

Quand doit-on couvrir les BLSE en infection communautaire?

Solen Kernéis

Equipe Mobile d'Infectiologie
HUPC – Cochin, Université Paris Descartes

6^{ème} JARI
1^{er} décembre 2016

1

Un parti pris (assumé)

Quand doit-on couvrir les BLSE
en infection communautaire?

- Chez qui?
- Avec ~~quoi?~~

2

Faut-il couvrir
une BLSE en
probabiliste?

Mme B, 25 ans, se présente aux urgences pour une fièvre à 39°C avec des frissons et des douleurs abdominales

Elle a des infections urinaires à répétition, pour lesquelles a pris de l'amoxicilline, des fluoroquinolones au cours des 3 derniers mois, sans jamais être hospitalisée

Elle n'a pas pris soin de se munir de ses antibiogrammes pour venir aux urgences

Elle n'a aucun signe de sepsis sévère

L'ECBU retrouve à l'examen direct 10^6 leuco et de nombreux bacilles gram négatif

3

Faut-il couvrir
une BLSE en
probabiliste?

En fait elle a voyagé en Inde le mois dernier et est restée sur place environ 1 mois dans des conditions assez précaires. Elle n'a pas été hospitalisée mais elle a eu une diarrhée sur place qui a duré quelques jours

4

Faut-il couvrir
une BLSE en
probabiliste?

Finalement elle a une pression artérielle à 80/40,
une fréquence cardiaque à 120 et des marbrures
qui persistent malgré 1 litre de remplissage



Et si Mlle B était votre fille,
feriez-vous différemment?



Et surtout:
comment expliquer ce choix au référent antibiotique qui
va vous rendre visite demain matin?

5

Couvrir la BLSE dans le traitement probabiliste d'une infection communautaire: Les données du problème

Pour la patiente

Si on ne « couvre » pas
Quel est le risque pour son
pronostic?

Si on « couvre » par excès
Quel est le risque
individuel sur la sélection
de résistance bactérienne?



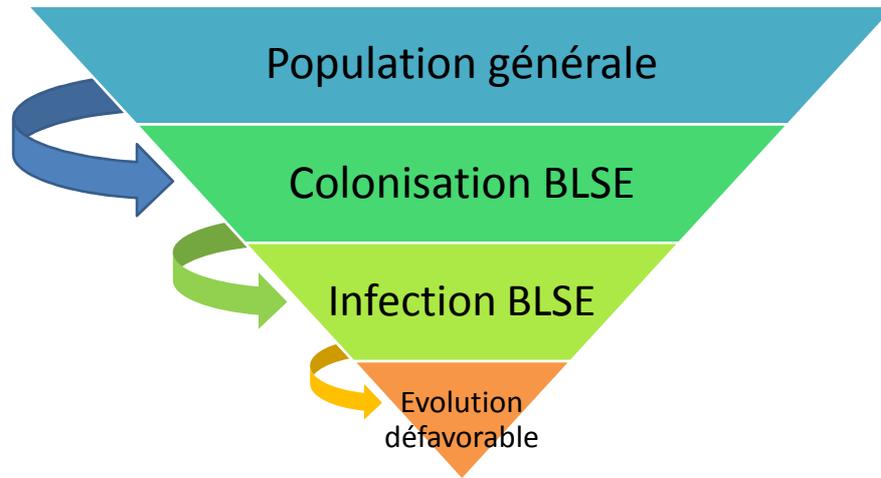
Pour la collectivité

Si on ne « couvre pas »
Quel est le risque collectif?

Si on « couvre » par excès
Quel est le risque collectif de
sélection et dissémination de
la résistance bactérienne?

Cette question met en balance des intérêts collectifs et
individuels et se pose quotidiennement
Comment guider la décision ?

6

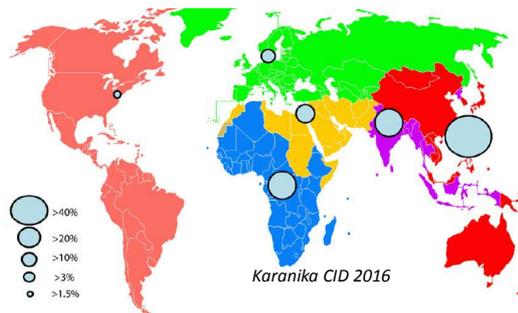


Et surtout comment se baser sur les données épidémiologiques pour guider la prise de décision?

