

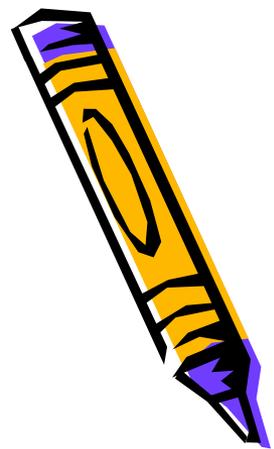
BLSE

facteurs de risque
d'acquisition dans la
communauté

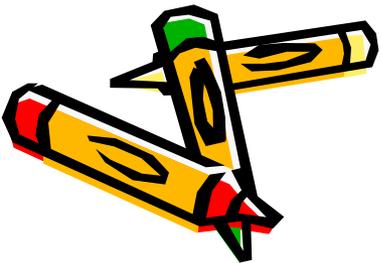


Philippe Berthelot, Unité d'hygiène inter hospitalière,
Service des Maladies Infectieuses, CHU de Saint-Etienne

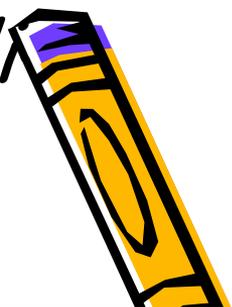
EBLSE



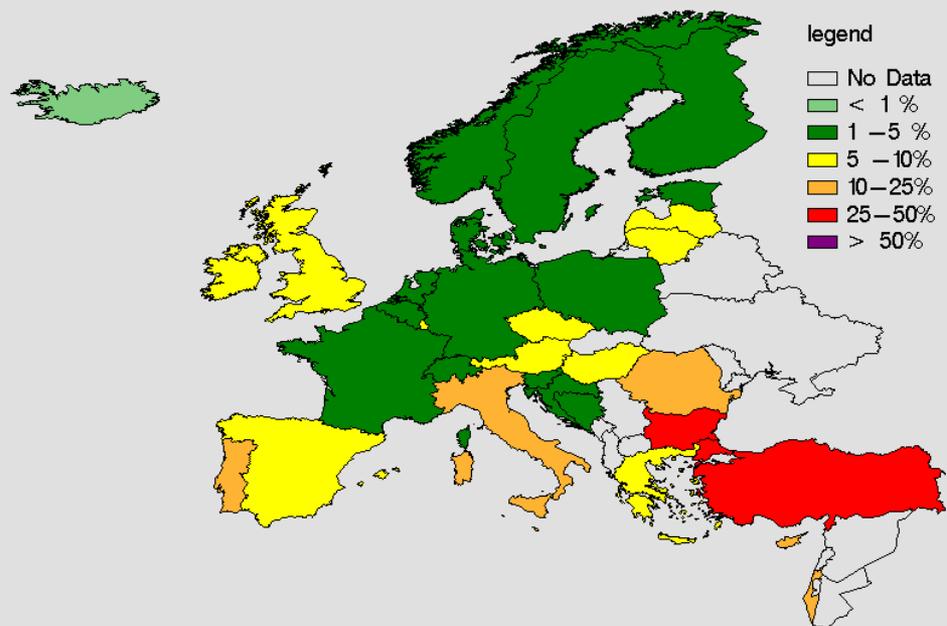
- Phénomène émergent *Pitout Lancet Infect Dis 2008* => résistance à toutes les β -lactamines hormis carbapénèmes et cephamicine
- BLSE plasmidiques partagent résistances avec d'autres familles d'antibiotiques : cotrimoxazole, aminosides et fluoroquinolones *Azap Clin Microbiol 2009*
- MDR bacilles à Gram négatif (BGN) => antibiothérapie initiale non efficace associée à une mortalité accrue *Schwaber J Antimicrob Chemother 2007*
- Identification précoce infection avec BGN MDR nécessaire pour traitement antibiotique adéquat et mesures hygiène *Ben-Ami Clin Infect Dis 2009*



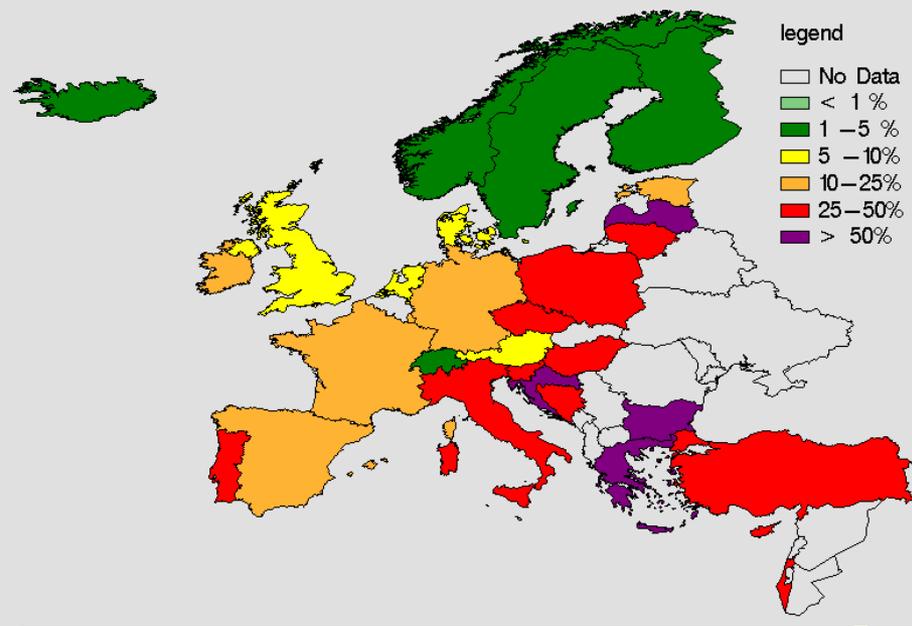
Epidémiologie de la résistance des *E. coli* et *K. pneumoniae* aux C3G en France



