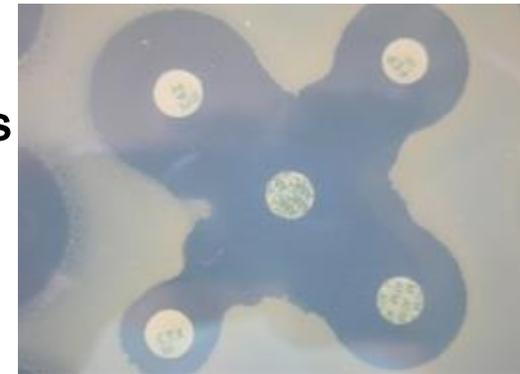


Le Référent en antibiothérapie face aux BLSE

Dr Véronique BLANC
Microbiologiste/Hygiéniste
Service de Biologie CH d' Antibes

Dr Pascal ANDRE
Infectiologue libéral Montpellier



Dr Véronique Blanc : Déclaration d'intérêts de 2012 à 2014

- Intérêts financiers : **Aucun**
- Liens durables ou permanents : **Aucun**
- Interventions ponctuelles : **MSD Antifongiques**
- Intérêts indirects : **MSD, Novartis, Astra Zeneca, Roche, ViiV Healthcare (hospitalité)**

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : BLANC Véronique

Titre : Le Référent face aux EBLSE

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations OUI NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

Dr Pascal André : Déclaration d'intérêts de 2012 à 2014

- **Intérêts financiers : 0**
- **Liens durables ou permanents : 0**
- **Interventions ponctuelles : 0**
- **Intérêts indirects : 0**

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : ANDRE Pascal

Titre : Le Référent face aux EBLSE

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique **NON**
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents **NON**
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations **NON**
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique **NON**

Au menu

- Qui sommes nous, nos attentes/post it 14h-14h10**

- Antibiothérapie écologique ... et prévention blse 14h10-14h50**
 - Que rendre, que conseiller du labo de bactério?**
 - Quand et comment s'abstenir de prélever**
 - Prévention de la transmission croisée intra et extra hospitalière , quoi de neuf?**

- Antibiothérapie efficace et blse , que choisir pour moins nuire ? 14h50-15h10**

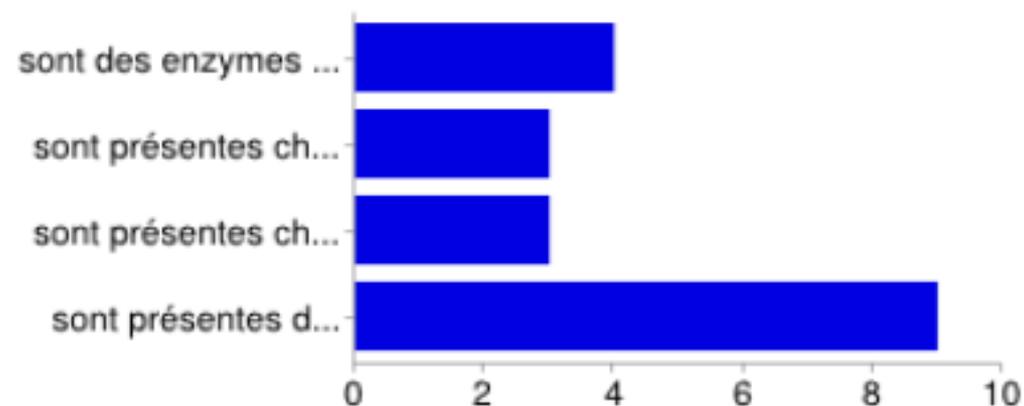
- Outils pratiques, quel investissement du référent(e) ? 15h 10-15h20**

- Messages clefs, quel retour en plénière ? 15h20-15h30**

Qui sommes nous ?

- 5 microbiologistes
- 1 épidémiologiste
- 23 cliniciens
 - 1 pneumologue
 - 1 réanimateur
 - 1 urgentiste
 - 5 médecine polyvalente
 - 15 infectiologues
- (en région LR par ex n=65 ; 50 % cliniciens (8%infectio),40 % pharmacien)
- NOTRE ATTENTE PRECISE de l'ATELIER = POST IT

LES BLSE



sont des enzymes inactivant toutes les C3G B	4	21 %
sont présentes chez les enterobactéries uniquement	3	16 %
sont présentes chez + de 80% des E coli C3 G R isolés dans les hémoculture	3	16 %
sont présentes dans le tube digestif de 1% des individus en population générale en France	9	47 %

Les BLSE : on croit les connaître...

- béta-lactamase le plus souvent d'origine plasmidique
- Existe chez *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* sp (PER,VEB, GES,...)

- Hydrolyse** des pénicillines, C3G et C4G, aztréonam, mais pas les céphamycines ni les carbapénèmes

- Activité inhibée *in vitro* par les inhibiteurs de bêta-lactamase

- Mais il en existe des chromosomiques (*K. ascorbata*, *C. sedlakii*, *K. oxytoca* HYPER OXY)

- Mais activité *in vitro* persistante sur certaines C3G ou C4G (degré d'hydrolyse)

- Mais l'association avec une céphalosporinase naturelle ou hyperproduite peut aboutir à une résistance aux céphamycines

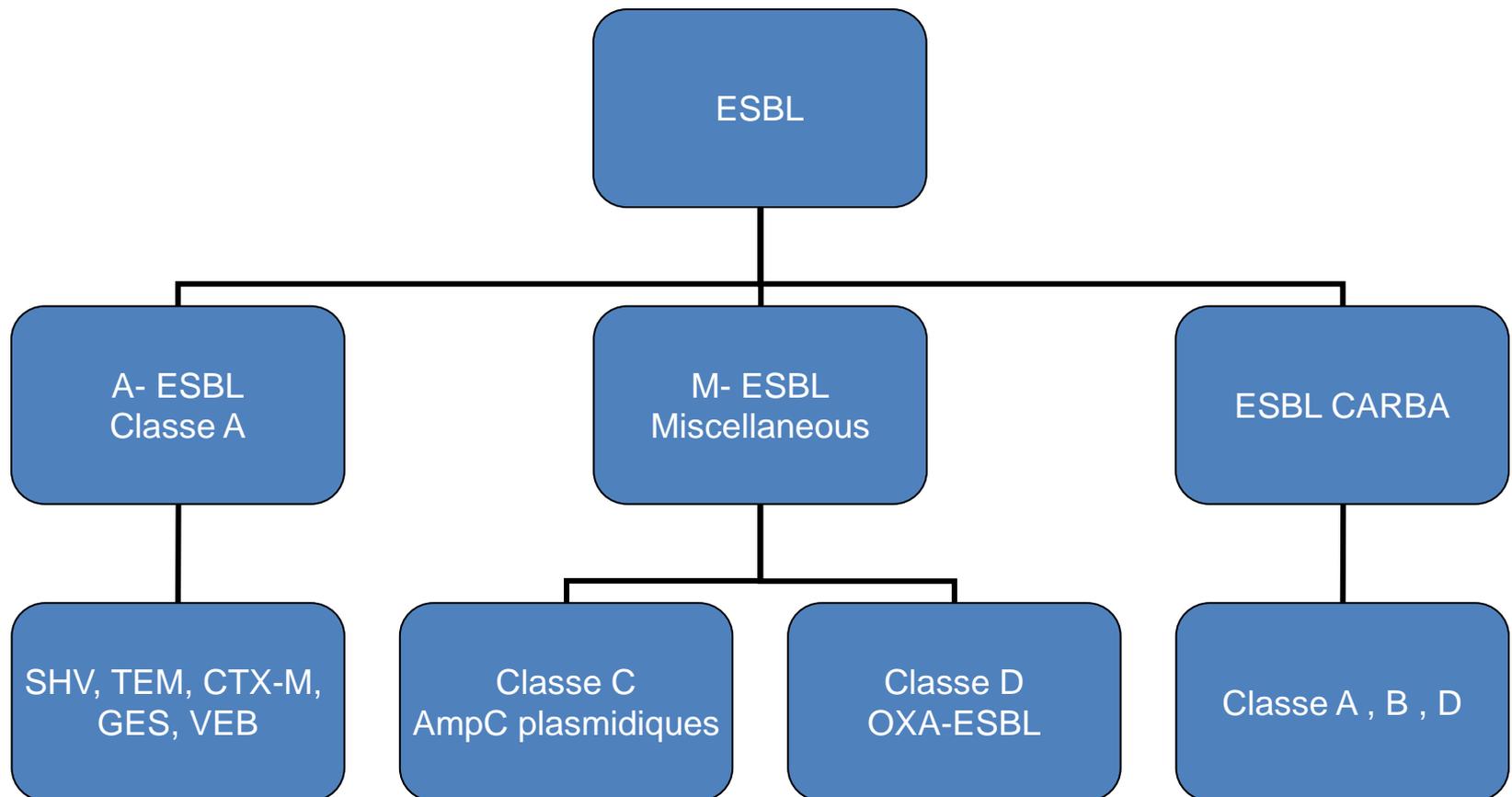
- Mais toutes les synergies *in vitro* ne sont pas des BLSE

Pas de consensus pour une définition précise des BLSE

Lee JH et al, Med Res Rev 2012

New definitions of extended-spectrum β -lactamase conferring worldwide emerging antibiotic resistance

Classification « all inclusive »



Pour en savoir plus : <http://www.lahey.org/studies/webst.asp>



- Tables répertoriant les nouvelles BLSE, au départ TEM, SHV
- + tables pour les “ other rapidly growing enzyme groups” : OXA-, CTX-M-, CMY-, AmpC, CARB-, IMP-, VIM-, KPC-, GES-, PER-, VEB-, ...
- Nombreuses références biblio mises à jour

Pourquoi connaitre ces classifications :

Public health, Infection Control, Antimicrobial susceptibility catégorization (EUCAST)

- Epidémiologie différente?
- Niveaux de R aux C3G/Résistances associées différentes?
- Méthode/critère de détection/repérage différentes?
- Confusions possibles d'autres mécanismes de R/échec de détection
- Principes thérapeutiques / Méthodes de lutte différentes?

