



Entérobactéries - BLSE : Prise en charge

Rémy Gauzit
Unité de réanimation Ste Marthe
Hôtel Dieu - Paris V
GTA - Com AMM - Afssaps

Et dire que tout commence par un bouchon de champagne...



Commission spécialisée Sécurité des patients :
infections nosocomiales et autres événements indésirables
liés aux soins et aux pratiques

Février 2010

RAPPORT

Recommandations
relatives aux mesures à mettre en œuvre
pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE
et lutter contre leur dissémination

Propositions rédigées dans l'optique de définir
un programme national de prévention

Recommandations centrées sur *E. coli* CTX-M

Objectifs

« Que faire pour tenter de retarder le remplacement progressif des *E. coli* ampi-R par les *E.coli* BLSE CTX-M ? »

Quel est le problème ?

- *E. coli* : bactérie la + fréquente dans infect communautaires (IU++)
≈ 10⁸/g de selles



- Depuis début 2000 : émergence de nouvelles BLSE : les CTX-M



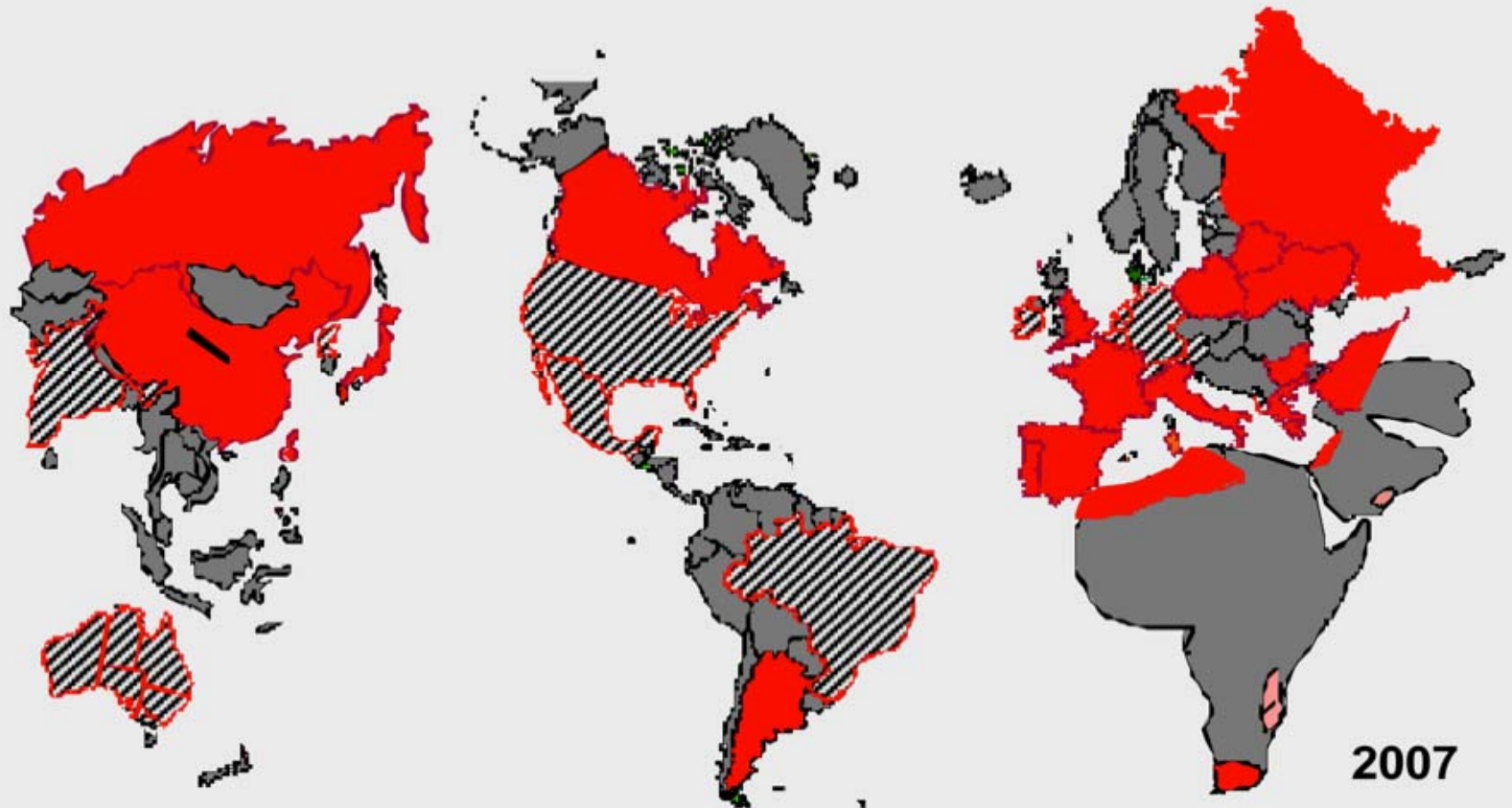
- Espèce bactérienne la plus concernée : *E. coli*



