

Pouvoir épidémiogène des bactéries multirésistantes aux antibiotiques (BMR)

N. MARTY

Laboratoire de Bactériologie-Hygiène
CHU - TOULOUSE

HISTORIQUE

- 1970 : les *S. aureus* multirésistants deviennent endémiques dans les hôpitaux
- 1983 : Apparition des β -lactamases à spectre étendu
- 1986 : Epidémie d'entérocoques Vancomycine résistants aux USA

1990 : Début de l'ère post-antibiotique


- ➡ 1999 : Maîtrise de la diffusion des BMR (CTIN)
 - 2003 : Epidémie nationale à *Acinetobacter baumannii*
 - 2004 : Epidémies régionales à ERV en France
 - 2006 : Epidémies locales à *C. difficile*
- ➡ 2010 : Prévention transmission croisée des microorganismes par contact (CTINILS - SF2H)
 - 2011 : Emergence de carbapénémases ➡ circulaire du 6-12-10

Qu'est-ce qu'une bactérie multirésistante

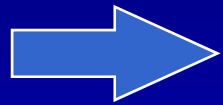
- Une bactérie est multirésistante (BMR) lorsque, du fait de résistances naturelles ou acquises, elle n'est sensible qu'à un petit nombre de familles ou de sous-familles d'antibiotiques
- Le nombre d'ATB actifs étant de 0 à 3 (?)
- Le nombre d'ATB inactifs étant ≥ 1 dans au moins 3 classes différentes (?)
- MDR, XDR, PDR (?)

Comment apparaissent ces bactéries ?

- **Sous la pression de sélection des antibiotiques** : mauvais usage, utilisation excessive, large spectre,
- **Plusieurs mécanismes de résistance acquise** :
Modification de cible, production d'enzyme, efflux, imperméabilité
- **Sous la dépendance de plusieurs mécanismes génétiques** :
 - Mutation chromosomique
 - Acquisition de plasmide, transposon, ... (multi-résistance)
- **Amplification du phénomène par transmission croisée** :

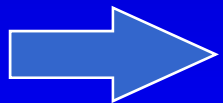
 Il est fortement recommandé de dépister les BMR sous la dépendance principale de la **transmission croisée**, le premier représentant étant le **SARM**. A l'inverse, les bactéries sous la forte dépendance de la pression de sélection par les antibiotiques (exemple : entérobactéries hyper-productrices de céphalosporinases) ne doivent pas l'être.

D'où viennent ces bactéries ?

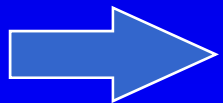


Introduction dans la population sensible

- par l'intermédiaire d'une personne porteuse, colonisée ou infectée (SARM, ERG)
- par l'intermédiaire d'un "objet/matériel" contaminé (Pyo)



Retour de voyages (EPC)

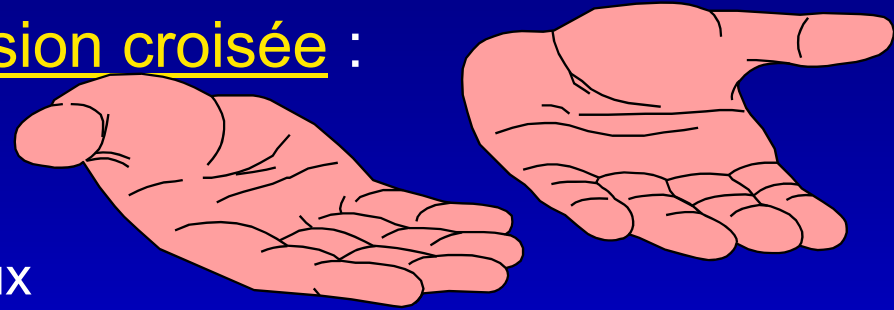


Alimentation, supplémentation animale
ex : Avoparcine (ERG)

Comment deviennent-elles épidémiques ?

- Différentes voies de transmission croisée :

- par **contact (C)** : mains +++
- Par **gouttelettes (G)** : parole, toux
- Par **voie aérienne (A)** : gouttelettes asséchées en suspension dans l'air (ex : tuberculose)



Certains pathogènes ont plusieurs voies de transmission :
ex : VRS (C et G),
grippe (G et A)

- Les précautions à prendre découlent de ces voies de transmission : précautions complémentaires aux précautions standard

Plusieurs facteurs sont responsables de l'augmentation de la résistance des bactéries aux antibiotiques

- **Etat du patient**

certaines pathologies chroniques, immunodépression, matériel à demeure....

