

Bactéries multirésistantes

Multidrug-resistant bacteria

© SRLF et Springer-Verlag France 2012

SP123

Rapid identification of a multidrug-resistant international *Pseudomonas aeruginosa* clone by multiple locus variable number tandem of repeat analysis genotyping and investigation of its susceptibility to lytic bacteriophages

J. Larché¹, F. Pouillot², C. Eshoh³, B. Libisch⁴, M. Straut⁵, J.C. Lee⁶, C. Soler⁷, R. Lamarca⁸, E. Gleize⁸, J. Gabard², G. Vergnaud³, C. Pourcel³

¹Réanimation polyvalente, centre hospitalier de Narbonne, Narbonne, France

²Recherche et développement, Pherecydes Pharma, Romainville, France

³Institut de génétique et microbiologie UMR 8621, université Paris-Sud, Orsay, France

⁴Department of Microbiology, National Center for Epidemiology, Budapest, Hungary

⁵Microbiology, National Institute for Research and Immunology, Cantacuzino, Romania

⁶Department of Microbiology, Kyungpook National University, Daegu, Korea

⁷Microbiologie, hôpital Percy, Clamart, France

⁸Département de biologie, centre hospitalier de Narbonne, Narbonne, France

Aim: Objectives of the study were to determine genetic diversity of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated over a period of 12 months in a French general hospital, to compare them to clinical strains coming from different origins, and to test in vitro their susceptibility to lytic bacteriophages.

Material and methods: Thirty multidrug-resistant *P. Aeruginosa* strains were collected, from January to December 2010 in Narbonne hospital, from clinical samples in 27 patients. Identification and determination of antibiotic sensitivity was performed. Ninety-four multidrug-resistant *P. Aeruginosa* strains were also recovered in Korea, Romania, Hungary and another French hospital. After DNA purification, 15 Variable Number Tandem of Repeat were analyzed for clustering analysis. These clinical strains were used for enriching and isolating lytic phages from the environment. Phage DNA was then purified from the phage suspension. The lytic bacteriophages host ranges were determined across 44 multidrug-resistant *P. Aeruginosa* isolates.

Results: Multiple locus Variable Number Tandem of Repeat analysis applied to Narbonne's strains identified 3 clones and 11 singletons. A clustering analysis of 116 isolates (including Narbonne's isolates) identified 50 isolates inside a large clone. Two Hungarian strains (ST235 and ST395) both belonged to the known CC235 international clone. Out of 44 *P. Aeruginosa* isolates, 42 (95.4%) displayed a high susceptibility to at least to one phage, as well as to the cocktail. Two isolates belonging to CC235 clone were resistant to the three phages whereas other strains with the same genotype were susceptible to one or two phages.

Conclusion: Multidrug resistant *P. Aeruginosa* infections in hospital setting, and particularly in ICU, carry high morbidity-mortality potential and represent a heavy burden of direct and indirect financial costs. This preliminary analysis highlighted that this specific genotyping method is able to provide significant insights for epidemiological understanding of these clonal complex, perhaps allowing more adapted preventive strategies. Our results indicate also that phage therapy could be considered as a potential therapeutic tool for multidrug-resistant *P. Aeruginosa* strains.

SP124

Analyse pangénomique de la virulence de *Pseudomonas aeruginosa* dans un modèle murin de pneumonie aiguë

D. Roux¹, D. Skurnik¹, D. Yoder-Himes², S. Lory², G.B. Pier¹

¹Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, United States

²Department of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School, Boston, United States

Introduction : *Pseudomonas aeruginosa* est fréquemment responsable d'infections nosocomiales, notamment respiratoires. Une bonne connaissance des facteurs bactériens impliqués dans la virulence de cette bactérie est nécessaire pour développer de nouvelles thérapies ciblées. L'objectif final de ce travail est donc d'analyser à l'échelle du génome entier l'ensemble des facteurs de virulence employés par la souche de *P. aeruginosa* PA14 au cours d'un modèle murin de pneumonie aiguë.

