



RÉPUBLIQUE TUNISIENNE
MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE



Etat des lieux de la résistance aux antimicrobiens en Tunisie

Pr Meriam Zribi- Pr Ilhem Boutiba

Journées Francophone de Réanimation
21 Juin 2024

Introduction

- La résistance aux antimicrobiens, en particulier l'antibiorésistance, est qualifiée de «Pandémie silencieuse»

L'un des dix plus sérieux risques de santé publique pour l'humanité à l'échelle mondiale selon l'Organisation mondiale de la santé (*OMS*),

Introduction

Dans le monde 1,27 million de décès en 2019 et 4,95 y étaient associés

En Europe 35000 décès/an sur la période 2016-2020

Comparable au nombre combiné des décès liés à la grippe, au VIH/sida et à la tuberculose

Press release

17 Nov 2022



Translate this page

More than 35 000 people die from antimicrobial-resistant infections in the EU/EEA each year, according to estimates presented in a new report released today. The estimated number of deaths in the report examines the years 2016-2020 and shows an increase from previous estimates. The health impact of antimicrobial resistance (AMR) is comparable to that of influenza, tuberculosis and HIV/AIDS combined.

Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis

Antimicrobial Resistance Collaborators*

Summary

Background Antimicrobial resistance (AMR) poses a major threat to human health around the world. Previous publications have estimated the effect of AMR on incidence, deaths, hospital length of stay, and health-care costs for specific pathogen–drug combinations in select locations. To our knowledge, this study presents the most comprehensive estimates of AMR burden to date.



Lancet 2022; 399: 629–55
Published Online
January 20, 2022
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)

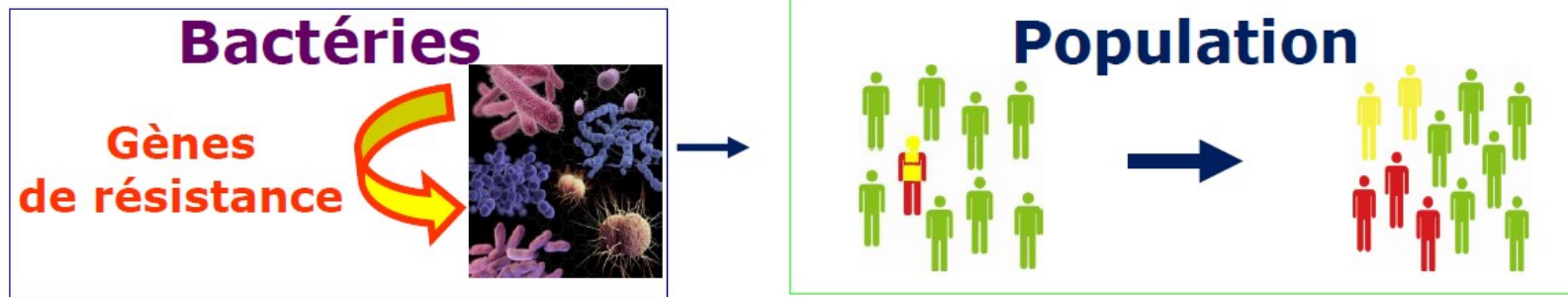
En France : 5543 décès-124 806 cas d'infections à bactéries multi-résistantes (63,5% associées aux soins) en 2015

Antibiorésistance?

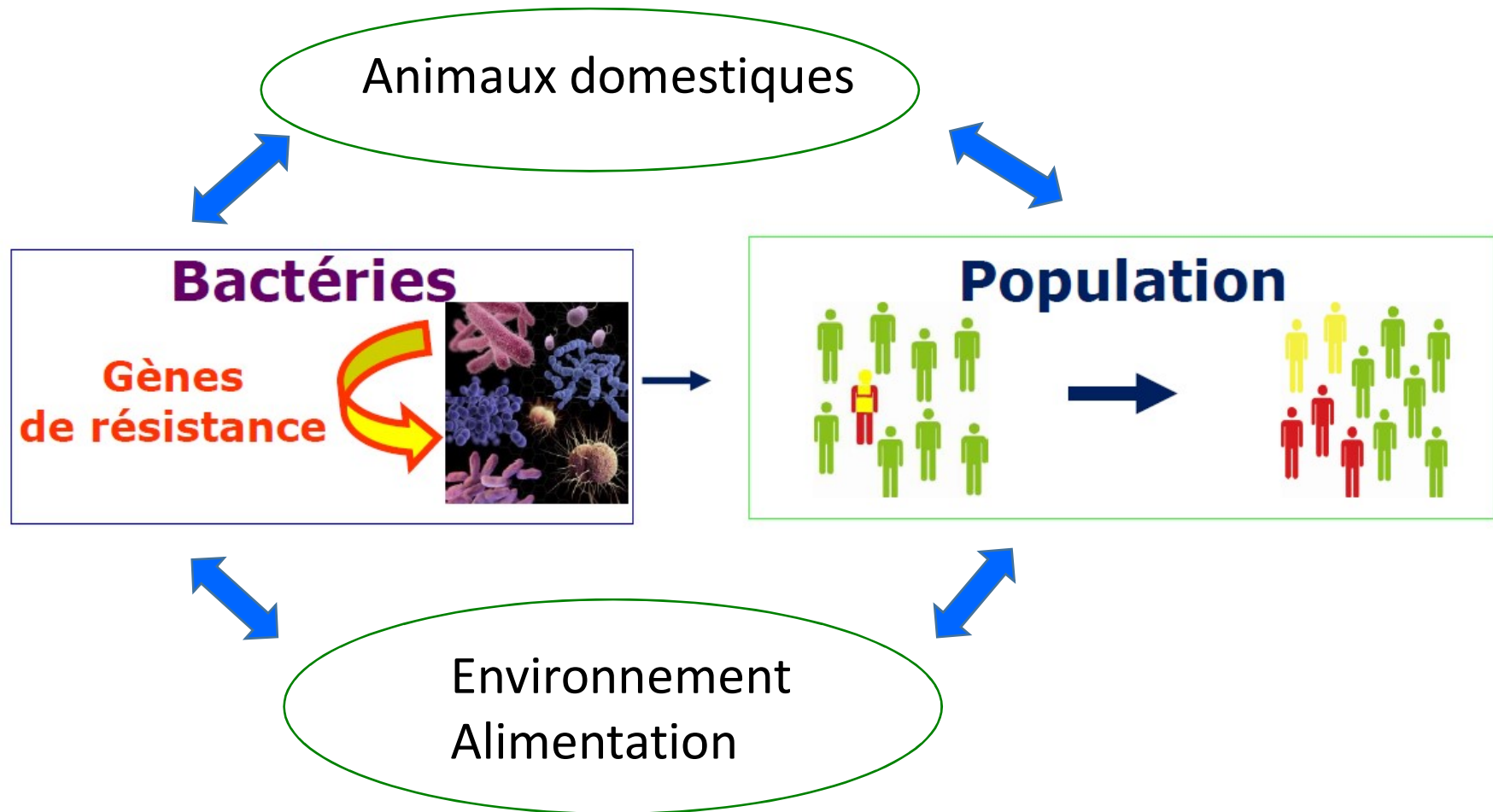
- Bactérie résistante aux antibiotiques généralement utilisés en première intention
 - Concerne les bactéries en cause dans une infection et les bactéries du microbiote
 - « *Antimicrobial resistance* » ➡ *résistance aux antituberculeux, antifongiques, antiviraux*
 - Evolution naturelle
- Déterminants principaux au total, 11 facteurs ont été retenus, notamment la qualité du système de soins , la consommation d'antibiotiques et la richesse du pays (indice PIB), ainsi que des données sur les voyages et des variables climatiques
- Usage des antibiotiques
 - Médicaments indispensables ! Mais mésusage
- Transmission croisée **un seul mécanisme** de résistance explique la résistance à plusieurs familles d'antibiotiques

Impact individuel et collectif

Dissémination de la résistance : impact individuel et collectif



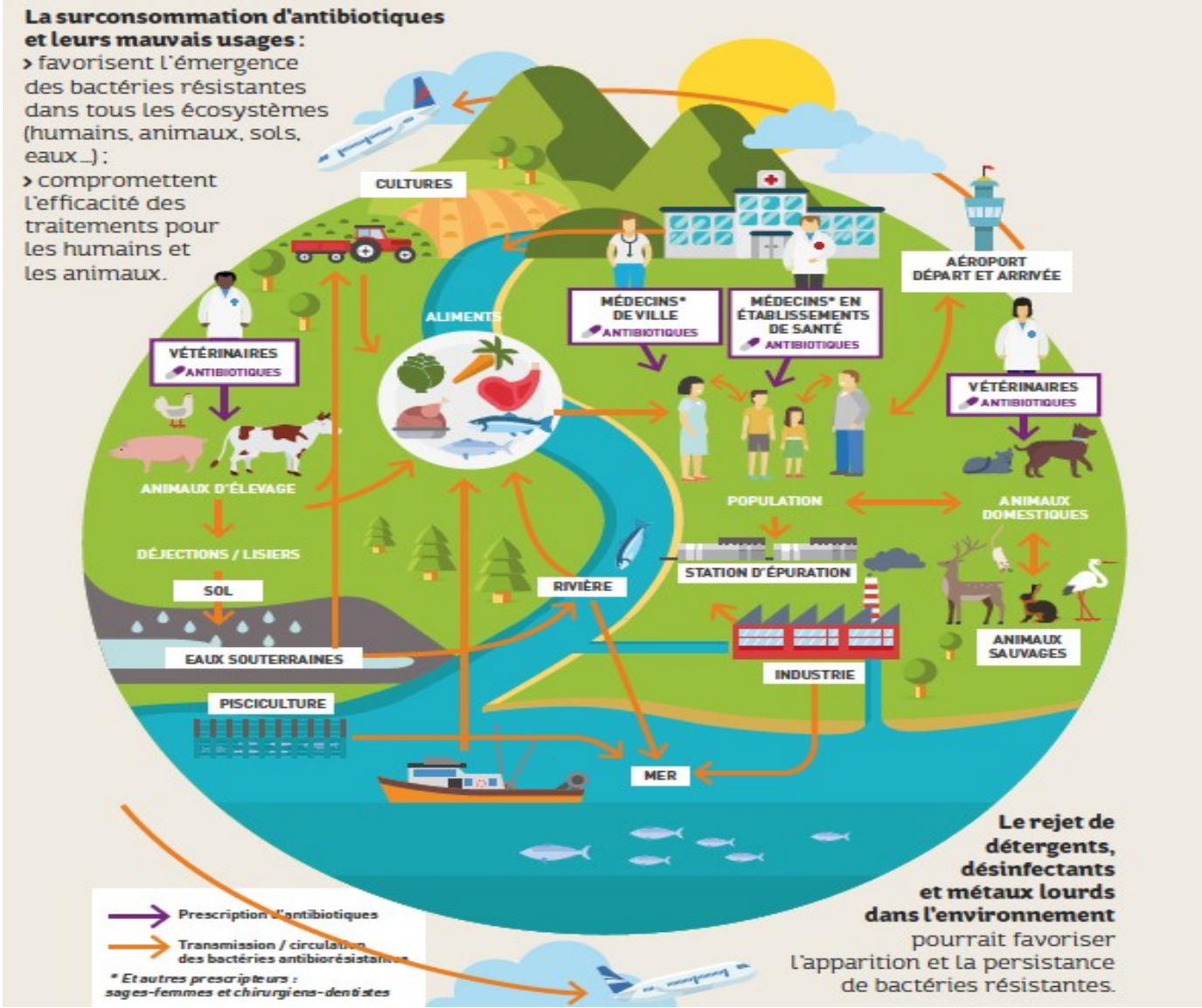
Antibiorésistance, au-delà de la santé humaine



One World One Health

une menace pour l'ensemble du
monde, partout dans le monde

Antibiorésistance, problème
complexe, multifactoriel, mondial



BMR?

