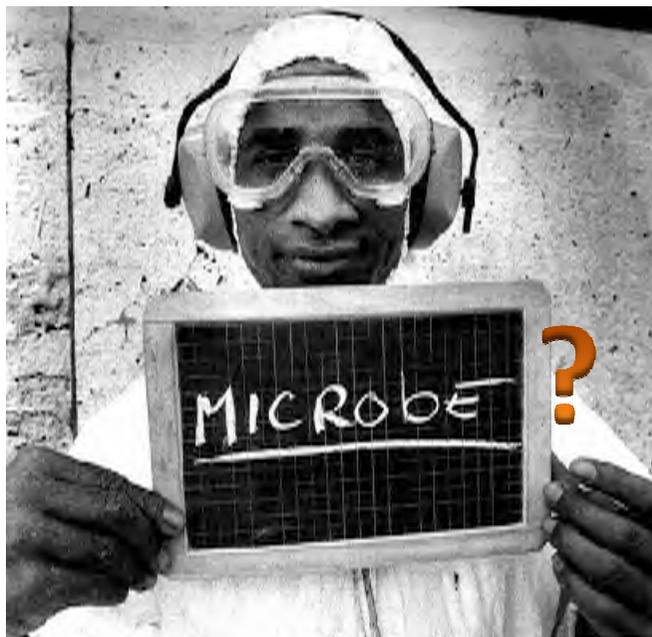
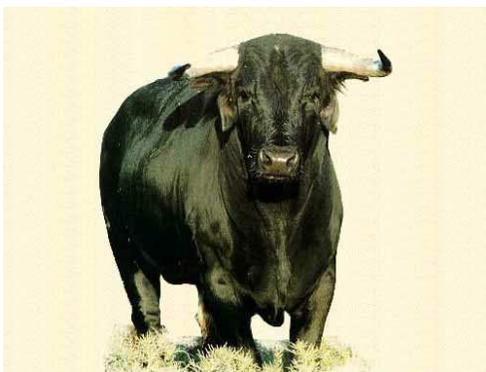


La colonisation par les BHRe: *le rationnel scientifique*

Estelle Jumas-Bilak
Université Montpellier 1
Département d'Hygiène Hospitalière





- Connaître l'agent infectieux
- Connaître nos forces et nos défenses

Pour mieux évaluer les risques et prendre les mesures adaptées.

