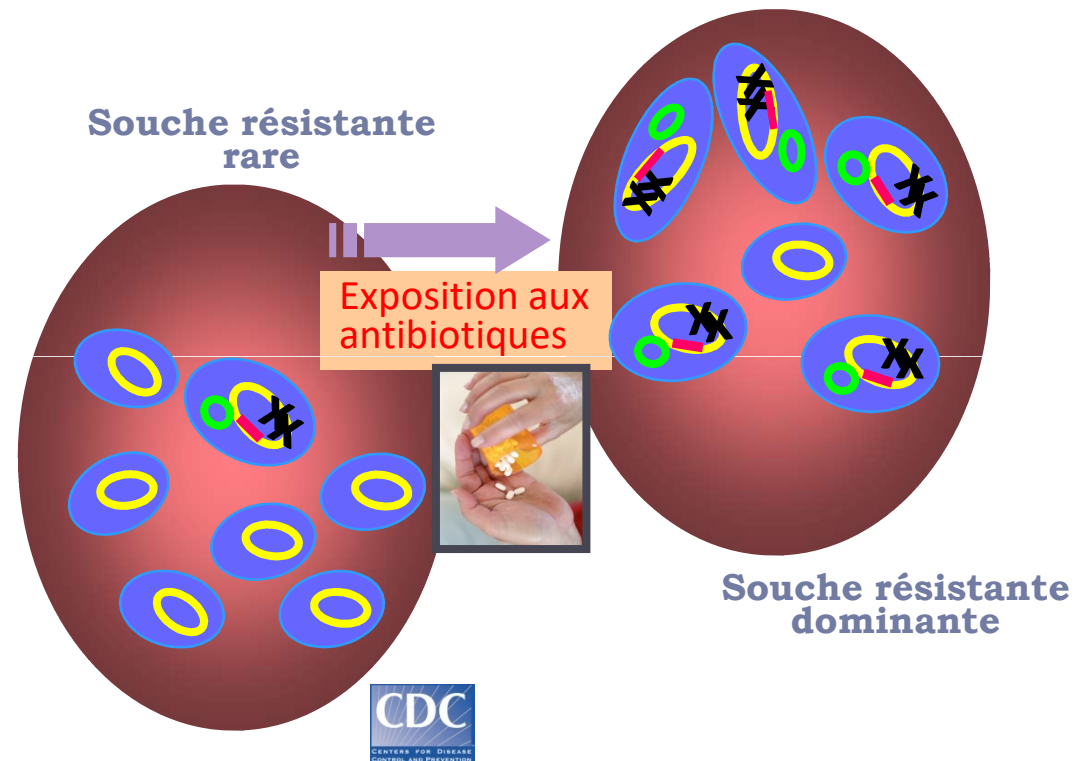
Acquisition- Persistance et propagation des bactéries Résistantes

- ▶ **Utilisation abusive et inappropriée des antibiotiques**

- ↳ **Forte pression de sélection**

- **Manque de bonnes pratiques de contrôle des infections (Hygiène)**

- ↳ **Diffusion**



Résistance aux antibiotiques

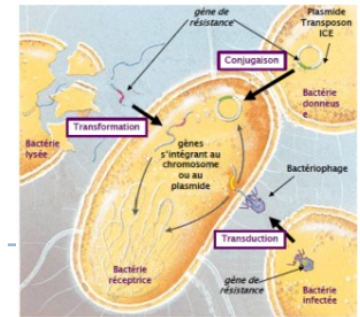
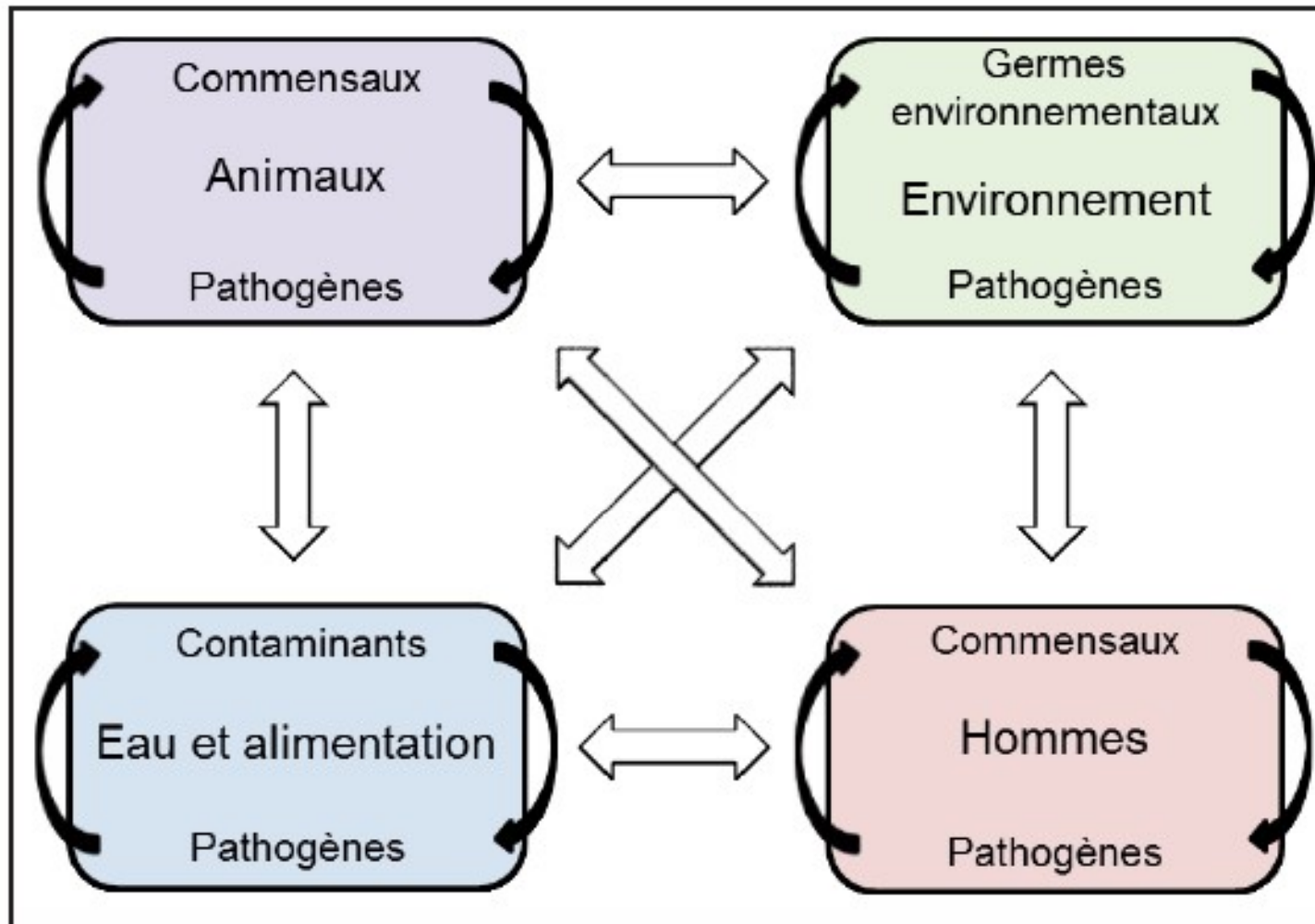
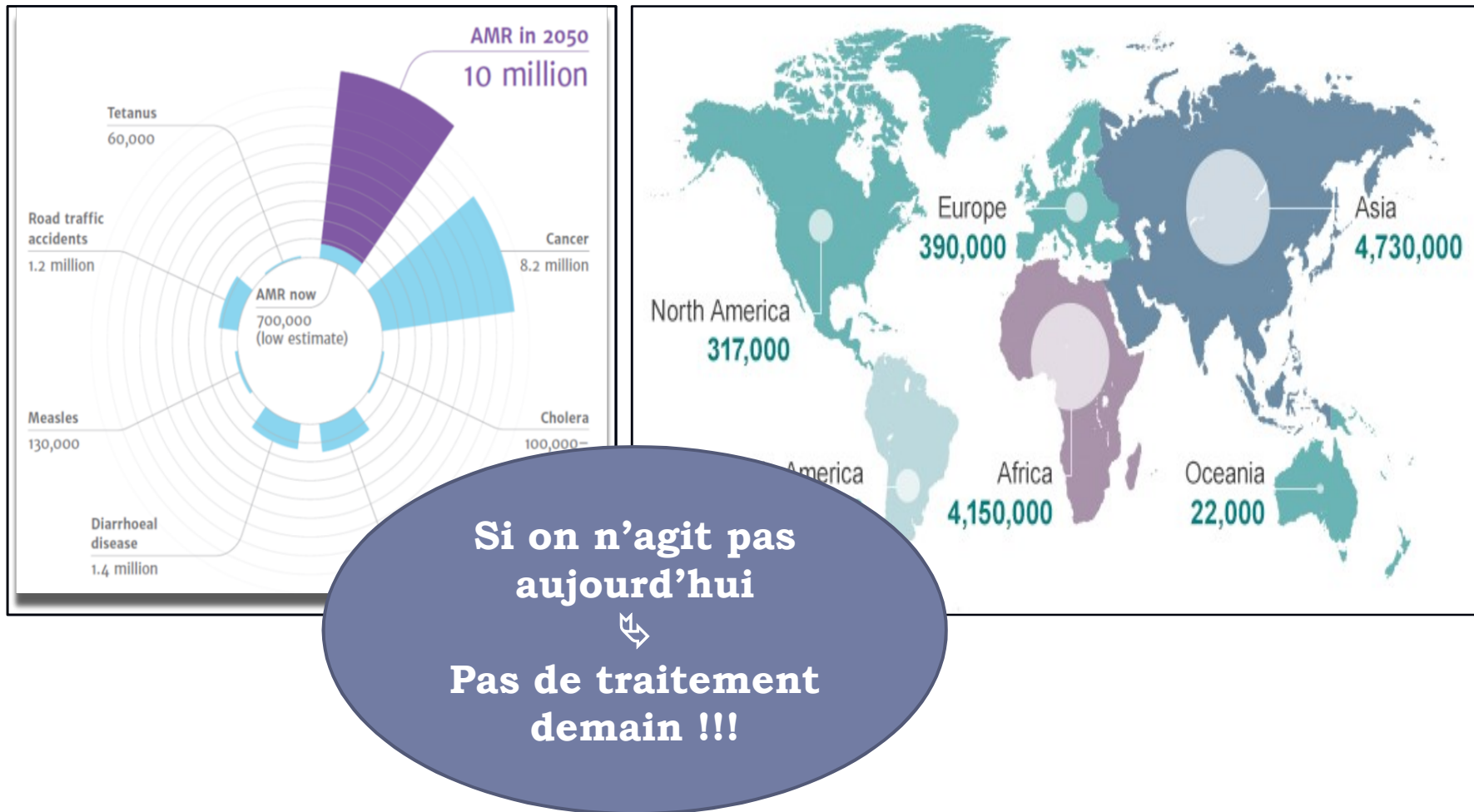


