

Le complexe *Enterobacter cloacae* et Infections ostéo-articulaires

Goulven Rochcongar - Jocelyn Michon - François Guérin
Présentation CRIOAC du 26/10/2018



Introduction (1)

- Infections ostéo articulaires pourvoyeuses de morbi-mortalité ¹
- Bacilles Gram Négatif : 3 à 20% des agents causaux ^{2,3}
- Présence de matériel avec constitution d'un biofilm, favorisant la persistance des bactéries ⁴
- IOA : Prépondérance significative des IOA sur matériel à *Enterobacter cloacae* complexe parmi les BGN impliqués (64,3%, $p < 0,01$) dans les infections de cheville, surreprésenté au regard de la littérature ⁵

1. Zimmerli W. NEJM. 2004

2. Lentino JR. CID. 2003

3. Grammatico-Guillon. PMSI. 2008

4. Costerton. Science. 1999

5, Viron C, RICAI 2016

Introduction (2)

Enterobacter cloacae complexe

- Famille des *Enterobacteriaceae*,
 - genre *Enterobacter*,
- Bacille à Gram négatif, oxydase négative, AAF, non exigeant,
- Les principales espèces du genre *Enterobacter* retrouvées en clinique humaine :
 - Le complexe *Enterobacter cloacae* [CEC]
 - *Enterobacter aerogenes*.
- *E. cloacae* : bactérie commensale du tube digestif de l'Homme et des animaux.
- **Pathogène opportuniste** : impliquées dans des infections urinaires, intra-abdominales, respiratoires, tissus mous, sur matériels, des bactériémies et méningites post-opératoires (Bodey *et al.*)

Introduction (3)

Taxonomie du CEC

Cluster	Espèce	Cluster	Espèce
Cluster I	<i>E. asburiae</i>	Cluster VIII	<i>E. hormaechei</i> subsp. <i>steigerwallti</i>
Cluster II	<i>E. kobei</i>	Cluster IX	<i>E. cloacae</i>
Cluster III	<i>E. cloacae</i>	Cluster X	<i>E. nimipressuralis</i>
Cluster IV	<i>E. cloacae</i>	Cluster XI	<i>E. cloacae</i> subsp. <i>cloacae</i>
Cluster V	<i>E. ludwigii</i>	Cluster XII	<i>E. cloacae</i> subsp. <i>dissolvens</i>
Cluster VI	<i>E. hormaechei</i> subsp. <i>oharae</i>	Cluster XIII	<i>E. cloacae</i> (séquence hsp60 variable)
Cluster VII	<i>E. hormaechei</i> subsp. <i>hormaechei</i>	Cluster XIV	<i>E. hormaechei</i> subsp. <i>rhonae</i>

D'après Hoffman et al.

Hoffmann et al. (2003). Population genetics of the nomenclotype *Enterobacter cloacae*. *Appl Environ Microbiol* 69, 5306-18.

R. Beyrouthy, M. Baretts, E. Marion, C. Dananché, O. Dauwalder, F. Robin, L. Gauthier, A. Jousset, L. Dortet, F. Guérin, T. Bénet, P. Cassier, P. Vanhems †, and R. Bonnet A novel *Enterobacter* lineage as the leading cause of a nosocomial outbreak involving carbapenemase-producing strains., 2018 Emerging Infectious Diseases. 2018

Introduction (4)

