

L'ABC des ESBL

Dr C. Bellini

**Forum d'Hygiène Hospitalière - CHUV
6 février 2007**

Table des matières

- Introduction
- ESBL: Définition + aspects microbiologiques
- Prise en charge au CHUV
- Epidémiologie
- Hygiène hospitalière
 - Révue de littérature
 - Propositions du groupe Swiss-NOSO

Table des matières

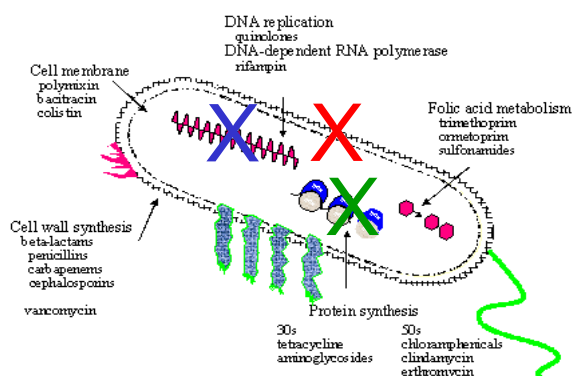
- Introduction
- ESBL: Definition + aspects microbiologiques
- Prise en charge au CHUV
- Epidémiologie
- Hygiène hospitalière
 - Révue de littérature
 - Propositions du groupe Swiss-NOSO

Les antibiotiques « b lactame »

- Plusieurs classes d'antibiotiques – classification selon leurs modes d'action

- Inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne
- Inhibiteurs de la synthèse protéique
- Inhibiteurs de la fonction de l'ADN de la bactérie

- Certains antibiotiques de la classe « inhibiteur de la synthèse de la paroi bactérienne » contiennent la molécule « β -lactame »



Penicilline + dérivés
Céphalosporine
Carbapenem

Glycopeptide (vanco)
Bacitracin
Cycloserine
Phosphomycine

Sulfonamide (Bactrim)

Rifamycine
Diaminopyrimidine (Ciproxine)

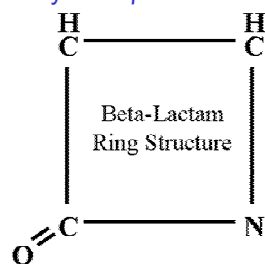
Aminoglycoside
Tetracycline
Macrolide
Lincosamide (clindamicine)
Oxazolidone (Linezolid)
Streptogramine etc

Les antibiotiques « β lactame »

- Les **β -lactamines** ou **antibiotiques β -lactame** comprennent:
 - Les dérivés de la pénicilline
 - Les céphalosporines
 - Les monobactames
 - Les carbapénems
 - Les inhibiteurs de la β -lactamase
- tout antibiotique qui contient un noyau β -lactame dans sa structure moléculaire

Les antibiotiques β - lactame

Noyau « β - lactam »



Exemple: Pénicilline

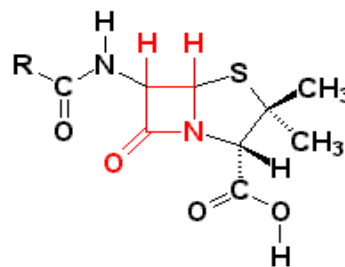


Table des matières

- Introduction
- **ESBL: Definition + aspects microbiologiques**
- Prise en charge au CHUV
- Epidémiologie
- Hygiène hospitalière
 - Révue de littérature
 - Propositions du groupe Swiss-NOSO

ESBL

- **ESBL = Extended Spectrum Beta Lactamase**

(Beta lactamase à spectre élargi)

β – lactamase

- type d'**enzyme** produit par plusieurs bactéries gram positifs et gram négatifs et capable d' **inactiver les antibiotiques β – lactamiques** en détruisant la molécule de « β – Lactame »
- Il existe différents types de bêta lactamases classées selon le type d'antibiotiques **β –lactame** qu'elles arrivent à inactiver et selon si elles sont inhibées ou non par l'acide clavulanique
- Certaines bêta lactamases sont le résultat d'une ou plusieurs **mutations génétiques** (donc pas naturelles). Ces bêta lactamases peuvent être **transmises à d'autres bactéries** (via **plasmid**).