Analyse du risque et transmission

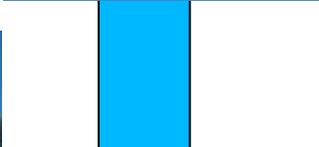
proposée (CFR 2012)

	Essentiels	Importants	Secondaires
Éléments microbiologiques			
Caractère commensal/saprophyte	X		
Virulence		X	
Mécanismes de résistance aux antibiotiques	X		
Niveau de résistance aux antibiotiques	X		
Capacité à diffuser		X	
Éléments épidémiologiques			
Situation sporadique ou émergente vs épidémie installée		X	
Réservoir communautaire		X	
Fréquence des cas importés			X
Rôle réservoir de l'environnement		X	
Situation locale			
Respect des précautions standard et de précautions complémentaires contact		X	
Consommation de produits hydroalcooliques		X	
Qualité et observance de l'hygiène des mains et du port de gants		X	
Possibilité de sectorisation, chambres individuelles			X
Capacité à dégager des moyens supplémentaires		X	
Leadership, travail en équipe de l'unité de soins		X	
Expérience, expertise du CLIN et EOH	X		
Soutien de l'administration		X	
Impact négatif pour les patients			X
Éléments de santé publique			
Politique nationale de maîtrise	X		
Intégration dans une politique régionale		X	

K. pneumoniae BLSE
1980



E aerogenes HCASE et BLSE

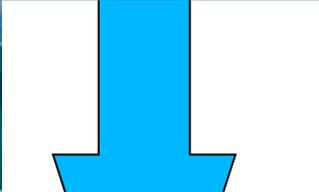


1990

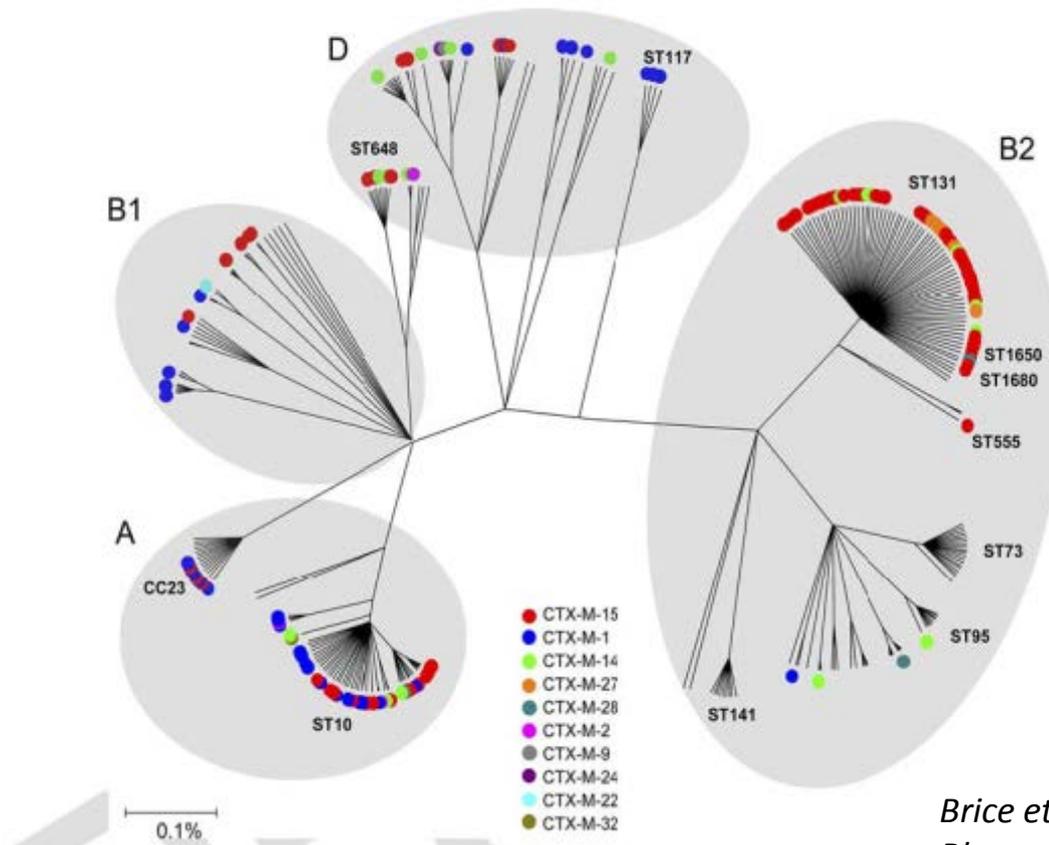
E coli CTX M
20



K pneumoniae Carbapénémase
2010



le succès de E coli ST 131 et CTX-M-15



- Clone dominant dans la flore digestive humaine donc soumis a pression ATB

- Est plus R que les non ST 131 (Penicillines, FQ subclone H30 O25B:H4-B2)

- Est en même proportion en milieu hospitalier/ communautaire

- A l'origine d'infections urinaires, bactériémies, méningites « souches pathogènes extraintestinales »

Brice et al, JCM 2013 ; Johnson et al, J Infect dis 2013; Blanco et al, Antimicrob Chemother 2011, Peirano G et al, Int J Antimicrob Agents 2010

E coli BLSE : Une tendance à la hausse constante PORTAGE

Journal of Antimicrobial Chemotherapy Advance Access published November 9, 2012

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dks429

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

10-Fold increase (2006–11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre

Marie-Hélène Nicolas-Chanoine^{1-3*}, Coraline Gruson³, Suzanne Bialek-Davenet¹⁻³, Xavier Bertrand⁴,
Frédérique Thomas-Jean⁵, Frédéric Bert¹, Mati Moyat¹, Elodie Meiller¹, Estelle Marcon¹, Nicolas Danchin⁵,
Latifa Noussair¹, Richard Moreau³ and Véronique Leflon-Guibout¹

Portage digestif, adultes sains, Paris

- 2006 0.6% de BLSE
- 2011 **6% de BLSE**
- aucun facteur de risque, notamment la prise d'ATB, n'a pu être associé

Journal of Antimicrobial Chemotherapy Advance Access published January 8, 2014

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkt519

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Prevalence of day-care centre children (France) with faecal CTX-M-producing *Escherichia coli* comprising O25b:H4 and O16:H5 ST131 strains

Véronique Blanc¹, Véronique Leflon-Guibout², Jorge Blanco³, Marisa Haenni⁴, Jean-Yves Madec⁴, Gwenaële Rafignon²,
Pascale Bruno⁵, Azucena Mora³, Cecilia Lopez³, Ghizlane Dahbi³, Brigitte Dunais⁵, Magali Anastay¹,
Catherine Branger⁶, Richard Moreau⁷, Christian Pradier⁵ and Marie-Hélène Nicolas-Chanoine^{2,7,8*}

Portage digestif, enfants crèches, AM 2012

- 11.2% C3GR dont **6,7% de BLSE.**
- Diffusion clonale dans une crèche.
- âge < 24 mois et traitement ATB dans les 3 mois précédents associés au portage de C3G-R. Mais pas au portage de BLSE... (BEH 2014 sous presse)

Quelques autres populations

•Colonisations Mère- enfant

- E. coli BLSE : 2.46%
- Facteurs de virulence :90.7%
- Arguments moléculaires pour transmission materno-foetale

•Birgy et al, JCM 2013

•Personnel soignant et familles des patients

- 9% des membres de la famille d'un patient porteur sont porteurs
- 3,5% des soignants en charge des patients porteurs sont porteurs
- les souches sont identiques

–Adler et al, Clin Microbiol Infect 2014

Nos amis les animaux

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Comparative Analysis of ESBL-Positive *Escherichia coli* Isolates from Animals and Humans from the UK, The Netherlands and Germany

Guanghui Wu^{1*}, Michaela J. Day², Muriel T. Mafura¹, Javier Nunez-Garcia¹, Jackie J. Fenner¹, Mee Sharma¹, Alieda van Essen-Zandbergen³, Irene Rodriguez^{2,4,5}, Cindy Dierikx³, Kristina Kadlec⁶, An Kathrin Schink⁶, John Wain^{2,4}, Reiner Helmuth⁴, Beatriz Guerra⁴, Stefan Schwarz⁶, John Threlfall², J. Woodward^{7,8}, Neil Woodford², Nick Coldham¹, Dik Mevius³



OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Dissemination of *Escherichia coli* with CTX-M Type ESBL between Humans and Yellow-Legged Gulls in the South of France

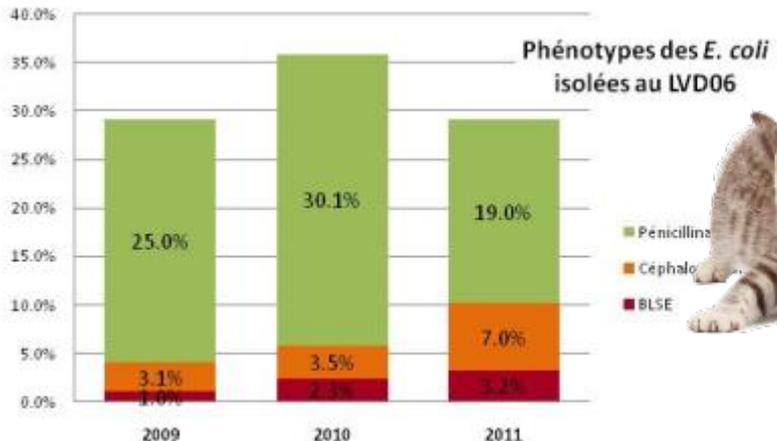
Jonas Bonnedahl^{1,2,3}, Mirva Drobni^{1,3}, Michel Gauthier-Clerc³, Jorge Hernandez^{1,2}, Susanne Granholm³, Yves Kayser³, Åsa Melhus⁵, Gunnar Kahlmeter^{5,6}, Jonas Waldenström^{1,7}, Anders Johansson⁴, Björn Olsen^{1,7}



>40% des cas, homologie significative souches humaines bétail (2013)

9.4% des mouettes à pattes jaunes porteuses de BLSEs proches de celles trouvées chez les humains (2009)

Phénotypes des *E. coli* isolées au LVD06



France 2006-10, chiens/chats
E coli BLSE :3.7%
Clone ST 131 rare mais CTX M prédominantes

Dahmen et al, JAC 2013

Er

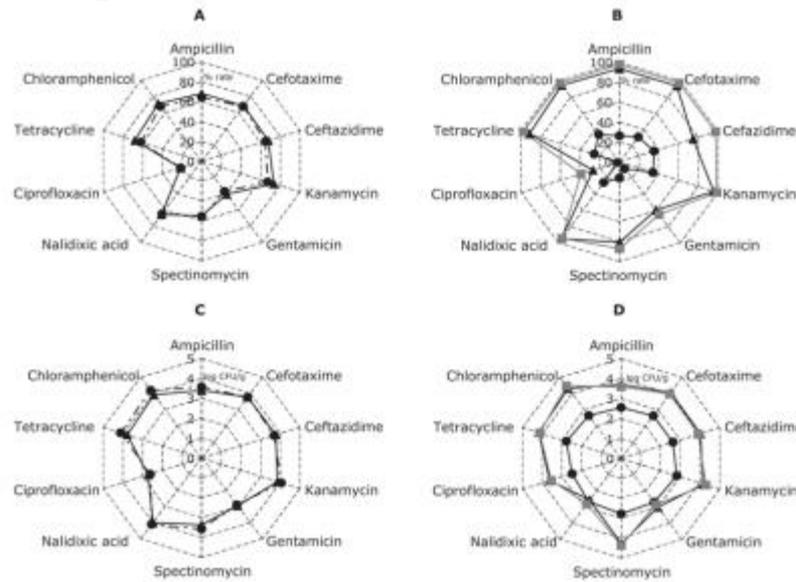


Fig. 1. Prevalence of resistance (% rate, A and B) and bacterial densities ($\log \text{cfu g}^{-1}$, C and D) of Gram-negative bacteria growing on antibiotic selective agar in 399 samples of the 10 fruits and vegetables most often eaten raw in France. (A and C: conventional products \blacktriangle versus organic products \bullet ; B and D: products grown above the soil \blacksquare versus on the soil \blacktriangle or in the soil \square).

