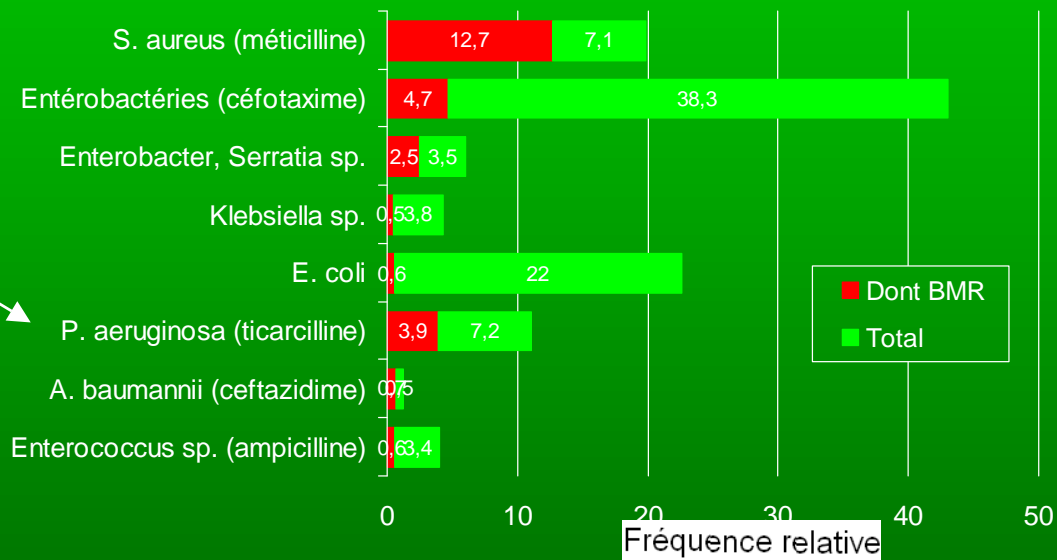


*Pseudomonas  
aeruginosa  
et toto-résistance*



Dans l'inter-région Est

# La toto-résistance : réalité ou fiction ?



Un animal de laboratoire ?

*Pseudomonas aeruginosa*  
Bactériémies AzayR-Réussir-IDF, 2005

	Pip	Pip/Tazo	Cefta	Imipénème	Genta	Cipro
Tic S (n=510)	100	100	100	86,9	74,1	86,3
Tic R (n=452)	52,6	55,6	58,5	69,6	51,0	52,3

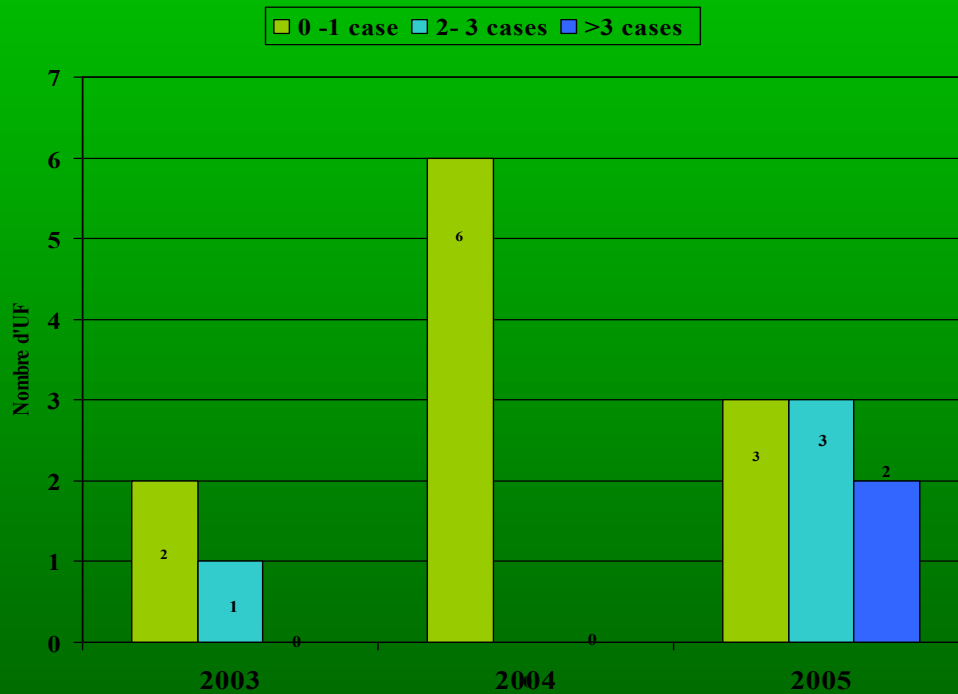
Parmi les 965 souches, **88 (9%)** étaient conjointement I/R à la Pipéracilline, à pip/tazo, à la ceftazidime, à l'imipénème, à la gentamicine et à la ciprofloxacine

