



Montpellier

**JNI** 11<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au  
vendredi 11 juin 2010  
Corum - Montpellier



## Déclaration de conflits d'intérêts : Jean-Philippe Lavigne

- Absence de conflits d'intérêt



Montpellier

**JNI** 11<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au  
vendredi 11 juin 2010  
Corum - Montpellier



## Les Bactéries Multi-Résistantes:

**Quid d'*Enterobacter aerogenes* toto-résistants?**

**Docteur Jean-Philippe Lavigne**

CHU Caremeau

Laboratoire de Bactériologie

NIMES



Montpellier

JNI

11<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au  
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



## Doit-on craindre *Enterobacter aerogenes* toto-résistants?

- Non mais...



Montpellier

JNI 11<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

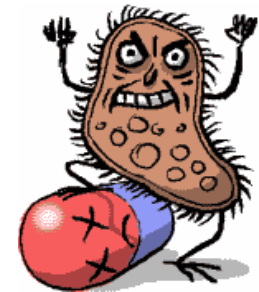
Du mercredi 9 au  
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



## Problématique

- ➔ 1995: identification chez les entérobactéries et notamment *Enterobacter aerogenes* d'un phénotype de **multidrug resistance** (MDR):  $\geq 3$  familles d'antibiotiques (association efflux + modification des porines au niveau de la membrane externe de la bactérie)
- ➔ Régulation par le **régulon *mar*** (Multiple Antibiotic Resistance)
- ➔ Implications: Résistance bactérienne contre une large gamme d'antibiotiques





Montpellier

JNI

11<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au  
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



## Connaissances actuelles

☞ Durant Traitement ATB: développement par entérobactéries d'une réponse 'protectrice' vis à vis des ATB

Diminution de la production des porines = STOP Entrée ATB  
Surexpression des pompes à efflux = Sortie ATB++++  
Altération du LPS

➡ Phénomène réversible

☞ Traitement de choix des MDR : Carbapénèmes



Montpellier

JNI

11<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au  
vendredi 11 juin 2010