Proportion of 3rd gen. ceph. resistant *E. coli* isolates in participating countries in 2008
(c) EARSS



Proportion of 3rd gen. ceph. resistant *K. pneumoniae* isolates in participating countries in 2008
(c) EARSS



Susceptibility results for *E. coli* isolates in France (FR) in 2008

	Antibiotic	Number			Total Percentage			
		S	I	R	N	S	I	R
France (FR) 2008	3rd gen. ceph.	7508	177	305	7990	94.0	2.2	3.8

3rd gen. ceph. = Cefotaxime or Cefazidime or Ceftriaxone or Cefixime

Susceptibility results for *K. pneumoniae* isolates in France (FR) in 2008

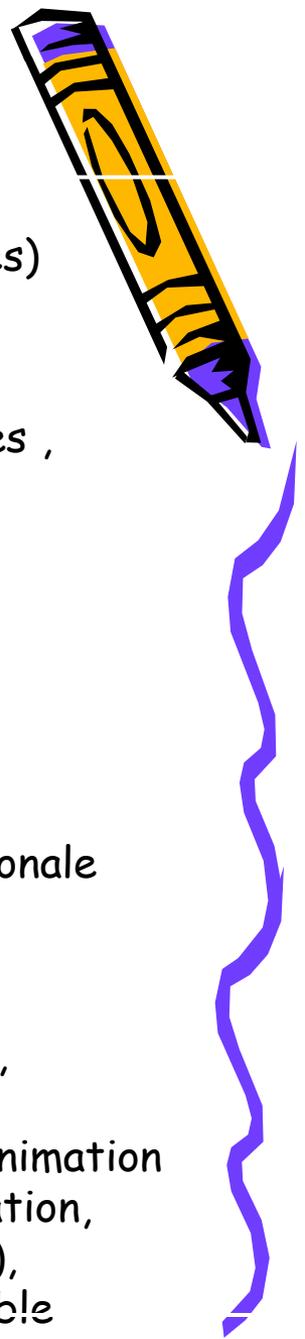
	Antibiotic	Number			Total Percentage			
		S	I	R	N	S	I	R
France (FR) 2008	3rd gen. ceph.	940	25	173	1138	82.6	2.2	15.2

3rd gen. ceph. = Cefotaxime or Cefazidime or Ceftriaxone or Cefixime



Circulation EBLSE dans la communauté => implication dans des infections communautaires

Caractéristiques des infections à BLSE



Communautaire

Organisme *Escherichia coli*
Type de BLSE CTX-M
Infection +++ infections urinaires,
Mais aussi bactériémies
et gastroentérites

Hôpital

Klebsiella spp (et autres)
SHV et TEM
Infections respiratoires ,
intra-abdominales.....

Résistance antibiotiques

Multirésistance

Multiresistance

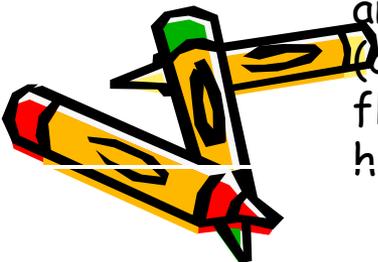
Epidémiologie
moléculaire Généralement pas de relation clonale
entre les isolats bien que des épidémies
aient été décrites

La plupart du temps clonale

Facteurs de risques

Infections urinaires à répétition,
Pathologies sous-jacentes,
antibiothérapie préalable
(céphalosporines et
fluoroquinolones),
hospitalisation préalable, diabète ...

Durée d'hospitalisation,
sévérité de la maladie,
durée de séjour en réanimation
(intubation cathétérisation,
ventilation mécanique..),
Antibiothérapie préalable