# La toto-résistance

CHU de Besançon : surveillance systématique

# Fréquence 2003-2005 établie en 2006

## Unités d'hospitalisation touchées



### • Patients

- 2003 : 5
- 2004 : 6
- 2005 : 26

### • Colonisations/infections

- 2003 : 7
- 2004 : 6
- 2005 : 32

En conséquence : mise en place d'une surveillance systématique à partir du 1er octobre 2007

# Surveillance systématique

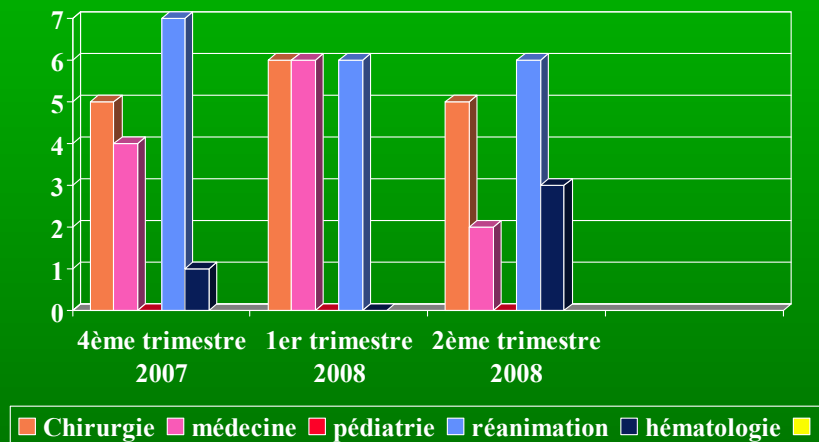
- Incidences
  - Pour 100 patients
  - Pour 1000 jours
- Typage moléculaire
  - Champ pulsé
- Mécanismes de résistance