Sensibilité aux antibiotiques du CEC

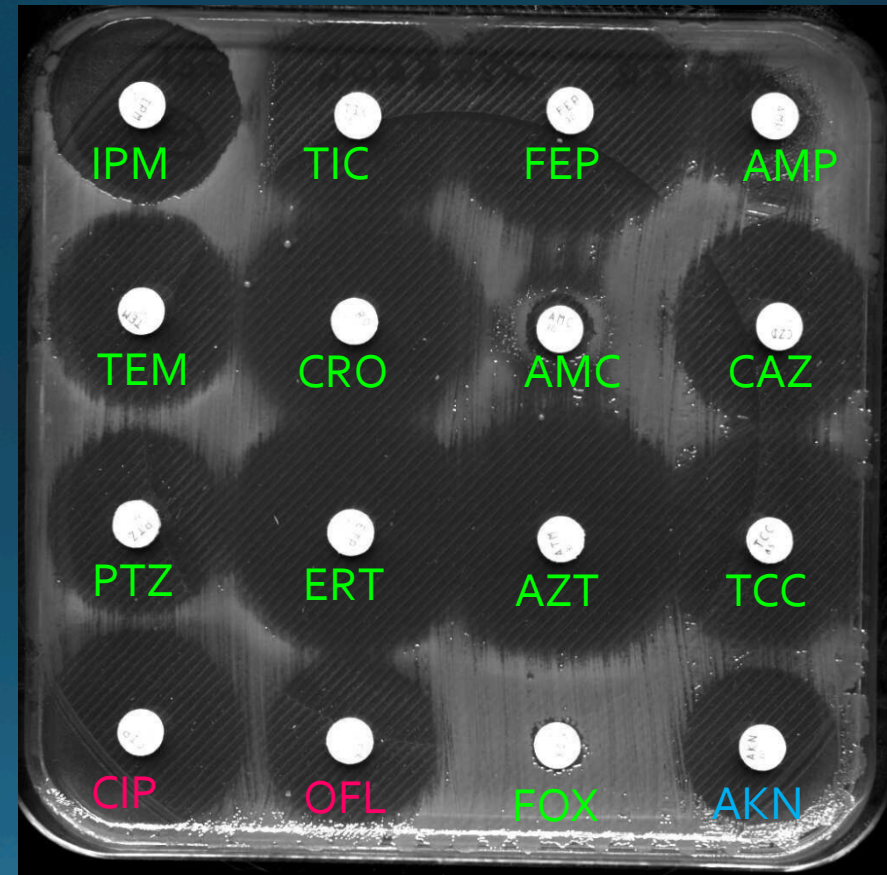
➤ Phénotype sauvage [WT]

- Sensibles aux β -lactamines à l'exception de :

- Aminopénicillines (AMP, AMX)
- Amino + inhibiteur (AMC)
- Céphalosporine de 1 Génération (CEF)
- Céfoxitine (FOX)

- Sensible à :

- Aminosides,
- Quinolones,
- SXT
- Colistine (variable selon les clusters)
- Tigécycline



Introduction (5)

Facteurs d'opportunisme ? Virulence ? du CEC

- Facteurs permettant à cette espèce de passer de l'état commensal à l'état opportunisme :
 - Pas identifiés à ce jour
 - Modèles proches : autres entérobactéries (*E. coli*, *K. pneumoniae*...)
 - Origine multifactorielle : mobilité, adhésion, captation du fer, sécrétion de protéines, échappement aux défenses de l'hôte, **résistance aux agents antibactériens**, ...

Etude : IOA et CEC

Objectifs de l'étude

Objectifs de l'étude :

A partir d'une cohorte de patients ayant présentés une IOA à CEC:

- les objectifs de l'étude ont été de rechercher un lien entre
 - ✓ Virulence des souches;
 - ✓ les différents clusters retrouvés;
 - ✓ les données clinique des patients.
- ✓ Etude monocentrique, rétrospective de 2014 à 2016, observationnelle au CHU de Caen, service d'orthopédie septique, patients de plus de 18 ans + caractérisation microbiologique des souches

Etude : IOA et CEC

Matériels et Méthode

Recueil des données clinique:

- Cohorte de 46 patients ayant présentés une IOA à CEC
- Questionnaire avec plus de 20 critères (âge, sexe, score ASA, précocité de l'IOA, cauchoix, infection sur matériel, reprise/échec, localisation ...)
- Identification des souches par spectrométrie de masse puis séquençage partiel *hsp60*
- Étude de la virulence à l'aide du modèle animal *Galleria mellonella*
- Analyse statistique (t-student)