Matériels et méthodes : Une banque de mutants de PA14 a été construite via le transposon (Tn) mariner porté par le vecteur suicide pSAM [1], transféré par conjugaison. Des souris C3H/HeN ont ensuite été infectées (instillation intranasale) par l'ensemble de cette banque de mutants, puis sacrifiées après 36–48 heures d'évolution. L'ADN des mutants de l'inoculum (banque) ainsi que celui des mutants toujours présents dans les poumons des souris infectées ont été extraits individuellement, purifiés puis digérés par l'enzyme de restriction MmeI qui permet de couper l'ADN de part et d'autre du Tn en englobant 15 paires de base d'ADN génomique. Les portions d'ADN comprenant le Tn ont ensuite été extraites sur gel d'agarose, et une ligation d'adapteurs a été réalisée afin d'amplifier par PCR la portion d'ADN génomique adjacente au Tn et d'intégrer parallèlement les séquences nécessaires au séquençage haut débit. Les amplicons de PCR ont ensuite été séquencés par Illumina HiSeq et les séquences obtenues alignées sur le génome annoté de PA14 avec le *software* CLC genomics. Au final, plus un mutant d'un gène donné était présent dans un échantillon et plus le nombre de séquences obtenues par Illumina et alignées sur ce gène particulier était élevé, soulignant un fitness conservé, voire augmentée de ce mutant dans les conditions expérimentales étudiées. À l'inverse, un nombre très réduit, voire nul, de séquences signifiait un fitness diminué.

Résultats : Une banque de 300 000 Tn mutants individuels de PA14 a été obtenue avec une insertion aléatoire du mariner-transposon. Le séquençage de la banque cultivée en milieu riche sans pression de sélection, le Luria Broth (LB), a permis d'obtenir 83 millions de séquences. Les Tn mutants de 636 gènes, qualifiés d'essentiels, n'ont pas pu pousser en LB. Les souches avec un Tn inséré dans près de 3 000 gènes différents n'ont pas pu survivre après 36–48 heures de pression de sélection *in vivo* au sein des poumons. Une grande proportion de ces insertions se sont avérées être dans les gènes de virulence antérieurement décrits dans un contexte de pneumonie chez *P. aeruginosa*, comme les gènes impliqués dans le système de sécrétion de type 3 et ses exotoxines, l'alginate ou les phénazines. Certains mutants, notamment au sein des gènes impliqués dans la synthèse du flagelle polaire ou de certains pili, ont au contraire été retrouvés en très haute proportion au sein de l'échantillon pulmonaire par rapport à l'inoculum, suggérant un fitness *in vivo* augmenté de ces mutants.

Discussion : Notre étude confirme la faisabilité d'une analyse à l'échelle d'un génome bactérien entier de l'impact de mutations géniques individuelles dans un modèle *in vivo* d'infection pulmonaire. Les premiers résultats analysés ont confirmé les données antérieures validant la solidité des données du séquençage haut débit. Le fitness positif *in vivo* des Tn mutants dans les gènes impliqués dans la synthèse du flagelle confirme l'avantage d'une abolition de son expression durant l'évolution d'une infection pulmonaire, possiblement pour échapper à la reconnaissance de l'hôte via le *toll-like receptor 5* [2]. Le nombre très important de mutants incapables de survivre dans le poumon souligne potentiellement l'importance de l'ensemble de ces gènes pour conserver une pathogénicité mais peut aussi être lié à un effet de goulot d'étranglement (*bottleneck effect*) à la phase initiale de l'infection, avec un nombre important de mutants éliminés du poumon de manière aléatoire immédiatement après l'instillation intranasale. Cette hypothèse est en cours d'évaluation et le séquençage de nouveaux échantillons prélevés 1, 6 et 24 heures après l'infection est actuellement en cours.

Conclusion : Le séquençage haut débit permet d'analyser à l'échelle du génome entier l'importance de chaque gène, afin de préciser les gènes nécessaires mais aussi les gènes délétères au développement d'une infection pulmonaire.