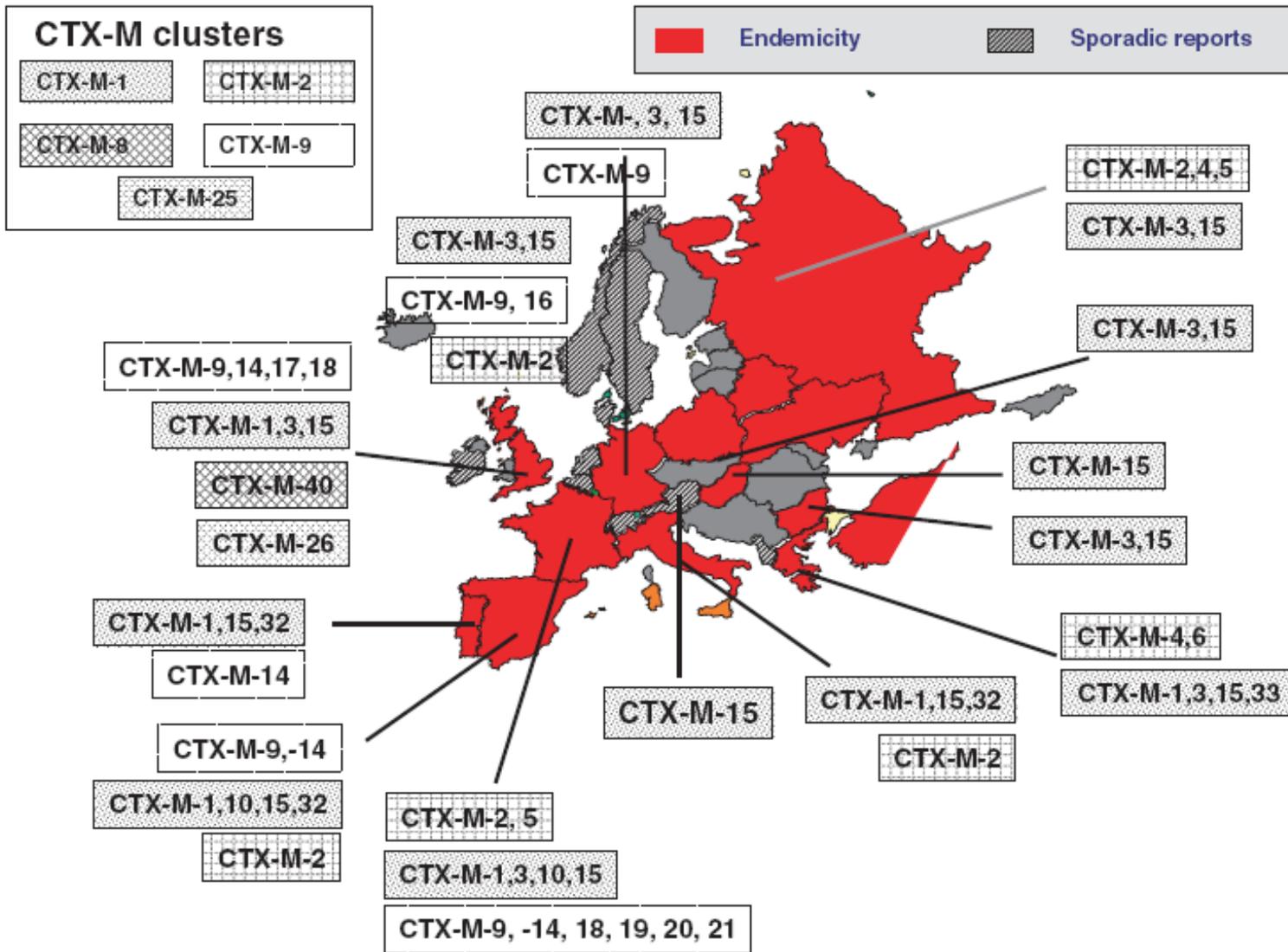


Fig. 1. Distribution of CTX-M enzymes in Europe.

