

Infections à l'hôpital

13^{ème} journée Maurice Rapin

Quel avenir pour les carbapénémases ?

Facteurs de risque

JR Zahar

Microbiologie – Hygiène Hospitalière

GHU Necker – Enfants Malades

Carbapénémase: Qu'est ce à dire ?

- Espèces commensales?
 - *E coli*
 - *K. pneumoniae*
- Espèces saprophytes?
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Acinetobacter baumannii*

Différents mécanismes de résistance

Penicillinases = KPC

Métallo beta lactamase =IMP, VIM, NDM-1

Oxacillinases = OXA-48

Plan de la présentation

- Le réservoir: qui est porteur?
- Facteurs de risque d'infections
- Rôle et poids de l'antibiothérapie
- Conclusion

Patients transférés (venant) de l'étranger

- Expérience de l'APHP, 2004 – 2011
 - 63 patients colonisés/infectés
 - 43 (68%) transférés d'une structure hospitalière
 - 4 (10%) hospitalisés dans les 12 derniers mois
 - 8 (20%) ayant séjourné récemment (durée?)

Fournier *et al*, J Travel Med 2012

- Expérience nationale
 - 152 épisodes dont 72% avec un lien avec l'étranger
 - 61 % transfert direct d'hôpital à hôpital
 - 21 % hospitalisation à l'étranger dans l'année
 - 12 % résident en France, voyage à l'étranger (sans hospitalisation) :
 - 7 % résident à l'étranger

Patients transférés (venant) de l'étranger

- Rapatriement et évacuation de civils

- 400 évacuations annuelles en France
- Catastrophes naturelles

Duchateau *et al*, J Travel Med 2009

Uckay *et al*, J Hosp Inf 2008

Heath *et al*, Infection 2009

- Evacuation de militaires

Zapor *et al*, ICHE 2008

Jones *et al*, Clin Inf Dis 2006

Perry *et al*, JAC, 2011

- Tourisme médical

- 1,6 millions d'américains

Read, Med Clin north Am 2008

- Les diasporas

- 7 millions de Pakistanais dans le monde

Rogers *et al*, Clin Inf Dis 2012

Le risque communautaire est en (constante) augmentation !

- Le tourisme expose au risque d'acquisition

Tangden *et al*, AAC 2010

- Les EPC diffusent dans l'environnement

Walsh *et al*, Lancet inf Dis 2011

Poirel *et al*, AAC 2012

Potron *et al*, AAC 2011

- Les cas nosocomiaux (re) circulent en communautaire

Poirel *et al*, JAC 2011

Nordmann *et al*, Clin Inf Dis 2012

Qui est porteur à l'admission?

Les patients venant des soins de suite

- Etude de prévalence
- 1004 patients en soins de suite non connus porteurs
- 12% de porteurs de Kp résistantes aux Carbapénèmes

TABLE 2. Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) Carriage among the Cohort of 1,004 Patients with No Prior History of Colonization

Characteristic	CRKP-noncolonized patients (n = 883)	CRKP-colonized patients (n = 121)	Univariate analysis		Multivariable analysis	
			OR (95% CI)	P	Adjusted OR (95% CI)	P
Mean (SD) age, years	73.0 (15.5)	72.8 (17.6)	1 (0.99–1.01)	.94		
Male sex	401 (45.8)	51 (42.1)	1.16 (0.79–1.71)	.44		
Median (IQR) days before screening	33 (119)	138 (549)	1.001 (1.001–1.001)	<.001	1.001 (1.001–1.001)	<.001
Sharing a room with a known CRKP carrier	28 (3.2)	14 (11.6)	3.98 (2.04–7.80)	<.001	3.09 (1.52–6.23)	<.001
Average prevalence of known CRKP carriers in ward (SD)	8.72 (12.7)	13.3 (15.5)	1.02 (1.01–1.04)	.08	1.02 (1.004–1.033)	.013

Qui est porteur à l'admission?