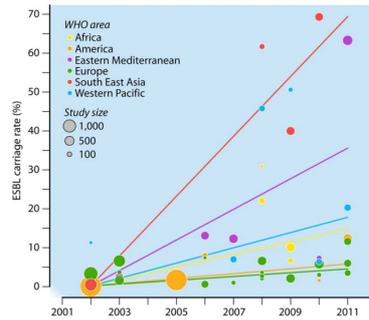
7

Portage de E-BLSE en communautaire

Estimation de la prévalence de la colonisation BLSE

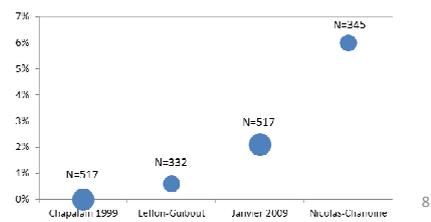


Woerther Clin Microbiol Rev 2013



France

345 adultes sains consultant en centre de santé (Paris) en 2011
 Prévalence du portage E. coli BLSE = 6%
 Multiplié par 10 en 5 ans
 Nicolas-Chanoine JAC 2012

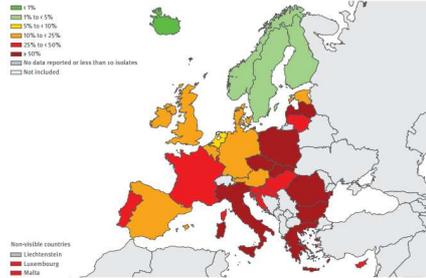


8

Infections invasives à E-BLSE



Souches d'*E. coli* résistantes aux C3G responsables d'infections invasives
Dont 76% BLSE (France)



Souches de *K. pneumoniae* résistantes aux C3G responsables d'infections invasives
Dont 68% BLSE (France)

ECDC Surveillance report 2013

9

Infections invasives communautaires à E-BLSE Incidence

219 bactériémies à BGN
9 hôpitaux (IDF=7, Région Ouest=2)

Table 1
Prevalence of GNB resistant strains around Paris and in West of France.
Prévalence de la résistance des BGN à Paris et dans la région ouest de la France.

	Paris n (%)	West of France n (%)	Total n (%)
Total	147 (67)	72 (33)	219 (100)
3GC-resistant strain	31 (14)	8 (3.6)	39 (17.8)
NF-GNB ^a	22 (10)	5 (2.3)	27 (12.3)
ESBL or Cephalosporinase producers	9 (4)	3 (1.4)	12 (5.5)

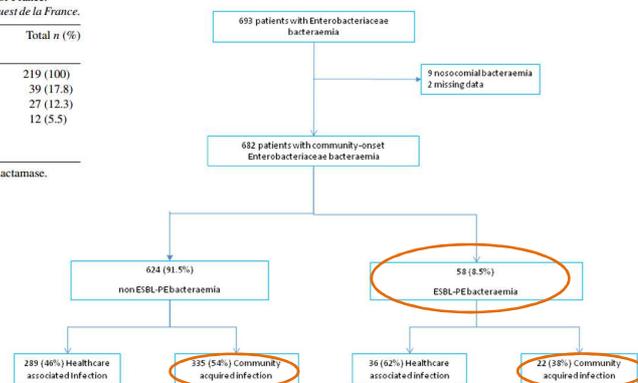
GC: generation cephalosporins; ESBL: extended-spectrum b-lactamase.
^a Non-fermenting Gram-negative bacilli.

Shoai Tehrani MMI 2014

Global = 3,8%

BacterCom
682 bactériémies à *Enterobacteriaceae*
50 hôpitaux (IDF=7, Région Ouest=2)

Zahar Int J Antimicrob Agents 2016



22 parmi les 357 « vraies » communautaires (6%)

10

Infections invasives communautaires à E-BLSE Facteurs de risque

Goulenok J Hosp Infect 2013

Variables	OR	95% CI	P
Urinary catheterization	5.188	1.984–13.569	0.008
β-Lactamin inhibitor/β-Lactamase	3.25	1.073–9.864	0.0371
Cephalosporins	2.46	0.801–7.6	0.1155
Aminoglycosides	2.35	0.574–9.625	0.235
Cotrimoxazole	1.954	0.755–5.06	0.1675

