

RÔLE DU LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE DANS LA SURVEILLANCE DES BMR

S. Ben Redjeb

Laboratoire de Microbiologie
Hôpital Ch. Nicolle- Tunis

18^{ème} Congrès National de la STPI - Tunis- 25-26 Avril 2008

BMR

- Défi majeur dans les établissements de soins :
 - Marqueur du taux d'IN
 - Morbidité, mortalité ↑
 - Charge des soins ↑
 - Durée d'hospitalisation ↑
→ **Surcoût**
- Infections communautaires
- Mise en jeu de la validité de l'arsenal thérapeutique

BMR

Accumulation de résistances naturelles et acquises



Résistance à plusieurs familles d'antibiotiques



Possibilités thérapeutiques limitées

Acquisition et transmission des BMR

■ Infections endogènes:

- Modification de la flore du patient en cours d'hospitalisation :
 - Colonisation par la flore de l'environnement : *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas* (BMR)
- Sélection au sein de flore de souches MR:
 - Entérobactéries Cpases +

- ## ■ Acquisition de BMR présentes à l'état endémique (SARM) ou épidémique (KBLSE): Manuportage
- Diffusion clonale

Surveillance des BMR

- Surveillance continue : Laboratoire de Microbiologie
- Choix des BMR cibles
- Souches uniquement isolées de prélèvements à visée diagnostic
- Elimination des doublons

→ **Informatisation**

Objectifs de la surveillance

■ Suivre l'incidence des BMR en milieu hospitalier permet :

- **D'évaluer le taux des IN**
- **D'évaluer l'impact de la lutte contre les BMR**
 - **Pression de sélection par les antibiotiques**
 - **Prévention de la transmission croisée entre patients par l'intermédiaire du personnel, des matériels ou surfaces**
- **De détecter d'éventuelles épidémies : alerte épidémique**
- **De se situer par rapport aux autres services**
- **De se comparer aux autres hôpitaux dans le cadre des réseaux**

Standardisation de la méthodologie et respect strict du protocole



Contrôles de qualité

Choisir des indicateurs fiables, pertinents, reproductibles entre hôpitaux, régions.

Les différentes BMR

- SARM : épidémies, diffusion clonale
GISA (*S.aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides)
- EBLSE : épidémies, diffusion clonale
- PAR (*P. aeruginosa* multiR : R à ceftazidime et/ou à imipénème) : petites épidémies
- ABR (*A. baumannii* multiR : R à ceftazidime et/ou à imipénème) : bouffées épidémiques
- ERV (Entérocoques R à Vanco) : rare

Choix des BMR prioritaires

■ SARM et EBLSE :

- Potentiel pathogène élevé
- Caractère commensal

→ Favorise la diffusion clonale
Risque de dissémination dans la communauté

■ PAR, ABR :

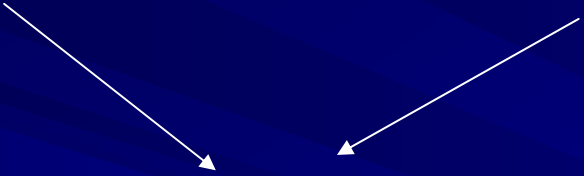
- Emergence favorisée par la pression antibiotique
- Diffusion clonale limitée

3 indicateurs principaux


SARM

EBLSE

PAR(impR)



Marqueurs reflétant
la diffusion des BMR
par transmission croisée
(Marqueurs de l'hygiène)



Marqueur reflétant
plutôt l'émergence de
BMR par pression de
sélection des ATB

Les différentes BMR

■ SARM :

- Principal mécanisme impliqué : PLP2a codée par le gène *mecA* (95% des SARM):
 - R à toutes les Bactamines
 - Souvent R aux aminosides, macrolides et fluoroquinolones
 - + problème actuel des souches GISA
- Risque de dissémination dans la communauté

S. aureus métricilline résistant

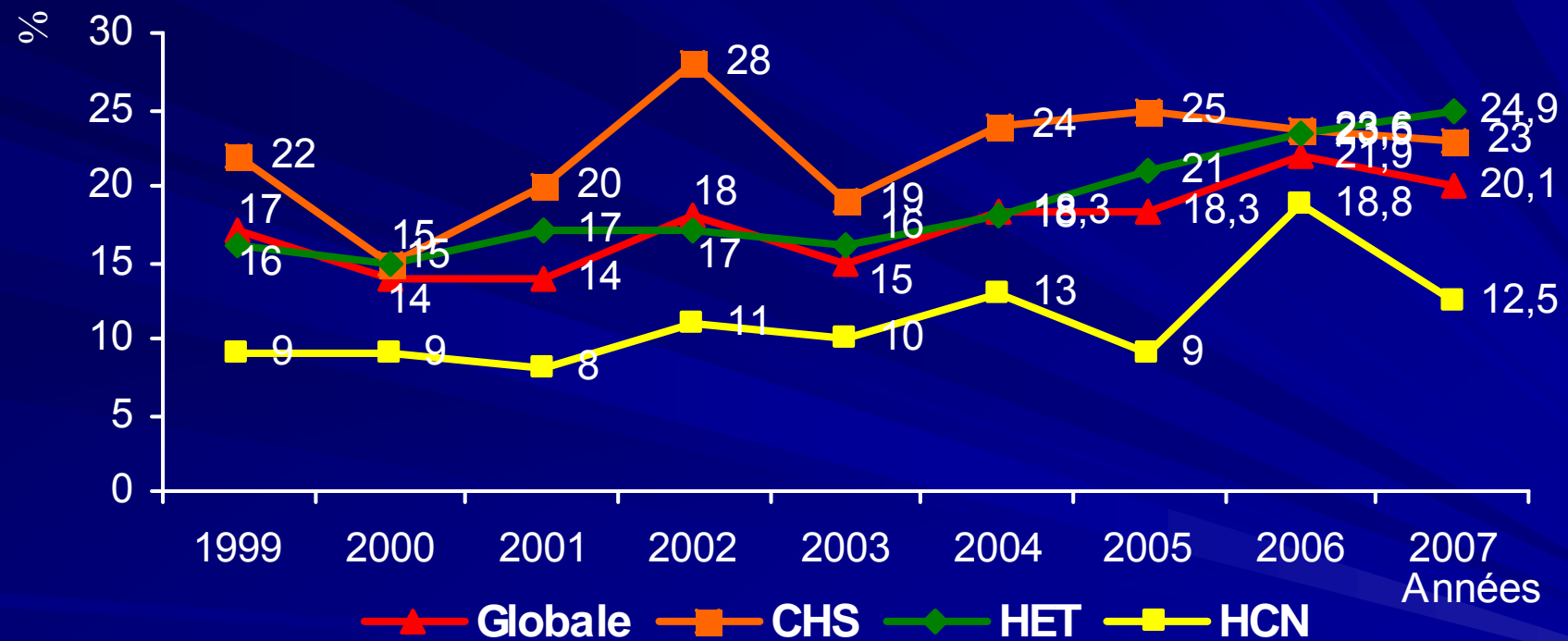


Oxa R, Fox R
Genta S, KanaR; TobraR, MLSb
constitutive (Pristina S
mais n'est plus bactéricide)
Oflox R