Les patients venant des soins de suite

Ayant reçu des antibiotiques dans les 3 derniers mois

Characteristic	CRKP-noncolonized patients (n = 149)	CRKP-colonized patients (n = 118)	Univariate analysis		Multivariable analysis	
			OR (95% CI)	P	Adjusted OR (95% CI)	P
Mean (SD) age, years	74.4 (15.9)	72.6 (18.3)	0.99 (0.99–1.007)	.41		
Male sex	70 (47.0)	47 (39.8)	1.15 (0.77–1.71)	.50		
Bedridden	89 (59.7)	86 (76.7)	0.65 (0.38–1.16)	.12		
Charlson comorbidity index score (SD)	3.89 (2.4)	3.79 (2.4)	1 (0.92–1.09)	.99		
Norton score (SD)	11.28 (3.4)	9.8 (2.9)	0.931 (0.86–1.09)	.08		
Decubitus ulcer	49 (34.0)	60 (51.3)	1.342 (0.9–2.001)	.15		
Nasogastric tube	48 (32.2)	62 (52.5)	1.42 (0.93–2.16)	.10		
Urinary catheter	69 (46.3)	73 (61.9)	1.34 (0.89–2.01)	.15		
Tracheostomy	34 (22.8)	39 (33.1)	1.55 (0.88–2.64)	.13		
Colonized with other MDRO	25 (16.8)	40 (33.9)	1.79 (1.16–2.76)	.008	1.64 (1.06–2.55)	.03
Antibiotic exposure during prior 3 months	87 (58.4)	94 (79.7)	1.8 (1.13–2.86)	.01	1.66 (1.04–2.66)	.03
Receipt of amoxicillin-clavulanate during prior 3 months	21 (16.1)	25 (20.7)	1.5 (0.85–2.67)	.18		
Receipt of fluoroquinolone during prior 3 months	31 (20.8)	35 (29.7)	1.4 (0.92–2.14)	.12		
Receipt of cephalosporin during prior 3 months	55 (36.9)	54 (45.8)	1.31 (0.87–1.96)	.20		
Receipt of piperacillin-tazobactam during prior 3 months	0 (0)	2 (1.7)	2.49 (0.54–11.60)	.11		

Qui est porteur à l'admission?

- Les anciens porteurs connus et réadmis

Variable	Positive screen test n=23	Negative screen test n=43	OR (95%CI)	p
Time interval \leq 3 months	14 (61%)	13 (30%)	3.59 (1.24 – 10.37)	0.016
Admission from a Health care	13 (59%)	10 (26%)	4.04 (1.33 – 12.37)	0.012
Fluoroquinolones	7 (30%)	4 (9%)	4.27 (1.10 – 16.6)	0.04

Qui est porteur à l'admission?

TABLE 4. Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) Carriage among 128 Patients with a Prior History of Colonization

Characteristic	CRKP-noncolonized patients (n = 63)	CRKP-colonized patients (n = 65)	Univariate analysis		Multivariable analysis	
			OR (95% CI)	P	Adjusted OR (95% CI)	P
Mean (SD) age, years	72.7 (16.0)	73.5 (15.7)	0.77 (0.98–1.03)	.77		
Male sex	26 (41.3)	29 (44.6)	0.87 (0.43–1.76)	.70		
Median (IQR) days before screening	201 (336)	128 (218.5)	0.99 (0.99–1)	.095		
Median (IQR) days from first positive culture	189 (196)	76.5 (164.8)	0.99 (0.99–0.99)	.001		
Screening within 90 days of first positive culture result	15 (23.8)	33 (53.2)	3.64 (1.69–7.82)	.001	2.86 (1.25–6.52)	.012
Bedridden	45 (73.8)	50 (82.0)	0.62 (0.26–1.43)	.28		
Norton score (SD)	9.95 (2.8)	9.72 (2.7)	0.97 (0.85–1.11)	.64		
Charlson comorbidity index score (SD)	3.35 (2.23)	3.66 (2.62)	1.06 (0.91–1.22)	.47		
Intravascular catheter	23 (36.5)	39 (60.0)	2.61 (1.28–5.33)	.008		
Tracheostomy	33 (52.4)	21 (32.3)	0.43 (0.21–0.89)	.02		
Urinary tract catheter	40 (63.5)	41 (63.1)	0.98 (0.48–2.02)	.96		
Decubitus ulcer	34 (54.0)	37 (56.9)	1.18 (0.56–2.26)	.737		
Hospitalization in acute care facility during prior 6 months	26 (41.3)	41 (63.1)	2.43 (1.19–4.90)	.014		
Antibiotic exposure during prior 3 months	40 (63.5)	59 (90.8)	5.65 (2.11–15.13)	<.001	3.05 (1.08–8.70)	.04
Receipt of amoxicillin-clavulanate during prior 3 months	6 (9.5)	26 (40.)	6.33 (2.38–16.82)	<.001	4.19 (4.48–11.84)	.07
Receipt of a cephalosporin during prior 3 months	21 (33.3)	36 (55.4)	2.48 (1.21–5.08)	.012		
Type of ward						
Skilled nursing care	24 (38.1)	39 (60.0)	2.44 (0.198–4.96)	.013		
Chronic mechanical ventilation	18 (28.6)	11 (16.9)	0.51 (0.22–1.19)	.116		
Rehabilitation	9 (14.3)	7 (10.8)	0.724 (0.252–2.08)	.548		
Subacute	12 (19.0)	8 (12.3)	0.596 (0.226–1.58)	.294		
Cohort policy	10 (15.9)	24 (36.9)	0.32 (0.14–0.75)	.007		