- 1 an, 399 produits bios et conventionnels
- 13% des produits contenaient *Rahnella* sp. BLSE
- Pas de différence entre les 2 types de produits

Ruimy et al Environ Microbiol 2010



Fig. 3. Unrooted neighbour-joining tree of concatenated 16S rDNA-podB sequences of 51 *Rahnella* sp. strains isolated from fruits and vegetables, and of four *Rahnella* reference strains from the Collection Institut Pasteur. Members of the *Rahnella* genus were used as the outgroup. Values above the lines are bootstrap values expressed in per cent (only values greater than 90% are shown). Numbers in parentheses are nucleotide sequence accession numbers: the first for 16S rDNA, and the second for podB. Scale bar = accumulated changes per nucleotide.

E coli BLSE : Une tendance à la hausse constante INFECTION



•E coli Isolats invasifs

- 2003 <1%
- 2011 8.3%
- 2012 10%

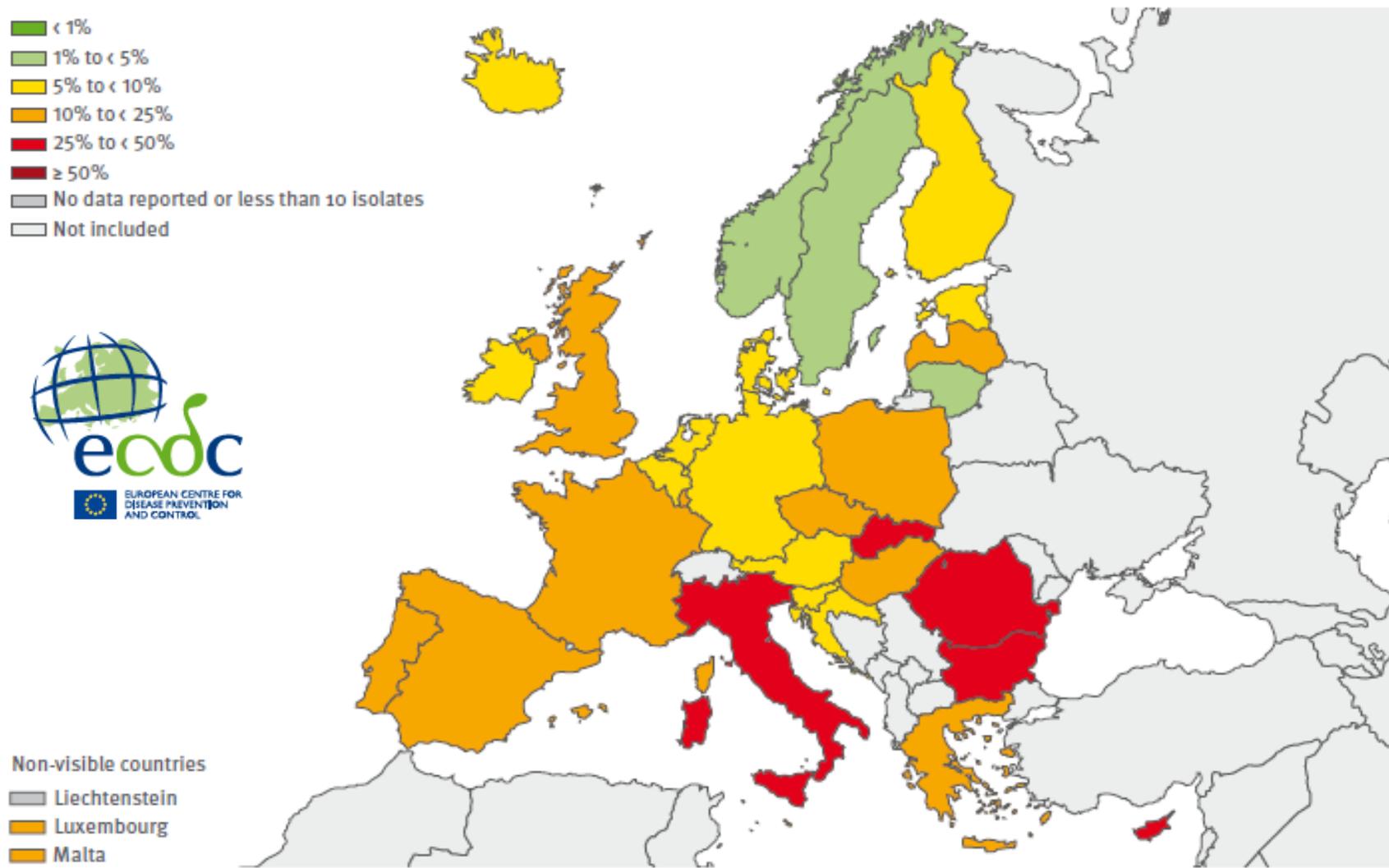
2012, France

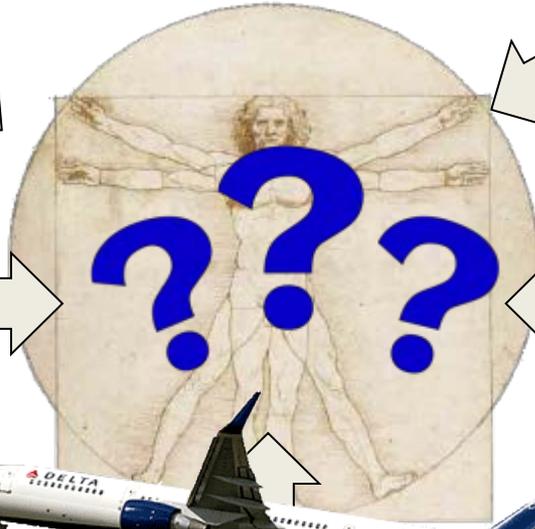
10% C3GR chez E coli
3.3% de R combinées C3G+FQ+Aminosides

22.6% C3GR K pneumoniae
19,4% R combinées

+70% de BLSE
(85 à 100% BLSE tous pays)

Figure 3.1. *Escherichia coli*. Percentage (%) of Invasive Isolates with resistance to third-generation cephalosporins by country, EU/EEA countries, 2012





Comment intégrer ces données épidémiologiques dans la réflexion quotidienne du référent en antibiothérapie?

• Plus la prévalence du portage digestif de *E. coli* producteur de BLSE augmente dans la communauté

• plus il est difficile d'identifier des facteurs de risque indépendants prédictifs d'infection à *E. coli* BLSE.

• Pb des dépistages et décolonisations

• Pb de l'antibiothérapie probabiliste

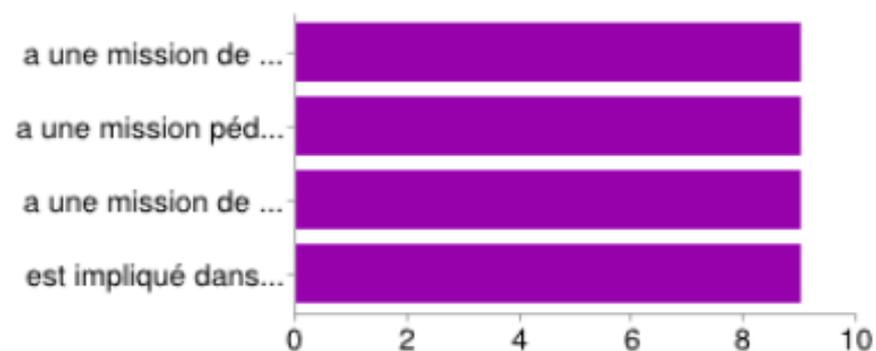
• plus les rencontres fortuites (situation d'infection) ou pas avec une BLSE vont se multiplier

• Pb des indications de prélèvement, de l'interprétation et de l'utilisation des données de colonisation

• Pb des mesures d'hygiène

• Pb du choix antibiotique

Le référent en antibiothérapie et les BLSE



a une mission de conseil thérapeutique pour les cas qui lui sont soumis	9	25 %
a une mission pédagogique et d'information des prescripteurs, médecins traitants, patients, familles	9	25 %
a une mission de surveillance, de prévention et d'évaluation des pratiques	9	25 %
est impliqué dans toutes ces actions en collaboration avec la pharmacie, le laboratoire, l'institution, et les tutelles	9	25 %

2 Stratégies de lutte : usage prudent ATB et mesures d'hygiène



Plan
national
d'alerte sur les
antibiotiques
2011-2016

Prudent antimicrobial use and comprehensive infection control measures are the cornerstones of interventions aiming to prevent selection and transmission of resistant bacteria, including *E. coli*. A risk assessment of the spread of CPE, published by ECDC in 2011, emphasises that the use of standard precautions, especially adherence to hand hygiene policies, is fundamental to prevent transmission of any multidrug-resistant organism. not only CPE, in healthcare settings.



