

Bactéries multi-résistantes : BLSE et carbapénémases

Conduite à tenir, traitement

Pr Ch Rabaud
Toulouse, le 9 Juin 2011

CONFLITS D'INTERÊTS (5 ANS)

Board :  GILEAD  JANSSEN-CILAG  tibotec  Bristol-Myers Squibb  sanofi pasteur  MSD

Subvention d'études :

 **Abbott**
A Promise for Life

 GILEAD

 MSD

EPU/ Colloque : Boehringer

 GILEAD

 gsk
GlaxoSmithKline

 MSD

 sanofi aventis

 ViiV
Healthcare

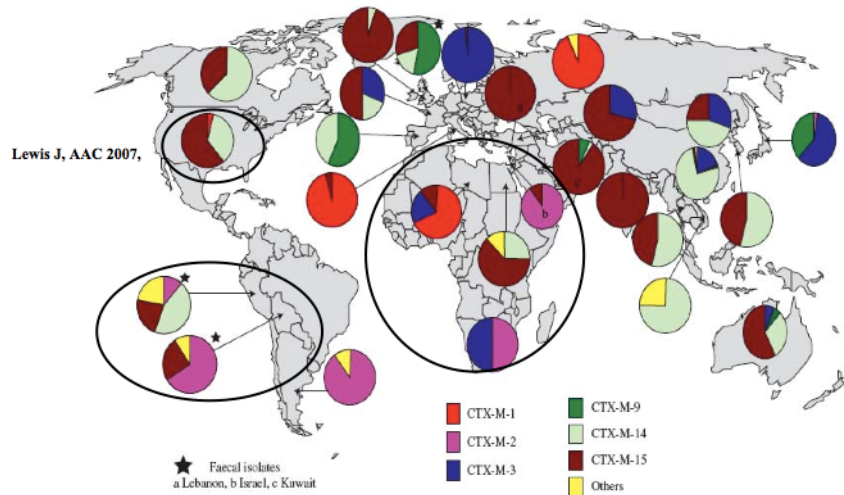


Figure 1. Global distribution of CTX-M genotypes.^{13,15,16,62-64}

Hawkey *et al.* JAC Suppl. 2009

E BLSE

FAIT LE LIT DES RESISTANCES A VENIR
 ET CONSTITUE DONC UNE ETAPE A NE PAS FRANCHIR
 DANS L'EVOLUTION
 VERS DES SITUATIONS D'IMPASSE THERAPEUTIQUE

Commission spécialisée Sécurité des patients :
infections nosocomiales et autres évènements 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

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)

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

Etablissements de santé : recherche colonisation chez les sujets contact

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

Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*

- ④ **11 hôpitaux de 5 régions d'Espagne :**
 - 90% de la bactériologie d'une population de 4 millions de sujets
- ④ **Étude prospective de février 2002 à mai 2003**
- ④ **Comparaison clinique cas/contrôle :**
 - cas = prélèvement ⊕ à *E. coli* BLSE communautaire (tous sites)

 - 2 contrôles par cas = 2 patients ambulatoires du même centre et de la même semaine de prélèvement

Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*

⦿ Facteurs de risques (analyse multi-variée) :

