

infection *versus* colonisation à entérobactéries productrices de BLSE



Nahéma ISSA

Réanimation médicale, 15/11/2017

Liens d'intérêts



- Intervenant au titre d'orateur
 - Pfizer
- Invitations congrès/ journées scientifiques
 - Pfizer
 - Novartis
 - MSD



Introduction



- Contexte: augmentation de l'incidence des E-BLSE notamment en réanimation
 - Utilisation large des carbapénèmes
 - Impact sur les résistances bactériennes ? sur le pronostic ?
- Colonisation à E-BLSE
 - Infection à E-BLSE ?
 - Carbapénème en probabiliste ?
- En réanimation
 - Colonisation E-BLSE = 3,5 à 13,4% des patients (7% à SA en 2016)
 - Infection parmi les patients colonisés = 2,9 à 16,4% (14% à SA en 2016)

→ **faible concordance infection - colonisation**

Béatrice, 49 ans



Admission pour choc septique à point de départ urinaire (Pyélonéphrite non obstructive)

Terrain :

- ✓ *Maladie de Cushing avec diabète insulino-requérant*
- ✓ *Obésité*
- ✓ *Pyélonéphrites à répétition (dernière infection en août 2014 à E. coli de profil sauvage)*
- ✓ *Stéatose hépatique (NASH)*
- ✓ *Suivi ambulatoire, pas d'hospitalisation depuis 2 ans, aucun voyage*

- CRP = 335 mg/L ; PNN = 10,8 G/L
- ECBU positif à l'ED à BGN
- Prise en charge du choc septique :
 - monodéfaillance hémodynamique → noradrénaline
 - antibiothérapie probabiliste : **ceftriaxone 2g/j** (+1 injection d'amikacine)

Béatrice, 49 ans

PNA non obstructive
BGN à l'ECBU
Ceftriaxone + amikacine



- Dépistage anal BLSE : négatif
- ECBU + 2 séries d'hémoculture :
***E. coli* BLSE**

**Auriez-vous prescrit
un carbapénème?**

ANTIBIOGRAMME

Escherichia coli

BETALACTAMINES

| | Résistant | Intermédiaire | Sensible | CMI (mg/L) |
|------------------------------|---------------|---------------|----------|------------|
| Ampicilline | Résistant | | | >8,000 |
| Amoxicilline+ac.clavulanique | Intermédiaire | | | 8,000 |
| Pipéracilline | Résistant | | | >64,000 |
| Ticarcilline+ac.clavulanique | Intermédiaire | | | 16,000 |
| Pipéracilline+Tazobactam | Sensible | | | <-4 mg/L |
| Témocilline | Sensible | | | 8,000 |
| Céfoxitine | Sensible | | | <-4 mg/L |
| Céfuroxime | Résistant | | | >8,000 |
| Céfalexine | Résistant | | | |
| Céfixime | Résistant | | | >2,000 |
| Ceftriaxone | Résistant | | | >4,000 |
| Ceftazidime | Intermédiaire | | | 4,000 |
| Céfépime | Résistant | | | >16,000 |
| Aztreonam | Intermédiaire | | | 8,000 |
| Mecillinam | Sensible | | | <-2 mg/L |

| | | | | |
|------------|----------|--|--|--------------|
| Ertapénème | Sensible | | | <-0,250 mg/L |
| Imipénème | Sensible | | | <-0,250 mg/L |
| Méropénème | Sensible | | | <-0,125 mg/L |

AMINOSIDES

| | | | | |
|-------------|----------|--|--|----------|
| Tobramycine | Sensible | | | 2,000 |
| Gentamicine | Sensible | | | 2 |
| Amikacine | Sensible | | | <-4 mg/L |

QUINOLONES

| | | | | |
|-------------------|----------|--|--|--------------|
| Acide nalidixique | Sensible | | | <-4 mg/L |
| Norfloxacin | Sensible | | | <-0,500 mg/L |

| | | | | |
|----------------|----------|--|--|--------------|
| Ciprofloxacine | Sensible | | | <-0,250 mg/L |
|----------------|----------|--|--|--------------|

| | | | | |
|---------------|----------|--|--|--------------|
| Lévofloxacine | Sensible | | | <-0,500 mg/L |
|---------------|----------|--|--|--------------|

