

« Bacilles à Gram négatif
hautement résistants »
BLSE

XVIIIe JRPI

Lille 04 octobre 2011

C.Cattoen -
Valenciennes

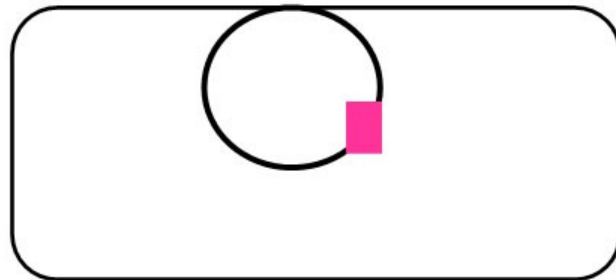
Comment résumer la situation ?

- Un recul de plus de 25 ans
- Une problématique évolutive
 - Sur le plan fondamental
 - Sur le plan épidémiologique
- Des questions qui sont posées :
 - Prise en charge en terme d'hygiène ?
 - Prise en charge thérapeutique ?
 - Prise en charge communautaire ?
 - Quelle évolution ?

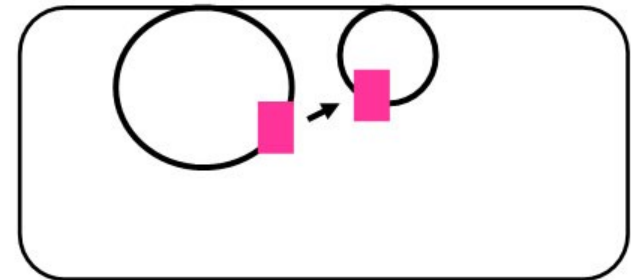
Rappel « historique »

- Les « BLSE hospitalières »
 - 1985 : premières épidémies décrites
 - Dans un premier temps : *K.pneumoniae*
 - Diffusion aux autres espèces (*E.aerogenes* ++)
 - Régression du phénomène grâce aux programmes de lutte
- Les « BLSE communautaires »
 - 1990 : Description des premières CTX-M
 - 1995-98 : Extension au Japon, Amérique du sud, Europe de l'est
 - Fin des années 90 : pandémie humaine et animale
 - Essentiellement *E.coli*

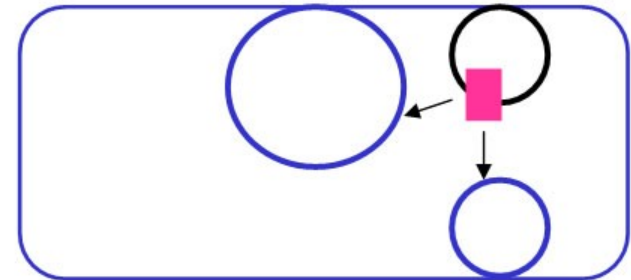
Hypothèse de l'origine des enzymes de type CTX-M acquises



Kluyvera spp.
(CTX-M chromosomique)



Kluyvera spp.
(CTX-M chromosomique + plasmidique)



E. coli, etc.
(CTX-M plasmidique)

Kluyvera spp.