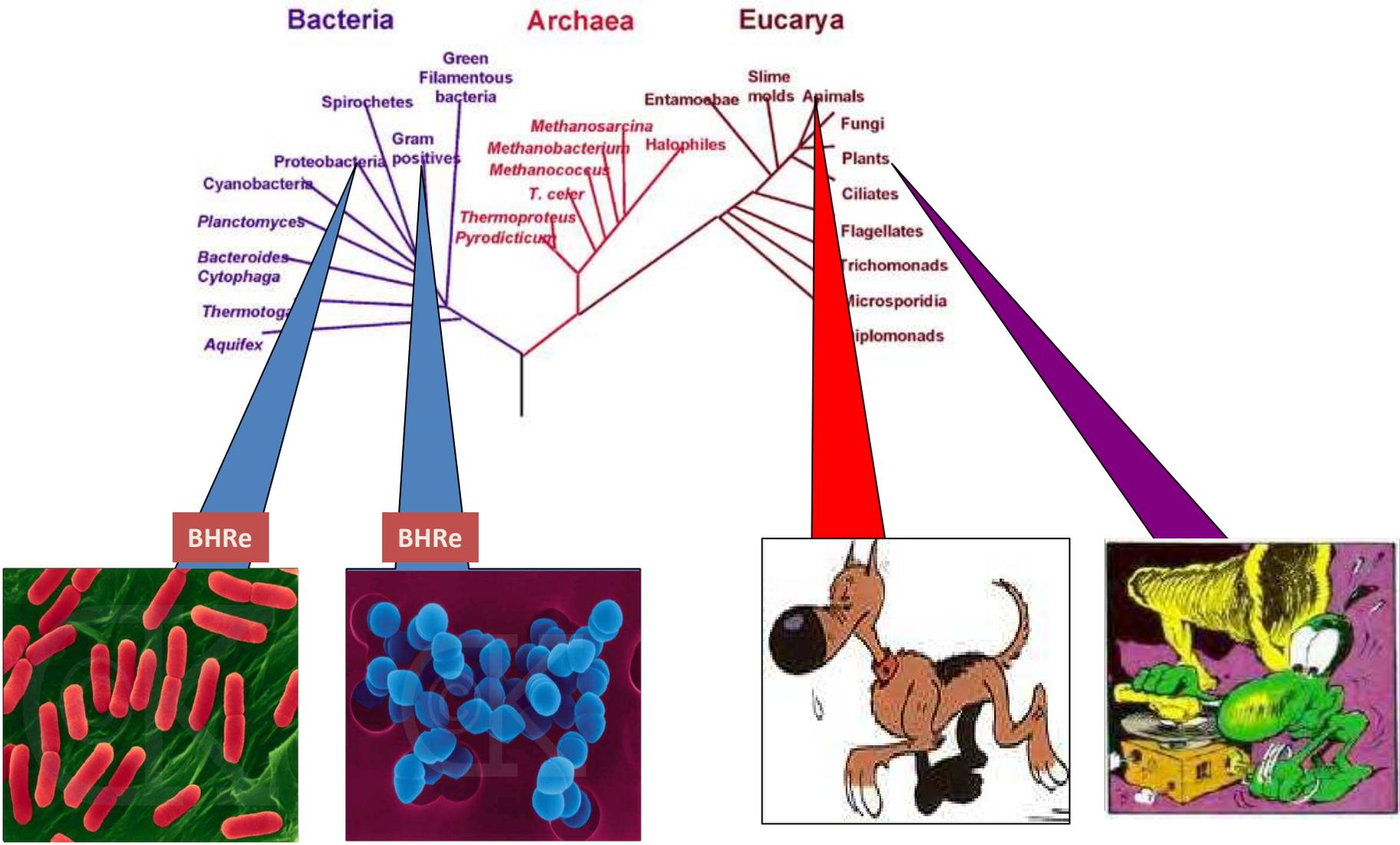


Connaître l'agent infectieux

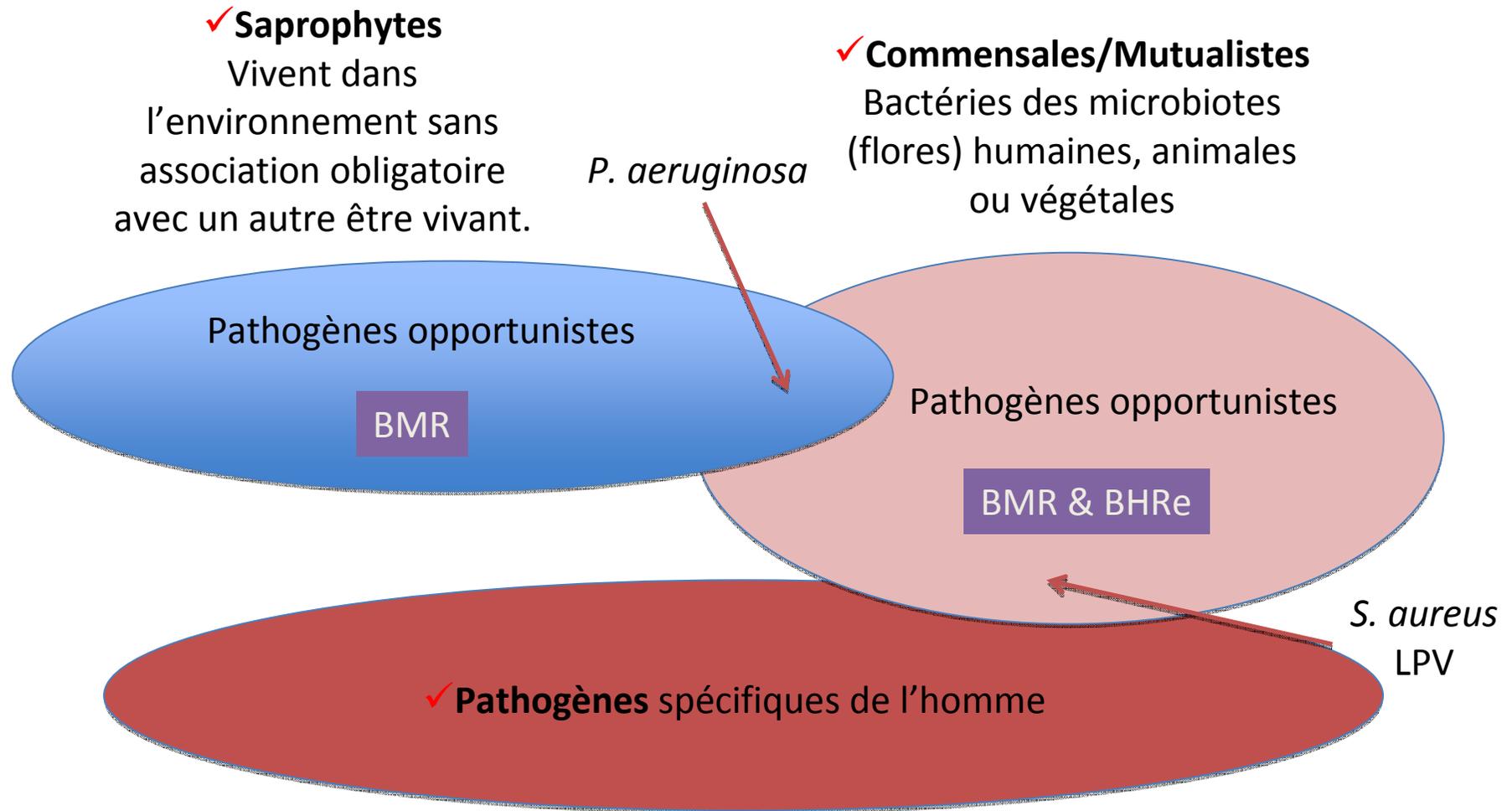
les particularités des BHR

1- Les agents infectieux dans la biodiversité

Phylogenetic Tree of Life



2- Comportement pathogène des bactéries



2- Comportement pathogène des bactéries (2)

Les opportunistes agents d'IAS profitent de la défaillance de l'hôte pour causer une infection.

Mais pas uniquement:

- Ils ont des capacités de colonisation: car ils sont adaptés au commensalisme.