Han AAC 2012

Variable	OR (95% CI)	P
Urinary source	0.36 (0.17–0.77)	0.008
Charlson comorbidity score	1.11 (0.95–1.30)	0.20
Receipt of an extended-spectrum penicillin ≤30 days prior to the culture date	7.36 (1.61–33.8)	0.01

Kang Scand Infect Dis 2013

	All patients (n = 92)	Healthcare-associated episodes (n = 52)	Community-associated episode (n = 40)	P-Value
Male	49 (53.3)	28 (52.8)	21 (52.5)	0.898
Old age (≥65 y)	48 (52.2)	27 (51.9)	21 (52.5)	0.956
Healthcare-associated infection	52 (56.5)			
Underlying disease				
Solid tumor	36 (39.1)	25 (48.1)	11 (27.5)	0.045
Diabetes mellitus	33 (35.9)	16 (30.8)	17 (42.5)	0.245
Liver disease	15 (16.3)	10 (19.2)	5 (12.5)	0.386
Renal disease	16 (17.4)	8 (15.4)	8 (20.0)	0.563
Neurologic disease	13 (14.1)	12 (23.1)	1 (2.5)	0.005
Cardiovascular disease	11 (12.0)	8 (15.4)	3 (7.5)	0.248
Comorbid condition				
Recent operation	10 (10.9)	8 (15.4)	2 (5.0)	0.177
Corticosteroid use	3 (3.3)	3 (5.8)	0 (0)	0.255
Immunosuppressant use	5 (5.4)	2 (3.8)	3 (7.5)	0.649
Prior receipt of antibiotics	38 (41.3)	30 (57.7)	8 (20.0)	<0.001
Central venous catheterization	11 (12.0)	6 (11.5)	5 (12.5)	0.888
Indwelling urinary catheter	11 (12.0)	8 (15.4)	3 (7.5)	0.338
Percutaneous tube	8 (8.7)	5 (9.6)	3 (7.5)	0.721

Colonisation récente E-BLSE
Antibiothérapie récente
Hospitalisation récente
Dispositifs invasifs
IU: anomalies arbre urinaire
Séjour récent en zone d'endémie

11

Toubiana Medicine 2016

Reuland JAC 2016

High Rate of Acquisition but Short Duration of Carriage of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae After Travel to the Tropics

Clinical Infectious Diseases 2015

Etienne Ruppé,^{1,2,3} Laurence Armand-Lefèvre,^{1,2,3} Candice Estellat,^{1,5,6,8} Paul-Henri Consigny,^{7,8} Assiya El Mniai,¹ Yacine Boussadia,^{4,5} Catherine Goujon,⁷ Pascal Ralaimazava,⁸ Pauline Campa,⁸ Pierre-Marie Girard,⁷ Benjamin Wyplosz,⁹ Daniel Vittecoq,¹⁰ Olivier Bouchaud,¹¹ Guillaume Le Loup,¹² Gilles Pialoux,¹² Marion Perrier,¹ Ingrid Wieder,¹ Nabila Moussa,¹ Marina Esposito-Farèse,^{4,9} Isabelle Hoffmann,^{4,9} Bruno Coignard,¹² Jean-Christophe Lucet,^{2,13} Antoine Andreumont,^{1,2,3} and Sophie Matheron^{1,2,4}