= entérobactéries de l'environnement,

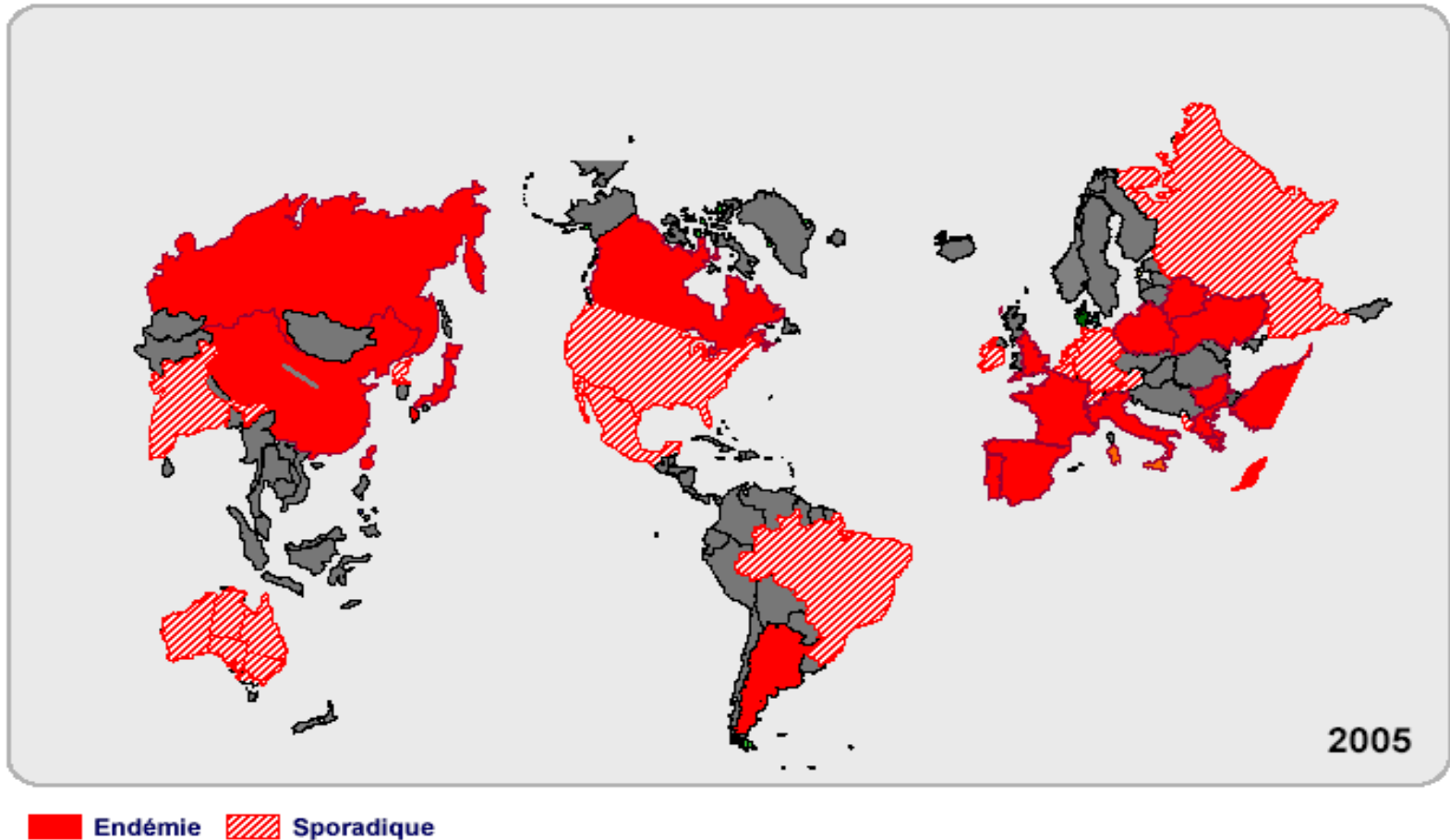
= progéniteurs des CTX-M⁽¹⁻⁴⁾

Gènes CTX-M acquis : associés à des séquences d'insertion ou à des intégrons particuliers^(5,6)