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



RAPPORT

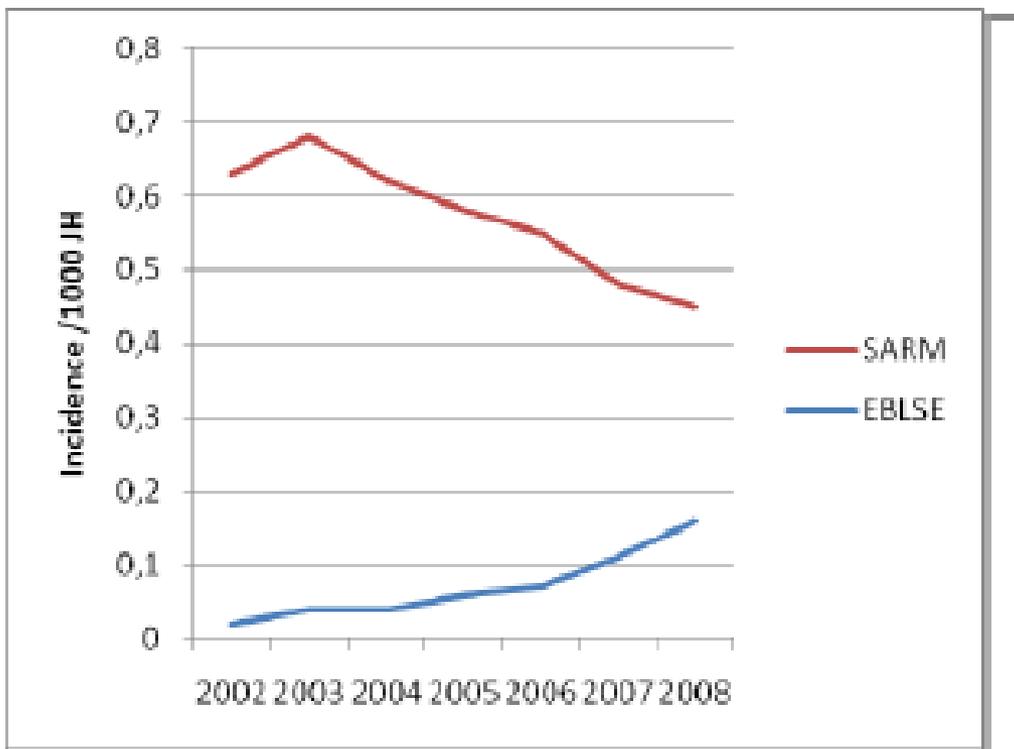
Recommandations
relatives aux mesures à mettre en œuvre
pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE
et lutter contre leur dissémination

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

L'émergence des BLSE malgré les plans



Évaluation du Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007 - 2010



2002- 2008

SARM – 20 à 30 %,

ESBL + 300%

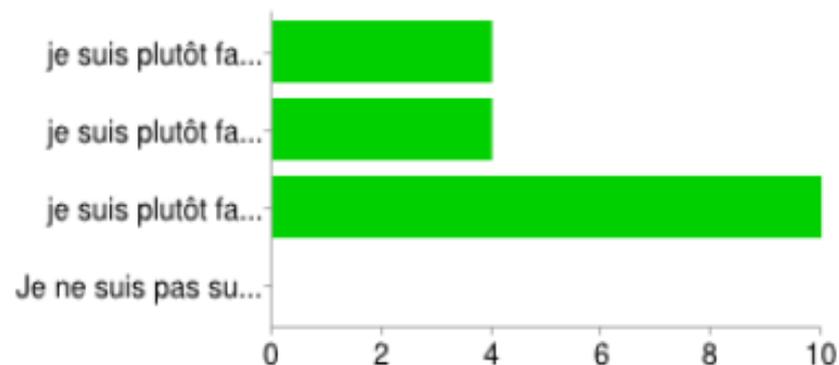
BMR RAISIN



De par leur réservoir digestif, les EBLSE ont un potentiel de diffusion dans l'environnement des patients très important. La limitation de leur émergence et le contrôle de leur transmission croisée repose sur le **trépied** :

- « bon usage et antibiotiques, hygiène des mains et gestion extrêmement rigoureuse des *excreta* au quotidien »
- *Excellence excreta* : outil diagnostique à l'usage des unités de soins ou secteurs des établissements de santé et médico-sociaux (auto-évaluation)
 - <http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/enquete/excreta/index.html>

Dans ma pratique, pour lutter contre l'émergence et la diffusion des BLSE



je suis plutôt favorable à l'élargissement des indications de dépistage des BLSE	4	22 %
je suis plutôt favorable à un isolement très strict des porteurs ou infectés	4	22 %
je suis plutôt favorable à une limitation de l'usage des C3G et des Fluoroquinolones lorsque cela est possible	10	56 %
Je ne suis pas sûr des stratégies à privilégier	0	0 %

Mesures d'hygiène

ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients

E. Tacconelli¹, M. A. Cataldo², S. J. Dancer³, G. De Angelis⁴, M. Falcone⁵, U. Frank⁶, G. Kahlmeter⁷, A. Pan^{8,9}, N. Petrosillo², J. Rodríguez-Baño^{10,11,12}, N. Singh¹³, M. Venditti⁵, D. S. Yokoe¹⁴ and B. Cookson¹⁵

- Complexes
- concernent Enterobacteries BLSE, Klebsielles « multi R »
- des niveaux de preuve souvent modérés
- 2 cas : endémie/ épidémie

Critères de choix d'une politique de maitrise (SF2H 2012) PS ou PCC?

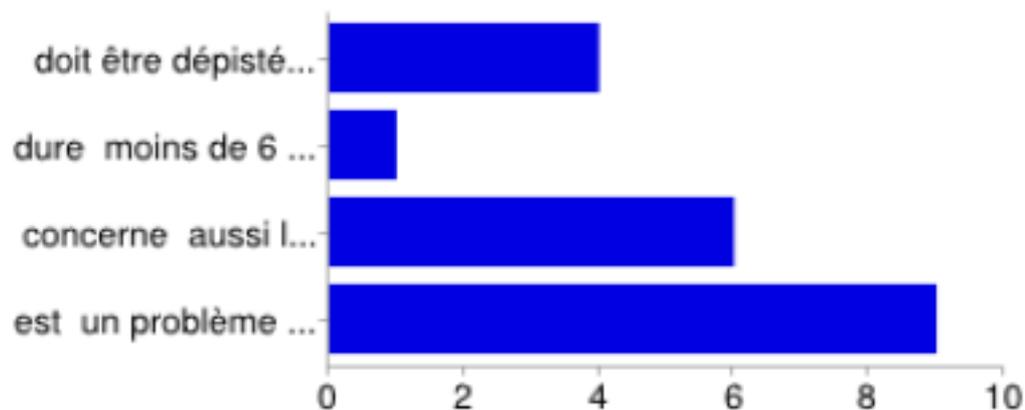
Utilisation préférentielle de :	Précautions standard	Précautions complémentaires contact
Observance de l'hygiène des mains	Élevée ou très faible	Moyenne
Épidémiologie	Épidémie installée	Cas sporadique Épidémie récente
Niveau de résistance	Faible	Élevé
Caractère fonctionnel du pathogène	Saprophyte	Commensal
Réservoir	Patient et environnement	Patient
Charge bactérienne chez le porteur	Porteur isolé	Patient infecté, présence d'une diarrhée ou d'une colonisation urinaire
Mode de dissémination	P. de sélection par les antibiotiques	Manuportée
Environnement	Spacieux et clair	Encombré
Chambre individuelle/sectorisation	Impossible	Possible
Moyens disponibles	Limités	Accessibles
Existence d'une politique régionale/nationale	Non	Oui

E coli BLSE : caractéristiques spécifiques et PCC

- *E. coli* est une bactérie communautaire qui entre à l'hôpital : la clé de la lutte se trouve la compréhension de son épidémiologie (réservoirs, transmission) : études moléculaires?
 - Trouver des clones similaires peut correspondre, non pas à une transmission nosocomiale mais importation d'un clone à potentiel expansif
 - Plusieurs études suggérant que la transmission de personne à personne ne serait pas le mécanisme principal d'acquisition en milieu hospitalier
 - Harris et al. *m J Infect Control* 2007 : étude d'acquisition de BLSE en rea : très peu de transmission (3/74)
 - Adler A et al *Clin Microbiol Infect* 2012 : 54% d'acquisition (CTX-M-27);
 - Tschudin-Sutter S, et al *Clin Infect Dis* 2012; 55: Hilty M, *Clin Infect Dis* 2012. 1.5% d'acquisition (Long séjour)
 - Hilty M, et al. *Clin Infect Dis* 2012; transmission plus fréquente a domicile vs milieu hospitalier
 - Dubois V et al , *J Antimicrob Chemother* 2010 ; présence de BLSE en maternité et transmission maternofoetale
- **Des réserves sur la place des PCC pour *E coli* BLSE**
-

(Sauf ICU, hématologie)

Le portage de BLSE



doit être dépisté en cas de contact avec un patient porteur de BLSE	4	20 %
dure moins de 6 mois après la sortie de l'hôpital	1	5 %
concerne aussi les animaux de compagnie	6	30 %
est un problème d'écologie globale	9	45 %

Durée du portage/levée de l'isolement

- 144 j (41–349), 121j *Proteus* spp. 178 j *E. coli*
 - *O'Fallon E et al Clin Infect Dis 2009*
- Patients infectés (n = 61)
- 84% porteurs à 1 mois, 66% à 3 mois, 55% à 6 mois, 43% à 12 mois (5/26 précédemment négatifs)
- Chez 17/61 patients, la BLSE est trouvée dans un autre espèce ou une autre souche au cours du suivi
- 49 *E. coli* BLSE : 14 /49 ST131.
- Groupe B2 et CTX-M-9 associées à un portage à 12 mois
 - *E. Titelman et al, Clin Microbiol Infect, 2014*
- **Le portage est prolongé**
- **Les souches changent au fil du temps et des dépistages négatifs ne signifient pas qu'il n'y a plus de portage**
 - **Pose le pb de la durée de l'isolement**

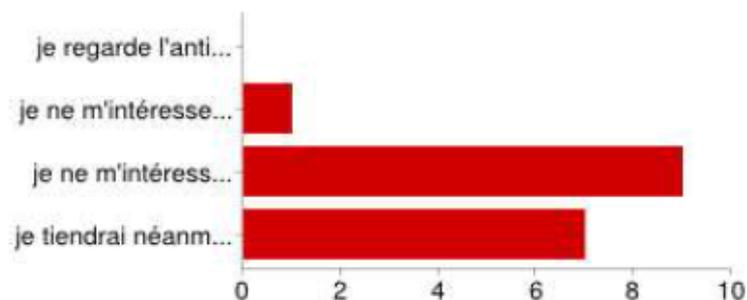
Place du Dépistage à visée de mise en place de mesures d'isolement

- Ecouvillonage rectal
- S 78% *Snyder GM Am J Infect Control 2012*
- S souvent insuffisante : Nbre? Rythme?(1 à 3x/sem) Endémie Epidémie
- S diminue si le prvmt est à visée diagnostique NON OUI

