

La minute de l'infectiologue

Comment je traite une infection liée à une entérobactérie productrice de carbapénèmase ?

L'exemple d'une coopération indispensable
microbiologiste - clinicien

Benoit Guery
CHRU Lille
Emmanuelle VARON
HEGP, Paris

Introduction

- L'émergence de bactéries productrices de carbapénèmases représente un problème croissant dans le monde, conduisant à des impasses thérapeutiques.
- Ce mécanisme de résistance est retrouvé chez de nombreuses espèces responsables d'infections
 - nosocomiales : *K pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*,
 - communautaires : *E coli*, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.*

Les carbapénèmases

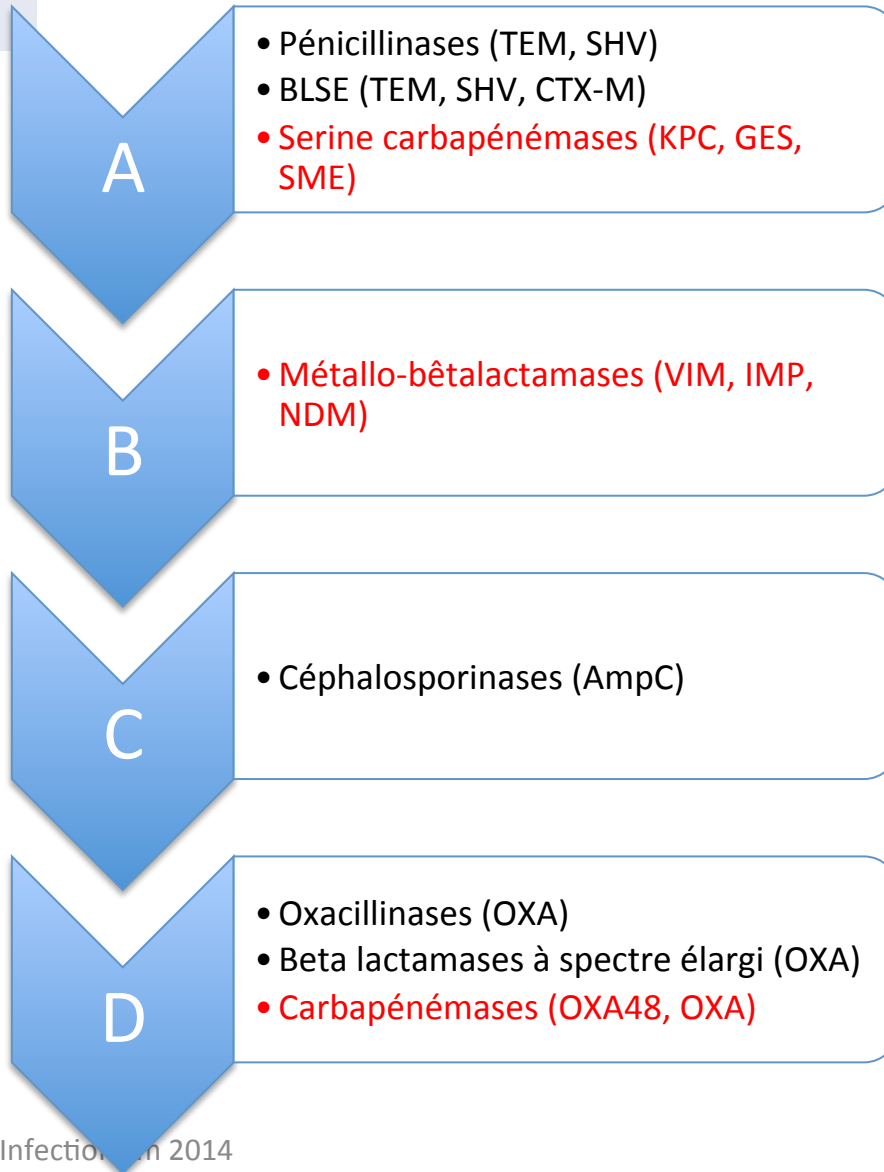
- Les carbapénèmases sont des bêta-lactamases avec des profils d'hydrolyse et d'inhibition caractéristiques.