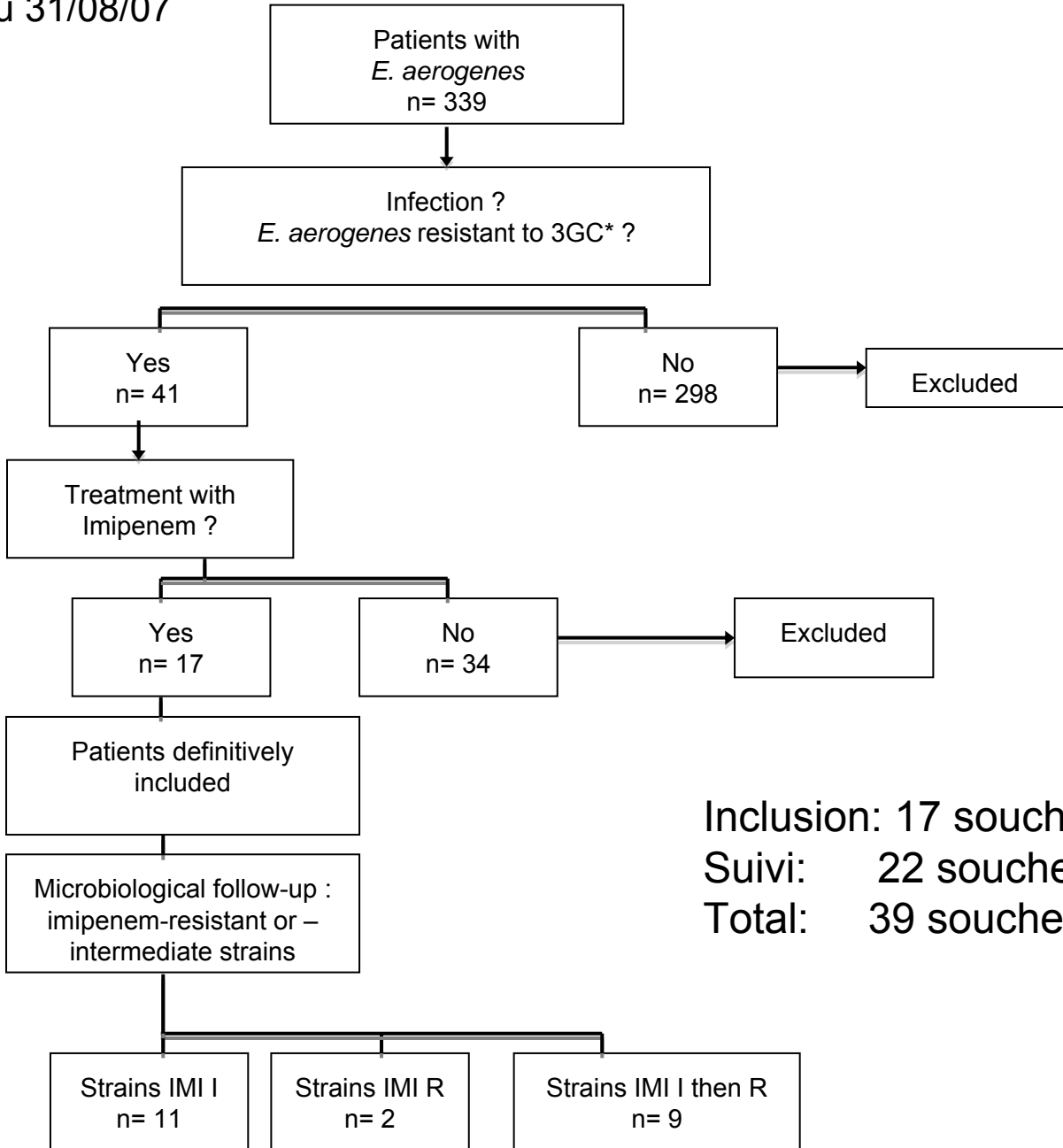
Corum - Montpellier



## Objectifs

Evaluer le potentiel de virulence des souches d'*E. aerogenes* MDR isolées de patients traités par imipénème

Etude du 1/09/05 au 31/08/07  
CHU Nîmes



Inclusion: 17 souches  
Suivi: 22 souches  
Total: 39 souches étudiées



Montpellier

**JNI** 11<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au  
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



## Caractérisation de la MDR

☞ 100% d'*E. aerogenes* producteurs d'une Case déréprimée et sécréteurs d'une BLSE (TEM-24)

☞ Efflux +++ Chloramphénicol, Tétracyclines, Fluoroquinolones

Avec/sans PAβN	CMI CIP	CMI OFL	CMI Cm	CMI Tc
<b>NEA37823</b>	32(16)	32(4)	128(32)	64(32)
<b>NEA39541</b>	64(32)	64(16)	>512(64)	64(32)
<b>NEA8988</b>	128(64)	64(16)	512(4)	64(32)

☞ Mutation des cibles: *gyrA* : mutation codon 83 Ser → Tyr  
*parC*: mutation codon 80 Ser → Ile





Montpellier

JNI

11<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au  
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



## Etude sensibilité à l'imipénème

### Historique:

- Délai d'acquisition inf. *E. aerogenes*: 7 j (1-86)
- Evolution: 11 patients souches IMI L  
2 patients souches IMI R  
4 patients Souches IMI L puis R
- Délai d'apparition souches IMI L: 6 j (3-29)
- Délai d'apparition souche IMI R: 14,5 j (7-22)
- Durée d'hospitalisation: 60 j (6-303)



