



# BLSE : facteurs de risque d'acquisition en milieu hospitalier

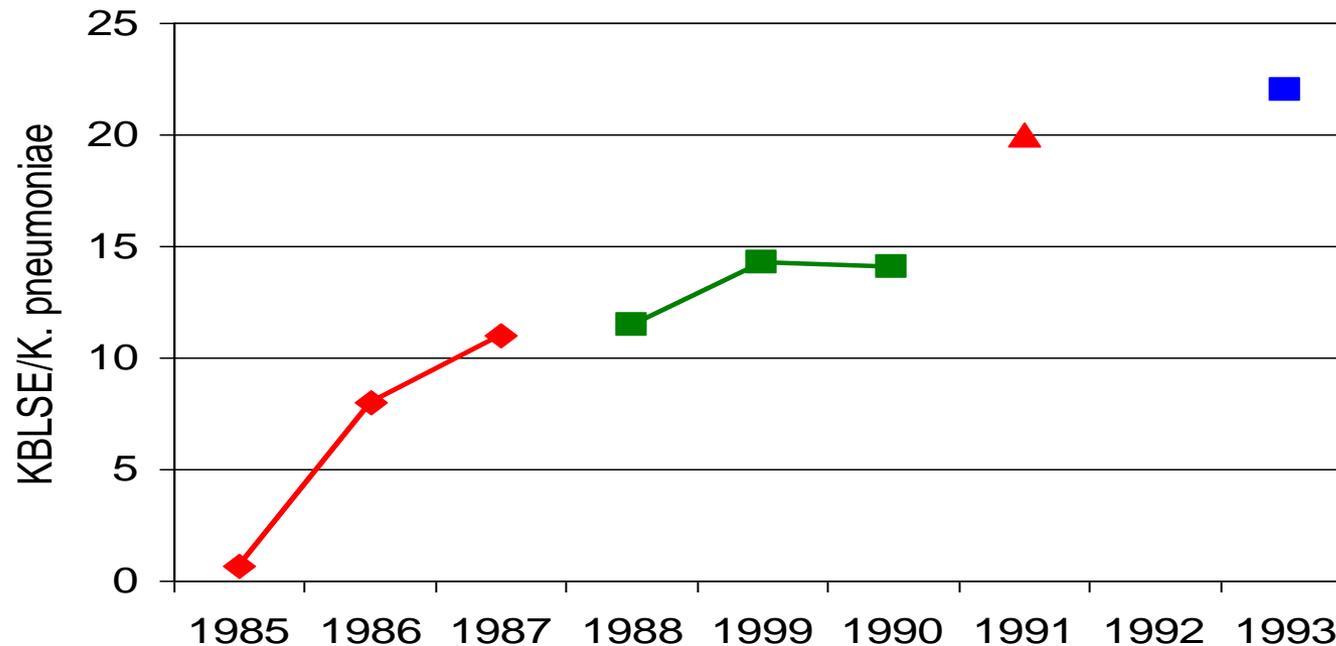
*Jean-Christophe LUCET  
Hôpital Bichat – Claude Bernard,  
Université Paris VII Denis Diderot  
Paris,*

*Journée Maurice Rapin, 13 novembre 2009*

# Epidémiologie des BLSE

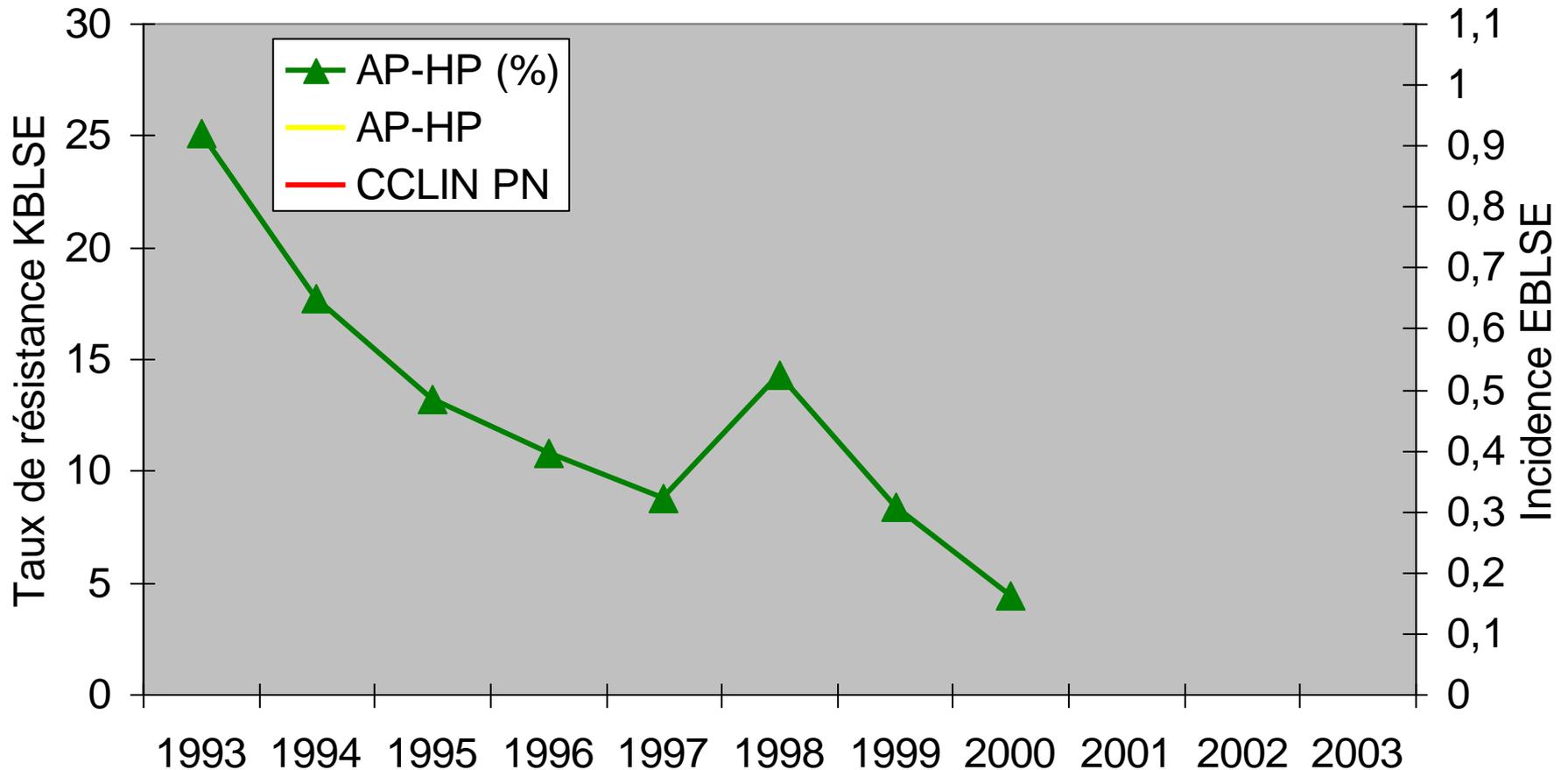
## *Introduction et dissémination des EBLSE*

- Première description en 1983
- Données multicentriques en France, *K. pneumoniae*