- **Mauvais contrôle des infections, hygiène des mains insuffisante, pas de pratiques d'isolement**
- **Augmentation de l'utilisation des antibiotiques en probabiliste, en prophylaxie**
- **Micro-organismes " communautaires" : consommation accrue des antibiotiques en ville**



Chaque hôpital doit choisir quelles sont les BMR particulièrement importantes / écologie

- Signalement interne (labo, service clinique, EOHH)
- Signalement externe (décret 26-7-2001)

- pour identifier les patients à mettre en isolement (précautions complémentaires)

- parce qu'ils peuvent être un réservoir important pour la transmission et éventuellement pour l'infection

Attention : le laboratoire doit surveiller les souches dont la CMI est élevée alors qu'encore sensible

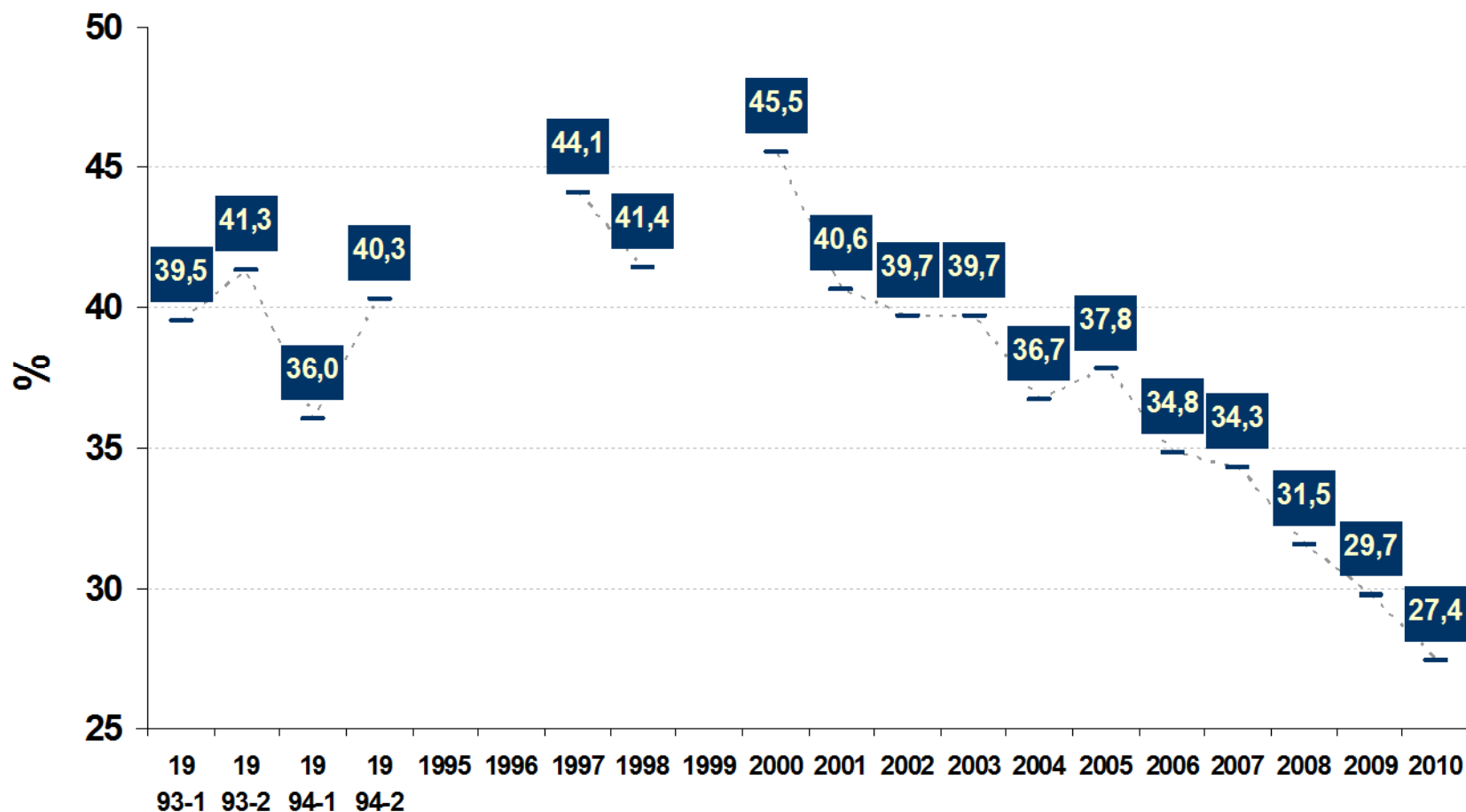


A l'hôpital : bactéries ciblées

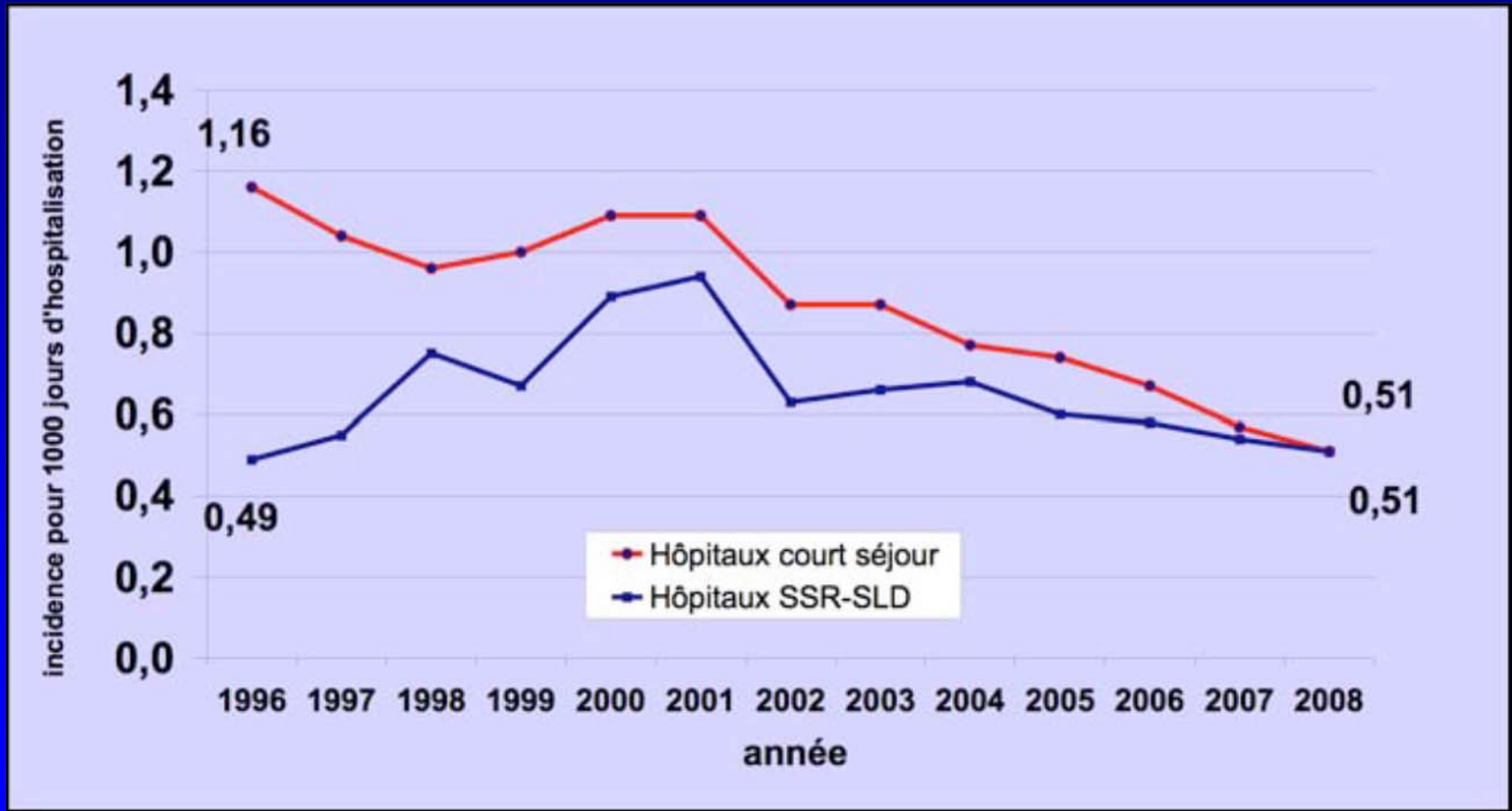
- SARM : *S. aureus* résistant à la méticilline
- E.BLSE : Entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération (*E. coli*)
- *Pseudomonas aeruginosa* résistant (IMP + autres R)
- *Acinetobacter baumannii* résistant (IMP en particulier)
- Entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG)
- EPC : Entérobactéries productrices de carbapénémases
- Bactéries sensibles aux antibiotiques mais responsables d'épidémies (SASM)

	Fréquence	Caractéristiques fonctionnelles	Mécanisme	Autres caractéristiques
SARM	++ (diminution)	commensal	Transm. croisée >> p sélection	Endémie ancienne Émergence communautaire
EBLSE	++ (augmentation)	commensal	Transm. croisée + p sélection	Origine communautaire possible (<i>E.coli</i>)
AB R	+	saprophyte	Transm. croisée >> p sélection	Épidémie en réanimation
ERG	émergent	commensal	Transm. croisée >> p sélection	Ratio portage/infection : 10
E HPCases	+	commensal	P de sélection seule	Épidémie en néonatalogie
PA R	+	saprophyte	Transm. croisée + p sélection	Réservoir environnement possible