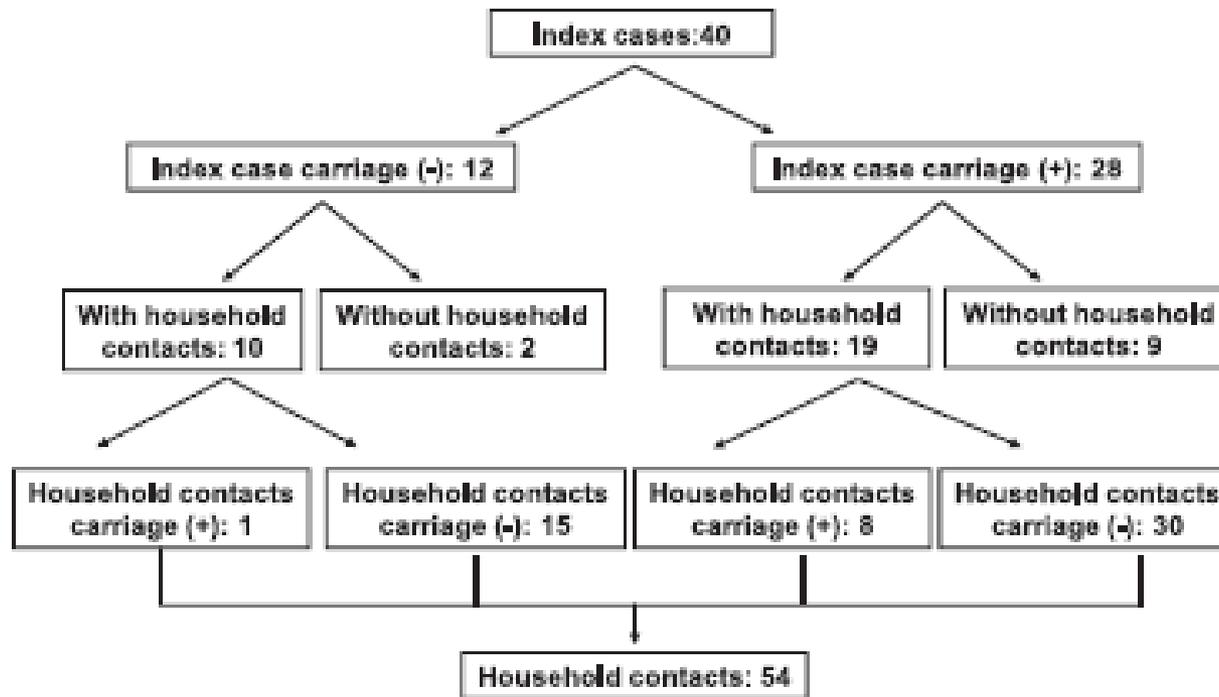


EBLSE et portage fécal

- 270 personnes d'âge ≥ 65 ans en Chine. 7% *E coli* avec BLSE portage fécal. Antibiotiques dans les 3 mois = FR *Tian Can J Microbiol 2008*
- 40 patients infectés dans la communauté (37 IU) avec entérobactéries BLSE +: 70% des cas portage fécal (même pulsotype) *Valverde J Clin Microbiol 2008*
- 53 patients avec IU « communautaires » : 36 patients avec portage fécal. Prendre repas principal un jour sur 2 en dehors de la maison diminue le risque de portage fécal. *Rodriguez-Bano J antimicrob chemother 2008*
- 24 patients colonisés au niveau digestif par *E. coli* ou *K. pneumoniae* : portage médian 98 jours (extrêmes 14-182j). 8 patients portage > 6 mois *Apisarnthanarak Clin Infect Dis 2008*



EBLSE communautaires et entourage proche : transmission croisée ou même exposition?



Portage fécal = 28 patients

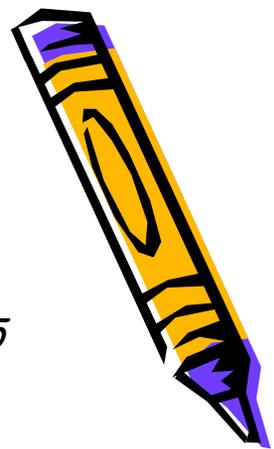
Portage fécal entourage = 9

6/9 profils similaires ECP entre patients et leur entourage

Valverde J clin Microbiol 2008



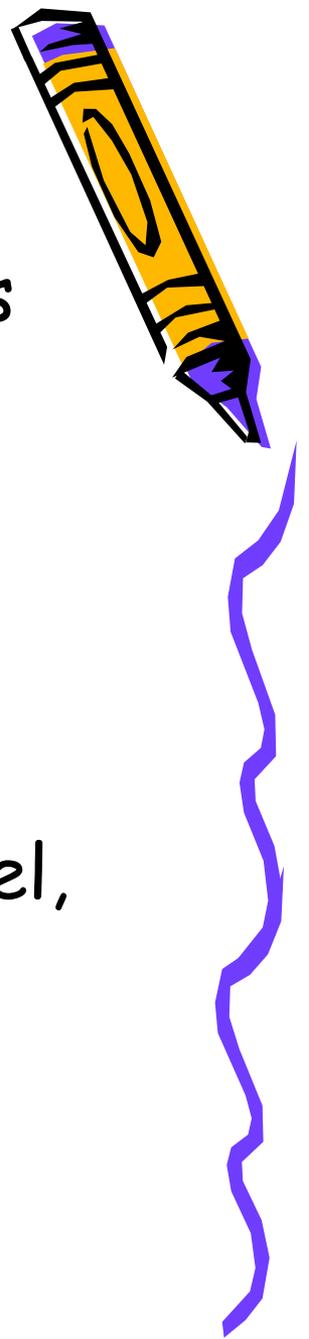
EBLSE « communautaires »



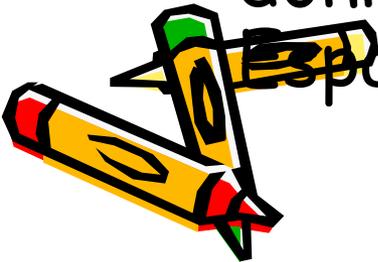
- Réservoir animal : volaille, chien , chat (*E. coli*, *Salmonella spp*) *Caratolli Antimicrob Agents Chemother 2005*
- Transmission par alimentation en cours d'évaluation *Kojima Antimicrob Agents Chemother 2005, Warren J Antimicrob Chemother 2008*
- Facteurs de risque « classiques » retrouvés : *Safdar Ann Intern Med 2002*
 - Hospitalisation récente
 - Résidence en long séjour
 - Utilisation récente d'antibiotique
- Mais 20 % des infections avec EBLSE à l'admission pas de facteur de risque (FR) retrouvé *Ben-Ami Clin Infect Dis 2006*
- Définition des EBLSE communautaires ?
 - « outpatient », « community onset »,
 - « non-hospitalized »