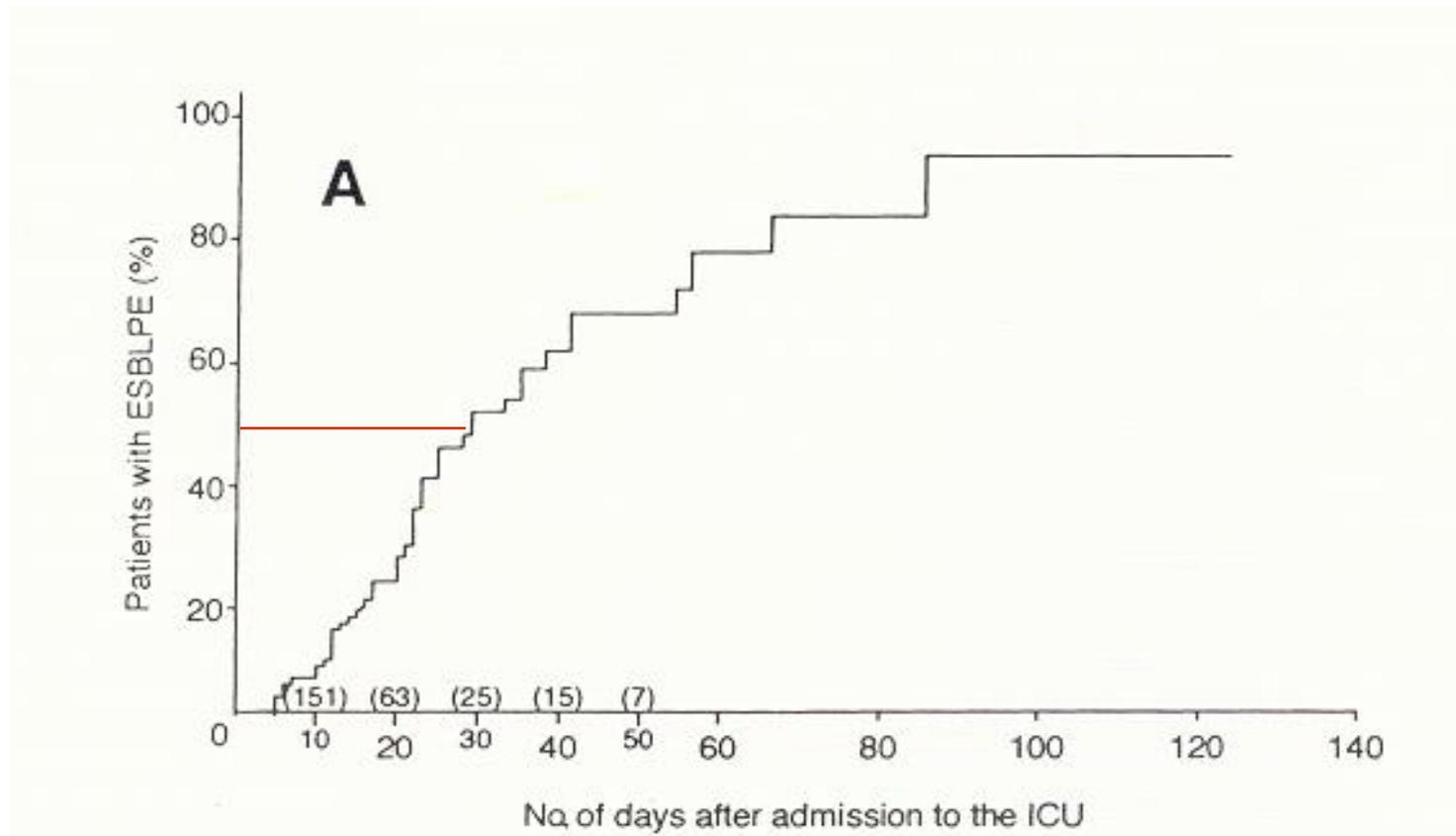
# Epidémiologie des BLSE

*Evolution de l'incidence : K pneumoniae*



# Epidémiologie des EBLSE

## *Dynamique de l'acquisition des EBLSE*



# Epidémiologie des EBLSE

## *Facteurs de risque d'acquisition digestive des EBLSE*

- Aucune des variables présentes à l'admission
- En cours de séjour :

	HR (IC95%)	P univ.	P multiv.
– Cathéter artériel	3.0 (1.4-6.4)	0.01	0.03
– Sonde urinaire	1.9 (1.1-3.3)	0.01	0.04
– CVC	1.7 (1.0-2.9)	0.04	
– Cathéter art pulmonaire	2.2 (1.0-4.8)	0.06	
– Béta-lactamines à LS	1.7 (1.0-2.8)	0.05	

- Conclusions :
  - Procédures invasives : marqueurs de la gravité des patients et de la dépendance en soins
  - Les antibiotiques semblent jouer un rôle secondaire

# Epidémiologie des EBLSE

## *Facteurs de risque d'acquisition des EBLSE*

- Réanimation, 4 mois, dépistage d'admission et 1/sem.

- Facteurs de risque (admission + acquisition)

	OR	IC95%	P
– Durée de ventilation	4.6	1.1-19.3	
– Durée de sonde urinaire	3.5	1.2-10.3	
– Sévérité à l'admission			0.004
– Cathéter artériel			0.002
– Traitement antibiotique			0.04
– Béta-lactamines à LS			NS

- Conclusions :

- Procédures invasives qui facilitent la transmission croisée

# Epidémiologie des EBLSE

## *Facteurs de risque de colonisation ou infection à EBLSE*

- « Risk factors » + « ESBL »
- 11 études depuis 2000 :
  - Facteurs de risque :
    - » Age élevé, dépendance : 3
    - » Comorbidités : 2
    - » Réanimation : 2
    - » Durée d'hosp. : 2
    - » Procédures : 6
    - » Antibiotiques : 9

(FQ, C3G, AG, Bactrim®, ABLS 3 fois, cefta)
  - Mais limites méthodologiques :
    - » Endpoint : dépistage (n= 4), clinique (n= 7)
    - » Prévalence, choix des témoins, ajustements

# Epidémiologie des EBLSE

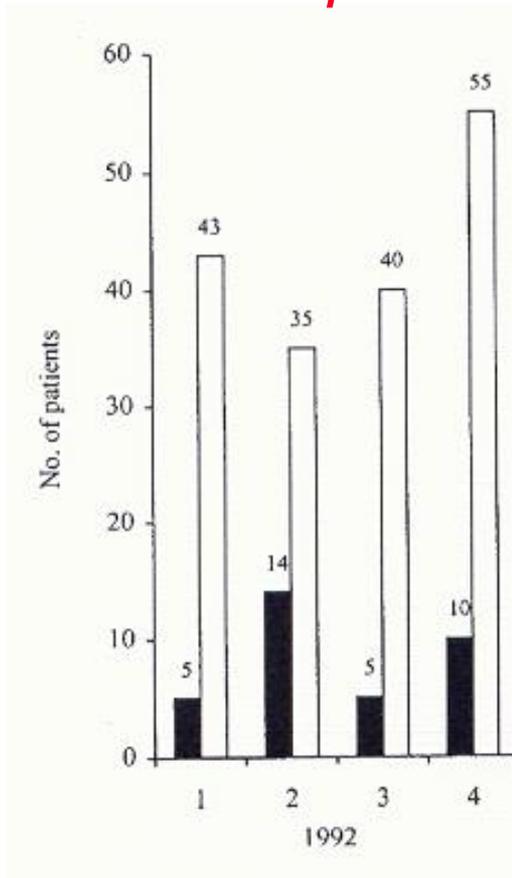
## *Facteurs de risque d'EBLSE carbapénème-R*

- Etudes cas-témoin, vs KpS,
- 4 études récentes:
  - Facteurs de risque :
    - » Sévérité, réanimation : 2
    - » Statut fonctionnel : 1
    - » Antibiotiques : 7  
(Pénicillines LS, FQ x4, ABLS x2, cefta)
  - Limites méthodologiques :
    - » Endpoint toujours clinique
    - » Choix des témoins, choix des variables, ajustements (durée d'exposition)

*Falagas ME et al, JAC 2008, Schwaber MJ et al, AAC 2008,  
Hussein K et al, ICHE 2009, Gesink LB et al, ICHE 2009*