Humanité
Journal l'Humanité
RUBRIQUE SOCIÉTÉ
Article paru dans l'édition du 13 décembre 2003

Super-bactérie mortelle
SOCIÉTÉ

Anté. Bactérie tueuse dans le nord

Le Monde
Une bactérie résistante aux antibiotiques a fait 18 morts dans des hôpitaux
L'épidémie qui sévit depuis le mois de juillet dans cinq départements du nord de la France est aujourd'hui maîtrisée, mais le système d'alerte est maintenu

Libération.fr
Société
cinetobacter baumannii», qui survit à nombre d'antibiotiques, a touché 21 établissements.
ne bactérie entre en résistance dans le milieu hospitalier

France Santé
la Croix
8
Alerte à l'hôpital face aux bactéries résistantes
Les autorités sanitaires ont annoncé hier 18 décès recensés depuis l'été dans le nord de la France chez des patients touchés par une infection hospitalière

LE FIGARO
ÉPIDÉMIE Cent douze malades ont été infectés par une même bactérie dans les hôpitaux du nord de la France depuis cinq mois
Alerte au microbe résistant aux antibiotiques

leparisien.com
LEGIONELLOSE
La peur monte dans le bassin minier



HENIN-BEAUMONT (PAS-DE-CALAIS), HIER. Le service de pneumologie de la polyclinique est fortement sollicité. Les demandes de radios des poumons sont en augmentation. (LP/SAM DUBLIN.)





BMR?

Bactérie Multi-Résistante

Bactéries qui ne sont sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques, par des mécanismes de résistance acquis.

Réservoir :

peau, muqueuses, tube digestif, urines...

Voie transmission :

aérienne, orale, **fécale**, **manuportage**, matériel,
environnement

BMR?

Bactérie Multi Résistante :

Fréquence élevée

Caractère commensal (diffusion dans la communauté)

Résistances aisément **transférables** à d'autres bactéries

Haut potentiel de transmission croisée

Principales bactéries cibles :

Staphylococcus aureus résistant à la méticilline **SARM**

Entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre étendu **EBLSE**

Acinetobacter baumannii résistant à l'Imipénème **ABRI**

Pseudomonas aeruginosa résistance à la ceftazidime **PARC**

Objectif : bloquer la progression
voir diminuer l'incidence

BHRe?

Bactérie Hautement Résistante émergente

Résistante à de nombreux antibiotiques

Avec des mécanismes de résistance transférables entre Bactéries

Le développement de ces résistances pourra conduire à terme à des impasses thérapeutiques

Emergente selon l'épidémiologie connue



**Quasi impasse
Thérapeutique !!**

Réservoir :

tube digestif, urines

Voies transmission :

Mains, matériel et environnement (transmission +++ si diarrhée , incontinence fécale, suppurations)

BHRe?

Même caractéristiques que BMR mais :

Fréquence peu élevée

Commensales du tube digestif

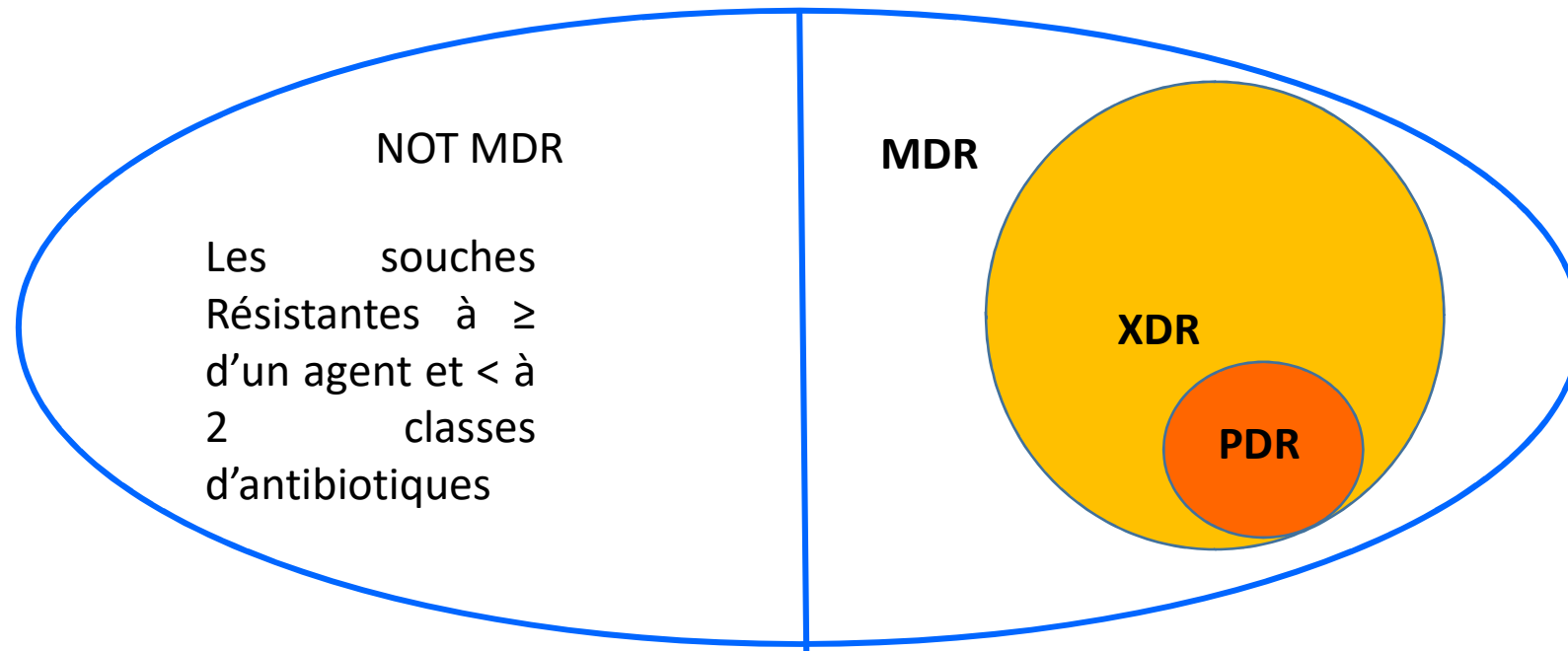
Bactéries concernées :

Entérobactéries productrices de carbapénèmases **EPC**

Enterococcus faecium résistant aux glycopeptides **ERG-ERV**

Objectif : bloquer l'installation :
Chercher et détruire





MDR: multi-drug-resistance
non-susceptibility to at least one agent in three or more antimicrobial categories

Résistant à au moins 3 classes

XDR: Extensively-drug-resistance
non-susceptibility to at least one agent in all but two or fewer antimicrobial categories

Seulement sensible à 1 ou 2 classes

PDR: PAN-drug-resistance
non-susceptibility to all agent in all antimicrobial categories

Résistant à tous les antibiotiques

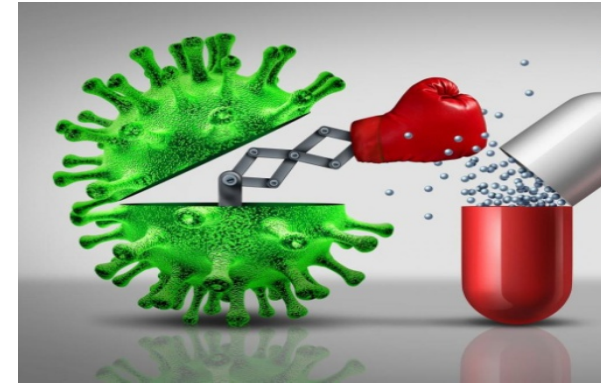
Emergence croissante & dissémination BMR

- ✦ 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, EARSS...

En Tunisie, depuis 1999 → Système de surveillance de R bactérienne aux ATB = L'Antibio-Résistance en Tunisie ou "LART"

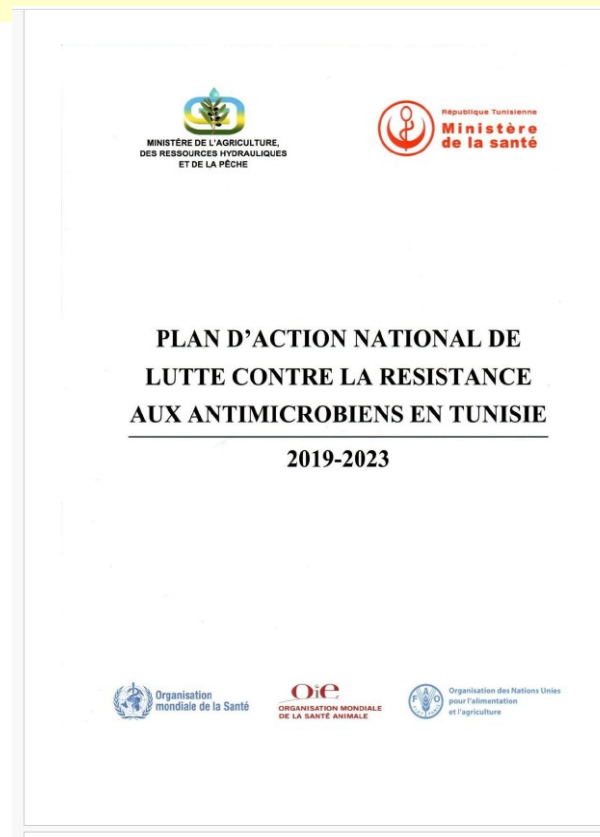
- Rassemble des données chiffrées et comparatives
- Publications régulières
 - Rapports (www.infectiologie.org.tn)
 - Travaux de recherche pertinents (identification des mécanismes moléculaires de la résistance)



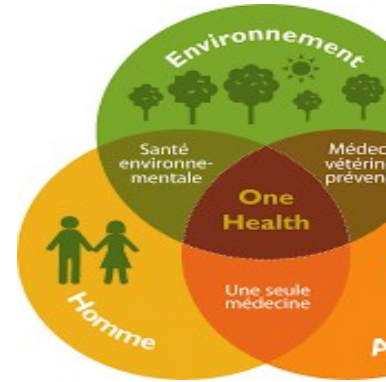
Où en sommes-nous en Tunisie?