TETRACYCLINES

| | | | | |
|-------------|----------|--|--|--------------|
| Tigecycline | Sensible | | | <-0,500 mg/L |
|-------------|----------|--|--|--------------|

Béatrice, 49 ans

*PNA non obstructive
BGN à l'ECBU
Ceftriaxone + amikacine
E. coli BLSE*



Ce qui a été fait :

- Ceftriaxone remplacée par lévofloxacine 2 jours après l'admission, pour une durée de 14 jours

Evolution

- Favorable sur le plan septique : noradrénaline sevrée en 54 heures, rapide défervescence et décroissance de la CRP
- Syndrome coronarien aigu à J+5 : transfert en cardiologie 3 jours plus tard (pose 2 stents sur la coronaire droite)
- Pas de récurrence infectieuse ...

Pierre, 68 ans



Admission pour choc hypovolémique avec insuffisance rénale aiguë par diarrhée profuse en période forte chaleur

Terrain :

- ✓ HTA traitée par bêtabloquants et IEC, dyslipidémie
- ✓ Ni voyage ni hospitalisation récente

- Hypotension artérielle remplissage, apyrétique et diarrhée profuse (10 selles/j)
- Oligo-anurie, créatininémie = 685 $\mu\text{mol/L}$, CRP = 18 mg/L
- Prélèvements microbiologiques (coproculture + ECBU + hémoculture) de principe malgré l'apyrexie et l'absence de syndrome inflammatoire
- Dépistage anal positif à ***E. coli* BLSE**
- ➔ **Evolution rapidement favorable sur les plans hémodynamique et rénal: transfert en médecine interne 2 jours plus tard**

Pierre, 68 ans

*Choc hypovolémique/IRA
Diarrhée profuse
Dépistage anal : E. coli BLSE
Évolution favorable*



En médecine interne

- Fièvre à 38°6 et recrudescence de la diarrhée
- ECBU et Coproculture négatifs
- **2 hémocultures positives à BGN** à l'examen direct

**Auriez-vous prescrit
un carbapénème?**

Pierre, 68 ans

Choc hypovolémique/IRA
Diarrhée profuse
Dépistage anal : *E. coli* BLSE
Évolution favorable



Ce qui s'est vraiment passé :

- Prescription de ceftriaxone
- Culture : *Salmonella enterica* de profil sauvage

Évolution

- Guérison après 10 jours de traitement antibiotique

Liliane, 73 ans



Admission pour coma hypercapnique dans un contexte de décompensation cardiaque globale

Terrain :

- ✓ *HTA*
- ✓ *Cardiopathie ischémique*
- ✓ *Pyélonéphrites à répétition (plusieurs lignes d'antibiotiques dans le mois précédent)*
- ✓ *Insuffisance rénale chronique modérée*
- ✓ *BPCO avec notion de 2 hospitalisations récentes*

- *Prise en charge: échec VNI → intubation, dobutamine*
- *A J+3 de son admission: sepsis à point de départ urinaire*
- *GB = 14,6 G/L et CRP = 75 mg/L*
- *Colonisation rectale à l'admission: **K. pneumoniae BLSE***
- *ECBU : nombreux BGN à l'examen direct*
- *Début d'une antibiothérapie par méropénème*



- Dépistage anal BLSE : positif
- ECBU + : *K. pneumoniae* BLSE

La police des carbapénèmes de votre établissement vous interpelle.

Y-a-il une alternative aux carbapénèmes?

ANTIBIOGRAMME

Klebsiella pneumoniae

BETALACTAMINES

| | | CMI (mg/L) |
|------------------------------|-----------|--------------|
| Ampicilline | Résistant | >8,000 |
| Amoxicilline+ac.clavulanique | Résistant | >32,000 |
| Pipéracilline | Résistant | >64,000 |
| Ticarcilline+ac.clavulanique | Résistant | >64,000 |
| Pipéracilline+Tazobactam | Résistant | >64,000 |
| Témocilline | Résistant | 16,000 |
| Céfoxitine | Résistant | |
| Céfuroxime | Résistant | >8,000 |
| Céfalexine | Résistant | |
| Céfixime | Résistant | >2,000 |
| Ceftriaxone | Résistant | >4,000 |
| Ceftazidime | Résistant | 16,000 |
| Céfépime | Résistant | >16,000 |
| Aztreonam | Résistant | >16,000 |
| Ertapénème | Sensible | 0,500 |
| Imipénème | Sensible | <=0,250 mg/L |
| Méropénème | Sensible | <=0,125 mg/L |