- Maîtrise de leur diffusion compliquée (communautaire et non pas nosocomiale)
- Surveillance et prise en charge de ces infections = enjeux +++

- Infections urinaires : le plus souvent bénignes, parfois graves (pyélonéphrites prostatites)
- Infections digestives souvent graves : péritonites, mais aussi infections hépato-biliaires, intestinales (sigmoïdite), PAN...
- Méningites néonatales
- Diarrhées (*E. coli* toxinogène)

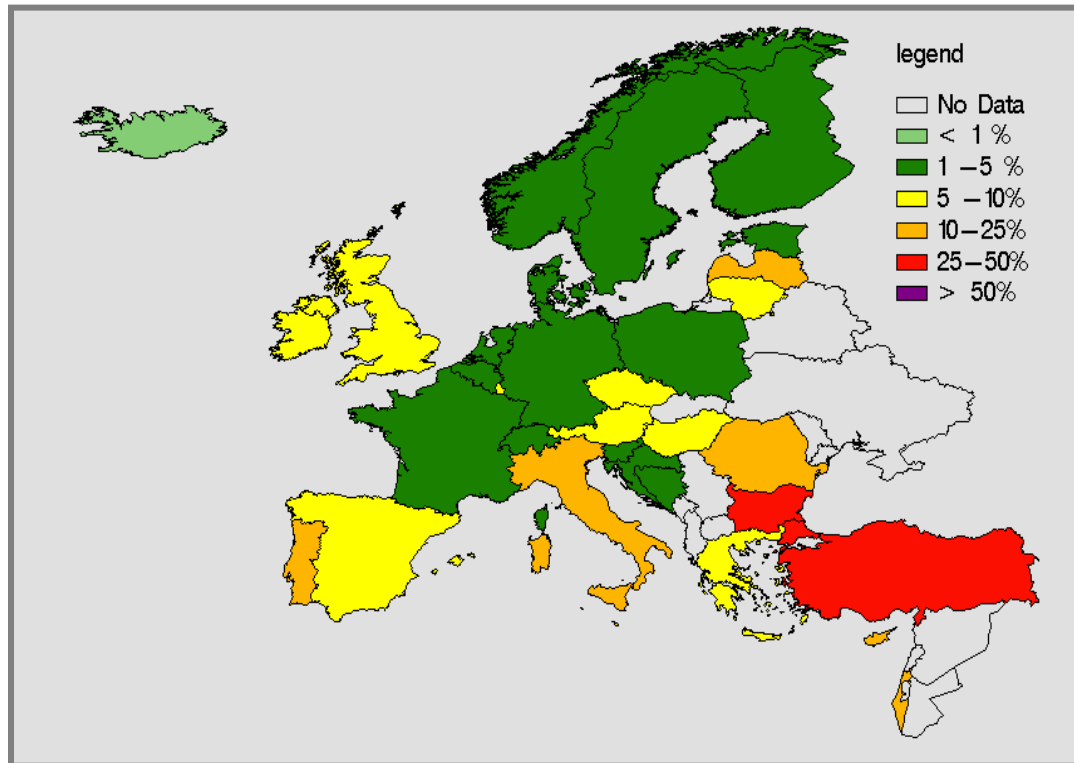
Dans le monde



■ Endémie **▨ Sporadique**

En Europe

E. coli C3G-R

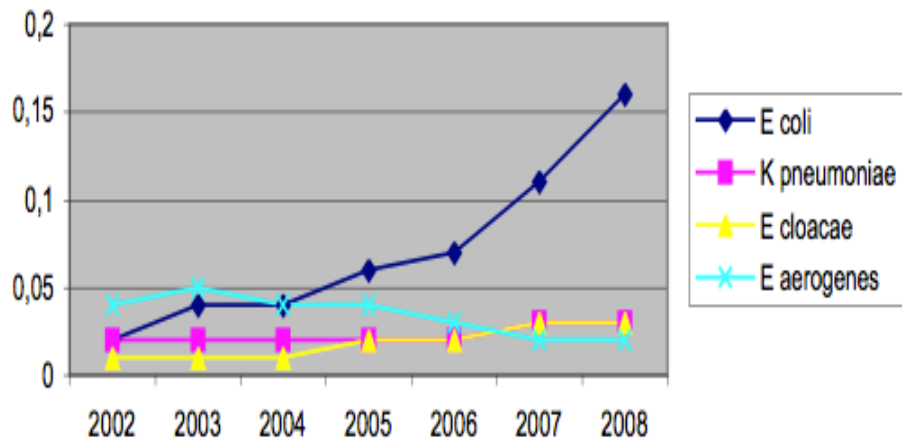


EARSS 2008

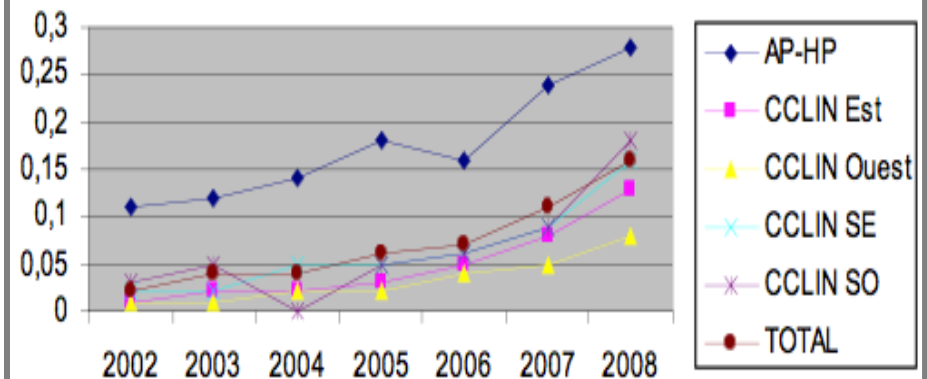
Mais également : Magheb, Inde

En France : données des réseaux de surveillance

Evolution des incidences/1 000 JH des EBLSE par espèce de 2002 à 2008.



Evolution des incidences/1 000 JH de E. coli BLSE de 2002 à 2008 (Raisin). Stratification par inter-région



Distribution de *E.coli* BLSE selon les prélèvements (AP HP 2007)

	N	%
Tous prélèvements	379	100 %
dont : Hémocultures	16	4.2
Séreuses, pus profond	17	4.5
Prélèvements respi protégés	7	1.8
Prélèvements respi non protégés	10	2.6
Dispositifs inta-vasculaires⁵	5	1.3
Urines	278	73.5
Autres	46	12.1

Les recommandations

- **Information, formation**

Monde médical :

- existence d'une diffusion épidémique
- risque impasse thérapeutique

Microbiologistes :

- identification suspectée si résistance aux C3G
- méthode de détection BLSE (milieu enrichi enC3G)
- résultat de la recherche sur un CR envoyé par le labo
- participation aux enquêtes de surveillance

Population : existence d'un péril sanitaire

- existence d'un nouveau péril fécal (hygiène de base)
- usage excessif des ATB

Les recommandations

- **Mise en place réseau de surveillance national**

- **Hygiène**

**Points critiques : hygiène des mains et gestion excréta
- précautions complémentaires «contact»/chez les
patients infectés ou colonisés en établissements de
santé et EHPAD)**

Périsl fécal : le retour

Fiche technique n° 7



Gestion des excréta dans les établissements de santé et médico-sociaux

Les selles sont un réservoir majeur de bactéries commensales du tube digestif (exemple : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, entérocoques...) Ces bactéries peuvent être porteuses de mécanismes de résistance aux antibiotiques.