Fréquence des SARM dans les établissements de santé du Sud Ouest, CCLIN SO 1993 - 2010

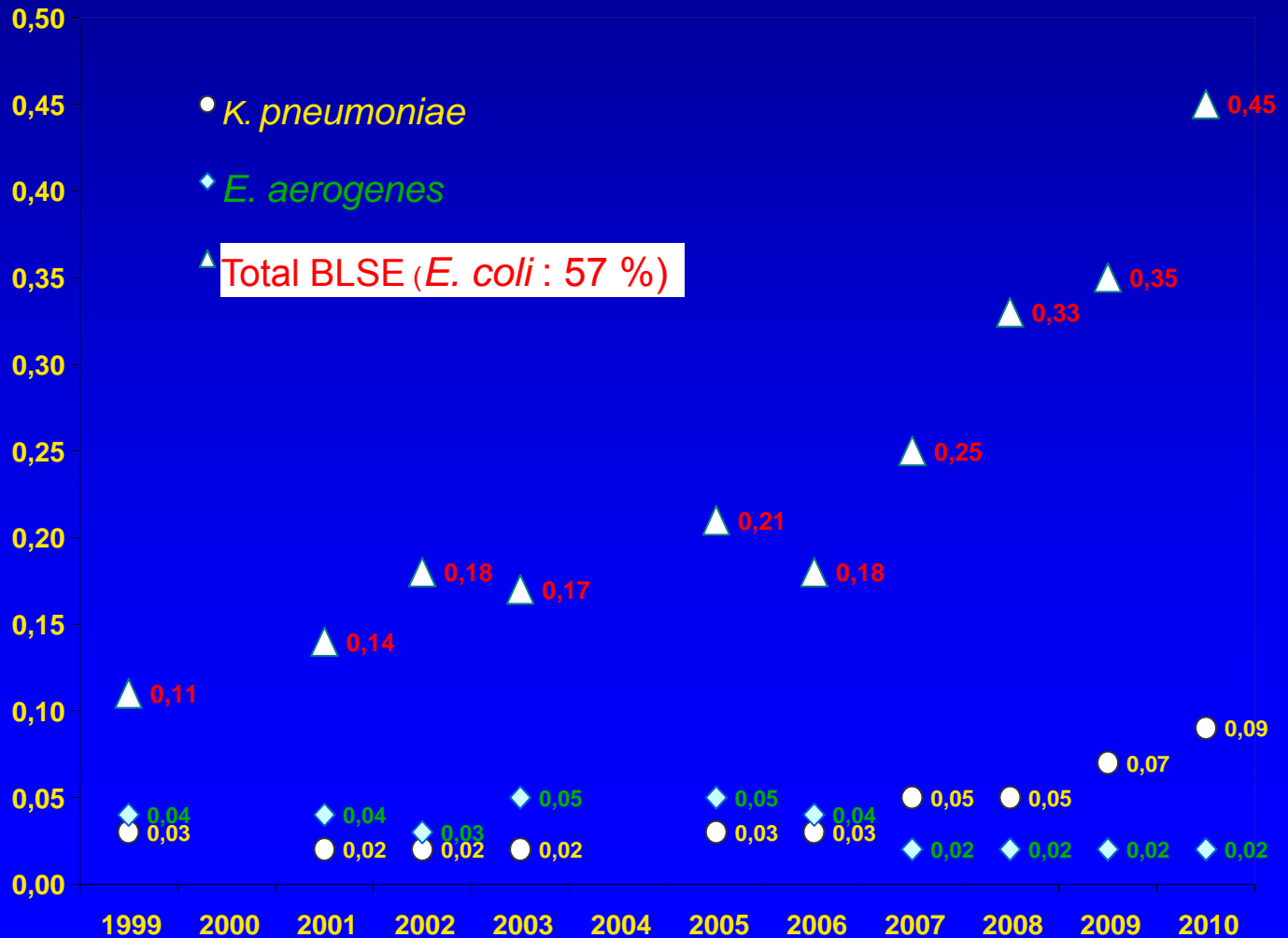


Évolution de la densité d'incidence des SARM pour 1000 JH

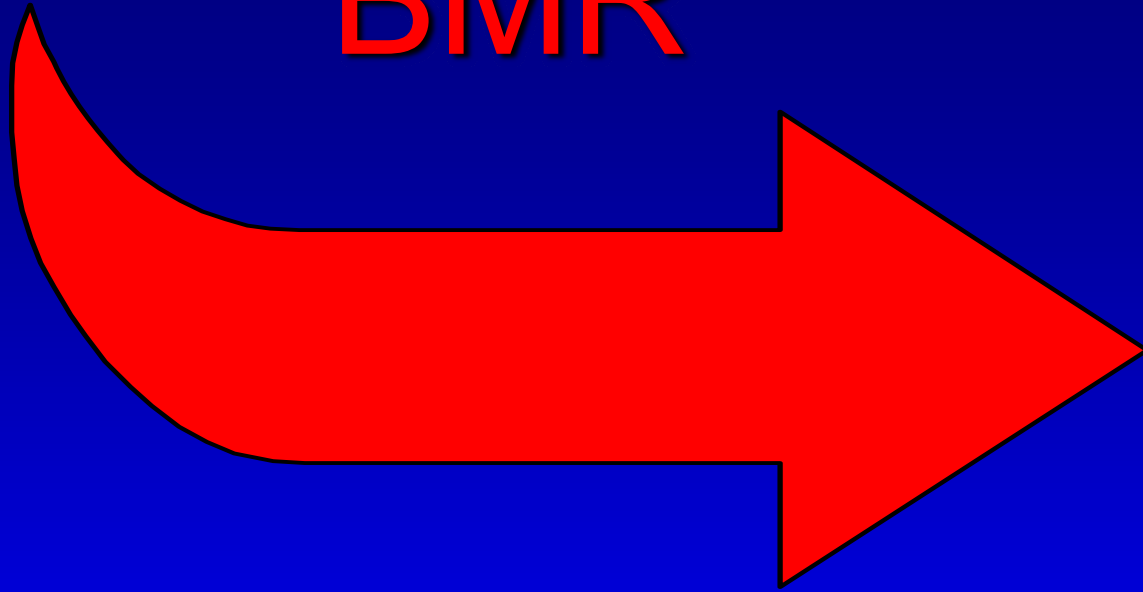


Surveillance des EBLSE

Évolution de l'incidence des EBLSE pour 1000 JH, tous séjours confondus, hors psychiatrie. Inter-région Sud Ouest 1999 à 2010



BMR



Infections nosocomiales
ou communautaires

Epidémie ou non

La fréquence des BLSE communautaires

Enquête ONERBA 2006 en ville

- Sur 6771 souches d'entérobactéries urinaires de 25 laboratoires de ville

1,1% de souches BLSE + (0.3 en 1999)

- 67% d'*E.coli*
- 83% des *E. coli* ont une CTX-M
- Résistances associées
 - – Fluoroquinolones (Oflo) 80%
 - – Aminosides (Genta) 30%

*C. Arpin, C. Quentin, F. Grobost, E. Cambau, J. Robert -
RICA1 2007*

Enquête Nationale de prévalence des IN, 2006

Micro-organisme	N	Part relative (%)	Prévalence des IN associées (%)
Cocci Gram +	5 678	35,9	1,58
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 981	18,9	0,83
<i>Staphylocoque coagulase négative</i>	1 029	2,6	0,12