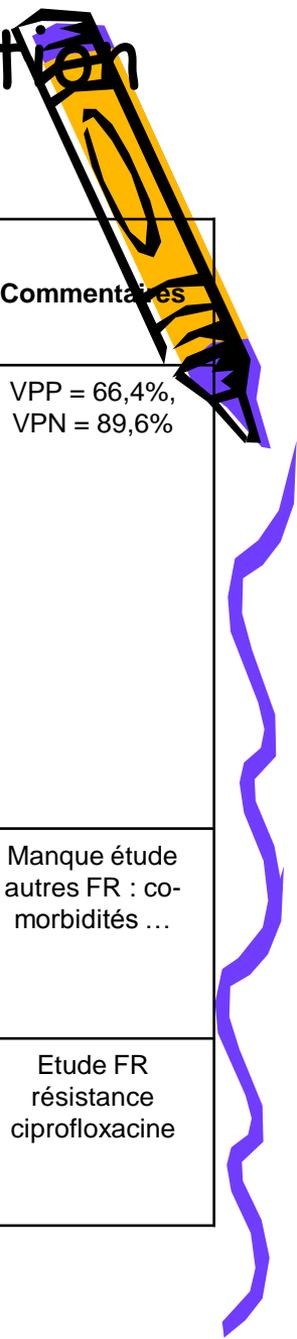
FR EBLSE communautaires



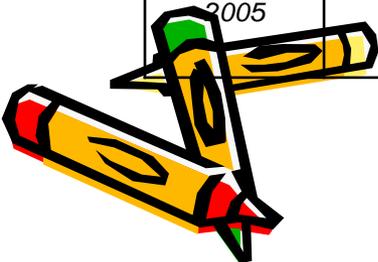
- Différentes types d'études : études cas témoins (différentes méthodologies, critères inclusions, témoins, analyse statistique) *Harris Clin Infect Dis 2005*, études de cohorte, différents laboratoires de microbiologie, pas toujours de typage moléculaire des souches
- Différents pays (France, Espagne, Israël, Chine, Canada, Thaïlande ...)
- Une étude internationale compilant les données de 6 centres (Canada, Turquie, Espagne, France et Israël)



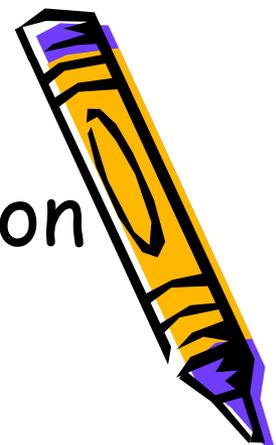
Principales études sur les FR d'infection à EBLSE communautaires (1)



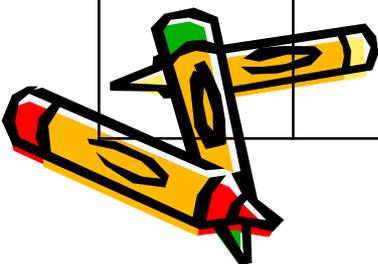
Référence	Période étude	Nombre de patients EBLSE +/- témoins	Lieu	Type d'étude	FR retrouvés	Espèce bactérienne	Sites infection	Commentaires
<i>Colodner Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004</i>	2 ans	128/183	Israel	Cohorte prospective à partir du Laboratoire de Microbiologie	Hospitalisation récente, age avancé diabète; sexe masculin; <i>Klebsiella pneumoniae</i> infection; et utilisation préalable cephalosporines, quinolones, et penicilline	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i>	Urine	VPP = 66,4%, VPN = 89,6%
<i>Pitout Clin Infect Dis 2004</i>	Janvier 2000 – décembre 2002	115/NA	Calgary, Canada	Cohorte prospective à partir du Laboratoire de Microbiologie	Patients d'âge ≥ 65 ans, femmes	<i>E. coli</i>	tous	Manque étude autres FR : comorbidités ...
<i>Arslan J Antimicrob Chemother 2005</i>	Janvier 2004- mai 2004	41/473	Turquie	Cohorte + cas témoins	EBSL 2 fois plus fréquent si patients avaient reçu ciprofloxacine	<i>E. coli</i>	Urine	Etude FR résistance ciprofloxacine



Principales études sur les FR d'infection à EBLSE communautaires (2)

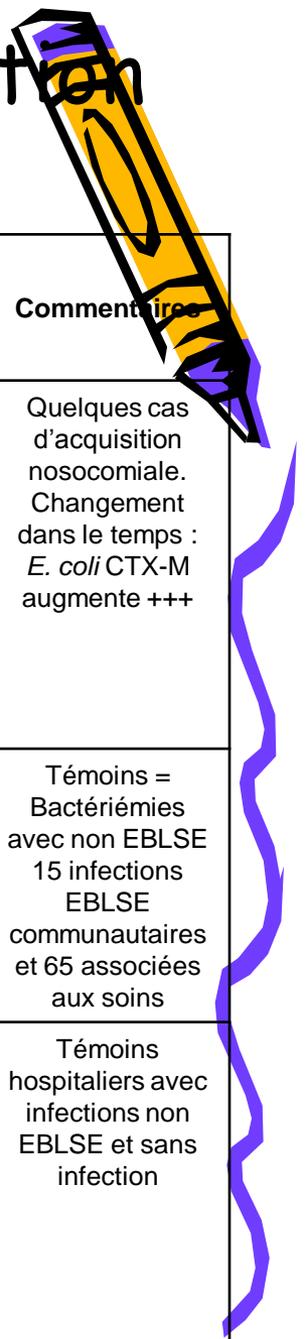
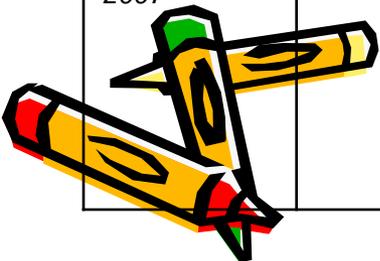