Les urines peuvent également contenir des micro-organismes d'origine digestive. Le respect strict de mesures d'hygiène de base est indispensable pour éviter la transmission de ces micro-organismes de patient à patient.

Elimination des excréta :

Les recommandations

- **Mise en place réseau de surveillance national**

- **Hygiène**

Points critiques : hygiène des mains et gestion excréta
- précautions complémentaires «contact»/chez les patients infectés ou colonisés en établissements de santé et EHPAD)

- **domicile, collectivités (écoles +++)** : campagne hygiène des mains et hygiène générale (toilette, alimentation)

Etablissements de santé : recherche colonisation chez les sujets contact

Ne pas tenter d'éradiquer un portage → pas de décolonisation

Les recommandations

- **Recherche**
 - **Mise en place d'études destinées à améliorer les connaissances des FR de colonisation à *E. coli* BLSE**

Quand suspecter une EBLSE ?

- **Infection nosocomiale**
 - écologie locale
 - infection tardives
 - ATB antérieures
 - colonisation connue
- **Infection « communautaire »**
 - hospitalisation dans les 3 mois
 - exposition récente FQ, β -lactamine
 - vie en institution médicalisée
 - co-morbidités (diabète +++)
 - infection urinaire récidivante

**Pas facile : si EBLSE
ATB initiale adaptée que dans
30 à 50 % des cas**

**Pas facile
du tout : FR peu
discriminatifs**

*Schwaber AAC 2006, Tumbarello AAC 2007
Moore J Hosp Infect 2008, Ben-Ami CID 2009*

Les recommandations

- **Recherche**

- Mise en place d'études destinées à améliorer les connaissances des FR de colonisation à *E. coli* BLSE
- **Evaluer la pression de sélection des différents schémas ATB dans les infections courantes**
- **Prise en compte nécessaire des aspects vétérinaires et environnementaux (manque de données +++)**
- **Etude du rôle des effluents (hôpitaux +++)** dans la diffusion épidémique

Considérations thérapeutiques

- **Bon usage et moindre usage des ATB**
 - définir et rassembler les situation ou une non prescription ATB est recommandée (sphère respi et U)
 - si ATB indiquée : préciser spectre optimal et sa durée
- **Recommandations actuelles**
 - IU (2008) : maintien en l'état (carbapénèmes en sont exclus)
 - révisions reco IIA et infect néonatales à faire +++

Carbapénèmes : traitement de référence

- **MAIS « fausse bonne solution » avec risque de dérive +++ , délétère en terme de pression de sélection**
- **Pb des infect. sévères vs infect. « moins » sévères (IU basses +++)**
- **Les réserver aux infections sévères**
- **Traitement des infections ambulatoires : pb pratiques +++**

Considérations thérapeutiques

- **Bon usage et moindre usage des ATB**
 - définir et rassembler les situation ou une non prescription ATB est recommandée (enbè, m, p, et IU)

La question qui fache !!!

- **En probabiliste : faut-il utiliser des antibiotiques actifs sur les BLSE dans les infections graves urinaires et digestives ?**
- **Cas classique du choc septique dans les péritonites ou pyélonéphrites communautaires**

Opinion « toute » personnelle : oui

sévères (IU basses +++)

- les réserver aux infections sévères

- traitement des infections ambulatoires : pb pratiques +++

Comparative Review of the Carbapenems

George G. Zhanel,^{1,2,3} Ryan Wiebe,¹ Leanne Dilay,¹ Kristjan Thomson,¹ Ethan Rubinstein,^{1,2} Daryl J. Hoban,^{1,3} Ayman M. Noreddin⁴ and James A. Karlowsky^{1,3}