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

Plan d'Action National (PAN AMR)



PLAN AMR



PLAN 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:

Éducation, formation & sensibilisation

Surveillance de l'antibiorésistance & recherche

Prévention & contrôle des Infections

Surveillance & optimisation de la consommation des antibiotiques

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

Standardisation +++

méthodologies comparables:

- Recueil des données
- Contrôles de qualité (interne & externe)
- Critères d'interprétation
- Doublons épidémiologiques



critères d'interprétation

- Nouvelles catégories cliniques (VS les anciennes) :
- En Tunisie → depuis 2020

S

Sensible

Sensible

à posologie
standard

I

Intermédiaire

Sensible

à FORTE
exposition

R

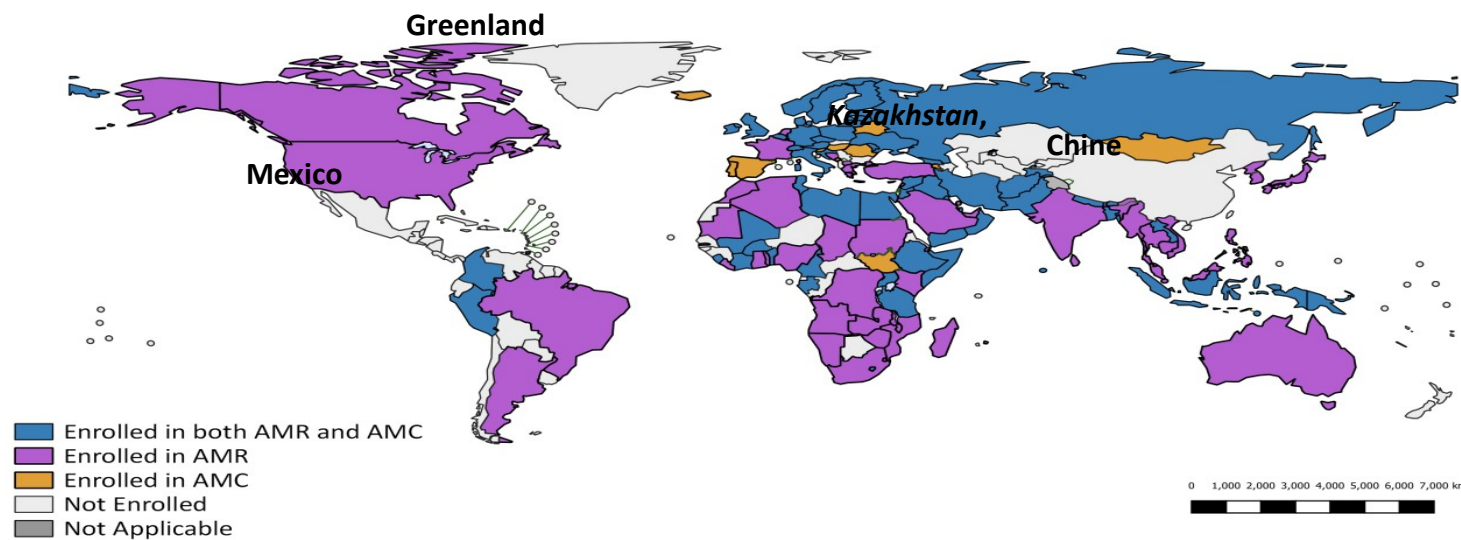
Résistant

R

Résistant



GLASS Enrolment Map September 2022



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data source: World Health Organization
Map production: Information Evidence and Research (IER)
World Health Organization
© WHO 2019. All rights reserved.



OMS: 22 Octobre 2015

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



te des données démographiques, cliniques, microbiologiques et microbiologiques des patients



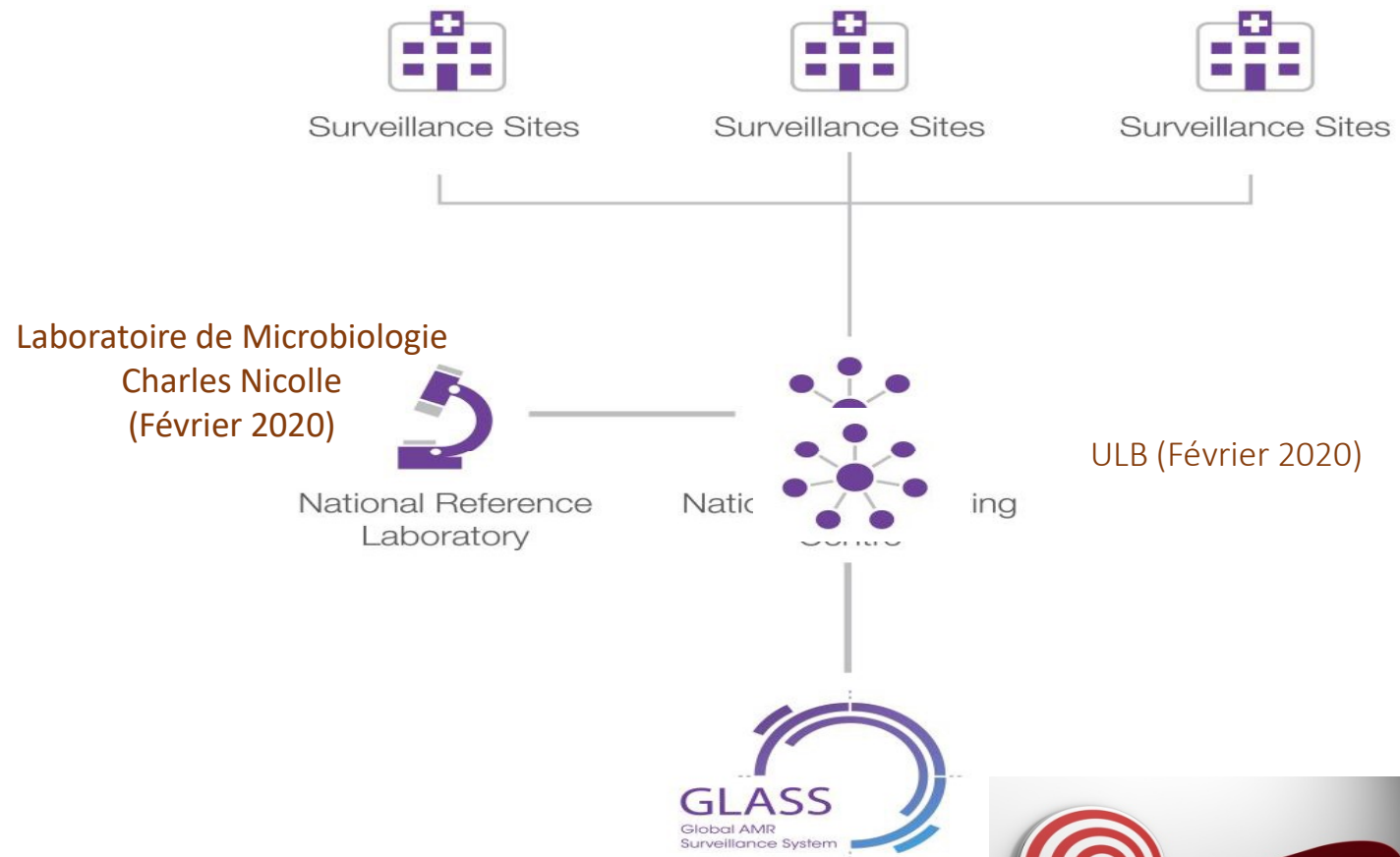
le aux bonnes pratiques et soutient les laboratoires dans le plan AMR
laboratoire de référence est nommé par le MS



et surveille le programme national de surveillance, ensembles les données nationales de l'AMR et communique le GLASS à travers point focal national
institution de santé publique nommée par le le MS

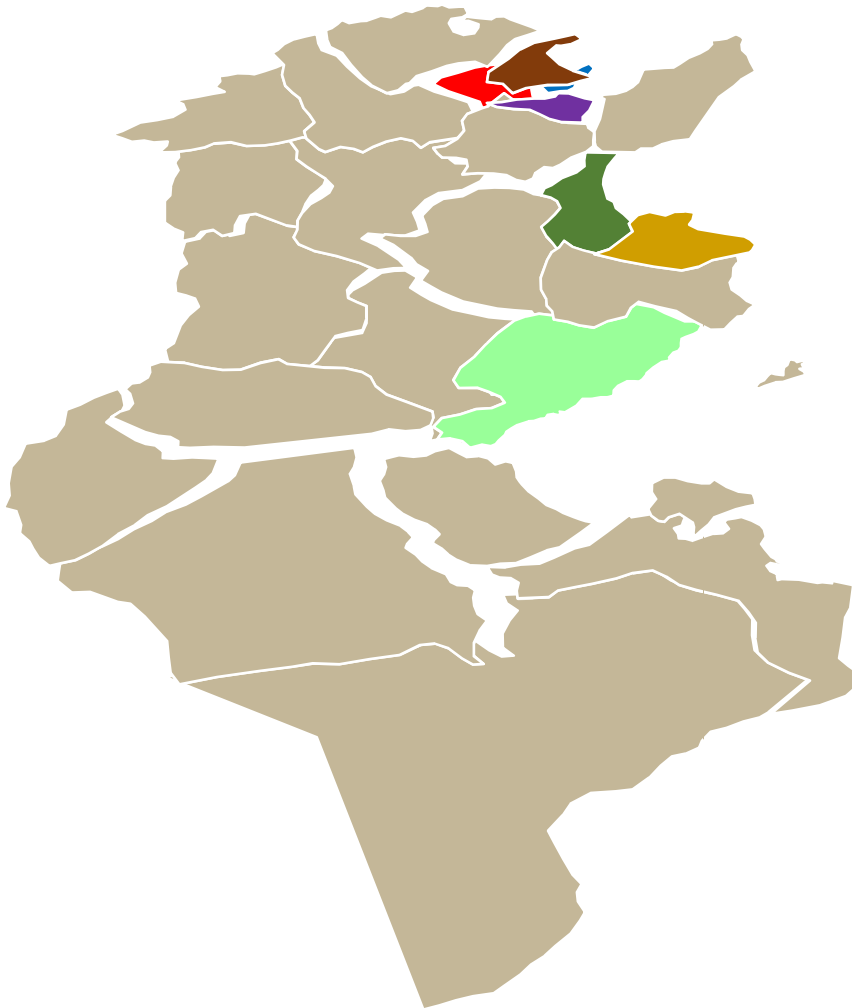


11 sites de surveillance: représentant 22,1 % du nombre total de lits d'hôpitaux dans le pays



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

Sites de Surveillance (N=11)



Ariana 1 Hospital
Manouba 1 Hospital
Tunis 5 Hospitals
Ben Arous 1 Hospital
Sousse 1 Hospital
Monastir 1 Hospital
Sfax 1 Hospital

Tunisia

Population 11.69 million

With the support of WHO EMRO office, the Tunisian project on AMR surveillance is progressing. The Tunisian NAP was recently approved and signed by the Minister of Health (25 June 2019). A NCC and a NRL have been proposed and their mission was defined, but their appointment is not yet official.