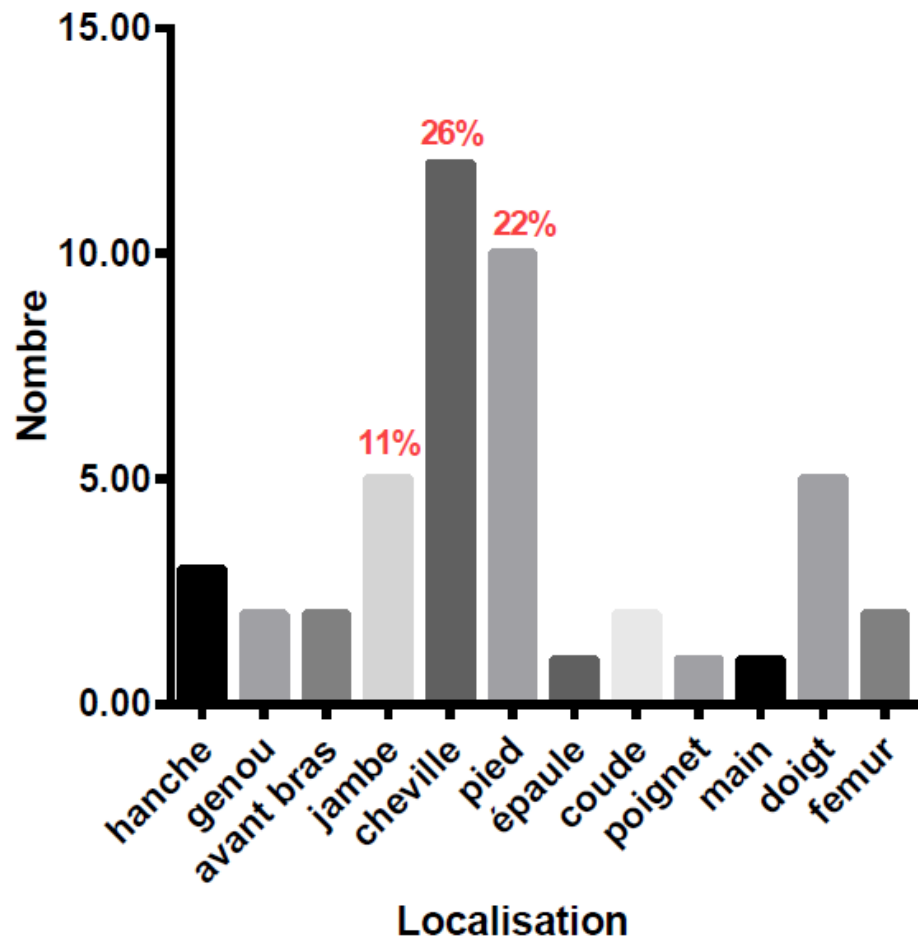
Etude : IOA et CEC

Résultats de l'étude

Caractéristiques	Résultats
Données démographiques	
Nombre de patients	46
Sexe	
Homme	20 (43%)
Femme	26 (57%)
Age (année)	55 (21-92)
Antécédents médicaux	
Néoplasie	3 (7%)
Diabète	3 (7%)
Insuffisance rénale	1 (2%)
Traitement immunosuppresseur	3 (7%)
BPCO	2 (4%)
Cirrhose	3 (7%)
Cardiopathie	6 (13%)
Tabac	12 (26%)
Alcoolisme	7 (15%)
Urologique	1 (2%)
Digestif	1 (2%)
Score ASA	
1	11 (24%)
2	24 (52%)
3	11 (24%)
Matériel (au niveau articulaire)	31 (67%)