- Certains sont plus agressifs que d'autres: ils possèdent divers répertoires de facteurs de virulence.

« Faut-il les décrire comme des commensaux violant la frontière, ou comme un pathogène furtif assurant sa survie prolongée ? »

Le message est donc complexe:

Les bactéries des IAS sont souvent difficiles à classer (continuum).

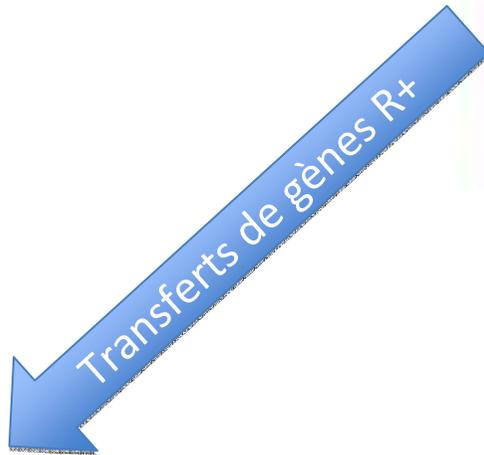
Et en plus... elles évoluent très rapidement !

Ex: E. coli
Diversité de comportements
& diversité génétique



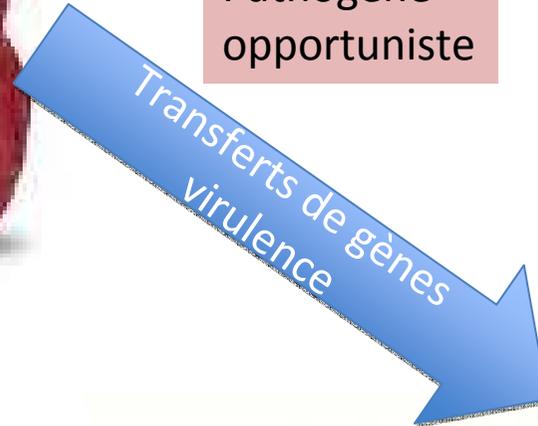
E. coli « sensible »