Clinical Microbiology and Infection 2001;7 (11):597–608

Résistances naturelles aux β - lactamines

Groupe	Ac. clav.	Pen.A ampicilline	ureidoP pipéracilline	C1 céfalone	C2 cefuroxime	C3/C4 Ceftriaxone/ céfépime	carbaP imipénème
Groupe 1 E.coli, Salm, Shig, P.mir		S	S	S	S	S	S
Groupe 2 Pénicillinase Klebs., C.div	+	R	I/S	S	S	S	S
Groupe 3 Cephalosporinase Citr., Enterobacter, Morg, Prov	- (inducteur)	R	S	R	I/R	S	S
Groupe 3' Cefuroximase P.vul, P.pen.	+	R	S	R	R	S	S
Groupe 4 Pase + Case Y.ent	-	R	I/S	R	R	S	S

Résistances acquises aux β - lactamines

β -lactamase	Pen.A	Amo/clav	ureidoP	C1	C2	C3/C4	carbaP
	ampicillin	Amox-clav	pipéracilline	céfalotine	cefuroxime	Ceftriaxone/ céfépime	imipénème
pénicilline	R	S	I/S	S	S	S	S
pénicilline Hyper-produite	R	I/R	I/R	I/R	S/I/R	S	S
céphalosporine	R	R	S	R	I/R	S	S
céphalosporine hyperproduite	R	R	R	R	R	R/S	S
BLSE	R	R	R	R	R	R/R	S
β -lactamase R. aux inhibiteurs (TRI)	R	R	I/S	S	S	S	S

Espèces décrites des germes producteurs d'ESBL

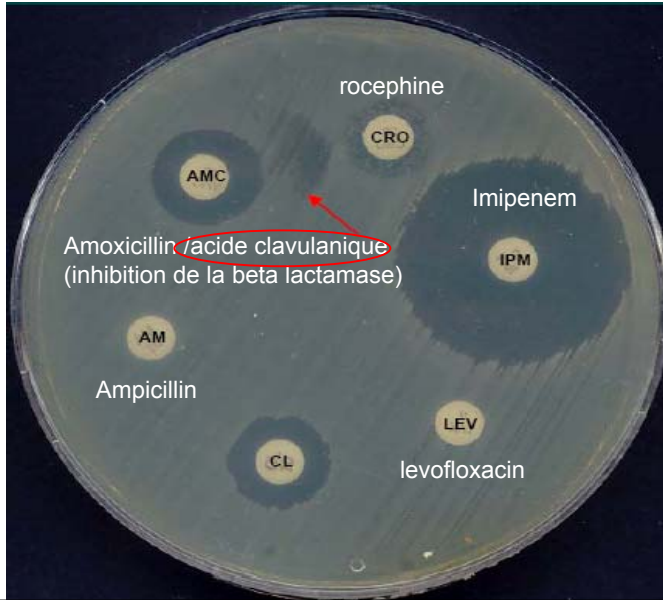
B- fermentatif:

- *Echerichia Coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Enterobacter cloacae*
- *Citrobacter freundii*
- *Salmonella*
- *Morganella morganii*
- *Klebsiella Oxytoca*
- *Citrobacter koseri*
- *Serratia marcescens*
- *Proteus mirabilis*
- *Enterobacter aerogenes*