Etude : IOA et CEC

Localisation des IOA

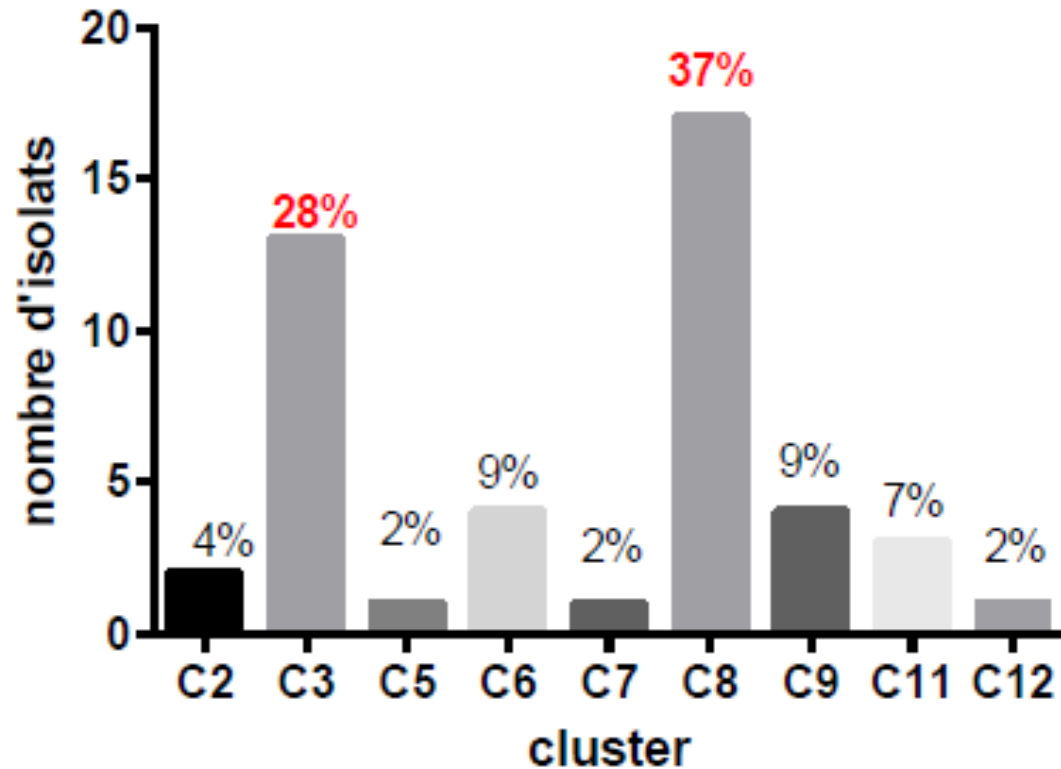


→ Prédominance des IOA au niveau des membres inférieurs

Etude : IOA et CEC

Résultats de l'étude

Répartition des différents clusters



→ Clusters dominants inféodés à l'Homme :