# Evolution du nombre de patients colonisés/infectés par une souche multi-résistante

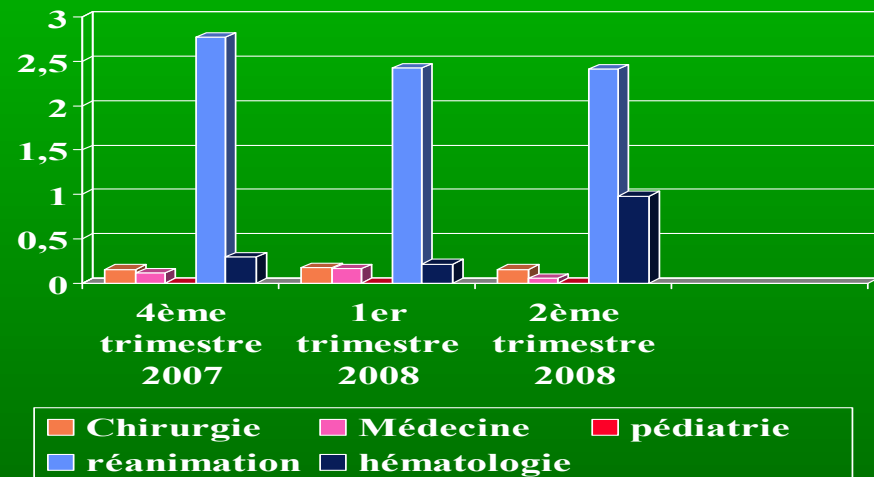


# Evolution spatio-temporelle trimestrielle

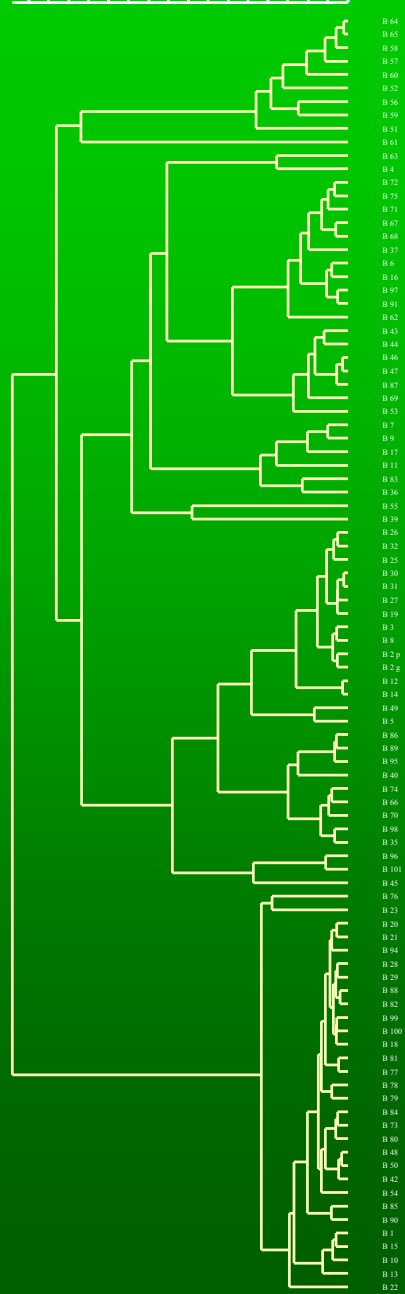
En nombre de patients



En incidence pour 1000 jours



20 40 60 80 100

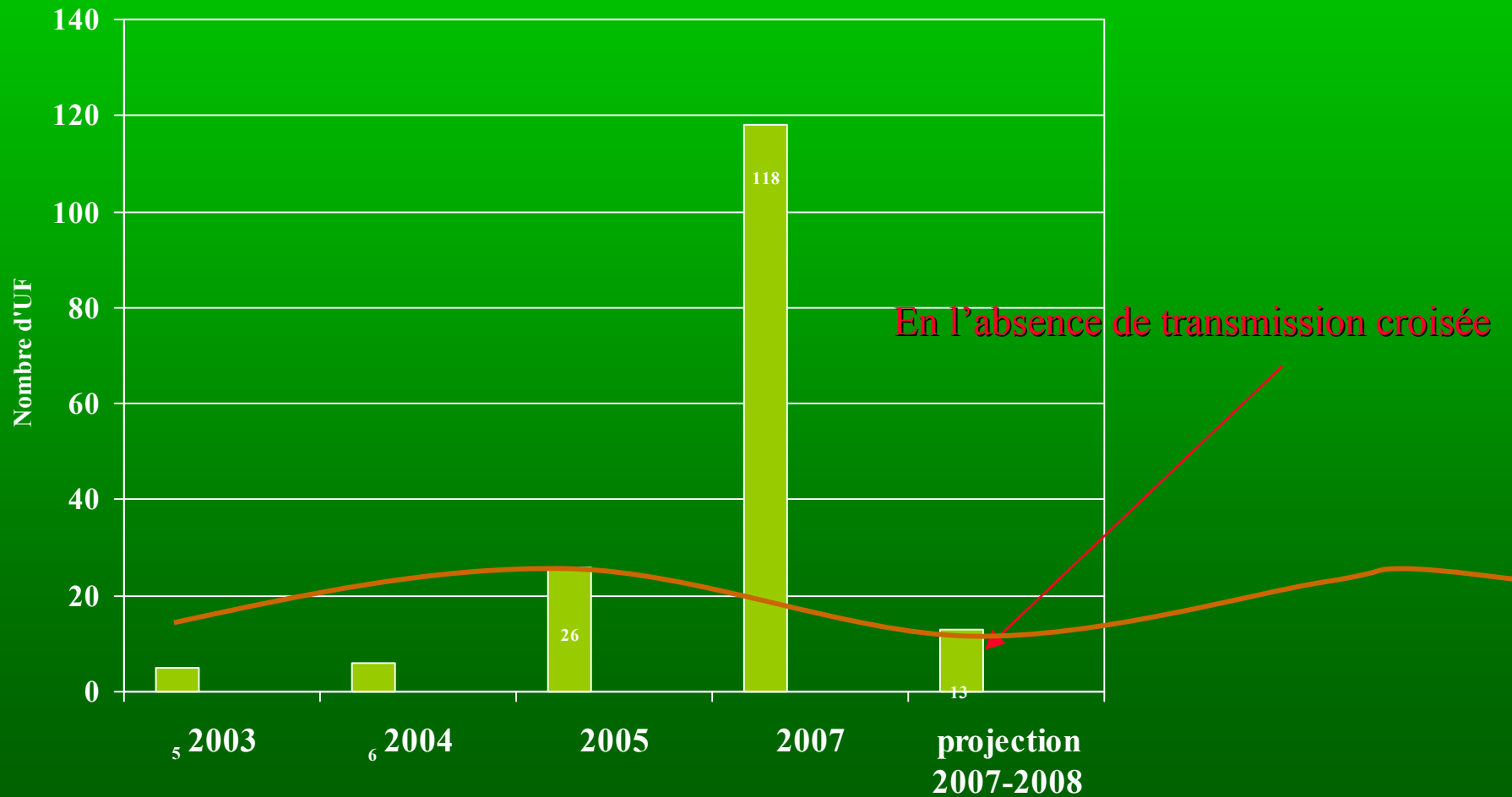


## Les résultats du typage moléculaire

## Typage moléculaire

	Sporadiques (1 patient)	Micro- épidémiques	épidémiques
Nbre de clones	6	4	3
Nbre de patients	6	2X2 2X3 Total : 10	1X8 1X12 1X6 Total : 26

# Evolution du nombre de patients colonisés/infectés par une souche multi-résistante



Une situation épidémiologique particulière à Besançon ?

