



**GISA : Intérêt de l'alerte
bactériologique précoce
dans la gestion de cas groupés.**

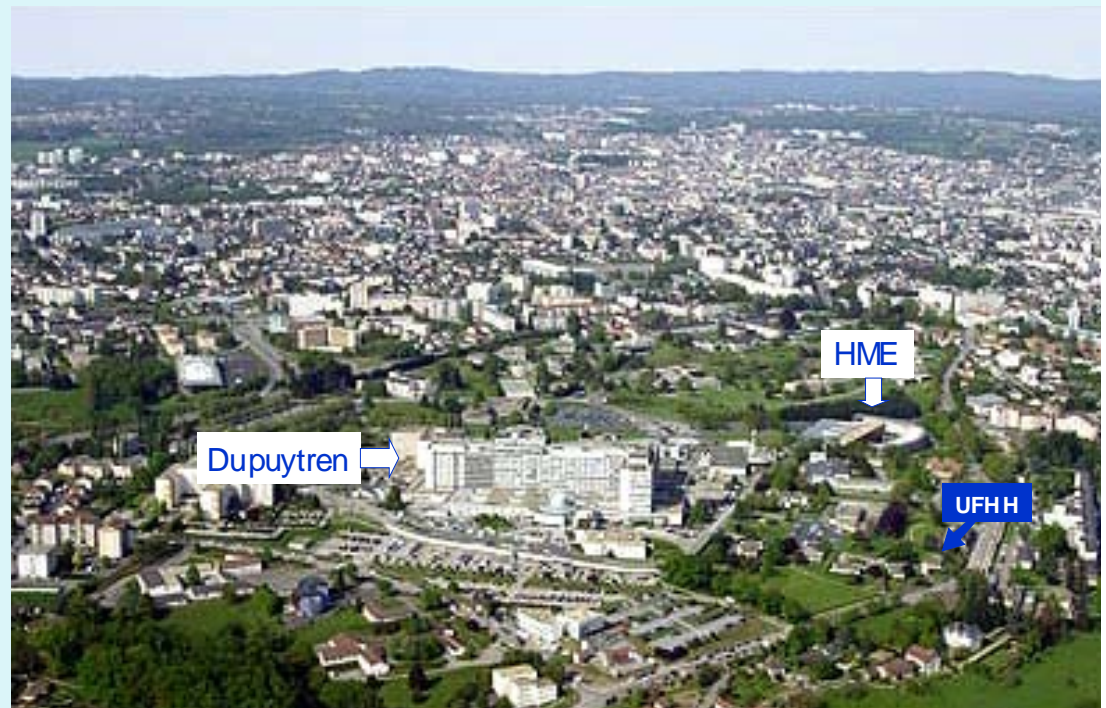
N. Pestourie

CHU de Limoges

Congrès de la SF2H – Juin 2011

CHU de Limoges

- 2008 Lits
- 5 sites
- Site principal :
 - Hôpital Dupuytren
- Service de Réanimation Polyvalente : 22 lits



Alerte



- 22 octobre 2010 :
- 2 cas de GISA dans le service de réanimation

GISA

- *Staphylococcus aureus* de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides
- Première description de souches de SARM de sensibilité diminuée aux glycopeptides à partir de 1997:
 - Japon, USA, Europe
 - Echec de traitement par vancomycine
- Etudes rétrospectives :
 - 1^{er} cas en 1992
 - Première isolement clinique GISA en France (1998): cas d'échec thérapeutique d'une septicémie à SARM (1995, Limoges)

GISA/hétéro-GISA

- GISA ou Homo-GISA :
 - Résistance homogène aux glycopeptides
 - VISA : Vancomycin Intermediate *S. aureus*
 - GISA : Glycopeptide Intermediate *S. aureus*
- ⇒ souches vanco I (CMI élevée) teico I/R