Figure 7 : Vue simplifiée de l'épidémiologie des résistances aux antibiotiques, d'après Boerlin et White (2006).



GRAVES CONSÉQUENCES HUMANITAIRES ET ÉCONOMIQUES



Source: The Review on Antimicrobial Resistance, May 2016

http://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf

Emergence croissante & dissémination BMR

- ⬆ Problème majeur en santé publique à l'échelle mondiale
- ⬆ Validité de l'arsenal thérapeutique ??
- ⬆ Menace grave (milieu hospitalier +++, mais également le communautaire)
- ⬆ Augmentation morbidité et mortalité + surcoût (hospitalisations prolongées & surcharge des soins)

‣ **Développement de nouvelles molécules**
→ **perspectives très limitées !!!**



Résistance bactérienne aux antibiotiques

- ▶ Touche tous les pays à degrés variables selon:
 - ↳ Espèces pathogènes
 - ↳ Habitudes de prescription des antibiotiques
 - ↳ Pratiques d'hygiène
- ▶ Connaître dans chaque pays l'état de R des principaux pathogènes & suivre leur évolution +++
- ▶ De nombreux pays → Réseaux de surveillance nationaux/ ONERBA
- ▶ En Tunisie, depuis 1999 → Système de surveillance de R bactérienne aux ATB = L'Antibio-Résistance en Tunisie ou "LART"
 - ▶ Rassemble des données chiffrées et comparatives
 - ▶ Publications
 - ▶ Rapports (www.infectiologie.org.tn)
 - ▶ Travaux de recherche pertinents (identification des mécanismes moléculaires de la résistance)





- En janvier 2015: Création au sein du MS d'un comité technique de lutte contre l'antibiorésistance



- **Plan d'Action National (PAN)**





Plan d'Action National



PAN élaboré , suivant l'approche '**One-Health**', approuvé et signé le 7 Septembre 2019 pour la période 2019-2023 (budget alloué par le Ministère des Finances)

4 axes principaux:

1. Education, formation & sensibilisation
2. Surveillance de l'antibiorésistance & recherche
3. Prévention & contrôle des Infections
4. Surveillance & optimisation de la consommation des antibiotiques



AXE II

**Surveillance et suivi
de l'antibiorésistance & recherche**

**Objectifs, progrès, opportunités et
défis**



PAN de surveillance de LART

Etroite collaboration

- ▶ Bureau regional de l'OMS (EMRO)
- ▶ Le bureau local de l'OMS
- ▶ Centre de Collaboration de l'OMS (Institute Robert Koch Germany)



Objectifs de la Surveillance de LART

- Estimer l'étendue de LART par des indicateurs sélectionnés
- Analyser et rapporter les données de LART sur une base régulière
- Détecter les résistances émergentes
- Utiliser les données pour la mise en œuvre de programmes de prévention et de contrôle ciblés
- Évaluer l'impact des interventions