B- non fermentatif

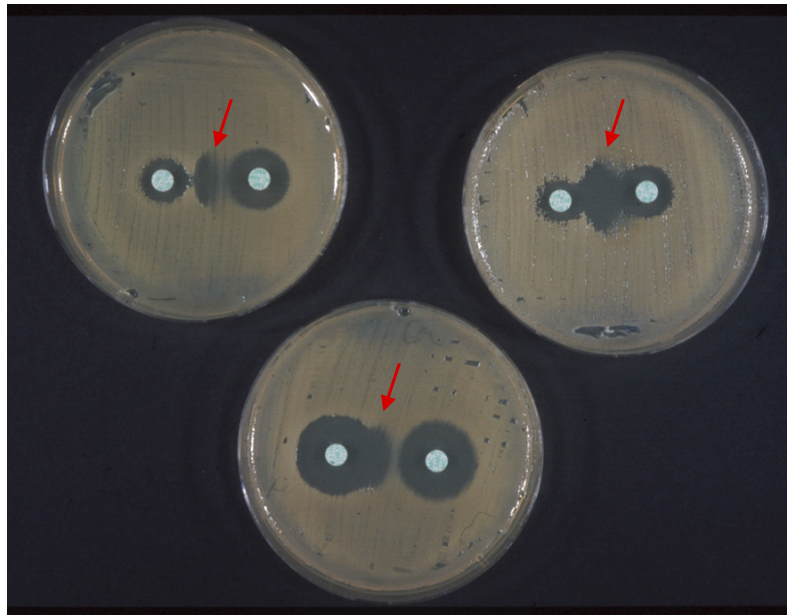
- *Pseudomonas aeruginosa*

Au CHUV: screening des Enterobacteries isolées dans des prélèvements cliniques



== suspicion

Test de confirmation (par exemple E-Test)



- courtesy of A. Wenger, IMUL CHUV-

Quelques problèmes du côté de la microbiologie

- Le test de screening doit être interprété. Ce n'est pas toujours évident de se retrouver face à un germe producteur d'ESBL
- La recherche des germes producteurs d'ESBL dans les selles/frottis anal d'un patient représente un travail très lourd – mais pas impossible



Conclusions

- Germes producteurs d'ESBL → **résistants** aux céphalosporines à large spectre et à la majorité des antibiotiques β – lactamines
- **Implications en clinique:**
 - haute probabilité d' échec thérapeutique lors de thérapie empirique en absence d'antibiogramme
 - morbidité et une mortalité élevée, côuts
- Au CHUV: screening des enterobacteriacées isolées dans des prélèvements cliniques
 - La recherche d'ESBL dans les selles/ frottis anal (ex patient à risque) demande le screening de chaque type d'enterobacteriacée retrouvé → charge de travail importante

Table des matières

- Introduction
- ESBL: Definition + aspects microbiologiques
- **Prise en charge au CHUV**
- Epidémiologie
- Hygiène hospitalière
 - Révue de littérature
 - Propositions du groupe Swiss-NOSO

..... jusqu'en 2005

Prise en charge des patients avec ESBL dans des **prélèvements cliniques**

→ procédure « patients porteurs de germes multi résistant »:

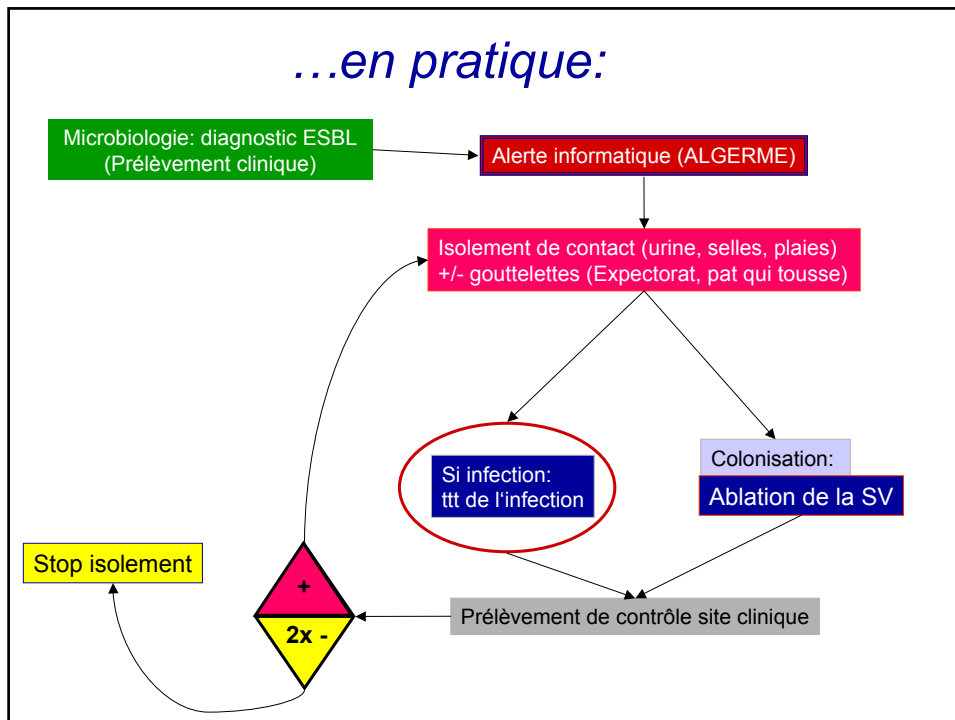
⇒ **En absence d'épidémie**

- ❖ **Isolement de contact**
- ❖ Pas de screening pour germes ESBL chez les patients contacts
- ❖ Durée de l'isolement: en principe toute la durée de l'hospitalisation
 - évaluation cas par cas si nécessaire

⇒ **En présence d'épidémie**

- ❖ Prise en charge des patients selon procédure «épidémie» avec évaluation individuelle selon cas

...en pratique:



Problème

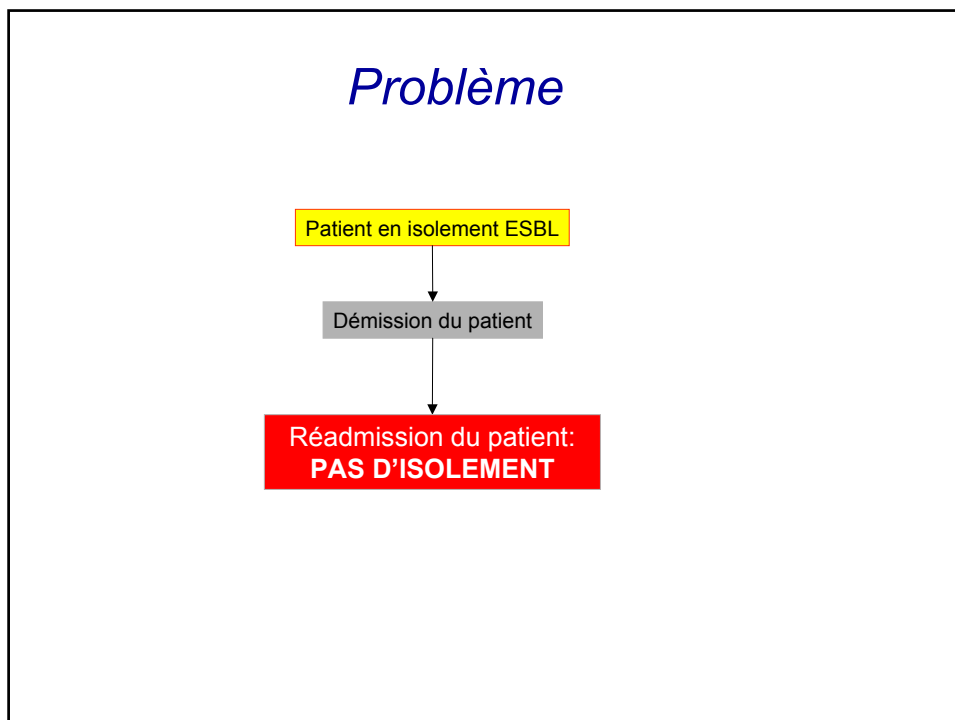


Table des matières

- Introduction
- ESBL: Définition + aspects microbiologiques
- Prise en charge au CHUV
- **Epidémiologie**
- Hygiène hospitalière
 - Révue de littérature
 - Propositions du groupe Swiss-NOSO

ESBL prevalence dans le monde

Table 2 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program: regional prevalence of *Escherichia coli* and *Klebsiella* species that produce extended-spectrum β -lactamase (ESBL).

Study, location, year(s)	Organism (no. of isolates tested)	Prevalence by ESBL status, %	
		Presumptive ^a	Confirmed ^b
Jones et al. [26], United States, 1997–2000	<i>Klebsiella</i> species (2768)	6–7	~3
Gales et al. [27], Latin America 1997–1999 ^c	<i>E. coli</i> (801)	4–6	...
	<i>Klebsiella</i> species (166)	29–32	...
2000 ^c	<i>E. coli</i> (320)	5	...
	<i>Klebsiella</i> species (61)	44–46	...
Bell et al. [28], Asia/Pacific and South Africa, 1998–1999	<i>Escherichia coli</i> (1377)	10	7
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (678)	25	22
Winokur et al. [29], Europe, 1997–1999	<i>E. coli</i> (3822)	5	...
	<i>K. pneumoniae</i> (946)	23	...