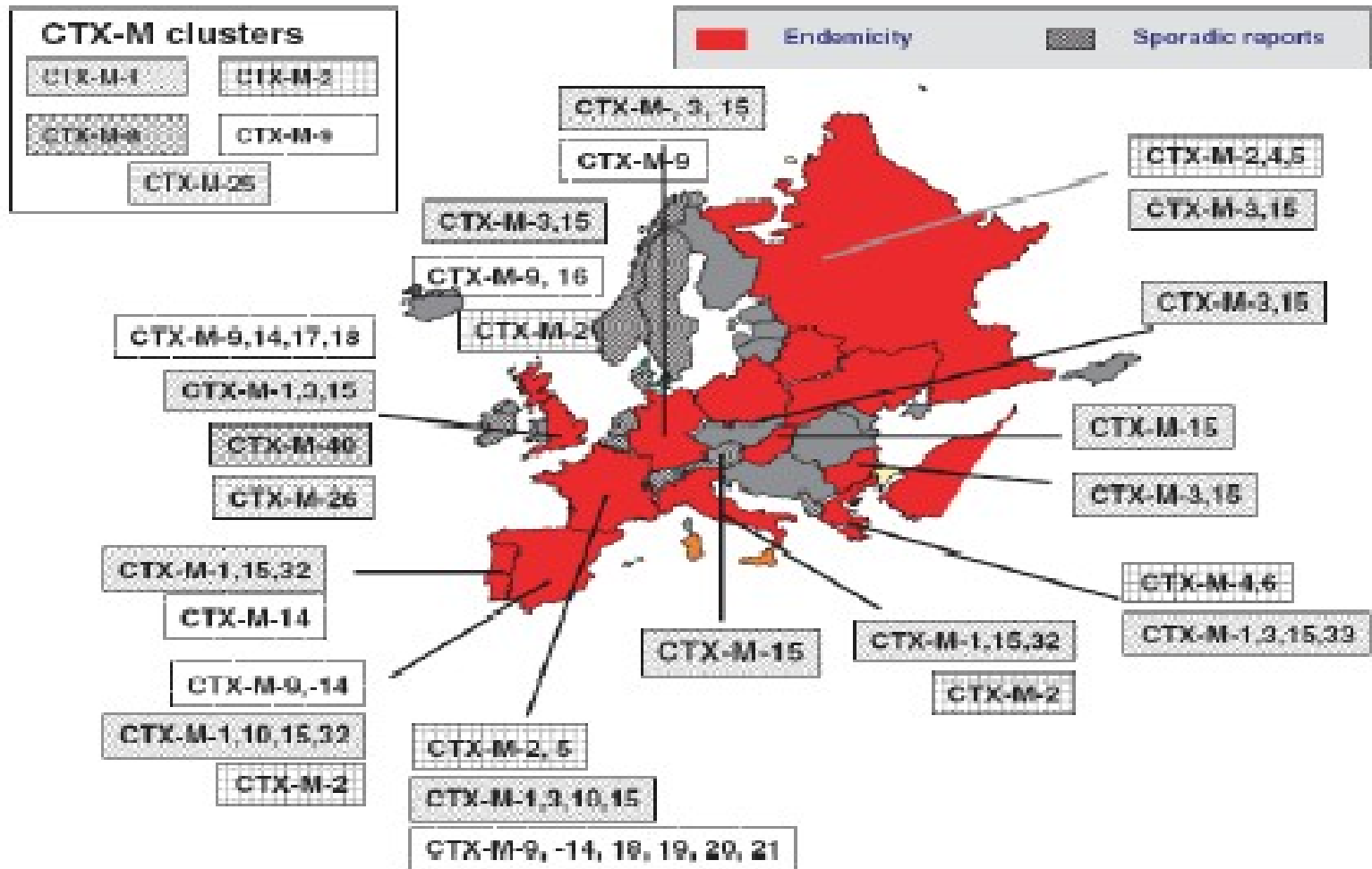
mobilité +++

Epidémiologie mondiale

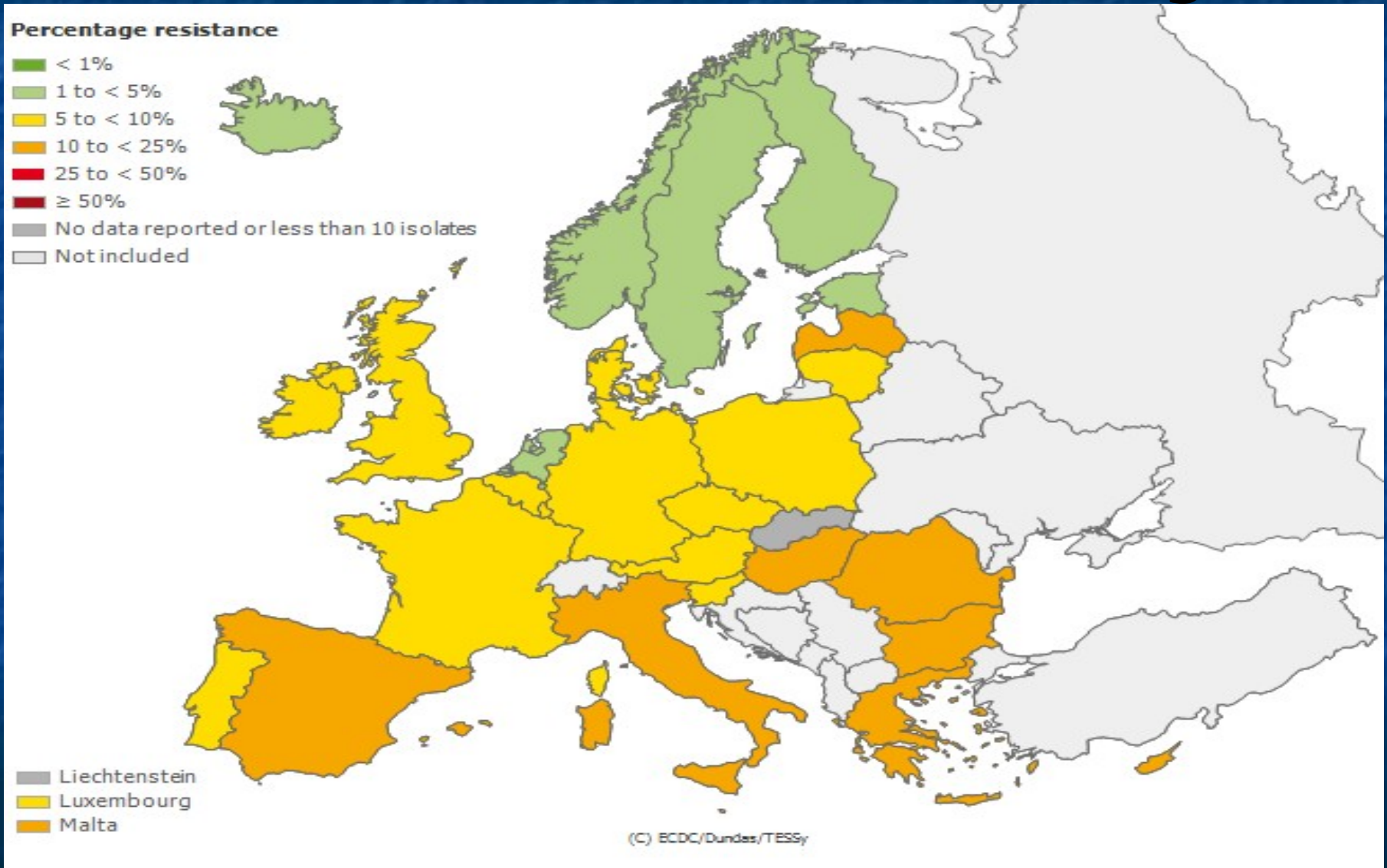
Mondialisation : dissémination CTX-Ms



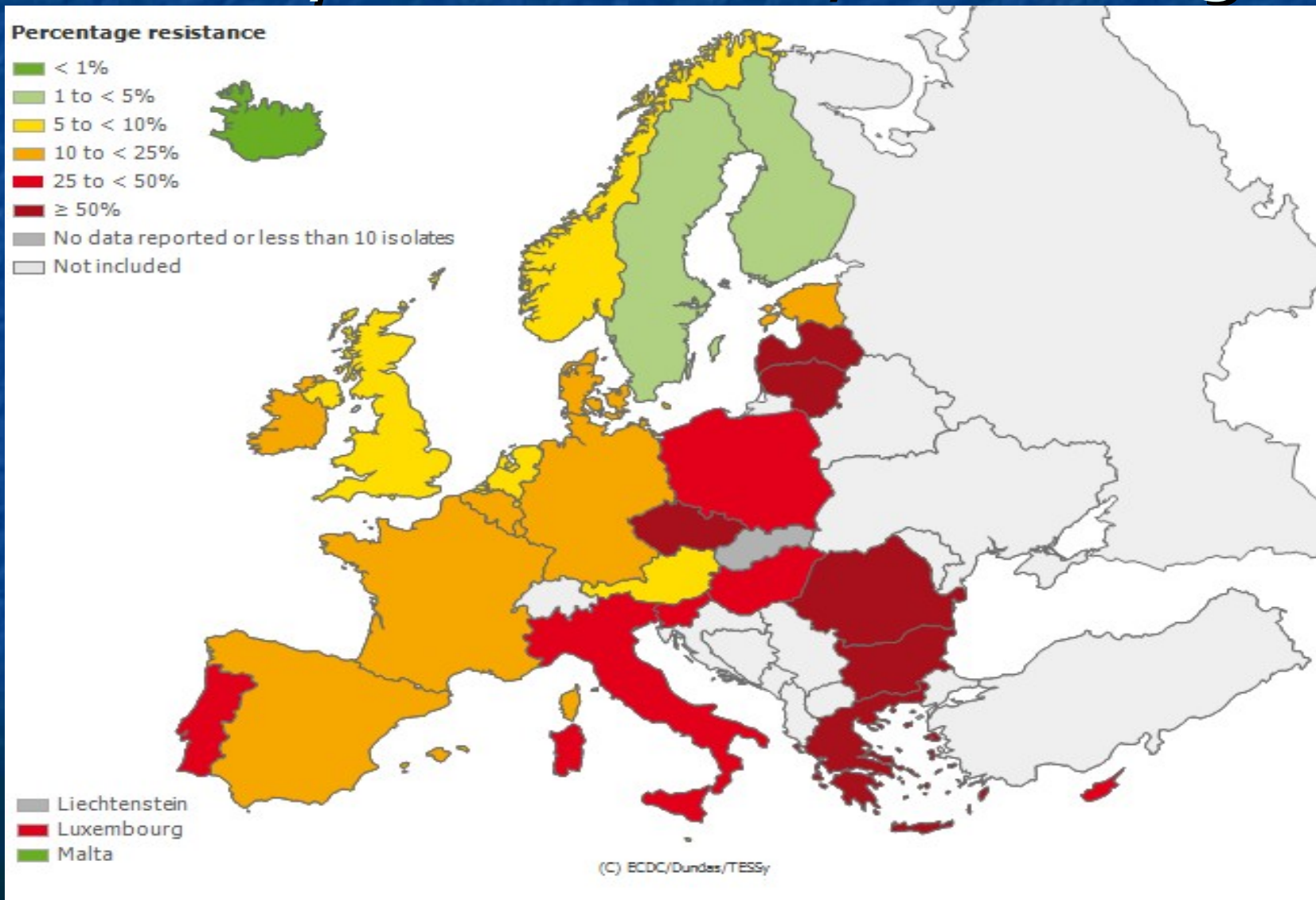
Epidémiologie en Europe



EARSS 2009 : Pourcentage de souches d'*E.coli* I/R aux C3g

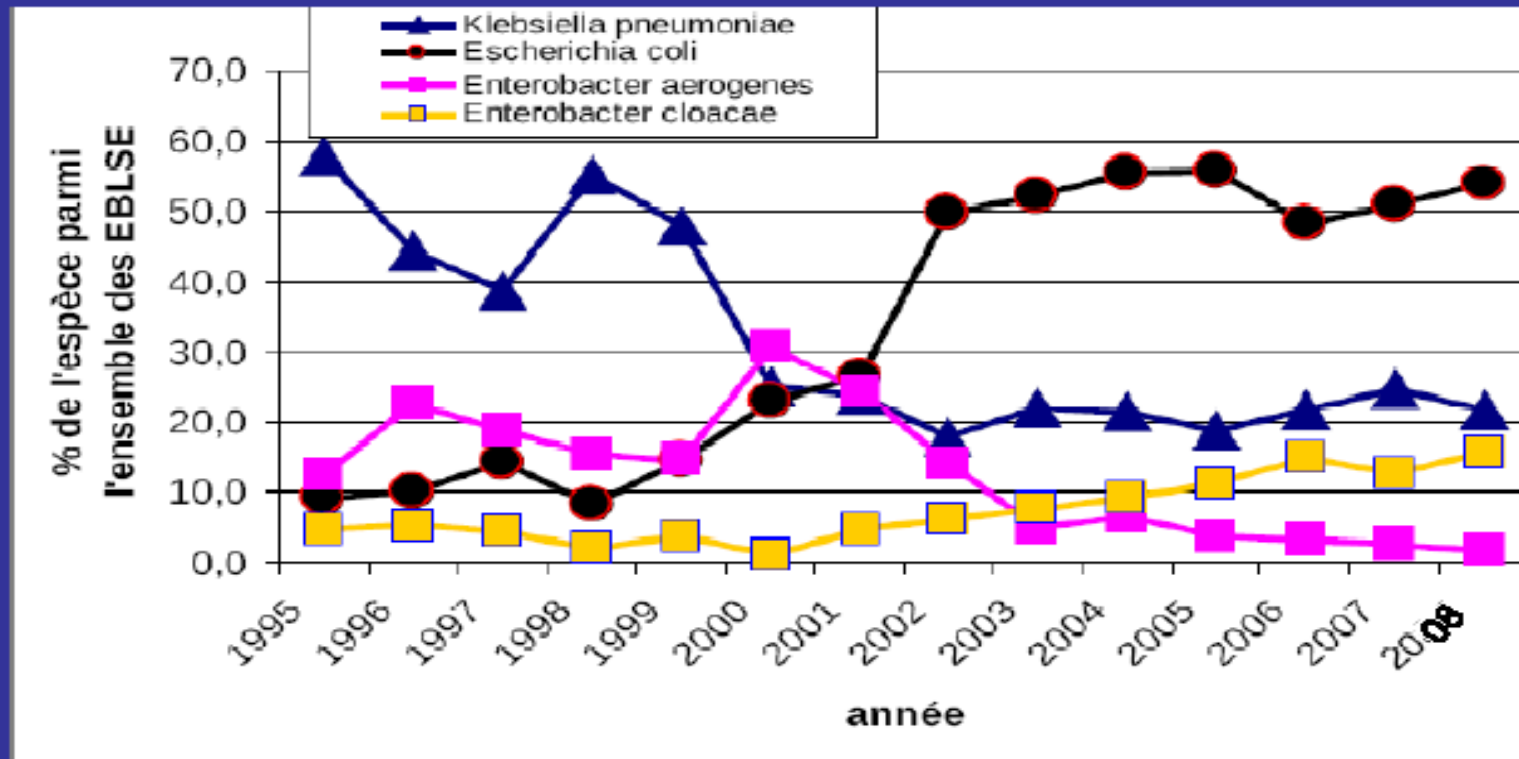


EARSS 2009 : Pourcentage de souches de *K.pneumoniae* I/R aux C3g



Epidémiologie française

Prévalence des entérobactéries productrices de BLSE, AP-HP



Epidémiologie française

Présentation réseaux BMR - CCLIN Paris Nord – 23/03/2009



Répartition selon l'espèce des souches d'entérobactéries productrices de BLSE

Espèces	Nombre	%
<i>Escherichia coli</i>	707	59,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	155	12,9
<i>Enterobacter aerogenes</i>	127	10,6
<i>Enterobacter cloacae</i>	122	10,2
<i>Proteus mirabilis</i>	31	2,6
<i>Citrobacter freundii</i>	14	1,2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	14	1,2
<i>Citrobacter koseri (diversus)</i>	6	0,5
<i>Serratia spp.</i>	3	0,3
<i>Providencia spp.</i>	6	0,5
Autres	13	1,1
Total	1198	100,0