# Une surveillance multicentrique

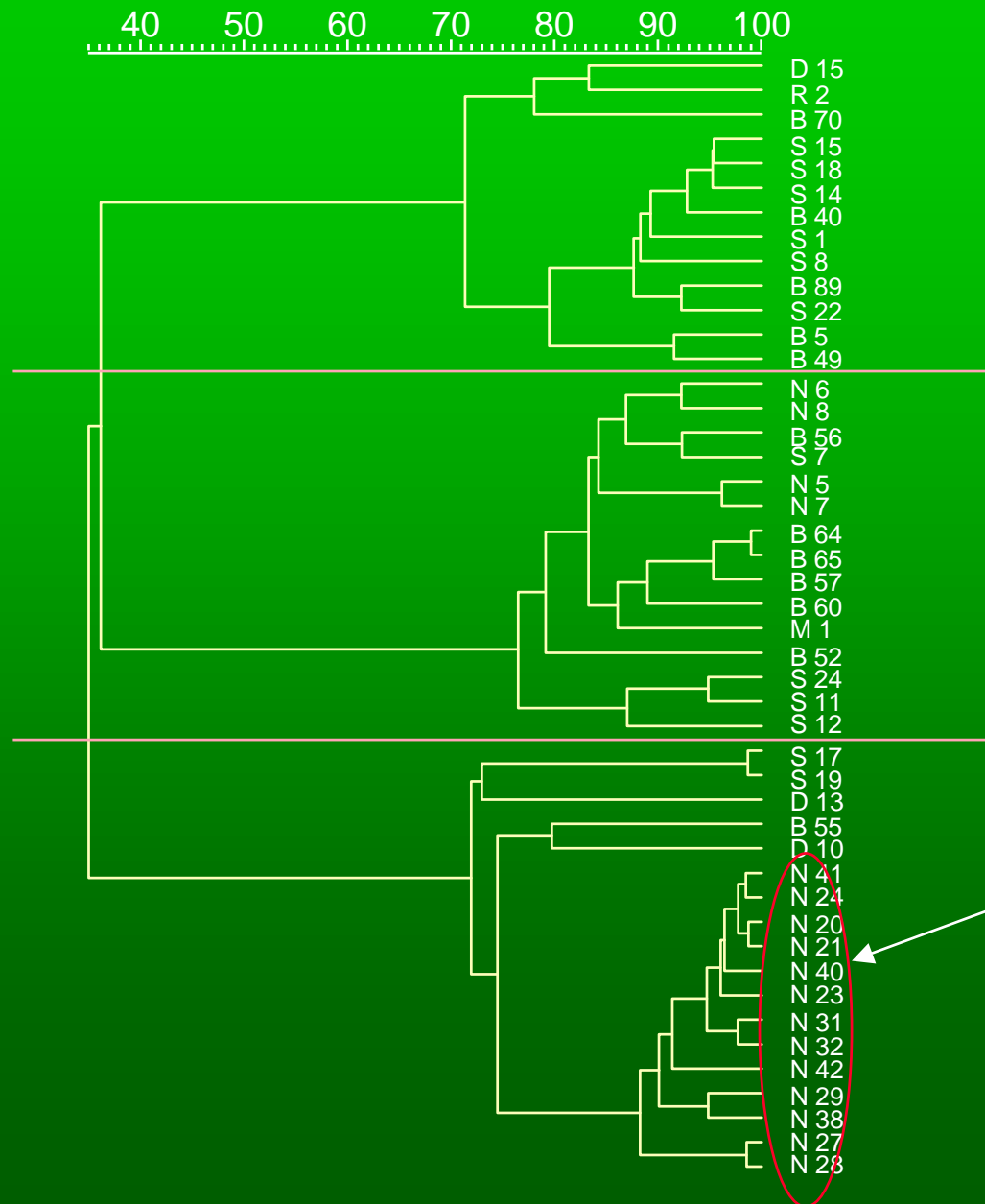
- Dijon
- Nancy
- Reims
- Strasbourg

Quelles sont les données épidémiologiques des autres centres ?

## Souches multirésistantes Grand Est

	4ème trimestre 2007	1er trimestre 2008	2ème trimestre 2008
Besançon	43	33	33
Dijon	18	9	
Nancy	15	26	12
Reims			
Strasbourg	8	12	

## Et les résultats du typage moléculaire ...



Epicentre probable

Quelles résistances ?

Etude des mécanismes

# $\beta$ -lactamases transférables

## Pénicillinases

### Classe A

**PSE-1** (CARB-2)

PSE-4 (CARB-1)

CARB-3,4

**TEM-1,2**

SHV-1

### Classe D

OXA-10 (PSE-2)

OXA-2

OXA-1,3,4,5,7,13,15,20...

## $\beta$ -lact<sup>ases</sup> spectre élargi

### Classe A

PER-1

VEB-1

MEN-1, CTI-1

TEM-4,21,24,42

SHV-2a,5,12

GES-1,2...

### Classe D

OXA-11,14,16,17<sup>+</sup>,19,28

OXA-15,32

OXA-18\*, OXA-31, 45...

## Carbapénémases

### Classe B

IMP-1,7,10

VIM-1,2,3

VIM-4,7

SPM-1...

La veille s'exerce sur les mécanismes émergents 'on surfe sur la vague'

# Résultats : $\beta$ -lactamases transférables

## Pénicillinases

### Classe A

**PSE-1** (CARB-2)

PSE-4 (CARB-1)

CARB-3,4

**TEM-1,2**

SHV-1

### Classe D

OXA-10 (PSE-2)

OXA-2

OXA-1,3,4,5,7,13,15,20...

## $\beta$ -lact<sup>ases</sup> spectre élargi

### Classe A

PER-1

VEB-1

MEN-1, CTI-1

TEM-4,21,24,42

SHV-2a,5,12

GES-1,2...

### Classe D

OXA-11,14,16,17<sup>+</sup>,19,28

OXA-15,32

OXA-18\*, OXA-31, 45...

## Carbapénémases

### Classe B

IMP-1,7,10

VIM-1,2,3

VIM-4,7

SPM-1...

Sur 230 souches étudiées : 3 OXA-10 et 18 OXA-19

Et le reste ?

# Principaux phénotypes de résistance

## Mécanisme

## Résistances

### *Imperméabilité*

Porine OprD<sup>-</sup>

Ipm<sup>I-R</sup>

### *Efflux*

MexAB-OprM<sup>++</sup>

Tic<sup>I-R</sup>, Atm<sup>I-R</sup> ; Cip<sup>S-I</sup>

MexXY<sup>++</sup>

Gm<sup>R</sup> ; Amk<sup>I-R</sup> ; Tob<sup>S-I</sup> ; Cip<sup>S-I</sup>

### *β-Lactamases*

Céphalosporinase AmpC<sup>+++</sup>

Tic, Pip/tazo, Caz, Cfs, Atm<sup>I-R</sup> ; Fep<sup>S-I-R</sup>

### *Mutations de cibles*

GyrA (B) ± ParC (E)

Cip<sup>I-R</sup>

Ipm (imipénème), Tic (ticarcilline), Atm (aztréonam), Cip (ciprofloxacine), Gm (gentamicine), Isp (isépamicine), Amk (amikacine), Tob (tobramycine), Fep (céfépime), Pip/tazo (tazocilline), Caz (ceftazidime), Cfs (cefsulodine).