^a According to NCCLS 2002 criteria: MIC, ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$ for aztreonam, ceftriaxone, or ceftazidime.

^b Confirmation was made by reduction (≤ 4 -fold) in substrate MIC with the addition of clavulanic acid.

^c Urinary tract infection isolates.

CID 2006; 42:S153–63

Global Antibiotic Resistance Rates* for 125'126 Cases of Bacteremia

From: SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2004).

Resistant Pathogen/ Susceptible Pathogen	USA n=55 177	Europe n=39 078	Latin America n=16 554	Asia n=14 317
MRSA/ <i>S aureus</i>	50%	26%	41%	40%
VRE/enterococcus	24%	5%	5%	2%
FQ-resistant <i>E coli</i> / <i>E coli</i>	16%	17%	23%	17%
ESBL <i>Klebsiella/Klebsiella</i>	10%	22%	40%	12%

*Numerator is the number with designated resistance; denominator is total number of isolates.

MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VRE = vancomycin-resistant enterococci; FQ = ciprofloxacin-resistant; ESBL = extended-spectrum beta-lactamase-producing

Sader HS, et al. 45th ICAAC 2005 Abstract C2-470.

Persistence ESBL en jours

Type d'ESBL	Nbre pat avec 1 prélev	Nbre pat avec min 2 prélev	Total patient (sans doubl.)	Nombre max J de persist ESBL*
Enterobacter	8	9	17	336
E.coli	71	40	111	298
Klebsiella	22	14	36	306
Proteus	2	1	3	173
Citrobacter	1	0	1	-
TOTAL	104	64	168	336

* Différence entre le premier et le dernier prélèvement positif.

Ensemble des années 2003- 2006

Witschi A. et al., ICAAC 2001: Durée de colonisation peut s'étendre jusqu'à 1 année
(de 68 à 365 jours)

- données CHUV-

Table des matières

- Introduction
- ESBL: Définition + aspects microbiologiques
- Prise en charge au CHUV
- Epidémiologie
- Hygiène hospitalière
 - Révue de littérature
 - Propositions du groupe Swiss-NOSO

Absence de recommandations claires

- Absence de consensus guidelines
- Recommandation pour la prévention et la réduction de la résistance aux antibiotiques dans les hôpitaux
(Society for Healthcare Epidemiology of America and the Infectious Diseases Society of America)
 - **Surveillance** de l'antibiorésistance, de l'utilisation des antibiotiques et leurs relations avec les résistances
 - **Guidelines** pratiques pour l'hôpital sur l'**indication et le choix de l'antibiotique**
 - Application de **précaution de contact** sur les patients suspect ou connu colonisés ou infectés par des microorganismes à importance épidémiologique qui peuvent être transmis par contact direct ou indirect

CID 2006; 42 (Suppl 4) S173–81; CID 2006; 42 (Suppl 4) S164–72; CID 1997; 25:584–99

Littérature	Situation	conclusion
JAMA 1999; 281:517-523	Épidémie de ESBL dans plusieurs EMS -plusieurs souches différentes de <i>E.coli</i> et <i>K.pneumoniae</i> avec le même 54Kb-plasmid 1994-96: surveillance de ESBL à l'admission dans hôpitaux aigus: 55% provenaient d'EMS	- EMS possible réservoir de ESBL - surveillance des résistances aux AB - réduire l'utilisation indifférenciée d' AB
AAC 1998;42: 53-58	Épidémie de <i>K. pneumoniae</i> ESBL en Espagne Analyse génétique: diffusion d' une souche et non passage de plasmides in vivo	- Facteurs de risque pour infection à ESBL - colonisation rectale - ttt <u>antécédent avec céphalosporines</u> - hospitalisation en ICU (>50% des patients) - épidémie contrôlée par: - isolement de contact - restriction des céphalosporines
J Hosp Infect 2001: 116-124	Acquisition en Hôpital	• Facteur de risque - utilisation d'AB large spectre - score APACHE II ou SAPS élevé - cathéter veineux central - Durée moyenne de séjours au moment de l'acquisition → 10-17 jours
CID 2002; 35: 834-841	Épidémie de <i>K.pneumoniae</i> ESBL hôpitaux de Brooklyn. 87 souches différentes mais 2 clones faisaient 40% des souches isolées. Analyse génétique: diffusion des souches et non passage de plasmide in vivo, mais aussi certaine hétérogénéité des plasmides à l'intérieur du même clone.	- ESBL peuvent se distribuer dans les hôpitaux de façon épidémique comme MRSA - Corrélation entre transmission de patient à patient et colonisation intestinale des patients. - Mesures de contrôle d'infection nécessaires isolement efficace pour prévenir diffusion
J Clin Microbiol 2004	Infections communautaires a germes producteurs d'ESBL	facteurs de risque - Age élevé - sonde vésicale - traitement AB précédant le diagnostic - infections urinaires multiples