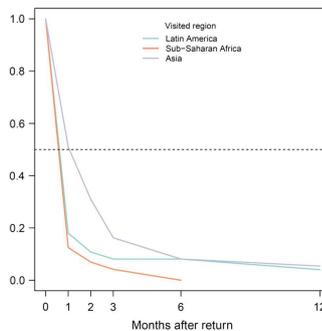
574 voyageurs prélevés avant / après

Taux global d'acquisition BMR 50%

Asie 72%

Afrique Sub-Saharienne 48%

Amérique Latine 31%



Variable	Total Travelers, No. (%)	Travelers Without MRE Acquisition, No. (%)	Travelers With MRE Acquisition, No. (%)	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
				Odds Ratio (95% CI)	P Value	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Antibiotic use during travel							
Total	567	282	292				
β-lactam	25 (4.4)	5 (1.8)	20 (6.8)	4.22 (1.47–12.08)	.01	4.08 (1.39–11.97)	.011
Fluoroquinolone	13 (2.3)	3 (1.1)	10 (3.4)	2.44 (0.62–9.54)	.2		
Nitroimidazole	45 (7.8)	16 (5.7)	29 (9.9)	1.79 (0.91–3.51)	.09		
Other	5 (0.9)	4 (1.4)	1 (0.3)	0.26 (0.03–2.52)	.24		
Diarrhea during the travel							
Total	567	277	291				
Yes	228 (40.1)	88 (31.8)	140 (48.1)	1.89 (1.32–2.72)	<.001	1.90 (1.31–2.75)	<.001
Attendance to a healthcare facility during travel							
Total	567	277	290				
Yes	24 (4.2)	9 (3.2)	15 (5.1)	1.49 (0.60–3.66)	.39		
Type of travel							
Total	567	282	292		.03		.033
All-inclusive resort	27 (4.7)	19 (6.7)	8 (2.7)	1.00		1.00	
Mix of all-inclusive resorts and organized tours	78 (13.6)	45 (16.0)	33 (11.3)	1.58 (0.59–4.24)		1.23 (0.45–3.36)	
Family	142 (24.7)	79 (28.0)	63 (21.6)	2.23 (0.88–5.64)		1.95 (0.76–4.98)	
Backpacking	200 (34.8)	77 (27.3)	123 (42.1)	2.96 (1.18–7.47)		2.42 (0.95–6.15)	
Organized tour	127 (22.1)	62 (22.0)	66 (22.3)	3.07 (1.20–7.86)		2.74 (1.07–7.06)	
Visited region							
Visited region (reference)						1	<.001
Sub-Saharan Africa						2.21 (1.40–3.48)	
Asia						5.72 (3.55–9.24)	
Duration of travel, wk, median (IQR)	2.86 (2.14–4.29)	2.71 (1.86–4.00)	3.14 (2.29–4.43)	1.06 (0.99–1.12)	.09		

12

Comment en pratique se baser sur ces données pour décider?

13

Identifying Patients Harboring Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* on Hospital Admission: Derivation and Validation of a Scoring System⁷

AAC 2011

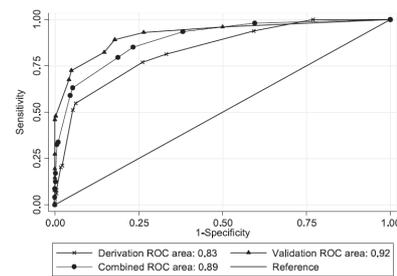
Mario Tumbarello,^{1*} Enrico Maria Treccarichi,¹ Matteo Bassetti,² Francesco Giuseppe De Rosa,³ Teresa Spanu,⁴ Eugenia Di Meco,¹ Angela Raffaella Losito,¹ Andrea Parisini,² Nicole Pagani,³ and Roberto Cauda¹

Etude Cas Témoins dans 3 hôpitaux italiens
113 cas / 226 témoins appariés sur mois et service

Facteurs de risque d'isolement d'une entérobactérie BLSE dans un prélèvement clinique 48h après l'admission

Parameter	Regression coefficient	P	OR (95% CI)	Score
Recent hospitalization ^a	1.73	<0.001	5.69 (2.94–10.99)	3
Admission from another healthcare facility	1.72	0.006	5.61 (1.65–19.08)	3
Charlson comorbidity index ≥ 4	1.33	<0.001	3.80 (1.90–7.59)	2
Previous therapy with β-lactams and/or fluoroquinolones ^b	1.30	<0.001	3.68 (1.96–6.91)	2
History of urinary catheterization ^c	1.25	<0.001	3.52 (1.96–6.91)	2
Age ≥ 70 years	1.16	<0.001	3.20 (1.79–5.70)	2

Score peu sensible et basé sur des indicateurs de contact avec le système de soins



Score	Model and risk score performance ^a								
	TP	FP	TN	FN	Se	Sp	PPV	NPV	Acc
≥ 2	98	204	204	4	96	50	32	98	59
≥ 3	95	108	300	7	93	74	47	98	77
≥ 4	91	73	335	11	89	82	55	97	84
≥ 5	84	60	348	18	82	85	58	95	85
≥ 6	74	20	388	28	73	95	79	93	91
≥ 7	69	17	391	33	68	96	80	92	90
≥ 8	49	1	407	53	48	100	98	88	89
≥ 9	47	0	408	55	46	100	100	88	89
≥ 10	28	0	408	74	27	100	100	85	85
≥ 11	20	0	408	82	20	100	100	83	84
≥ 12	15	0	408	87	15	100	100	82	83