# Contrôle des EBLSE

*Cas importés et acquis, 1992-1995*



# Contrôle des EBLSE

## Résultats des audits

Procedure	January 1993		June 1994	
	ESBLPE-positive patients (n = 106)	ESBLPE-negative patients (n = 104)	ESBLPE-positive patients (n = 31)	ESBLPE-negative patients (n = 159)
Hand washing before contact	61 (57.5)	54 (51.9)	22 (71.0)	79 (49.7)
Gown worn	75 (70.7)	30 (28.8)	25 (80.6)	45 (28.3)
Gloves worn	75 (70.7)	75 (72.1)	27 (87.1)	104 (65.4)
Hand washing after contact	84 (79.2)	48 (46.2)	29 (93.5)	125 (78.6) <sup>a</sup>
Compliance with isolation procedures after break in continuity of care <sup>b</sup>	9/79 (11.4)		2/4 (50.0) <sup>a</sup>	

Utilisation des résultats des audits pour la réorganisation des soins en réanimation

Lucet JC et al, Clin Infect Dis 1996

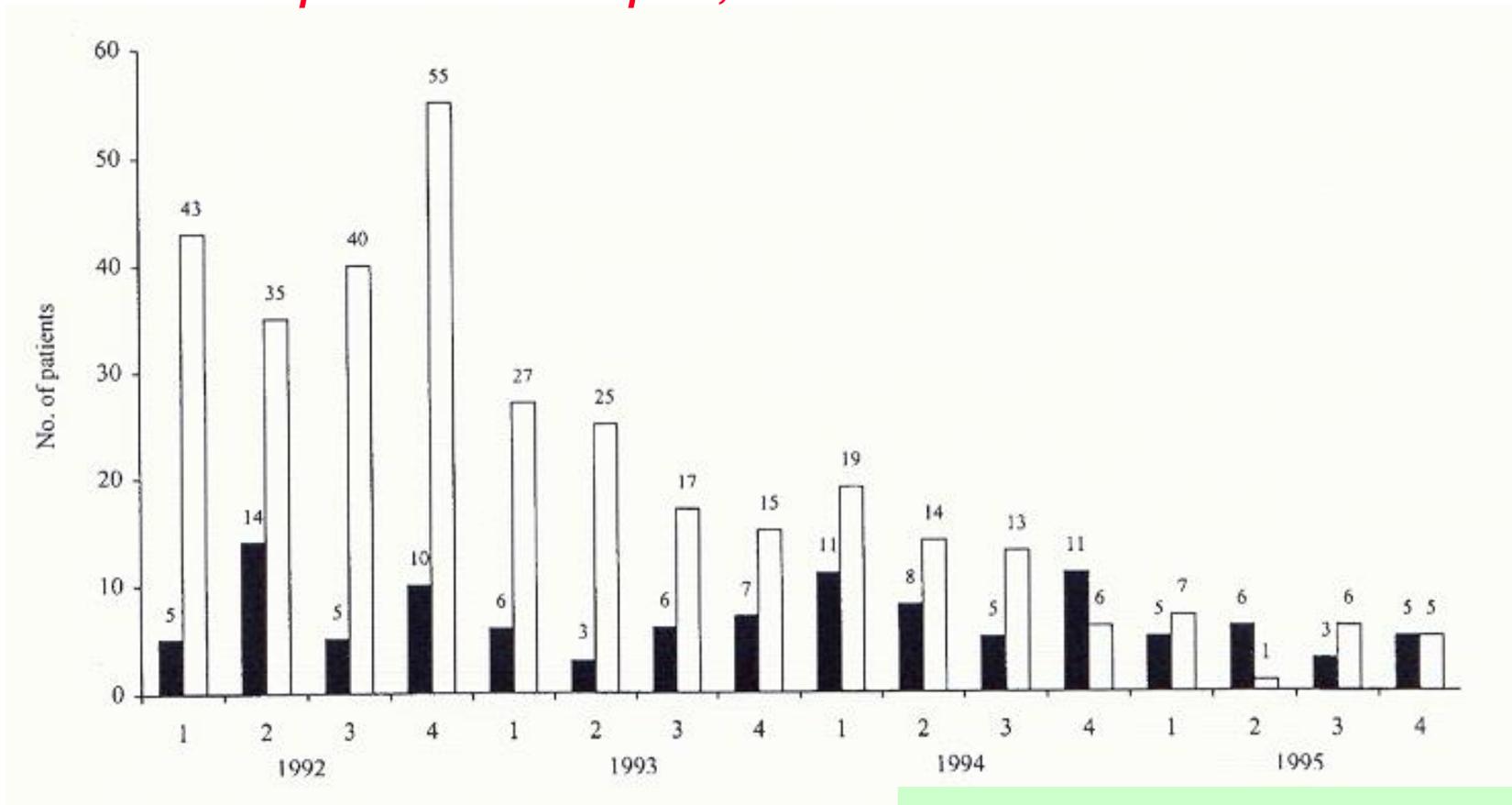
# Contrôle des EBLSE

## Résultats des audits

Procedure	January 1993		June 1994	
	ESBLPE-positive patients (n = 106)	ESBLPE-negative patients (n = 104)	ESBLPE-positive patients (n = 31)	ESBLPE-negative patients (n = 159)
Hand washing before contact	61 (57.5)	54 (51.9)	22 (71.0)	79 (49.7)
Gown worn	75 (70.7)	30 (28.8)	25 (80.6)	45 (28.3)
Gloves worn	75 (70.7)	75 (72.1)	27 (87.1)	104 (65.4)
Hand washing after contact	84 (79.2)	48 (46.2)	29 (93.5)	125 (78.6) <sup>a</sup>
Compliance with isolation procedures after break in continuity of care <sup>b</sup>	9/79 (11.4)		2/4 (50.0) <sup>a</sup>	