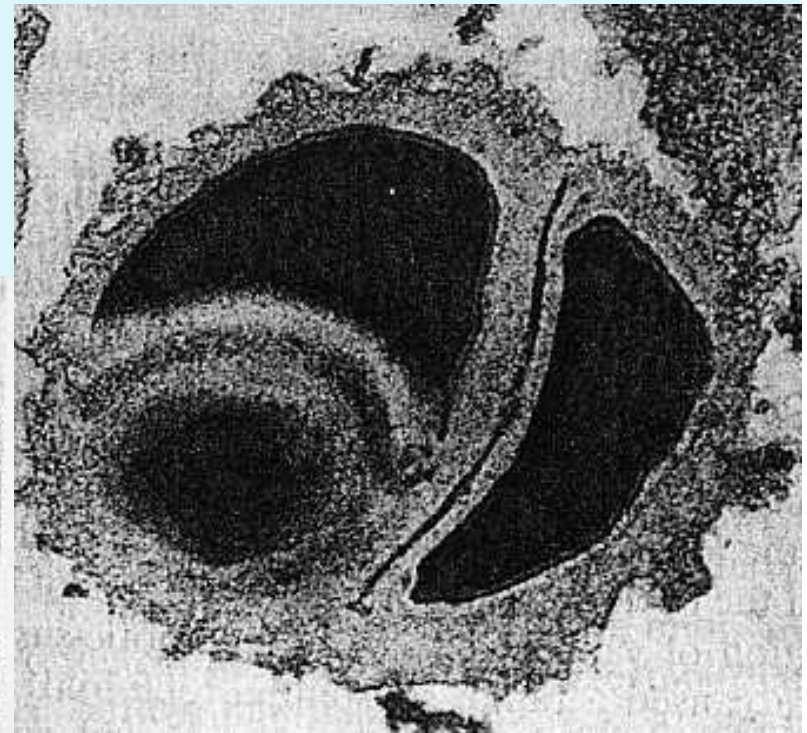
GISA/hétéro-GISA

- Hétéro-GISA :
- Résistance hétérogène aux glycopeptides
 - Souches dont la population majoritaire est sensible aux glycopeptides mais avec des **sous-populations plus résistantes**.
 - Souches susceptibles d'évoluer vers une résistance homogène en cas de traitement prolongé à la vanco = induction de résistance
 - Ne sont **pas détectés par les méthodes classiques** d'antibiogramme ou de CMI ⇒ Méthodes alternatives