ESBL facteur de risque

Table 3. Risk factors associated with infection or colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing pathogens.

Prolonged hospital stay
Prolonged intensive care unit or neonatal intensive care unit stay
Residency in long-term care facility
Exposure to third-generation cephalosporins
Exposure to trimethoprim-sulfamethoxazole
Exposure to ciprofloxacin
Total antibiotic use
Delayed appropriate therapy
Indwelling catheter
Gastrostomy or tracheostomy
Severity of illness
Decubitus ulcer
Total dependence on health care workers
Endotracheal or nasogastric tube

NOTE. Data are from [30–37].

CID 2006; 42:S153–63

Littérature	Situation	conclusion
Pathol Biol 1999; 47: 440-4	Épidémie <i>E.coli</i> ESBL en gériatrie en France, 9 cas avec infection → ttt AB → 2 autres cas secondaires → programme de frottis rectal → 7 autres cas	- colonisation digestive peut persister pendant des mois - important l'identification des cas pour mise en place des mesures (isolement)
Littérature	Voie de transmission	
J Clin Microbiol 1998; 36:1357-60	Gel pour ultrason	
J Hosp Infect 1997;36:23-6	Bronchoscope	
J Hosp Infect 2000;45:76-7	Thermomètre axillaire	
J Hosp Infect 2000;44:13-17	Cafards	
Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:210-5	Ongles artificiels	
J Clin Microbiol 1999;37:4167-69	Savon liquide	
J Hosp Infect 1996;33:249-62	Lavabos	
J Clin Microbiol 1995;33:713-17	Baignoires pour bébés	

Littérature	Situation	conclusion
J Hosp Infect 2001; 48:207-13	55 cas de <i>K. pneumoniae</i> ESBL en réhabilitation de neurologie Essai de décolonisation avec: - Polyhexamid - Gentamycine nasale, Polyvidone iodée nasale - changement de SV sans ttt spécifique	Décolonisation des voies resp. sup - Gentamycine pommade → <u>inefficace</u> - Polyvidone iodée spray nasal → <u>efficace</u> Décolonisation des urines - Changement de la SV suffit pour décoloniser les urines
Swiss-NOSO 2004	Hôpital universitaire de Bâle - Fosfomycine : traitement et décolonisation de certaines patients avec ESBL dans les urines avec succès. - Décolonisation intestinale avec Ciprofloxacine et Néomycine : succès 50%	- Fosfomycine : méthode simple décolonisation / traitement des ESBL dans les Urines - Autres méthodes de décolonisation ne peuvent à présent pas être conseillé en routine → concilium!
JAMA 1998; 280:1233	Evaluer effet de la restriction de l'usage des céphalosporines sur la colonisation à ESBL → Réduction de 80% de la consommation de céphalosporines	- Réduction de 44% des ESBL résistants à la Ceftazidime (70% ICU) - augmentation de 68% de <i>P. aeruginosa</i> résistants à l'imipenem
CID 2001;3:126-8	Epidémie de <i>E.coli</i> ESBL dans une unité de greffe hépatique	Contrôlé avec succès (60% après 28j) par: - décontamination intestinale avec norfloxacine (400 mg chaque 12 h ptd 5 j) - isolement de contact et programme hygiène de mains