Pathogène
opportuniste

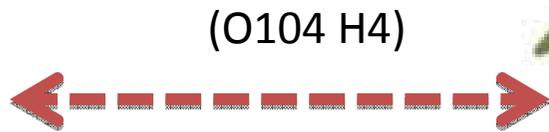


Pathogène
opportuniste

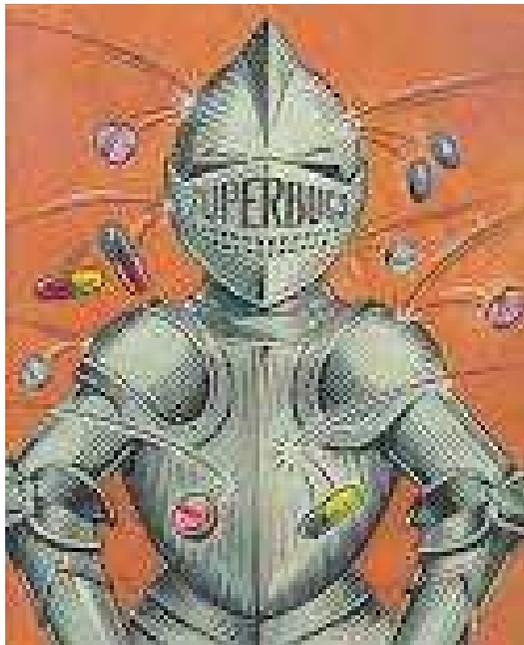
E. coli
BMR/BHRe



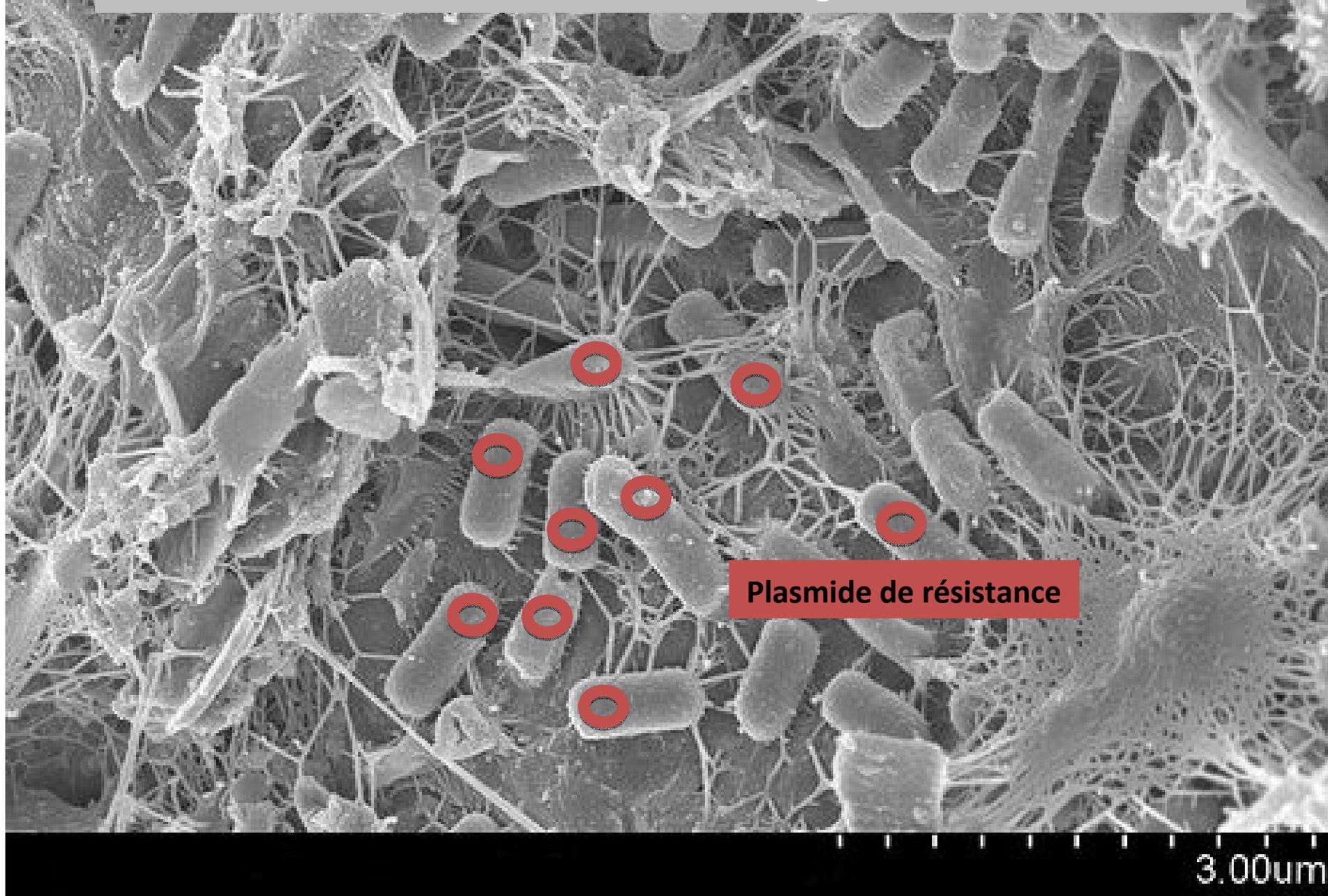
Pathogène