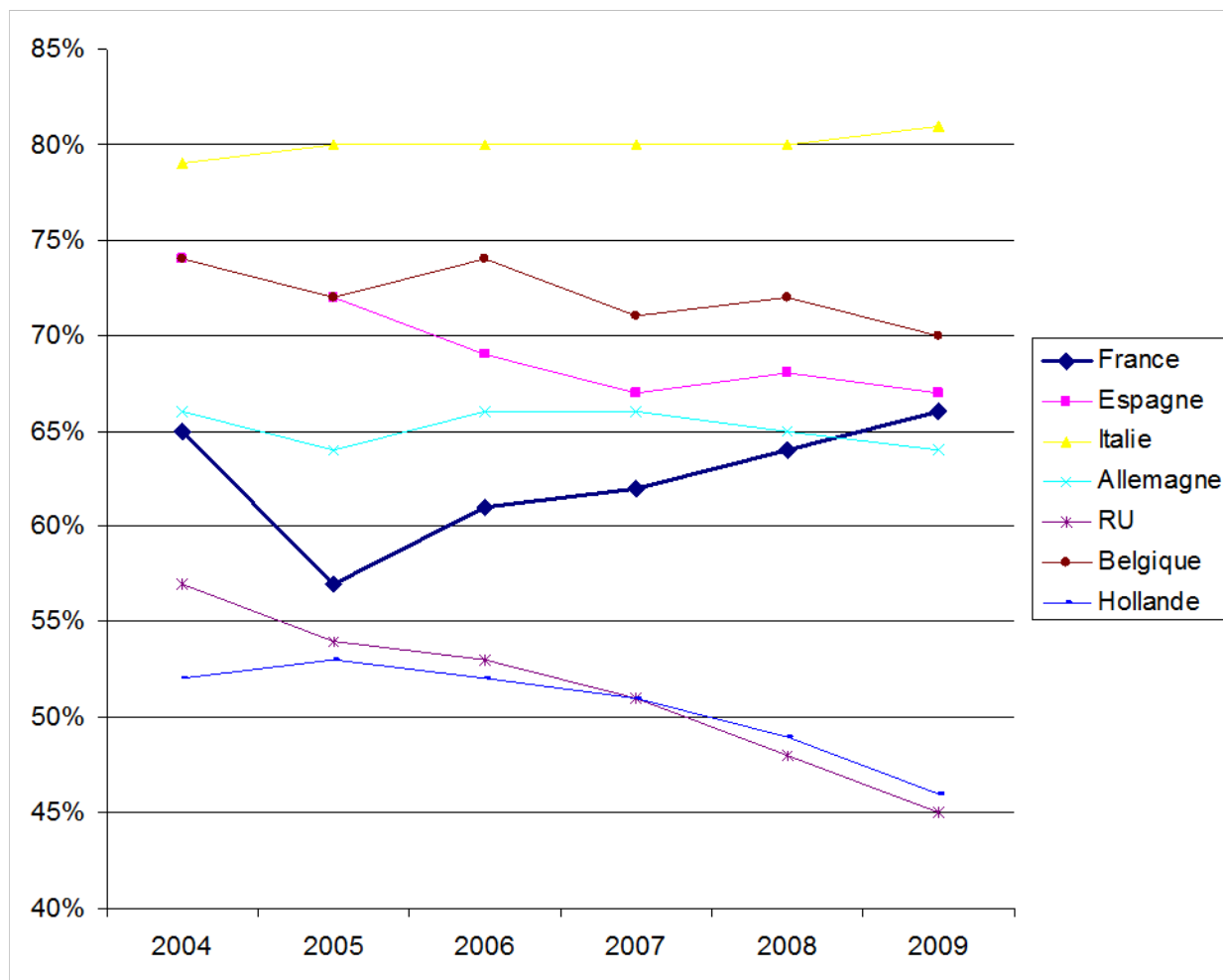
	OR	<i>p</i>
Antibiothérapie (dans les 3 mois) par :		
- amino-pénicilline	2.8 (1.2-6.1)	0.01
- C2G/C3G	3.2 (1.0-9.5)	0.03
- fluoro-quinolones	1.9 (1.0-4.1)	0.04

« Chaque gramme d'amoxicilline épargné importe ».

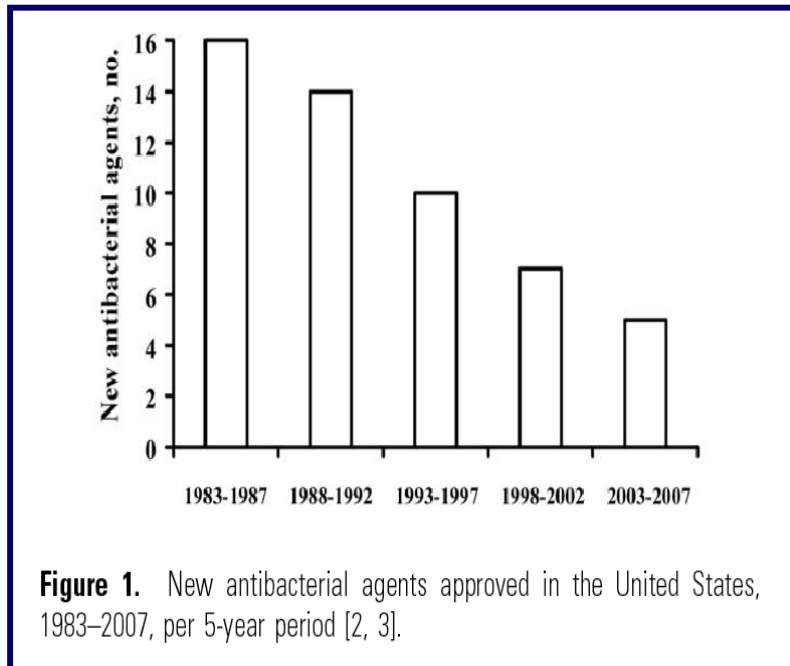
Vincent JARLIER

Angine : un taux de recours aux antibiotiques qui augmente en France

ANGINE : Évolution des prescriptions d'antibiotiques pour 100 diagnostics d'angine



Nouveaux antibiotiques



Recherche et développement

- Pas de blockbusters
- $\approx 6/506$ molécules en phase II et III sont des antibiotiques
- 67 oncologie
- 33 inflammation et douleur
- 34 maladies métaboliques
- Derniers antibiotiques en cours d'évaluation = anti CG+

(Boucher HW et al Clin Inf Dis 2009;48:1-12)

Le nombre de nouveaux antibiotiques diminue régulièrement

Du « bon usage » au « moindre usage » des antibiotiques

🕒 France 2010 :

- un tiers de prescriptions en ville pour infections présumées virales
- un tiers de prescriptions hospitalières inappropriées (indication, spectre, posologie, durée).