# Contrôle des EBLSE

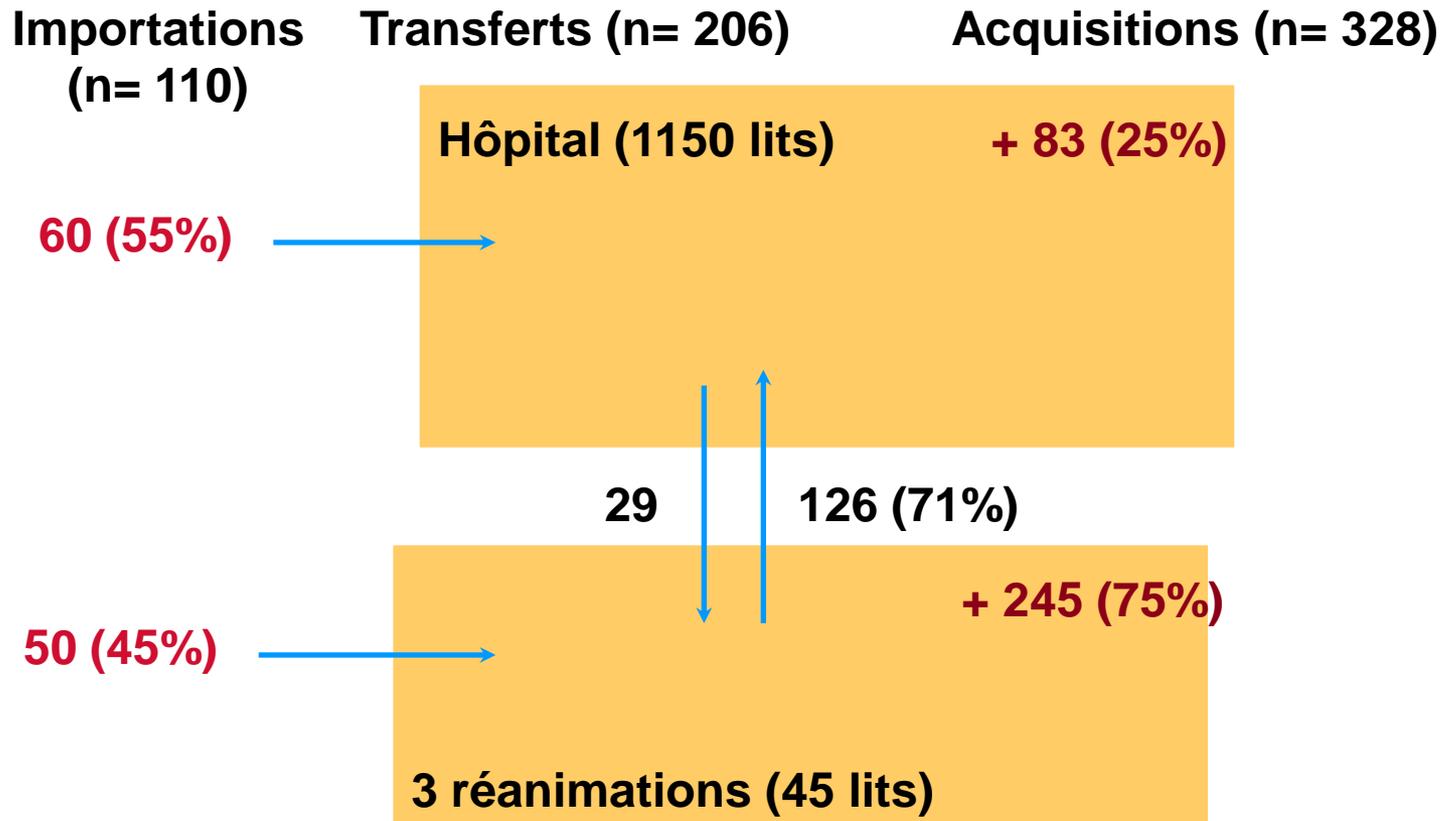
*Cas importés et acquis, 1992-1995*



*Lucet JC et al, Clin Infect Dis 1996*

# Circulation des porteurs de BMR

*Entérobactéries BLSE, Bichat - Cl. Bernard, 1992 -1995*



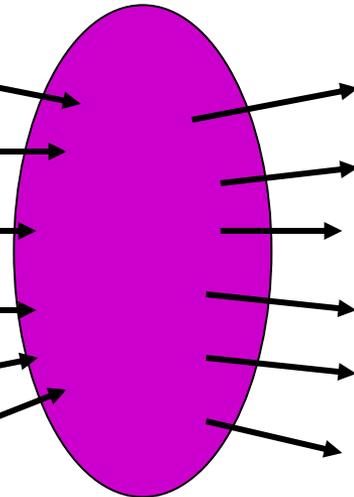
# EBLSE : rôle des transferts

## *Origine et destination des porteurs d'EBLSE, 2/92 – 2/96*

### Origine (n=110)

Réanimation	27.2%	→
Med./Chir.	18.2%	→
RF/MLS	17.3%	→
Domicile	21.8%	→
Etranger	9.1%	→
Inconnu	6.4%	→

> 25 etabts de soins

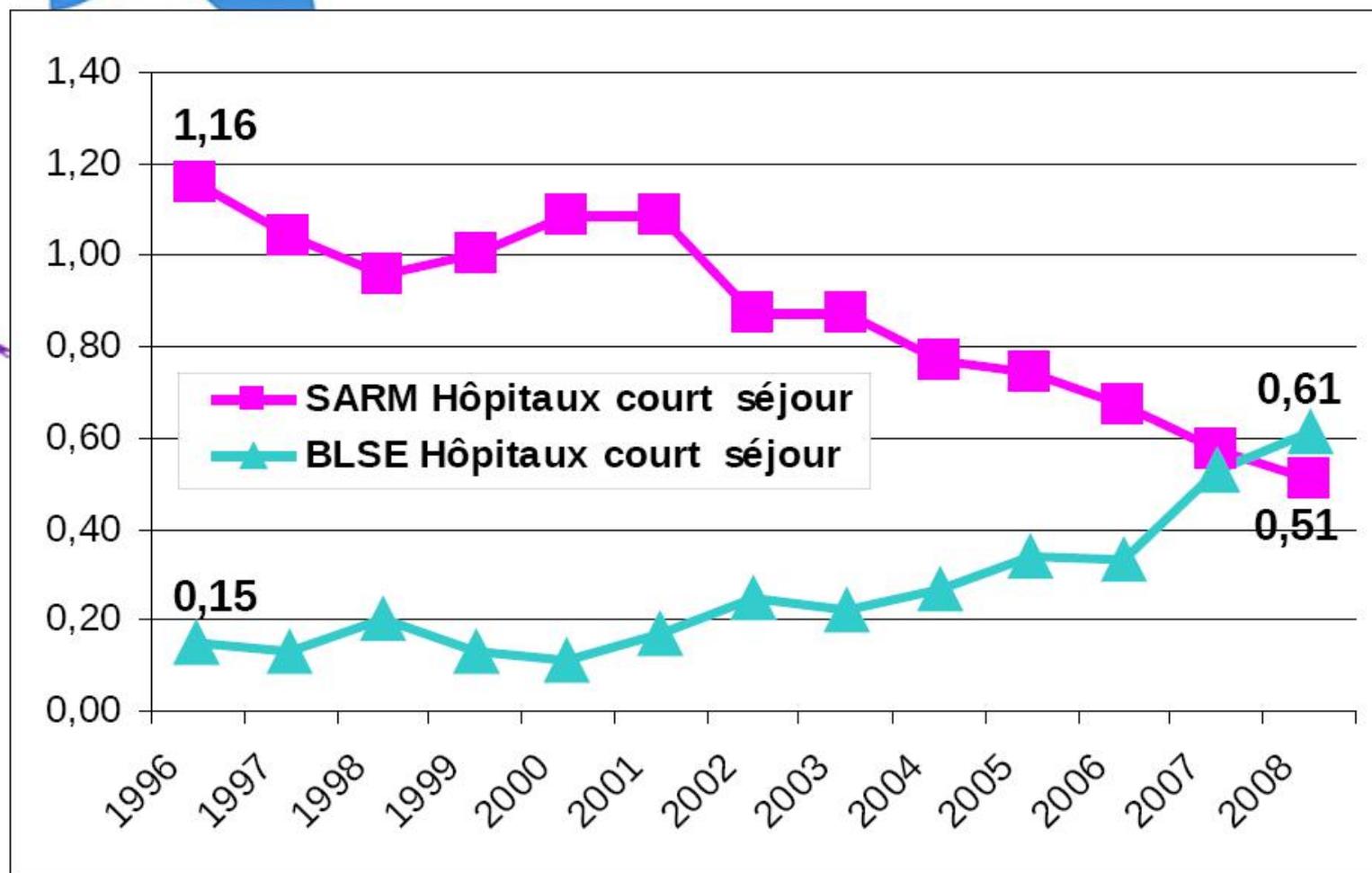


### Destination (n=454)

0.4%	Réanimations
19.8%	Med./Chir.
27.1%	RF/MLS
21.1%	Domicile
28.6%	Décédé
2.4%	Inconnu