Epidémiologie française

Présentation réseaux EMR - CCLIN Paris Nord – 23/03/2009



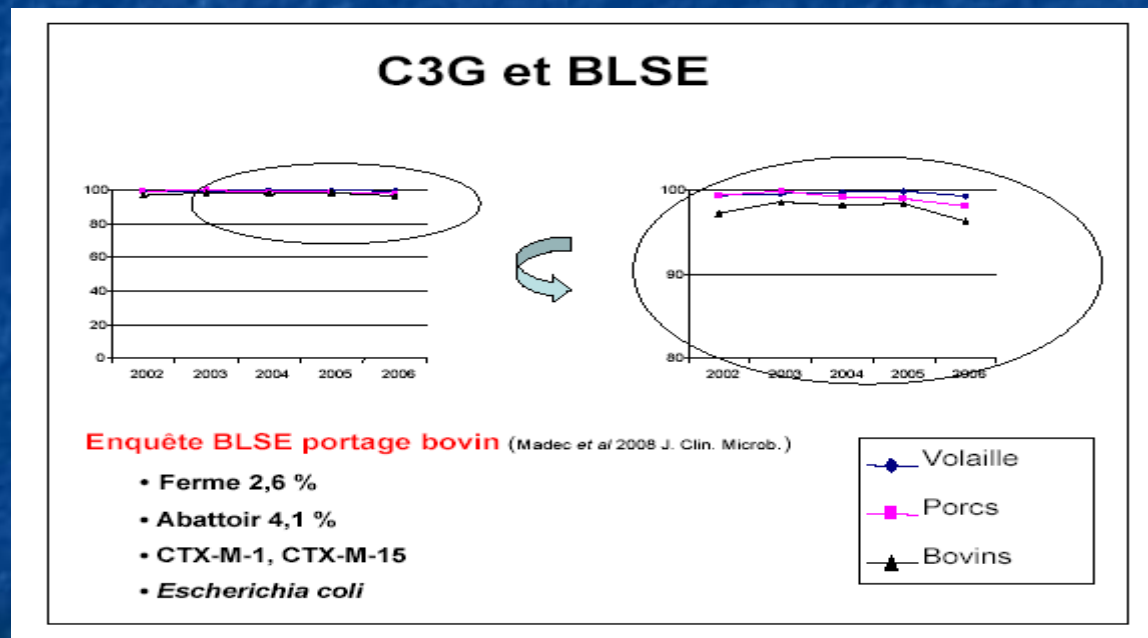
Evolution du nombre total d'entérobactéries productrices de BLSE et de leur répartition selon l'espèce (%)

Espèce	2002 (n=332)*	2003 (n=328)*	2004 (n=342)*	2005 (n=401)*	2006 (n=347)*	2007 (n=513)*	2008 (n=584)*
<i>Enterobacter aerogenes</i>	52,7	37,1	40,9	33,2	26,8	16,4	11,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14,5	8,6	15,2	11,0	11,8	12,3	14,0
<i>Escherichia coli</i>	12,4	27,6	24,0	31,4	43,2	47,0	55,3
<i>Proteus mirabilis</i>	4,8	5,5	6,4	5,0	2,3	2,0	3,1
<i>Enterobacter cloacae</i>	5,1	7,7	3,8	7,0	11,0	16,0	11,0
<i>Citrobacter koseri (diversus)</i>	1,8	2,2	2,3	3,7	0,9	1,4	0,9
<i>Citrobacter freundii</i>	2,7	3,1	1,8	4,5	1,4	2,5	1,7
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2,7	2,5	2,3	0,8	0,6	1,2	1,4
<i>Providencia spp.</i>	0,6	0,9	0,9	1,3	0,6	0,2	0,7
Autre	4,8	7,7	3,1	6,0	3,6	1,2	0,7

* nombre d'EBLSE inclus chaque année

Transmission, acquisition

- Rôle de la chaîne alimentaire
- Médecine vétérinaire et élevages également fortement concernés : RESAPATH :



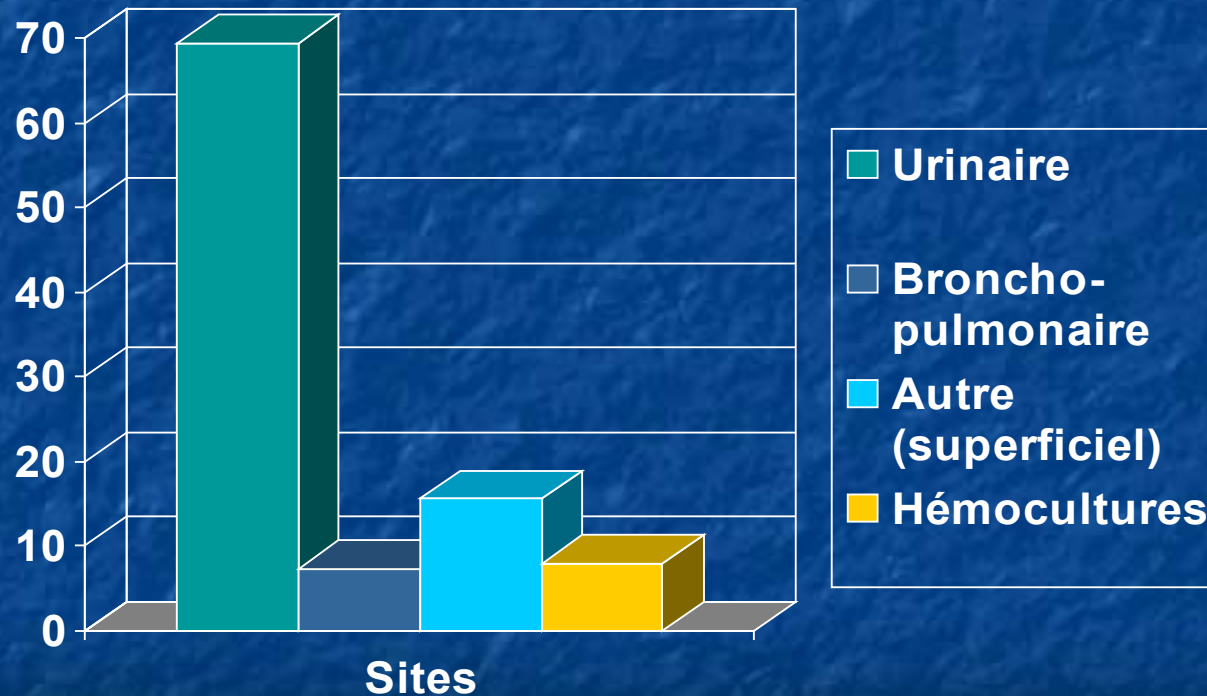
- Rôle de la transmission interhumaine ?