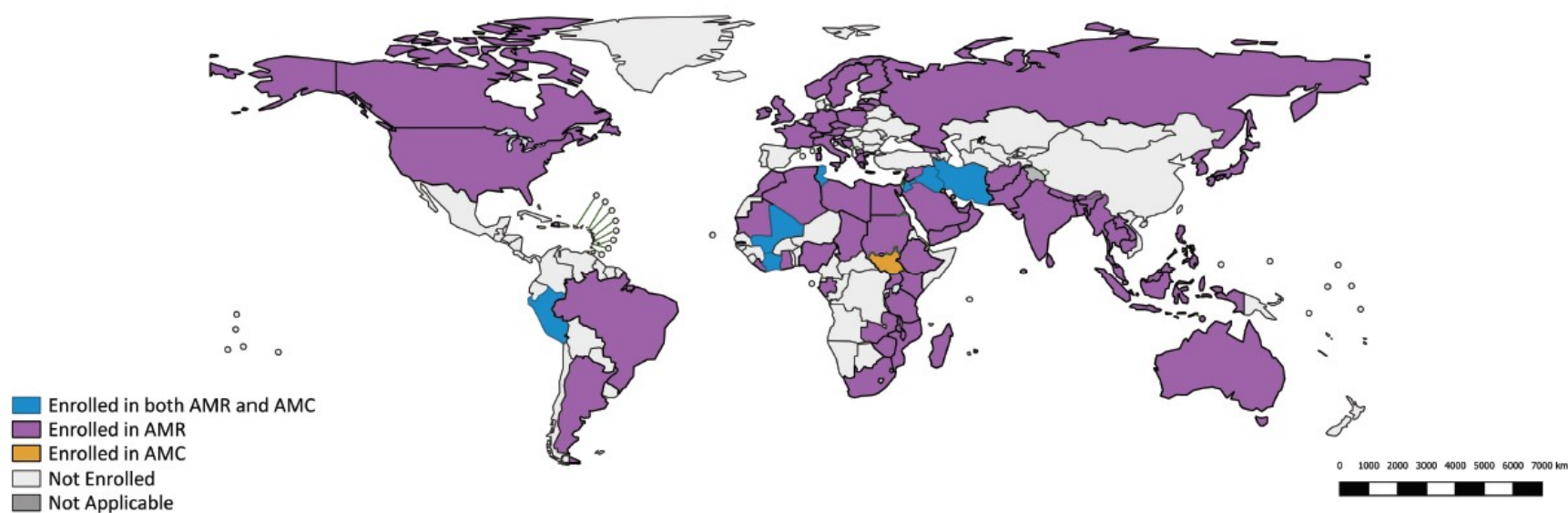


Countries enrolled in GLASS

As of 20 May 2020

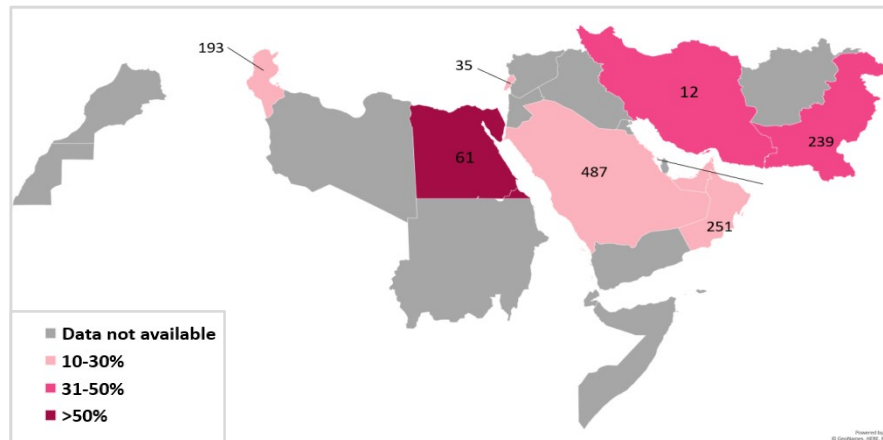


92 countries, territories and areas

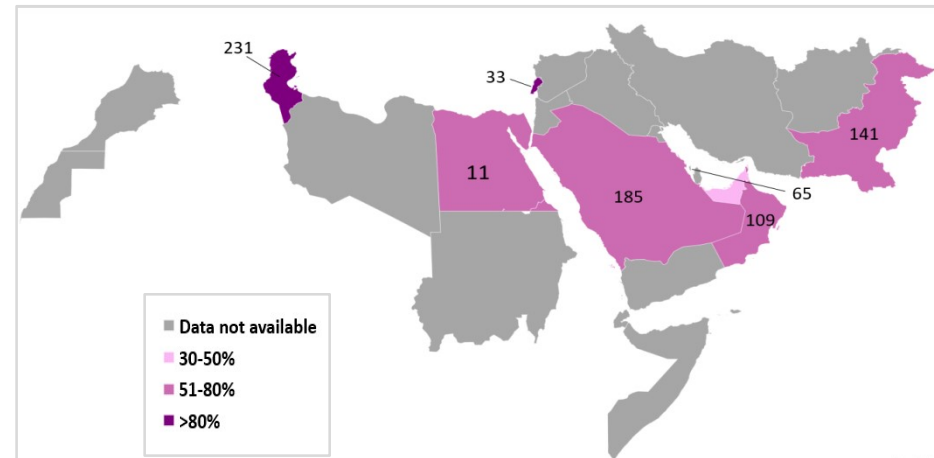


La Tunisie a intégré le réseau international de surveillance de l'antibio-résistance (GLASS) en mai 2016

AMR in the Eastern Mediterranean Region-GLASS /LART



Carbapenem-resistant *K. pneumoniae* among blood isolates



Carbapenem-resistant *A. baumannii* among blood isolates



Methicillin-resistant *S. aureus* among Blood isolates



Colistin-resistant *K. pneumoniae* among blood isolates

- CR *Acinetobacter baumannii* is extremely high among EMR countries ranging from 44.6% - 94%
- CR *Klebsiella pneumoniae* ranging 12% to 65.5%
- Colistin resistant *Klebsiella pneumoniae* varied from 33%-93%
- MRSA is ranging from 21%–63%

Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System on the African continent: Early implementation 2017–2019



Authors:

Barbara Tornimbene¹
Sergey Eremin¹
Reuben Abednego²
Elamin O. Abualas³
Ilhem Boutiba⁴
Abiodun Egwuenu⁵
Walter Fuller⁶
Laetitia Gahimbare⁶
Susan Githii⁷
Watipaso Kasambara⁸
Chileshe Lukwesa-Musyani⁹
Fidy A. Miamina¹⁰
Sekesai Mtapuri-Zinyowera¹¹
Grace Najjuka¹²
Olga Perovic¹³
Bassem Zayed¹⁴
Yahaya A. Ahmed¹⁵
Maha T. Ismail¹⁴
Carmem L. Pessoa da Silva¹

Background: Antimicrobial resistance (AMR) is becoming a critical public health issue globally. The World Health Organization launched the Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) to support the strengthening of the AMR evidence base.

Objective: The article describes the evolution of national AMR surveillance systems and AMR data reporting of countries in the African continent between 2017 and 2019, and the constraints, perceived impact and value of the participation in GLASS.