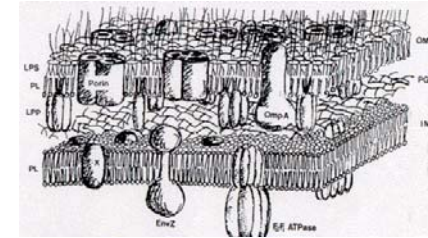
Montpellier

JNI 11<sup>es</sup> Journées Nationales d'Infectiologie

Du mercredi 9 au vendredi 11 juin 2010  
Corum - Montpellier



## Modifications des Porines & Pompes à efflux



IMI-S

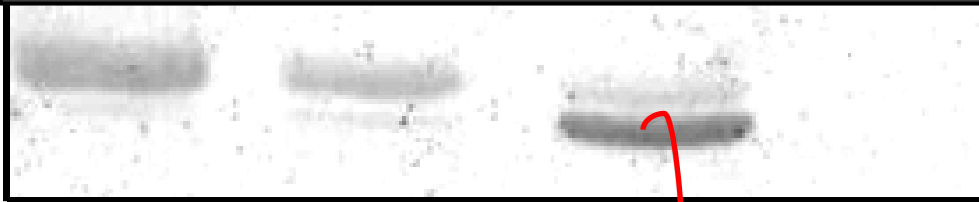
IMI-I

IMI-R 1

IMI-R 2



Détection AcrA



Détection Omp35

Extraction - Spectrométrie de Masse:

OmpA like protein



Montpellier

JNI

11<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au  
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



## Etude des Modifications du LPS

Patient 17

CMI Polymyxines

	CMI	CMI + EDTA 0.5mM	CMI + EDTA 1mM
Souche S	4	2	1
Souche L	8	4	1
Souche R n°1	128	8	4
Souche R n°2	128	8	2



Montpellier

JNI

11<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au  
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



## Conclusion sur la résistance

### Etape 1: Acquisition *E. aerogenes* Case déréprimée + BLSE

FQ et/ou  $\beta$ -lactamines

Porines (Omp35, Omp36, OmpX et OmpA) présentes, expression normale

Efflux actif

### Etape 2: *E. aerogenes* Imi L

Délai 6j – Traitement: Imi + Amk

Phénotype MDR

Porines présentes, expression normale

Efflux surexprimé

### Etape 3: *E. aerogenes* Imi R

Délai 14 j – Traitement Imi

Porines (disparition Omp35, remaniement porines puis disparition)

Efflux de plus en plus surexprimé

Altération LPS



Montpellier

JNI 11<sup>es</sup> Journées Nationales d'Infectiologie

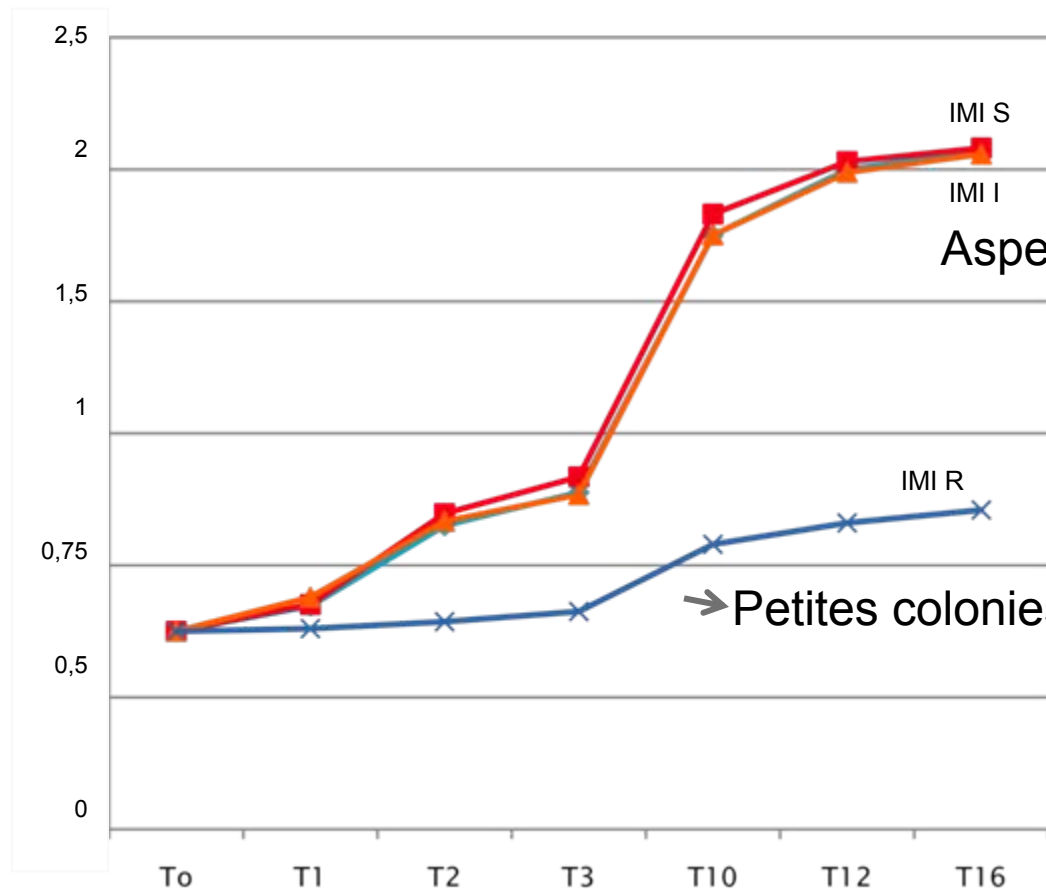
Du mercredi 9 au vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