Entérocoques	1 010	6,4	0,28
Autres Cocci Gram +	658	8,0	0,35
Cocci Gram -	33	0,2	0,01
Bacilles Gram +	93	0,6	0,03
Entérobactéries	6 855	43,4	1,91
<i>Escherichia coli</i>	3 896	24,7	1,09
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	548	3,5	0,15
<i>Klebsiella oxytoca</i>	188	1,2	0,05
<i>Proteus mirabilis</i>	624	3,9	0,17
<i>Enterobacter cloacae</i>	480	3,0	0,13
<i>Enterobacter aerogenes</i>	208	1,3	0,06
<i>Enterobacter</i> autre espèce	73	0,5	0,02
<i>Morganella spp</i>	171	1,1	0,05
<i>Serratia spp</i>	144	0,9	0,04
Autres entérobactéries	523	3,3	0,15
Bacilles Gram – non entérobactéries	2 028	12,8	0,57
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 583	10,9	0,44
<i>Acinetobacter spp</i>	149	0,9	0,04
Autres bacille Gram – non entérobactéries	155	1,0	0,04
Anaérobies stricts	352	2,2	0,10
<i>Clostridium difficile</i>	176	1,1	0,05
Autres anaérobies stricts	176	1,1	0,05
Autres bactéries	25	0,2	0,01
Parasites et champignons	708	4,5	0,20
<i>Candida albicans</i>	433	2,7	0,12
<i>Candida</i> autre espèce	182	1,2	0,05
Autres parasites et champignons	93	0,6	0,03
Virus	31	0,2	0,01
Total	15 803	100,0	-