Références

1. Goodman AL, McNulty NP, Zhao Y, et al (2009) Identifying genetic determinants needed to establish a human gut symbiont in its habitat. *Cell Host Microbe* 6:279–89
2. Lavoie EG, Wangdi T, Kazmierczak BI (2011) Innate immune responses to *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Microbes Infect* 13:1133–45

SP125

Évaluation de la virulence d'une souche clinique d'*Acinetobacter baumannii* résistante à la colistine dans un modèle de pneumonie aiguë chez le rat

S. Hraiech¹, A. Roch¹, H. Lepidi², J.-M. Rolain³, D. Raoult³, L. Papazian¹, F. Brégeon⁴

¹Service de réanimation, des détresses respiratoires et infections sévères, CHU de Marseille, hôpital Nord, Marseille, France

²Anatomopathologie, CHU Timone, Marseille, France

³Microbiologie clinique, CHU Timone, Marseille, France

⁴Service d'explorations fonctionnelles respiratoires, CHU Timone, Marseille, France

Introduction : L'utilisation massive d'antibiotiques dans les services de réanimation a été associée à l'émergence de bactéries à Gram

négatif multirésistantes. L'acquisition de mécanismes de résistance peut s'accompagner d'une virulence bactérienne réduite. L'objectif de ce travail était de comparer la pathogénicité de deux souches cliniques parentes d'*Acinetobacter baumannii*, l'une sensible (ABCS) et l'autre résistante (ABCR), à la colistine ainsi que d'une souche de référence (AYE) dans un modèle de pneumonie chez le rat.

Matériels et méthodes : Dans la première partie de notre travail, nous avons comparé la cinétique de croissance *in vitro* des souches. Les souches ont été cultivées séparément pendant 24 heures avec prélèvements horaires et mesure de la densité optique à 600 nm. Dans la deuxième partie ($n = 54$ rats), nous avons déterminé la dose létale aboutissant à 50 % de mortalité (dose létale 50 [DL50]) de chaque souche dans un modèle de pneumonie aiguë chez le rat. Pour cela, les animaux ont été infectés par voie intratrachéale avec une solution contenant une des souches d'*A. baumannii* mélangée à de la mucine de porc (mélange à 50–50 %). Dans chacun des trois groupes, les animaux recevaient $1,5 \times 10^5$ ($n = 6$ rats), 2×10^6 ($n = 6$ rats) ou 5×10^9 ($n = 6$ rats) CFU/ml. Dans la troisième partie de notre travail, 60 rats ont été infectés par ABCR ($n = 30$) ou ABCS ($n = 30$) avec un inoculum bactérien correspondant à la plus faible DL50 des deux souches. Les animaux étaient ensuite observés pendant 48 heures. Après sacrifice à la 48^e heure ou mort spontanée, le sang et les poumons étaient prélevés et le poumon droit était pesé. Le poumon gauche était fixé dans du formol pour analyse histologique en insu avec détermination d'un score de sévérité histologique puis visualisation des bactéries pulmonaires par technique de FISH (*fluorescent in situ hybridization*). Des cultures bactériennes étaient effectuées sur les échantillons de sang ou de rate et le poumon droit.

Résultats : En comparant les pentes des courbes de croissance, nous avons constaté une moindre vitesse de croissance *in vitro* pour la souche ABCR comparativement à ABCS ($a'' = 0,14 \pm 0,0038$ vs $A' = 0,18 \pm 0,0053$, respectivement pour ABCR et ABCS ; $p = 0,01$) et à AYE ($a'' = 0,14 \pm 0,0038$ vs $A = 0,23 \pm 0,0066$, respectivement pour ABCR et AYE ; $p = 0,003$). Le taux de mortalité chez les animaux recevant $1,5 \times 10^5$, 2×10^6 et 5×10^9 CFU/ml était respectivement de 0, 0 et 17 % dans le groupe recevant la souche ABCR, 0, 17 et 50 % dans le groupe recevant la souche ABCS et 0, 17 et 67 % dans le groupe recevant AYE. Les DL50 des trois souches étaient donc de 8×10^{12} , 5×10^9 et 2×10^8 CFU/ml pour ABCR, ABCS et AYE respectivement. L'inoculum choisi pour la troisième partie de l'étude était donc de 10^9 CFU/ml. Dans la dernière partie de notre travail, nous avons constaté une perte de poids moindre dans le groupe ABCR comparativement au groupe ABCS (poids moyen à $j2 \pm$ écart-type pour ABCS : 263 ± 39 vs 295 ± 55 g pour ABCR ; $p = 0,029$). Le poids du poumon droit indexé au poids corporel de l'animal (médiane [interquartile range]) était inférieur dans le groupe ABCR comparativement au groupe ABCS (6 [5,5–7,2] vs 9,2 [6,5–13,8] g/kg respectivement ; $p < 0,001$). La médiane [IQR] des cultures bactériennes pulmonaires rapportées au poids du poumon était significativement plus faible dans le groupe ABCR que dans le groupe ABCS ($1,4 \times 10^6$ [$5,3 \times 10^5$ – $1,1 \times 10^7$] CFU/g vs $1,6 \times 10^9$ [$8,5 \times 10^6$ – $2,6 \times 10^{10}$] CFU/g de poumon respectivement ; $p = 0,007$). Dans le groupe ABCR, 15 % des animaux développaient une bactériémie (hémocultures ou cultures de rate positives) contre 63 % dans le groupe ABCS ($p < 0,001$). Le score de sévérité histologique moyen était de $2,5 \pm 0,4$ unités arbitraires contre $4 \pm 0,6$ respectivement pour ABCR et ABCS ($p = 0,02$).