14

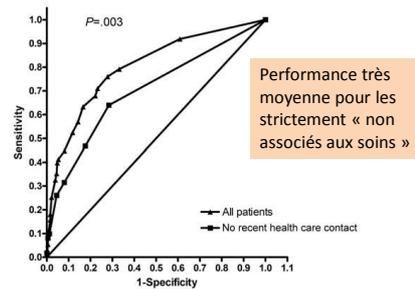
A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients

Clinical Infectious Diseases 2009

Ronen Ben-Ami,¹ Jesús Rodríguez-Baño,² Hande Arslan,² Johann D. D. Pitout,⁴ Claudine Quentin,⁵ Esther S. Calbo,⁵ Özlem K. Azap,⁶ Corinne Arpin,¹ Alvaro Pascual,⁴ David M. Livermore,⁶ Javier Garau,⁴ and Yehuda Carmeli²

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio (95% confidence interval)	P	Odds ratio (95% confidence interval)	P
All patients (n = 983)				
Functional dependence	3.7 (2.1-6.4)	<.001
Male sex	2.18 (1.6-2.9)	<.001	2.5 (1.7-3.7)	<.001
Age ≥ 65 years	3.7 (2.7-4.9)	<.001	2.4 (1.6-3.6)	<.001
Admission from LTCF	8.5 (4.3-16.8)	<.001	7.5 (3.5-16.3)	<.001
McCabe score > 1	2.4 (1.4-4.0)	.001
Recent hospitalization ^a	2.9 (2.0-4.2)	<.001	2.9 (1.9-4.4)	<.001
Pulmonary disease	2.4 (1.04-5.7)	.04
Cardiovascular disease	1.3 (0.8-2.1)	.3
Diabetes mellitus	1.7 (0.98-2.9)	.06
Renal disease ^b	1.9 (1.0-3.8)	.05
Cerebrovascular disease	2.3 (1.08-5.1)	.04
Malignancy	1.2 (0.6-2.2)	.6
Bladder catheter ^c	4.2 (2.9-6.7)	<.001
Surgery ^d	1.1 (0.9-1.5)	.3
Dialysis	4.0 (0.7-22.5)	.18
Recent use of any antibiotic ^e	1.5 (1.1-2.0)	.02	1.8 (1.2-2.6)	.001
Recent use of a fluoroquinolone ^f	1.2 (0.8-1.7)	.2
Recent use of a cephalosporin ^g	2.9 (1.8-4.9)	<.001
Patients with no recent health care contact (n = 795)				
Male sex	1.7 (1.1-2.5)	.009	2.9 (1.8-4.7)	<.001
Age ≥ 65 years	3.6 (2.5-5.1)	<.001	3.5 (2.5-5.6)	<.001
Recent use of any antibiotic ^e	1.6 (1.08-2.4)	.02
Recent use of a cephalosporin ^g	3.7 (1.8-7.3)	<.001	3.6 (1.8-7.3)	<.001
Functional dependence	3.6 (1.6-8.7)	.004
Bladder catheter ^c	3.3 (1.7-6.5)	.001

Pool des données de 6 études rétrospectives.
983 patients
5 pays (Canada, Turquie, Espagne, France, Israël)



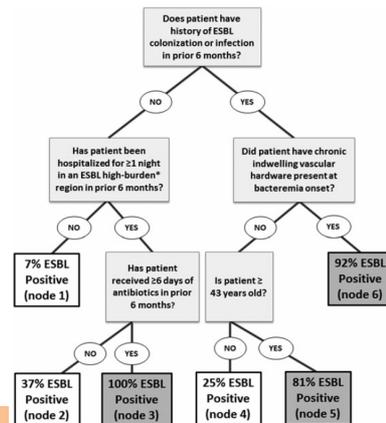
15

A Clinical Decision Tree to Predict Whether a Bacteremic Patient Is Infected With an Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Organism

CID 2016

Katherine E. Goodman,¹ Justin Lessler,¹ Sara E. Cosgrove,² Anthony D. Harris,² Ebbing Lautenbach,⁴ Jennifer H. Han,⁴ Aaron M. Milstone,⁵ Colin J. Massey,⁶ and Pranita D. Tamma³; for the Antibacterial Resistance Leadership Group

USA
1288 bactériémies à *E. coli*, *Klebsiella*
194 (15%) BLSE dont 68 (35%) ont reçu des carbapénèmes en probabiliste
Construction d'un arbre décisionnel sur 5 variables:
Colonisation BLSE
Hospitalisation zone endémie <6mois
Dispositif invasif
Age
Antibiothérapie <6mois



Se 51% Sp 99%
38 traitements par carbapénèmes évités chez des BLSE-
86 BLSE+ non traités (faux négatifs) → quasiment 1 sur 2

16

Que disent les recommandations?