Référence	Période étude	Nombre de patients EBLSE +/- témoins	Lieu	Type d'étude	FR retrouvés	Espèce bactérienne	Sites infection	Commentaires
<i>Calbo J Antimicrob Chemother 2006</i>	Janvier 2000- janvier 2001 et octobre – décembre 2003	19/55	Barcelone, Espagne	Admission hospitalière + cas témoins	Céphalosporines 2G	<i>E. coli</i>	Urine	Témoins avec IU non EBLSE appariés âge, sexe, résidence, date isolement. Peu de données recueillies, analyse stat ?
<i>Rodriguez-Bano J Clin Microbiol 2004</i>	Janvier 2001 – Mai 2002	49/98	Séville, Espagne	Admission hospitalière + cas-témoins	Hospitalisation antérieure < 12 mois, diabète, IU récurrentes, fluoroquinolones < 2 mois, âge élevé chez les hommes	<i>E. coli</i>	Sang, urines	Témoins communautaires, mêmes critères inclusion autre bactérie. Typage moléculaire des souches

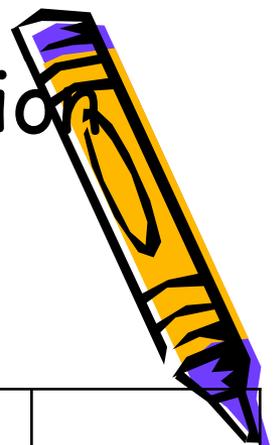


Principales études sur les FR d'infection à EBLSE communautaires (3)

Référence	Période étude	Nombre de patients EBLSE +/- témoins	Lieu	Type d'étude	FR retrouvés	Espèce bactérienne	Sites infection	Commentaires
<i>Arpin Antimicrob Agents Chemother 2003 Et J Clin Microbiol 2005</i>	1999, 2004, 2006	78/NA	France 28 laboratoires privés	Cohorte communautaire	Analyse rétrospective FR prédisposants hospitaliers, acquisition nosocomiale réservoir digestif	<i>Klebsiella spp, E. coli, Proteus mirabilis</i>	Urines, peau	Quelques cas d'acquisition nosocomiale. Changement dans le temps : <i>E. coli</i> CTX-M augmente +++
<i>Ben-Ami Clin Infect Dis 2006</i>	Janvier 2000 – décembre 2003	38/72	Tel Aviv, Israel	Admission hospitalière + cas-témoins	Sexe masculin et centre de long séjour	<i>Klebsiella spp, E. coli, Proteus mirabilis</i>	Sang	Témoins = Bactériémies avec non EBLSE 15 infections EBLSE communautaires et 65 associées aux soins
<i>Apisarnthanarak, Am J Infect Control 2007</i>	Juillet 2003 – Juin 2004	46/46/138	Pratumthani, Thailand	Admission hospitalière + cas-témoins	Diabète, colonisation antérieure par EBLSE < 3 mois, antibiotiques < 3 mois (C3G, fluoroquinolones)	<i>E. coli</i>	Urines, sang, pneumonies	Témoins hospitaliers avec infections non EBLSE et sans infection



Principales études sur les FR d'infection à EBLSE communautaires (4)

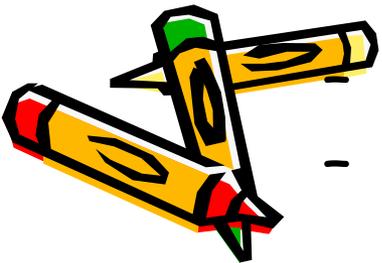
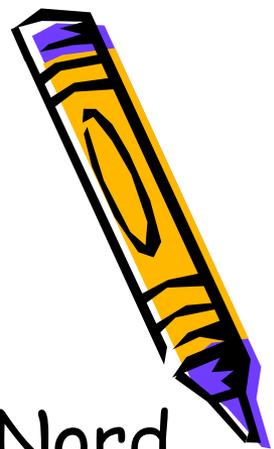