Conclusion : Nous avons observé une diminution de virulence de la souche ABCR à la fois sur les données *in vitro* avec réduction de la croissance bactérienne comparativement aux souches ABCS et AYE, mais aussi *in vivo* dans un modèle de pneumonie chez le rat. Ces résultats confirment la faible pathogénicité de cette souche observée chez le patient dont sont issues les deux bactéries et questionnent les mécanismes impliqués et leur éventuelle réversibilité.

SP126

Étude comparative de la résistance aux antibiotiques des principales bactéries isolées au service de réanimation de brûlés durant deux périodes (2005–2008, 2008–2011)

et dans deux structures hospitalières

(hôpital Aziza-Othmana, centre de traumatologie)

L. Thabet¹, A.A. Messadi², A Ghanem¹

¹Laboratoire de biologie, centre de traumatologie et grands brûlés Ben-Arous Tunisie, Tunis, Tunisie

²Service de réanimation des brûlés, centre de traumatologie et grands brûlés Ben-Arous Tunisie, Tunis, Tunisie

Introduction : L'infection nosocomiale reste une cause majeure de mortalité et de morbidité chez le brûlé. La surveillance de l'écologie bactérienne et de la résistance aux antibiotiques des principales bactéries isolées chez ces patients optimise le choix de l'antibiothérapie et améliore les stratégies préventives. Ce travail est entrepris afin de comparer le profil bactériologique et la sensibilité aux antibiotiques des principales bactéries isolées chez les brûlés hospitalisés au service de réanimation durant deux périodes de trois ans (période 1 [P1] : 1^{er} juillet 2005–30 juin 2008 ; période 2 [P2] : 1^{er} juillet 2008–30 juin 2011) et dans deux structures hospitalières (hôpital Aziza-Othmana [HAO] et centre de traumatologie et grands brûlés Ben-Arous [CTGB]). Le transfert du service de réanimation a été fait le 1^{er} juillet 2008 de l'HAO au CTGB.

Matériels et méthodes : Durant P1, 2 153 souches non répétitives ont été isolées chez les brûlés à partir de différents prélèvements versus 3 719 souches durant P2. L'identification bactérienne a été réalisée par les méthodes conventionnelles et l'étude de la sensibilité aux antibiotiques réalisée par la méthode de diffusion en milieu gélosé selon les normes de la Société française de microbiologie. L'analyse des données a été réalisée par le logiciel Whonet 5.3.

Résultats : Durant P1, *Pseudomonas aeruginosa* a été la principale bactérie isolée (18 %) suivie de *Staphylococcus aureus* (14 %) et *Acinetobacter baumannii* (12 %). Après le transfert du service de réanimation des brûlés au centre de traumatologie, l'écologie bactérienne a varié avec *S. aureus* (20 %) en premier lieu suivie de *P. aeruginosa* (15 %) et de *Proteus mirabilis* (11 %). *A. baumannii* ne représente que 9 % des isolats dans la nouvelle structure hospitalière. L'étude de l'évolution de la sensibilité aux antibiotiques a montré une tendance globale à la baisse de la résistance durant le second semestre de l'année 2008, immédiatement après le transfert du service dans la nouvelle structure hospitalière. En effet, le taux de *Klebsiella pneumoniae* résistant au ceftazidime est passé de 80,4 à 50 %, celui de *P. aeruginosa* résistant au ceftazidime et à l'imipénème est passé respectivement de 61 à 39,4 % et de 63,3 à 37,5 %. Néanmoins, cette baisse de résistance a été suivie par une réascension rapide au cours de l'année 2009 pour rejoindre globalement les taux de résistance observés auparavant à l'HAO. Concernant *S. aureus*, le taux de SARM (*S. aureus* résistant à la méticilline) n'a pas montré de variation significative durant toute la période d'étude : 60 % à l'HAO versus 56,3 % au CTGB. *A. baumannii* pose le problème de multirésistance : 92,7 % des souches sont résistantes au ceftazidime et 63,9 % à l'imipénème durant P1 avec une accentuation de la résistance à l'imipénème durant P2 qui est passée à 89,3 %, ce qui pose un énorme problème thérapeutique et oblige souvent l'utilisation de la colistine pour le traitement de ces souches totorésistantes.