Enzymes (Classe de Ambler)	Profil d'hydrolyse					Inhibiteurs	
	Pénicillines	C1G-C2G*	C3G	Aztréonam	Carbapénèmes	EDTA	Ac. clavulanique
KPC (A)	+	+	+	+	+	-	+
NDM, VIM, IMP (B)	+	+	+	-	+	+	-
OXA48, 53 (D)	+	+	-/+	-	-/+	-	-/+

*Céphamycines exceptées

D'après Queenan and Bush, Clin Microbiol Rev 2007:

Classification des bêta-lactamases



On retrouve des carbapénèmases dans 3 des 4 classes de **Ambler**

Entérobactéries productrices de carbapénémase, France, 2012

	n	%
OXA-48	257	74,9
KPC	40	11,7
NDM	26	7,6
VIM	18	5,2
IMP	0	
IMI	2	0,6
Total	343	

En France en 2012, $\frac{3}{4}$ des carbapénémases identifiées au CNR sont des oxa48.

Contexte

- Les infections avec un pathogène porteur d'une carbapénémase sont associées à une **surmortalité**
 - Sur un collectif de 162 patients, le risque de surmortalité était multiplié par 2,83 lors d'une bactériémie liée à une *K. pneumoniae* porteuse de VIM-1 versus les souches non porteuses¹.
 - Une étude cas témoin comparant 32 patients avec une bactériémie à *K. pneumoniae* sensible ou résistant aux carbapénème retrouve des résultats identiques².

	Mortalité n (%)
Sujets cas (n=32)	23 (71.9)
Sujets controles (n=32)	7 (21.9)

Le risque de mortalité est multiplié par **3.3**

Prise en charge

- Le diagnostic d'une infection à pathogènes porteurs d'une carbapénémase doit induire plusieurs niveaux de prise en charge
 - Unité de soins: des mesures d'hygiène
 - Patient: une antibiothérapie spécifique
 - Ecologique: des recommandations de bon usage des antibiotiques

Mesures d'hygiène

Médecin	Prescrire les précautions complémentaires spécifiques BHRé Informer l'équipe et le patient
Médecin, IDE, AS	Placer le patient en chambre individuelle ou regroupement de patients dans une chambre ou un secteur du service Apposer la signalisation Précautions Complémentaires « Contact » sur la porte
Surblouse à UU	Porter une surblouse à UU systématiquement si contact avec le patient ou son environnement + tablier plastique à UU si soins mouillants A éliminer dans la poubelle Déchets d'Activités de Soins à Risque Infectieux (DASRI) avant de quitter la chambre du patient.
Tout acteur de santé	
Hygiène des mains	Effectuer un geste d'hygiène des mains = friction avec un SHA en l'absence de souillure visible des mains :
Tout acteur de santé	Sans bijoux : y compris alliance, ni vernis, ni faux ongles Dans les mêmes indications que pour les Précautions Standard
Gants	
Tout acteur de santé	Port de gants à UU dans les mêmes indications que pour les Précautions Standard Pas de gants en cas de contact peau saine

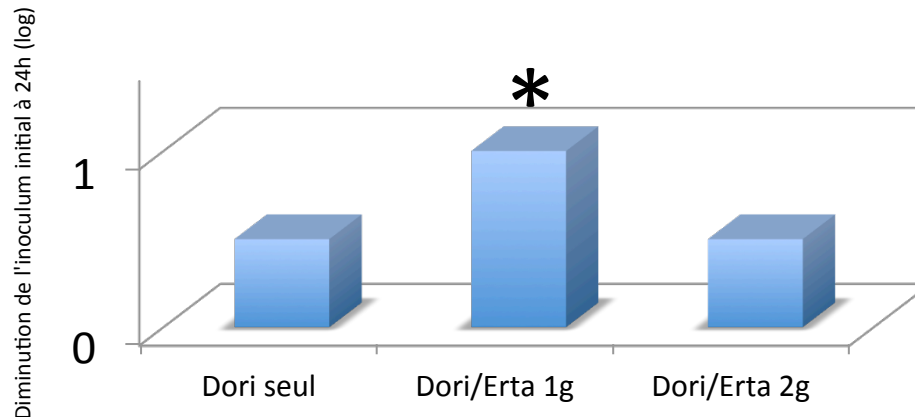
BHRé: bactérie hautement résistante émergente, SHA: soluté hydro-alcoolique, UU: usage unique