🕒 Identifier les **situations ne relevant pas d'une antibiothérapie** :

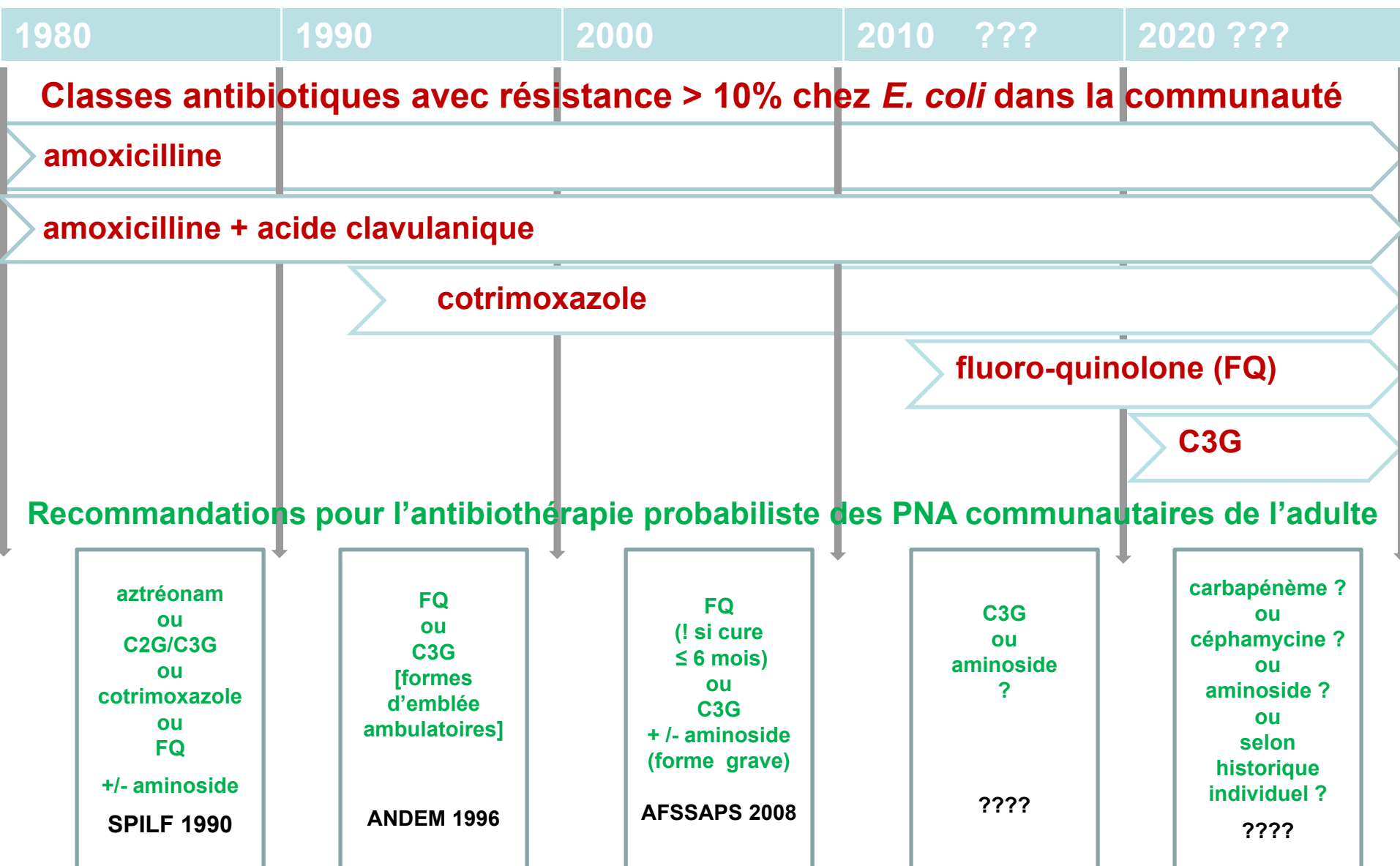
- cliniquement
- +/- avec des outils diagnostiques :
 - . Strepto-test®
 - . bandelettes urinaires
 - . Score de Hoen
 - . TDR grippe (ou PCR)
 - . PCT
 - ...