## Ralentissement du Métabolisme

Patient 17



Aspect des colonies



→ Petites colonies





Montpellier

JN1  
11<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

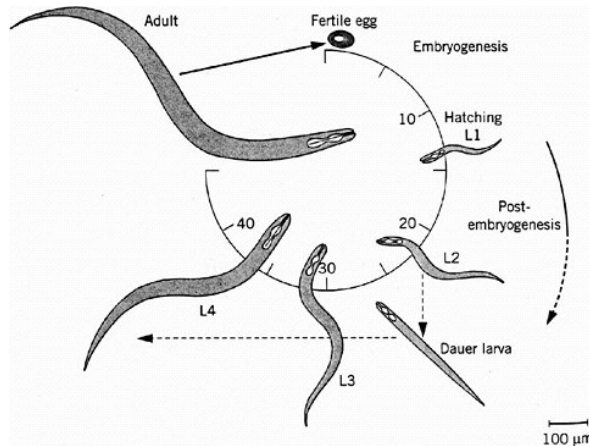
Du mercredi 9 au  
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier

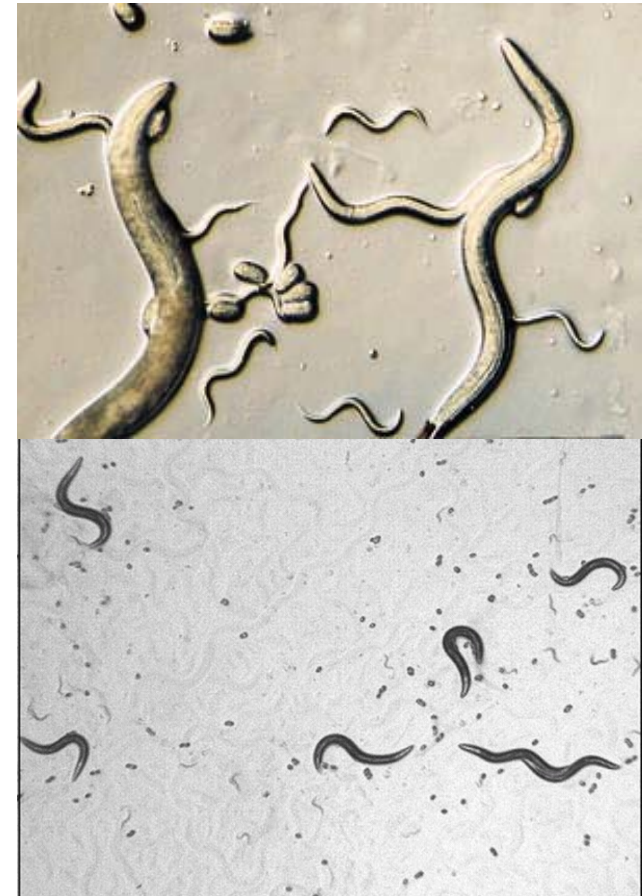


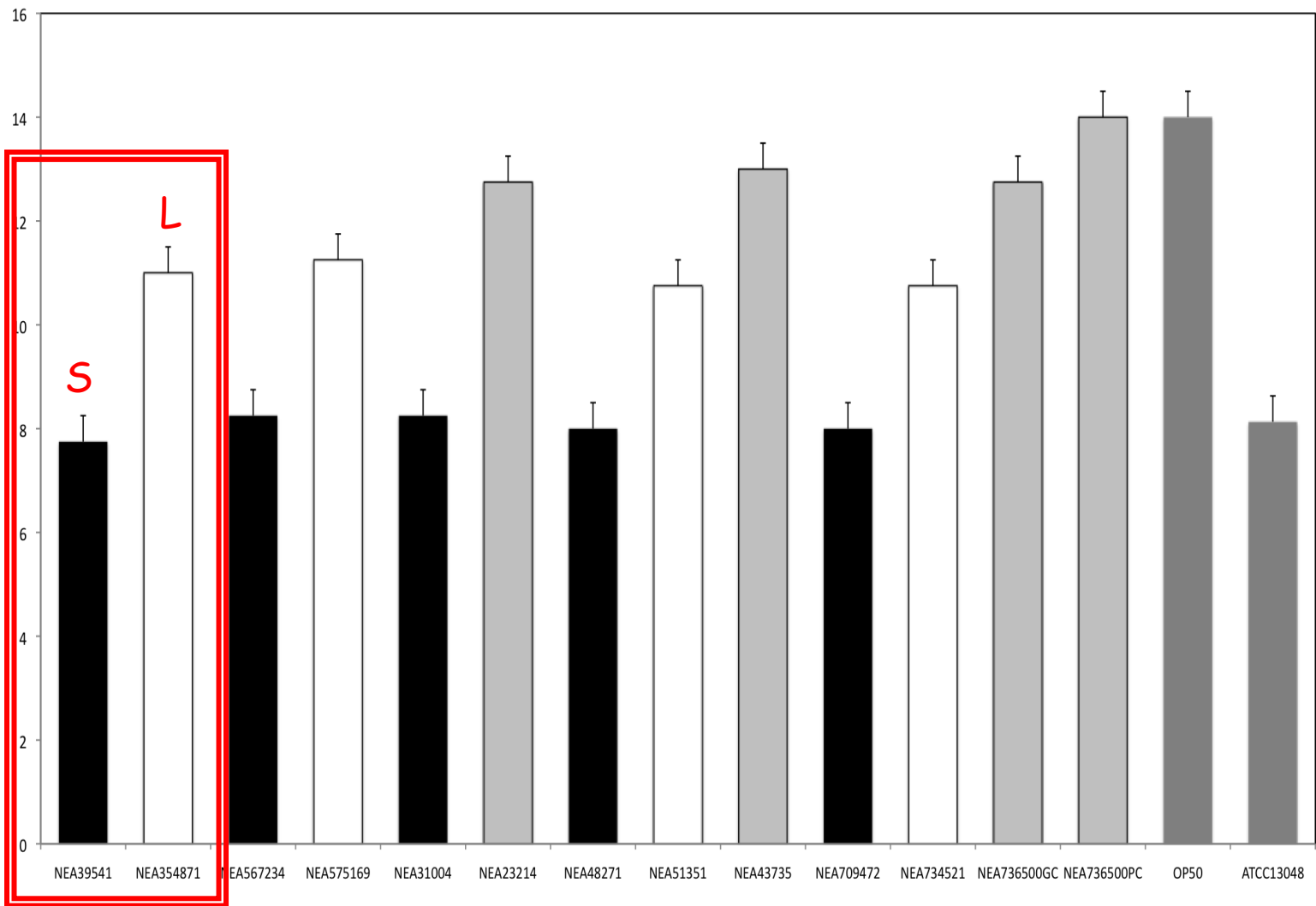
## Modèle *in vivo* d'étude de la virulence

