

Infections bactériennes résistantes aux antibiotiques au Maroc, options thérapeutiques et prévention.

R. Cohen (Paris)

I- INTRODUCTION

La résistance aux antibiotiques devient un des périls majeurs pour la santé publique dans le monde. Partout, mais en particulier dans les pays en voie de développement, on observe un nombre croissant d'infections résistantes aux antibiotiques habituellement utilisés pour les traiter. Conséquences de cet état de fait : des traitements plus prolongés, des hospitalisations plus longues, l'apparition de séquelles voire une augmentation de la mortalité.

Récemment, l'Assemblée Générale de l'ONU et le G20 ont tous deux consacré une partie de leurs travaux à cette problématique préoccupante [1,2]. En Angleterre, plusieurs rapports des autorités officielles soulignent que la résistance aux antibiotiques représente un problème aussi important que le réchauffement climatique ou le terrorisme international, et qu'un nombre considérable de progrès de la médecine (chimiothérapie, immunosuppresseurs, greffe...) risque d'être remis en cause [3,4].

En 2013 aux USA, le CDC a estimé que plus de 20.000 décès dans ce seul pays, pouvaient être imputés aux bactéries résistantes [5]. En 2016, en France, le même nombre de décès liés à la résistance aux antibiotiques était rapporté [6].

Ce sont les bacilles à Gram négatif (BGN), aussi bien les entérobactéries (Klebsielles, colibacilles, enterobacter...) que les BGN non fermentant (pyocyanique, acinetobacter...), qui engendrent le plus d'impasses thérapeutiques.

Très peu de nouveaux antibiotiques capables de pallier ces résistances seront commercialisés dans les années à venir. Il est donc essentiel, afin de ralentir l'évolution de ce phénomène qui pourrait conduire à une situation dramatique, de mettre en place certaines mesures :

- l'amélioration de l'hygiène hospitalière pour limiter le risque d'infections croisées dues à des souches résistantes,
- la réduction drastique de la consommation d'antibiotiques,
- une meilleure utilisation des antibiotiques existants.

Comme beaucoup de pays en voie de développement, le Maroc n'est pas épargné par un accroissement rapide de la résistance. Le but de ces rencontres organisées par la SOMIPEV, les réanimateurs pédiatriques marocains et le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique de la Société Française de Pédiatrie, est d'une part de faire le point sur les données de résistance aux antibiotiques disponibles au Maroc pour les bactéries le plus souvent impliquées dans les infections liées aux soins, et d'autre part, de rationaliser les antibiothérapies en fonction de ces données.

Il faut cependant reconnaître qu'il existe encore très peu de réponses fondées sur des preuves, et qu'il est donc nécessaire de s'appuyer essentiellement sur les données pharmacocinétiques / pharmacodynamiques (PK/PD) et les modèles animaux, avec toutes les limites que cela impose.

II- REGLES GENERALES DE PRESCRIPTION D'ANTIBIOTIQUES

Ce chapitre expose une revue rapide des règles générales d'utilisation des antibiotiques applicables dans toutes les situations cliniques et dans tous les contextes.

1- Ne pas prescrire inutilement des antibiotiques. C'est la recommandation essentielle. Dans de très nombreux pays, il a été montré que plus de la moitié des prescriptions d'antibiotiques sont faites dans des cas d'infections virales et de situations cliniques pour lesquelles il n'y a aucune preuve de leur efficacité : rhinopharyngites, bronchites, laryngites, bronchiolites, angines non streptococciques, fièvres isolées... [6].

2- Arrêter le plus rapidement possible les antibiothérapies inutiles. Il ne faut pas hésiter à arrêter les antibiothérapies prescrites par d'autres médecins lorsque l'analyse rétrospective de la situation clinique et /ou les résultats d'examens complémentaires plaident en faveur de leur non nécessité.

3- Raccourcir les durées des traitements antibiotiques, même pour les infections prouvées, à chaque fois que c'est possible [7].

4- Prescrire les antibiotiques les moins sélectionnant :

- **Epargner les pénèmes** parce qu'elles contribuent à l'émergence et la diffusion de souches productrices de carbapénémases. Les souches produisant ce type d'enzymes résistent alors à l'ensemble des β -lactamines. Excepté pour les malades sévères (chocs septiques, détresses respiratoires majeures, méningites), **ou dans les situations dans lesquelles leur choix s'impose d'après l'antibiogramme**, il faut éviter de prescrire les pénèmes. De plus en plus de malades sont porteurs dans leurs microbiomes (intestinal notamment), d'entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu. Il est donc tentant, lors de la survenue d'un épisode infectieux, de penser que c'est cette espèce résistante qui en est responsable. L'isolement de ce type de bactérie par portage ou par prélèvement non central n'implique pas la prescription de pénèmes.