> 75 étabts de soins

## Evolution de 1996 à 2008 de l'incidence pour 1000 JH des SARM et des EBLSE dans les hôpitaux de court séjour



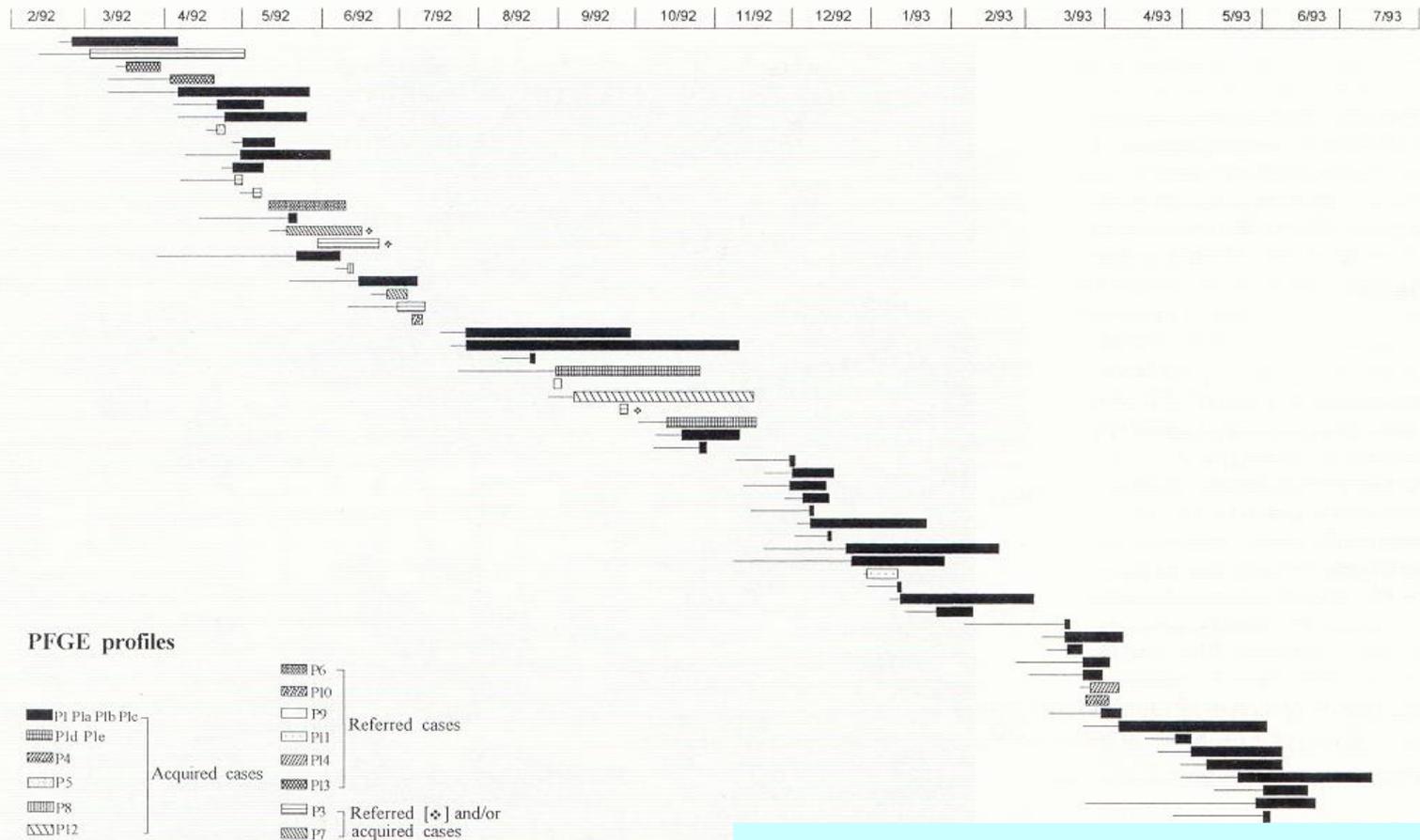
# « Capacité » à disséminer

## *Intérêt des marqueurs épidémiologiques des EBLSE*

- Méthodes :
  - Réanimation, 16 mois (février 1992 – juin 1993)
  - Dépistage à l'entrée puis une fois par semaine : importés/acquis
  - Analyse en ECP des souches identifiées
- Résultats :
  - 546 patients, 65 admis porteurs (64 *K. pneumoniae*), 55 acquis
  - ECP :
    - » Un clone épidermique (SHV-4, 83% des cas acquis)
    - » 5 des 55 cas classés comme acquis sont en fait probablement importés
    - » Identité des souches de portage et de colonisation/infection dans tous les cas

# « Capacité » à disséminer

## Intérêt des marqueurs épidémiologiques des EBLSE



Decré D et al, Clin Infect Dis 1998

## « Capacité » à disséminer

- Trois hôpitaux avec rapatriement d'un patient porteur de SARM + *A. baumannii*
  - Pas de transmission du SARM
  - Diffusion de Ab dans 2/3 hôpitaux :
    - » 22 cas secondaires dans un hôpital
    - » 8 cas dans le second

**Différences dans la dissémination de *E. coli* BLSE vs les autres EBLSE ?**

# BMR importées

## *E. Coli BLSE CTX-M15*

- Nouvelle Zélande, 3 ans, 5936 *E. coli*
- 66 *E. coli* BLSE, dont 27 infections urinaires communautaires :
  - 14 avec antécédent d'admission hospitalière dans les 6 mois
  - 13 autres : voyage, dont 10 en Inde
  - 8/9 CTX-M15

# BMR importées

*ERV, KPC, etc ....*

Stratégies de dépistage des patients rapatriés après hospitalisation



---

## **Patient en provenance d'un hôpital d'un pays à prévalence élevée de BMR émergentes**

**Recommandations du 20/10/2008 actualisées en avril 2009**

---

Les hôpitaux de l'AP-HP ont été confrontés à plusieurs reprises dans les années précédentes à la survenue d'épidémies à bactéries multirésistantes (BMR) émergentes en France, (ex : entérobactéries résistantes à l'imipénème par imipénémase, entérocoque résistant à la vancomycine (ERV)), suite à l'admission d'un patient porteur transféré d'un hôpital d'un pays où la prévalence de ces BMR est élevée.

Le CLIN central de l'AP-HP recommande pour tout patient transféré d'un hôpital d'un pays de la liste ci-dessous :

- de rechercher un portage fécal d'ERV\* et d'entérobactéries résistantes à l'imipénème\*\*

# Cas importé, cas acquis ?

## *Klebsiella BLSE*

- Deux réanimations, 3 ans, dépistage entrée, 1/sem et sortie, ECP sur les souches de Klebsielle BLSE
- 1806 admis et dépistés :
  - 29 cas importés
  - 35 cas acquis :
    - » 15 souches (43%) avec identité et recouvrement des séjours
    - » 17 profils différents

*Harris AD et al, Clin Infect Dis 2007*

# Quels sont les cas acquis ?

*2 réanimations, 7 mois en 2008, dépistage*

- 72 souches BLSE chez 57 patients :
- Classification clinique
  - 27 souches importées (*E. coli* : 60%)
  - 45 acquises (Kp ou *E. cloacae* : 64%)
- Classification moléculaire (ERIC PCR) :
  - 11/45 cas classées comme acquises sont liés à une transmission croisée probable
  - Et les 34 autres ?
    - » Cas importés méconnus ? Portage acquis non détecté ?
    - » Échange de matériel génétique ?
    - » Contamination de l'environnement ?

# Sensibilité du dépistage

## *E. coli FQ R*

- Pas d'enrichissement, selles vs (n= 21/63) :
  - Rectal : Se = 90%, Sp= 100%
  - Péri-rectal : Se= 90%, Sp= 100%
  - Mais : 19/ 21 selles > 100 CFU, 2/21 à 5 CFU : 2 écouvillons rectal et péri-rectal négatifs

*Lautenbach E, AAC 2005*

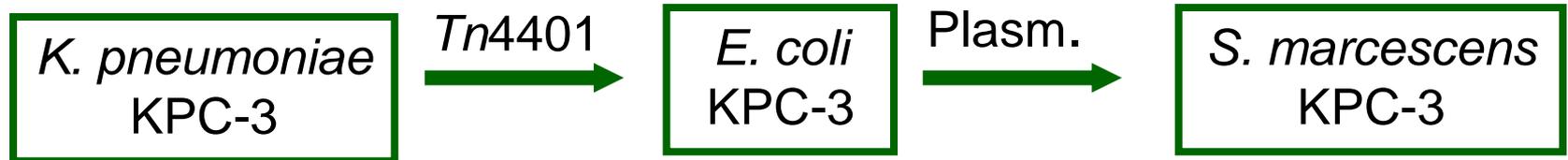
## *Enrichissement du dépistage de BLSE*

- Inoculation (milieu sélectif) + enrichissement
- Comparaison
  - Enrichissement : 9 + délai : 0 ou 1 j.
  - Direct : 5 + délai : 0 à 8 j.