2007; 67 : 1027

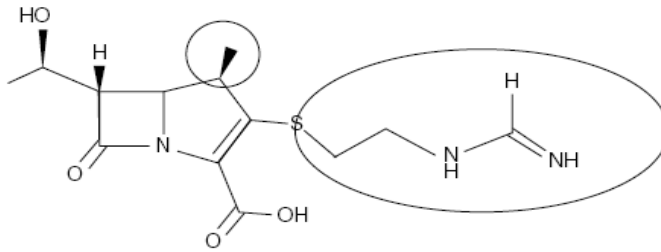
Table III. *In vitro* activity of carbapenems against Gram-negative aerobic bacteria^[13,20,22,32,34,37,39,41-46]

Bacteria	Imipenem		Meropenem		Ertapenem		Doripenem	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Acinetobacter</i> spp.	0.25	0.25	0.25	1	4	>8	0.25	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1	≤0.015	0.03	≤0.015	≤0.015	0.03	0.03
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	2	0.03	0.06	≤0.015	0.06	0.06	0.12
<i>E. cloacae</i>	0.5	2	0.03	0.06	≤0.015	0.06	0.03	0.06
<i>Escherichia coli</i>	≤0.5	≤0.5	0.016	0.03	≤0.06	≤0.06	0.03	0.03
<i>E. coli</i> (ESBL)	≤0.5	≤0.5	0.03	0.06	≤0.06	0.25	0.03	0.06
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	4	0.063	0.25	0.06	0.12	0.12	0.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.25	1	0.03	0.03	≤0.06	≤0.06	0.03	0.06
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL)	0.5	1	0.03	0.12	≤0.06	0.5	0.06	0.12
<i>K. oxytoca</i>	0.25	0.5	0.03	0.03	≤0.015	≤0.015	0.03	0.06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.06	0.12	≤0.008	≤0.008	0.008	0.008	0.016	0.03
<i>Morganella morganii</i>	4	4	0.06	0.12	≤0.015	0.03	0.25	0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	NA	0.016	NA	NA	0.008	0.03	NA	NA
<i>Proteus mirabilis</i>	1	2	0.06	0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	0.25
<i>P. vulgaris</i>	2	4	0.125	0.12	0.16	0.25	0.25	0.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	>8	0.5	16	>8	>8	0.5	8
<i>Salmonella</i> spp.	≤0.5	≤0.5	0.03	0.03	≤0.06	≤0.06	0.06	0.06
<i>Serratia marcescens</i>	1	2	0.06	0.06	0.03	0.12	0.12	0.25
<i>Shigella</i> spp.	≤0.5	≤0.5	0.03	0.03	≤0.06	≤0.06	0.03	0.06
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	>8	>8	>16	>16	>8	>8	>16	>16

ESBL = extended-spectrum β-lactamase; MIC₅₀ = minimum inhibitory concentration (mg/L) of 50% of isolates; MIC₉₀ = minimum inhibitory concentration of 90% of isolates; NA = information not available.

- CMI imip > méropénème ≈ doripénème
- Activité sur EBLSE :
Imip = méro = dori ≈ 100 % > ertapénème ≈ 87 %

1985
Imipénème



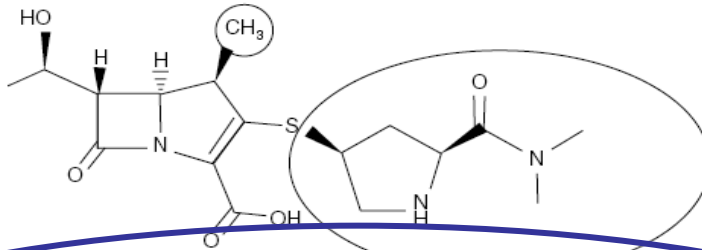
Absence d'activité sur BGN non fermentants