Bon usage

- L'émergence d'une carbapénémase est le plus souvent liée à une **pression de sélection** importante avec une sur-utilisation des carbapénèmes
- Le premier message à relayer au niveau du service est donc de diminuer l'usage de cette famille d'antibiotiques
 - désescalade
 - guide de bon usage
 - analyse de l'écologie locale
 - réalisation d'audits de bonne prescription (EPP)

Antibiothérapie

- L'ertapénème pourrait représenter un meilleur substrat pour les carbapénémases que les autres pénèmes
 - *Basé sur cette constatation, in vitro, l'association d'ertapénème et de doripénème permet d'obtenir une bactéricidie significative (leurre).*
 - *Ceci n'est cependant pas confirmé in vivo dans un modèle d'infection de cuisse chez la souris avec des variations en fonction de la posologie d'ertapénème*

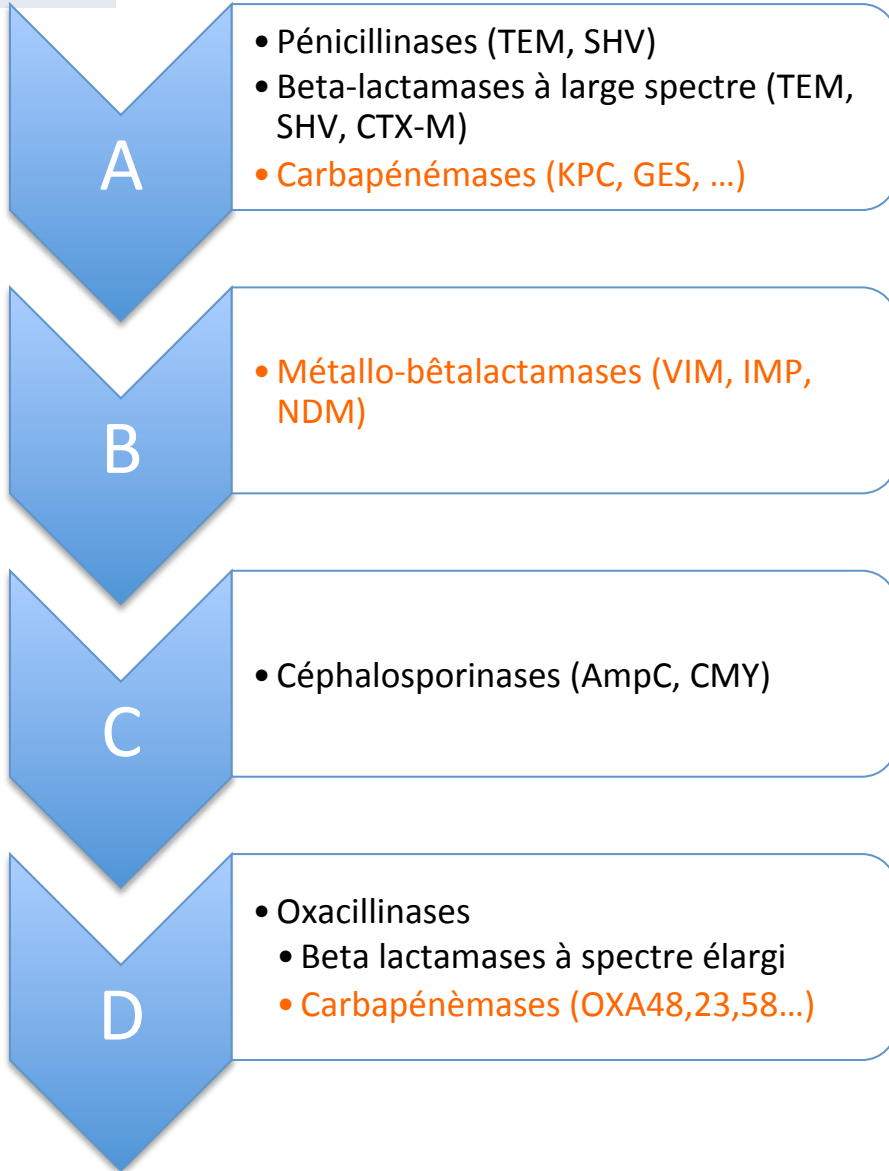


- En présence d'une carbapénémase, **l'augmentation** des posologies de pénème **ne permet pas** d'obtenir une restauration de la sensibilité.