Qui s'infecte à BPC?

- Nombreuses études, rétrospectives
- Faibles effectifs, cas-témoins/cohorte
- Effectuées en période épidémique
- Résistance phénotypique
- Différentes espèces, différents mécanismes

Facteurs de risque d'infection à BPC

- Gravité de la maladie
- Antibiothérapie préalable
 - Fluoroquinolones^{***}, α
 - CSP 3^{ème} G ^{**}
 - Carbapénème^{***}
 - Beta lactamines^{££}
- Durée de l'antibiothérapie[£]
- Plus de 3 antibiotiques reçus

Hirakata [£]*et al*, Clin Inf Dis 2003

Zavascli ^{££}*et al*, JAC 2006

Daikos *et al*, JAC 2010

Mouloudi *et al*, ICHE 2010

Gasink ^{**}*et al*, ICHE 2009

Orsi ^{***} *et al*, Infection 2012

Nouer α *et al*, AAC 2005

Facteurs de risque d'infection à BPC

Antibiotic group	Duration of use, mean days \pm SD			Total dose, mean μg \pm SD		
	Case patients	Control subjects	<i>P</i>	Case patients	Control subjects	<i>P</i>
β -lactams						
Penicillins	15.1 \pm 12.7	6.1 \pm 5.9	.001	51.1 \pm 45.3	14.6 \pm 22.3	.001
First-generation cepheems (e.g., cefazolin)	5.0	6.6 \pm 4.2	NS	2.0	12.5 \pm 8.5	NS
Second-generation cepheems (e.g., cefotiam)	7.5 \pm 5.9	5.9 \pm 5.8	.07	25.6 \pm 26.9	12.1 \pm 12.0	.002
Third-generation cepheems (e.g., ceftazidime)	9.9 \pm 11.2	8.8 \pm 6.6	NS	24.4 \pm 38.5	18.4 \pm 15.2	NS
Monobactams	5.5 \pm 2.1	1.5 \pm 0.7	.12	13.0 \pm 1.4	2.5 \pm 2.1	.12
Carbapenems	12.8 \pm 5.9	8.9 \pm 7.3	.016	14.1 \pm 7.9	9.3 \pm 8.5	.006
Extended-spectrum β -lactams ^a	17.2 \pm 16.3	10.9 \pm 11.4	.001	34.3 \pm 51.8	18.8 \pm 20.8	.011
Any β -lactam	18.2 \pm 16.6	12.1 \pm 12.2	.003	44.5 \pm 46.8	21.5 \pm 25.8	.001
Tetracyclines	12.1 \pm 8.7	4.7 \pm 8.9	.011	2.5 \pm 1.6	0.9 \pm 0.7	.006