spécifique



Variants pathogènes d'*E. coli*



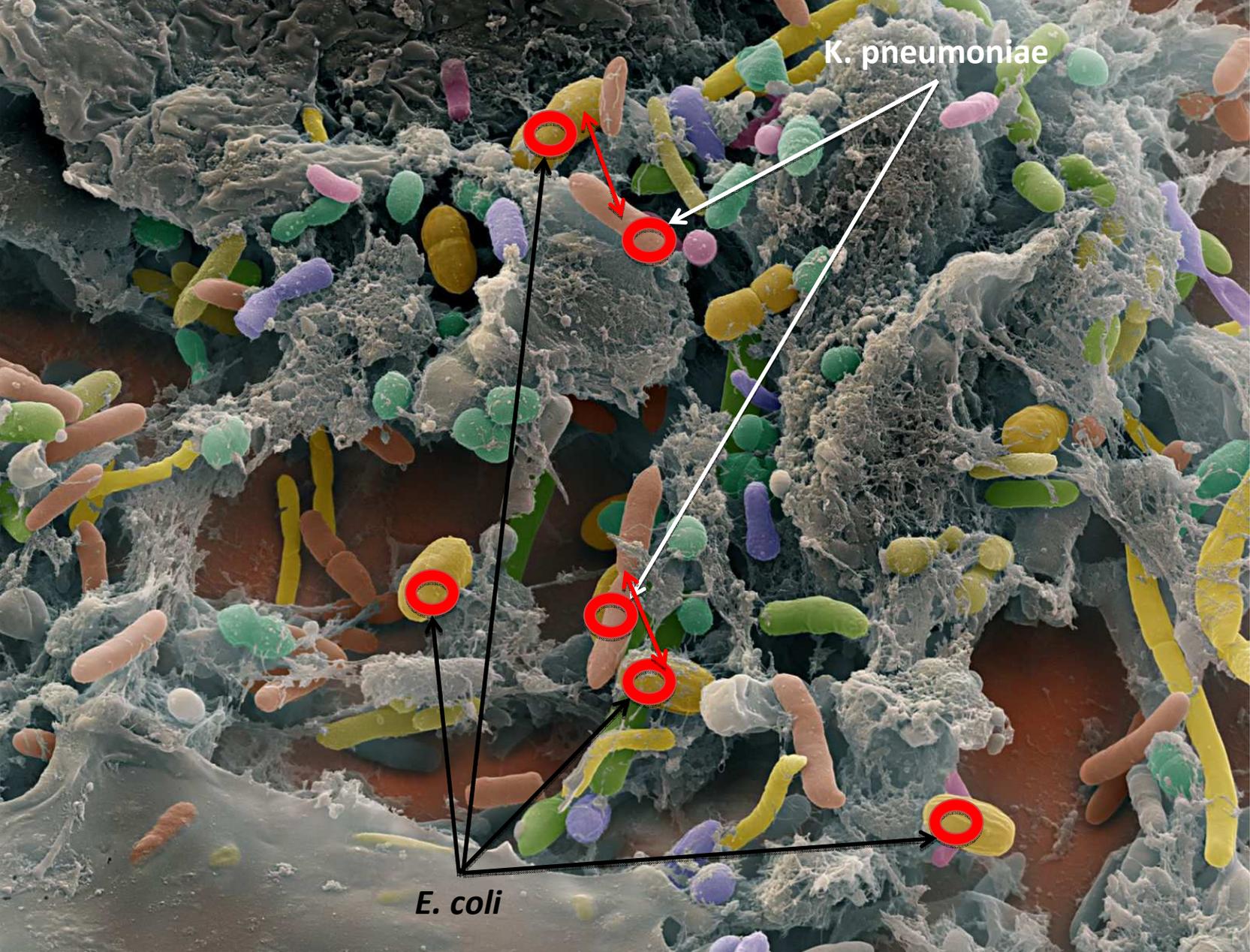
Représentation simplifiée de la diffusion d'un marqueur de résistance
au sein du microbiote digestif