AMINOSIDES

| | | |
|-------------|-----------|--------|
| Tobramycine | Résistant | >4,000 |
| Gentamicine | Résistant | >4 |

| | | |
|-----------|----------|-------|
| Amikacine | Sensible | 8,000 |
|-----------|----------|-------|

QUINOLONES

| | | |
|-------------------|-----------|---------|
| Acide nalidixique | Résistant | >16,000 |
| Norfloxacin | Résistant | >2,000 |

| | | |
|----------------|-----------|--------|
| Ciprofloxacine | Résistant | >1,000 |
|----------------|-----------|--------|

| | | |
|---------------|-----------|--------|
| Lévofloxacine | Résistant | >2,000 |
|---------------|-----------|--------|

TETRACYCLINES

| | | |
|-------------|-----------|--------|
| Tigecycline | Résistant | >2,000 |
|-------------|-----------|--------|

AUTRES

| | | |
|-------------|----------|-----------|
| Fosfomycine | Sensible | <=16 mg/L |
|-------------|----------|-----------|

Liliane, 73 ans

IUAS
BGN à l'ECBU
colonisation BLSE

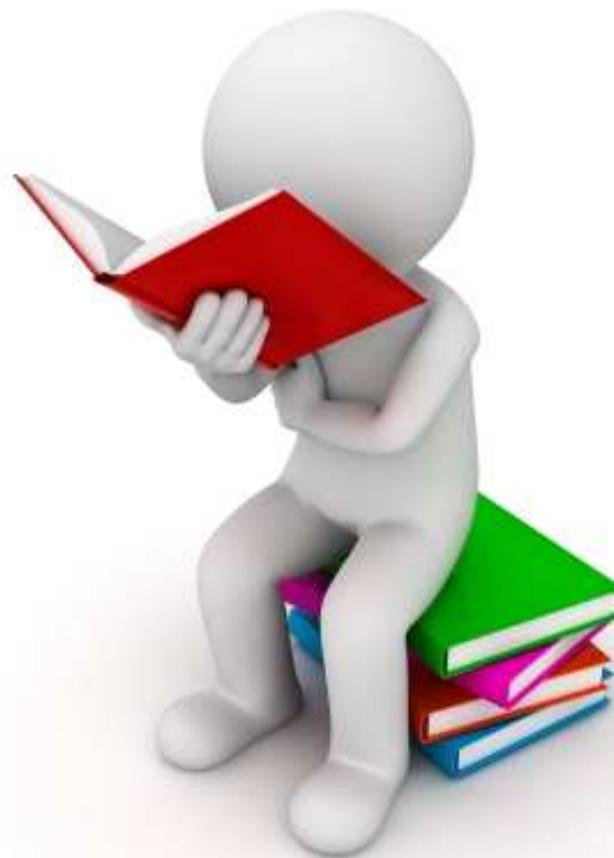


| | | |
|--------------------------------------|-----------|---------------|
| Triméthoprim | Résistant | >4,000 |
| Cotrimoxazole | Résistant | >4,000 |
| Colistine | Sensible | ≤ 1 mg/L |
| Furanes | Résistant | >64,000 |
| Ceftolozane + Tazobactam (CMR band.) | Résistant | 1,500 |
| Ceftazidime + Avibactam (CMR band.) | Sensible | 0,750 |

Ce qui s'est vraiment passé :

- Poursuite du méropénème
- Amélioration de l'ensemble des défaillances
- Sortie de réanimation à J+6

Actualités bibliographiques



Impact prédictif sur le risque de pneumonie d'une colonisation à E-BLSE



- Cohorte prospective 2009-15, multicentrique (France)
- 6 303 patients admis en réanimation dont 843 porteurs de E-BLSE (13%)
- 111 porteurs (13%) ont développé une pneumonie nosocomiale, dont 43% à E-BLSE