SURVEILLANCE ACTIVITIES	IMPLEMENTATION
GLASS-AMR	✓
GLASS-AMC	✓
HIV DR ¹	
DR TB ²	✓
Malaria TES ³	
Tricyclic	
EQASP	

1. HIV Drug-Resistance
2. Drug-Resistant TB
3. Malaria Therapeutic Efficacy Studies

National AMR surveillance systems key indicators

Indicators reported to GLASS

12

surveillance sites participating to the national surveillance system

12

hospitals
0
outpatient facilities

11 laboratory performing AST
EQA provided to all labs for bacterial identification and AST for all GLASS pathogens

NRL
Established
AST standard
EUCAST
EQA
Provided

In 2019 data call
11 surveillance sites providing data to GLASS (11 hospitals)



NCC
Establishment in progress
National Action Plan in place

Drug-resistant TB surveillance	
High burden country ¹	No
Source of data	Surveillance
Surveillance coverage	National
Year of most recent activity	2018
Number of data points (1995-2019) ²	5

1. This indicates whether the country has been defined by WHO for the period of 2015-2020 as having a high burden of TB and/or multidrug-resistant TB (MDR-TB).
2. Number of years from which data are available between 1995 and 2019.

AMR data submission to GLASS (2019 data call)						
Specimen type	Pathogen	AST results	Age	Gender	Infection origin	Data on number of tested patient
Blood	Acinetobacter spp.	●	●	●	●	
	E. coli	●	●	●	●	
	K. pneumoniae	●	●	●	●	
	Salmonella spp.	●	●	●	●	●
	S. aureus	●	●	●	●	
Stool	S. pneumoniae	●	●	●	●	
	Salmonella spp.	●	●	●	●	●
	Shigella spp.	●	●	●	●	
Urine	E. coli	●	●	●	●	●
	K. pneumoniae	●	●	●	●	●
Genital	N. gonorrhoeae	●	●	●	●	●

● 70-100% data reported ● <70% data reported ● No data reported

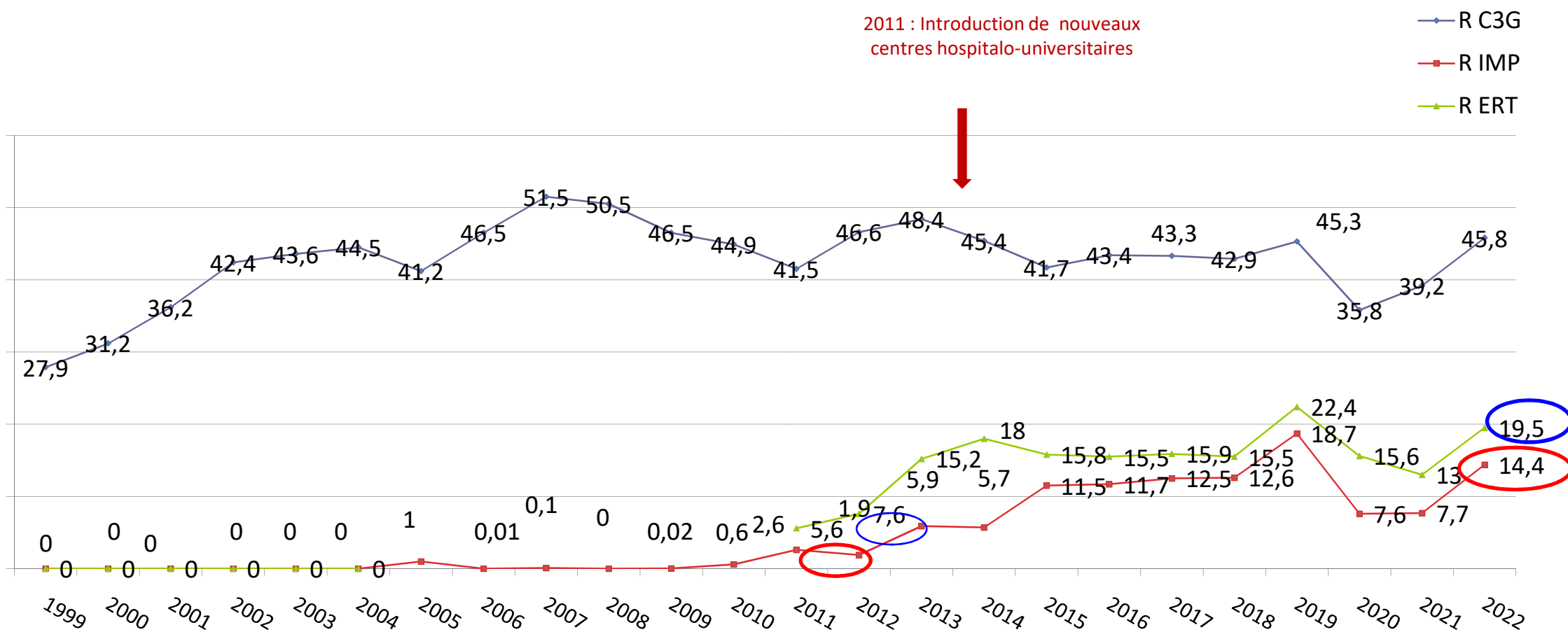


- Informations générales du pays
- Age
- Sexe
- Site de pvt/ bactéries
- Origine de l'infection

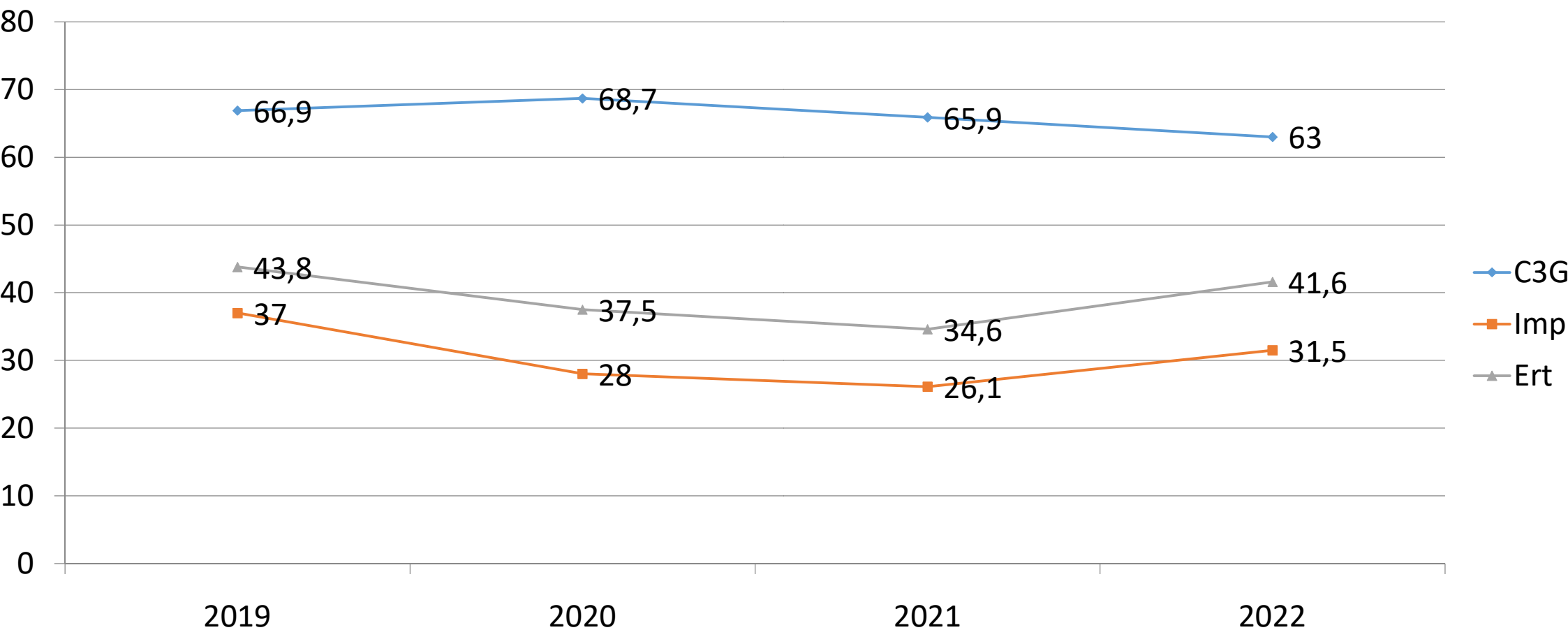
Données LART

- 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.

Evolution annuelle de la résistance de *K. pneumoniae* aux céphalosporines de 3^{ème} génération et aux carbapénèmes



Evolution annuelle de la résistance de *K. pneumoniae* aux céphalosporines de 3^{ème} génération et aux carbapénèmes en réanimation