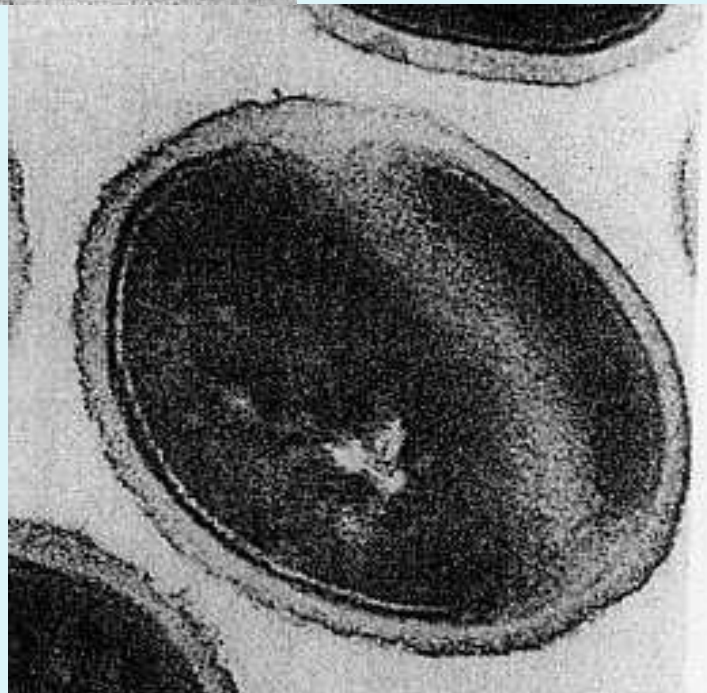
Microscopie électronique

Paroi épaisse

souche parentale
sensible



souche cultivée avec
50 mg/L de vancomycine



Détection hétéro-GISA

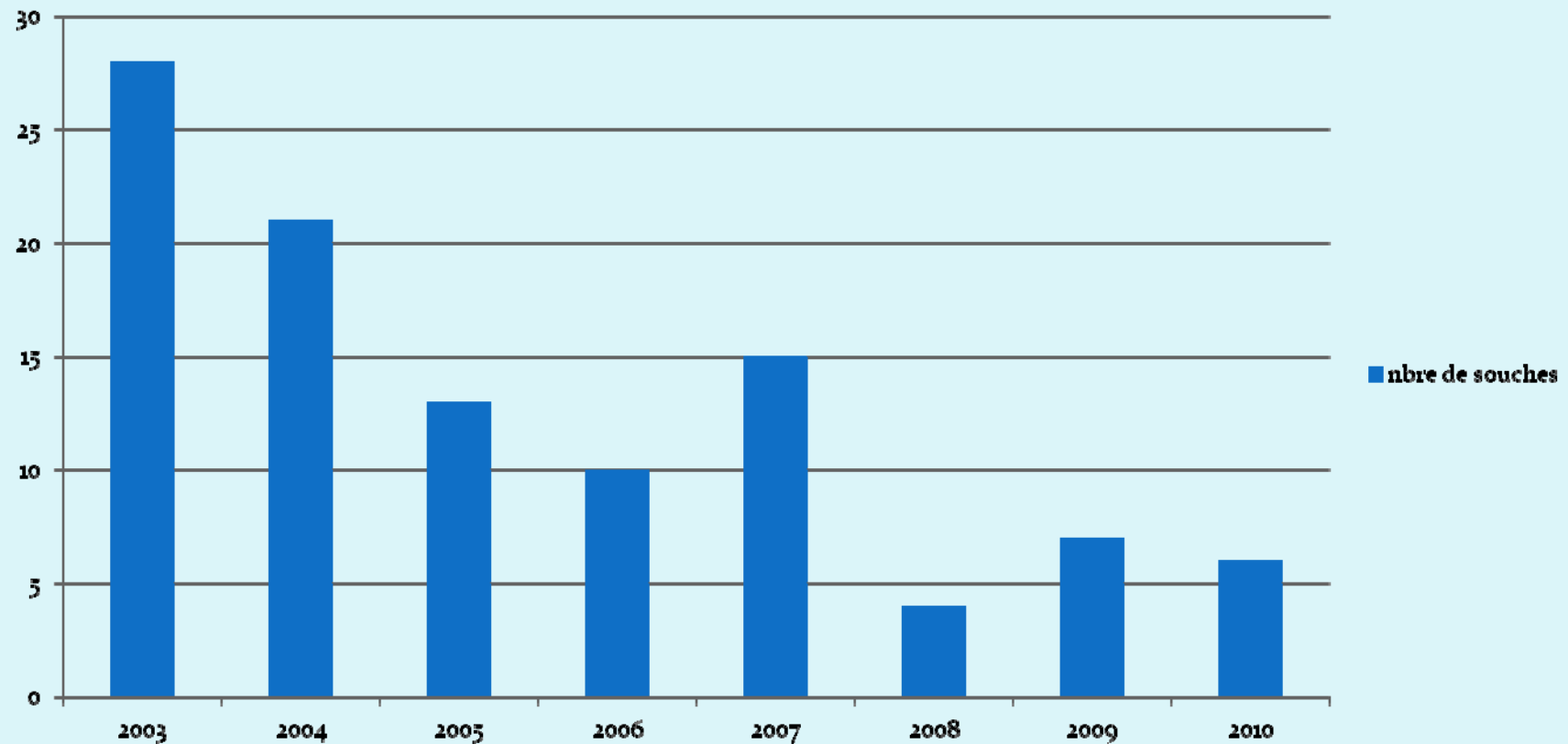
- Détection difficile par les méthodes classiques :
 - Bas niveau de résistance
 - Croissance lente (paroi épaisse)
- Méthode alternative : étude de population pour la confirmation du phénotype de résistance
 - Méthode longue, coûteuse
 - Difficile à mettre en place en routine

GISA en France

- Enquête BMR 2000-2001
- Objectifs de l'étude :
 - mesurer dans les hôpitaux français :
 - la proportion de souches GISA au sein des SARM,
 - l'incidence des GISA et définir leurs caractéristiques.
- Résultats :
 - Présence de GISA dans 14,5 % des établissements participants
 - 2,18 % des SARM
 - Incidence 2,3/100000 JH

Evolution des GISA au CHU de Limoges

Nombre de souches (étude de population)



Evolution des GISA au CHU de Limoges

- Poster RICAI 2008 :
 - Évolution des BMR sur 5 ans
 - Proportion de GISA parmi les SARM :
 - 3,1 % en 2003
 - 0,7 % en 2007