Facteurs de risque chez les patients connus porteurs

- Etude cas-témoins
- Témoins appariés sur la période d'isolement et le caractère nosocomial et durée d'exposition au risque

TABLE 3. Case-control comparison of antibiotic use by class

Antibiotic class	No. (%) of patients		OR (95% CI)	p
	Clinical sample	No clinical sample		
Penicillins	14 (31.8)	18 (20.5)	1.81 (0.78–3.72)	0.178
Cephalosporins	13 (29.5)	26 (29.5)	1.00 (0.42–2.38)	1
β -lactam β -lactamase inhibitor combinations	2 (4.5)	4 (4.5)	1.00 (0.16–6.42)	1
Carbapenems	6 (13.6)	11 (12.5)	1.10 (0.39–3.06)	0.860
Fluoroquinolones	15 (34.1)	12 (13.6)	3.68 (1.39–9.74)	0.009
Aminoglycosides	5 (11.4)	9 (10.2)	1.12 (0.36–3.49)	0.845
Vancomycin	11 (25.0)	9 (10.2)	2.78 (1.06–7.27)	0.037
Metronidazole	15 (34.1)	19 (21.6)	1.79 (0.83–3.89)	0.139
Colistin	5 (11.4)	6 (6.8)	1.67 (0.51–5.46)	0.399
Other antibiotic classes	7 (15.9)	13 (14.8)	1.10 (0.39–3.08)	0.860

Facteurs de risque chez les patients connus porteurs

- Etude cas-témoins
- Témoins appariés sur la période d'isolement et le caractère nosocomial et durée d'exposition au risque

TABLE 4. Multivariable analysis of risk factors associated with subsequent clinical cultures with CRE

Variable	OR (95% CI)	p
ICU stay ^a	7.45 (1.32–42.13)	0.023
Central venous catheter ^a	5.70 (1.39–23.39)	0.016
Receipt of antibiotics ^a	3.32 (1.14–9.69)	0.028
Receipt of a fluoroquinolone ^a	3.04 (1.07–8.68)	0.037
Diabetes mellitus	2.79 (1.11–7.04)	0.030

ICU, intensive care unit.

^aVariables refer to the follow-up period after the positive rectal screen test.

Omnibus test for both models (i.e. including the variable 'antibiotics' or 'fluoroquinolones': $p < 0.01$).

Rôle et poids de l'antibiothérapie

- Bactéries commensales ou saprophytes du tube digestif
- Mécanisme de résistance plasmidique
- Présence de co-résistance

Acquisition des BPC (ou de leur plasmide) au sein du microbiote intestinal

- 2 phénomènes
 - **Emergence** au sein d'un microbiote préalablement colonisé
 - Pression de sélection antibiotique
 - **Transmission horizontale**
 - Modification de la flore permettant l'acquisition et la « persistance » des espèces sécrétrices de carbapénémases.

Sélection des souches « préexistantes »

- Nombreux antibiotiques décrits dans la littérature
- Etudes cliniques incluant différents mécanismes de résistance
- Etudes dans le cadre d'épidémies

-Durée préalable de l'antibiothérapie

-Nombre d'antibiotiques reçus

-Différentes classes impliquées

-Les Carbapénèmes

-Les beta lactamines (avec ou sans inhibiteurs)