Methods: Data on implementation of national surveillance systems and AMR rates were submitted to GLASS between 2017 and 2019 and summarised through descriptive statistics. The information on constraints and perceived impact and value in GLASS participation was collected through a set of questionnaires.

Results: Between 2017 and 2019, Egypt, Ethiopia, Madagascar, Malawi, Mali, Mozambique, Nigeria, South Africa, Sudan, Tunisia, Uganda and Zambia submitted data to GLASS. The main constraints listed are linked to scarce laboratory capacity and capability, limited staffing, budget issues, and data management. Moreover, while the data are not yet nationally representative, high resistance rates were reported to commonly-used antibiotics, as the emerging resistance to last treatment options.

Conclusion: Despite the limitations, more and more countries in the African continent are working towards reaching a status that will enable them to report AMR data in a complete and systematic manner. Future improvements involve the expansion of routine surveillance capacity for several countries and the implementation of surveys that allow to effectively define the magnitude of AMR in the continent.

Keywords: AMR; surveillance; Africa; implementation; WHO.

Vise à couvrir 30%
des hôpitaux
tertiaires et
intégration
secteur privé +++

12 sites de surveillance:
représentant 22,1 % du
nombre total de lits
d'hôpitaux dans le pays

Sites de surveillance:

Collecte des données
démographiques,
cliniques, épidémiologiques et
microbiologiques



Surveillance Sites



Surveillance Sites



Surveillance Sites

Laboratoire de Microbiologie
Charles Nicolle
(Février 2020)



National Reference
Laboratory



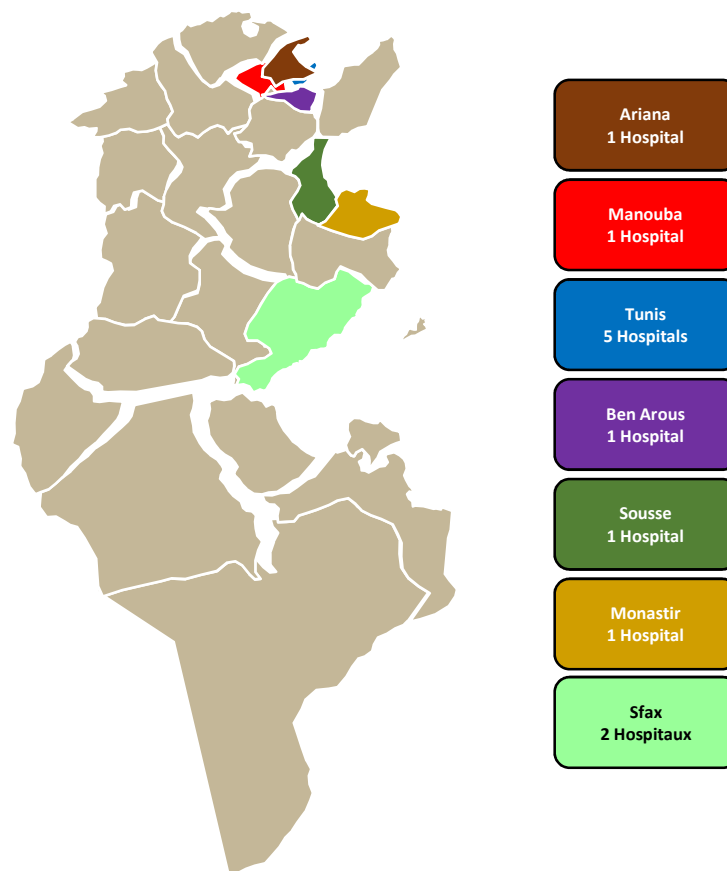
National Coordinating
Centre

ULB (Février
2020)

CNC: Coordonner et
superviser le système de
surveillance, communiquer
les résultats à l'échelle
nationale et internationale



Sites de Surveillance (N=12)



► Données de LART



- ❑ Les BMR qui posent le plus problème sont les bacilles à Gram Négatif (**BGN**)
- ❑ Elles sévissent selon un **mode endémique** avec parfois des **flambées épidémiques**, principalement en soins intensifs, en chirurgie et en néonatalogie.
- ❑ Initialement, l'apanage dans les hôpitaux, puis elles ont été rapportées dans le milieu communautaire, mais nous ne disposons pas de données précises.



Bacilles Gram Négatif: (Hémocultures, GLASS 2020)

☞ **Résistance aux C3G:** Céphalosporinases hyperproduites ou de BLSE: (CTX-M15+++)

- *K. pneumoniae* (CTX: 68.4%; CAZ: 65.1%)
- *E. coli* (CTX: 36.1%; CAZ: 26.4%)

☞ **Production de Carbapénémases**

- *A. baumannii* 82.5% [OXA-23 +++]
- *K. pneumoniae* 27.7% [OXA-48+++, NDM-1 +++ & KPC]
- *P. aeruginosa* 25.8% [VIM-2 +++]
- *E. coli* 0.7%



Bacilles Gram Négatif:

(Hémocultures, GLASS 2020)

☞ Résistance à la colistine:

- *K. pneumoniae* productrices de carbapénémases (21,2%)
- *A. baumannii* (5%) & *P. aeruginosa* résistants aux carbapénèmes (11,5%)

☞ Mécanisme de la résistance

- Mutations chromosomiques (opérons *mgrB*, *pmr* et *pho*)
- Pas de gènes plasmidique (*mcr*)



Etude allemande: portage fécal de souches productrices de BLSE et porteuses de *mcr-1*

(The Lancet, 2016)

	Traveller with isolate 1	Traveller with isolate 2	Traveller with isolate 3	Traveller with isolate 4	Traveller with isolate 5
Travel destination	Thailand, Vietnam, Cambodia, Laos	Tunisia	Peru, Bolivia, Colombia	China	China
Travel duration (days)	21	8	40	14	23
Age (years)	56	55	25	54	62
Sex	Female	Female	Female	Male	Female
ESBL gene (ESBL group)	CTX-M-14 (CTX-M group 9)	CTX-M-1 (CTX-M group 1)	CTX-M-15 (CTX-M group 1)	CTX-M-65 (CTX-M group 9)	CTX-M-55 (CTX-M group 1)
Minimum inhibitory concentration of antimicrobial drug (mg/L)*					
Amoxicillin-clavulanic acid	16	8	>16	16	8
Piperacillin-tazobactam	8	≤4	8	≤4	≤4
Cefotaxime	16	8	32	16	>32
Cefoxitin	16	≤4	8	≤4	≤4
Ceftazidime	≤1	≤1	16	≤1	4
Cefepime	2	2	2	≤1	2
Imipenem	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25
Meropenem	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25
Gentamicin	>8	≤1	>8	≤1	>8
Tobramycin	8	≤1	>8	8	8
Nitrofurantoin	256	≤16	128	32	64
Co-trimoxazole	>8	>8	>8	≤1	>8
Norfloxacin	>8	8	>8	2	>8
Ciprofloxacin	>2	>2	>2	1	>2
Colistin	4	4	4	4	4

ESBL=extended-spectrum β-lactamase. *Determined using Vitek 2, except for colistin for which E-test results are provided.