- *P. aeruginosa*
- *B. cepacia*
- *Acinetobacter spp*

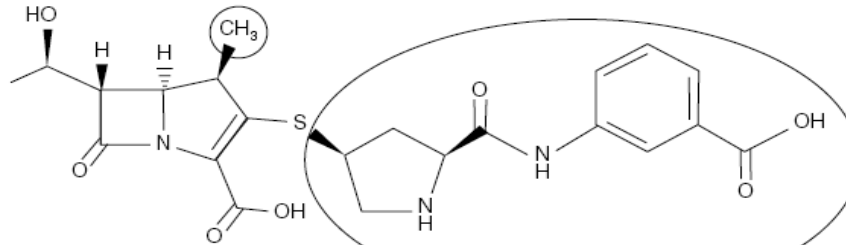
Inactif sur certains CTX-M

Inactif sur entérocoques

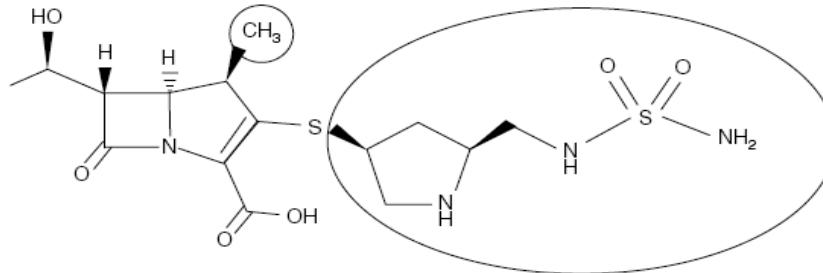
1995
Méropénème



2002
Ertapénème



2008
Doripénème



Ertapénème

- CMI + élevées
- Moins actif sur *K. pneumoniae*
- Pk/Pd moins performant
 - pendant 30 % T : C sérique < 1 mg/l
 - posologie de 1 g/j : suffisante ?
1 g → risque +++ si CMI = 0,25 -0,5 mg/l
 - ↘ intervalle entre 2 injections ?
- Doute sur effet inoculum

*Livermore AAC 2001, Boselli ICM 2006
Chen AAC 2006, Burkhardt JAC 2007, Brink 2009*

Ertapénème

Emergence de résistances

- **Le + souvent par perte de porine**
- **Impact clinique ?**
Diminution de la virulence ?
- **Apparition possible en cours de traitement**
- **La quasi totalité des souches restent imipénème-S**
Quelques souches : résistance croisée avec le méropénème
- **Intérêt d'une augmentation de la posologie ?**

Paterson JAC 2003, Jacoby AAC 2004

Elliott CID 2006, Lartigue MF Emerg Inf Dis 2007

Leavitt J Clin Microbiol 2009, Asheroft Int J Antimicrob Agents 2009

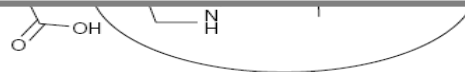
Ertapénème

1985



L'utilisation de l'ertapénème risque-t-elle d'augmenter la résistance de *P. aeruginosa* aux autres carbapénèmes ?

M



2002

Ertapénème



Calculation and published data suggest that the free ertapenem level will only rather briefly exceed the MICs for most *P. aeruginosa* strains (2–32 mg/L, with an MIC₅₀ of 4–8 mg/L).^{21,22}

17

Livermore CID 05

Ertapénème

**Pas de réponse formelle
Data insuffisants**



**Seule « l'histoire » donnera la réponse
Poursuite de la surveillance**

Calculation and published data suggest that the free ertapenem level will only rather briefly exceed the MICs for most *P. aeruginosa* strains (2–32 mg/L, with an MIC₅₀ of 4–8 mg/L).^{21,22}

Alternatives

ATB actifs (*in vitro*) sur les EBLSE

- Céphamycines : céfoxitine, céfotétan
- Inhibiteurs de β -lactamase : clavulanate, tazobactam, sulbactam
- Tigécycline
- Fosfomycine
- Furanes
- Colimycine (à réserver aux bactéries toto-R)