Pneumopathie aiguë communautaire SPILF SPLF Afssaps 2010

Tableau 5 : Antibiothérapie probabiliste des Pneumonies Aiguës Communautaires graves Unité de Soins Intensifs ou Réanimation)

Sujet jeune, sujet âgé, sujet avec co-morbidités)	C3G (céfotaxime IV ou céftriaxone IV) + macrolide IV ou FQAP (lévofloxacine)
Facteurs de risques de Pseudomonas : bronchopneumopathies chroniques, tabac, corticoïdes, exacerbations de BPCO dues à <i>P. aeruginosa</i>	Bêta-lactamine anti-Pseudomonas ² : - pipéradine/azacéolam - ou céfépime - ou carbapénème ³ : + imipénème/cilastatine - ou méropénème - ou doripénème + aminoside (amikacine ou tobramycine) au maximum 5 jours + antibiotique actif sur les bactéries intracellulaires : macrolide IV ou FQAP IV (lévofloxacine)

Infections intra-abdominales 2014

Aucune place dans l'infection communautaire même grave

Infections urinaires SPILF 2015

PNA grave

Traitement probabiliste
• C3G IV (céfotaxime ou céftriaxone) + amikacine
- si allergie : • aztréonam + amikacine
- si antécédent de BLSE (rJ ou colonisation urinaire < 6 mois) • carbapénème (imipénème, méropénème) + amikacine • en cas d'allergie aux carbapénèmes : aztréonam + amikacine
- si choc septique ET présence d'au moins un facteur de risque d'E-BLSE ⁴ • carbapénème (imipénème, méropénème) + amikacine • en cas d'allergie aux carbapénèmes : aztréonam + amikacine

Facteurs de risque d'E-BLSE : colonisation urinaire ou infection urinaire à E-BLSE <6 mois, antibiothérapie par pénicilline-inhibiteur, céphalosporine de 2^{ème} ou 3^{ème} génération ou fluoroquinolones <6 mois, voyage récent en zone d'endémie d'E-BLSE, hospitalisation <3 mois, vie en long-séjour.

Recommandation Formalisée d'Experts SFAR / SRLF 2014

Un carbapénème peut être considéré chez les patients qui auraient l'association:

- D'un antécédent connu de colonisation/infection à E-BLSE ou *P. aeruginosa* caz-R sur un prélèvement de moins de trois mois quel que soit le site
- Et d'un sepsis sévère ou choc septique (*Accord faible*)

17

Mme B, 25 ans, se présente aux urgences pour une fièvre à 39°C avec des frissons et des douleurs abdominales
Elle a des infections urinaires à répétition, pour lesquelles a pris de l'amoxicilline, des fluoroquinolones au cours des 3 derniers mois, sans jamais être hospitalisée
Elle n'a aucun signe de sepsis sévère

En fait elle a voyagé en Inde le mois dernier et est restée sur place environ 1 mois dans des conditions assez précaires. Elle n'a pas été hospitalisée mais elle a eu une diarrhée sur place qui a duré quelques jours

Finalement elle a une pression artérielle à 80/40, une fréquence cardiaque à 120 et des marbrures qui persistent malgré 1 litre de remplissage

18

Selon la stratégie

- ATB dans les 3 mois ✓
- Séjour zone d'endémie ✓
- Colonisation connue BLSE
- Hospitalisation récente
- Critères de gravité