Table: Characteristics of travellers and acquired fecal *Escherichia coli* isolates carrying the *mcr-1* gene

ORIGINE TUNISIENNE DE CETTE SOUCHE !!!



Abstract: Background: Actually, no data on the prevalence of plasmid colistin resistance in Tunisia are available among clinical bacteria. Objectives: This study aimed to investigate the current epidemiology of colistin resistance and the spread of the *mcr* gene in clinical Gram-negative bacteria (GNB) isolated from six Tunisian university hospitals. Methods: A total of 836 GNB strains were inoculated on COL-R agar plates with selective screening agar for the isolation of GNB resistant to colistin. For the selected isolates, *mcr* genes, beta-lactamases associated-resistance genes and molecular characterisation were screened by PCRs and sequencing. Results: Colistin-resistance was detected in 5.02% (42/836) of the isolates and colistin-resistant isolates harboured an ESBL (*bla*_{CTX-M-15}) and/or a carbapenemase (*bla*_{OXA-48}, *bla*_{VIM}) encoding gene in 45.2% of the cases. The *mcr-1* gene was detected in four *E. coli* isolates (0.59%) causing urinary tract infections and all these isolates also contained the *bla*_{TEM-1} gene. The *bla*_{CTX-M-15} gene was detected in three isolates that also carried the IncY and IncFIB replicons. The genetic environment surrounding the *mcr*-carrying plasmid indicated the presence of *pap-2* gene upstream *mcr-1* resistance marker with unusual missing of ISAp11 insertion sequence. The Conclusions: This study reports the first description of the *mcr-1* gene among clinical *E. coli* isolates in Tunisia and provides an incentive to conduct routine colistin susceptibility testing in GNB clinical isolates.



Bacilles Gram Négatif:

(Hémocultures GLASS 2020, LART 2019)

☞ Résistance aux fluoroquinolones (ciprofloxacine):

- *K. pneumoniae* (47.4%)
- *E. coli* (28%)
- *A. baumannii* (85.1%)
- *P. aeruginosa* (28.7%)

☞ Résistance aux aminoglycosides (amikacine)

- *K. pneumoniae* (27%)
- *E. coli* (4.3%)
- *A. baumannii* (79.2%)
- *P. aeruginosa* (26.6%)

☞ Résistance au cotrimoxazole

- *K. pneumoniae* (50.2%)
- *E. coli* (41.6%)



Cocci Gram Positif:

(Hémocultures, GLASS 2020; LART 2019)

- ***S. aureus*** : SARM (17.6%), pas de résistance aux glycopeptides
- ***E. faecium*** : Résistance à la vancomycine 45.9%
- ***S. pneumoniae*** : **PSDP** (PéniG 68.4%, Ampicilline 42.7%; Céfotaxime 5.7%) (tous prélèvements confondus)



Forces et Faiblesses du système actuel de surveillance

- ▶ **Etudes multicentriques standardisées depuis 1999:**
 - ▶ Données fiables
 - ▶ Identification des mécanismes impliqués
- ▶ **Cependant,**
 - ▶ Données non représentatives de l'ensemble du pays
 - ▶ Données communautaires manquantes!!



DEFIS

- ▶ Capacité du LNR
- ▶ Capacité du CNC
- ▶ Extension à plus de sites
- ▶ Surveillance intégrée de la RAM
- ▶ Collaboration entre différents secteurs



Mise à niveau des laboratoires

- **Formations** ++ (Principes épidémiologiques et méthodes de surveillance, utilisation de logiciels)
- **Évaluation** complète du LNR et des autres laboratoires et mise en place des mesures correctives (qualité, Biosécurité et bio-sureté)
- Développement d'une **application internet**, avec un serveur hébergé au MS (ULB)



Base de données centralisée: Fusion et compilation des données nationales sur LART



Partage des données avec les sites sentinelles



Actuellement, la surveillance basée sur les données bactériennes → données patients+++