Littérature	Situation	conclusion
Intensive Care Med 1993;19:191	Etude sur la décontamination sélective du tract intestinal avec erythromycin - Monitoring des cultures gastriques et rectal 2x/semaine	Non efficace pour prévenir le portage dans le tube digestif
Ann Intern Med 1989; 110:873	Etude sur la décontamination sélective du tract intestinale avec AB orale nonabsorbables* pour contrôler une épidémie nosocomiale d'ESBL *Neomycin, polymyxin E, and nalidixic acid	Diminution de la colon intestinale de 3% - Aide pour contrôler une épidémie - pas recommandé pour la prévention de routine d'infection nosocomiale
Infect Contr Hosp Epidemiol, 2005;26(2):161-5	Etude sur l'incidence du portage de MRSA (nasal) et ESBL par frottis rectal c/o pat au ICU en France, suivi par ttt d'éradication [Décontamination intestinale] par combinaison de 2 entre: polymyxin E (1.5 Mio U units), neomycin (500 mg), erythromycin (500 mg) 4x/j]	- Sélective digestive décontamination peu efficace (46% succès) - Isolement de contact et restriction utilisation des beta-lactame plus efficace - pas recommandé hors épidémie
Infect Contr Hosp Epidemiol, 2004;25(10):838-41	Evaluation des cultures de screening in ICU: 28 (0.97%) résultats positif pour ESBL: -46% de ces 28 patients porteurs asymptomatiques -54% porteurs et infecté 9 cas de ESBL cross-transmission	Basse prévalence d'ESBL (0.45%) + la relative inefficacité des test de screening → recherche systematique in ICU pas cost-effective → cultures cliniques sont suffisant pour le contrôle hors épidémie

Littérature	Situation	conclusion
Reuben Ramphal and Paul G. Ambrose, CID 2006:42 (Suppl 4)	Review - évaluer le significat clinique (mortalité et morbidité) du portage des ESBL - description des stratégies de traitements lors infection	- significat clinique: pas claire: certaines études ne trouvent pas d'association, d'autres oui sur une augmentation de la morbidité et mortalité - stratégies de ttt empirique des infection à ESBL inclure l'utilisation des carbapenem et des cephalo. de 4 génération (cefepime)
Robert C. Owens, Jr and Louis Rice, CID 2006:42 (Suppl 4)	Review - augmentation des résistances aux beta-lactamines due à la pression sélective de l'usage indiscriminé des antibiotiques, surtout céphalo de 3 génération. - Stratégies de contrôle des épidémies des MDR germes et mesure de contrôle d'infection	- Le beta-lactamines telles que cefepime, pip/tazo, ampi/sulbactam, ne montrent pas cette pression sélective - Programme d'intervention ciblés qui désignent à minimiser l'usage des AB associé à formation de résistance - Programmes de surveillances, audit prospectives avec feedback

Table des matières

- Introduction
- ESBL: Définition + aspects microbiologiques
- Prise en charge au CHUV
- Epidémiologie
- Hygiène hospitalière
 - Révue de littérature
 - Propositions du groupe Swiss-NOSO

Swiss NOSO (vol11 nr 4, 2004)

Tableau 1: Mesures d'hygiène hospitalière recommandées en présence d'ESBL, en fonction de la situation épidémiologique

Scénario	Isolement de contact	Surveillance active (=dépistage des patients contacts)*	"Flagging" (=indications dans le dossier)	Screening de l'environnement (=personnel, surface**)	Restriction antibiotique dirigée ***
ESBL sporadiques	Oui	Non**	Oui	Non	Non
ESBL endémiques	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
ESBL épidémiques	Oui	Oui	Oui	si contrôle insuffisant	Oui
Etablissement de long séjour	Non	lors d'épidémie	Oui	lors d'épidémie	selon situation

* frottis de gorge, frottis rectal, urine, plaies

** indiqué dans certaines situations en dehors d'épidémies : unité de néonatalogie ou de soins intensifs

***dépendant des résistances spécifiques locales, mais incluant les céphalosporines C3

Swiss NOSO (vol11 nr 4, 2004)

Tableau 1: Mesures d'hygiène hospitalière recommandées en présence d'ESBL, en fonction de la situation épidémiologique