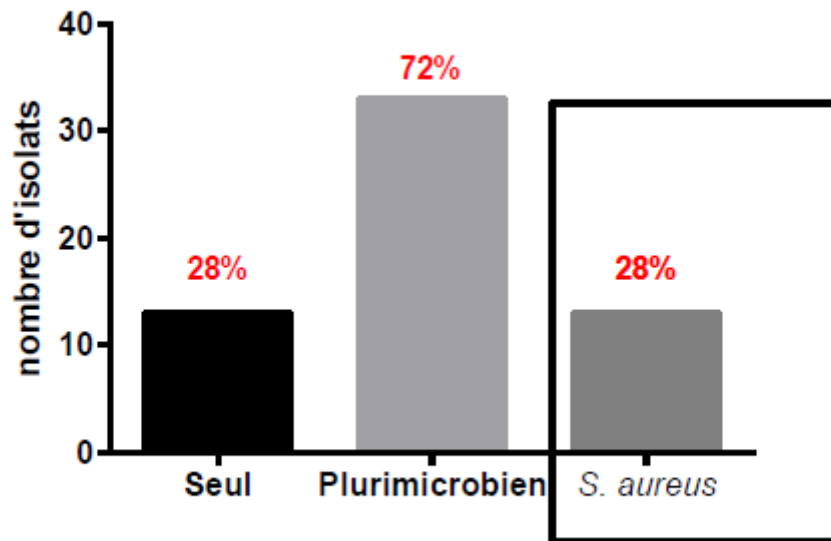
□ C-3

□ C-8

Etude : IOA et CEC

Résultats de l'étude

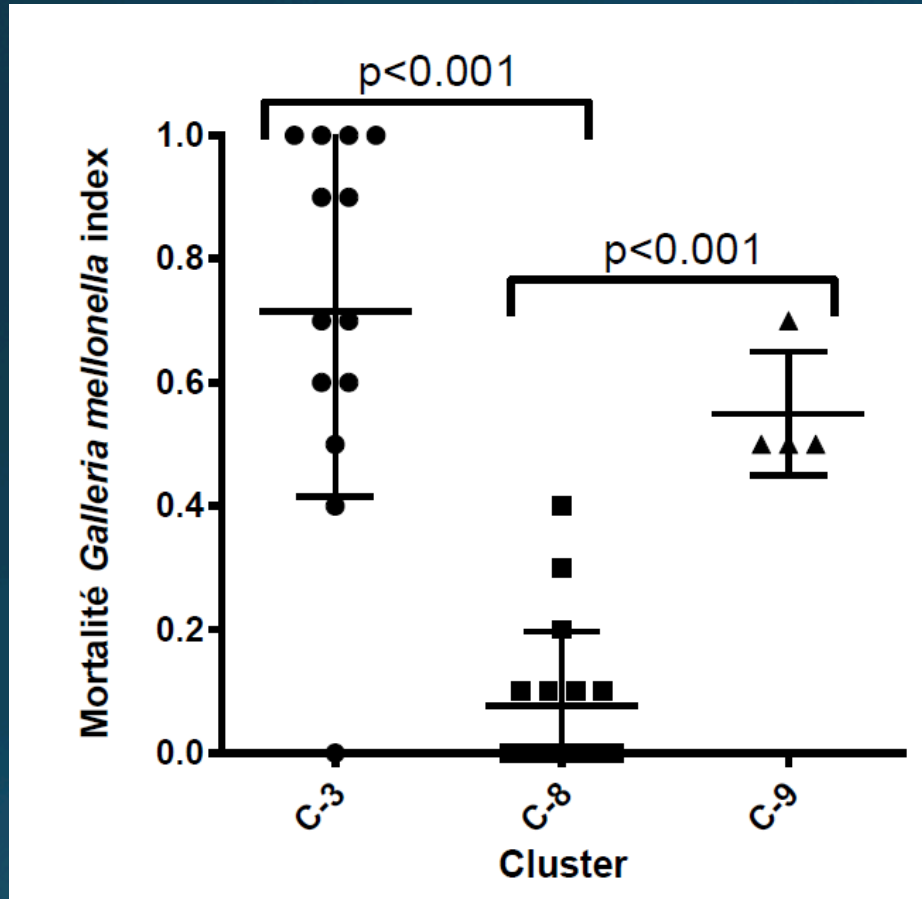
Répartition des infections mono et plurimicrobiennes



- Plus de 2/3 des infections sont plurimicrobiennes
- Avec majorité de *S. aureus*