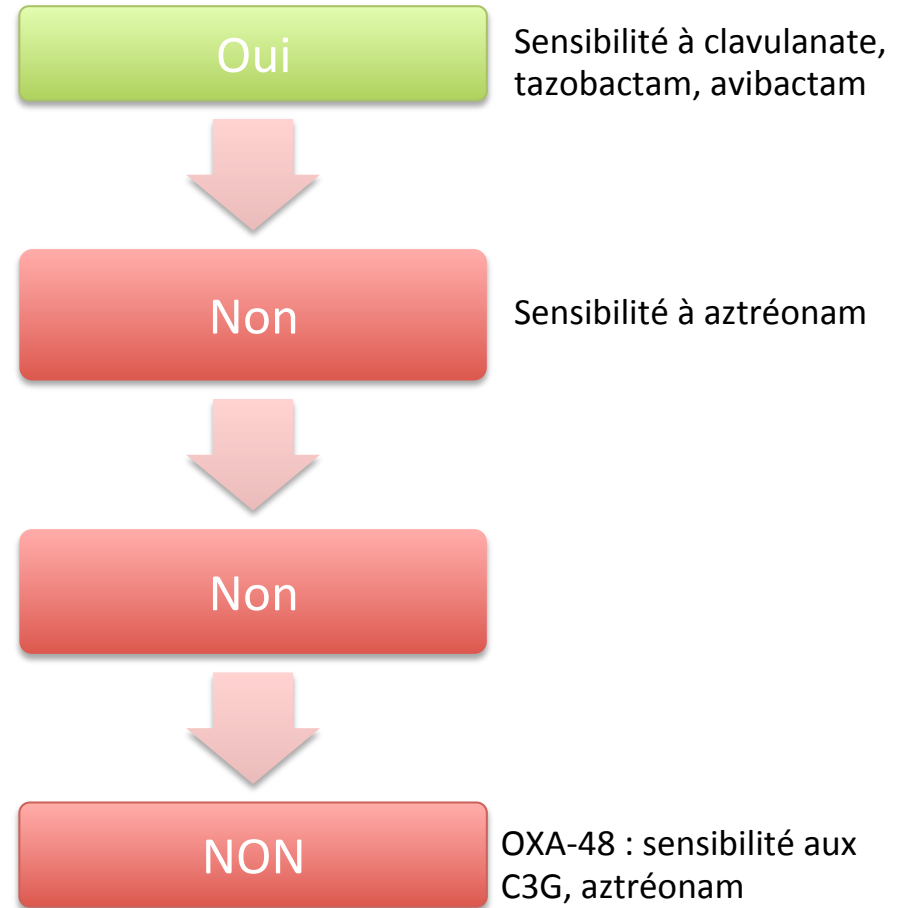
Antibiothérapie

- Les OXA48 hydrolysent peu ou pas les céphalosporines de 3^{ème} génération et l'aztréonam, et hydrolysent les différents carbapénèmes de façon variable.
- Dans un modèle expérimental murin, Wiskirchen *et al.* ont montré que
 - la ceftazidime (2gx3) était bactéricide à 24h sur des souches de *E. coli* productrices d'OXA48 sensibles à la ceftazidime avec une CMI = 0,25 mg/L, mais ne l'était pas sur les souches avec une CMI \geq 1 mg/L
 - Le doripénème n'était pas bactéricide à 24h sur les souches de *E. coli* productrices d'OXA48 sensible au doripénème (CMI entre 0,38 mg/L et 1 mg/L)
- La ceftazidime pourrait représenter dans certains cas une option dans le traitement des infections à *E. coli* OXA48
- La détection de carbapénémase doit faire proscrire l'utilisation des carbapénèmes