Objectif de l'étude : La notification des BMR est une mission essentielle d'un laboratoire hospitalier. En terme d'hygiène, elle implique la mise en œuvre de précautions de type « contact » des patients porteurs. L'étude a porté sur la surveillance des SARM et des entérobactéries BLSE isolées au CHU de Limoges de 2003 à 2007.
Méthodes : L'évolution des données a été réalisée à l'aide du logiciel « Gamme Infectio » (Info Partner, Nancy) à partir des données issues du système de gestion de laboratoire « Bactero » (Info Partner). L'évaluation pour l'année a été mesurée après dédoublement selon les critères de l'ONERBA. La significativité des évolutions a été vérifiée à l'aide d'un test de tendance. Pour les SARM, outre le pourcentage global, ont été déterminés les taux dans les hématocultures et par secteur hospitalier ainsi que les résistances associées. Les pourcentages globaux et par secteur, les taux dans les hématocultures et les urines ont été étudiés pour les entérobactéries BLSE.
Résultats : Les résultats montrent une diminution significative ($p < 0.01$) du taux des SARM (16,9 % en 2003 et 5,7 % en 2007) qui concerne aussi bien les services de chirurgie que de médecine, avec un pourcentage plus faible pour les services de réanimation (21,9 % en 2007). Cependant, ce taux reste supérieur et stable dans les bactériémies (environ 32 %). Les résistances associées ont globalement diminué mais montrent une stabilité pour les fluoroquinolones (92 % et une hausse pour la cotrimoxazole (de 1 à 4,5 %). Le pourcentage de GISA a été divisé par trois au cours de la période. Le taux d'entérobactéries BLSE est en augmentation significative ($p < 0.01$) depuis 2003 (2,3 %) pour atteindre 5,7 % en 2007 dans les bactériémies. En 2007, près de 50 % des souches BLSE appartenent à l'espèce *Escherichia coli*, contre 15 % en 2003, et ont été isolées sur 4 de *Citrobacter koseri* hématoculture BLSE.
Conclusion : La diminution globale du pourcentage de porteurs de SARM au CHU de Limoges entre 2003 et 2007 rejoint les données nationales. Seuls les valeurs obtenues pour les bactériémies ne suivent pas la diminution observée au niveau national. L'augmentation du taux BLSE est une donnée préoccupante qui montre tout l'intérêt de la surveillance permanente de la résistance aux antibiotiques.

Introduction

La surveillance des BMR (Bactéries Multi-Résistantes) est un rôle essentiel d'un laboratoire hospitalier. Le laboratoire de Bactériologie-Virologie-Hygiène du CHU de Limoges participe chaque année à l'enquête sur les BMR organisée par le CCLIN Sud-Ouest. Cette investigation se déroule sur 3 mois (avril-mai-juin) et recense les données concernant *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* et les entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre élargi (BLSE). Sur le principe de cette enquête, l'étude présentée a été élargie à l'ensemble des données concernant les 5 dernières années pour la surveillance des souches de *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) et d'entérobactéries BLSE + isolées au CHU de Limoges de 2003 à 2007.

Matériel et méthodes

Lieu de l'étude : CHU de Limoges.

Période d'étude : de janvier 2003 à décembre 2007 (5 ans).

Critères d'inclusion : Patients pour lesquels une ou plusieurs souches de SARM et/ou de BLSE ont été isolées.

Extraction et exploitation des données :

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel « Gamme Infectio » (Info Partner, Nancy) à partir des données issues du système de gestion de laboratoire « Bactério » (Info Partner). Les données concernant la résistance aux antibiotiques ont été mesurées après dédoublement selon les critères de l'ONERBA. La significativité des évolutions par année a été vérifiée à l'aide d'un test χ^2 de tendance.

Données recueillies :

- type de prélèvement,
- service d'hospitalisation du patient,
- phénotype de résistance : SARM, BLSE,
- résistances associées pour les SARM.

Résultats

SARM

Prévalence

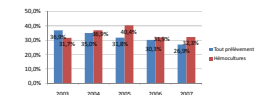
Le pourcentage de SARM a diminué passant de 36,9 % en 2003 à 26,9 % en 2007 ($p < 0.01$). Ce pourcentage reste supérieur et stable dans les hématocultures avec un pic à 40,4 % en 2005 (Graphique 1).

La diminution concerne les services de médecine (44 % en 2003 contre 34 % en 2007) et de chirurgie (33 % contre 24 %). Dans les unités de soins intensifs, la prévalence est moindre (22 % en 2007) mais reste stable malgré un pic à 31,6 % en 2006.