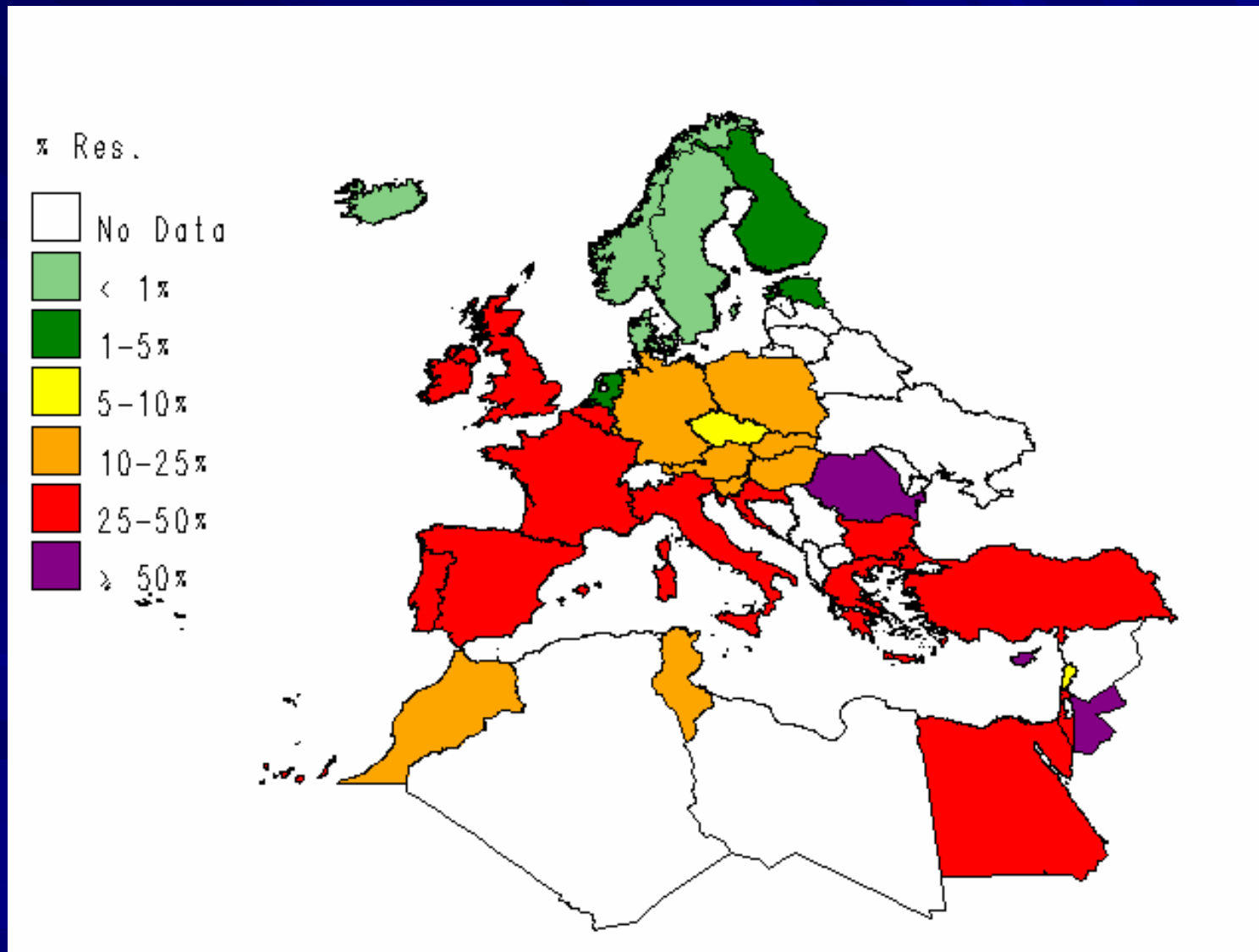
MH 30°C 24 à 48h

Evolution des SARM en Tunisie



SARM dans les bactériémies

EARSS et ARMED (2003-2004)



SARM communautaires

22 souches

■ Caractéristiques :

- pus cutané: (n=10), hémoculture (n=6), ponction (n=5), urine (n=1).
- Toxines : *pvl+* *etd+* *edin+*
- Groupe *agr* : *agr3* (PCR multiplex)
- Sequence typing : ST80 (MLST)
- *spa* typing : type *spa* t044,t1247 (1souche)
- *SCCmec IV* (PCR multiplex)
→ le clone communautaire européen ST80