Multi-résistances fréquentes

- cotrimoxazole 70 %
- FQ 70 %
- aminosides 30 à 40 %

Attention activité pas toujours étudiée
sur souchiers récents

Pauvreté des données cliniques

	Type of study	Organisms	Infection	Antimicrobial therapy	Conclusions	Limitations
Burgess et al ⁵⁶	Retrospective	<i>E coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp	Various	Carbapenems, piperacillin-tazobactam, fluoroquinolones	Limited	Small number of patients; multiple assessments per patient; investigators not blinded
Endimiani et al ⁵⁷	Retrospective	<i>K pneumoniae</i>	Bacteraemia	Imipenem, ciprofloxacin	Good response with imipenem; poor response with ciprofloxacin	Small number of patients; potential for biases
Ho et al ⁵⁸	Case-control	<i>E coli</i>	Bacteraemia	Different empirical regimens	Higher crude mortality among ESBLs; poor response with ceftazidime	Specific data were not reported on treatment and outcome of patient subgroups
Kim et al ⁵⁹	Retrospective	<i>K pneumoniae</i>	Bacteraemia	Carbapenems, ciprofloxacin, aminoglycosides	Good outcome with carbapenems; limited numbers for ciprofloxacin and aminoglycosides	Small number of patients
Kim et al ⁶⁰	Observational	<i>E coli</i> , <i>K pneumoniae</i>	Bacteraemia	Empirical regimens with cephalosporins and aminoglycosides	Poor outcome with cephalosporins and aminoglycosides	Small number of patients; investigators not blinded
Kang et al ⁶¹	Observational	<i>E coli</i> , <i>K pneumoniae</i>	Bacteraemia	Various regimens (empirical and definitive)	Poor outcome with empirical cephalosporins; good outcome with ciprofloxacin and carbapenems	Observational study with conflicting results
Paterson et al ^{62,63}	Observational, multicentre	<i>K pneumoniae</i>	Bacteraemia	Various	Good outcome with carbapenems compared with non-carbapenem regimens	Small number of patients; effect of empirical therapy not reported
Zanetti et al ⁶⁴	Randomised controlled trial	Various	Nosocomial pneumonia	Imipenem vs cefepime	Superior outcome with imipenem	Small number of patients
Lee et al ⁶⁵	Retrospective	<i>K pneumoniae</i>	Various	Carbapenems, flomoxef	Flomoxef as effective as carbapenems	Small number of patients
Bin et al ⁶⁶	Observational	CTX-M-producing <i>E coli</i>	Bacteraemia	Imipenem, ceftazidime, cefoperazone-sulbactam	Outcomes were similar in the three groups	Small number of patients; observational study

Table 3: Clinical studies of antimicrobial therapies and outcomes of infections caused by ESBL-producing bacteria

- Petites cohortes, données svt rétrospectives ou sous groupes isolés d'études randomisées
- Résultats parfois divergents

Pauvreté des données cliniques

	Type of study	Organisms	Infection	Antimicrobial therapy	Conclusions	Limitations
Burgess et al ⁶⁶	Retrospective	<i>E coli</i> , <i>Klebsiella spp</i>	Various	Carbapenems, piperacillin-tazobactam, fluoroquinolones	Limited	Small number of patients; multiple assessments per patient; investigators not blinded
Endimiani et al ⁶⁷						
Ho et al						
Kim et al						
Kim et al						
Kang et al ⁶¹						
Patersson et al ^{62,63}	multicentre				with non-carbapenem regimens	empirical therapy not reported
Zanetti et al ⁶⁴	Randomised controlled trial	Various	Nosocomial pneumonia	Imipenem vs cefepime	Superior outcome with imipenem	Small number of patients
Lee et al ⁶⁵	Retrospective	<i>K pneumoniae</i>	Various	Carbapenems, flomoxef	Flomoxef as effective as carbapenems	Small number of patients
Bin et al ⁶⁶	Observational	CTX-M-producing <i>E coli</i>	Bacteraemia	Imipenem, ceftazidime, cefoperazone-sulbactam	Outcomes were similar in the three groups	Small number of patients; observational study

Nécessité d'évaluer de nouveaux schémas de traitement

- céphamycines
- monobactam
- C3G + inhibiteur de bêtalactamases....

Table 3: Clinical studies of antimicrobial therapies and outcomes of infections caused by ESBL-producing bacteria

- Petites cohortes, données svr rétrospectives ou sous groupes isolés d'études randomisées
- Résultats parfois divergents

Au total

- Absence de nouveauté dans un avenir proche
- Se rappeler que la résistance est l'effet indésirable le plus fréquent des ATB ...et dans ce domaine, avoir une « confiance » absolue dans les bactéries

