



Epidémie à *Salmonella enterica* serovar Heidelberg OXA-48 isolée au Service de Microbiologie CHU Ben Badis Constantine (2014 -2018)

A.Lezzar*, O.Kaouèche*, S. Bouhraoua**, A.Achat*, Z. Nasri*, H.laouar *, C.Bentchouala*, H.Tali-Maamar** K. Benlabed*,

* Service de Microbiologie CHU Constantine

** Institut Pasteur d'Algérie

Introduction:

Le service de néonatalogie du CHU de Constantine a abrité depuis les années 80 plusieurs épidémies de gastro-entérites à salmonelles mineures de différents sérotypes ; *Salmonella* Wien (1980-1985), Kedougou(1993), Senftenberg (1994-2004), Ohio (1997-2000), Kentucky (2000-2004) et Infantis (2008-2014).(1)

Depuis septembre 2014, un autre sérotype en l'occurrence *Salmonella* Heidelberg a pris le relais jusqu'à ce jour, se manifestant par des gastro-entérites plus ou moins graves et parfois mortelles en cas de complications. Le sérotype Heidelberg constitue le deuxième et parfois le troisième sérotype de salmonella le plus répandu au Canada et aux Etats-unis. A cet effet, nous présentons, sur 5 ans, le bilan épidémiologique et le profil de résistance aux antibiotiques.

Matériel et Méthodes :

L'étude rétrospective s'est étalée du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2018 au niveau du service de néonatalogie du CHU de Constantine.

Nous avons colligé **808 souches** de *Salmonella* Heidelberg isolées des selles . Les prélèvements ont été cultivés sur milieu Hecktoen et enrichies au sélénite de sodium.

Les isolats ont été identifiés à l'aide de galeries classiques et par l' automate Walk Away et sérotypés par réaction d'agglutination selon la classification de Kauffmann - White.

L'antibiogramme a été réalisé par la méthode de diffusion d'antibiotiques sur gélose Mueller-Hinton. Les résultats sont interprétés selon les normes du CLSI.

Cinq isolats ont bénéficié à l'Institut Pasteur d'Algérie d'une étude électrophorétique en champ pulsé de l'ADN , et d'une recherche des gènes de résistance par PCR.

Résultats:

Au cours de notre étude, 2218 prélèvements de selles de nouveaux nés ont été adressés et traités au service de microbiologie dont 808 se sont révélés positifs à *Salmonella* Heidelberg soit un taux de positivité de **36,42%**.

On note une prédominance masculine avec un Sex-ratio de 1,13

Le phénotype **BLSE** a été détecté chez 757 souches avec un taux de **93,68%**.

Ce phénotype est associé à la résistance à la Gentamycine, Amikacine, à l'Acide Nalidixique ,au Sulfaméthoxazole-Triméthoprime avec préservation de la sensibilité au Chloramphenicol.

On note l'émergence d'un autre phénotype de résistance de *salmonella* Heidelberg sécrétrice de **carbapénémase de classe D de type OXA- 48** , la première souche remonte à la fin novembre 2017. Ces EPC sont au nombre de 34 sur l'ensemble des souches isolés soit **4,20% et 6.68%** durant l'année 2018.

Tableau I : Tests réalisés sur 2 souches carbapénémases type OXA-48

Test	Résultat
Identification	<i>Salmonella</i> Heidelberg
Test double disque (AMC)	-
Test double disque (AMC) sur MH + cloxacilline	-
Temocilline	< 6mm
Test de Hodge	+
Test EDTA	-
Transfert en J5 Azide	+
Groupe plasmide	Com 7
OXA-48	+
veb, ges, per	-
qnr A, B, S	-

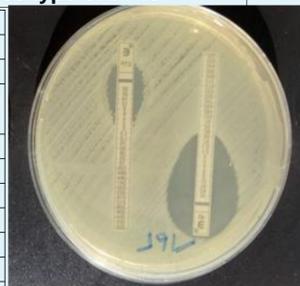


Figure 01: CMI ertapénème > 2 µg/ml

Ces tests ont été réalisés avec confirmation de la Carbapénémase par la biologie moléculaire (IPA)