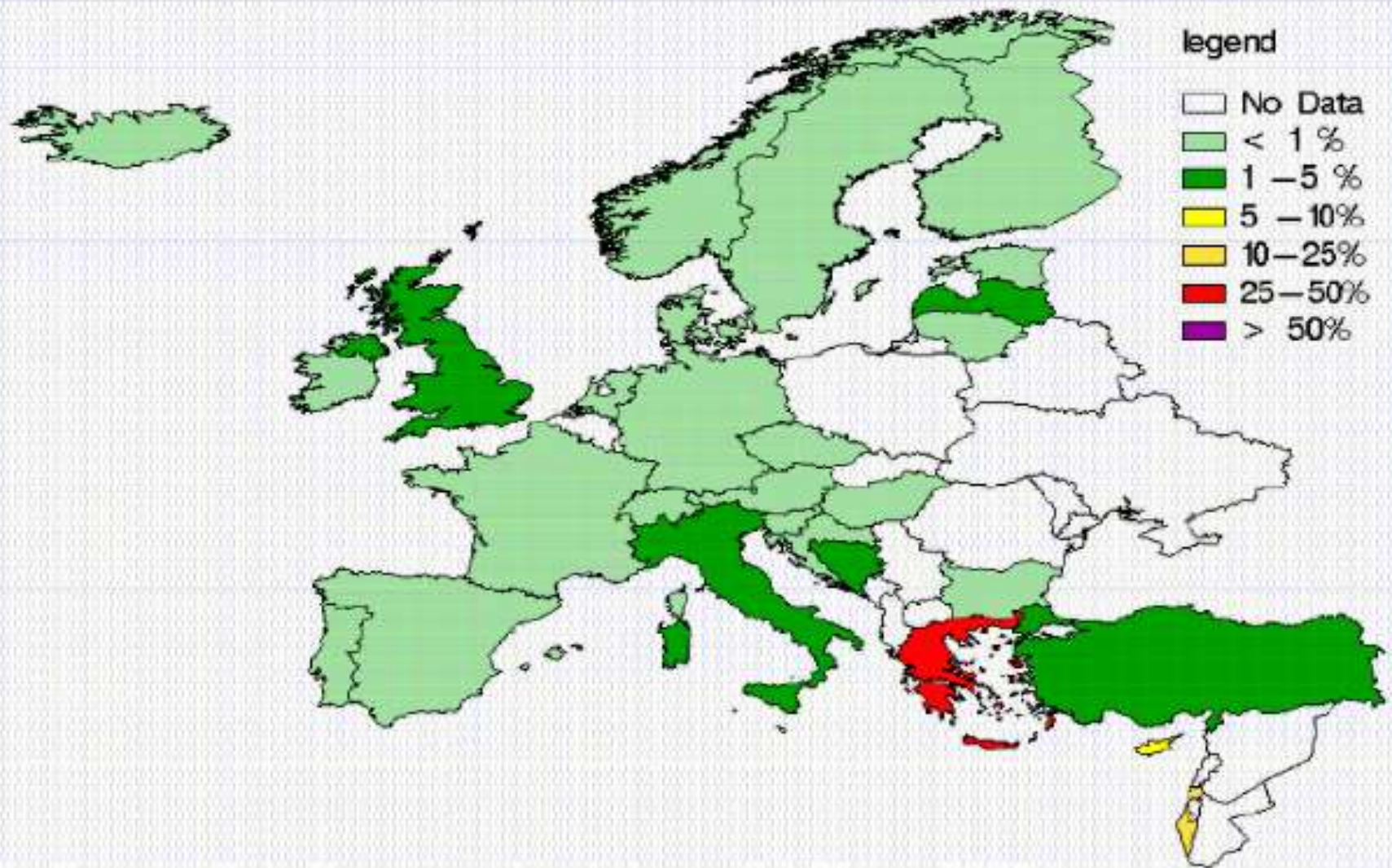
NB : 5 790 infections sans micro-organisme documenté.

BMR émergentes chez Entérobactéries

- Deux problèmes actuellement :
 - *E. coli* BLSE (communautaire/nosocomial)
 - *E. coli* : 1^{ère} pathogène responsable infection urinaire
responsable de diarrhée
1^{er} responsable infections nosocomiales/communautaires
 - Carbapénémases
 - Difficiles à détecter
 - Associées à de nbx autres mécanismes de résistance
Rb de prise en charge thérapeutique

Proportion of Carbapenems resistant *K. pneumoniae* isolates in participating countries in 2008

(c) EARSS



Les bactéries en cause sont rapportées dans le tableau suivant :

Bactérie	Nombres d'épisodes
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28*
<i>Escherichia coli</i>	8*
<i>Enterobacter cloacae</i>	4*
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2
<i>Citrobacter freundii</i>	2*
<i>Proteus mirabilis</i>	1
Total	42

* Deux bactéries associées dans trois épisodes.