Multi-résistances et impasses thérapeutiques

Un exemple: *Escherichia coli*, notre meilleur ami et notre pire ennemi

E coli d'antan

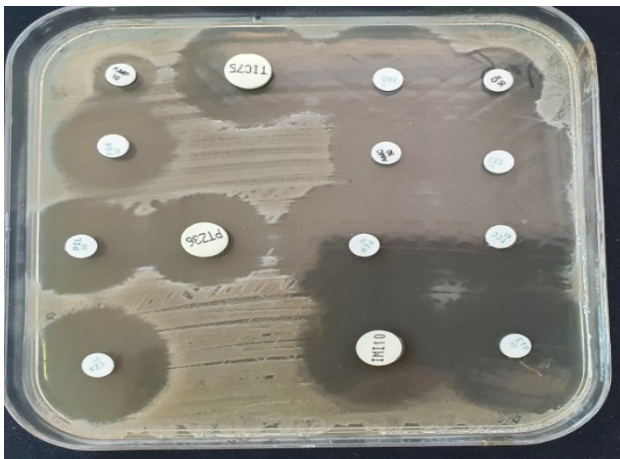
Le bon vieux temps



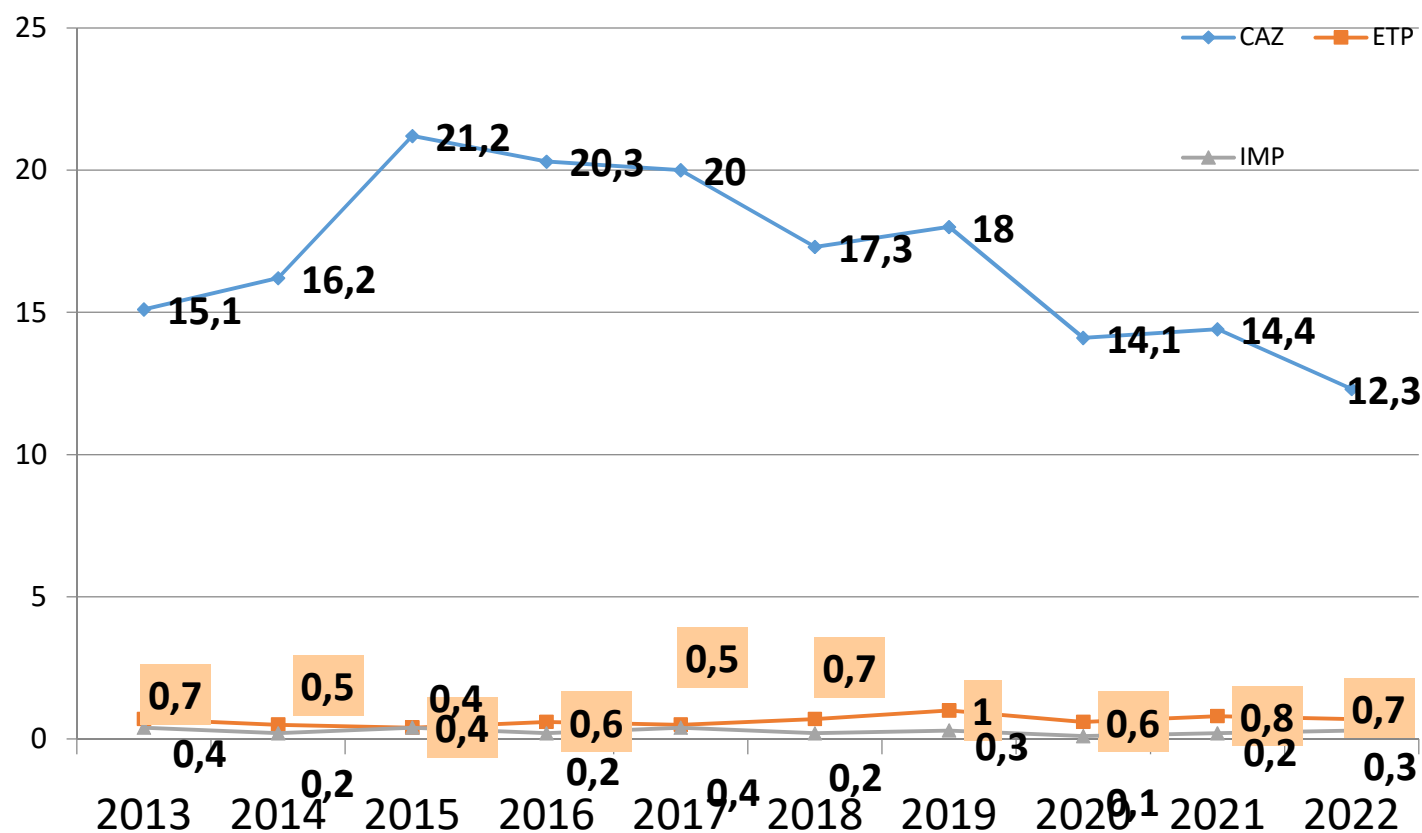
E coli des temps modernes



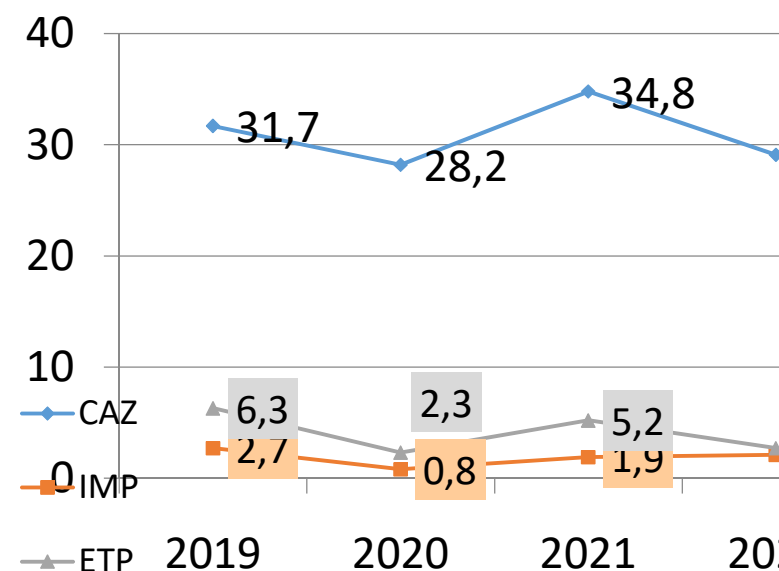
E coli de demain



Evolution annuelle de la résistance de *E coli* aux céphalosporines de 3^{ème} génération et aux carbapénèmes



Evolution annuelle de la résistance de *E coli* aux céphalosporines de 3^{ème} génération et aux carbapénèmes en réanimation

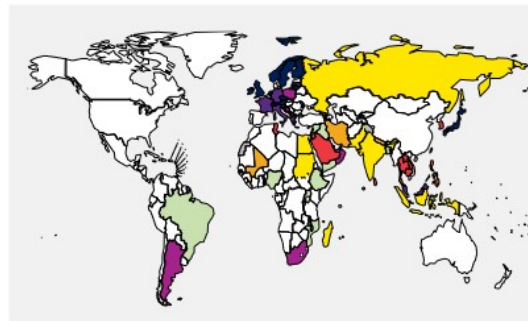


GLASS 2022: *E. coli* résistant aux C3G à partir des hémocultures



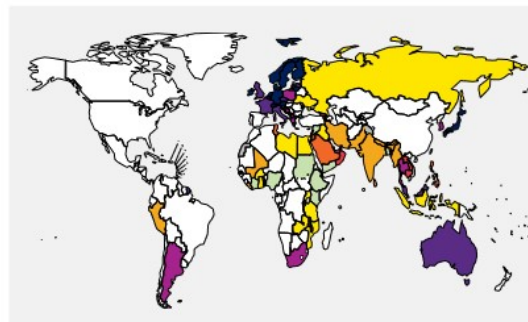
2018- 14-37,8%

2018



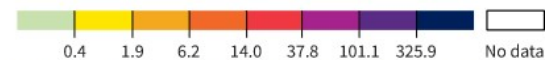
2020: 14-37,8%

2020



2022- 6,2-14%

BCIs with AST per million population



Note: Most CTAs reporting higher coverage for these infection-antibacterial European region (*E. coli* with AST results for third-generation cephalosporins: 6

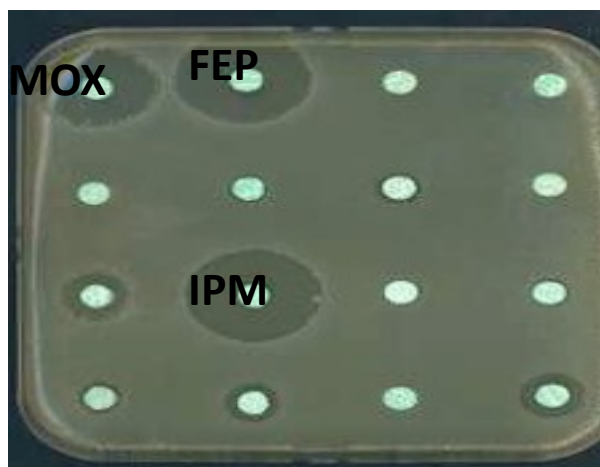
Resistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries

1) Diminution de la perméabilité de la membrane + B lactamase avec faible hydrolyse des carbapénèmes

Résistant aux C3G

Mais

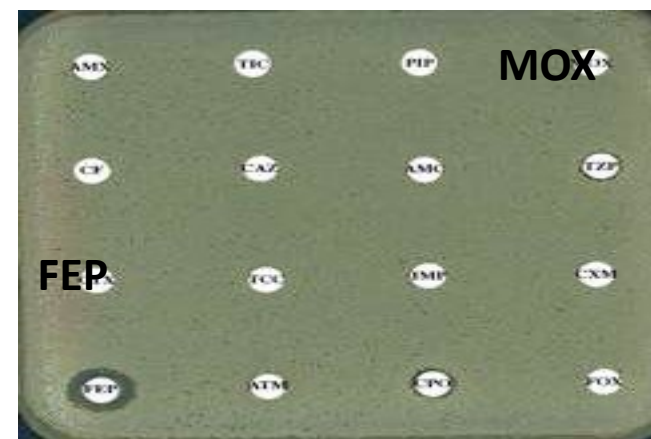
Sensible aux carbapénèmes



Après 21 jours: imipénème en monothérapie



Résistant aux carbapénèmes **par** diminution de la perméabilité



Important pour le traitement, **MAIS pas de** dissémination épidémique,
=> **Cout en terme de fitness des mutations chromosomiques**

2) Carbapénémases (hautement épidémiogène, clone à haut risque (plasmide)

Kpneumonie et colistine



International Journal of Antimicrobial Agents

Volume 52, Issue 6, December 2018, Pages 861-865



Short communication

Epidemiology and molecular characterisation of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates from immunocompromised patients in Tunisia

Yah Ben Tanfous^{a b}, Anis Raddaoui^{a b}, Yosra Chebbi^{a b}, Wafa Achour^{a b}

Local Spread of Colistin-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Coproducing KPC and VIM Carbapenemases in Neonates at a Tunisian University Hospital

Battikh¹, Chiraz Harchay¹, Amal Dekhili¹, Khaoula Khazar¹, Fehima Kechrid¹, em Zribi¹, Afef Masmoudi², Chedlia Fendri¹

Antimicrob Agents Chemother. 2018 Jan 25;62(2):e01601-17. doi: 10.1128/AAC.01601-17. Print 2018 Feb.

Genomic Insights into Colistin-Resistant *Klebsiella pneumoniae* from a Tunisian Teaching Hospital

Nadia Jaidane^{1 2 3 4}, Rémy A Bonnin^{3 5 6}, Wejdene Mansour^{1 7}, Delphine Girlich^{3 5}, Elodie Creton⁶, Garance Cotellon⁶, Cherifa Chaouch^{1 2 4}, Noureddine Boujaafar^{1 2 4}, Olfa Bouallegue^{1 2 8}, Thierry Naas^{9 5 6}

Carbapenem- and colistin-resistant *Enterobacterales* in intensive care unit patients in Mediterranean countries, 2019

Sandra Dos Santos¹, Seydina M Diene^{2 3 4}, Amina Benouda⁵, Khalid Zerouali⁶, Doaa M Ghait⁷, Rasha H El-Mahdy⁸, Sawsan H M El Tayeb⁹, Ilhem Boutiba¹⁰, Adnene Hammami¹¹, Remie Chrabieh¹², Ziad Daoud¹³, Laurent Mereghetti¹⁴, Patrice Francois¹⁵, Nathalie Van Der Mee-Marquet¹; consortium