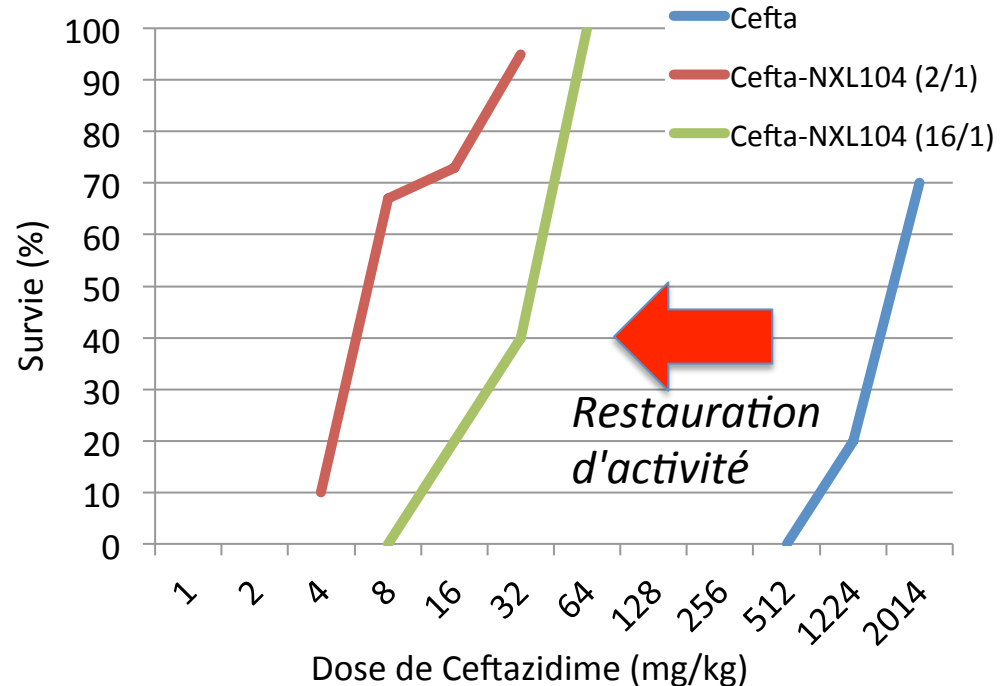


Inhibition Clavulanate



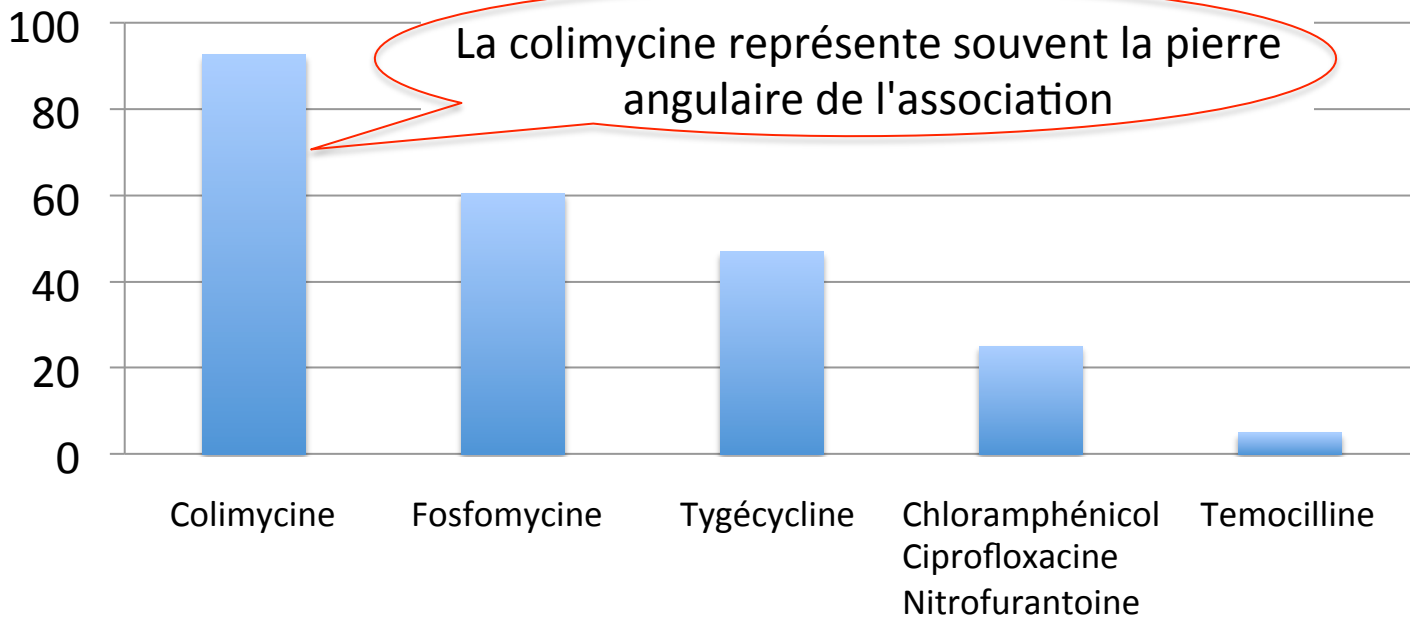
Antibiothérapie

- L'existence d'une sensibilité aux inhibiteurs de beta-lactamases pourrait faire proposer une association avec un inhibiteur
 - Dans un modèle murin, Endimiani et al ont montré une restauration de la sensibilité à la ceftazidime sur une *Klebsiella* KPC lorsqu'elle est associée au NXL 104, nouvel inhibiteur



Antibiothérapie

- En l'absence de nouvelles molécules, la multi-résistance impose l'utilisation de molécules anciennes.
- Une revue parue en 2011 rassemble les données de sensibilité de plusieurs molécules vis à vis des carbapénémases



- La littérature ne propose que des séries à effectifs très limités avec un niveau de preuve très discutabile

Antibiothérapie

- Plusieurs associations ont été proposées
 - Sur 10 cas, la fosfomycine a été associée à la colistine (6), la gentamicine (3), ou pipéracilline-tazobactam (1). Les auteurs ont observé une bonne réponse clinique et bactériologique avec une mortalité de 18.2%¹
 - Une autre étude réalisée in vitro a proposé des associations avec la colistine, la seule association ayant montré une synergie était colistine-fosfomycine²
 - Encore in vitro sur *K pneumoniae* KPC, la tigécycline associée à la colistine a montré un effet bactéricide³

1. Michalopoulos et al, CMI 2010, 16, 2

2. Berçot et al, JAC 2011, 66: 2295-97

3. Pournaras et al, Int J Antimicrob Agents 2011, 37: 244-47

Antibiothérapie

- Une étude portant sur 41 patients avec une bactériémie à *K. pneumoniae* productrice de KPC a montré la supériorité d'une association sur la monothérapie