-Les fluorquinolones

-Les Glycopeptides

Zhang *et al*, Microb Drug Resist 2009

Peleg *et al*, Clin Inf Dis 2005

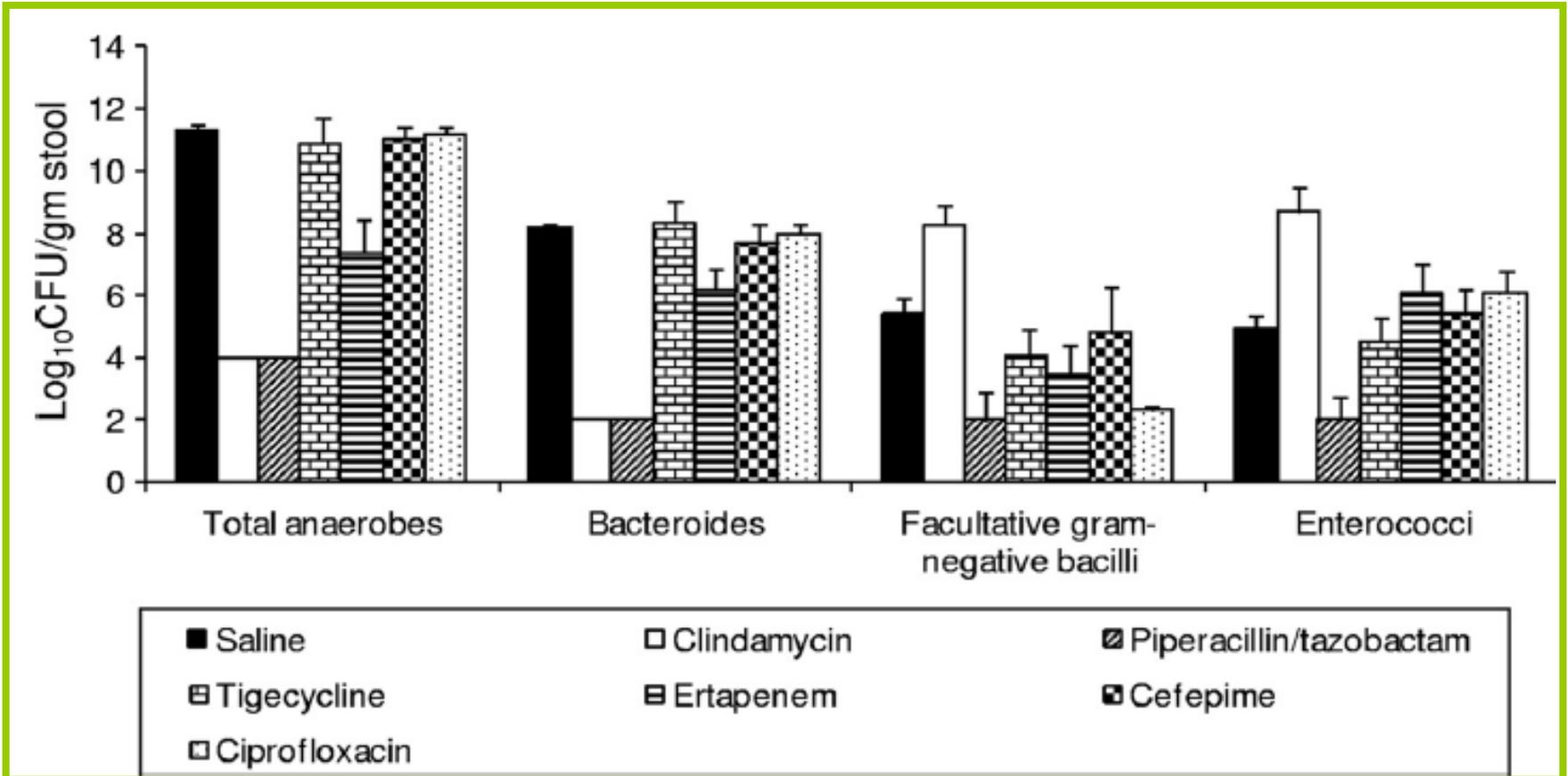
Akova *et al*, CMI 20012

Effect of Antibiotic Treatment on Establishment and Elimination of Intestinal Colonization by KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Mice[∇]