- **Réduire la prescription de céphalosporines** parce qu'elles contribuent à l'émergence et la diffusion de souches productrices de β -lactamases à spectre étendu. Les souches produisant ce type d'enzymes résistent alors le plus souvent à l'ensemble des pénicillines et céphalosporines.

- **Ne prescrire des quinolones que dans des situations cliniques ou leur choix s'impose d'après l'antibiogramme**, ou dans des cas d'échec, ou encore dans les cas pour lesquels leur supériorité thérapeutique est démontrée. En effet, pour de nombreuses espèces bactériennes, les quinolones ont un pouvoir sélectionnant élevé (des résistances apparaissant rapidement en cas d'utilisation excessive) et leur profil de tolérance est sensiblement moins bon que les β -lactamines.

- **Ne pas prescrire d'azithromycine** sauf si cette molécule présente, dans la situation clinique

donnée, un intérêt thérapeutique démontré par rapport aux autres molécules et fondé sur des preuves : shigellose, coqueluche. Parmi l'ensemble des antibiotiques, c'est la molécule qui a à la fois la plus longue demi-vie sérique et tissulaire, exerçant donc un pouvoir de sélection prolongé sur l'ensemble des microbiomes.

- **Limiter l'utilisation de l'association amoxicilline-acide clavulanique.** L'activité anti-anaérobie de cette molécule perturbe durablement la composition des microbiomes et faciliterait l'implémentation de souches résistantes. Chaque fois que cela est possible, utiliser préférentiellement l'amoxicilline seule.

- Etablir une **collaboration étroite avec les laboratoires de microbiologie.** Pour les BMR, il est parfois utile de réaliser, en plus de l'antibiogramme standard, davantage de tests «in vitro» : CMI notamment par E-test, détection phénotypique ou génotypique des mécanismes de résistance (PCR), intérêt des associations. Cependant les BMR présentent souvent des mécanismes de résistance multiples aux β -lactamines et aux autres antibiotiques (plusieurs β -lactamases, modification des porines, efflux...) et il devient difficile de déterminer ceux qui sont en cause. Il faut se contenter alors de la « lecture simple » de l'antibiogramme en utilisant des antibiogrammes « lourds » et parfois des CMI.

- La prise en charge de patients infectés par des BMR implique **une bonne compréhension des mécanismes de résistance et de la pharmacocinétique / pharmacodynamie des antibiotiques.** Leur prescription revêt davantage un aspect de traitement individualisé « **sur mesure** » que de « **prêt à porter** » tel qu'ils apparaissent dans les protocoles.

III- PRISES EN CHARGE DES INFECTIONS DUES A ESCHERICHIA COLI BLSE

1. Rôle pathogène : *E. coli* est un hôte habituel du tube digestif de l'homme et de nombreuses espèces animales. C'est l'espèce bactérienne cultivable la plus représentée parmi les bactéries aérobies du tube digestif. Le microbiome intestinal d'un individu peut contenir en même temps plusieurs souches différentes. Néanmoins, cette espèce bactérienne est un des pathogènes majeurs de l'espèce humaine. Elle peut être responsable de pathologies graves, soit du fait d'une sensibilité particulière de l'hôte, soit du fait du pouvoir pathogène de la souche. Les infections les plus fréquentes à *E. coli* sont les infections urinaires, les infections digestives, les infections péritonéales secondaires à une perforation digestive (quelle qu'en soit la cause), les infections néo-natales (y compris les méningites) et les infections nosocomiales.

Très vite, *E. coli* qui était sensible initialement à l'ensemble des antibiotiques, y compris aux pénicillines, est devenue résistante aux amino-pénicillines essentiellement par production de β -lactamases. Aujourd'hui, le problème majeur est la production de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) portées par des éléments génétiques mobiles, hydrolysant à un degré plus ou moins important, l'ensemble des pénicillines et céphalosporines.