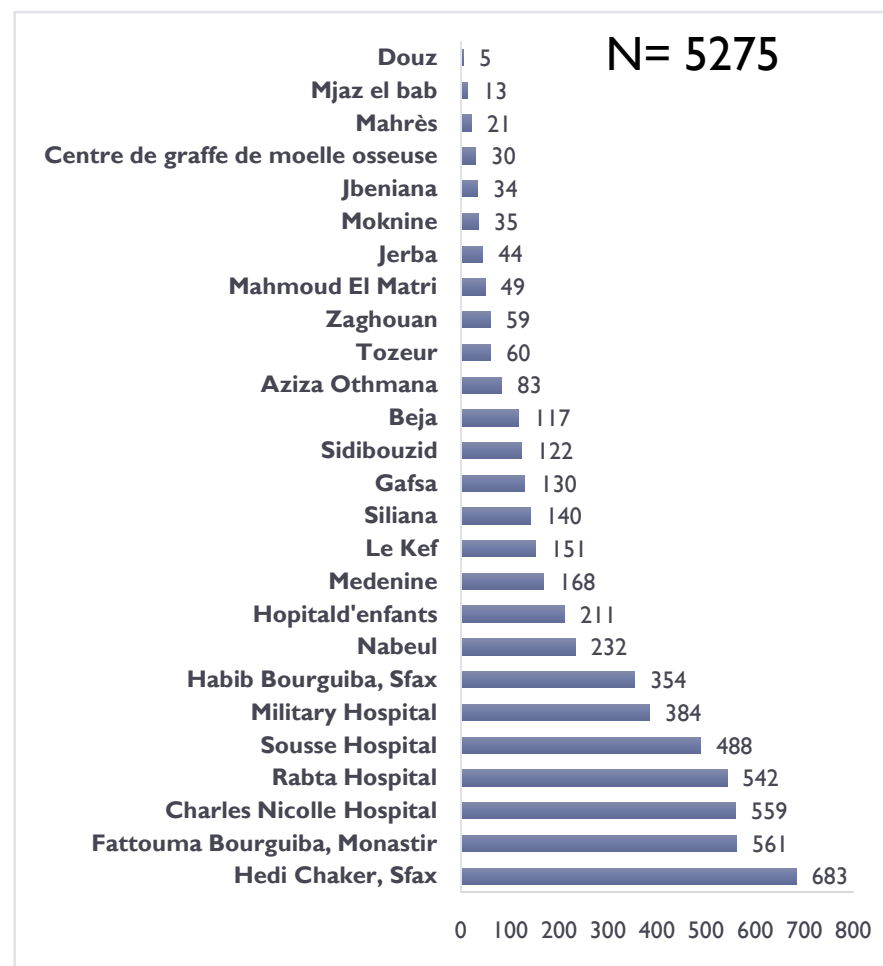
Elargissement du réseau +++

Emergence et diffusion des BMR est étroitement liée

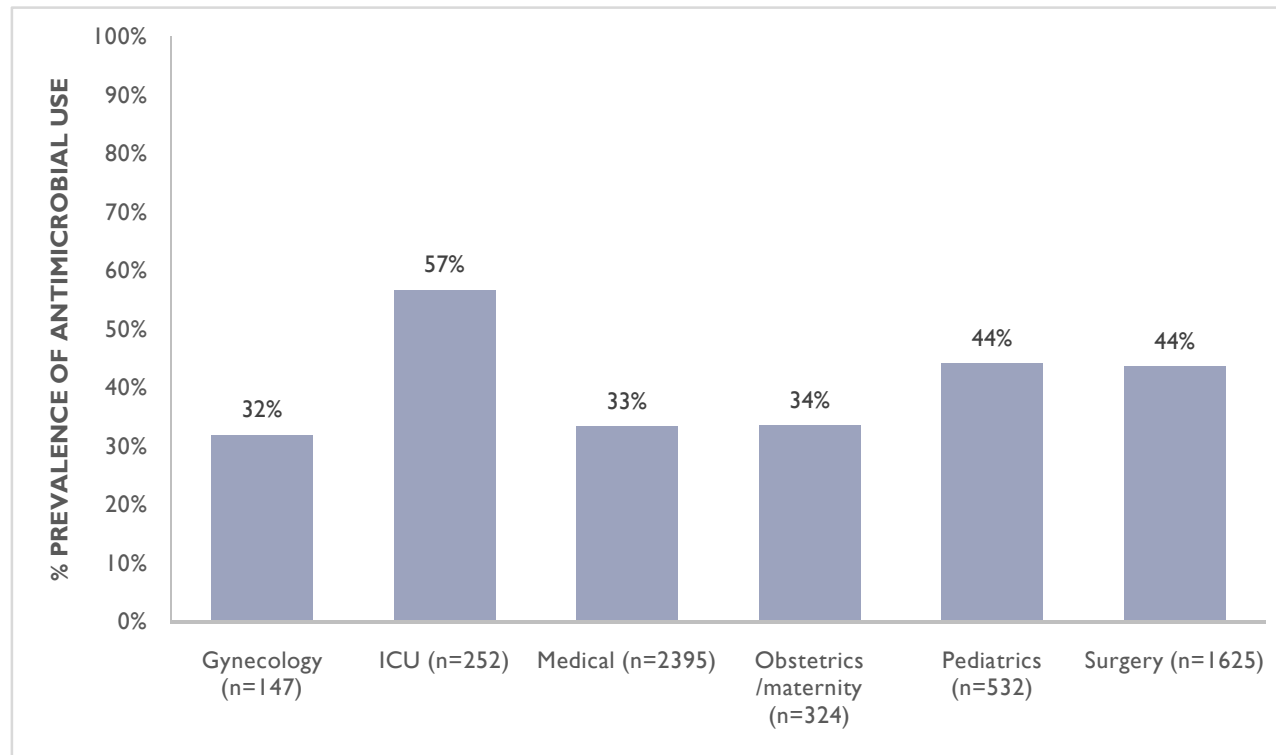
- 1- Mésusage des ATB
- 2- Défaillance des pratiques d'hygiène



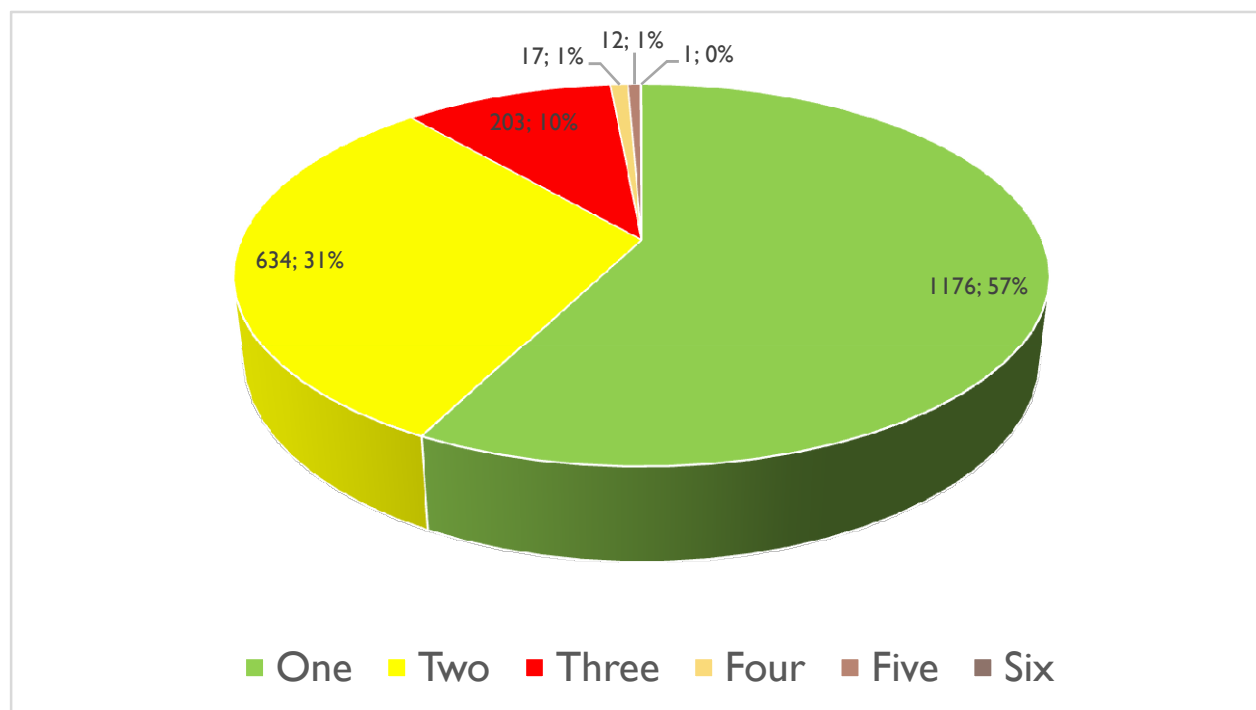
2019, Enquête de prévalence ponctuelle (PPS) sur la consommation des ATB et les infections associées aux soins (26 hôpitaux)