Référence	Période étude	Nombre de patients EBLSE +/- témoins	Lieu	Type d'étude	FR retrouvés	Espèce bactérienne	Sites infection	Commentaires
Rodriguez-Bano Ann Intern Med 2008	Février 2002 – Mai 2003	122/242	Espagne, 11 hôpitaux	Cas témoins	Âge > 60 ans, sexe féminin, diabète, IU récidivantes, procédures invasives urinaires, « contact » avec centre de soins, antibiotiques < 3 mois (pénicillines, céphalosporines et fluoroquinolones)	<i>E. coli</i>	Tous (urines 92%)	Témoins communautaires avec infections non EBLSE
Azap Clin Microbiol 2009	Janvier – décembre 2007	51	Turquie 4 régions	Cohorte	> 3 IU dans l'année précédente, β -lactamines < 3 mois, prostatisme	<i>E. coli</i>	urines	<i>E. coli</i> MDR (aminosides et fluoroquinolones)



Ben-ami Clin Infect Dis 2009

- Compilation des données de plusieurs études « Méta-synthèse » études 6 centres Europe, Asie et Amérique du Nord
- Cohortes (population ou laboratoires) EBLSE communautaires : 3 avec cas-témoins
- Collecte données FR et résistance antibiotiques
- 339 EBLSE + et 644 souches contrôles collectées de 1999 à 2006 :
 - 890 *E. coli* dont 298 EBLSE,
 - 68 *Klebsiella spp.* dont 27 EBLSE,
 - 25 *P. mirabilis* dont 15 EBLSE



Analyse uni et multivariée FR EBLSE



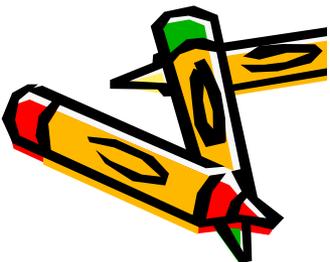
Table 2. Predictors of Infection with an Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Pathogen among Patients with Community-Acquired Infection

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 (1.06–5.1)	.04	...	
Malignancy	1.2 (0.6–2.2)	.6	...	
Bladder catheter ^a	4.3 (2.8–6.7)	<.001	...	
Surgery ^a	1.1 (0.8–1.5)	.3	...	
Dialysis	4.0 (0.7–22.5)	.18	...	
Recent use of any antibiotic ^a	1.5 (1.1–2.0)	.02	1.8 (1.2–2.6)	.001
Recent use of a fluoroquinolone ^a	1.2 (0.8–1.7)	.2	...	
Recent use of a cephalosporin ^a	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 ^a	1.6 (1.08–2.4)	.02	...	
Recent use of a cephalosporin ^a	3.7 (1.8–7.3)	<.001	3.6 (1.8–7.3)	<.001
Functional dependence	3.6 (1.5–8.7)	.004	...	
Bladder catheter ^a	3.3 (1.7–6.5)	.001	...	

NOTE. LTCF, long-term care facility.

^a Exposure within 3 months prior to date of Enterobacteriaceae culture.

^b Renal disease was defined as a serum creatinine level >3 mg/dL.



FR EBLSE par centre et OR poolés

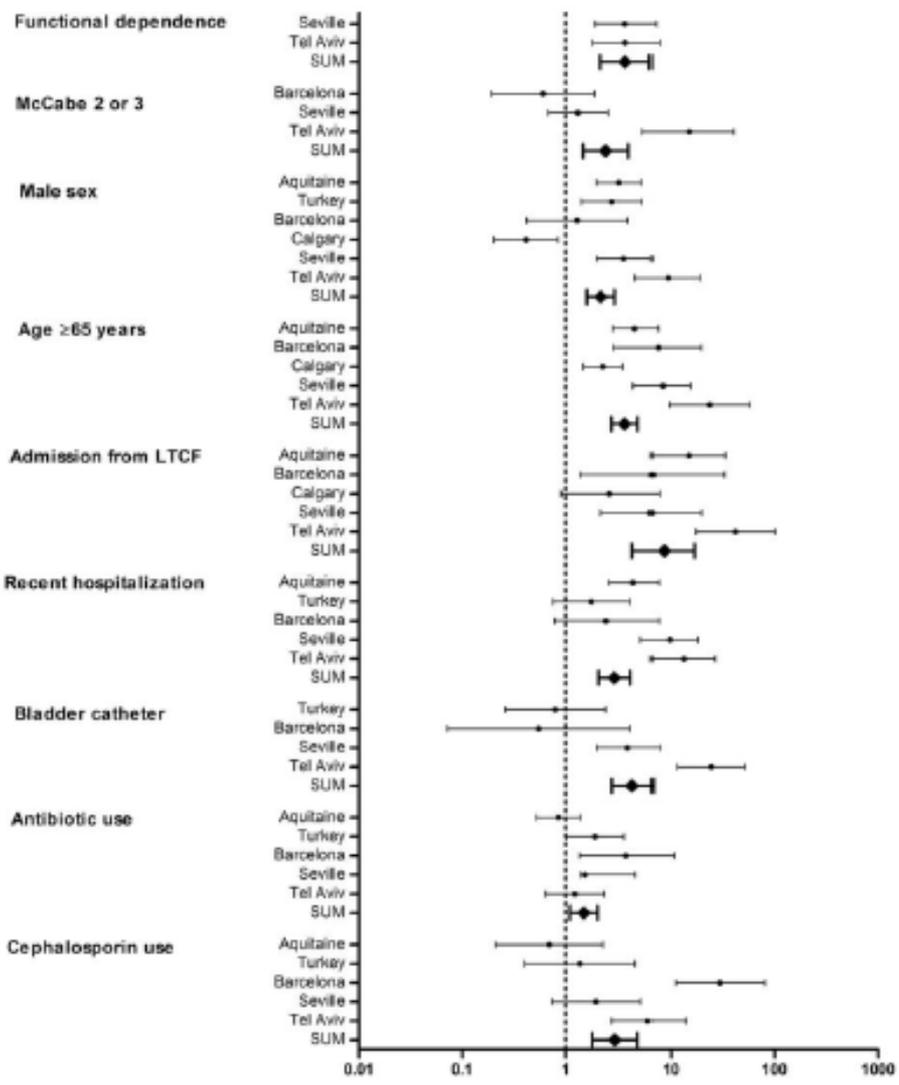
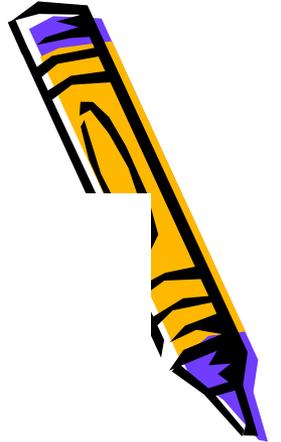
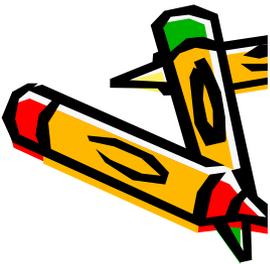