Les différentes BMR

■ EBLSE

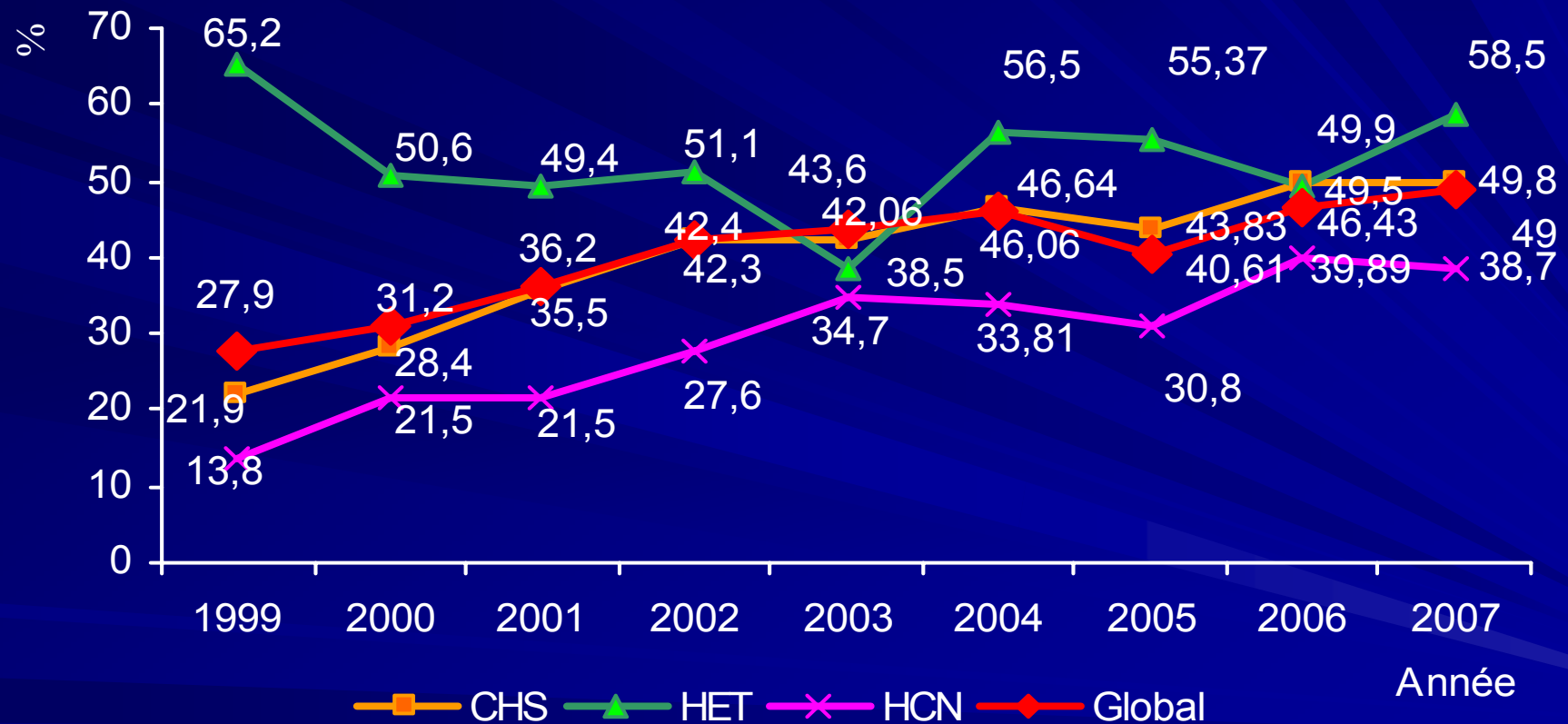
- Mécanisme : Bactamase d'origine plasmidique transmission horizontale
- R à toutes les B lactamines (sauf les céphamycines et l'imipénème)
- Souvent R aux aminosides et fluoroquinolones
- Risque de dissémination dans la communauté

EBLSE

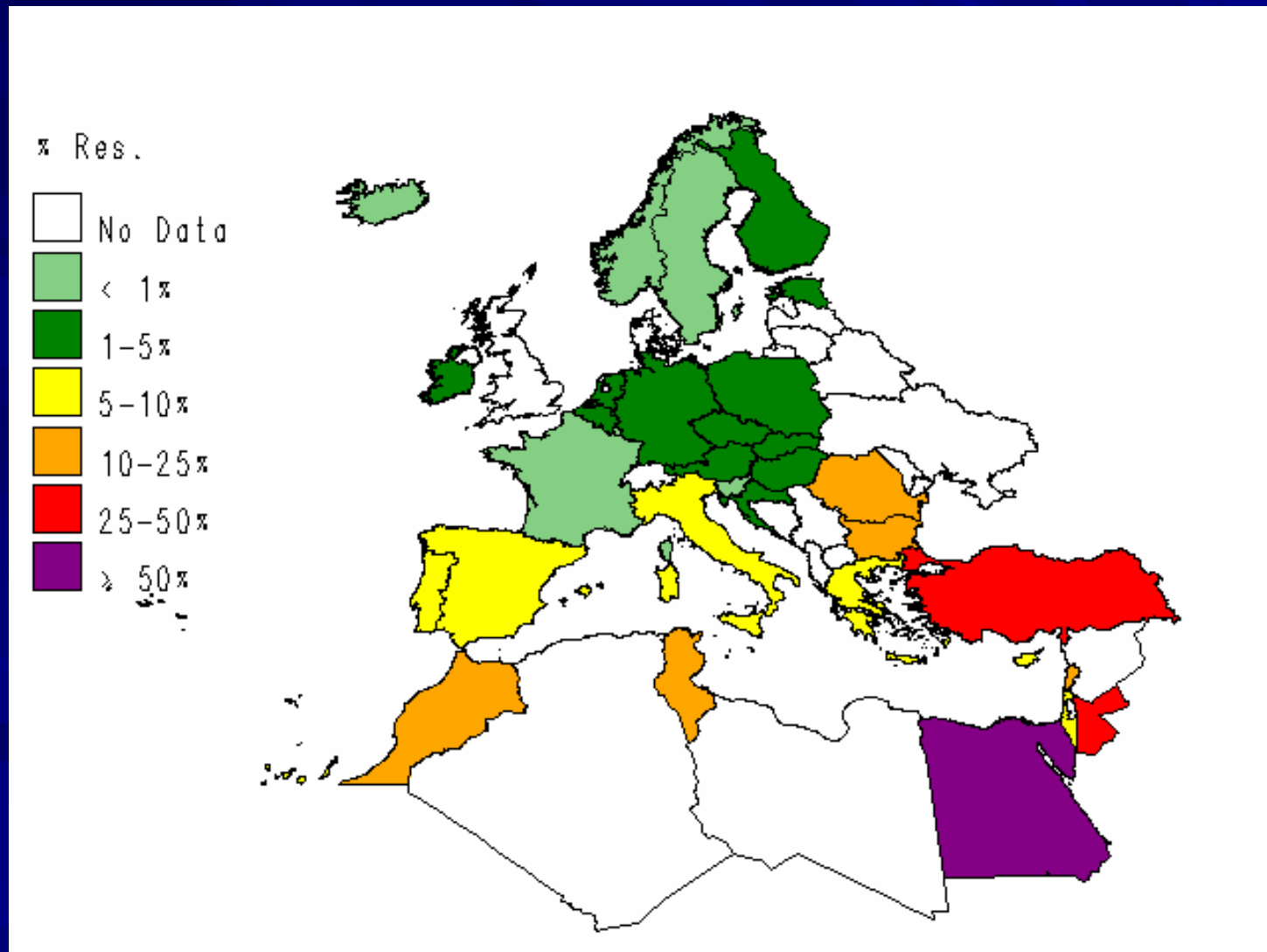


- zone d'inhibition en " bouchon de champagne" entre les C3G (CAZ, CTX) et l'acide clavulanique (AMC)
- R croisée à toutes les β -lactamines sauf céphamycines et carbapénèmes