Place du dépistage à visée de prédiction d'une infection

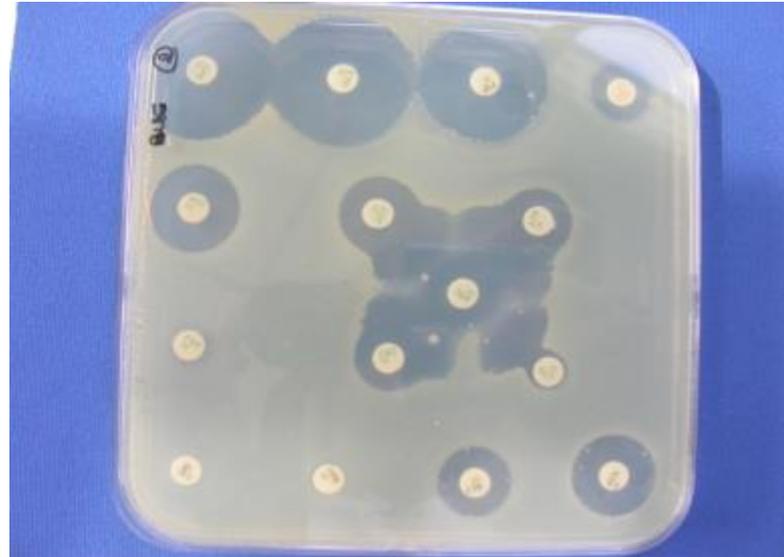
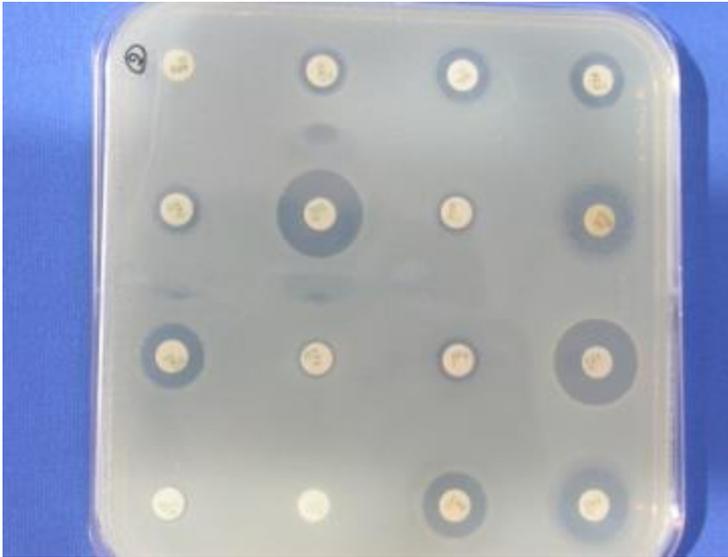
Place du dépistage à visée de décolonisation

Devant une escarre sacrée, profonde, sans ostéïte, chez une patiente incontinente non fébrile, en ambulatoire,, en cours de cicatrisation dirigée, un écouvillon ramène en culture un Enterobacter arogenes blse, qu'en pensez vous ?



je regarde l'antibiogramme et avise selon l'éventuelle efficacité in vitro d'un antibiotique per os	0	0 %
je ne m'intéresse pas à ce prélèvement inutile pour le traitement et la prévention la patiente étant en ambulatoire	1	6 %
je ne m'intéresse qu'à la prévention de la transmission croisée	9	53 %
je tiendrai néanmoins compte de ce prélèvement si la patiente devenait fébrile avec frissons sans porte d'entrée évidente	7	41 %

Enterobacter aerogenes



E aerogenes HCASE et BLSE +

Le céfépime, plus R aux CASES, met le mieux en évidence la BLSE

% de R C3G dans l'espèce a diminué entre 2000 et 2010

Enterobactérie plus « environnementale » que E coli



DECU-Decubitus ulcer infection, including both superficial and deep infections

Decubitus ulcer infections must meet the following criterion:

Patient has at least 2 of the following signs or symptoms with no other recognized cause: redness, tenderness, or swelling of decubitus wound edges

and

at least 1 of the following:

- a. organisms cultured from properly collected fluid or tissue (see Comments)
- b. organisms cultured from blood.

DECU-Decubitus ulcer infection, including both superficial and deep infections

Decubitus ulcer infections must meet the following criterion:

Patient has at least 2 of the following signs or symptoms with no other recognized cause: redness, tenderness, or swelling of decubitus wound edges

and

at least 1 of the following:

- a. organisms cultured from properly collected fluid or tissue (see Comments)
- b. organisms cultured from blood.

Comments

- Purulent drainage alone is not sufficient evidence of an infection.
- Organisms cultured from the surface of a decubitus ulcer are not sufficient evidence that the ulcer is infected. A properly collected specimen from a decubitus ulcer involves needle aspiration of fluid or biopsy of tissue from the ulcer margin.

http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInfDef_current.pdf

•Pas de prélèvements de surface à l'écouvillon

•Diagnostic d'infection d'escarre = Hémoculture

•REMIC 2010 Plaies « *il faut limiter l'identification aux bactéries susceptibles de présenter un intérêt clinique* », « *les cultures mixtes reflètent généralement une colonisation* »

•Biais dans les stats sur « plvmnts » à visée diagnostique

•Pas d'arguments pour un intérêt prédictif de ce type de plvmnts pour une infection ultérieure



Risk factors for developing ESBL *E. coli*: can clinicians predict infection in patients with prior colonization?

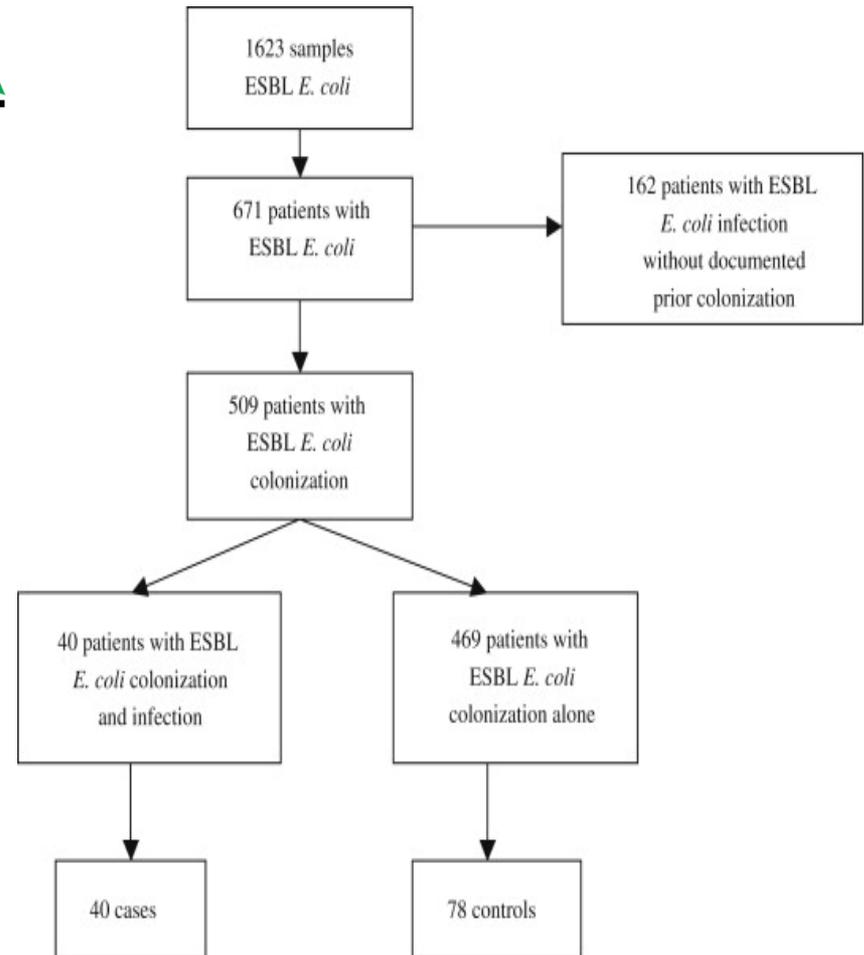
T. Goulenok^a, A. Ferroni^a, E. Bille^{a,b}, H. Lécuyer^{a,b}, O. Join-Lambert^{a,b}, P. Descamps^{a,b}, X. Nassif^{a,b}, J-R. Zahar^{a,*}

^aAssistance Publique-Hôpitaux de Paris, Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

^bUniversité Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, Site Necker, Paris, France

FR d'infection chez les colonisés

- use of BLI prior to infection (OR 3.2, 95% CI 1.073–9.864; $P = 0.037$)
- urinary catheterization (OR 5.2, 95% CI 1.984–13.569, $P = 0.0008$).



Relative Fecal Abundance of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Strains and Their Occurrence in Urinary Tract Infections in Women

Etienne Ruppé,^{a,b} Brandusa Lixandru,^c Radu Cojocaru,^d Çağrı Büke,^e Elisabeth Paramythiotou,^f Cécile Angebault,^{a,b} Claire Visseaux,^b Ingrid Djuikoue,^b Esra Erdem,^e Olga Burduniuc,^d Assiya El Mniai,^b Candice Marcel,^b Marion Perrier,^b Thomas Kesteman,^b Olivier Clermont,^g Erick Denamur,^g Laurence Armand-Lefèvre,^{a,b} Antoine Andreumont^{a,b}

Ruppé E et al, AAC 2013

- Lien significatif entre abondance relative de *E coli* ESBL dans les selles et survenue d'une infections urinaire, dans la sous population de femmes exposées aux antibiotiques et ayant le même clone dans les urines et les fèces
- Une faible charge en BLSE dans les fèces est associée à un faible risque d'infection à *E coli*

63 women with feces

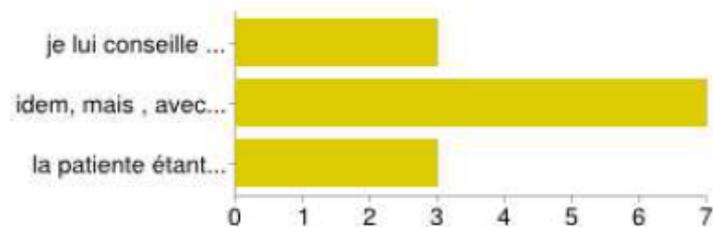
10 women with
different ESBL-*E. coli*
in urines and feces

3 women with
the same ESBL-*E. coli*
in urines and feces

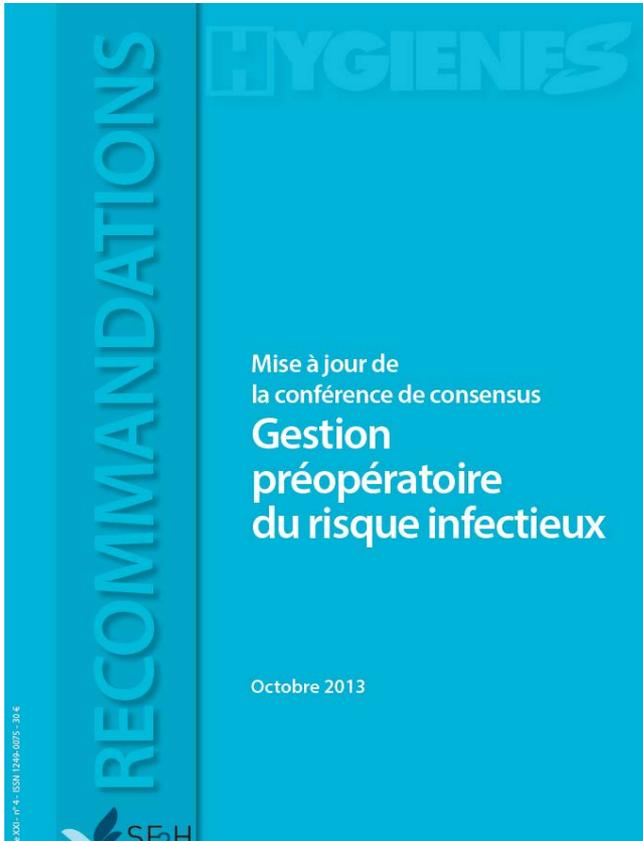
4 women with
different ESBL-*E. coli*
in urines and feces