Etude : IOA et CEC

Résultats de l'étude

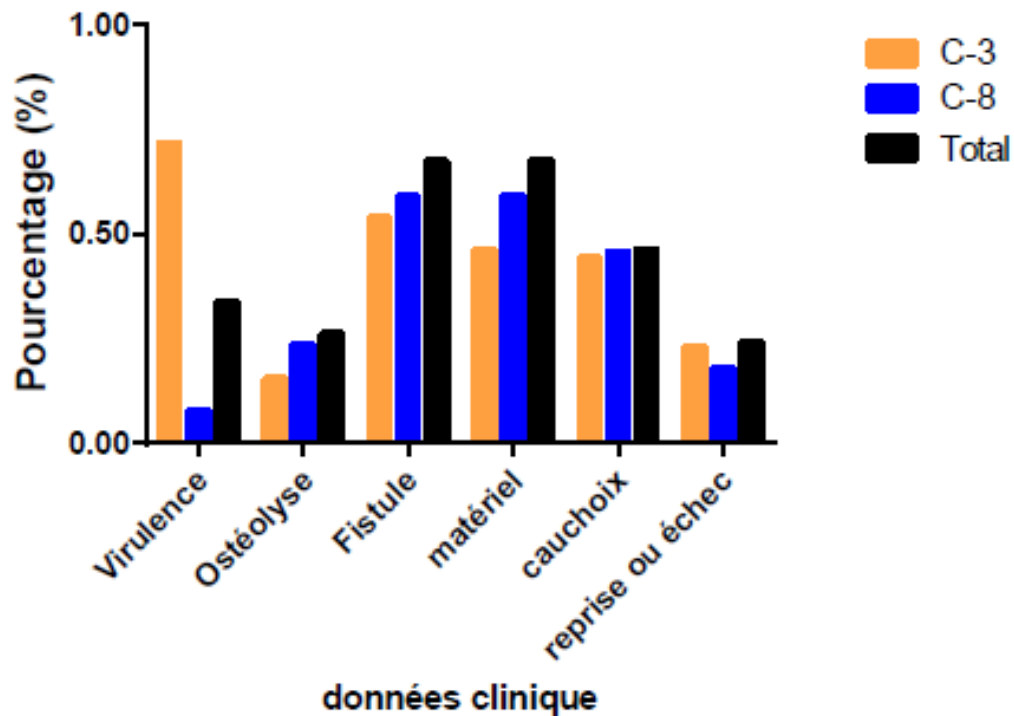


→ C₃ et C₉ significativement plus virulent que le C₈



Etude : IOA et CEC

Résultats de l'étude

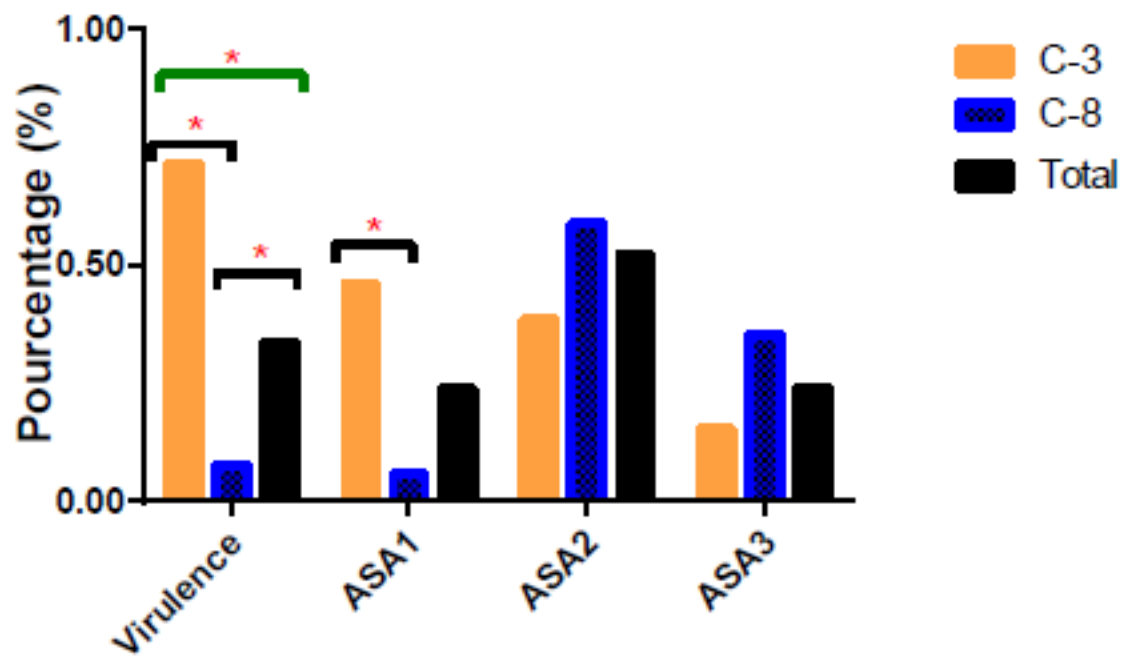


→ Pas différence significative pour les critères clinique suivants :