De plus quelques souches produisent maintenant des carbapénémases, rendant aussi les pénèmes inactives. Ces souches productrices de BLSE ou carbapénémases sont généralement

résistantes à plusieurs familles d'antibiotiques (quinolones, aminosides, cotrimoxazole) du fait de la présence, sur les mêmes éléments génétiques mobiles, de gènes de résistance.

2. La résistance au Maroc : *Escherichia coli*, représente en moyenne 10% de l'ensemble des isolats, et occupe, ainsi, une place importante en pathologie infectieuse communautaire et nosocomiale au Maroc. L'étude de l'évolution du nombre d'isolats d'*E.coli* entre 2010 et 2015 a permis de constater une nette augmentation de la fréquence d'isolement à l'échelle nationale. Cette bactérie a été isolée principalement des infections urinaires (61%), des infections intra-abdominales (24%) et des bactériémies (13%), touchant tous les secteurs d'activité pédiatrique.

Par ailleurs, la résistance à l'amoxicilline est en moyenne de 68%. Elle est de 53% pour l'association amoxicilline avec acide clavulanique. La résistance aux C3G par production de β -lactamases à spectre élargi (BLSE) est en moyenne de 20%. Les souches de sensibilité diminuée aux carbapénèmes, révélées à partir de 2013 au Maroc, ont représenté en moyenne 4% des isolats BLSE. La résistance à la Ciprofloxacine est en moyenne de 17%. Elle est de 20% pour la Gentamicine et 2% pour l'amikacine. Pour le cotrimoxazole, elle atteint 51%.

L'évolution de la résistance aux C3G par production de BLSE chez *E.coli* a été marquée par une augmentation de la résistance au niveau des différents CHU à l'échelle nationale pendant les 6 dernières années. En effet, cette résistance est passée de 11% en 2010 à 25% en 2015. Ce constat alarmant incite à revoir les options thérapeutiques en fonction de l'évolution de la résistance et des situations cliniques.

3. Options thérapeutiques en fonction des situations cliniques : Le traitement de référence des infections sévères dues à des entérobactéries productrices de BLSE est les pénèmes. Parmi les pénèmes, c'est le méropénème qui doit être privilégié dans les infections sévères en pédiatrie du fait de sa bonne tolérance, de sa maniabilité et de ses paramètres PK/PD plus favorables (Figure 1 de *E. coli*). Cependant la prescription de pénèmes favorise l'émergence et la diffusion de bactéries multi-résistantes. De ce fait, à chaque fois que possible (infections moins sévères et alternatives thérapeutiques envisageables) il faut épargner les pénèmes.

Parmi les aminosides, l'amikacine reste la molécule la plus active contre les souches productrices de BLSE. Près de 90% des souches restent sensibles sans modification significative des CMI. Parmi les β -lactamines et en dehors des pénèmes, trois molécules demeurent actives sur la majorité des souches : la témocilline (Negaban[®]), la cefoxitine (Mefoxin[®]) et l'association pipéracilline-tazobactam (Tazobactam[®]). Néanmoins, un pourcentage non négligeable de souches (10 à 20%) y est résistant, les CMI plus élevées et les paramètres PK/PD moins favorables. En outre, ces molécules agissant sur les BLSE sont assez sensibles à l'effet inoculum. Pour ces raisons, de fortes posologies (exemple 100 mg/kg/6 heures pour pipéracilline-tazobactam) sont nécessaires.

Il est important de noter que les molécules administrables par voie orale ne possèdent pas d'efficacité avérée en traitement probabiliste et, par conséquent, ne devraient pas être prescrites sans antibiogramme. Après antibiogramme, 20 à 30% des souches sont sensibles au cotrimoxazole, 40 à 50% aux quinolones (ciprofloxacine notamment). Si la souche est résistante à ces deux classes, l'association céfixime + acide clavulanique peut être testée (E-test) et prescrite.

En effet, près 90% des souches ont une CMI < 1 mg (zone sensible) pour le céfixime en présence d'acide clavulanique.

Dans le cas de cystites, la majorité des souches est inhibée du fait des concentrations d'acide clavulanique et d'amoxicilline dans les urines. Chez l'enfant, c'est donc l'association amoxicilline-acide clavulanique qui est proposée, et conservée, sans modification de traitement malgré l'antibiogramme, si le patient est amélioré.