Facteurs de risques de pneumonie à E-BLSE acquise en réanimation chez les 111 porteurs de E-BLSE

| Facteurs associés | OR ajusté | IC 95% | p |
|---|-----------|-----------|----------|
| IGS ₂ > 43 | 2,81 | 1,16-6,79 | 0,022 |
| Plus de 2 jours d'amoxi/clav. en réanimation | 0,24 | 0,08-0,71 | 0,01 |
| Colonisation avec <i>E. cloacae</i> ou <i>K. pneumoniae</i> | 10,96 | 2,93-41,0 | < 0,0001 |

- **Faible risque de pneumonie à E-BLSE en cas de portage de E-BLSE** (surtout si *E. coli*)
- **Pneumonie + portage E-BLSE = forte probabilité de PN à E-BLSE** (surtout si *Kp* ou *Ec*)

Impact prédictif sur la mortalité d'une colonisation à E-BLSE



Facteurs associés à une mortalité dans le mois

| Variables | Analyse multivariée | |
|--|---------------------|--------|
| | HR (IC 95%) | p |
| IGS ₂ > 43 | 1.76 (1.03–3.00) | 0.038 |
| Carbapénèmes < 3 mois | 1.64 (0.93–2.90) | 0.03 |
| Colonisation à E-BLSE à l'admission | 1.56 (0.92–2.63) | 0.10 |
| Choc septique associé à la pneumonie nosocomiale | 2.86 (1.68–4.85) | 0.0001 |
| PAVM | 0.48 (0.24–0.96) | 0.037 |
| Infection préalable acquise en réanimation | 0.51 (0.28–0.95) | 0.033 |

→ Colonisation par E-BLSE = pas de surmortalité

En cas de pneumonie

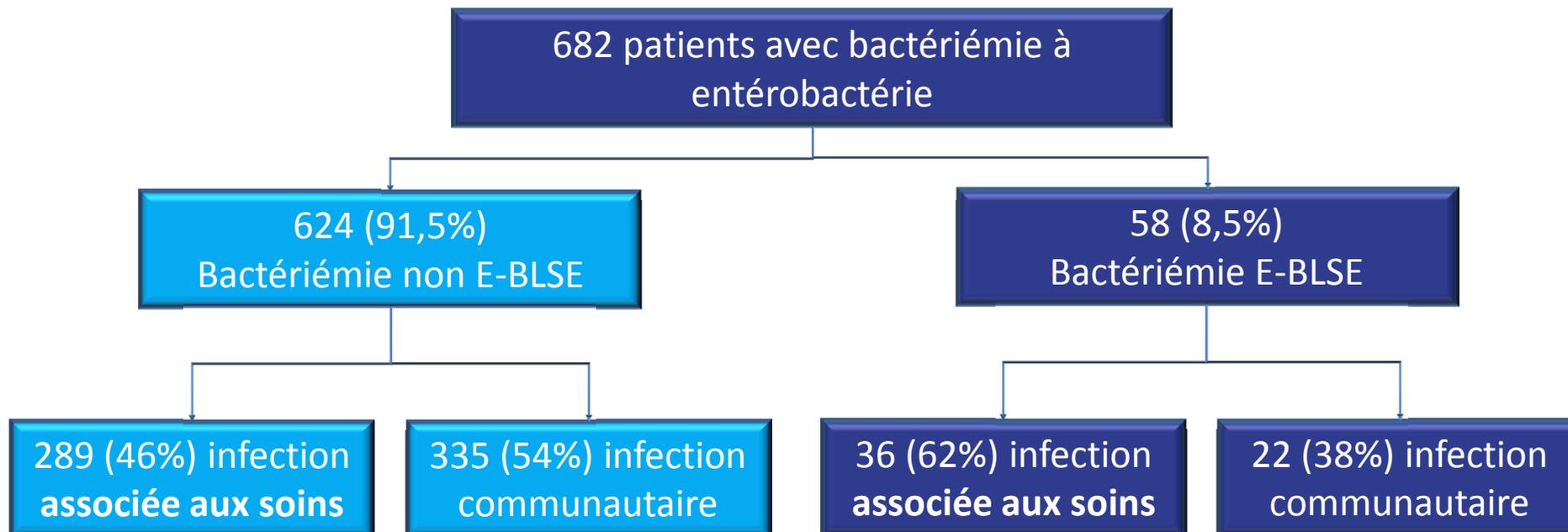


- Si critères de gravité (choc, IGS₂>43) et colonisation à *K. pneumoniae* / *E. cloacae*
→ couvrir les E-BLSE
- A l'inverse si portage d'*E. coli* sans choc , le risque de pneumonie à E-BLSE = 6%
- VPN > 90% si non porteur d'E-BLSE de faire une pneumonie BLSE
- Le risque d'émergence de *Pseudomonas* carbapénèmes R augmente en cas de prescription de CP pour une suspicion d'infection à E-BLSE