Evolution des *K. pneumoniae* R aux C3G



E. Coli R aux C3G dans les bactériemies EARSS et ARMED (2003-2004)



Les différentes BMR

■ PAR : CazR et/ou ImpR

- R aux C3G: Bactamase hyperproduite \pm BLSE
- R à imipénème : imperméabilité ou carbapénémase
- Souvent R aux aminosides et fluoroquinolones
- Problème des souches R à tous les antibiotiques sauf la colistine

P. aeruginosa Case déreprimée



- Surexpression de la céphalosporinase chromosomique AmpC
- réduction des diamètres d'inhibition autour de toutes les b-lactamines.
- IMP S

P. aeruginosa mutant OprD-



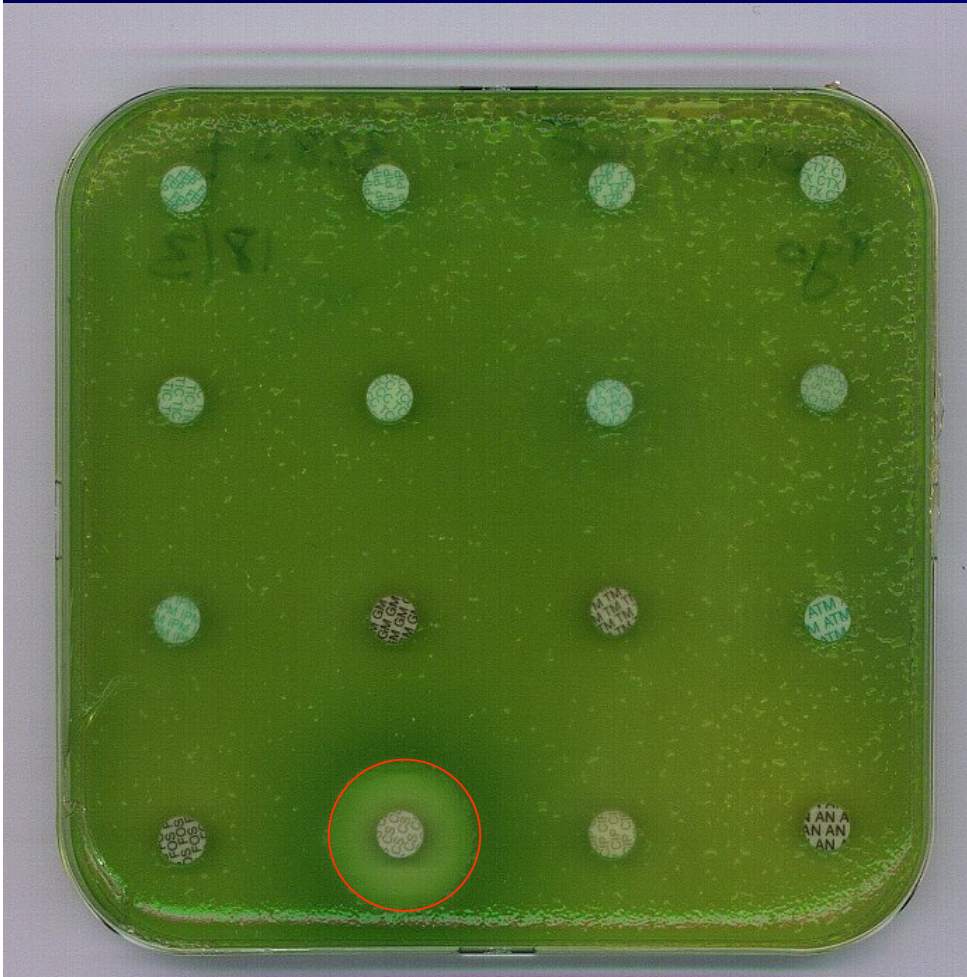
Absence d'expression
de la porine OprD qui
permet la pénétration
des carbapénèmes
→ résistance spécifique
à l'imipénème

P. aeruginosa carbapénémase



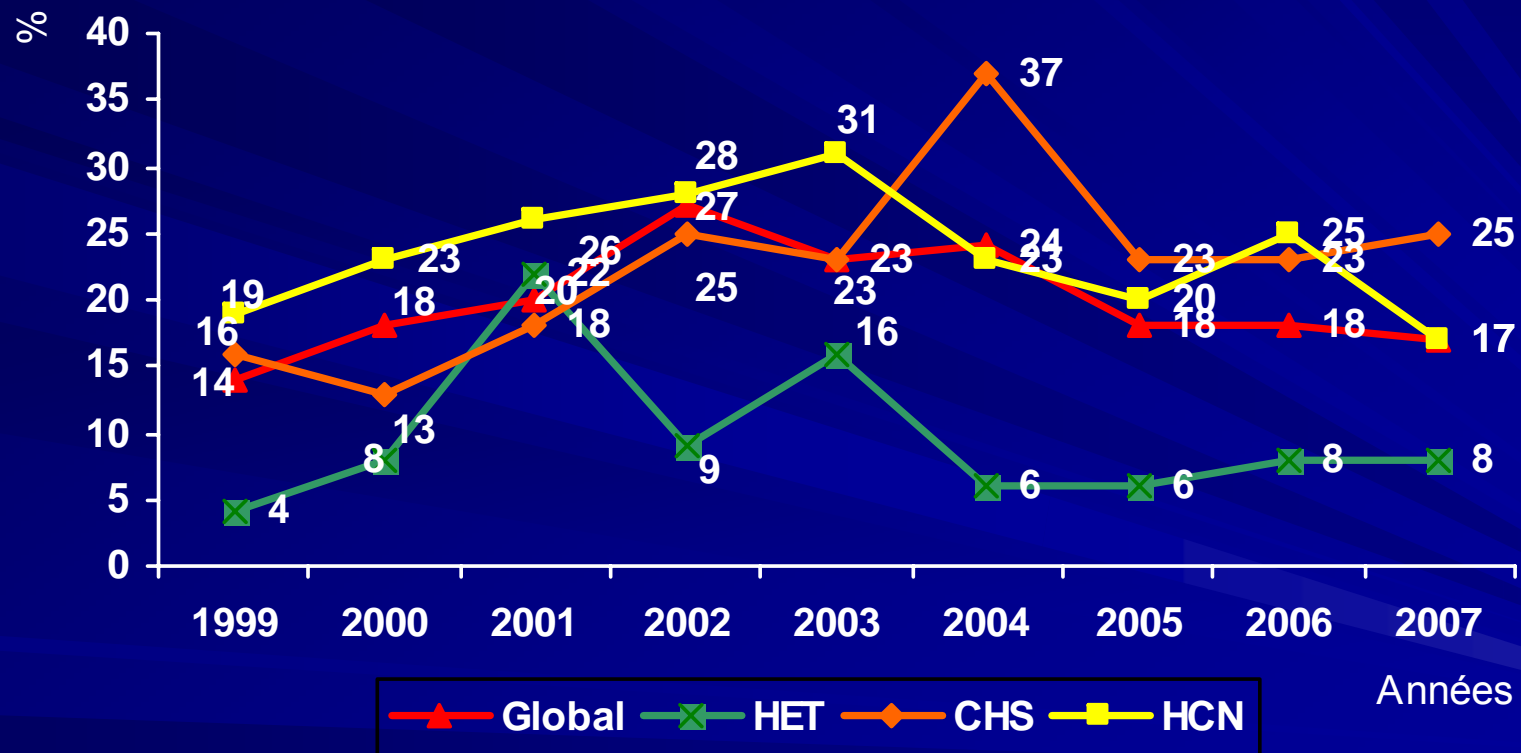
- Résistance à imipénème et méropénème
- Intermédiaire à aztréonam