Conclusion : La résistance aux antibiotiques pose un problème au service de réanimation des brûlés. Malgré la nouvelle structure qui est mieux adaptée pour la prise en charge des brûlés, on n'a pas observé une amélioration de la sensibilité aux antibiotiques hormis la courte

période suivant immédiatement le transfert du service. Par ailleurs, le taux de résistance à l'imipénème a augmenté de façon alarmante au CTGB (89,3 %). Des mesures préventives doivent être entreprises en urgence, incluant le lavage des mains, l'amélioration de l'hygiène. De même, une collaboration étroite entre les cliniciens, microbiologistes et pharmaciens avec évaluation de la consommation des antibiotiques doit être faite, afin de réévaluer les protocoles d'antibiothérapie et les adapter à la flore du service.

Bibliographie

1. Guggenheim M, Zbinden R, Handschin A, et al (2009) Changes in bacterial isolates from burn wounds and their antibiograms: a 20 year study (1986–2005). *Burns* 35:553–60
2. Mallaret MR (2002) Quelle architecture concourt à la prévention des infections nosocomiales en réanimation ? *Réanimation* 11:260–5

SP127

Contrôle des entérobactéries productrices de carbapénémase dans les hôpitaux de l'AP-HP : huit ans d'expérience

S. Fournier¹, M. Lepointeur¹, C. Brun-Buisson², C. Richard², V. Jarlier¹

¹Équipe opérationnelle d'hygiène direction de la politique médicale, AP-HP, Paris, France

²Clin central, AP-HP, Paris, France

Introduction : Le contrôle des entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC) représente un enjeu majeur pour les années à venir. Depuis 2004, un programme de surveillance et de contrôle des EPC a été progressivement mis en place dans les 38 hôpitaux de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris.

Patients et méthodes : Depuis 2004, les caractéristiques de chaque alerte impliquant une EPC ont été recueillies de façon prospective : lieu d'admission, lien avec l'étranger, bactéries et enzymes impliquées, survenue de cas secondaires, mesures de prévention et de contrôle des épidémies mises en place. En 2008, il a été recommandé aux hôpitaux de l'AP-HP d'isoler et de dépister tout patient transféré d'un hôpital d'un pays étranger à forte prévalence d'EPC. En 2009, des recommandations visant à prévenir la diffusion des EPC ont été diffusées : isolement des cas, dépistage des patients contacts ; en cas d'épidémie, regroupement des cas et des contacts dans des secteurs dédiés distincts.

Résultats : Depuis 2004, 100 alertes impliquant une EPC ont été recensées à l'AP-HP, dont 74 depuis 2011. Parmi ces 100 alertes, 86 % ont impliqué un patient ayant un lien récent avec l'étranger. Ces patients ont été accueillis en réanimation dans 32 % des cas. Les espèces bactériennes les plus fréquentes étaient *Klebsiella pneumoniae* ($n = 66$) et *Escherichia coli* ($n = 27$), les principales enzymes impliquées OXA-48 (58 %) et KPC (26 %). Ces 100 alertes ont concerné 153 patients, dont un tiers a développé une infection. Parmi ces infections, un tiers était des bactériémies. Trente et un patients sont décédés (20 %), sans que le lien entre l'infection et le décès ne puisse être précisé. Treize alertes correspondaient à des épidémies (2 à 14 cas). Le nombre moyen de cas par alerte, incluant le cas index, est passé de 3,2 avant 2009 à 1,2 en 2012, et la proportion d'alertes correspondant à des épidémies est passée de 40 % avant 2009 à 9 % en 2012, montrant l'efficacité des mesures de prévention des épidémies mises en place.