### Modèle *C. elegans*



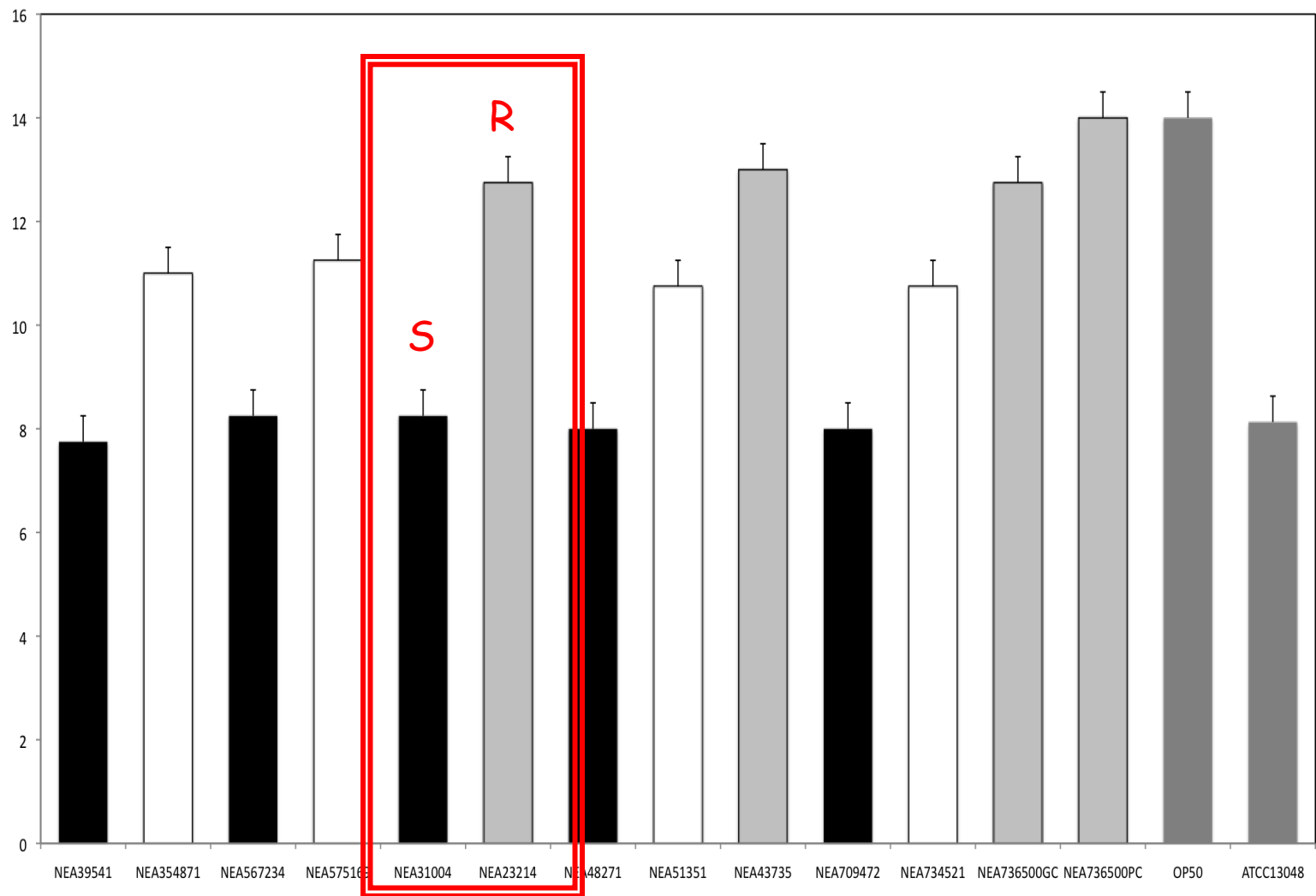
Mise en contact de souches bactériennes et de vers Fer-15 au stade L4, incubés à 25°C avec un décompte chaque jour des vers vivants au stéréomicroscope