P. aeruginosa multirésistant



Expression simultanée de
plusieurs mécanismes
de résistance aux b-
lactamines, aminosides
et fluoroquinolones
→ seule colistine sensible

Evolution de *P. aeruginosa* R à imipénème



Situation épidémiologique des BMR en milieu hospitalier en Tunisie

Problème des BGN MDR

■ EBLSE: taux élevé

- Reflet de l'insuffisance de l'organisation de la lutte contre les IN dans nos hôpitaux
 - Programmes de lutte contre les BMR basés sur la prévention de la transmission croisée dans les différents hôpitaux

■ PAR impR

- Reflet de la pression de sélection exercée par les Bactamines à large spectre
 - Intégrer une politique ATB dans la stratégie de contrôle des R bactériennes

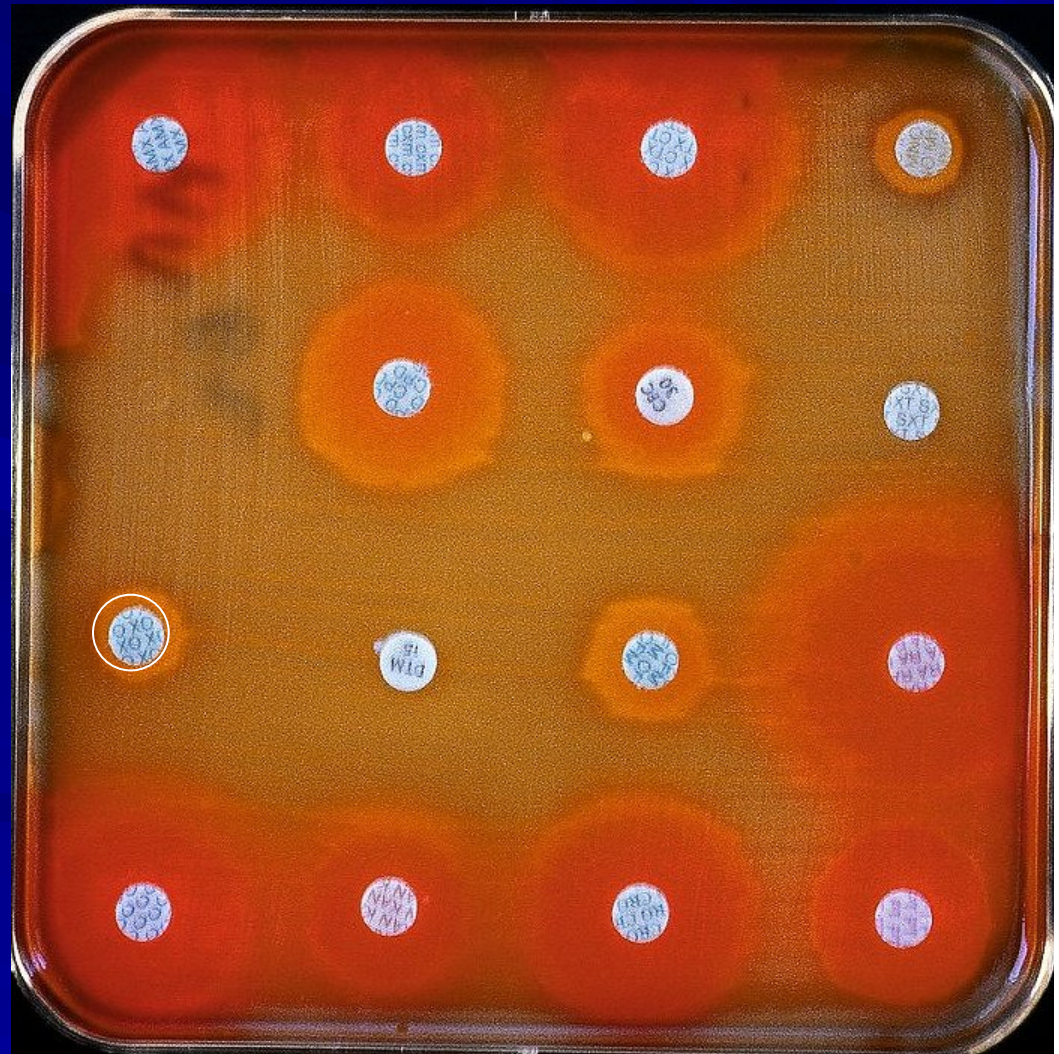
Surveillance des BMR en milieu communautaire

Objectifs :

- Définir des protocoles d'ATBpie adaptés à l'épidémiologie nationale
- Sensibiliser les prescripteurs à la bonne utilisation des ATB
 - Cas des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP)
 - Observatoire national

PSDP

- Modification des PLP
- Oxa-5 < 26mm → PSDP
- Niveau de R variable selon nombre et nature des PLP modifiées
→ CMI des différentes β -lactamines