*Murk JL et al, J Clin Microb 2009*

# Dissémination entre espèces

## *KPC chez un même patient*



*Sidjabat HE et al, Clin Infect Dis 2009*

## Grèce et J42

*K. pneumoniae* n°1  
KPC-2 TEM-1 VIM-1  
(multi R)

*Barbier F et al, soumis*

## J92

*K. pneumoniae* n°1

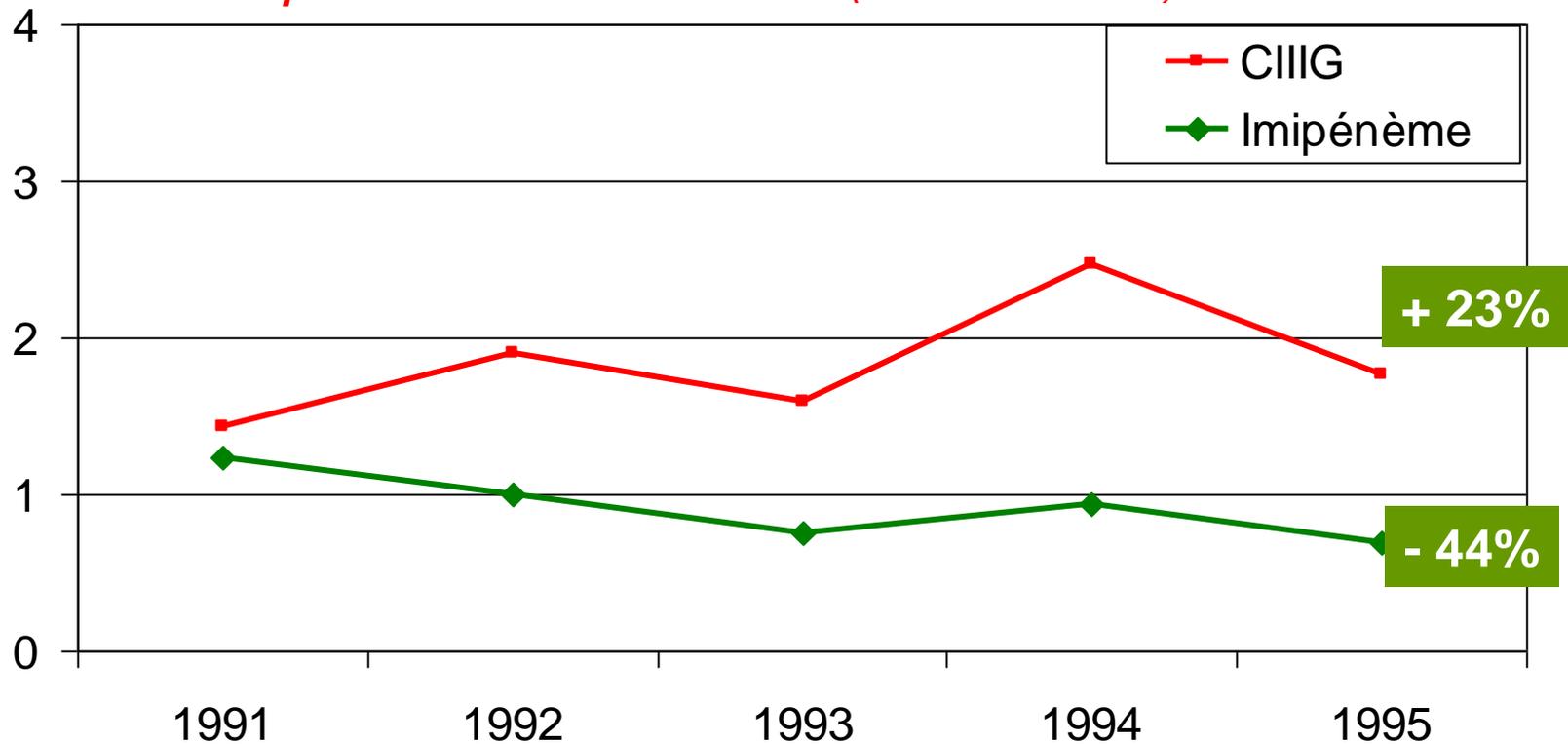
*K. pneumoniae* n°2  
KPC-2 TEM 1 (C3G-S)

*K. pneumoniae* n° 3  
sauvage

Même pulsotype (sauf une bande)

# EBLSE : quel rôle des antibiotiques ?

*Antibiotiques en réanimation (DDJ/100 adm.)*

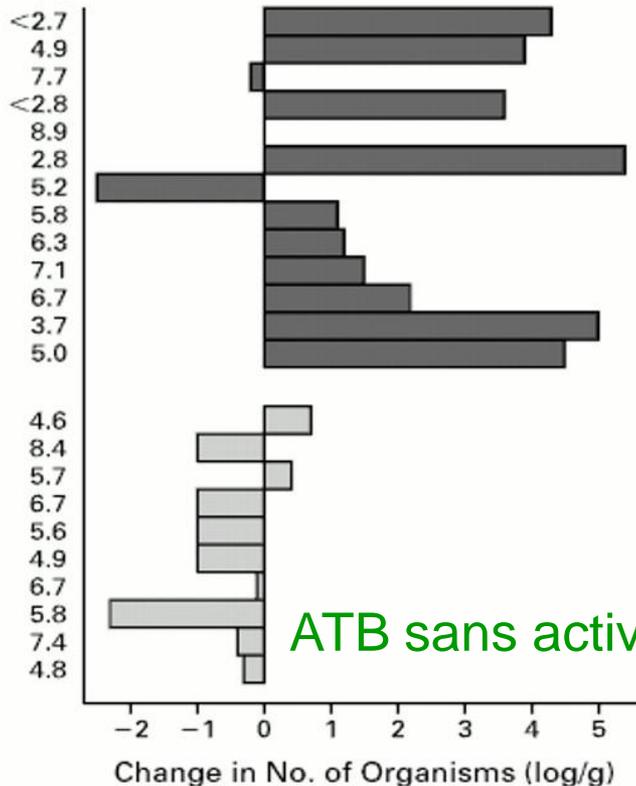


# Antibiotiques : impact sur le portage

## Densité de colonisation digestive à ERV

ATB avec activité anti-anaérobie

Initial No. of Organisms (log/g)



ATB sans activité anti-anaérobie

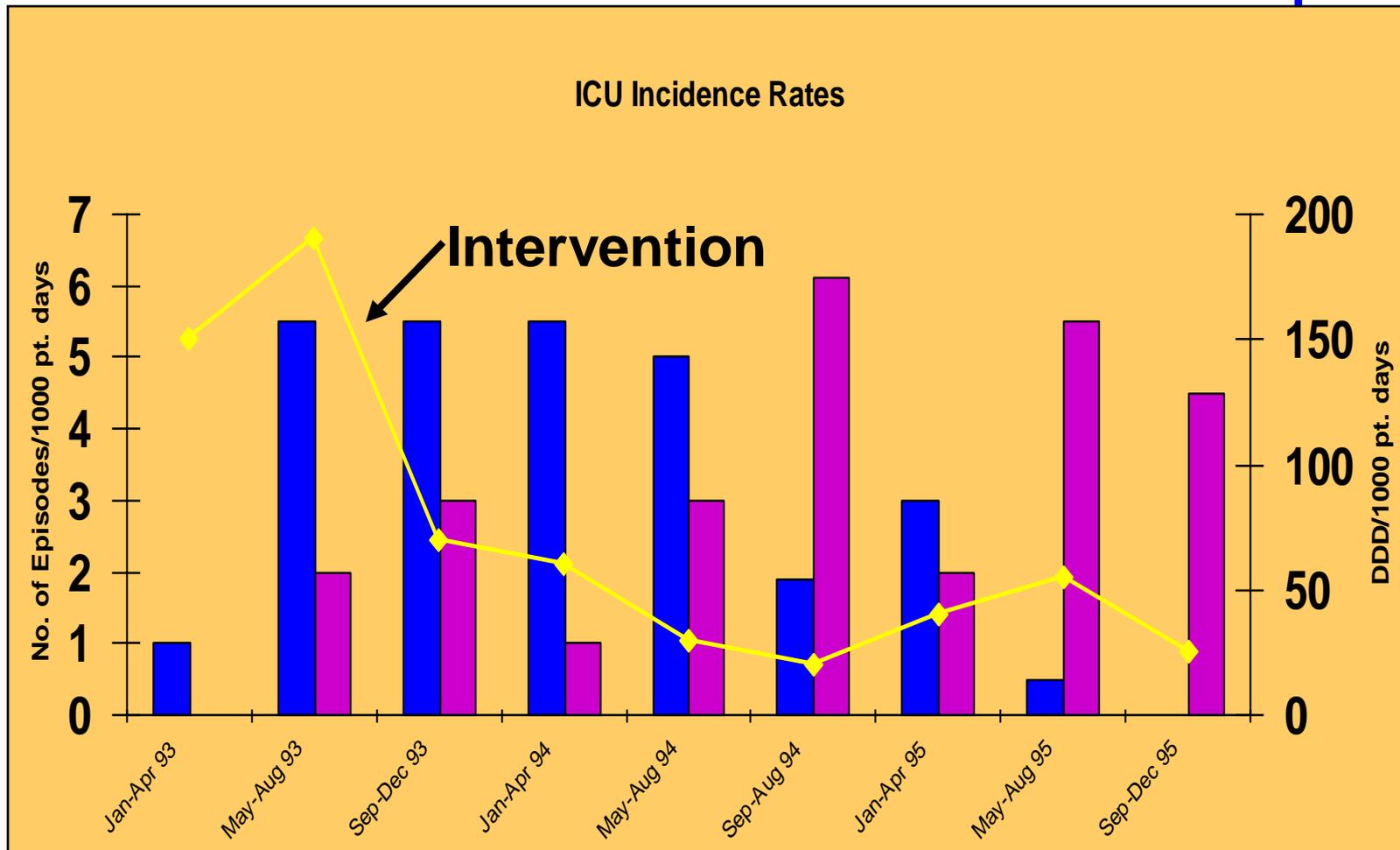
## Autres observations :