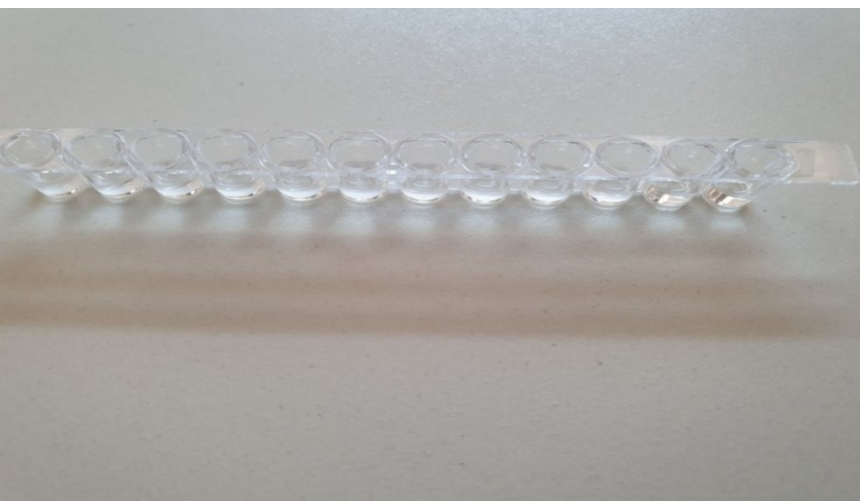
Affiliations + expand

PMID: 38680922 PMCID: PMC11045966 DOI: 10.3389/fmicb.2024.1370553

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

Kpneumoniae et colistine

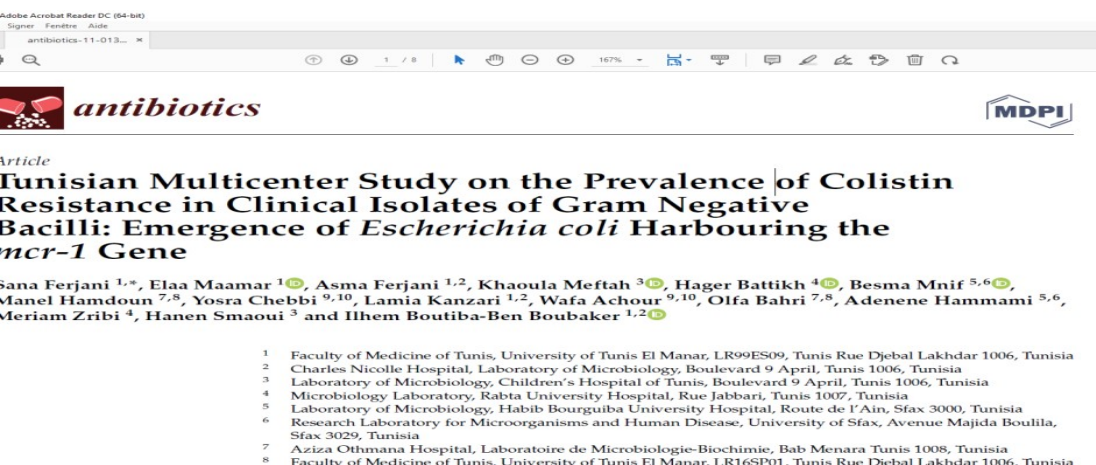
Sur 401 souches testées 43résistants soit 10,7%



Emergence de la résistance à la **colistine**
Mutation chromosomique ++++

Emergence de souches d'*Ecoli* présentant le gène mcr 1

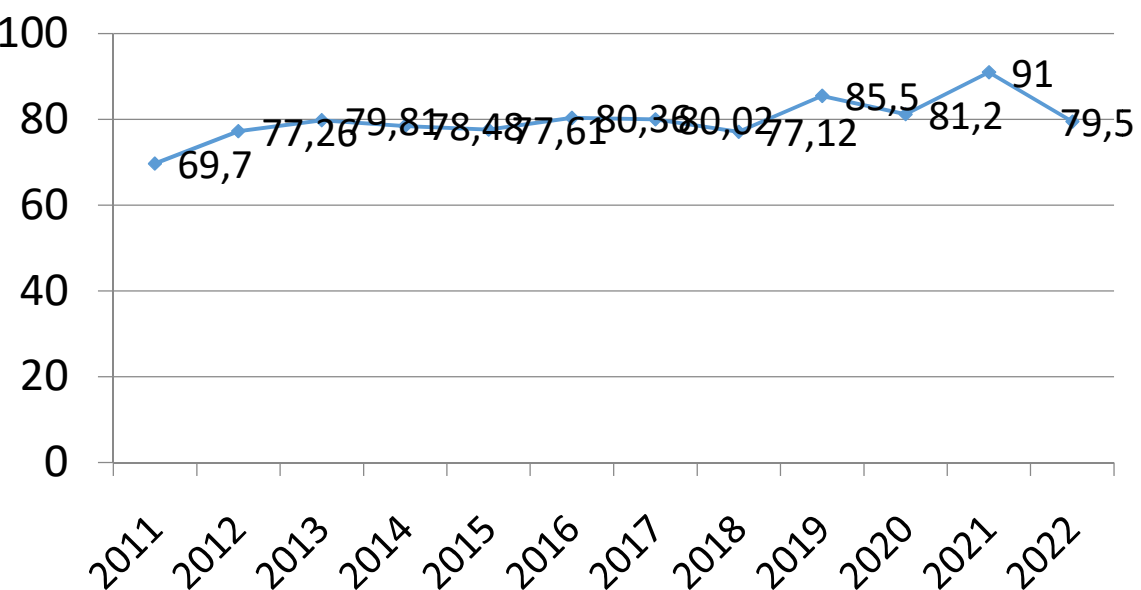
- ☐ Une souche sensible à tous les antibiotiques testés, sauf les tétracyclines
- ☐ Trois souches productrices de BLSE



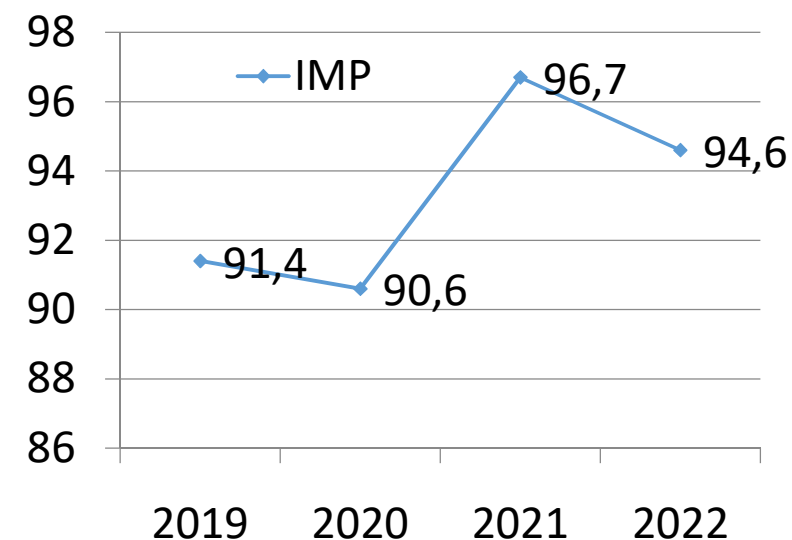
nouvelles molécules: Ceftazidime/avibactam

- Hôpital Charles Nicolle
- 427 souches d'entérobactéries non redondantes (Janvier – Octobre 2023)
dont 41 étaient R à CZA
- S globale: CZA (90.4%)
- Sensibilité CZA
 - 100% des souches C3G-R et CARBA-S
 - 16 % seulement des souches CARBA-R
- L'identification du type de carbapénémases +++

Evolution annuelle de la résistance de *A. baumannii* à l'imipénème



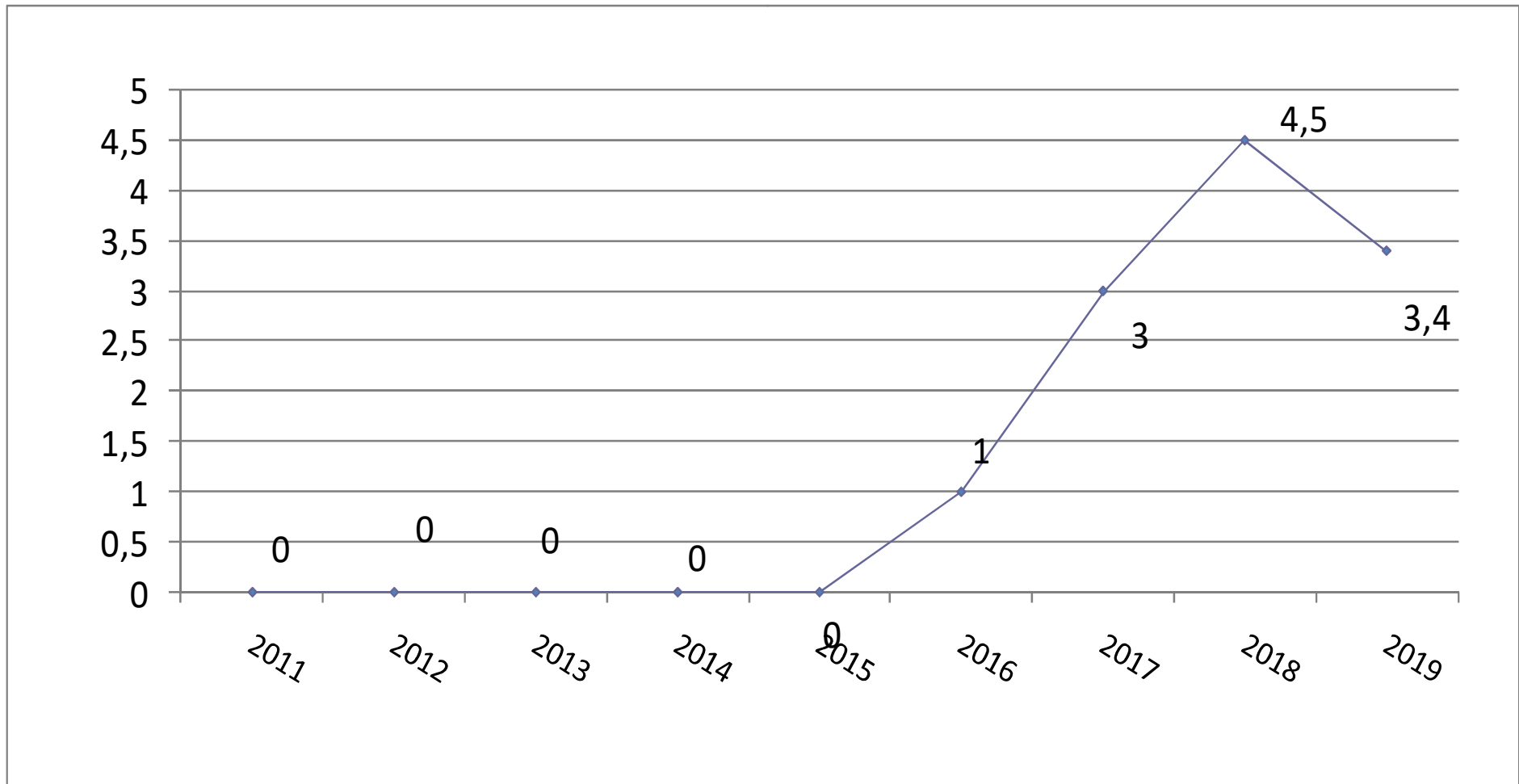
Evolution annuelle de la résistance de *A. baumannii* à l'imipénème en réanimation