Les infections à E-BLSE sont le plus souvent d'origine nosocomiale



- Étude observationnelle prospective impliquant 50 hôpitaux (France)



→ Les bactériémies à E-BLSE communautaires sont très rares (3%)

L'infection par E-BLSE, mais pas le portage, accroît le risque de décès en réanimation



- Étude observationnelle sur 17 ans : 1996-2013 (17 réanimations, France)
- 16 734 patients de 49-75 ans avec un séjour d'au moins 24 h en réanimation
- 594 patients colonisés par E-BLSE

| Situation clinique | Total |
|--------------------------------|-------|
| Portage E-BLSE | |
| pas d'infection E-BLSE | 496 |
| ≥ 1 infection E-BLSE | 98 |
| Infection E-BLSE | |
| Pneumonie | 43 |
| Bactériémie | 39 |
| Infection par cathéter | 18 |
| Infection au site chirurgicale | 13 |
| Infection des voies urinaires | 5 |

L'infection par E-BLSE, mais pas le portage, accroît le risque de décès en réanimation



Paramètres augmentant le risque de décès en réanimation

| Paramètres liés au contexte d'admission | p |
|---|---------|
| Maladie chronique respiratoire, hépatique, rénale ou immunosuppression | < 0,001 |
| Diabète | 0,017 |
| Signes cliniques de sévérité (insuffisance respiratoire aiguë, choc, coma...) | < 0,001 |
| SOFA > 2 | < 0,001 |
| Portage de E-BLSE avec ≥ 1 infection | < 0,001 |

| E-BLSE | Décès en réanimation à J28 | | |
|--------------------------------------|----------------------------|-------------|--------|
| | OR ajusté | IC 95% | p |
| Pas de portage | 1 | — | — |
| Portage sans infection E-BLSE | 0.906 | 0.722–1.136 | 0.3916 |
| Portage avec infection E-BLSE | 1.825 | 1.235–2.699 | 0.0026 |

→ La colonisation **AVEC** infection = surmortalité

colonisation par E-BLSE = surexposition aux carbapénèmes



Exposition aux différentes classes d'antibiotiques des patients colonisés par E-BLSE, avec ou sans infection

| Classe d'antibiotique | Nombre de jours de traitement par 1000 patient jours | | | p |
|---------------------------------|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| | Pas de portage | Portage E-BLSE sans infection | Portage E-BLSE avec infection | |
| Carbapénèmes | 69 | 241 | 627 | <0,0001 |
| Combinaisons BLBLI* | | | | |
| amoxi/clav | 220 | 103 | 123 | <0,0001 |
| ticarcilline/acide clavulanique | 122 | 54 | 26 | <0,0001 |
| pipéracilline/tazobactam | 99 | 49 | 97 | <0,0001 |
| Fluoroquinolones | 114 | 87 | 108 | 0,89 |

L'exposition aux carbapénèmes parmi les porteurs d'E-BLSE → amplification de la pression de sélection de résistance (*P. aeruginosa*)