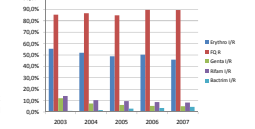
Résistances associées

Une augmentation régulière de la résistance au cotrimoxazole, une stabilité pour l'érythromycine et les fluoroquinolones ont été observées. Le pourcentage de résistance à la rifampicine a diminué passant de 14 % en 2003 à 6,3 % en 2007, il en est de même pour la résistance à la gentamicine (12 à 5 %) (Graphique 2).

En ce qui concerne les *S. aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides (GISA), le nombre d'isollements a également diminué. Il représentait 3,1 % des SARM en 2003 contre 0,9 % en 2007 ($p < 0.01$).



Graphique 1 - Pourcentage de SARM au CHU de Limoges.



Graphique 2 - SARM et résistances associées.

Entérobactéries BLSE +

Prévalence

Le pourcentage d'entérobactéries BLSE + a augmenté de façon significative ($p < 0.01$) entre 2003 et 2007 passant de 1,4 % en 2003 à 3,2 % en 2007 (Graphique 3).

Cette augmentation est plus importante dans les bactériémies où le pourcentage atteint 5,7 % des entérobactéries isolées en 2007.

Répartition des espèces BLSE +

En 2003, la répartition des BLSE était homogène entre les espèces *E. pneumoniae*, *K. aerogenes*, *E. coli* (15-20 %). En 2007, l'espèce *E. coli* représentait près de 50 % des entérobactéries BLSE + isolées (Graphique 4).

A noter une forte prévalence des BLSE au sein de l'espèce *Citrobacter koseri* (environ 1 souche sur 4). Pour *E. coli*, le phénotype BLSE concernait 2,3 % des souches isolées en 2007.

Discussion

Les données recueillies concernant les isollements des SARM au CHU de Limoges montrent l'impact des mesures de contrôle (hygiène) et la limitation de leur diffusion. L'évolution de nos données est similaire à celle observée au niveau national par le réseau ONERBA mise à part pour les souches isolées dans les bactériémies ; aucune raison évidente ne permet d'expliquer cette particularité. Les résistances associées sont comparables aux données ONERBA (pourcentage un peu plus faible pour les fluoroquinolones). L'augmentation régulière de la résistance au cotrimoxazole est à surveiller même si les taux en 2007 restent faibles.

Les chiffres concernant les entérobactéries BLSE + sont plus préoccupants : l'augmentation de leur prévalence, particulièrement nette en 2007, risque de poser de réels problèmes thérapeutiques, d'autant plus qu'à l'image des SARM, leur taux est plus important dans les hématocultures. L'augmentation est particulièrement prononcée pour l'espèce *E. coli* qui est, de loin, l'entérobactérie la plus fréquemment isolée.

Aux vues de ces données, il semble que les mesures d'hygiène appliquées pour la lutte contre les SARM n'aient pas eu d'impact sur la transmission des entérobactéries BLSE +. En réalité, la hausse marquée en 2007 s'explique en grande partie par l'isolement de souches d'*E. coli* BLSE + communautaires chez des patients admis aux urgences (près d'un quart des hématocultures positives à entérobactéries BLSE +).

Les chiffres anormalement élevés concernant l'espèce *C. koseri* méritent d'être investigués et peuvent peut-être s'expliquer par la circulation d'un même clone au sein de l'établissement.

Lors de ces cinq années de surveillance, l'épidémiologie des SARM et des entérobactéries BLSE + a évolué de manière opposée. La diminution régulière du taux de SARM montre l'effort constant entrepris par l'unité d'hygiène ; l'augmentation des entérobactéries BLSE + nécessitera d'investiguer notamment les souches communautaires (BLSE CTX-M) isolées chez des patients reçus aux admissions.

Cette étude confirme l'importance d'une surveillance permanente des BMR et de la diffusion de ces informations au niveau des services d'un établissement de soins.