- L'analyse multivariée a permis de montrer
 - Une association était associée avec la survie (OR 0.07)
 - La mortalité à 28j était de 13.3% dans le groupe association versus 57.8% dans le groupe monothérapie
 - Les associations les plus fréquentes étaient à base de colistine/polymyxine B ou de tigécycline associée à un carbapénème

Antibiothérapie

- L'étude de la littérature ne retrouve aucune étude méthodologiquement assez solide pour émettre une recommandation de prise en charge. Plusieurs associations ont cependant été testés la plupart du temps dans des case report ou sur modèle animal:
 - céfépime-lévofloxacine sur *E cloacae* KPC-2¹
 - Colistine-rifampicine, imipénème-rifampicine, ampicilline sulbactam-rifampicine sur *A baumannii* OXA-58²
 - Glycopeptide-colistine sur *A baumannii*³

1. Cardile et al, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014, 78: 199-200
2. Tripodi et al, *Int J Antimicrob Agents* 2007, 30: 537-40
3. Hornsey et al, *AAC* 2011, 55: 3534-37

Perspectives thérapeutiques

- De nouvelles molécules sont en évaluation
 - ACHN-490, nouvel aminoglycoside
 - BAL30072, monosulfobactam
 -

Conclusion

- Les entérobactéries porteuses de carbapénémases représentent une menace émergente
- Il n'existe aucune recommandation reposant sur des données solides concernant la prise en charge antibiotique
- Le traitement est guidé par l'identification du type de carbapénémase et les données de l'antibiogramme
- La prise en charge antibiotique doit être associée à des mesures d'hygiène stricte et une politique globale de bon usage des antibiotiques