Pathologies (les plus fréquentes en pratique courante)	Situations où les antibiotiques NE SONT PAS RECOMMANDÉS AUJOURD'HUI
INFECTIONS RESPIRATOIRES	
Rhinopharyngites aiguës	Chez l'adulte et chez l'enfant, car ils n'accélèrent pas la guérison et ne préviennent pas la survenue de complications
Angines aiguës érythémateuses ou érythémato-pultacées	Si le test de diagnostic rapide (TDR) du streptocoque bêta-hémolytique du groupe A est négatif
Otitites moyennes aiguës	
Otite purulente (<i>otalgie, hypoacousie, fièvre, inflammation tympanique, épanchement rétro-tympanique extériorisé ou non</i>)	Chez l'enfant, après l'âge de 2 ans, sauf en cas de symptomatologie bruyante (fièvre élevée, otalgie intense)
Otite congestive (<i>congestion, reliefs normaux sans bombement, début rhinopharyngite</i>)	Chez l'enfant quel que soit son âge
Otite sérumuqueuse (<i>épanchement rétrotympanique, sans inflammation, ni otalgie, ni signes généraux</i>)	Chez l'enfant sauf en cas de persistance des symptômes au-delà de 3 mois
Sinusites maxillaires aiguës	<ul style="list-style-type: none"> - Chez l'adulte, en cas de symptômes rhinologiques diffus, bilatéraux, d'intensité modérée, dominés par une congestion avec rhinorrhée séreuse ou puriforme banale, survenant dans un contexte épidémique ; - Chez l'enfant, en dehors des formes sévères, des formes subaiguës (symptômes > 10 jours), sans tendance à l'amélioration
Bronchiolites	Chez l'enfant sans facteur de risques, antibiothérapie inutile en première intention
Bronchites aiguës	<ul style="list-style-type: none"> - Chez un enfant sans facteur de risques ; - Chez un adulte sain, sans pathologie respiratoire chronique ou sans comorbidité
Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) <i>Chez l'adulte, le diagnostic de BPCO repose sur des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) effectuées en dehors de tout épisode d'exacerbations chez des sujets à risque de BPCO (tabac) et/ou devant une symptomatologie chronique (toux, exacerbation, dyspnée) et/ou devant des épisodes de bronchite aiguë à répétition</i>	Devant une exacerbation chez un patient « BPCO », dont l'état en dehors de toute exacerbation est : <ul style="list-style-type: none"> - une absence de dyspnée ou un VEMS > 50 % aux EFR, - une dyspnée d'effort ou un VEMS < 50 % aux EFR, si l'expectoration n'est pas franchement purulente verdâtre
INFECTIONS URINAIRES	
Colonisation urinaire ou bactériurie asymptomatique <i>= situations de portage (présence de bactéries détectées à l'examen cyto bactériologique des urines sans que celles-ci ne génèrent de manifestations cliniques)</i>	Chez l'adulte, en dehors de la grossesse

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 +++

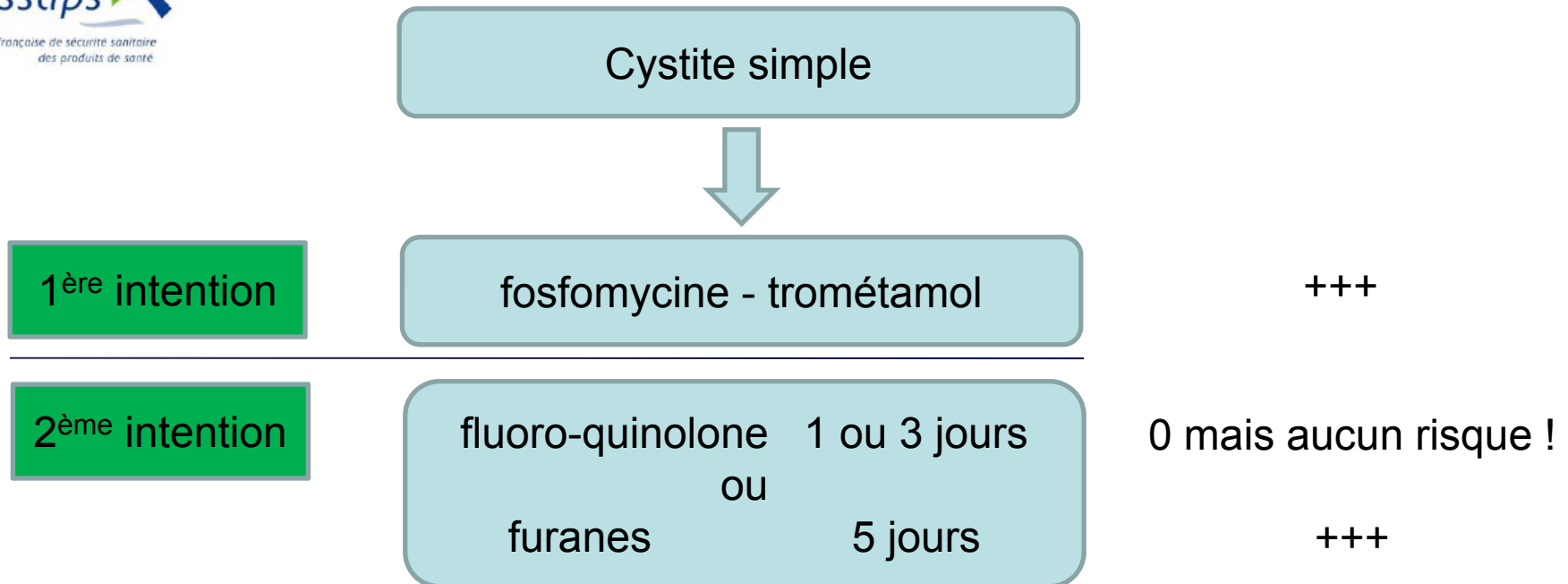
Evolution en France de l'antibiorésistance chez *E. coli* et des options pour l'antibiothérapie probabiliste des pyélonéphrites aiguës



Cystites simples : le référentiel 2008 est bien adapté au risque BLSE



Adaptation au risque
E. coli BLSE :



Cystites compliquées : le référentiel 2008 est bien adapté au risque BLSE



Adaptation au risque
E. coli BLSE :

Cystite
compliquée

ECBU
systématique

Traitement non urgent =
d'emblée adapté
spectre le plus étroit selon
l'antibiogramme