PSD P : CMI bétalactamines

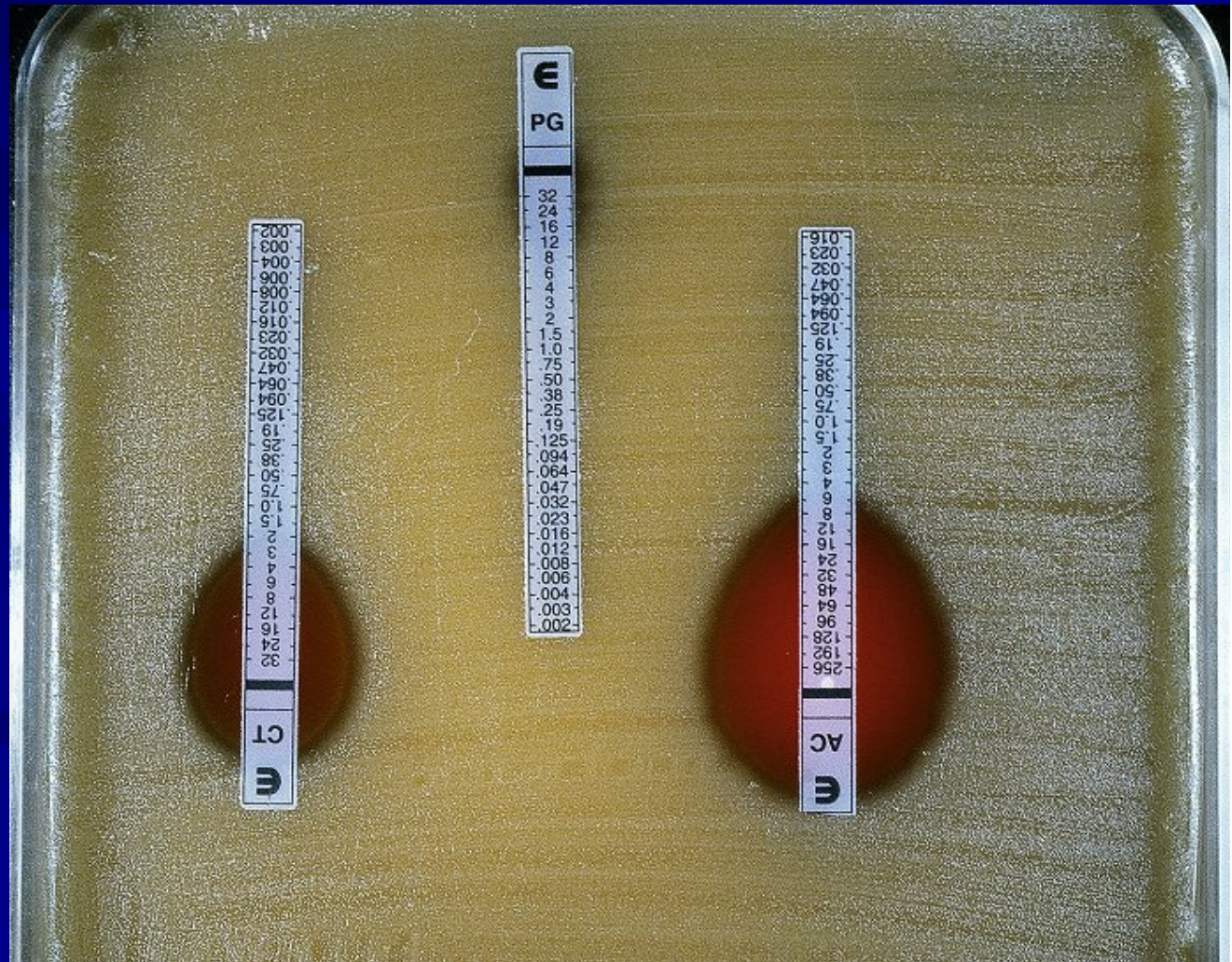
E test →

R aux 3 β-lactamines :