Données épidémiologiques régionales (Nord – PdC)

Année	Taux de BLSE / <i>E.coli</i>	IC/1000 j MCO	IC/1000 j Pédiatrie	Nombre de bactériémies
2005	1.36%	0.12	0.10	
2006	1.67%	0.16	0.09	
2007	2.35%	0.23	0.07	
2008	2.86%	0.29	0.24	56
2009	3.85%	0.40	0.36	83
2010	5.17%	0.48	0.45	130

Observatoire N – PdC

Répartition par site (2010)



Facteurs de risques d'acquisition d'une BLSE (revue de la littérature)

- A l'hôpital :
 - Age élevé ++
 - Comorbidités ++
 - Réanimation
 - Durée d'hospitalisation ++
 - **Procédures invasives +++++**
 - **Antibiotiques ++++**
- En communautaire :
 - Age
 - **Vie en institution**
 - Hospitalisation antérieure
 - Gravité, comorbidités
 - **Infections urinaires récurrentes**
 - **Exposition aux antibiotiques**
 - Béta-lactamines
 - Quinolones

Enquête Nord – PdC 2008 (*E.coli* BLSE)

Analyse de 306 dossiers patients

Descriptif 306 patients	Nombre	%
Documentation BLSE < 48 h	141	46.1%
Hospitalisation dans les 6 mois	192	62.7%
EHPAD	54	17.6%
Ni hospitalisation, ni EHPAD	73	23.8%
Antibiotiques dans les 6 mois	171	55.8%

**Les questions qui sont
posées**

Quelle prise en charge en matière d'hygiène ?

- BLSE « hospitalières » :
 - Il convient de maintenir les précautions particulières
 - En particulier : problématique actuelle liée à *K.pneumoniae* (très épidémiogène, inoculum +++)
- *E.coli* BLSE :
 - Très controversé
 - Oui : quelques épidémies prouvées
 - Non :
 - Peu de cas identifiés / porteurs effectifs
 - Dispersion des efforts

Quelle prise en charge thérapeutique ? (*E.coli* BLSE) (1)

- Ce qui ne marche plus :
 - Pénicillines
 - « Certaines » céphalosporines 3^{ième} génération
 - Céfépime
 - Attention souvent CMI > aux C3g
 - Fluoroquinolones :
 - 60% résistance à la ciprofloxacine
 - Parmi souches cipro S : nombreuses souches oflo R
 - Bactrim

Sensibilité aux antibiotiques

Données observatoire N-PdC 2008

E.coli BLSE

Molécule	S	I	R
Céfoxitine	72.5%	18.9%	8.6%
Ertapénème	100%		
Gentamicine	72.6%	2.6%	24.8%
Amikacine	84.5%	8.5%	7%
Ciprofloxacine	39.8%	2.3%	57.9%

Quelle prise en charge thérapeutique ? (*E.coli* BLSE) (2)

- Ce qui marche in vitro :
 - Inhibiteurs de bêtalactamases :
 - Augmentin S ou I
 - Piperacilline + tazobactam : S (selon le site en thérapeutique ?)
 - Sulbactam non commercialisé
 - Céphamycines :
 - 70% sensibilité
 - Mais : acquisition de R par imperméabilité
 - Céphalosporines de 3^{ème} génération : sur antibiogramme (cf nouvelles recommandations CA-SFM 2011)
 - Carbapénèmes :
 - Place de l'ertapénème ? (apparition de souches imperméables lors d'une surutilisation de carbapénèmes)
 - Aminosides :
 - Quand association nécessaire
 - Furanes
 - Infections basses
 - Fosfomycine
 - Colistine

Nouvelles recommandations CA-SFM (harmonisation / EUCAST)

- Pourquoi ? : nécessité d'une harmonisation :