Alerte



- 22 octobre 2010 :
 - 2 cas de GISA dans le service de réanimation :
 - 1 confirmé hétéro-GISA après étude de population
 - 1 cas suspect
 - 5 novembre 2010:
 - Nouveau cas suspect en Neuro-chirurgie

Cas 1 (K-L):

- Femme
- 49 ans
- Tétraplégique
- Insuffisance respiratoire terminale
- Transfert d'un hôpital périphérique vers le service de réanimation du CHU le 30/09.
- Avant transfert a reçu traitement par Augmentin[®], Claforan[®], Tavanic[®].
- Trachéotomie le 09/10.

Prélèvement respiratoire le 30/09

Hétéro-GISA confirmé le 22/10

Cas 2 (M-C):

- Homme
- 70 ans
- Polytrauma (AVP)
- Hospitalisé le 09/10
- Transfert le 04/11/2010 dans le service d'orthopédie
- SDRA traité par séances de décubitus ventral et Rocéphine[®], gentamicine, Tavanic[®]
- Le 18/10/2010, hyperthermie + foyer pulmonaire
- Traitement par vancomycine et Tienam[®]
- puis Zyvoxid[®]

Prélèvement respiratoire le 18/10

Hétéro-GISA confirmé le 02/11

Cas 3 (B-D):

- Homme
- 71 ans
- AVC hémorragique
- Hospitalisé le 11/09 en neurochirurgie
- Transfert le 03/10 en réanimation
- Retour neurochirurgie le 20/10

- Trachéotomie le 24/09
- En réanimation : Amiklin[®] puis Ciflox[®] + Fortum[®]
- Neurochirurgie : Pyostacine[®]

Prélèvement respiratoire le 02/11

Hétéro-GISA confirmé le 14/12

Hypothèse de transmission

- Premier cas : importé au CHU.
- Transmission croisée pour les autres patients.
- Le cas n°3 hospitalisé dans la chambre en face de celle du cas n°1.
- Le cas n°2, hospitalisé à l'unité1, a été manipulé par des personnels de l'unité 2 pour la réalisation des séances de décubitus ventral (patient polytraumatisé = besoin de plusieurs personnes pour le tourner). La transmission a pu se faire au cour d'une de ces manipulations.

Mesures mises en place

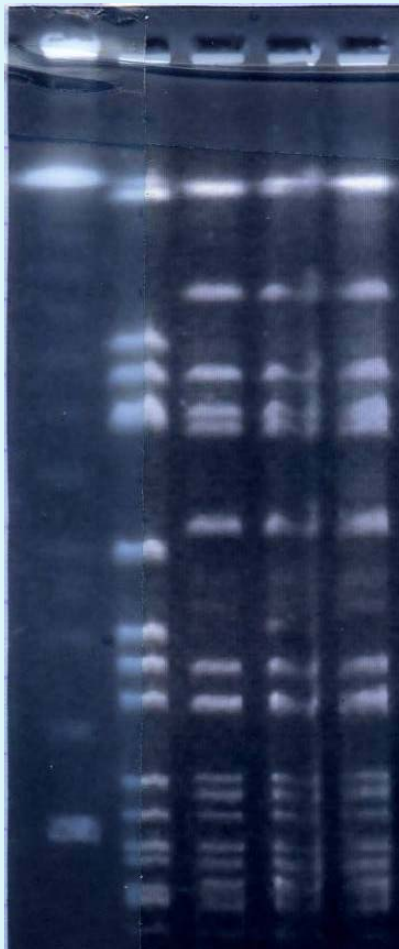
- EOH : Aide à la mise en place et vérification du respect strict des précautions contact autour de chaque cas.
- Recherche de cas contact par écouvillonnage gorge + nez chez tous les patients présents depuis plus de 24h aux unités 1 et 2.

Au total, 6 patients ont été prélevés :

- aucun prélèvement positif à *S. aureus* hétéro-GISA.
- Suivi par l'EOH :
 - de la mise en place des précautions contact après transfert des patients dans d'autres services.
 - et du respect de ces mesures

Comparaison des souches

PM T+ 1 2 3



Conclusion

- Mise en évidence d'une transmission croisée.
- Cette micro-épidémie a été rapidement maîtrisée du fait de :
 - la compétence du laboratoire de bactériologie ;
 - un système d'alerte performant ;
 - la mobilisation rapide de l'EOH ;
 - la compliance des services au respect des précautions contacts.

Conclusion

- GISA : Mythe ou réalité?
- Risque associé : Bactérie hyper résistante
 - ➔ Impasse thérapeutique
- Rester vigilant
- Détection difficile
- ↘ SARM ↘ GISA