7 women with
the same ESBL-*E. coli*
in urines and feces

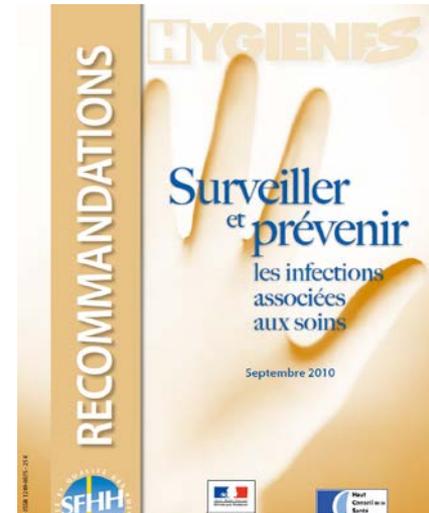
Mme G, 84 ans, asymptomatique, a une bandelette urinaire systématique à son admission en orthopédie pour une PTG, prévue dans 48h, puis un ECBU avec un E. Coli BLSE, l'orthopédiste vous demande votre avis



je lui conseille de ne pas en tenir compte, une colonisation asymptomatique ne se traitant pas	3	23 %
idem, mais , avec une prothèse et un sondage pour le geste, il faut se méfier, je préfère conseiller un traitement	7	54 %
la patiente étant continent, se désinfectant les mains et utilisant sa serviette, elle peut rester en chambre double, en cas de besoin de service	3	23 %



•Aucune reco E BLSE



R73 La recherche systématique de bactériurie est déconseillée. Le traitement des bactériuries asymptomatiques est déconseillé. Il doit être limité à des indications précises, telles que la prise en charge du patient pour un acte chirurgical à risque infectieux.

PRÉSENCE D'UNE INFECTION PRÉEXISTANTE

C'est un facteur de risque établi et l'intervention doit être reportée chaque fois que possible, sauf si l'infection est le motif de l'intervention chirurgicale. Le traitement de l'infection est un préalable à l'intervention chirurgicale.

Conférence de Consensus co-organisée par la SPILF et l'AFU
Infections urinaires nosocomiales de l'adulte – Mercredi 27 novembre 2002



Conférence de Consensus co-organisée par la
Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)
et l'Association Française d'Urologie (AFU)

Infections urinaires nosocomiales de l'adulte
Mercredi 27 novembre 2002 – Institut Pasteur, Paris

- **3.1.1. La colonisation urinaire n'est pas l'indication d'un traitement systématique par les antibiotiques (A – I)**
- **3.1.2. Cas particuliers où le traitement d'une colonisation urinaire paraît justifié**
 - **Sujets chez lesquels la colonisation urinaire constitue un facteur de risque de morbi-mortalité (A) : neutropéniques immunodéprimés, femmes enceintes.**
 - **Patients en situation pré-opératoire (B – II)**
 - **Il existe un consensus pour tenter d'éradiquer les colonisations urinaires chez les patients devant subir une chirurgie urologique, ou des explorations invasives de l'appareil urinaire. Il est de règle de le proposer également lors de la mise en place d'une prothèse ostéoarticulaire, endo-vasculaire ou valvulaire cardiaque.**

SPILF 2014 IU communautaires :

- La BU est le seul examen recommandé dans la cystite aiguë simple. Dans toutes les autres situations, elle ne sert que comme aide au diagnostic (le dépistage des colonisations n'est pas cité)
- Chez la femme symptomatique, l'absence simultanée de leucocytes et de nitrites présente une très bonne valeur prédictive négative (>95%) en l'absence d'immunodépression grave [6]. Une « BU » négative permet d'éliminer le diagnostic d'IU et de ne pas réaliser d'ECBU.

- Reco IU Spilf 2014 (hors BLSE)
- 1) 10 % colonisation urinaire 70- 80 ans à domicile
- 33 % femmes > 80 ans
- 25 % hommes > 80 ans
- 2) Ne pas traiter les colonisations, quelque soit le nombre d'UFC/ml
(sauf / femmes enceintes > 10.5 ou procédure invasive urologique)
- 3) Il est recommandé de ne pas faire de dépistage en chir orthopédique avec implant . Intérêt du trt de la colonisation non démontré / 2 études
- Clin Orthop Relat Res. 2013 Dec;471(12):3822–9 Clin Infect Dis. 2014 Apr 9.

Place de la décolonisation digestive

- Situation 1 : prévenir l'infection chez patient à risque, porteur de BLSE

- Colistine+néomycine : Disparition temporaire (7j) des BLSE (*Huttner B, et al, J Antimicrob Chemother 2013*)

NON

- Préserver la colistine?

- Situation 2 : situation particulière, contrôle d'épidémie : search and destroy

- Contrôle d'une épidémie Kp BLSE en réa (colistine+ genta) (*Brun-Buisson et al Ann Intern Med, 1989*)

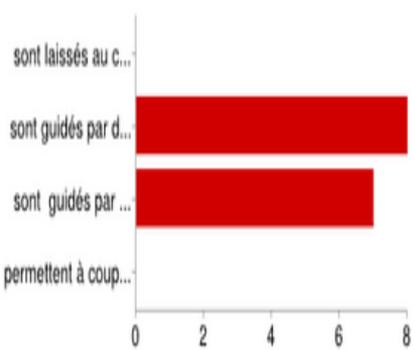
OUI

- 76% efficacité sur Kp *E coli* BLSE (Chlorhexidine+paromomycine) (*Buehlmann M et al, J Hosp Infect 2011*)

Pas d'évidence à ce jour pour recommander l'usage généralisé de protocoles de décolonisation

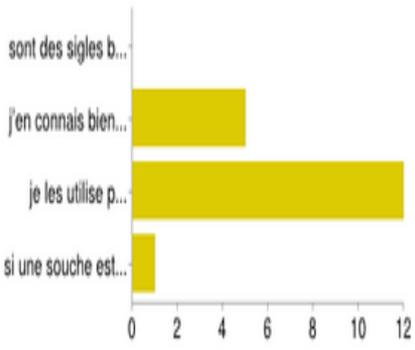
Stratégies à l'étude : Transplantation fécale, betalactamases, Probiotiques (*Carlet J, Antimicrob Resistance Infect control, 2012*)

La réalisation et interprétation des tests de sensibilité in vitro



sont laissés au choix et à l'humeur du biologiste	0	0 %
sont guidés par des recommandations nationales	8	53 %
sont guidés par des recommandations européennes	7	47 %
permettent à coup sûr de choisir l'antibiotique efficace in vivo	0	0 %

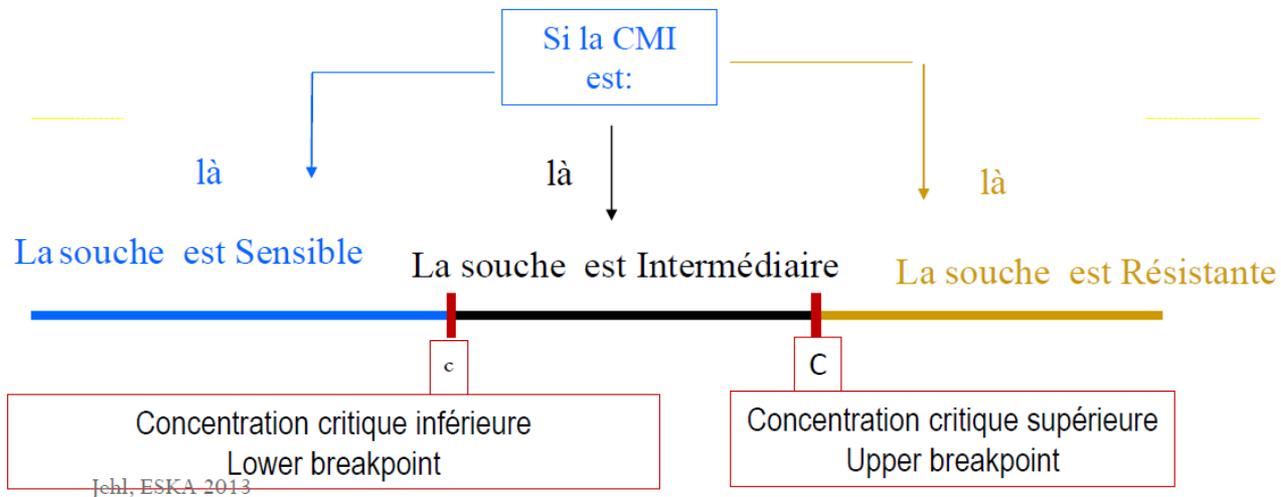
CMI, Cc, S/I/R



sont des sigles barbares de laboratoire	0	0 %
j'en connais bien la signification	5	28 %
je les utilise pour choisir l'antibiotique en les confrontant aux données Pharmacocinétiques/dynamiques, posologies, voies d'administration, CI, nature de l'infection, impact écologique	12	67 %
si une souche est catégorisée I, je n'utilise jamais la molécule	1	6 %

Concentrations critiques: définition

Ce sont des CMI seuils, des bornes, qui permettent de statuer sur la sensibilité ou la résistance d'une bactérie donnée à un antibiotique **par comparaison à ces seuils** de la CMI prise par cet antibiotique vis-à-vis de cette bactérie



I = intermédiaire : ?

- le succès thérapeutique est imprévisible. Ensemble **hétérogène** de souches pour lesquelles **les résultats obtenus *in vitro* ne sont pas prédictifs d'un succès thérapeutique.**

- mécanisme de résistance dont l'expression *in vitro* est faible (classement S) mais *in vivo*, une partie de ces souches peut apparaître résistante au traitement
- mécanisme de résistance dont l'expression n'est pas suffisante pour justifier un classement R, mais suffisamment faible pour espérer un effet thérapeutique dans certaines conditions (fortes concentrations locales ou posologies accrues) SDD

- zone tampon qui tient compte des incertitudes des techniques et biologiques. (pb des études faites avec les techniques de référence, pas celles de routine)

I = La catégorie du principe de précaution

CASFM - EUCAST : Tout sur l' Antibiogramme en 112 pages

- Les Cc Dd délimitant les catégories cliniques varient au fil des connaissances.