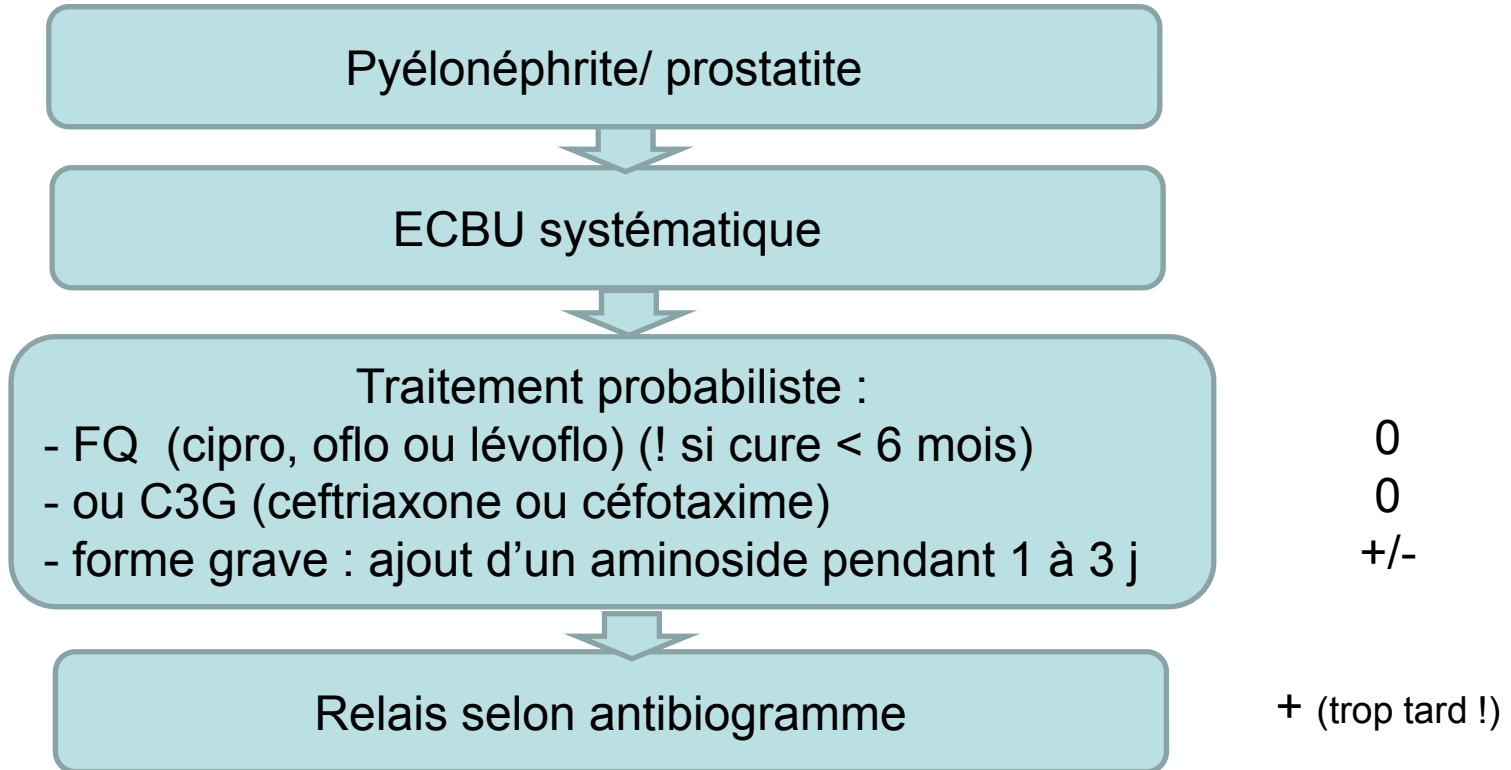
+++

Traitement urgent =
d'abord probabiliste
1^{ère} intention :
nitrofurantoïne
2^{ème} intention : céfixime
ou fluoro-quinolone

+++
0
0

Pyélonéphrite / prostatite : le référentiel 2008 est mal adapté au risque BLSE

Adaptation au risque
E. coli BLSE :



- Traitement curatif des infections documentées à *E. coli*
BLSE :

infection sévère

=

carbapénème

+/-

associé

(aminoside [ou autre] pour limiter le risque de résistance ?)

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 +++**

CIRCULAIRE N°DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 du 6 décembre 2010 relative à la mise en œuvre de mesure de contrôles des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)

Date d'application : immédiate

NOR : ETSP1031198C

Grille de classement :

Validée par le CNP le 3 décembre 2010 - Visa CNP 2010-254

Résumé : Contrôle des cas importés d'EPC.

Mots-clés : prévention, bactéries multi résistantes

Textes de référence : article 6111-17 du Code de la santé publique, circulaire interministérielle N°DGS/DHOS/DGAS2009/264 du 19 août 2009, circulaire DHOS/E2 - DGS/SD5C N° 21 du 22 janvier 2004, circulaire DHOS/E 2 - DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002

Textes abrogés : Aucun

6 – La prévention de l'émergence des EPC :

S'il est essentiel de contrôler les EPC importées, il est tout aussi essentiel de prévenir l'émergence de tels phénomènes sur le territoire français.