La répartition par mécanisme de résistance est rapportée dans le tableau suivant :

Mécanisme de résistance	Nombres d'épisodes
OXA-48	16
KPC	15
VIM	6*
NDM-1	5
IMP	1*
Total	42

** Deux mécanismes de résistance identifiés pour un même épisode.*

Cas importés de l'étranger

Un lien avec un séjour en pays étranger a été retrouvé pour 33 (79 %) des 42 épisodes.

Les pays cités sont rapportés dans le tableau suivant :

Pays cité	Nombres d'épisodes
Grèce	12
Maroc	5
Italie	4
Inde	4
Algérie	3
Turquie	2
Etats-Unis	1
Egypte	1
Irak	1
Total	33

Répartition géographique

Ces épisodes ont été signalés dans les interrégions suivantes :

Interrégions	Nombres d'épisodes
Paris – Nord	32
Sud – Est	6
Est	2
Ouest	1
Sud – Ouest	1
Total	42

Signalement

Les épisodes ont été rapportés à l'**InVS** par le biais du signalement des **infections nosocomiales** pour 39 d'entre eux (**93%**).

Les épisodes signalés correspondent très majoritairement à des **cas sporadiques importés de l'étranger** dans un contexte de transfert direct d'hôpital à hôpital suite à un **rapatriement sanitaire** ou **d'antécédent d'hospitalisation à l'étranger**.

Au total, 55 signalements ont concerné ces épisodes.

1^{er} axe de la prévention :
veille épidémiologique

Surveillance des souches
responsables d'infections

L'antibiogramme

- Analyse de l'antibiogramme
 - Savoir détecter les principaux mécanismes de résistance
 - Mais : niveau d'expression très variable !!!



	CMI (mg/L)		
	Imipénème	Méropénème	Ertapénème
KPC	0,5 à > 64	1 à 64	0,5 à > 64
MBL	0,5 à > 64	0,25 à > 64	0,5 à > 32
OXA48	1 à > 64	0,5 à 64	4 à > 64

2^{ème} axe de la prévention : dépistage et procédures d'hygiène

Approche multidisciplinaire

Rôle central laboratoire de

Bactériologie

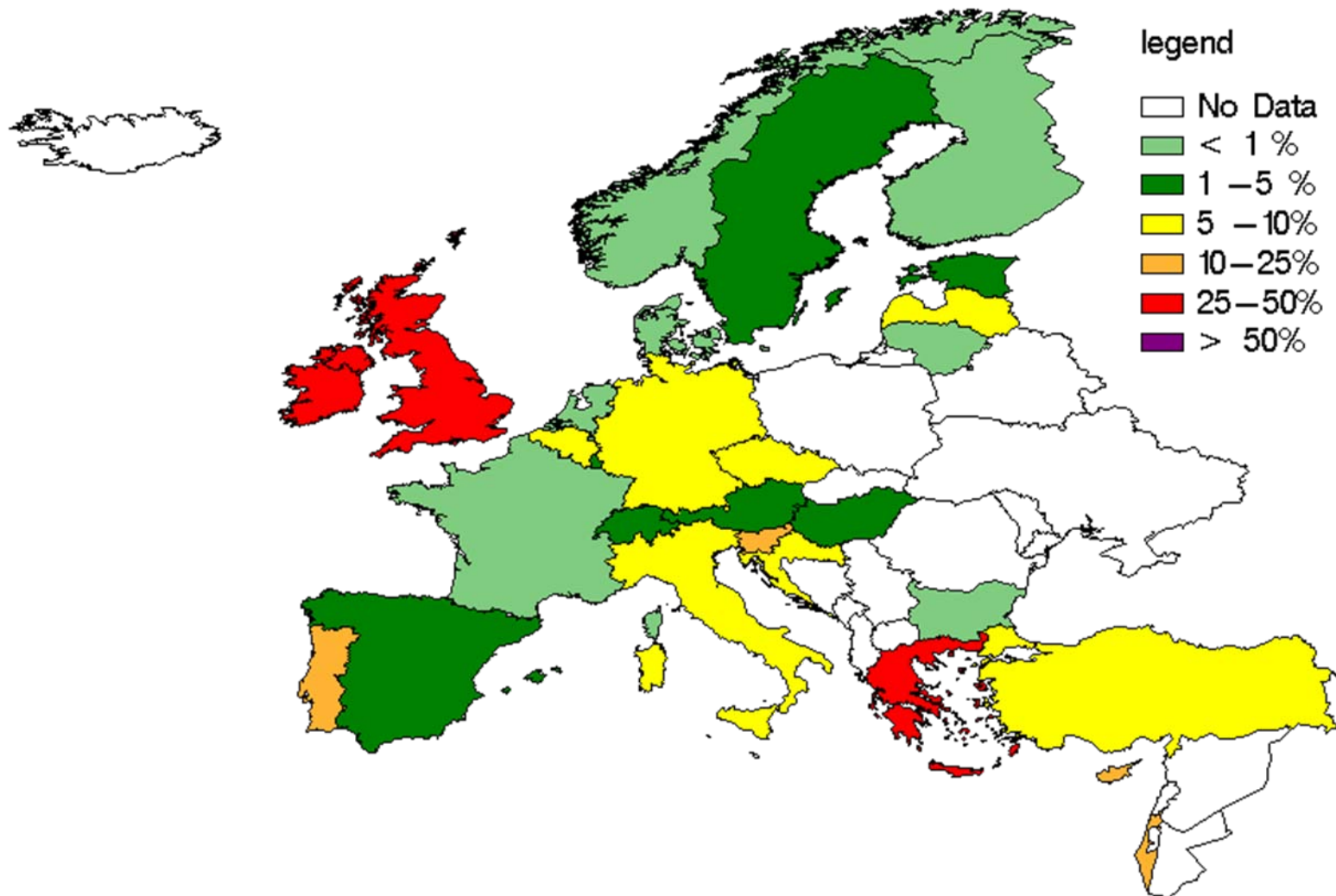
- *Circulaire DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 du 6 décembre 2010*