- 1-Ladder 100pb
- 2-*Salmonella* Heidelberg S02/18 (OXA-48)
- 3-*Salmonella* Heidelberg S55/18 (OXA-48)
- 4-*Salmonella* Heidelberg S57/18 (BLSE +)
- 5-*Salmonella* Heidelberg S58/18 (BLSE -)
- 6-*Salmonella* Heidelberg S172/12 (BLSE -)
- 7-Ladder 100pb

On remarque le même pulsotype pour les 05 souches étudiées (épidémie).

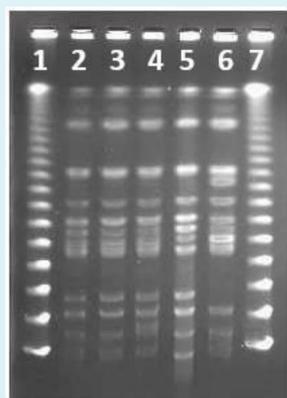


Figure 02: Résultats de la PFGE: - sur 05 souches -

Tableau II : Phénotypes de résistance

Phénotypes /β-lactamine	sensible n=14 souches	Pénicilline de bas niveau n=3 souches	BLSE n=757 souches	Carbapénémase n=34 souches
AMOXICILLINE	S	R	R	R
AMOXICILLINE+ AC CLAVULANIQUE	S	S	I	R
TICARCILLINE	S	R	R	R
CEFAZOLINE	S	S	R	R
CEFOXITINE	S	S	S	R
CEFOTAXIME	S	S	R	R
CEFTAZIDIME	S	S	R	S
CEFEPIME	S	S	R	S
AZTREONAM	S	S	R	S
ERTAPENEM	S	S	S	(R)
IMIPENEM	S	S	S	(I)
GENTAMYCINE	S	S	R	R
AMIKACINE	S	S	R	R
ACIDE NALIDIXIQUE	R	R	R	R
CIPROFLOXACINE	I	I	I	I
SULFAMETHOXAZOLE+ TRIMETOPRIM	S	S	R	S
CHLORAMPHENICOL	S	S	S	S

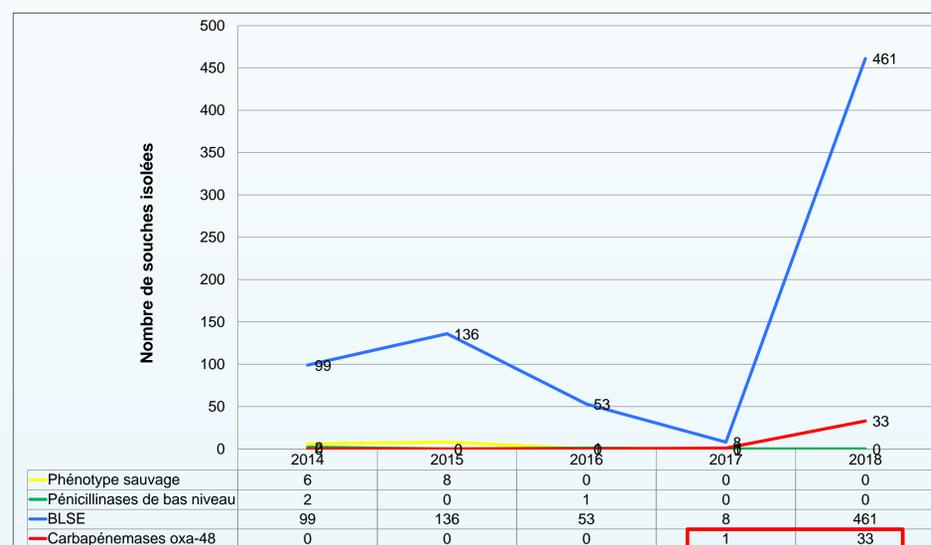


Figure 02: Evolution des phénotypes de résistance selon les années

Discussion:

Nous rapportons l'isolement de la première salmonelle sécrétrice de carbapénémase en Algérie et pour la première fois au monde, d'une souche de *S.Heidelberg* sécrétrice d'une **carbapénémase type OXA-48**.