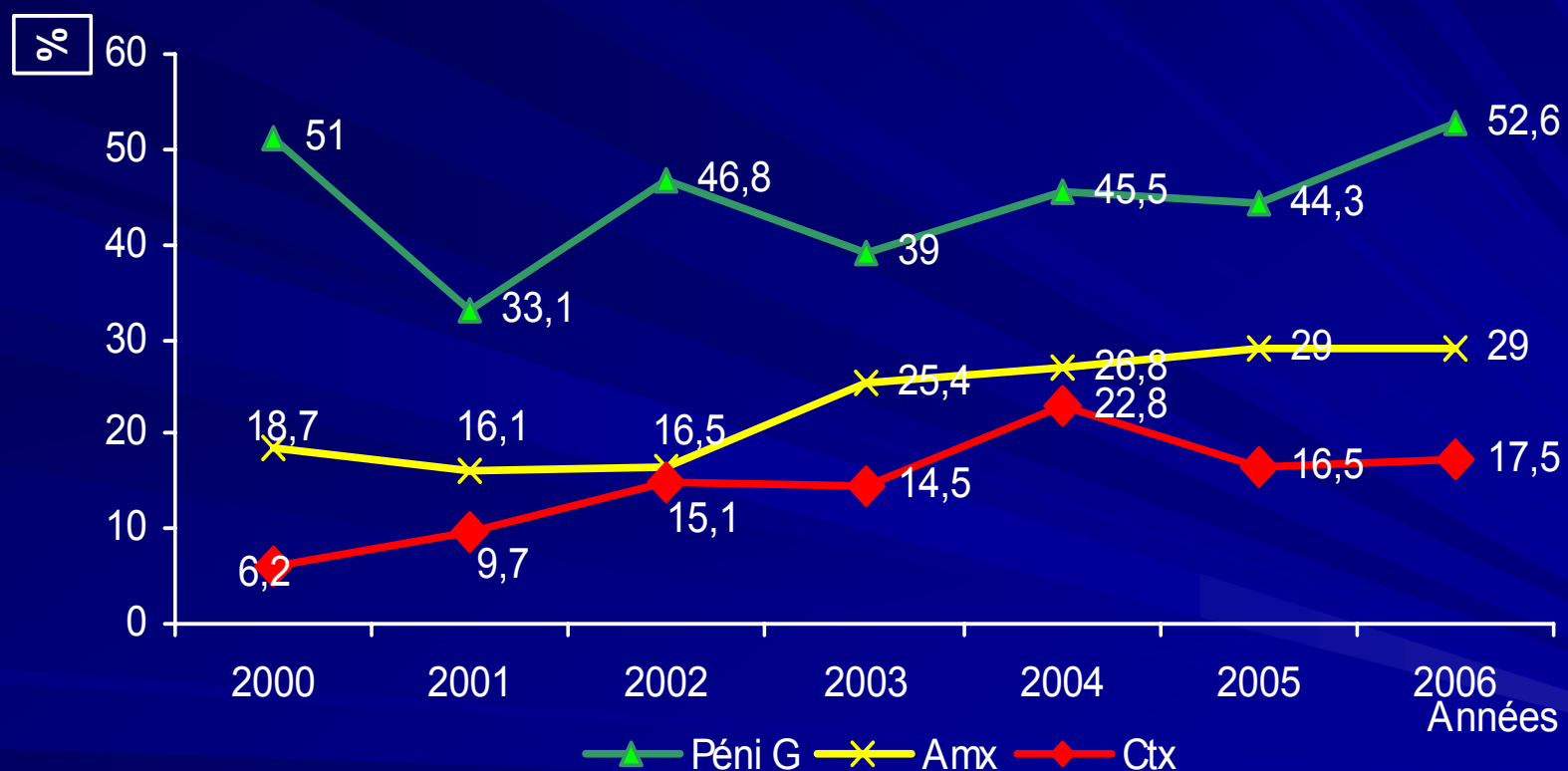
Péni G: 12 mg/l

Amoxy: 6 mg/l

Céfotax: 3 mg/l



Evolution de la résistance de *S. pneumoniae* aux β -lactamines



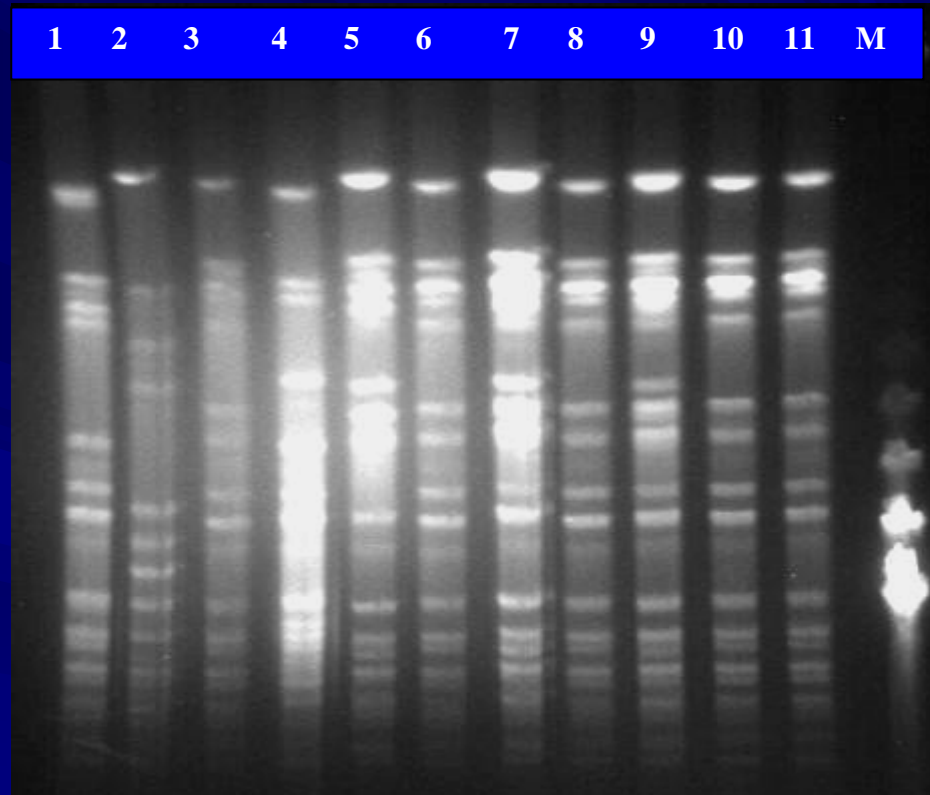
Concentrations critiques (CMI: mg/l) : PéniG: I: 0,125-1, R >1 ; Amx; Ctx: I: 1 – 2, R >2

Alerte épidémique

Détection précoce d'épidémies → mise en place des méthodes de contrôle et de prévention

- Détecter une épidémie : augmentation du nombre de cas
- Etablir une enquête épidémiologique au niveau du service concerné
- Confirmer l'épidémie par une étude microbiologique phénotypique et génotypique