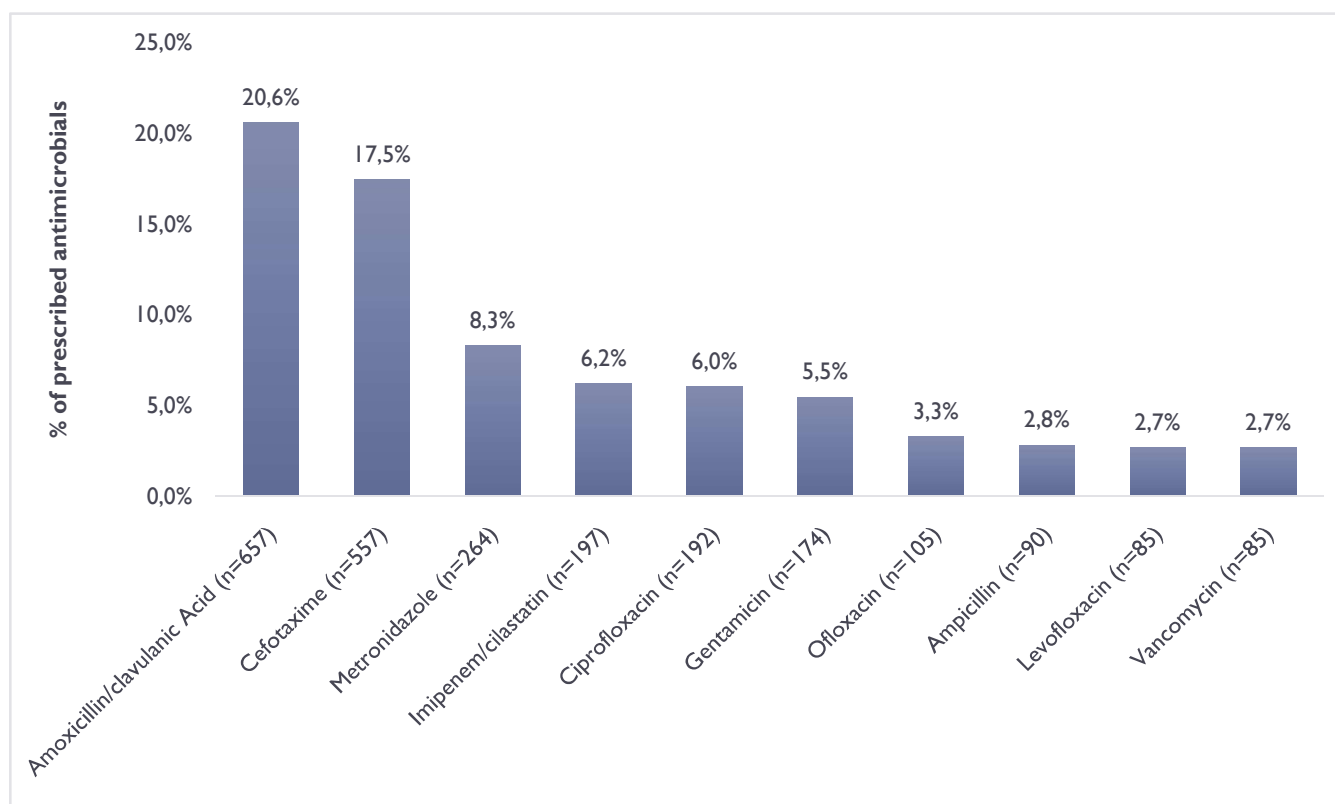
Prévalence de la consommation des ATB selon la spécialité



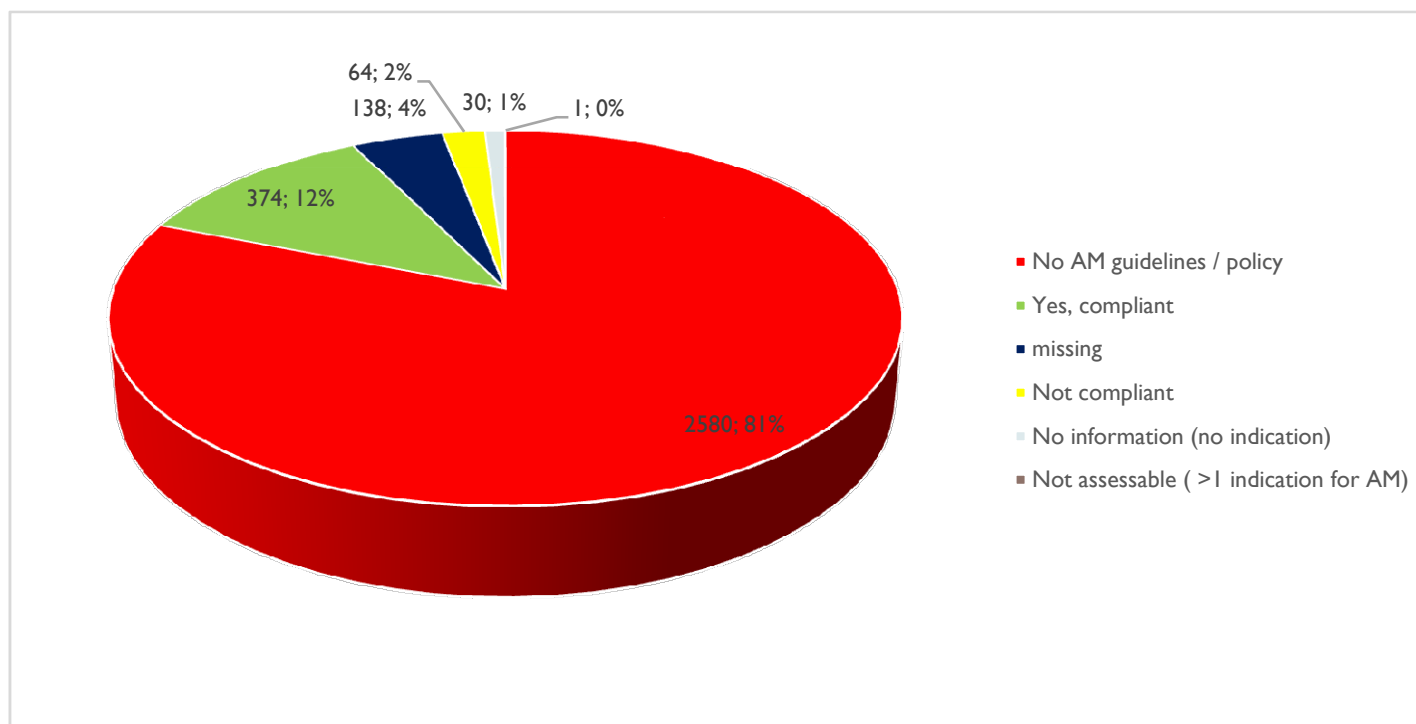
Nombre de molécules prescrites par patient (N=2043)



Top 10 des molécules prescrites durant l'enquête



Conformité de la prescription aux guides nationaux et locaux (N=3,187)



Résultats de l'enquête

- ▶ Elaborer des **guides nationaux** de traitement des principales maladies infectieuses en se basant sur les données actualisées de LART
- ▶ Définir et mettre en œuvre une **politique d'usage rationnel des antibiotiques** (AMS), pour promouvoir l'utilisation appropriée des ATB
- ▶ Définir et mettre en œuvre une **politique de gestion des risques infectieux** (programmes de prévention et de contrôle des infections au niveau national et des établissements de santé), afin de réduire la propagation des BMR