Conclusion : Le nombre d'alertes concernant des patients porteurs d'EPC s'accroît nettement, particulièrement depuis 2011. La majorité de ces patients ont un lien récent avec l'étranger. Une politique active de prévention des épidémies a permis de limiter la diffusion des EPC au sein des 38 hôpitaux de l'AP-HP.

SP128

Évolution de la résistance des entérobactéries (EB) aux céphalosporines de 3^e génération (C3G) dans la région de Sousse (Tunisie)

A. Ferjani¹, M. Marzouk¹, I. Chouchène², I. Ben Saida², S. Bouchoucha², J. Boukadida¹

¹Laboratoire de microbiologie, hôpital Farhat-Hached, Sousse, Tunisie

²Service de réanimation médicale, hôpital Farhat-Hached, Sousse, Tunisie

Introduction : Les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération (EBRC3G) occupent une place importante dans les infections nosocomiales. Leur diffusion en milieu hospitalier et leur apparition en milieu communautaire mettent en cause la validité des antibiothérapies de première intention en particulier. L'objectif est d'actualiser les données sur les EBRC3G dans la région de Sousse et d'envisager les alternatives thérapeutiques.

Patients et méthodes : Étude rétrospective portant sur toutes les souches non redondantes d'EBRC3G isolées dans le laboratoire de microbiologie du CHU F.-Hached de Sousse (Tunisie) durant une période de deux ans (2008–2009). Ces isolats proviennent des différents produits pathologiques prélevés chez les patients hospitalisés et consultant au CHU F.-Hached ou relevant des structures sanitaires de première ligne de la région.

Résultats : Un total de 608 EBRC3G a été recensé (prévalence : 9,3 %), parmi lesquelles *K. pneumoniae* (50,8 %) et *E. coli* (38,2 %) sont prédominants. Les prévalences de RC3G par ordre de fréquence d'espèce sont : *K. pneumoniae* (26,6 %), *E. coli* (5,5 %) et *E. cloacae* (12,8 %). Les EBRC3G ont été isolées à partir des urines (54,9 %), des hémocultures (15,3 %) et plus rarement des LCR (1,5 %). Elles prédominent en milieu hospitalier (73,6 vs 26,7 % en milieu extrahospitalier), principalement en néonatalogie (47,3 %). Un taux à 4 % est observé en réanimation médicale. La majorité des EBRC3G (47,3 %) isolées dans les ECBU proviennent des patients non hospitalisés alors que la plupart des EBRC3G isolées au niveau des hémocultures et des biomatériaux provenaient du service de néonatalogie (51,6 et 80,9 % respectivement). Les EBRC3G en réanimation médicale dont le taux est moindre proviennent des hémocultures (7,5 %), des biomatériaux (3,4 %) ou des ECBU (2,5 %). Les EBRC3G ont exprimé une résistance associée à la majorité des antibiotiques. Aucune résistance acquise n'a été décelée contre l'imipénème et la colistine, alors que la fosfomycine et l'amikacine gardent une bonne activité sur les EBRC3G avec une sensibilité satisfaisante (respectivement 96,5 et 82,2 %). La comparaison avec une étude similaire faite entre 1992 et 1994 révèle un doublement de la prévalence globale des EBRC3G (9,3 vs 4,3 %) portant essentiellement sur *E. coli* (5,5 vs 1,4 %) et une fréquence d'isolement d'EBRC3G en milieu extrahospitalier passant de 8 à 26,6 %.

Conclusion : Le doublement de la résistance aux céphalosporines de troisième génération en 15 ans et sa croissance en milieu extrahospitalier témoignent de la gravité évolutive du phénomène. Un programme de surveillance épidémiologique et de rationalisation des prescriptions d'antibiotiques pourrait freiner cette dangereuse évolution et préserver l'efficacité actuelle de l'imipénème, de l'amikacine, de la colistine et de la fosfomycine.

SP129

Évolution de la sensibilité aux carbapénèmes des souches de *Pseudomonas aeruginosa* responsables de pneumonies acquises sous ventilation mécanique

C.E. Luyt¹, A. Aubry², J.-L. Trouillet¹, M. Micaelo², F. Brossier², Q. Lu³, J.-J. Rouby³, A. Combes¹, V. Jarlier², J. Chastre¹

¹Service de réanimation médicale, CHU la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

²Service de bactériologie, CHU la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

³Département d'anesthésie et réanimation, CHU la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Introduction : Le traitement antibiotique d'une pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) due à *Pseudomonas aeruginosa* expose à l'émergence rapide de souches résistantes. L'objectif de notre étude était d'étudier l'évolution des CMI des carbapénèmes sur les souches de *P. Aeruginosa* responsables de PAVM en fonction de l'exposition à l'un ou l'autre des carbapénèmes.