# Mécanismes de la résistance naturelle de *P. aeruginosa*

- une  $\beta$ -lactamase AmpC “chromosomique ” inducible
- une enzyme modifiatrice des aminosides APH(3 ')-II
- une membrane externe très peu perméable
- 2 systèmes d'efflux actif : MexAB-OprM et MexXY-OprM

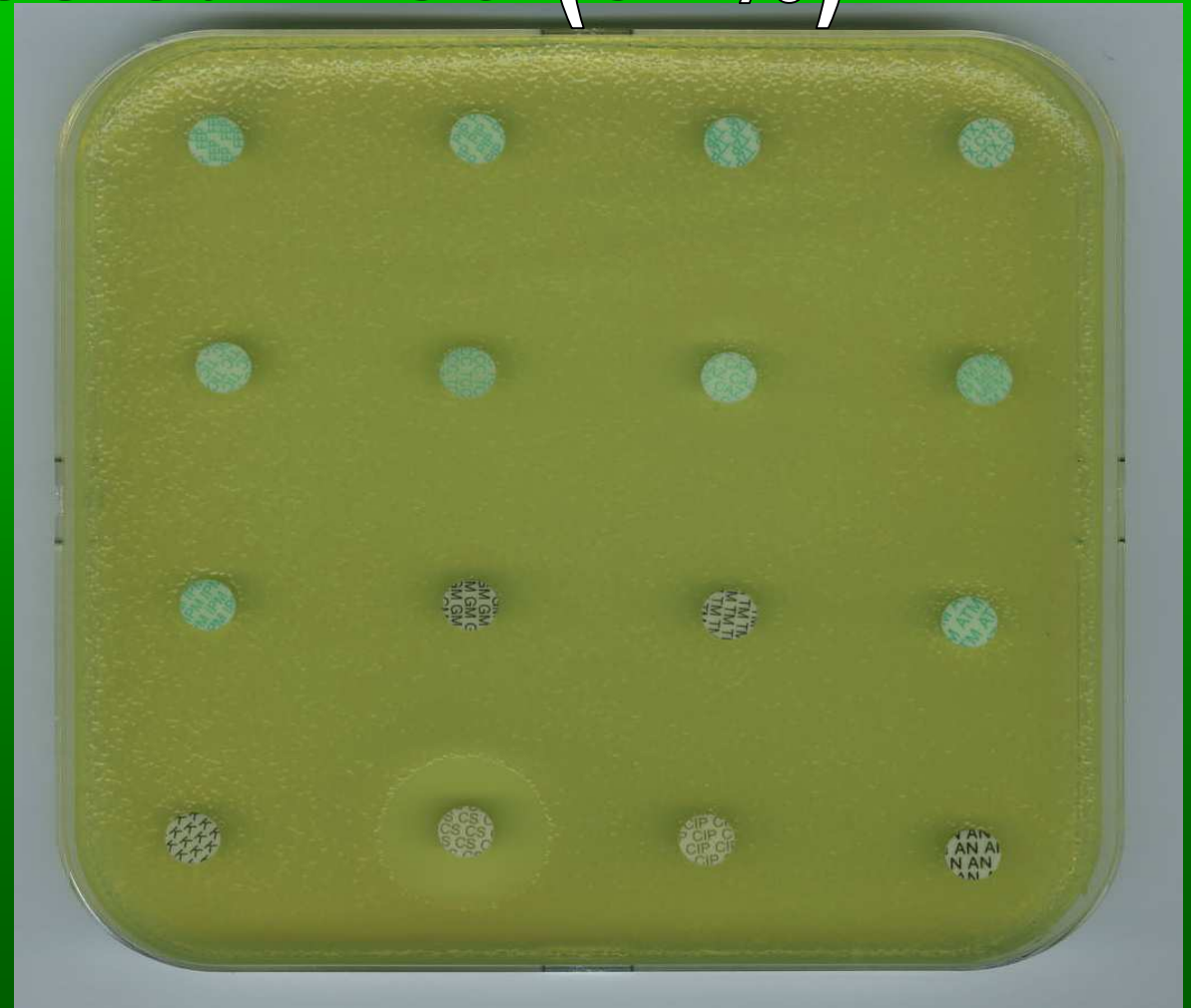
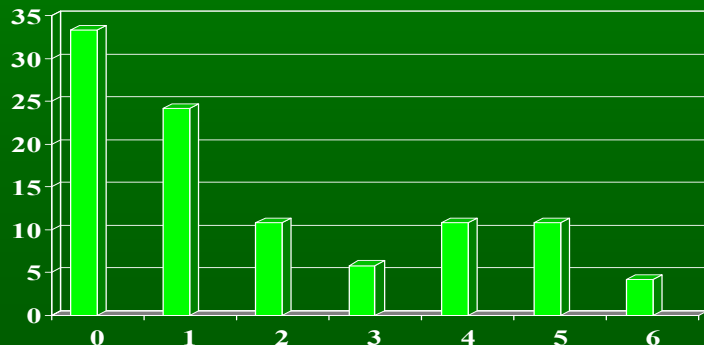