Dans cette optique, il est demandé aux établissements de santé de réunir leur instance chargée du bon usage des agents anti infectieux en vue d'inscrire les carbapénèmes dans la liste des antibiotiques à dispensation contrôlée avec réévaluation de la prescription après 48-72 heures et après 7 à 10 jours (cf. circulaire DHOS/E 2 - DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002)

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)**

Treatment of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* : a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies

Tigécycline

26 séries in vitro (4131 souches)		
% sensibilité selon Eucast (CMI ≤ 1 mg/l)		
<i>E. coli</i> BLSE	99.7%	(735/737)
<i>Klebsiella</i> BLSE	72.3%	(928/1284)
<i>Enterobacter</i> BLSE	77.6%	(38/49)

Fosfomycine

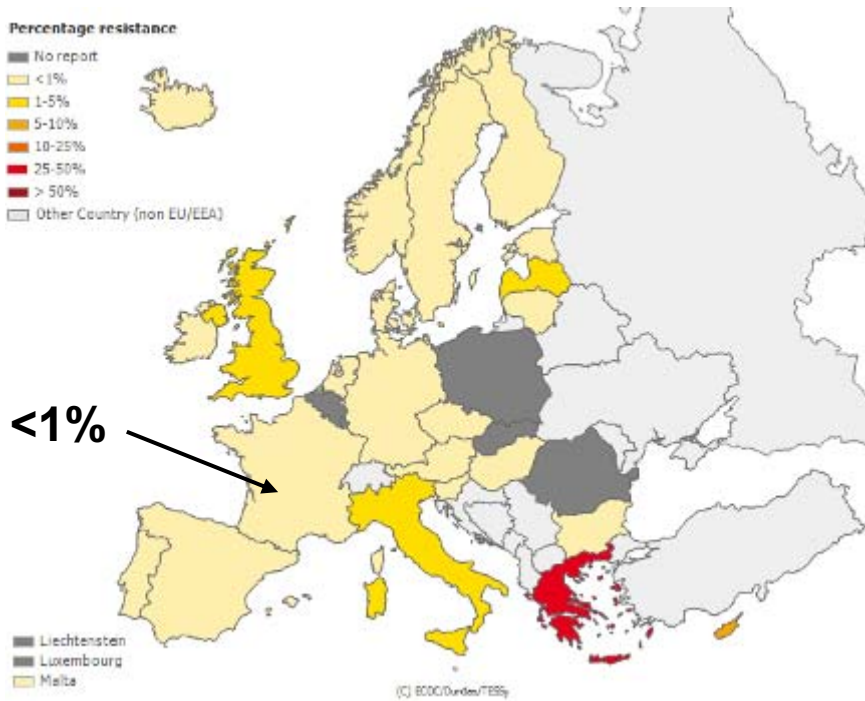
17 séries in vitro (5057 souches)		
% sensibilité (CMI ≤ 64 mg/l)		
<i>E. coli</i> BLSE	96.8%	(1604/1657)
<i>K. pneumoniae</i>	81.3%	(608/748)

1 : Kelesidis *et al* Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2008;62:895-904 [Athènes/Boston]

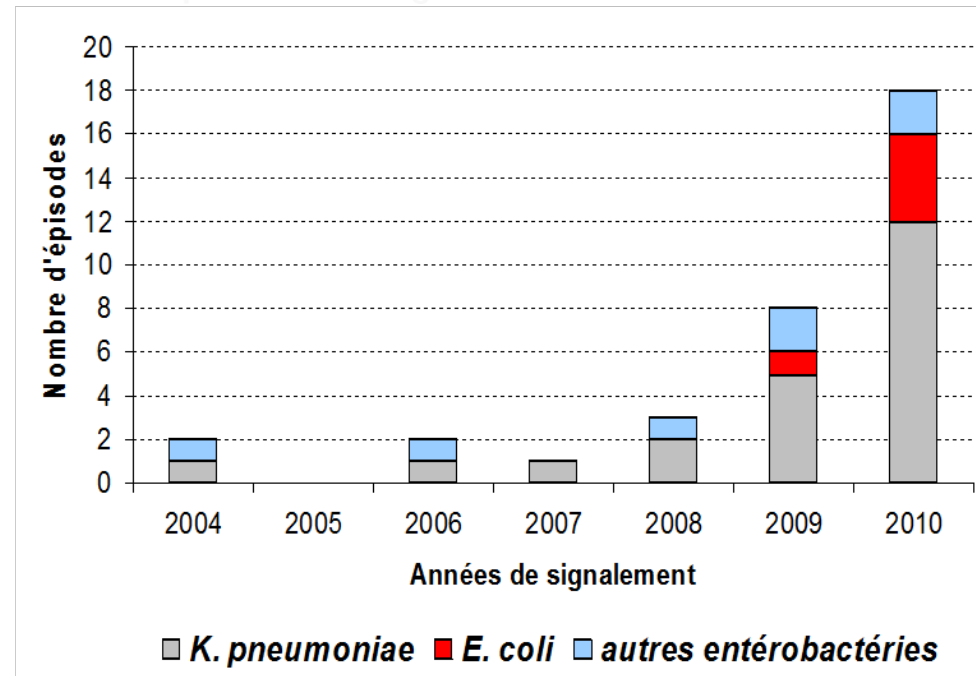
2 : Falagas *et al* Lancet Infect Dis 2010;10:43-50 [Athènes/Boston]

Enterobactéries résistantes aux carbapénèmes

% d'isolats de *K. pneumoniae* résistants aux carbapénèmes, 2008



Episodes à enterobactéries productrices de carbapénémases signalés en France de 2004 - 2010



(Bilan au 16.11.2010)

Source : European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). <http://www.rivm.nl/earss/>

Source : InVS, signalement des infections nosocomiales.