- Sous traitement avec anti-anaérobie, 40/42 maintiennent une concentration élevée d'ERV ( $7.8 \pm 1.5$  log/g.)
- A l'arrêt des antibiotiques (n= 19), la concentration décroît toujours, en 6 - 16 semaines
- Contamination de l'environnement :
  - > 4 log/g. : 83%
  - < 4 log/g. : 11%

# BLSE et maîtrise de l'antibiothérapie

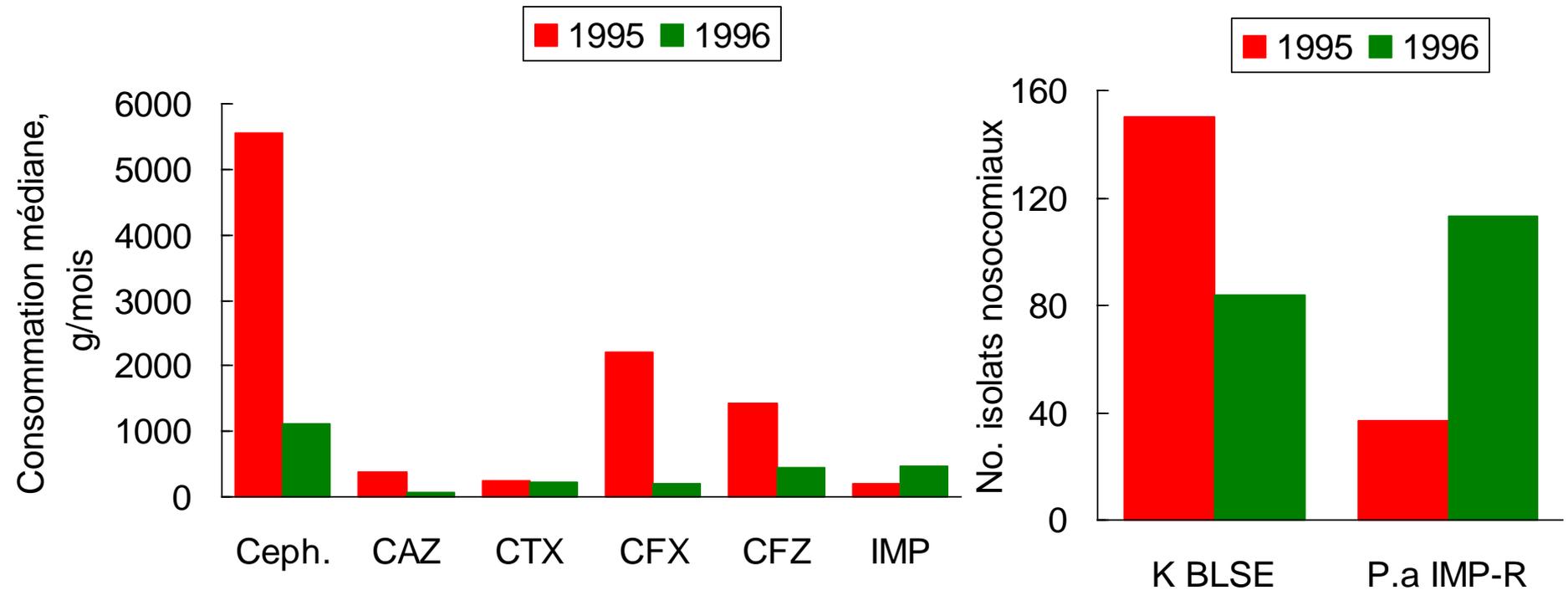
- ESBL outbreak due to spread of endemic strain of multidrug-resistant *K. pneumoniae*
- Primarily in ICU patients - 92 infected
- Primary bacteremia most frequent infection in ESBL-producing strains (43% of cases)
- Intestinal tract served as reservoir - 53 colonized
- **No decrease in infections when barrier precautions used alone**
- Rigorous restriction of cephalosporins was successful (<25DDD/1,000 patient days)