Scénario	Isolement de contact	Surveillance active (=dépistage des patients contacts)*	"Flagging" (=indications dans le dossier)	Screening de l'environnement (=personnel, surface**)	Restriction antibiotique dirigée ***
ESBL sporadiques	Oui	Non**	Oui	Non	Non
ESBL endémiques	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
ESBL épidémiques	Oui	Oui	Oui	si contrôle insuffisant	Oui
Etablissement de long séjour	Non	lors d'épidémie	Oui	lors d'épidémie	selon situation

* frottis de gorge, frottis rectal, urine, plaies

** indiqué dans certaines situations en dehors d'épidémies : unité de néonatalogie ou de soins intensifs

***dépendant des résistances spécifiques locales, mais incluant les céphalosporines C3

Swiss NOSO (vol11 nr 4, 2004)

Tableau 1: Mesures d'hygiène hospitalière recommandées en présence d'ESBL, en fonction de la situation épidémiologique

Scénario	Isolement de contact	Surveillance active (=dépistage des patients contacts)*	"Flagging" (=indications dans le dossier)	Screening de l'environnement (=personnel, surface**)	Restriction antibiotique dirigée ***
ESBL sporadiques	Oui	Non**	Oui	Non	Non
ESBL endémiques	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
ESBL épidémiques	Oui	Oui	Oui	si contrôle insuffisant	Oui
Etablissement de long séjour	Non	lors d'épidémie	Oui	lors d'épidémie	selon situation

* frottis de gorge, frottis rectal, urine, plaies

** indiqué dans certaines situations en dehors d'épidémies : unité de néonatalogie ou de soins intensifs

***dépendant des résistances spécifiques locales, mais incluant les céphalosporines C3

Swiss NOSO (vol11 nr 4, 2004)

Tableau 1: Mesures d'hygiène hospitalière recommandées en présence d'ESBL, en fonction de la situation épidémiologique

Scénario	Isolement de contact	Surveillance active (=dépistage des patients contacts)*	"Flagging" (=indications dans le dossier)	Screening de l'environnement (=personnel, surface**)	Restriction antibiotique dirigée ***
ESBL sporadiques	Oui	Non**	Oui	Non	Non
ESBL endémiques	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
ESBL épidémiques	Oui	Oui	Oui	si contrôle insuffisant	Oui
Etablissement de long séjour	Non	lors d'épidémie	Oui	lors d'épidémie	selon situation

* frottis de gorge, frottis rectal, urine, plaies

** indiqué dans certaines situations en dehors d'épidémies : unité de néonatalogie ou de soins intensifs

***dépendant des résistances spécifiques locales, mais incluant les céphalosporines C3

Conclusions 1

- Utilisation indifférenciée des AB (céphalosporines de III génération; aussi Bactrim et Ciprofloxacine): facteur de risque

→ Politique de surveillance et « bon usage » des antibiotiques.

- Autres facteurs de risque**
 - Provenance: institution de long séjour (EMS)
 - Hospitalisation prolongée en ICU ou SIPI; hospitalisation prolongée
 - Présence de voies veineuses, gastrotomies, trachéostomies
 - Ulcères de décubitus
 - Opérations multiples, Infections récidivantes, Intubation multiples

→ Screening de ces patients proposé par certains auteurs

- Réservoir principale:** tracte gastro – intestinal

→ Importance pour le portage asymptomatique - screening

Conclusions 2

- Durée de colonisation peut s'étendre jusqu'à 1 année
 - *Nécessité de screening des patients connus comme étant porteurs de germes producteur d'ESBL?*
 - *Problème du « flagging » dans le dossier*
- Propagation dans les hôpitaux comme autres germes MDR
 - *Mesures d'isolement et programme d'hygiène des mains*
- Rapport entre **colonisation et infection** par des ESBL au moins de **2:1**
 - *Traitement de l'infection si présente*
 - *Ablation de la SV pour décolonisation urine*
- Envisager une décolonisation dans certains cas pour aider à contrôler des épidémies
 - *Décolonisation probablement moins importante que l'isolement*

Conclusions 3

- Nécessité de créer une meilleure prise en charge des patients porteurs d'ESBL
 - *Création d'algorithmes?*
 - *Création d'un système d'alertes automatiques?*