👉 Production de Carbapénémases

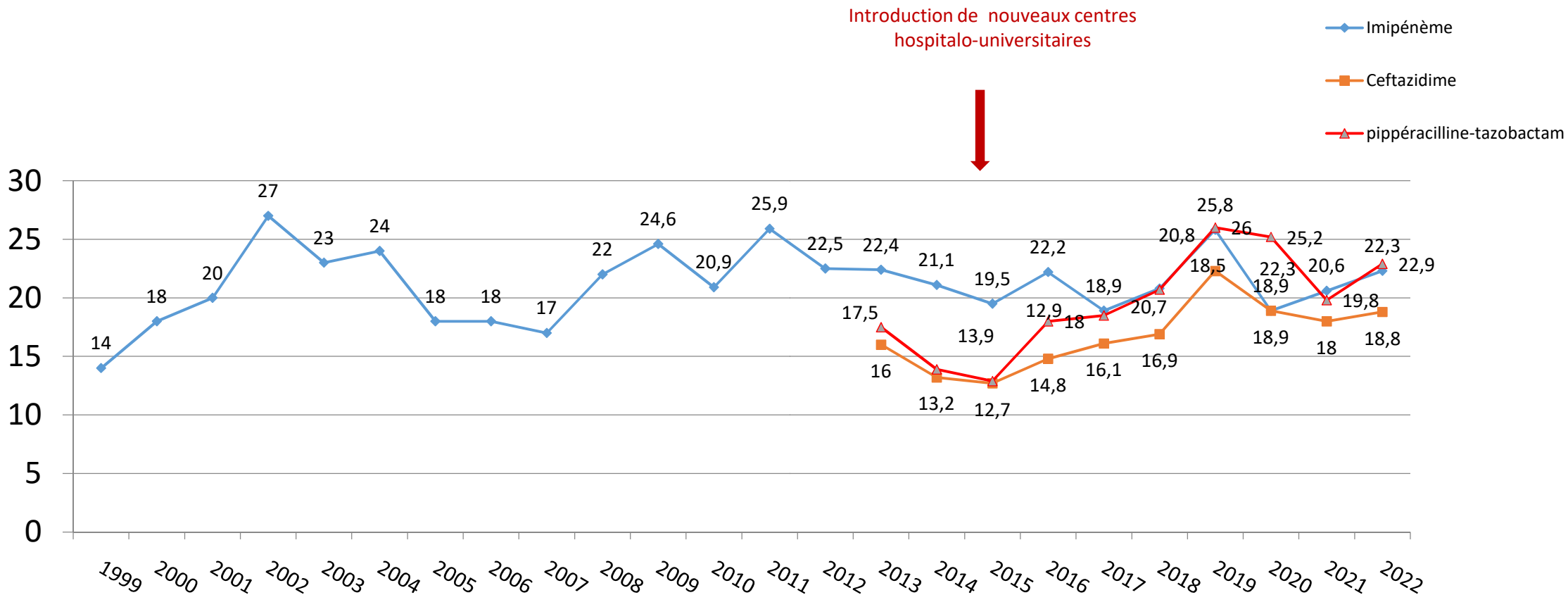
- BHR *A. baumannii*, **85.5%** (OXA-23 +++):

Evolution annuelle de la résistance de *A. baumannii* à la colistine



2022 Colistine 145 testés 5 résistantes 3,5%

Evolution annuelle de la résistance de *P. aeruginosa* à la ceftazidime, TZIP et à l'imipénème



- BHR *P. aeruginosa* 25.8% (VIM-2 +++)
Restent sensible uniquement à la colistine !!
Colistine 61 testés 7 résistantes 11,5%

Bacilles Gram Négatif: (Hémocultures, LART 2022)

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

<i>K. pneumoniae</i>	(CTX: 57.4%; CAZ: 59.8%)
<i>E. coli</i>	(CTX: 23.6%; CAZ: 20.8%)
<i>P. aeruginosa</i>	(CTX: - ; CAZ: 17.8%)
<i>A. baumannii</i>	(CTX: - ; CAZ: 88.1%)

Production de Carbapénémases

<i>A. baumannii</i>	86.1%	[OXA-23 +++]
<i>K. pneumoniae</i>	26.8%	[OXA-48+++, NDM-1+++ & KPC]
<i>P. aeruginosa</i>	24.8%	[VIM-2 +++]
<i>E. coli</i>	3.8%	

Etude multicentrique prospective

d Tunis	1. Tunis	1. HCN 2. Hôpital La Rabta 3. HET 4. HMPIT 5. HAO 6. CNGMO
	2. Ariana	7. H. Abderrahmen Mami
	3. Ben Arous	8. CTGB
	4. Manouba	9. IMKO
se / Monastir	5. Sousse	10. H Farhat Hached Sousse
	6. Monastir	11. H. Fattouma Bourguiba Monastir
	7. Sfax	12. H. Habib Bourguiba Sfax

- Souches non répétitives, hémocultures
- Enterobacterales, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*,
- Prélèvements réalisés du 05 février au 03 mars 2024,
- Responsables d'infections,
- R ou SFP (pour *A. baumannii*) aux carbapénèmes

Etude multicentrique prospective

		Entérobactéries 164	<i>A baumannii</i> 87	<i>P aeruginosa</i> 29
Notre étude		10,12%	71,9%	11,23%
	<i>E coli</i>	<i>K pneumoniae</i>	79,5%	12,9%
LART 2022	0,7%	18,5%		
ECDC 2021	0,2%	11,7%	39,8%	9,1%

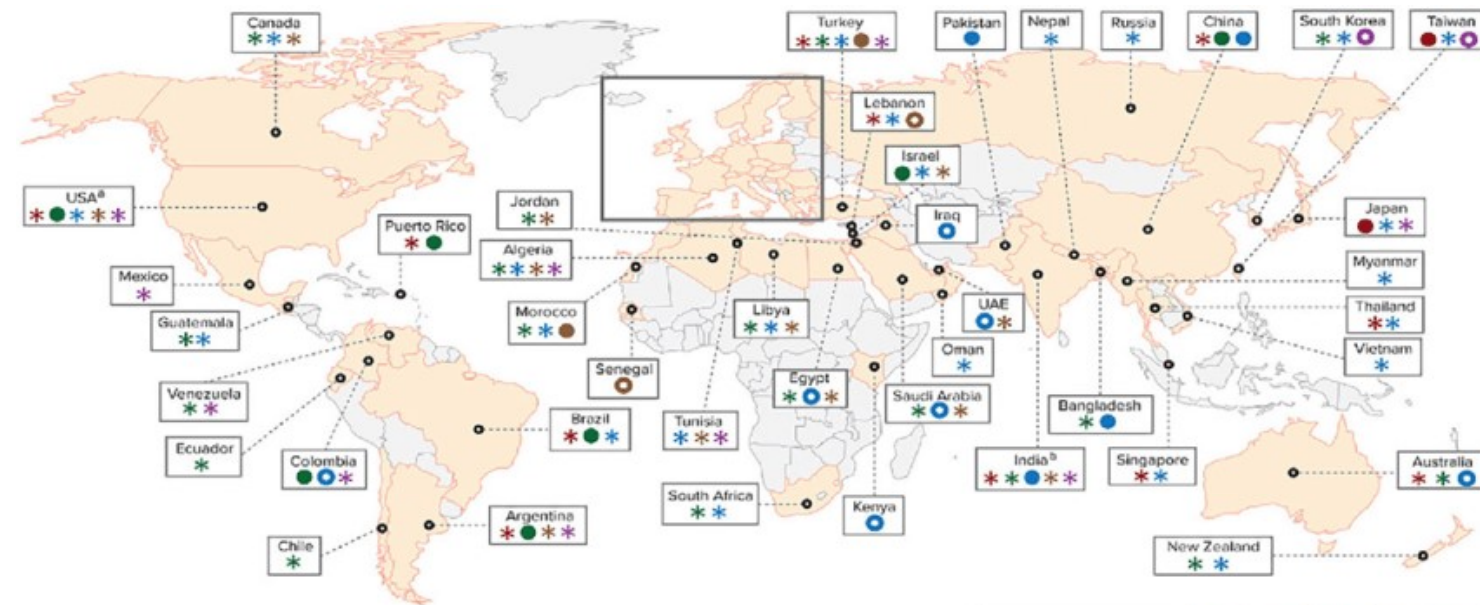
Mécanismes de résistance

Enterobacerales: OXA 48 + NDM:76, 46,3%.

A baumannii: OXA23 + VIM: 29, 30%

P aeruginosa: VIM + NDM

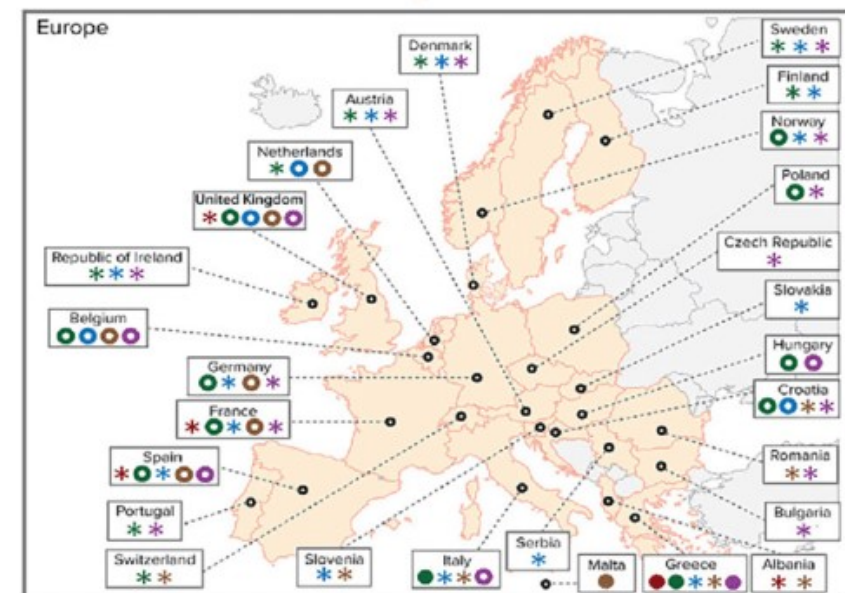
Distribution mondiale des bactéries productrices de carbapénémases : distribution mondiale des carbapénémases chez les entérobactéries, par pays et par région



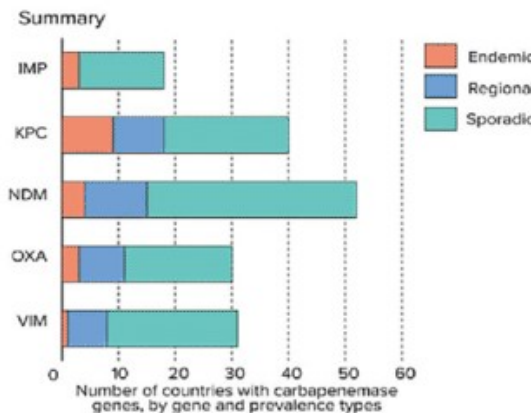
➤ Les KPC sont endémiques dans certains États américains

➤ OXA se réfère principalement à OXA-48, sauf en Inde, où il s'agit d'OXA-181.