IU SPILF 2015

SRLF SFAR 2014

Pas de carbapénèmes

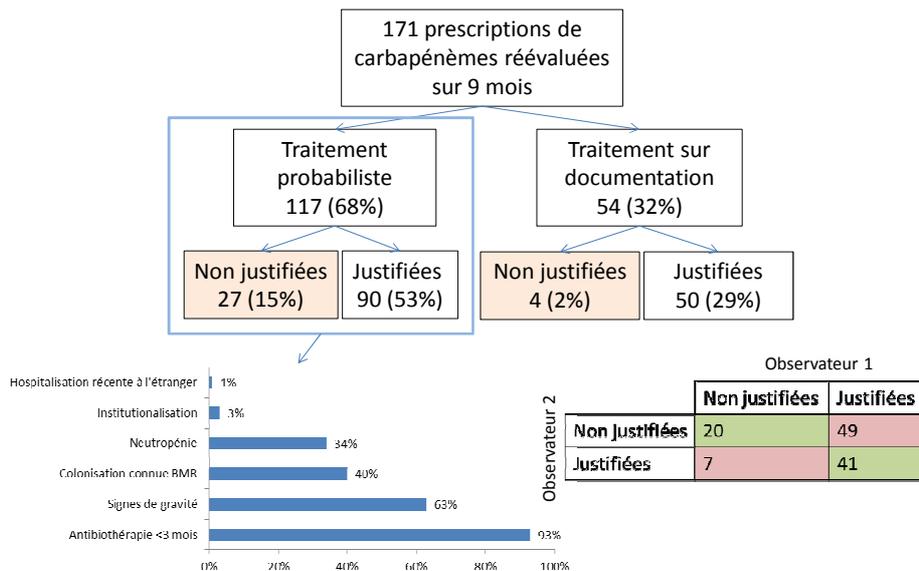
Pas de carbapénèmes

- ATB dans les 3 mois ✓
- Séjour zone d'endémie ✓
- Colonisation connue BLSE ←
- Hospitalisation récente
- Critères de gravité ✓

Carbapénèmes

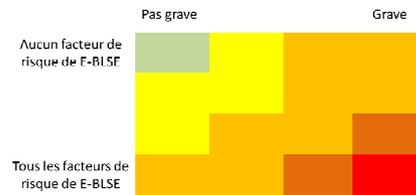
Pas de carbapénèmes?

Dans le quotidien d'une équipe mobile...



La décision nécessite de tenir compte à la fois de la probabilité d'avoir une infection à E-BLSE et de la probabilité d'évolution défavorable

Proba (infection e-blse) x Proba (évolution défavorable)



A ce jour aucun score ne permet de prédire à 100% la probabilité d'infection à E-BLSE chez le patient communautaire

Chez le patient communautaire il paraît compliqué de baser du choix de l'antibiothérapie probabiliste sur la notion d'une colonisation

Le dépistage rapide de la résistance a un rôle à jouer dans ces prises de décision (avec certaines limites : techniques, organisationnelles...)

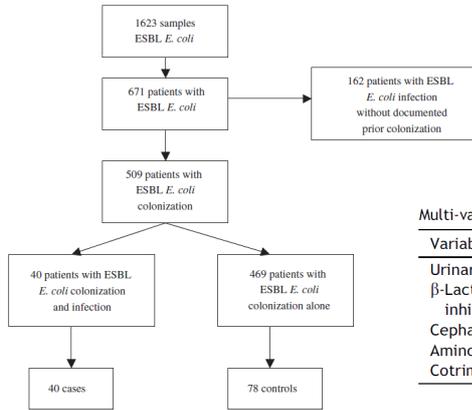
21

22

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,*}

J Hosp Infect 2013

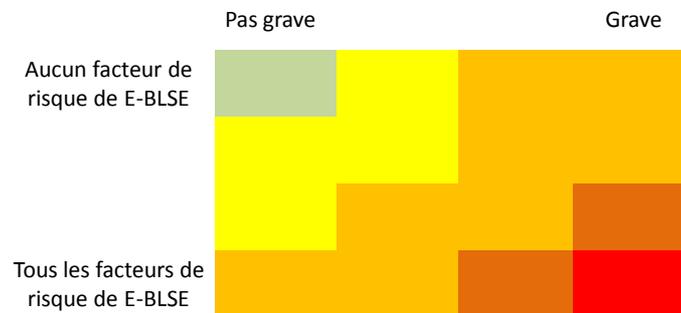


Multi-variate analysis

Variables	OR	95% CI	P
Urinary catheterization	5.188	1.984–13.569	0.008
β-Lactamin inhibitor/β-lactamase	3.25	1.073–9.864	0.0371
Cephalosporins	2.46	0.801–7.6	0.1155
Aminoglycosides	2.35	0.574–9.625	0.235
Cotrimoxazole	1.954	0.755–5.06	0.1675

23

	Non justifiées	Justifiées
Non justifiées	20	49
Justifiées	7	41



24