**SYNERGIE**

Conséquence de l'accumulation de mécanismes "simples"

209 souches sur 230 (91%)

- AmpC
- PSE-1
- MexXY-OprM
- > 1 enzymes AG
- *gyrA/parC*



# Un impact clinique ?

- 25 dossiers analysés (soit toto-R soit MultiR) + 25 témoins
  - 14 décès chez les cas
  - 2 décès chez les témoins non infectés
    - *Imputabilité du décès à l'infection ?*
    - *8 décès imputables*

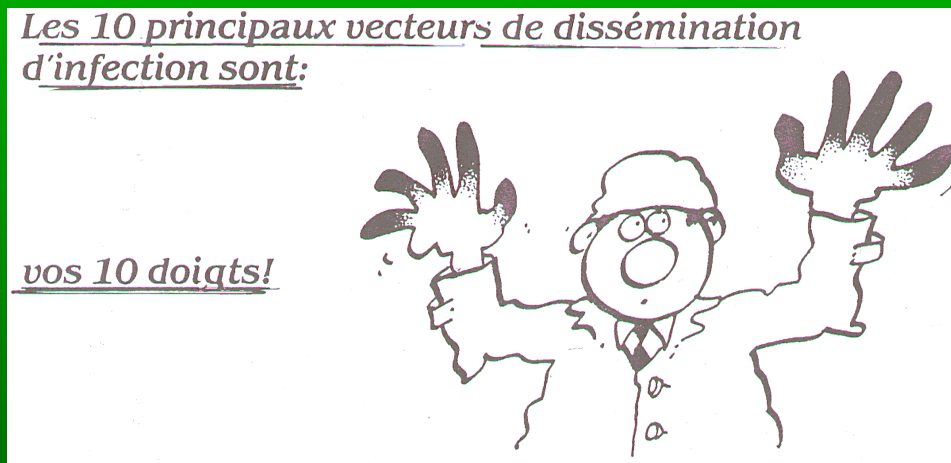
## Imputabilité des décès

Patients décédés	Site infectieux	souche toto résistante	Score de McCabe	Traitement Antibiotique (souche sauvage)	délais(J) avant traitement antibiotique	Imputabilité
1	plaie	OUI	0	OUI	0	NON
2	urinaire	NON	0	OUI	2	OUI*
3	urinaire	NON	1	OUI	0	OUI*
4	bactériémie	OUI	1	OUI	0	OUI*
5	pulmonaire	NON	2	OUI	2	OUI*
6	pulmonaire	OUI	2	NON	-	NON
7	bactériémie	NON	2	OUI	0	OUI*
8	coproculture	NON	2	NON	-	NON
9	plaie	NON	2	OUI	0	NON
10	coproculture	NON	2	OUI	0	NON
11	pancréatite	NON	1	OUI	0	OUI*
12	pulmonaire	NON	1	NON	-	OUI*
13	pulmonaire	OUI	1	NON	-	NON
14	pulmonaire	OUI	2	OUI	2	OUI*

\* Imputabilité partielle ou totale

## Au total

- Une veille bactériologique indispensable indépendante de la notion de mécanismes émergents
- Un rôle majeur de la transmission croisée



- Une nécessaire maîtrise de l'usage des antibiotiques

# Remerciements

- Pascal Cholley, thésard
- Christophe de Champs, Reims
- Alain Lozniewski, Nancy
- Catherine Neuwirth, Dijon
- Yves Piémont, Strasbourg
- Patrick Plésiat, Besançon
- Yves Rio, Metz

[www.cnr-pseudomonas.fr](http://www.cnr-pseudomonas.fr)