Proposition d'un algorithme décisionnel en cas de suspicion d'infection à E-BLSE



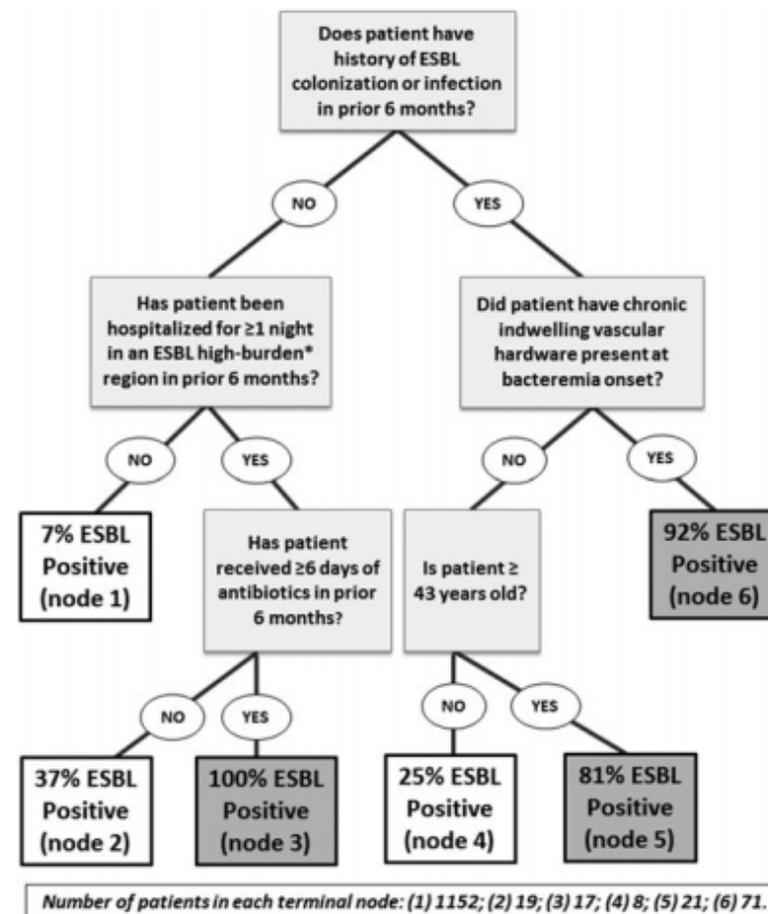
Etude monocentrique USA

- ✓ Octobre 2008 - Mars 2015
- ✓ Bactériémie *E. coli* ou *Klebsiella*
- ✓ 1 288 patients inclus dont 194 (15%) porteurs d'E-BLSE
- ✓ 35% ont reçu des CP en probabiliste

Arbre décisionnel sur 5 variables:

- Colonisation à E-BLSE
- Dispositif intra vasculaire
- Hospitalisation zone d'endémie < 6 mois
- Age
- Antibiothérapie dans les 6 mois

Se = 51 % et Sp = 99%



Quand prescrire un carbapénème en probabiliste?



- infection communautaire : **NON**

sauf portage (< 3 mois) d'une BLSE ou d'un *P. aeruginosa* ceftazidime-R et choc septique

- infection bactérienne sévère associée aux soins : **OUI** si ≥ 2 critères parmi :

1. traitement < 3 mois par C3G ou FQ ou Pipéracilline-Tazobactam
2. portage < 3 mois d'une BLSE ou d'un *P. aeruginosa* ceftazidime-R
3. hospitalisation hors de France dans les 12 mois
4. vie en EHPAD et sonde vésicale à demeure et/ou gastrostomie

RFE SRLF/SFAR/SPILF Juin 14

Après documentation



Après documentation bactériologique, il faut rechercher une alternative aux carbapénèmes en fonction du site infecté et après discussion entre microbiologistes et cliniciens

Accord fort

A 48-72h?

- Il faut poursuivre un carbapénème pour une Infection documentée sans alternative (pas d'autre sensibilité ou contre indication à l'alternative)
- S'il y a des alternatives, il est recommandé de désescalader avec une molécule sensible (à ajuster selon le site, la sévérité clinique, parfois la CMI de l'antibiotique)
- Infection non documentée chez un patient stable
 - Il est, en particulier, [recommandé par l'ECIL](#) pour les patients d'hématologie (hors choc septique) pour lesquels il n'y a pas de documentation de l'infection justifiant la poursuite du carbapénème [une fièvre persistante chez un patient stable recevant une molécule anti pseudomonas ne doit d'ailleurs pas conduire à une escalade].



RFE SRLF/SFAR/SPILF Juin 14

Conclusion



- **Colonisation par entérobactéries productrices de BLSE**
 - Pas de surmortalité
 - Augmentation de l'exposition aux carbapénèmes même en l'absence d'infection
 - Le recours aux carbapénèmes favorise l'émergence de *Pseudomonas carba-R*
- **Infection à E-BLSE = surmortalité en réanimation**
- **Utilisation des scores prédictifs de colonisation à E-BLSE avant recours aux CP**
- **Bon usage des antibiotiques**
 - Les carbapénèmes, c'est pas automatique
 - Place des alternatives aux carbapénèmes