Figure 1. Risk factors for infection due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae, by center. Circle, odds ratio for each center-variable pair; diamonds, pooled odds ratio for all centers analyzed for each variable; LTCF, long-term care facility; whiskers, 95% confidence interval.



Ben-ami Clin Infect Dis 2009

- 81% des patients sans contact 3 mois avant avec un hôpital ou un long séjour => 28 % avec une infection due à entérobactérie BLSE +
- Analyse multivariée FR dans cette population avec variables âge ≥ 65 ans, sexe masculin et utilisation récente d'une céphalosporine => mauvaise valeur prédictive

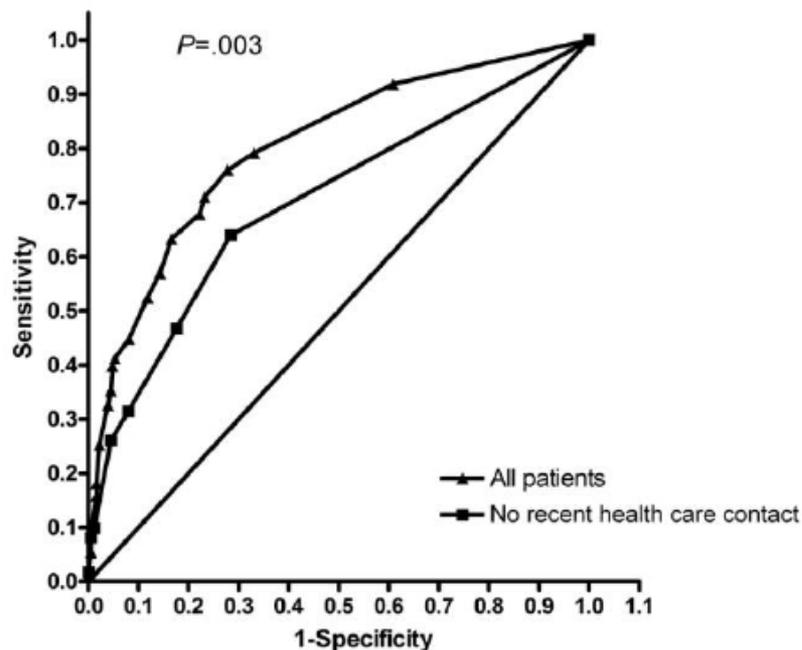


Figure 2. Diagnostic accuracy of multivariate predictive models for infection due to an extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. Receiver-operator characteristic (ROC) curves for the multivariate models are shown for 2 patient populations. For the entire study population (983 patients), the multivariate model included age ≥ 65 years, male sex, recent hospitalization, residence in a long-term care facility, and recent antibiotic use; the area under the ROC curve for this model was 0.80 (*triangles*). For patients with no recent health care contact (795 patients), the multivariate model included age ≥ 65 years, male sex, and recent cephalosporin use; the area under the ROC curve for this model was 0.70 (*squares*).



Conclusion

- Augmentation dans le temps des entérobactéries BLSE et de la fréquence des CTX-M mais situation épidémiologique différente selon les pays
- Existence de « fausses » EBLSE communautaires (antécédent hôpital, long séjour, cathéters vésicaux)
- « vraies » EBLSE communautaires : FR habituellement retrouvés : âge ≥ 65 ans, antibiothérapie préalable, sexe ?, infections urinaires à répétition, comorbidités (diabète notamment)
- Mais valeur prédictive insuffisante => nécessité de développer des tests de détection rapide EBLSE