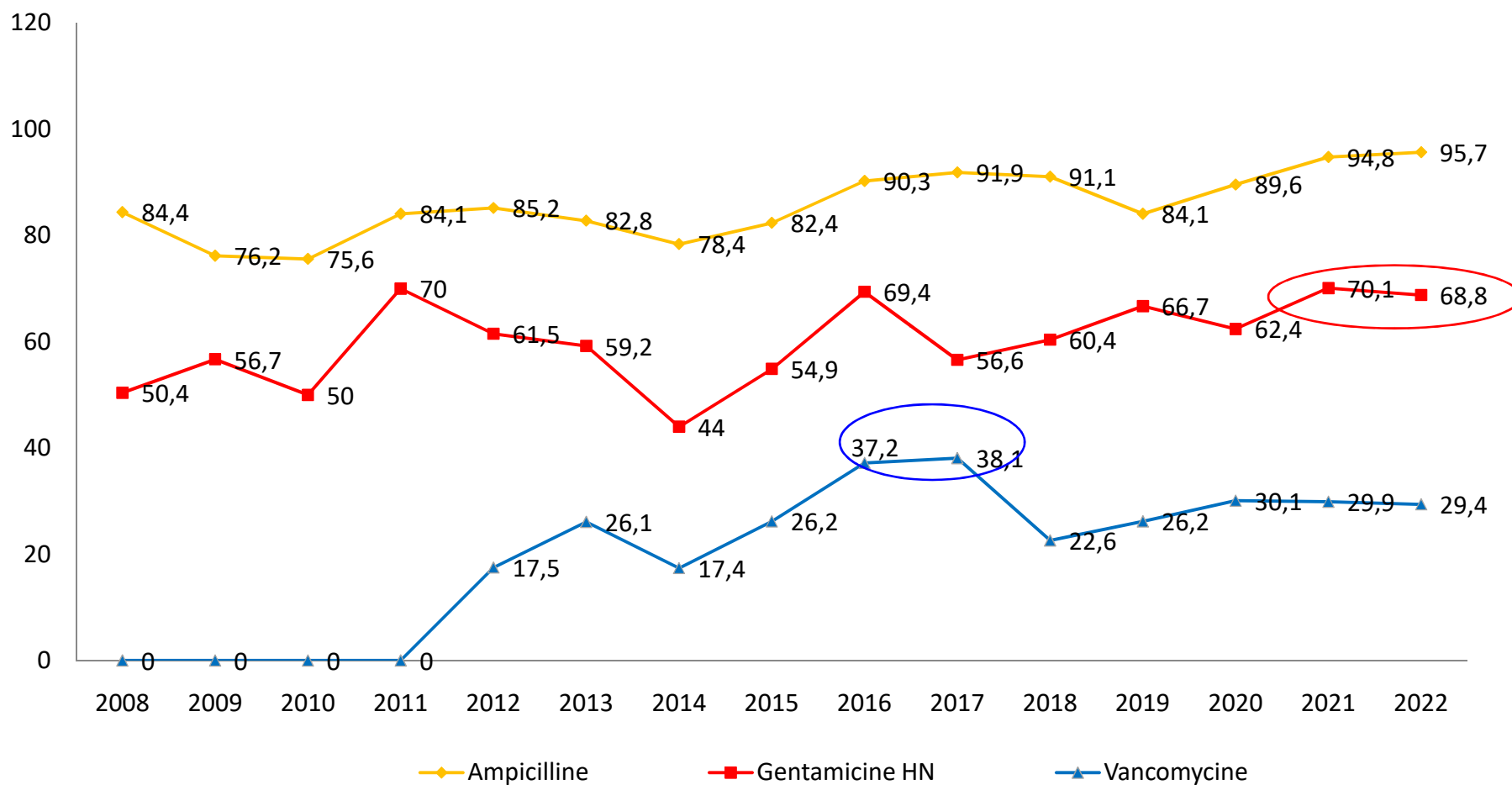
➤ Grèce épidémique IMP KPC, NDM



	IMP	KPC	NDM	OXA	VIM
Endemic/nationwide distribution	●	●	●	●	●
Significant outbreaks/regional spread	○	○	○	○	○
Sporadic outbreak/occurrences	*	*	*	*	*

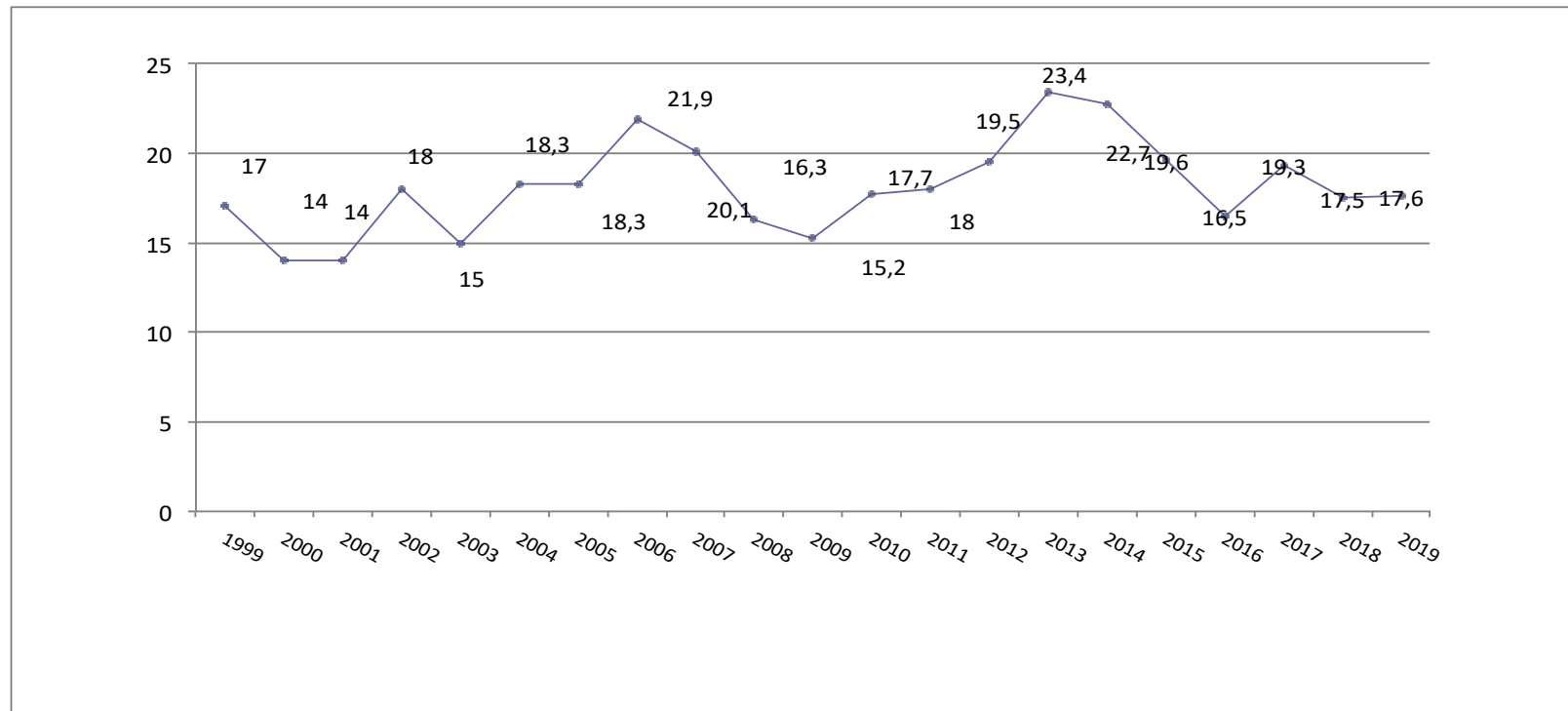


Evolution des résistances de *E. faecium*



E. faecium : Résistance à la vancomycine 26.2% (45.9% dans les hémocultures!)

Fréquence annuelle des SARM



aureus : SARM (17.6%),
pas de résistance aux glycopeptides jusqu'à 2021

Cocci Gram Positif:

<i>S. aureus</i> (SARM) LART 2022, Hémocultures)	15.9% Emergence de la résistance aux glycopeptides (3 souches: Monastir et Hôpital d'enfants)
<i>E. faecium</i> R à la vanco LART 2022, Hémocultures)	32.9%
<i>S. pneumoniae</i> LART 2022, Données globales)	PSDP: 75.3% Pénicilline G: 66.4% S à forte posologie / 8.9% R Ampicilline: 37.1% S à forte posologie /12.7% R Céfotaxime: 5.5% S à forte posologie /1.3% R

Forces et Faiblesses du système actuel de surveillance

Études multicentriques standardisées depuis 1999:

Données fiables

Identification des mécanismes impliqués

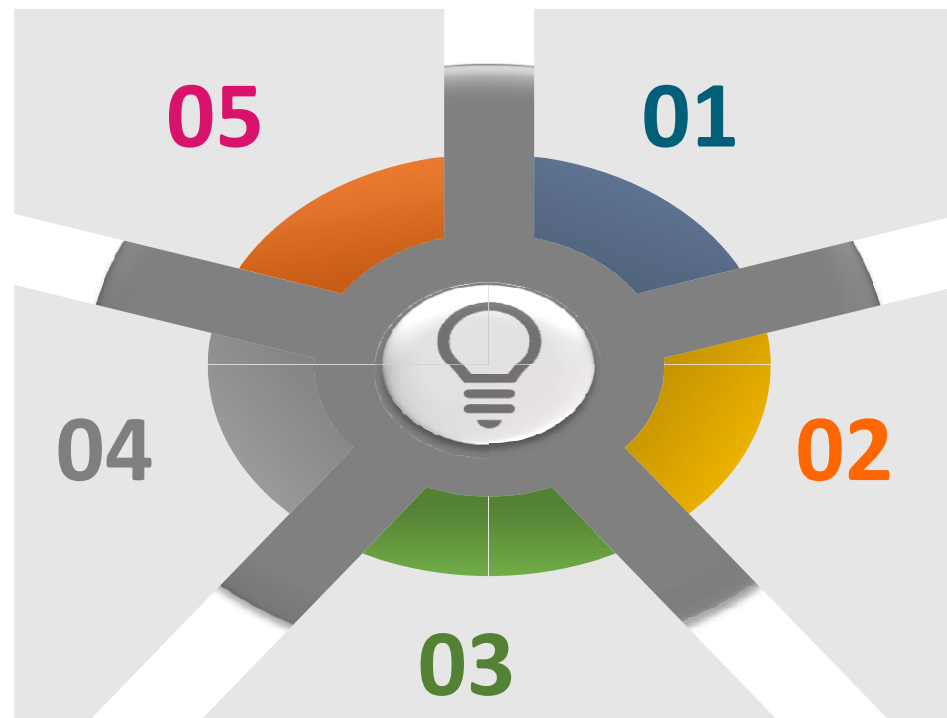
Cependant,

- Données non représentatives de l'ensemble du pays
- Données communautaires manquantes!!
- Secteur privé non représenté
- Variation des sites participants (problèmes techniques ++ parfois réticence!!)

Plans Futures (Récap)

Programmes de gestion des diagnostics et AMS

Veille de l'utilisation et de la consommation des ATB



Elargissement le réseau de SLART

Mise à niveau des laboratoires et détection des nouveaux mécanismes de R

Amélioration des mesures de PCI

Remerciements

Pr Ilhem Boutiba

Pr Wafa Achour

Tous les participants au réseau LART

Merci pour votre attention