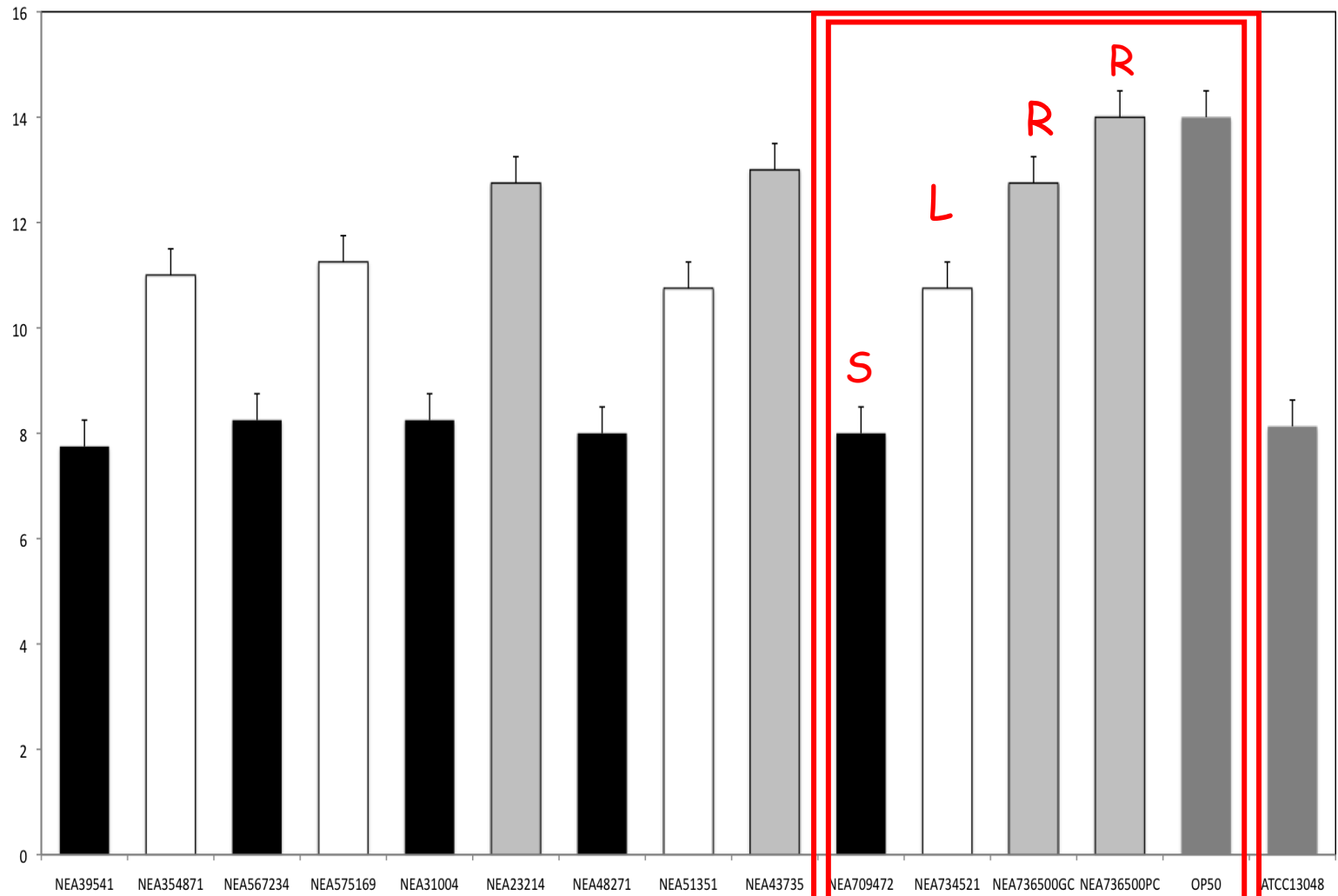
p<0.001

CFU par souche dans nématode après 72h:  $0.5 \cdot 10^6$  -  $7.1 \cdot 10^6$  (médiane)