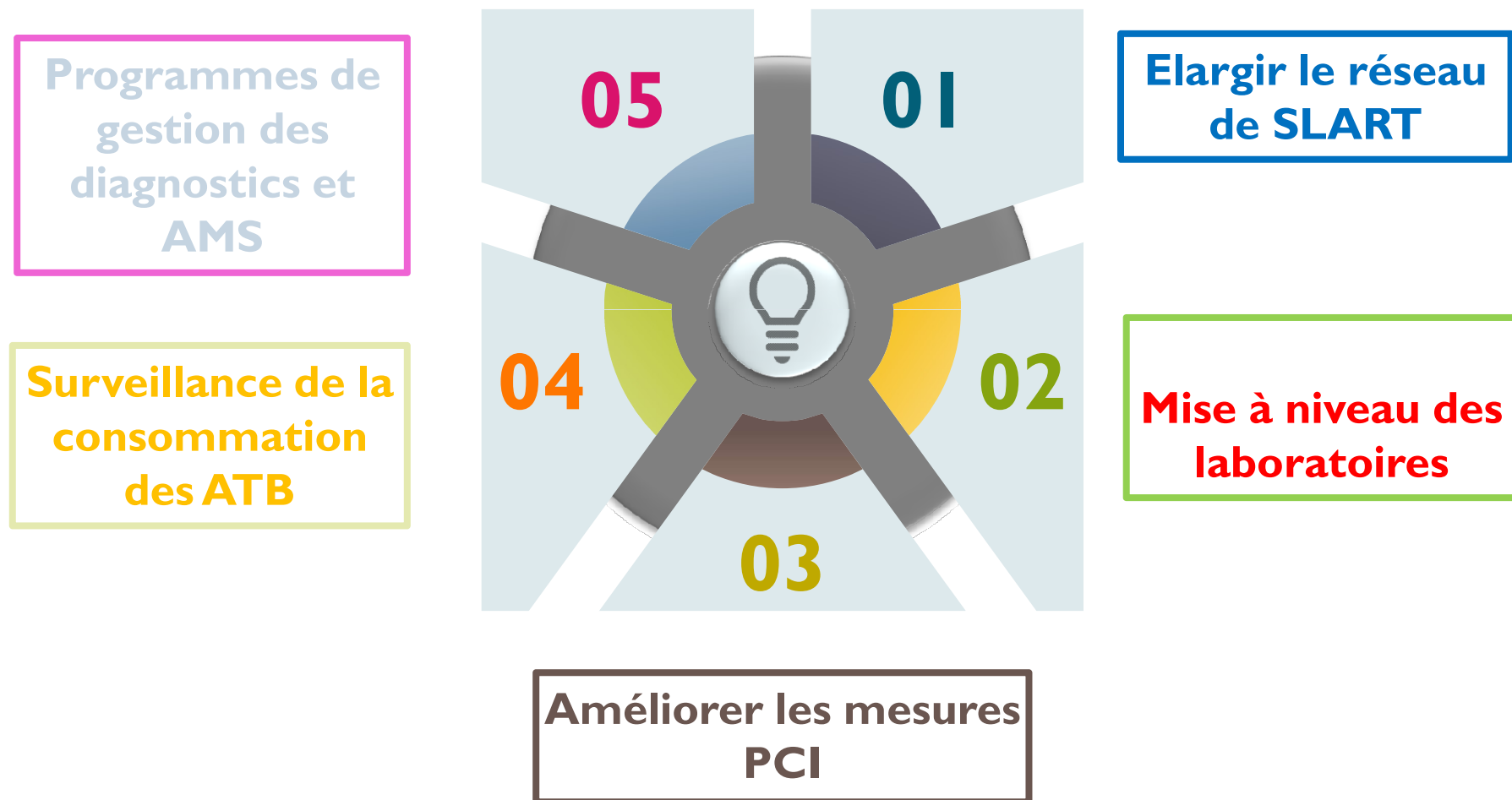
Aussi (HYGIENE +++)

- ▶ Mettre en œuvre un système de **surveillance des IAS**
- ▶ **Former et sensibiliser** les usagers des hôpitaux aux bonnes pratiques en matière d'**hygiène** et de **PCI**
- ▶ Mettre en place une stratégie **d'hygiène des mains**
- ▶ Mettre en place une stratégie de **détection précoce**, d'investigation et de contrôle des épidémies nosocomiales
- ▶ Maîtriser les techniques de **soins à haut risque**

Auto-évaluation (Réévaluation et amélioration) +++



Plans Futures (Récap)



We may not be able to stop the
emergence of Super bugs
but we CAN

STOP
the SPREAD



Merci pour tout le groupe de travail

Merci pour votre attention

ANNEXE

Résistances naturelles +++



Résistances naturelles chez les BGN

Pénicilline G,
Oxacilline,
Macrolides, lincosamides, streptogramines,
Kétolides (télithromycine),
Acide fusidique,
Glycopeptides,
Oxazolidinones (linézolide),
Lipopeptides (daptomycine)

Résistances naturelles chez les CGP

Acide nalidixique, colistine,
Ceftazidime, aztréonam, mécillinam



Entérobactéries

Espèce	AMP	AMC	TIC/ PIP	CIG	FOX	C2G	C3G	GM	TB	TE/ TIG	COL	NIT
<i>E. coli</i>												
<i>Klebsiella sp.</i> <i>C. koseri</i>	R		R									
<i>C. freundii</i>	R	R		R	R							
<i>Enterobacter sp.</i>	R	R		R	R							
<i>M. morganii</i>	R	R		R						R	R	R
<i>P. mirabilis</i>										R	R	R
<i>P. vulgaris</i> ; <i>P. penneri</i>	R			R		R				R	R	R
<i>P. rettgeri</i>	R	R		R		R				R	R	R
<i>P. stuartii</i>	R	R		R		R		R	R	R	R	R
<i>S. marcescens</i>	R	R		R	R	R			R		R	R

AMP: ampicilline; AMC: amoxicilline + acide clavulanique; TIC: ticarcilline; TCC: ticarcilline + acide clavulanique;

CIG: céphalosporines de 1^{er} génération; FOX: céfoxitine; C2G: céphalosporines de 2^{ème} génération;

C3G: céphalosporines de 3^{ème} génération; GM: gentamicine; TB: tobramycine; TE: tétracyclines; TIG: tigécycline;

COL: colistine; NIT: nitrofurantoïnes

BGN non fermentaires

Espèce	AMP	AMC	TIC / PIP	CIG / FOX/C2G/ CTX/CRO	CA Z	FEP	ERT	IMP	K	SXT	TE/ TIG	FOS	CO L
<i>P. aeruginosa</i>	R	R		R			R		R	R	R		
<i>A. baumannii</i>	R	R		R			R			R		R	

AMP: ampicilline; AMC: amoxicilline + acide clavulanique; TIC: ticarcilline; PIP: pipéracilline; CIG: céphalosporines de 1^{er} génération; FOX: céfoxitine; C2G: céphalosporines de 2^{ème} génération; CTX: céfotaxime; CRO: ceftriaxone; CAZ: ceftazidime; FEP: cefepime; ERT: ertapénème; IMP: imipénème; K: kanamycine; SXT: cotrimoxazole; TE: tétracyclines; TIG: tigécycline; FOS: fosfomycine; COL: colistine.



Résistances naturelles chez les CGP

Espèce	PEF	FUS	OXA	CI-C4G	ERT	L	VAN	FOS
<i>S. aureus</i>								
<i>S. saprophyticus</i>		R						R
<i>Streptococcus sp.</i>	R	R	R					
<i>Enterococcus sp.</i>	R	R	R	R	R			
<i>E. faecalis</i>	R	R	R	R	R	R		
<i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i>	R	R	R	R	R	R	R	

PEF: péfloxacine; CI-C4G: céphalosporines de 1^{ier} à 4^{ème} génération; ERT: ertapénème; L: lincosamides; VAN: vancomycine; FOS: fosfomycine.