IV- PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS A KLEBSIELLA PNEUMONIAE (ET AUTRES ENTEROBACTERIES MULTI-RESISTANTES)

1. Rôle pathogène : K. pneumoniae et les autres enterobactéries multi-résistantes peuvent être responsables :

- d'infections urinaires (le plus souvent chez des patients présentant une uropathie malformative et/ou des infections récidivantes),
- d'infections digestives compliquées,
- d'infections nosocomiales notamment en période néonatale.

Le mécanisme le plus fréquent est la production de carbapénémases susceptibles d'hydrolyser l'ensemble des β -lactamines. Plusieurs types de carbapénémases sont décrits :

- type A : ou serine carbapénémases (KPC, GES, SME...) prédominantes en Amérique du Nord et en Europe,
- type B ou metallo- β -lactamases (VIM, IMP, NDM), souvent les plus résistantes, prédominantes en Asie et en Inde notamment,
- type D ou oxacillinases (type OXA48) pour lesquelles l'aztreonam et parfois certaines céphalosporines gardent une activité microbiologique.

La connaissance du type de carbapénémases produites et le niveau de CMI des antibiotiques que l'on peut être amené à utiliser, sont des éléments clés du choix antibiotique.

2. Résistance au Maroc et options thérapeutiques en fonction des situations cliniques : Si parfois les souches productrices de carbapénémases sont sensibles aux quinolones et/ou aux aminosides, dans l'immense majorité des cas, elles sont résistantes aux antibiotiques habituels. Seulement 3 antibiotiques ont une activité microbiologique plus ou moins marquée sur ces souches : la fosfomycine, la tigécycline et la colimycine. Ces 3 molécules ont en commun :

- des niveaux de CMI élevés, comparés aux concentrations sériques (paramètres PK/PD médiocres), obligeant à utiliser les posologies maximales recommandées,
- d'induire une perte de chance pour les malades traités, lorsque d'autres options thérapeutiques sont possibles,
- la nécessité d'association tant pour augmenter la probabilité de succès clinique que pour prévenir l'émergence de résistance.

De plus,

- la tigécycline appartient à la famille des tétracyclines, contre-indiquées en principe avant

l'âge de 8 ans,

- la fosfomycine par voie veineuse entraîne des apports de sels importants,
- enfin la colimycine, du fait de sa toxicité rénale et neurologique, présente un index thérapeutique (ratio entre doses toxiques et doses thérapeutiques) étroit, imposant des dosages dont peu en ont la pratique.

Dernièrement est venu s'ajouter un nouvel inhibiteur de β -lactamases, (l'avibactam) capable d'inhiber presque toutes les β -lactamases sauf les metallo- β -lactamases comme NDM1. Il est commercialisé en association avec la ceftazidime sous le nom d'Avicaz[®]. Une étude clinique très récente confirme à la fois l'efficacité de l'association et ses limites notamment l'émergence rapide de souches résistantes.

V- PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS A *P. AERUGINOSA*

1. Rôle pathogène et résistance aux antibiotiques : *P. aeruginosa* est une bactérie à Gram négatif, anaérobie, non fermentant, ubiquitaire de l'environnement ayant comme principales caractéristiques d'être peu pathogène pour le sujet sain et naturellement résistant à de très nombreux antibiotiques, du fait du faible pouvoir de pénétration de ceux-ci dans ce micro-organisme complexe. Même sur les souches sauvages, très peu d'antibiotiques sont actifs :

- certaines β -lactamines : pipéracilline, aztréonam, ceftazidime, céfépime, méropénème,
- les aminosides : la tobramycine étant celle dont les paramètres PK/PD sont les plus favorables,
- les quinolones : la ciprofloxacine présentant les paramètres PK/PD les plus favorables.

Une faible proportion de souches est sensible aux sulfamides ou à la fosfomycine mais les CMI sont très élevées. Par contre, la quasi-totalité des souches de *P. aeruginosa* est sensible à la colimycine, mais les CMI sont également très élevées, les paramètres PK/PD médiocres et la toxicité importante.

En pathologie, *P. aeruginosa* est rencontré essentiellement chez des sujets dont les défenses immunitaires locales et/ou générales sont altérées (grands brûlés, mucoviscidoses, neutropénies, immunodépressions..) ou dans le cadre d'infections nosocomiales. En cas de septicémie, le pronostic est souvent sévère.