relative à la mise en œuvre de contrôles des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC)

ERG émergents

- Problématiques :
 - *Epidémies régionales encore aujourd'hui*
 - Mesures complémentaires type cohorting comme EPC
 - Risque de transmission de la R aux glycopeptides
aux SARM (?)

Proportion of Vancomycin resistant *E. faecium* isolates in participating countries in 2008
(c) EARSS



ERV et caractéristiques microbiologiques

- Présents dans le tube digestif (= Streptocoques fécaux)
Élimination dans les matières fécales en très grand nombre
- Développement de résistance aux glycopeptides sous pression de sélection (Avoparcine dans élevage de volailles – AB en milieu de soins)
- R dans l'espèce : aux USA 30 %, en France < 2% (2006)
- Portage sain assez répandu :
 - 2 % en admission en Réa (*Boisivon et al : Clin. Microbiol. Infect., 1997, 3, 175-9*)
 - 9 % des appelés du contingent (*Guerin et al. : Presse Méd., 1998, 27, 1427-9*)

E.R.V. Transmission très rapide

Grande résistance dans l'environnement

- **Par les surfaces** (*Wendt et al : J. Clin. Microbiol., 1998, 36, 3734-6 ; Bonten M.J. et al : Lancet, 1996, 348, 1615-9*). Persistance démontrée 58 j sur une paillasse de labo.
- **Par le matériel** (thermomètre tympanique : *Porwancher R. et al., Infect Control Hosp Epidemiol, 1997, 18, 771-3 ; tensiomètres : Bonten M.J. et al, J. Infect. Dis., 1998, 177, 378-382*)
- **Par manuportage** (*Chavers et al. : J. Hosp.Infect., 2003, 53, 159-71; Tenorio A.R. et al. : Clin. Infect. Dis., 2001, 32, 826-9; Duckro A.N. et al. : Arch Intern Med, 2005, 165, 302-7*). Persistance sur les mains des soignants pdt 60 min.
- **Par l'eau et les aliments** (*Centikaya et al. : Clin.Microbiol. Rev., 2000, 13, 686-707*)

ERV et caractéristiques microbiologiques

- **Le portage** est le plus souvent asymptomatique, mais prolongé (*Mascini et al. : J. Clin. Microbiol., 2003, 41, 5377-83*)
- Parfois des **bactériémies** et des **bactériuries**
Gravité des complications infectieuses (ex. endocardite à ERV)
- **Morbidité – Mortalité ??** (très peu de décès imputables à court terme en raison du terrain très lourd des patients porteurs)
- **Services à risque** : néphrologie, dialyse, transplantés, réanimation, hémato-oncologie
- **Transmissions croisées et infections nosocomiales : rôle de l'environnement** (*Martinez J.A. et al., Arch Intern med, 2003, 163, 1905-12; Christiansen K.J. et al., Infect Control Hosp Epidemiol, 2004, 25, 5, 384-90*)

En synthèse

Pistes d'actions pour maîtriser les BMR

Prévenir la transmission

- Promotion précautions standard et hygiène des mains
- Evaluation des précautions contact
- Bionettoyage correct
- Circulation de l'information lors des transferts de patients



Prévenir l'émergence : bon usage des antibiotiques