$p < 0.001$





p<0.001



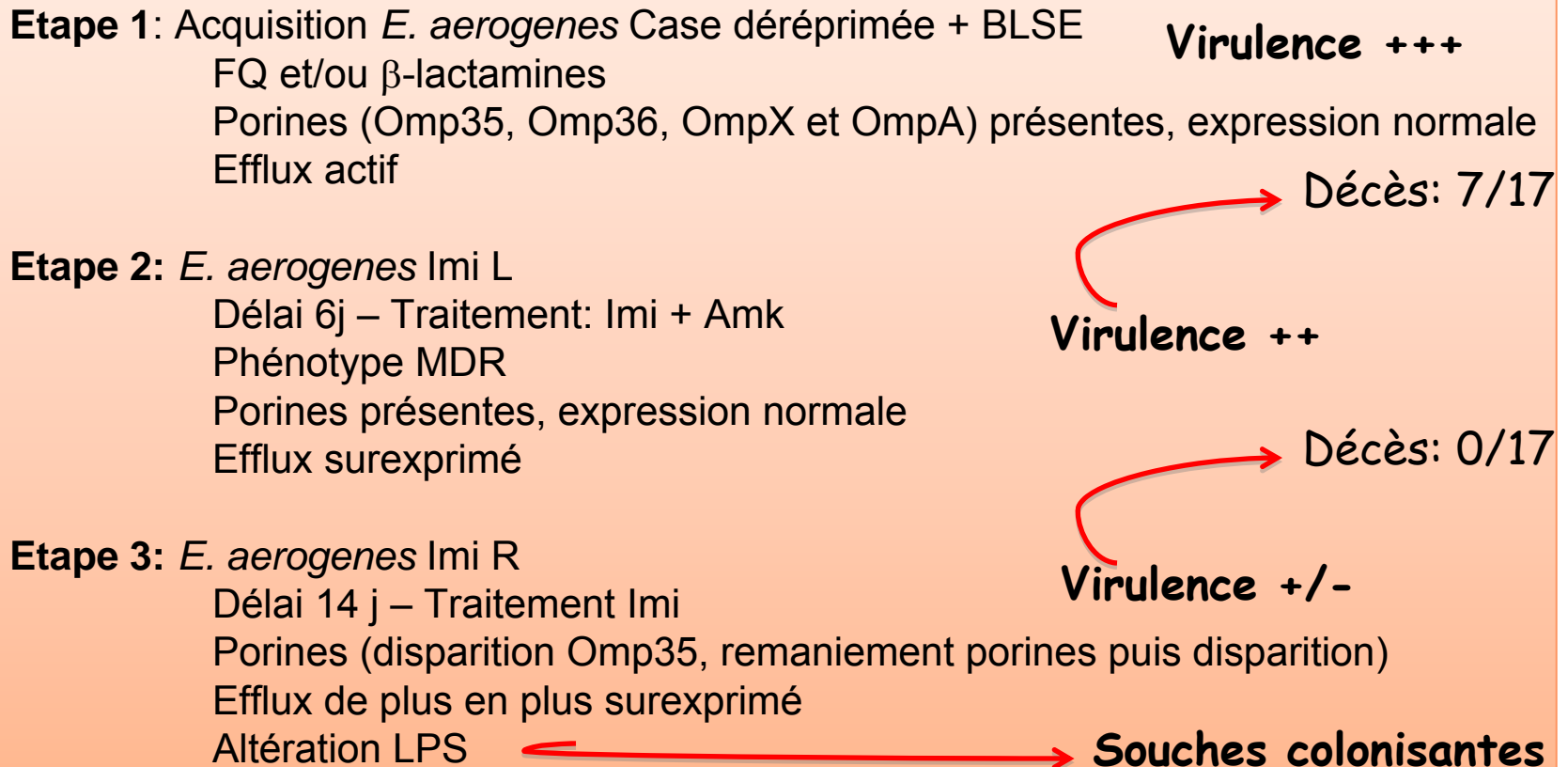
Montpellier

JNI 11<sup>es</sup> Journées Nationales d'Infectiologie

Du mercredi 9 au vendredi 11 juin 2010  
Corum - Montpellier



## Conclusion sur la virulence





Montpellier

JNI 11<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au  
vendredi 11 juin 2010  
Corum - Montpellier



## Conclusions

- ➡ L'émergence de bactéries présentant un phénotype MDR est un phénomène inquiétant qui est à l'origine de nombreux échecs thérapeutiques
- ➡ Carbapénèmes: inducteur du phénotype MDR
- ➡ Doit-on avoir peur de ces souches?  
Non
- ➡ Que fait-on?