Tous les mécanismes de résistance acquis sont décrits et souvent associés en présence de *P. aeruginosa* : imperméabilité, porines, efflux, modification des cibles, production de β -lactamases diverses, mais assez peu de carbapénèmases. Du fait des mécanismes multiples pour une même souche, la lecture interprétative de l'antibiogramme est souvent difficile conduisant à privilégier la lecture directe de l'antibiogramme et éventuellement la réalisation de CMI.

2. Résistance au Maroc et options thérapeutiques en fonction des situations cliniques : Bien que cette option soit actuellement controversée, il est habituel de débiter les traitements dirigés contre *P. aeruginosa* par une bithérapie. Les β -lactamines sont presque toujours la clé de voute du traitement.

- si la souche est sensible à la pipéracilline, elle doit être prescrite en priorité.
- si la souche est résistante à la pipéracilline et sensible à la ceftazidime, c'est cette seconde

molécule que l'on administre,

- si la souche est résistante aux antibiotiques précédents, et sensible au céfépime, c'est lui qui est prescrit.
- si la souche est résistante à tous les antibiotiques précédents et sensible au méropénème, c'est ce pénème que l'on utilise.

Récemment une nouvelle β -lactamine très active sur *P. aeruginosa*, y compris sur les souches résistantes, le ceftolozane, associé au tazobactam (Zebrask®) a été commercialisée.

La β -lactamine choisie est habituellement associée à un aminoside (tobramycine ou à défaut amikacine) ou à la ciprofloxacine.

Quand la souche est résistante à l'ensemble des β -lactamines ou en cas d'allergie, une association ciprofloxacine + aminoside est possible.

Enfin, la colimycine est un antibiotique de recours qui doit toujours être associé à un autre antibiotique.

VI- PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS A *ACINETOBACTER*

1. Rôle pathogène et résistance aux antibiotiques : Il s'agit de bactéries à Gram négatif, anaérobies, non fermentant. *Acinetobacter baumannii* est l'espèce la plus importante en pathologie. Comme *P. aeruginosa*, il s'agit d'une bactérie ubiquitaire de l'environnement ayant comme principales caractéristiques d'être peu pathogène pour le sujet sain et naturellement résistant à de très nombreux antibiotiques. En pathologie il est rencontré essentiellement dans des infections nosocomiales de tous types chez des patients immunodéprimés. En cas de septicémie, le pronostic est souvent très sévère.

Même sur les souches sauvages, très peu d'antibiotiques sont actifs :

- certaines β -lactamines : pipéracilline, ceftazidime, céfépime, pénèmes surtout,
- les aminosides : gentamycine, tobramycine,
- la ciprofloxacine.

Tous les mécanismes de résistance acquis sont décrits et souvent associés en présence de *Acinetobacter* : imperméabilité, porines, efflux, modifications des cibles, production de β -lactamases diverses notamment de carbapénémases. Du fait des mécanismes multiples pour une même souche, la lecture interprétative de l'antibiogramme est souvent difficile conduisant à privilégier la lecture directe de l'antibiogramme et éventuellement la réalisation de CMI.

Depuis quelques années, les souches résistantes aux pénèmes, principalement par production de carbapénémases, ont émergé (notamment oxacillinasés). Elles sont dénommées ABRI (*Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème) posant des problèmes thérapeutiques majeurs. Sur ces souches, restent actives la colimycine (les CMI sont très élevées, les paramètres PK/PD médiocres et la toxicité importante), la tigécycline, la rifampicine ainsi que le sulbatam.

2. Résistance au Maroc et options thérapeutiques en fonction des situations cliniques : Il est habituel de débiter les traitements dirigés contre *A. baumannii* par une bithérapie :

- si la souche est sensible aux céphalosporines, pipéracilline, ces molécules sont utilisées associées aux quinolones ou aminosides,
- si la souche est résistante aux céphalosporines et à la pipéracilline, l'imipénème est alors prescrit associé à un autre antibiotique en fonction de l'antibiogramme,
- si la souche est résistante aux pénèmes, c'est la colimycine qui est l'antibiotique - pivot associé :
 - à l'imipénème si la CMI à cet antibiotique est inférieure à 16 mg/L,
 - A la rifampicine si la souche est résistante à l'imipénème et sensible à la rifampicine,
 - A la tigécycline dans le cas contraire.

Le sulbactam (inhibiteur des pénicillinases ayant une activité antibactérienne intrinsèque sur *A. baumannii*) est une alternative s'il est disponible.