- Leur établissement tient compte :

- de la distribution des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour des populations de souches définies, permettant de séparer souches sauvages et souches ayant acquis des R **ECOFF**

- des concentrations humorales et tissulaires qui sont obtenues avec les posologies recommandées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ; **PK/PD**

- de la confrontation des résultats obtenus *in vitro* et des résultats obtenus *in vivo* (**essais cliniques**);

- de la **variabilité statistique des méthodes** utilisées pour mesurer les CMI et les diamètres des zones d'inhibition. (exactitude, précision, des méthodes)

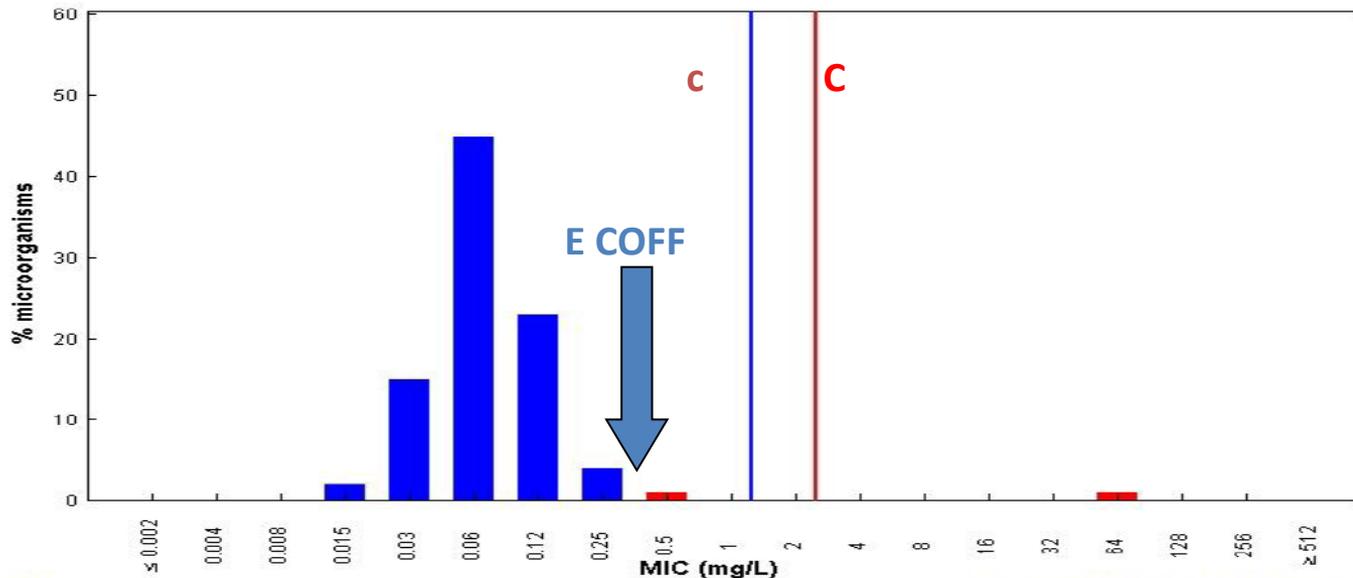
Données Bactériologiques : *E. coli*

Jehlf, E. coli 2011
UCAST

**Cut-off épidémiologique:
répartition des CMI des populations sauvages**

Cefotaxime / Escherichia coli
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2011-11-24

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.25 mg/L

10829 observations (57 data sources)
Clinical breakpoints: S ≤ 1 mg/L, R > 2 mg/L

- Ecoff = c
- E coff > C
- (FQ. S.p)
- E coff < c

Les paramètres PK/PD : 2007/2008

PK/PD des bêta-lactamines:
Efficacité corrélée à des résiduelles = 8 X CMI

CMI	concentrations résiduelles cibles (8xCMI)	Résiduelles des C3G, C4G en IntraVeineuse Discontinue	
		3 x 1g	3 x 2g
0.01	0.08	< 2	< 5 jusqu'à 15
0.1	0.8		
0.5	4		
1	8		
2	16		
4	32		

Perf continue

Cc C3G	S	R
2007	<=4	>32
2008	<=1	>2

Jehl, ESKA 2013

- C résiduelle 8 peut être obtenue avec des schémas d'administration conventionnel
- Diminution de la c à 1 en 2008 : moins de souches classées S, et ce d'autant que instructions « si BLSE, alors aligner I »

Les essais cliniques

TABLE 4. Outcome of serious infections due to ESBL-producing organisms is inferior when the MIC of antibiotics is 2 to 8 µg/ml

MIC (µg/ml)	% (no./total) of patients who:	
	Experienced failure of cephalosporin therapy	Died within 14 days of bacteremia
8	100 (6/6)	33 (2/6)
4	67 (2/3)	0 (0/3)
2	33 (1/3)	0 (0/3)
≤1	27 (3/11)	18 (2/11)
Total ^a	54 (15/28)	

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, June 2001, p. 2206–2212
0095-1137/01/\$04.00+0 DOI: 10.1128/JCM.39.6.2206–2212.2001
Copyright © 2001, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 39, No. 6

Outcome of Cephalosporin Treatment for Serious Infections Due to Apparently Susceptible Organisms Producing Extended-Spectrum β-Lactamases: Implications for the Clinical Microbiology Laboratory

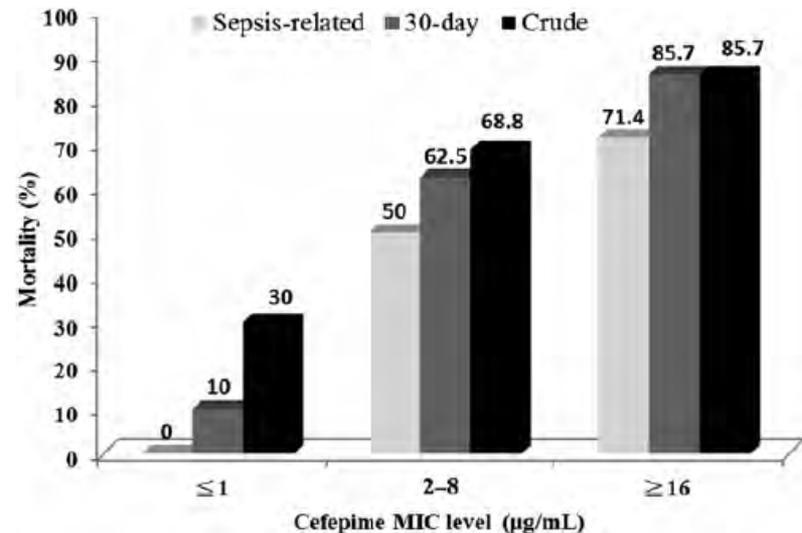
DAVID L. PATERSON,^{1,2} WEN-CHIEN KO,³ ANNE VON GOTTBERG,⁴ JOSE MARIA CASELLAS,⁵
LUTFIYE MULA-ZIMOGLU,⁶ KEITH P. KLUGMAN,⁴ ROBERT A. BONOMO,⁷
LOUIS B. RICE,⁷ JOSEPH G. MCCORMACK,² AND VICTOR L. YU^{1*}

Echec clinique C3 G Kp si >2

Cefepime Therapy for Monomicrobial Bacteremia Caused by Cefepime-Susceptible Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*: MIC Matters

Lee NY et al, CID 2013
Nan-Yao Lee,^{1,2} Ching-Chi Lee,^{1,2} Wei-Han Huang,⁴ Ko-Chung Tsui,^{5,8} Po-Ren Hsueh,^{6,7,a} and Wen-Chien Ko^{1,2,1a}

Echec clinique C3 G EB si >=2



Ces modifications répondent à un objectif double:

EB et BetaL

- Efficacité clinique
- écologique

- Toutes les bactéries « sauvages » restent sensibles
- La majorité des bactéries hébergeant des enzymes (BLSE, CHN) sont « I » ou « R »
- Néanmoins un %age significatif de bactéries BLSE/ CHN + sont désormais classées « sensibles » sur des bases de PK/PD.
- Une concentration critique inférieure = 1 mg/l représente une marge de sécurité confortable puisque des concentrations résiduelles de l'ordre de 8 mg/l sont facilement atteignables



Place pour des alternatives plus « écologiques »



- Ne pas modifier la catégorisation clinique en dehors des règles de lecture interprétative listées dans ces recos
- ne plus utiliser le mécanisme de résistance (BLSE) comme « expert rule » pour « aligner » systématiquement les BLBL, IC3 et C4 G lues S en brut en I : levée du principe de précaution dans **le but d'épargner les carbapénèmes**
- Les remarques destinées aux cliniciens, en particulier celles concernant l'activité *in vivo* des antibiotiques catégorisés S, peuvent être jointes en commentaire.



Enquête ONERBA SPA4, 2012,
S. Henard, JMI 2013

CASFM 2014- EUCAST : Un chamboulement

•LABO

•CLINICIEN

- Cc par couples espèce/ ATB
- Cc selon **pathologie !!!!**
- moins de catégories I, mais plus de commentaires explicites...
- ...qu'il est impératif de faire figurer sur le CR

– alertes sur les « risques et incertitudes »

–ISO 15 189 : harmonisation de la prestation de conseil

NECESSITE IMPERATIVE DE RENSEIGNEMENTS CLINIQUE

- Il est impératif de donner le diagnostic supposé et le traitement prévu
- (cystites vs pyelo... Cc AMC 32 vs 8)
- Lire les commentaires

2014 : IL EST TEMPS D'APPLIQUER LES RECOMMANDATIONS

UN GROS TRAVAIL D'ADAPTATION TECHNIQUE (informatique, logiciels, méthodes)

DE FORMATION, INFORMATION+++

LIEN ISO 15 189

Conséquences de ces modifications sur les % de S

- C3 C4G :

- 400 souches d'EB BLSE : 109 (27,3%) S à au moins 1 des 4 molécules testées (cetotax, cefta, cefepime, aztréonam) *Bert F et al, Med Mal Inf 2014*

Number of ESBLE strains susceptible to 3GC or aztreonam according to MIC determination.

Nombre de souches d'EBLSE sensibles aux céphalosporines de 3^e génération ou à l'aztréonam selon la CMI.

Species	Number (%) of strains susceptible to				
	CTX	CAZ	FEP	ATM	≥ 1 ATB
<i>Escherichia coli</i> (215)	6 (2.8)	47 (21.8)	36 (16.7)	21 (9.8)	67 (31.1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (104)	1 (0.9)	2 (1.9)	22 (21.1)	0	24 (23.1)
<i>Enterobacter cloacae</i> (67)	2 (3)	0	13 (19.4)	0	13 (19.4)
Others species (14)	0	2 (14.3)	3 (21.4)	3 (21.4)	5 (35.7)

ESBLE: extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*; CTX: cefotaxime; CAZ: ceftazidime; FEP: cefepime; ATM: aztreonam; ≥ 1 ATB, at least 1 of the previous 4 antibiotics.