Patients et méthodes : Sur une période de 30 mois, tous les malades de deux services de réanimation ayant présenté deux épisodes consécutifs de PAVM à *P. Aeruginosa* bactériologiquement confirmés ont été inclus. Pour chaque souche, les CMI des carbapénèmes (imipénème [IMP], doripénème [DRP] et mérépénème [MER]) ont été mesurées par E-test. L'évolution des CMI entre le premier épisode et le second épisode de PAVM a été comparée en fonction de l'exposition à l'un ou l'autre des carbapénèmes. Les résultats sont exprimés en médiane [IQR].

Résultats : Cinquante-sept malades ont été évalués (âge : 54 ± 20 ans, SAPS II à l'admission : 51 ± 23). L'antibiotique administré pour traiter le premier épisode était de l'IMP chez 16 malades, du MRP chez quatre, du DRP chez 11, et un autre antibiotique pour les 25 autres. Parmi les souches isolées du premier épisode, 65 % étaient IMP-S, 68 % MER-S et 68 % DRP-S (CMI critiques respectives de 4–8, 2–8 et 1–4 mg/l). L'évolution des CMI des trois carbapénèmes en fonction du traitement est présentée dans le Tableau 1.

Tableau 1. Évolution des CMI des trois carbapénèmes selon le traitement

Traitement CMI	IMP n = 16	MER n = 4	DRP n = 11	Autres TTT n = 25
IMP				
CMI épisode 1	1,8 [1–5,5]	0,9 [0,8–1,3]	1,5 [1–24,5]	16 [1,4–32]
CMI épisode 2	24 [1,25–32]	>32 [16,5–>32]	>32 [17–>32]	8 [1–>32]
MER				
CMI épisode 1	0,2 [0,1–2,5]	0,2 [0,1–0,3]	0,4 [0,1–0,9]	0,05 [0,12–8]
CMI épisode 2	3 [0,3–6]	4 [2,2–4]	8 [6–>32]	3 [0,2–15]
DRP				
CMI épisode 1	0,2 [0,1–0,8]	0,2 [0,1–0,4]	0,2 [0,1–0,9]	0,5 [0,1–3,2]
CMI épisode 2	0,6 [0,2–2,8]	1,8 [0,9–2,5]	4 [2,3–26]	1,5 [0,2–4,5]

Un traitement par carbapénème (quel qu'il soit) entraînait une acquisition de R à l'IMP ou au DRP dans 52 % des cas. Parmi les 16 malades traités par IMP, on notait une modification de sensibilité pour au moins un carbapénème (de S vers I, de S vers R ou de I vers R) dans 50 % des cas. Parmi les quatre malades traités par MER, on notait une modification de sensibilité pour au moins un carbapénème (de S vers I, de S vers R ou de I vers R) dans 75 % des cas. Parmi les 11 malades traités par DRP, on notait une modification de sensibilité pour au moins un carbapénème (de S vers I, de S vers R ou de I vers R) dans 82 % des cas. Cependant, chez 12 malades traités par carbapénème et dont la souche initialement IMP S était devenue IMP R, le DRP gardait une activité (DRP I pour dix souches et DRP S pour deux). Chez un malade ayant une souche IMP I devenue IMP R, le DRP gardait une activité (DRP S). À l'inverse, aucune souche initialement DRP S devenue DRP R n'était S ou I à l'IMP.

Conclusion : Chez des malades traités par carbapénème pour une PAVM à *P. Aeruginosa* et présentant une récurrence, la souche responsable du second épisode est résistante aux carbapénèmes dans 52 % des cas. Tous les carbapénèmes entraînent l'apparition de R aux autres carbapénèmes, sans différence significative entre les différents carbapénèmes. Cependant, certaines souches IMP-R restent sensibles au DRP alors que l'inverse n'est pas vrai. L'impact clinique de ces données reste à explorer.

Étude financée par Janssen.