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

Mai 2010

RECOMMANDATIONS

**Dépistage du portage digestif des bactéries commensales
multirésistantes aux antibiotiques importées en France à l'occasion
du rapatriement de patients en provenance de l'étranger
et maîtrise de leur diffusion**

Prise en charge et prévention des bactéries hautement résistantes aux ATB importées



- **Recommandations** (extraits) :
 - Organisation préalable ; locale et régionale
 - Mesures de prévention systématique dès l'admission
 - => rapatriement / ATCD hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois / ATCD d'hospitalisation dans un secteur à risque
 - Dépistage / CS / PCC
 - Maintien des mesures si +
 - Cohorting si découverte « fortuite »

Histoire de la maladie

- **29/09 au 08/10** : prostatite à *Klebsiella pneumoniae* multi-sensible traitée à domicile par amox-ac.clav + ofloxacine
- **08/10 au 09/10** : hospitalisation au SMIT pour sepsis sévère, traitement par ceftriaxone, ofloxacine et gentamicine.
- **09/10 au 10/10** : transfert en USC pour choc septique.
Scanner : fasciite nécrosante du périnée
Recherche de BMR : SAMR au niveau périnéal
=> Traitement par pipéracilline-tazobactam + linezolide et transfert en urgence au bloc de CGU

- **09/10 au 10/10** : choc septique sur fasciite nécrosante du périnée
Recherche de BMR : SAMR au niveau périnéal
- **10/10 au 13/10** : Réa médicale
(Contact avec Mme B. colonisée à KP Oxa48)
- **Le 26/10** : ponction de 2 abcès abdominaux sous scanner.
Prélèvements bactériologiques per-op :

* *Klebsiella pneumoniae*

Bêtalactamase à spectre étendu (BLSE)

Carbapénèmase

BACTERIE MULTI-RESISTANTE

Méthode : Vitek 2 XXL Central

Ampicilline	R	>= 32
Amoxicilline+ac.clavulanique	R	>= 32
Ticarcilline	R	>= 128
Céfalotine	R	>= 64
Céfoxitine	I	<= 4
Céfotaxime	R	>= 64
Ceftazidime	R	>= 64
Imipénème	I	2
Ertapénème	R	4
Tobramycine	R	>= 16
Gentamicine	R	>= 16
Amikacine	S	<= 2
Nétilmicine	R	8
Acide nalidixique	R	>= 32
Ofloxacine	R	>= 8
Ciprofloxacine	R	>= 4
Nitrofurantoïne	R	256
Triméthoprime+sulfaméthoxazole	R	>= 320

14/11 : Persistance de fièvre : prélèvements cutanés : KP Oxa 48, *clostridium innocuum*, *pyo ticarR* et...*E coli* oxa 48



* *Escherichia coli*

Méthode : Vitek 2 XXL Central

09 novembre

Ampicilline	R
Amoxicilline+ac.clavulanique	S
Ticarcilline	R
Céfalotine	I
Céfoxitine	S
Céfotaxime	S
Ceftazidime	S
Imipénème	S
Ertapénème	S
Tobramycine	R
Gentamicine	R
Amikacine	S
Nétilmicine	R
Acide nalidixique	R
Ofloxacine	I
Ciprofloxacine	S
Nitrofurantoïne	S
Triméthoprime+sulfaméthoxazole	R

* *Escherichia coli*

Carbapénémase **OXA-48**

Méthode : Vitek 2 XXL Central

Recherche de BLSE négative.

14 novembre

Ampicilline	R	>= 32
Amoxicilline+ac.clavulanique	R	>= 32
Ticarcilline	R	>= 128
Céfalotine	R	>= 64
Céfoxitine	S	<= 4
Céfotaxime	S	<= 1
Ceftazidime	S	<= 1
Céfépime	S	
Imipénème (Etest)	I	0.38
Ertapénème (Etest)	I	1
Méropénème (Etest)	I	0.19
Tobramycine	R	8
Gentamicine	R	>= 16
Amikacine	S	<= 2
Nétilmicine	R	8
Tigécycline (Etest)	S	0.19
Acide nalidixique	R	>= 32
Ofloxacine (Etest)	I	0.75
Ciprofloxacine	S	<= 0,25
Nitrofurantoïne	S	<= 16
Colistine (Etest)	S	0.19
Chloramphénicol	S	
Triméthoprime+sulfaméthoxazole	R	>= 320

Et *Klebsiella pneumoniae* OXA 48 sans BLSE...