- BLBLI :

- AMC : 40% (*Fournier et al, Med Mal Inf 2013*),
- TZP : 84 % (*REUSSIR 2010*)

Quelques commentaires CA SFM 2014

I. Alerter (sans modifier le résultat de l'antibiogramme) sur l'efficacité thérapeutique incertaine des associations amoxicilline-clavulanate, ticarcilline-clavulanate et piperacilline-tazobactam dans le traitement des infections autres que les infections du tractus urinaire si au moins une des céphalosporines de 3^{ème} (céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime) ou de 4^{ème} génération (céfépime) n'est pas catégorisée sensible (EUCAST expert rules v. 2.0, règle 9.1 de grade B). Les *Enterobacteriaceae* productrices de BLSE sont souvent catégorisées «sensibles» à ces associations. A l'exception des infections du tractus urinaire et des urosepsis, l'utilisation de ces associations dans les infections causées par les isolats cliniques producteurs de BLSE reste controversée et doit faire l'objet de précaution. Aucune donnée n'a été rapportée dans ce domaine pour l'association ticarcilline-clavulanate.

II. Les concentrations critiques des céphalosporines de 3^{ème} génération ont été définies en sorte que la très grande majorité des isolats cliniques producteurs de mécanismes de résistance importants sur le plan clinique tels que les BLSE et les céphalosporinases hyperproduites chez les *Enterobacteriaceae* seront catégorisées «intermédiaires» ou «résistantes» à ces molécules ce qui dispense de tout recours à l'interprétation des résultats pour des raisons thérapeutiques. Certains isolats bactériens qui produisent des β -lactamases sont catégorisés «sensibles» aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération et doivent être rapportés comme tels ; la présence d'une BLSE n'interfère pas sur la catégorisation de l'isolat clinique. Cependant, la détection des BLSE reste indispensable pour des objectifs autres que thérapeutiques (épidémiologie, mesure d'hygiène et d'isolement, par exemple).

I. Si une bactérie des espèces *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp., ou *Morganella morganii* est sensible in vitro au céfotaxime, à la ceftriaxone ou à la ceftazidime, indiquer que l'utilisation en monothérapie du céfotaxime, de la ceftriaxone ou de la ceftazidime est déconseillée car elle expose au risque de sélection de mutants résistants, ou supprimer les résultats de l'antibiogramme pour ces antibiotiques (EUCAST expert rules v. 2.0, règle 9.2). La sélection de mutants résistants aux céphalosporines par dérégulation de la céphalosporinase naturelle peut survenir durant le traitement. L'utilisation d'une céphalosporine de 3^{ème} génération en association avec un aminoside pourrait également conduire à un échec thérapeutique par la sélection de mutants en cas de foyer profond où les aminosides ne diffusent pas. Une association aux fluoroquinolones a cependant été rapportée comme pouvant éviter cette sélection de mutants résistants aux céphalosporines de 3^{ème} génération. Le risque de sélection est absent ou très diminué avec les céphalosporines de 4^{ème} génération (céfépime, cefpirome) qui ne sont pas hydrolysées par les céphalosporinases quel que soit leur niveau de production.

Les limites techniques

• Automates

- Méthodes de routine approuvées par FDA, marqués CE
- Remplissent les critères de concordance avec méthode de référence
- Pas d'instructions techniques dans le CASFM
- Pas d'indication claire de validité des « CMI automates »
- Système clos
- Nbreuses publications sur insuffisances des automates
- Mais qqfois plus performants que les méthodes en milieu solide

- CASFM, « Si une souche productrice de BLSE est catégorisée S à une C3G et si elle est utilisée pour traiter l'infection, déterminer la CMI de la C3G » (pas d'indication technique)
- Conf Consensus IU 2014 cite explicitement la méthode E test

• Etest

- Aucune méthode n'est fiable à 100%
- est corrélé à la méthode de référence mais n'est pas une méthode de référence
- vérifier une technique de routine par E test est méthodologiquement discutable...
- Méthode délicate ,et pouvant être difficile à interpréter



Faire une CMI quand recommandé

Dans les infections avec marge de sécurité PK/PD étroite

Pour vérifier un résultat aberrant

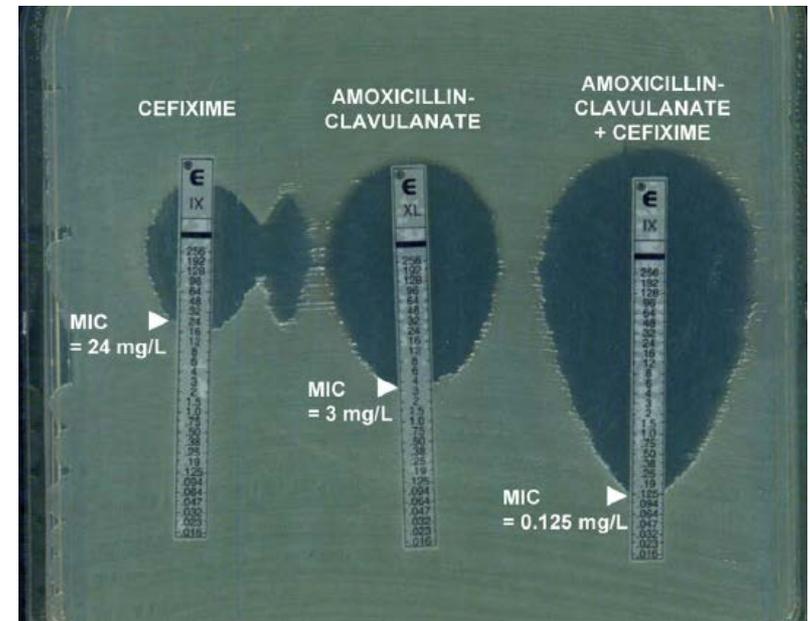
Toutes les méthodes ont leurs limites
Il faut connaitre celles des techniques que l'on choisit



LETTER TO THE EDITOR

In Vitro Interaction between Cefixime and Amoxicillin-Clavulanate
against Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli*
Causing Urinary Tract Infection

Bingen E et al, JCM 2012



<i>E coli</i> ATBG auto	CMI	Interprétation
Test BLSE	POS	POS
Ampicilline	>=32	R
Amox/Clav	>=32	R
Tic	>=128	R
Tic/Clav	>=128	R
Pip	>=128	R
Pip/Clav	>=128	R
Cefoxitine	<=4	S
Cefotaxime	<=1	S
Ceftazidime	<=1	S
Ceftriaxone	<=1	S
Céfépime	8	R
Aztréonam	<=1	S
Amik	<=2	S
Genta	<=1	S
Tobra	<=1	S
Ac nal	>=32	R
Ciprofloxx	>=4	R
levoflox	>=8	R

- Quel est le mécanisme? ^{CRP}
- Que faire pour le confirmer? ^{AMC ICC}

CAZ CTX

- CASFM 2014- EUCAST

– Disques combinés (C3G+ Ac Clav : + 5 mm de dia)

– E test combinés : CMI, -3 dilutions

– Eloignement/rapprochement disques, géloses cloxa pour éliminer les HCASES

FEP AZT

CAZ CTX

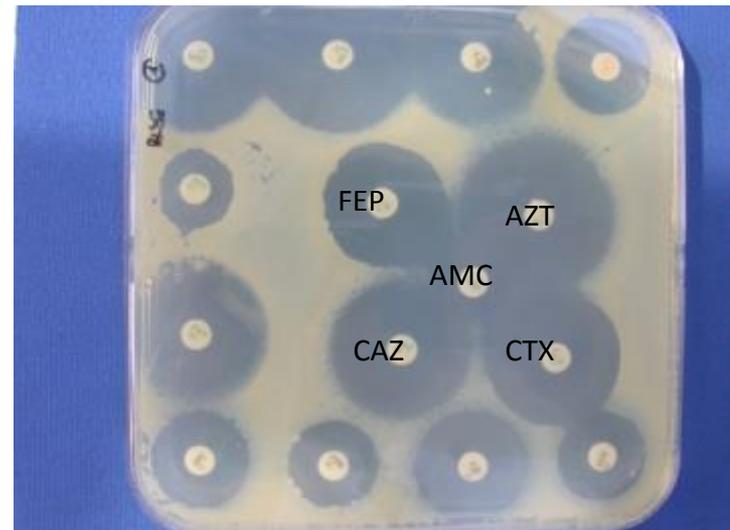
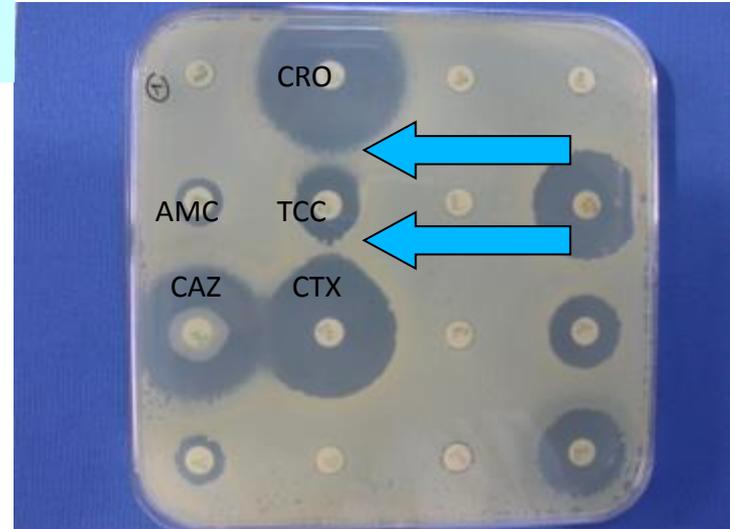
OXA 30 BLSE ressemblante

- enzymes un peu particulières, peu sensibles à l'acide clavulanique avec cependant toujours une petite zone d'inhibition.

- Lorsqu'elles touchent les céphalosporines à large spectre, le céfépime (ou la ceftazidime) est la C3G la plus touchée (ou n'est pas plus sensible que les autres).

- synergie en  et non pa 

- surtout entre le céfépime et l'acide clavulanique



<i>E coli</i> ATBG auto	CMI	Interprétation 2010		Interprétation 2010		Interprétation 2014
		BLSE		CRO	OXA	
Test BLSE	POS	POS			POS	POS
Ampicilline	>=32	R			R	R
Amox/Clav	>=32	R	AMC	TCC	R	R
Tic	>=128	R	CAZ	CTX	R	R
Tic/Clav	>=128	R			R	R
Pip	>=128	R			R	R
Pip/Clav	>=128	R			R	R
Cefoxitine	<=4	S			S	S
Cefotaxime	<=1	I			S	S
Ceftazidime	<=1	I			S	S
Ceftriaxone	<=1	I			S	S
Céfépime	8	R			R	R
Aztréonam	<=1	I			S	AZT
Amik	<=2	S			S	
Genta	<=1	S			CAZ	CTX
Tobra	<=1	S			S	
Ac nal	>=32	R			R	
Ciproflox	>=4	R			R	
levoflox	>=8	R			R	