- Ostéolyse
- Fistule
- Matériel
- Cauchoix
- Reprise / échec

Etude : IOA et CEC

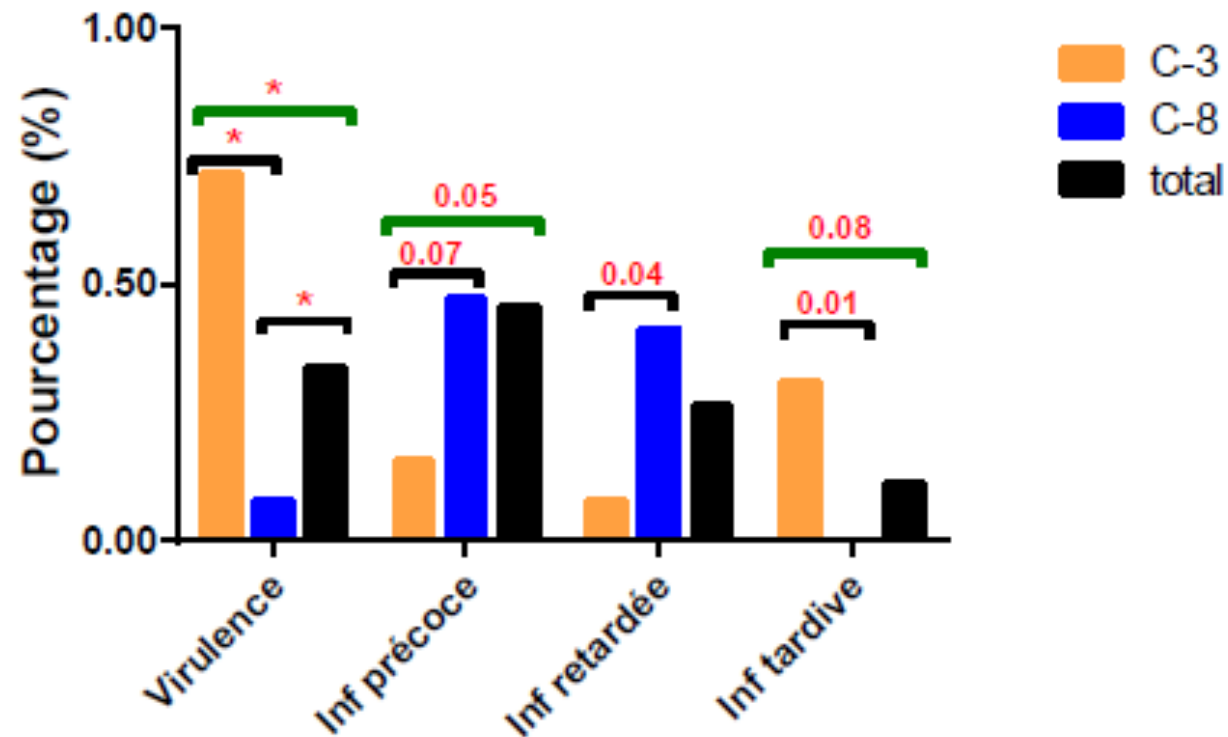
Résultats de l'étude



→ Différence significative entre C-3 et C-8 pour ASA1

Etude : IOA et CEC

Résultats de l'étude



→ Différence significative entre C-3 et C-8 concernant la précocité ou non de l'IOA

- Infection précoce (3 mois)
- Infection retardée 3- 24 mois
- Infection tardive >1 an

Etude : IOA et CEC

Discussion - conclusion

- IOA et CEC dans 2/3 des cas infections polymicrobiennes
- Association avec *S. aureus* fréquente dans 1/3 des cas
- Cluster 3 & 9 (?) plus virulents que les autres
- le cluster 3 est significativement plus présent dans les infections tardives et sur des patients avec un score ASA <1
- Perspectives :
 - séquençage complet en cours des souches virulentes
 - analyse des endotoxines par spectrométrie de masse
 - comparaison des souches appartenant au C-9 à la souche virulente récemment décrite : *Enterobacter bugandensis*