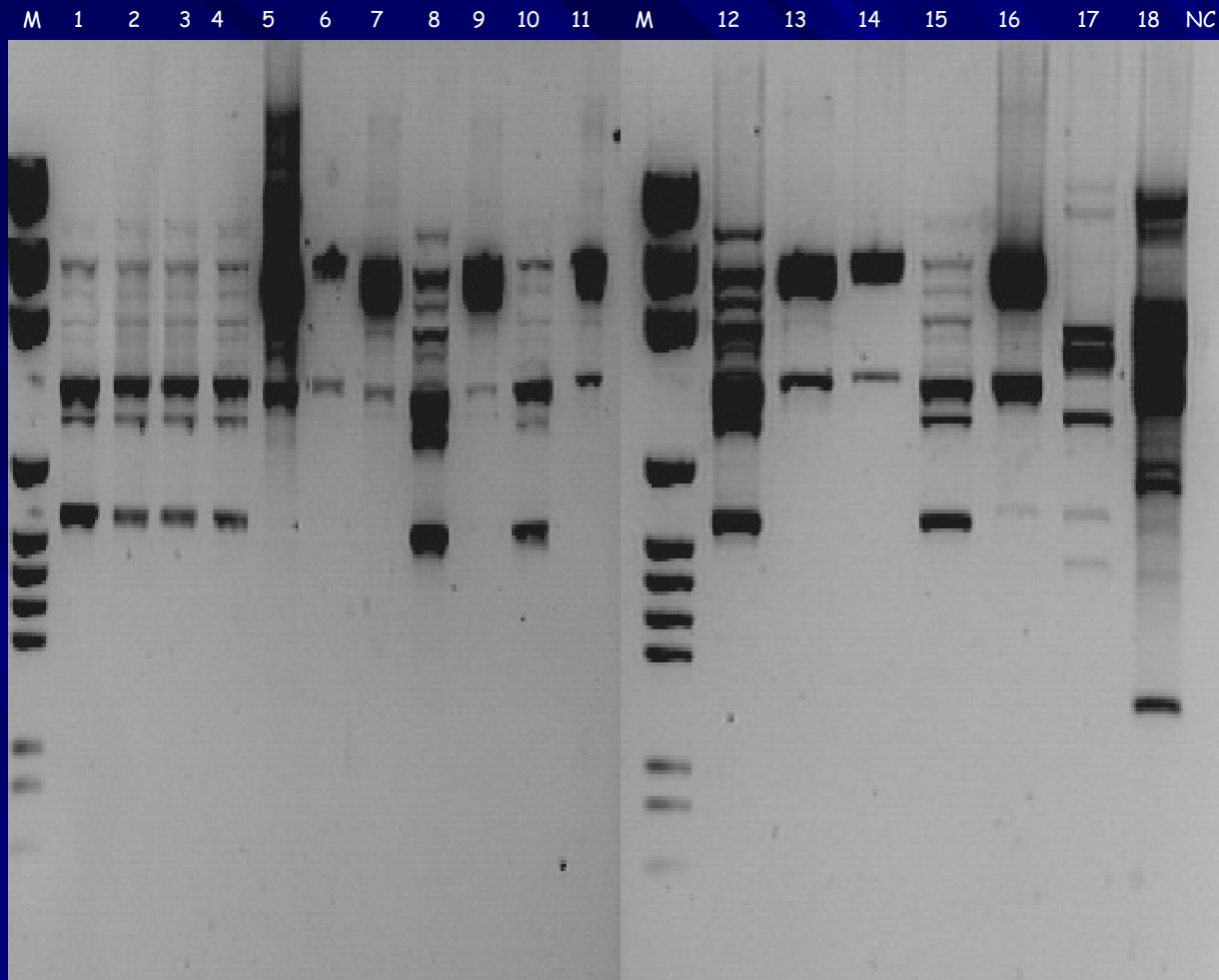
Epidémie de SARM en dermatologie



Pulsotypes des SARM après macrorestriction par SmaI

M : Marqueur ; 1 : ATCC 25923; 2 : ATCC 43300; 3 : G6b (en dehors de l'épidémie); 4 : G67a (non épidémique); 5 →10 : 5 souches épidémiques (patients) 11: souche colonisation (infirmière)

Epidémie à *A. baumannii* IMP R dans 3 USI



RAPD pattern of *A. baumannii* isolates (ICU) with primer EricII.

M: marqueur de taille

Puits: 1,3,4,5,6,7,8,9,12,15,et 16 → Réanimation chirurgicale (C20)

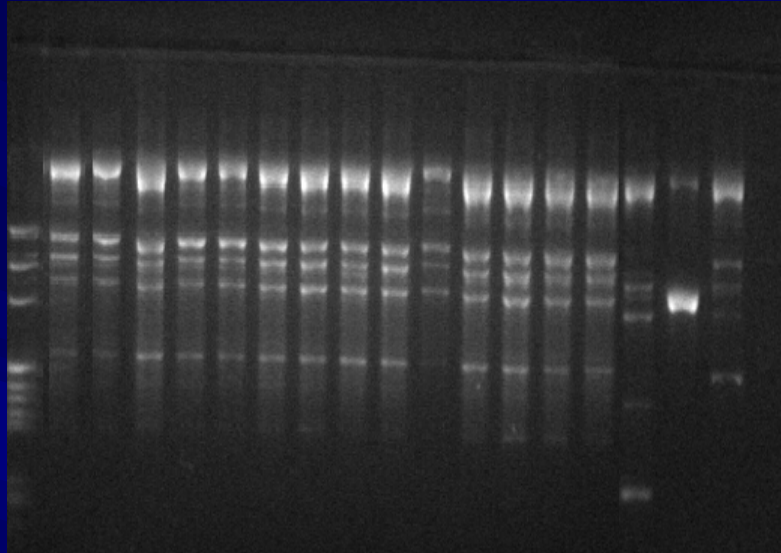
Puits: 11 et 13 → Service d'anesthésie - réanimation

Puits: 2,10 et 14 → Réanimation chirurgicale (Beau-séjour)

Puits: 17 et 18 → souches non épidémiques

Outbreak of nosocomial urinary tract infections due to a multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Pathol Biol (Paris). 2003 Apr;51(3):147-50.

M 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 TN



Résultat de la migration électrophorétique des produits d'amplification de l'ADN bactérien des souches de *P.aeruginosa* résistant à l'imipénème

M : mélange de 2 marqueurs de taille Φ X174 digéré par Hae III et pBR322 digéré par Hae III

Profil I { 1-14 : souches de *P. aeruginosa* ayant le même phénotype et même sérotype. (12 uro, 1 méd interne, 1 cardio).
17 : souche épidémique de *P. aeruginosa* isolée de l'environnement à partir du service d'urologie en 1999

Profil II (15) : *P. aeruginosa* résistant à l'imipénème et sensible au méropénème.

Profil III (16) : *P. aeruginosa* de phénotype sauvage ATCC 27853

TN :Témoin Négatif

Détection de nouvelles résistances

■ Etude des phénotypes et mécanismes impliqués :

Ex: Evolution des BLSE en Tunisie :

- 1984 : 1ère BLSE (SHV2) *K. pneumoniae* en pédiatrie
→ diffusion aux autres espèces (*E. coli*, *Salmonella*....)
- 1986 : Dérivés de TEM (TEM3, TEM 20, TEM21...)
- 1996 : céphalosporinase Amp C (plasmidique : *P. mirabilis*)
- 2000 : CTX M (*E. coli* , *K. pneumoniae*)
- 2005 : 1ère carbapénémase (bla VIM) *K. pneumoniae* en réanimation à Sfax .

Rôle du laboratoire dans la prévention des BMR

- Recherche des BMR à visée de dépistage: Identification précoce des patients porteurs
 - SARM sur écouvillonnage nasal : Milieux spéciaux à l'oxa
 - Entérobactéries R C3G sur écouvillonnage rectal : EBLSE

→ Isolement des porteurs de BMR

BMR

- Problème majeur : gravité des infections à BMR
 - Bactériemies
 - Multirésistance aux ATB
 - Taux alarmants d' EBLSE en Tunisie :
 - *K. pneumoniae* : 1999 : 28% → 2007: 49%
 - Dissémination des résistances par épidémie de gènes ou diffusion clonale → Poussées épidémiques sur un fond d'endémie
 - Transmission par le personnel soignant : manuportage

→ **Nécessité d'un programme de prévention**

Renforcement des mesures d'hygiène
et
prescription raisonnée des ATB à large spectre.

Lavage des mains



**Ou solution
Hydro- alcoolique**