Au début de l'épidémie, cette bactérie était sauvage avec évolution vers le phénotype BLSE en moins d'une semaine après le 1^{er} isolement, en septembre 2014. Ce phénotype est majoritaire avec 93,68 % des souches isolées.

La souche sécrétrice de la carbapénémase a été isolée en novembre 2017 et elle continue à sévir.

La première carbapénémase, détectée aux USA en 2003 chez une salmonelle mineure (*S.Cubana*), est une KPC(2). D'autres ont été signalées à travers le monde comme VIM chez *S. Kentucky* au Maroc en 2010(2), NDM chez une *S.Senftenberg* aux USA en 2012 (2), NDM1 chez une *S.Stanley* en Chine en 2013 (3) et KPC2 chez une *S.Schwarzengrund* en Argentine en 2013(4).

Les Carbapénémases de type OXA-48 ont été détectées que chez une *S.Kentucky* en Egypte en 2010(2), au Maroc en 2011(5) et en Lybie en 2014 (6).

Conclusion:

Depuis plus d'un demi de siècle, le service de néonatalogie du CHU de Constantine constitue une couveuse des salmonelles non typhiques agents de gastro-entérites chez des nourrissons vulnérables dont l'évolution est parfois imprévisible et même mortelle. Cette épidémie à *Salmonella* Heidelberg multi-résistante, évoluant vers une bactérie hautement résistante (BHR) sécrétrice de **carbapénémase de classe D de type OXA-48** constitue une première à l'échelle mondiale et contre laquelle les alternatives thérapeutiques sont quasi nulles.

Ce problème majeur de santé publique nous impose une intervention urgente et multidisciplinaire entre clinicien, microbiologiste et hygiéniste afin d'éradiquer ces épidémies cycliques et d'éviter **la diffusion de ces bactéries hautement résistantes émergentes**.

References :

- 1- C.Bentchouala thèse de Doctorat en Sciences Médicales : les mécanismes de résistance aux antibiotiques des salmonelles mineures 2009.
- 2- Neil Woodford, David W. Wareham, Beatriz Guerra and Christopher Teale, Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and non-Enterobacteriaceae from animals and the environment: an emerging public health risk of our own making? J Antimicrob Chemother 2014; 69: 287-291 doi:10.1093/jac/dkt392
- 3- Jinwei Huang, Minghua Wang, Hui Ding, Meiping Ye, Fupin Hu, Qinglan Guo, Xiaogang Xu, and Minggui Wang New Delhi Metallo-β-Lactamase-1in Carbapenem Resistant *Salmonella* Strain, China Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 19, No. 12, December 2013 DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1912.130051>
- 4- Emergence of KPC-2-Producing *Salmonella enterica* Serotype Schwarzengrund in Argentina M. A. Jure, M. Dupriot, H. E. Musa, C. López, Marta C. deCastillo, F. X. Weill, G. Arlet and D. Decré Antimicrob. Agents Chemother. 2014, 58(10):6335. DOI:10.1128/AAC.03322-14.
- 5- Highly drug-resistant *Salmonella enterica* serotype Kentucky ST198-X1: a microbiological study Simon Le Hello, Dorothee Harrois, Brahim Bouchrif, Lucile Sontag, Dalèle Elhani, Véronique Guilbert, Khalid Zerouali, François-Xavier Weill Lancet Infect Dis 2013;13: 672-79 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70124-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70124-5)
- 6- OXA-48 Carbapenemase-Producing *Salmonella enterica* Serovar Kentucky Isolate of Sequence Type 198 in a Patient Transferred from Libya to Switzerland, Salome N. Seiffert, Vincent Perreten, Sönke Johannes, Sara Droz, Thomas Bodmer, Andrea Endimiania, Antimicrobial Agents and Chemotherapy p. 2446-2449 April 2014 Volume 58 Number 4 doi:10.1128/AAC.02417-13.