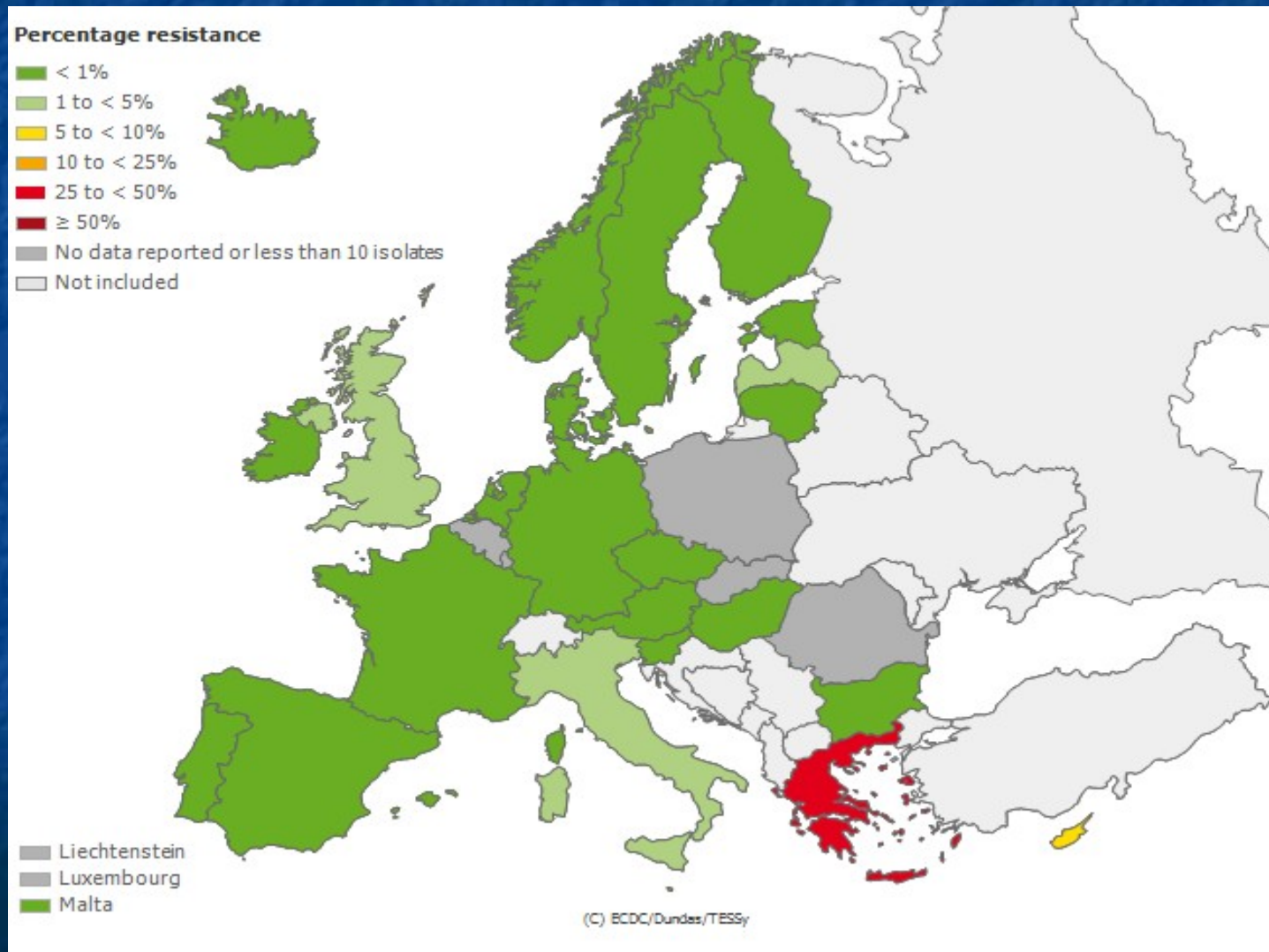
Céfotaxime vs E.Coli	S _≤ /R (mg/l)	Si CMI= 4	
BSAC	UK	2/ ≥4	R
CA-SFM	France	4/ >32	S
CRG	The netherlands	4/ >16	S
DIN	Allemagne	2/ ≥ 16	I
NWGA	Norway	1/ ≥ 32	I
SRGA	Sweden	0.5/ ≥ 2	R
CLSI (NCLLS)	USA	8/ ≥ 64	S

- Concernant les C3g :
 - Il n'y a plus d'interprétation / phénotype
 - Concentrations critiques (entérobactéries) :
 - Céfotaxime : 1 – 2 mg/l
 - Ceftazidime : 1 - 4 mg/l
 - Céfépime : 1 – 4 mg/l
 - **Souches dont la CMI < ou = 1 sont rendues sensibles**
 - Adapter à la documentation

E.Coli CTX-M sensible aux aminosides



EARSS 2008 : *K.pneumoniae* : Taux de résistance aux carbapénèmes (I/R)



CONCLUSION

- Problématique majeure de santé publique :
 - Problématique mondiale
 - Problématique hospitalière
 - Problématique communautaire
- Sur le plan thérapeutique :
 - Epargner les molécules de recours
 - Rester « simple » lorsque cela est possible (ex : furanes)
 - Mieux évaluer l'activité des C3g que l'on n'utilisait plus dans ce contexte
 - Respecter la documentation
 - Quel impact à terme sur les recommandations (ex : IU)
- Avenir et évolution ???