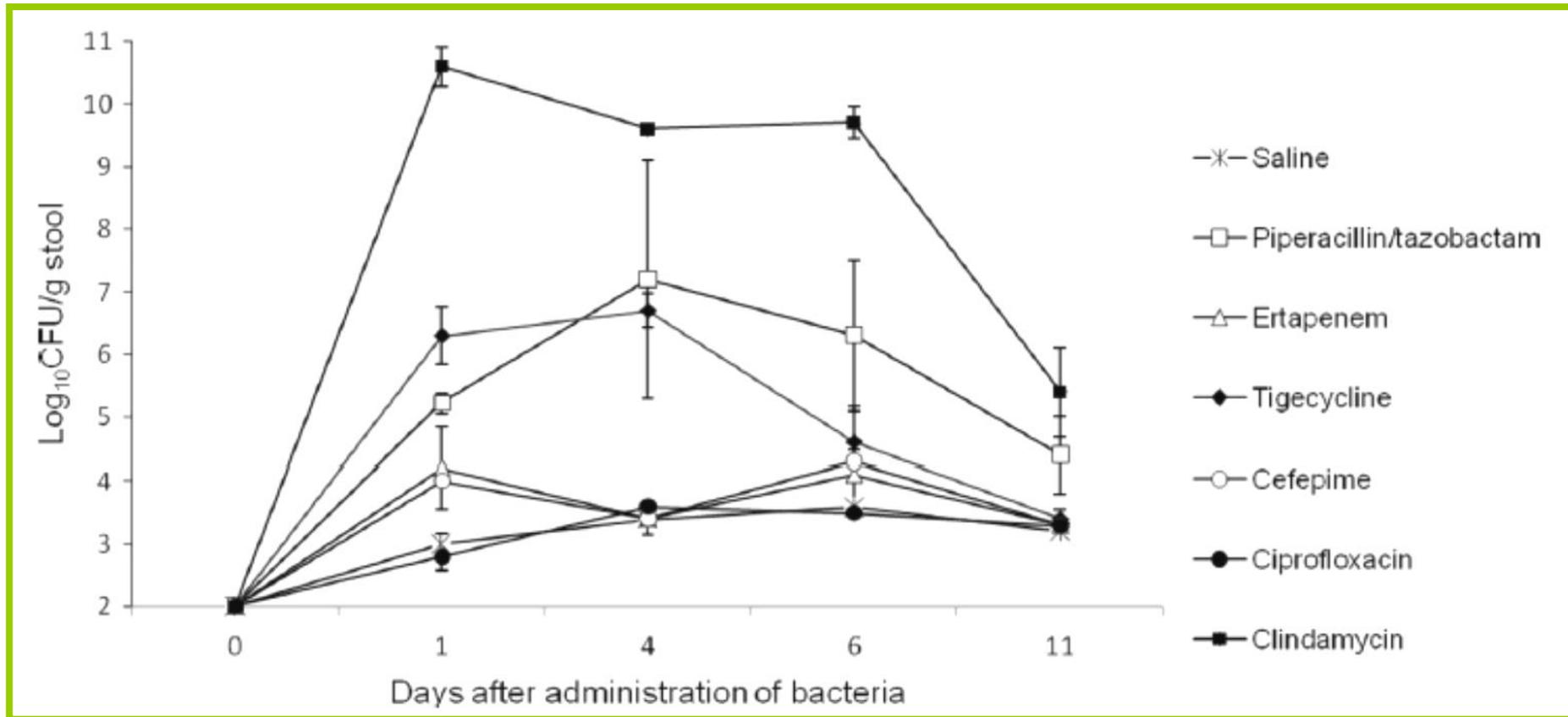
TABLE 1. Antibiotic susceptibility and resistance profile of *Klebsiella pneumoniae* strain VA-367

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Interpretation ^c
Piperacillin-tazobactam	512	R
Tigecycline ^{a,b}	3	I
Ertapenem	4	I (R) ^d
Ciprofloxacin	≥ 32	R
Cefepime	16	R
Gentamicin	1	S
Polymyxin E ^a	1.5	S
Imipenem	2	S (R) ^d
Meropenem	1	S (R) ^d

Effect of Antibiotic Treatment on Establishment and Elimination of Intestinal Colonization by KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Mice[∇]



Effect of Antibiotic Treatment on Establishment and Elimination of Intestinal Colonization by KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Mice[∇]



En conclusion

- « Rien de nouveau sous le soleil »
- Carbapénémases et EBLSE même combat (au moins pour les espèces commensales)
- L'antibiothérapie a un poids majeur
 - Dans la diffusion du phénomène
 - Dans l'acquisition
 - En période Endémique bien plus que dans les situations sporadiques
- La mise en place d'un, **vrai et efficace**, plan de lutte est indispensable pour maîtriser le futur