Ampicilline	R	pénicillinase	>= 32
Amoxicilline+ac.clavulanique	R		>= 32
Ticarcilline	R		>= 128
Pipéracilline+Tazobactam	R		>= 128
Céfalotine	R		>= 64
Céfoxitine	I		32
Céfotaxime	S	Sensible aux C3G	<= 1
Ceftazidime	S		<= 1
Imipénème (Etest)	R	Carbapénémase Oxa 48	0.25
Ertapénème	R		>= 8
Méropénème (Etest)	R		0.38
Tobramycine	S		<= 1
Gentamicine	S		<= 1
Amikacine	S		<= 2
Nétilmicine	S		<= 1
Acide nalidixique	R		>= 32
Ofloxacine	R		2
Ciprofloxacine	S		<= 0,25
Nitrofurantoïne	S		64
Triméthoprime+sulfaméthoxazole	S		<= 20

- Greffe cutanée le 27/12
- Antibioprophylaxie par :
 - Amikacine 3j pour KP BLSE-Oxa-48
 - Ciprofloxacine 7j pour Pyo cefta-R
 - Doripénème 7j pour Pyo cefta-R et E Coli BLSE
 - Daptomycine 7j pour SARM
- Fièvre pendant 3 jours puis apyréxie
- Bonne évolution locale, prise de greffe à 80%



RETOUR AU DOMICILE



PAS DE PRECAUTIONS PARTICULIERES

Vous pouvez reprendre vos activités relationnelles et professionnelles.

Cependant, il faut :

Respecter une hygiène corporelle quotidienne et se laver les mains après être allé aux toilettes et avant de manger.

En cas de réhospitalisation

Si vous devez à nouveau être hospitalisé dans les mois qui suivent, signalez que vous êtes ou avez été porteur d'une entérobactérie hautement résistante afin que des précautions d'hygiène soient prises dès votre admission.



Lors de soins

Signaler votre portage d'entérobactérie hautement résistante aux personnes qui vous soignent (infirmier, kinésithérapeute, médecin, aide-soignant, pédicure, etc.) afin qu'ils respectent rigoureusement les précautions d'hygiène (hygiène des mains...).



Si ces informations soulèvent des questions, le personnel soignant et les professionnels de l'hygiène de l'établissement sont prêts à y répondre.

N'hésitez pas à vous adresser à eux.



Coordonnées de l'équipe d'hygiène de l'établissement :

Coordonnées de l'hôpital :

**Vous êtes porteur
d'une entérobactérie
(Klebsielle, *Escherichia coli*,
Enterobacter, ...)
hautement résistante
aux antibiotiques
(productrice de carbapénèmase)**



**Voici quelques précautions
simples d'hygiène à respecter,
pour éviter de la transmettre.**

Septembre 2010

Document élaboré par :

M. Aggoune, D. Landriu, K. Lebascle,
I. Novakova, A. Carbonne



Centre de Coordination de la Lutte
contre les Infections Nosocomiales
de l'inter région Paris-Nord
96 rue Didot, 75014 Paris
<http://www.cclinparisnord.org>

QU'EST-CE QU'UNE ENTÉROBACTÉRIE PRODUCTRICE DE CARBAPÉNÈMASE ?

Les entérobactéries sont des bactéries normalement présentes dans les intestins et les selles. Elles peuvent provoquer des infections (urine, sang, etc.). Certaines entérobactéries sont résistantes à la quasi-totalité des antibiotiques et plus particulièrement aux carbapénèmes, rendant le traitement des infections très difficile. Leur apparition est favorisée par la prise d'antibiotiques.

COMMENT SE TRANSMET CETTE BACTÉRIE ?



La présence d'entérobactéries hautement résistantes est identifiée par un prélèvement lors d'une infection ou par un dépistage au niveau rectal. Elles peuvent rester plusieurs mois dans le tube digestif sans pour autant être responsable d'infection.

PRÉCAUTIONS RECOMMANDÉES POUR ÉVITER LA TRANSMISSION À D'AUTRES PATIENTS

- EN HOSPITALISATION DE COURTE OU MOYENNE DUREE -

Un logo apposé sur la porte de votre chambre et votre dossier permet de signaler les précautions à prendre lors des soins et des visites.

Exemples de logo :



Mesure essentielle pour les soignants, le patient et les visiteurs



HYGIENE DES MAINS

Avec un produit hydroalcoolique (PHA)

En entrant et en sortant de la chambre



Mesures complémentaires

Pour le patient

- Procéder à une toilette et changer le linge tous les jours (vêtements et serviette)
- N'utiliser que les WC de votre chambre



Pour les visiteurs

- Eviter de s'asseoir sur le lit du patient
- Eviter d'utiliser les WC de la chambre



Pour l'établissement

En cas d'épidémie, un secteur peut être organisé pour regrouper les patients (Unités de cohorting).



Pour les soignants

- Port de surblouse ou de tablier lors de soins rapprochés
- Port de gants lors de contact avec des produits biologiques (sang, urine, selles, etc.)



En conclusion

- Faire barrage à l'implantation des EPC sur le territoire national

- Ralentir la diffusion des EBLSE à l'hôpital mais aussi dans la communauté !