# BLSE et maîtrise de l'antibiothérapie



■ ESBL-Kp ■ non-ESBL-Kp ◆ DDD Ceph

# BLSE et maîtrise de l'antibiothérapie



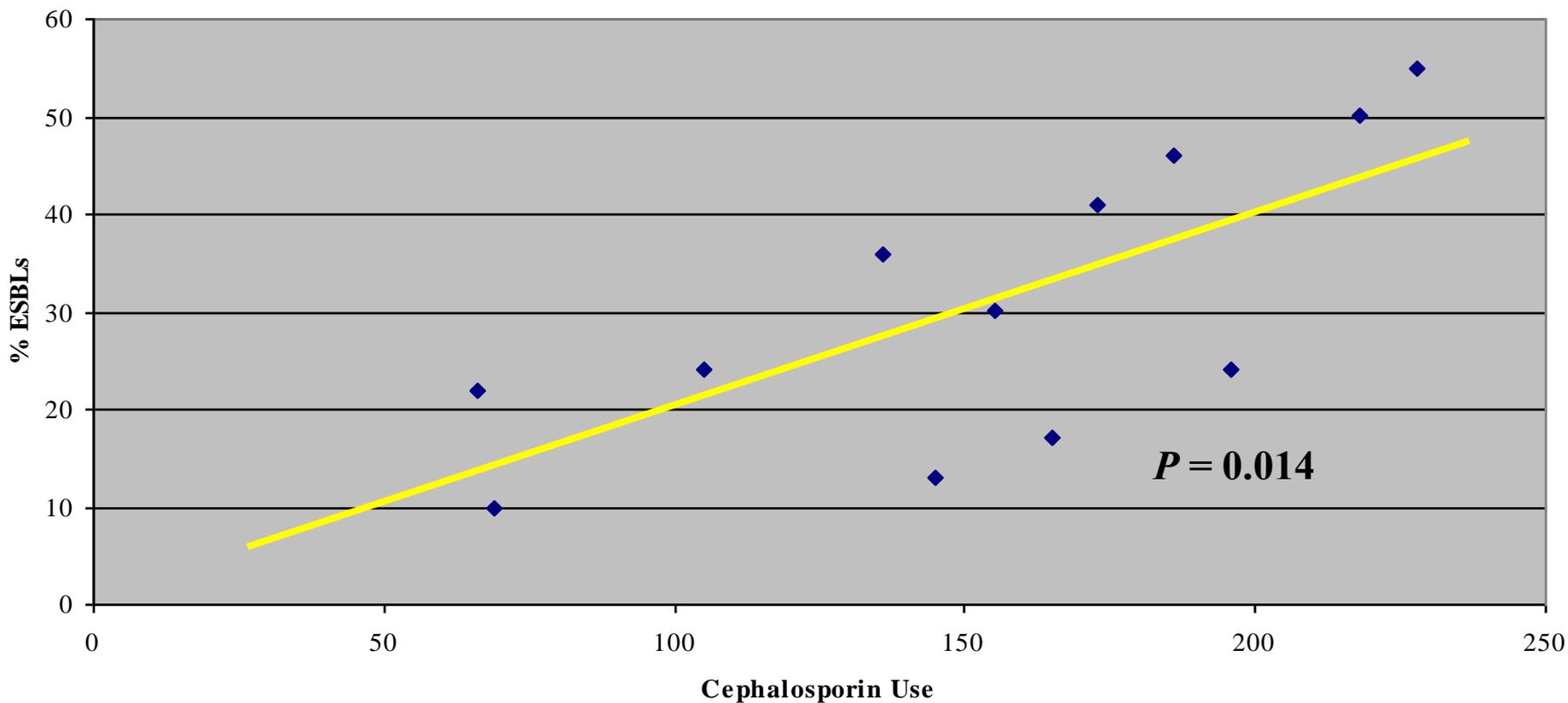
*Rahal et al, JAMA 1998*

# ESBL Outbreak in Brooklyn

- 15 hospitals with ESBL *K. pneumoniae*
- 824 unique isolates, 07/99 through 09/99
- 34% ESBLs (10% to 55%)
- Of ESBLs :
  - 43% R to amikacin,
  - 58% R to ciprofloxacin,
  - 72% R to TMP-SMX
- 87 unique genotypes (7 made up 56%)
- Multiple  $\beta$ -lactamases (TEM, SHV, ACT)

# ESBLs in 12 Brooklyn Hospitals

Cephalosporin Use (DDD/1,000 days) vs % ESBLs in Klebsiella



*JM Quale et al, CID, 2002*

# Results of prescribing in studies to reduce ESBLs

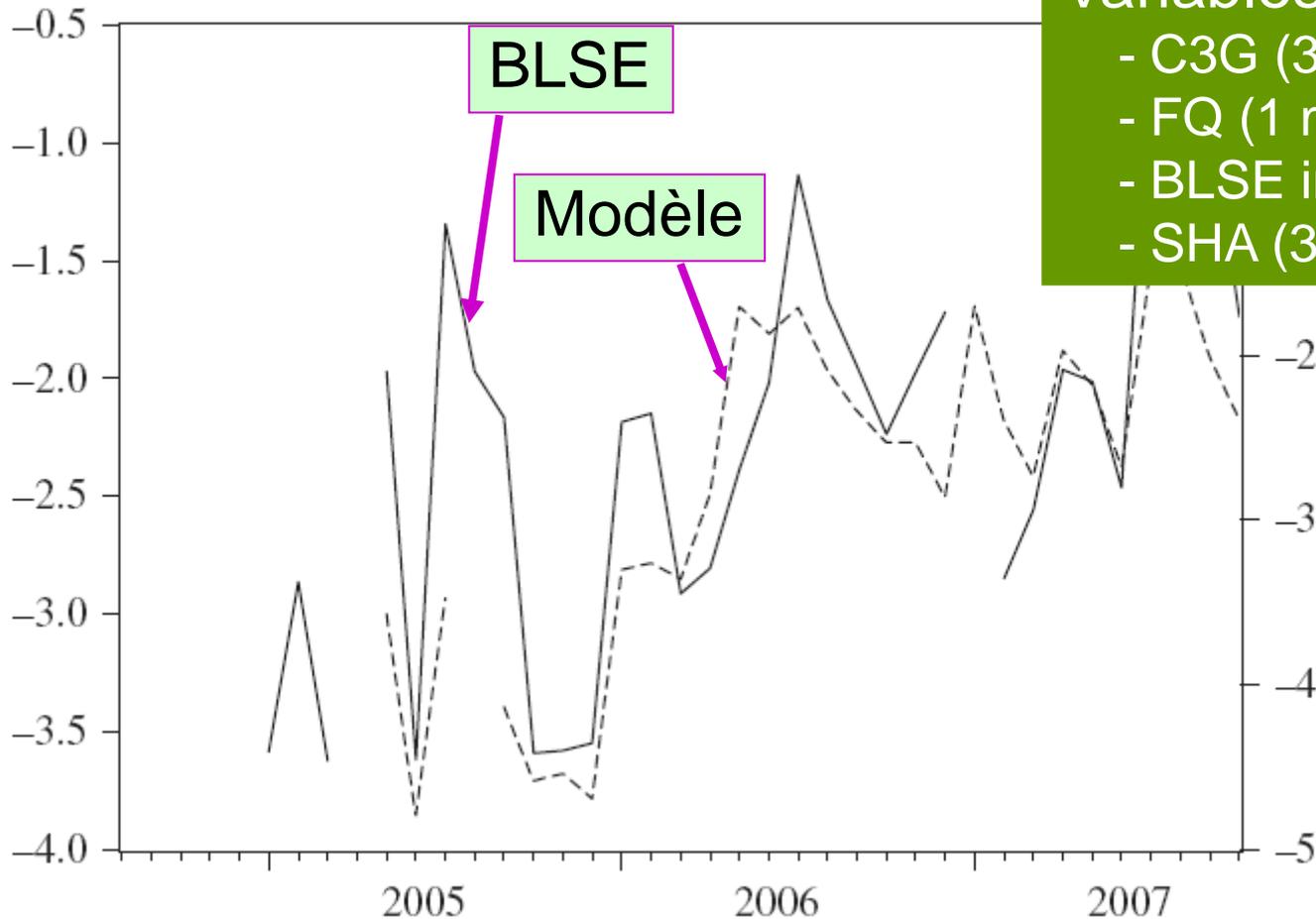
Year	Author	Agent	%3GC. replaced	Replact agent	Decrease in ESBL
• 1993	Meyer	CAZ	73%	I/C	17% → 7%
• 1996	Rice	CAZ	50%	B/T	20% → 10%
• 1996	P				→ 0%
• 1998	R				→ 14%
• 1999	L				→ 12%
• 2000	P				→ 15%
			B: 27%		10% → 5%
• 2002	Empey	CAZ/CFO	61%	A/S	13% → 3%

La manipulation des antibiotiques n'a jamais permis de réduire l'incidence des SARM

# Pourquoi SARM et EBLSE divergent-ils ?

- Rôle des antibiotiques ?
- Rôle de l'inoculum ?
- Transmission par les excréments ?
- Intrication : transferts de souches, transferts de matériel génétique
- Probablement des facteurs de virulence / adhésivité / « epidémiogénicité »
- Une moindre sensibilisation aux BLSE / SARM ?

# EBLSE, antibiotiques et SHA



Variables dans le modèle :

- C3G (3 m.)
- FQ (1 m.)
- BLSE importé (même mois)
- SHA (3-4 m.) ( $P < 0.001$ )

# Conclusions

- Comme pour toutes les BMR, transmission croisée et amplification du portage / infection / transmission par les antibiotiques jouent un rôle dans la dissémination
- L'analyse des facteurs de risque est plus complexe que dans les années 1990 :

## Années 1990

*K. pneumoniae*

Purement hospitalier

Réanimation >> autres unités

Facteurs de risque à l'admission

Oligoclonal

Résistance stable

## Années 2000

*E. coli* (et les autres)

Comm. et Hosp.

Tous services

Pas de FdR

Multiclonal

Echanges génétiques

- Les antibiotiques jouent un rôle plus important sur l'extension des EBLSE que pour les SARM