Plasmide de résistance

3.00um

Exemple de la diffusion d'un marqueur de résistance
entre espèces différentes au sein du microbiote digestif



3- Le continuum BMR BHRe

- SAMR *Staphylococcus aureus* Résistant à la méticilline
- EBLSE Entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre étendu
- PARC *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime
- ABRI *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème
- HyperCASE Entérobactéries hyperproductrices de céphalosporinases
- GISA *Staphylococcus aureus* intermédiaires aux glycopeptides
- ERG *Enterococcus faecalis* résistants aux glycopeptides

Pas de frontière nette en termes de microbiologie

Frontière épidémiologique

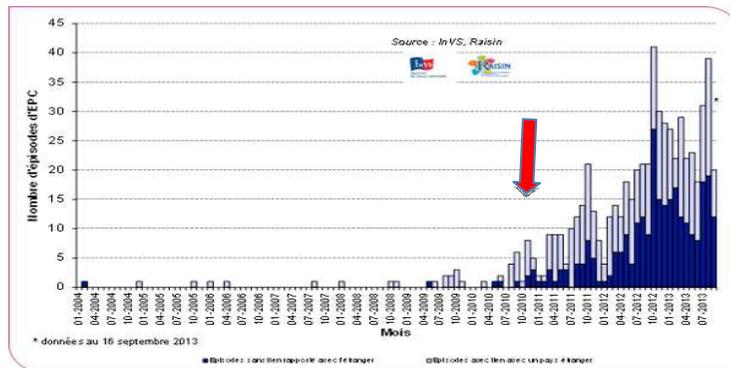
- **ERG *Enterococcus faecium* résistants aux glycopeptides**
- **EPC Entérobactéries productrices de carbapénémase**

3- Le continuum BMR BHRe (2)

Les BHRe :

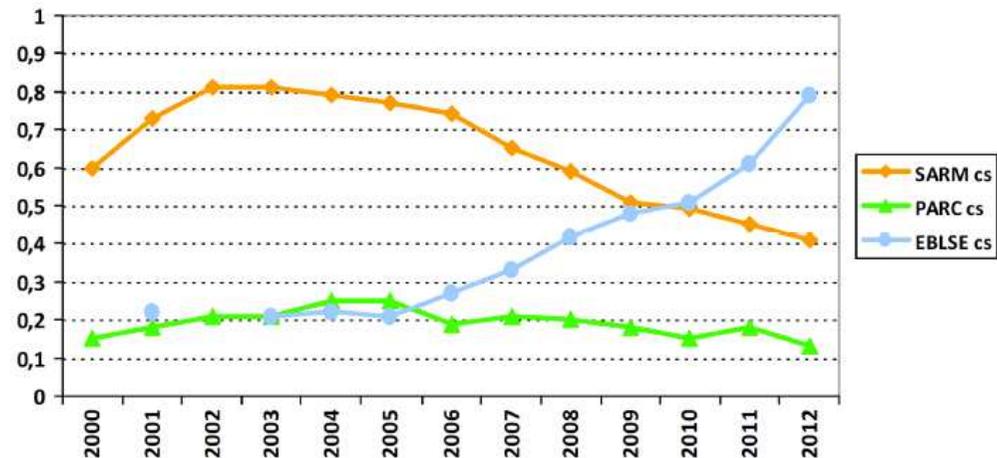
- Commensales du tube digestif (comme beaucoup de BMR)
- Résistantes à de nombreux antibiotiques (comme beaucoup de BMR)
- Mécanisme de R+ transférable entre bactéries (comme beaucoup de BMR)
- Emergentes sous un mode sporadique ou un mode épidémique limité

EPC en France, InVS 2013



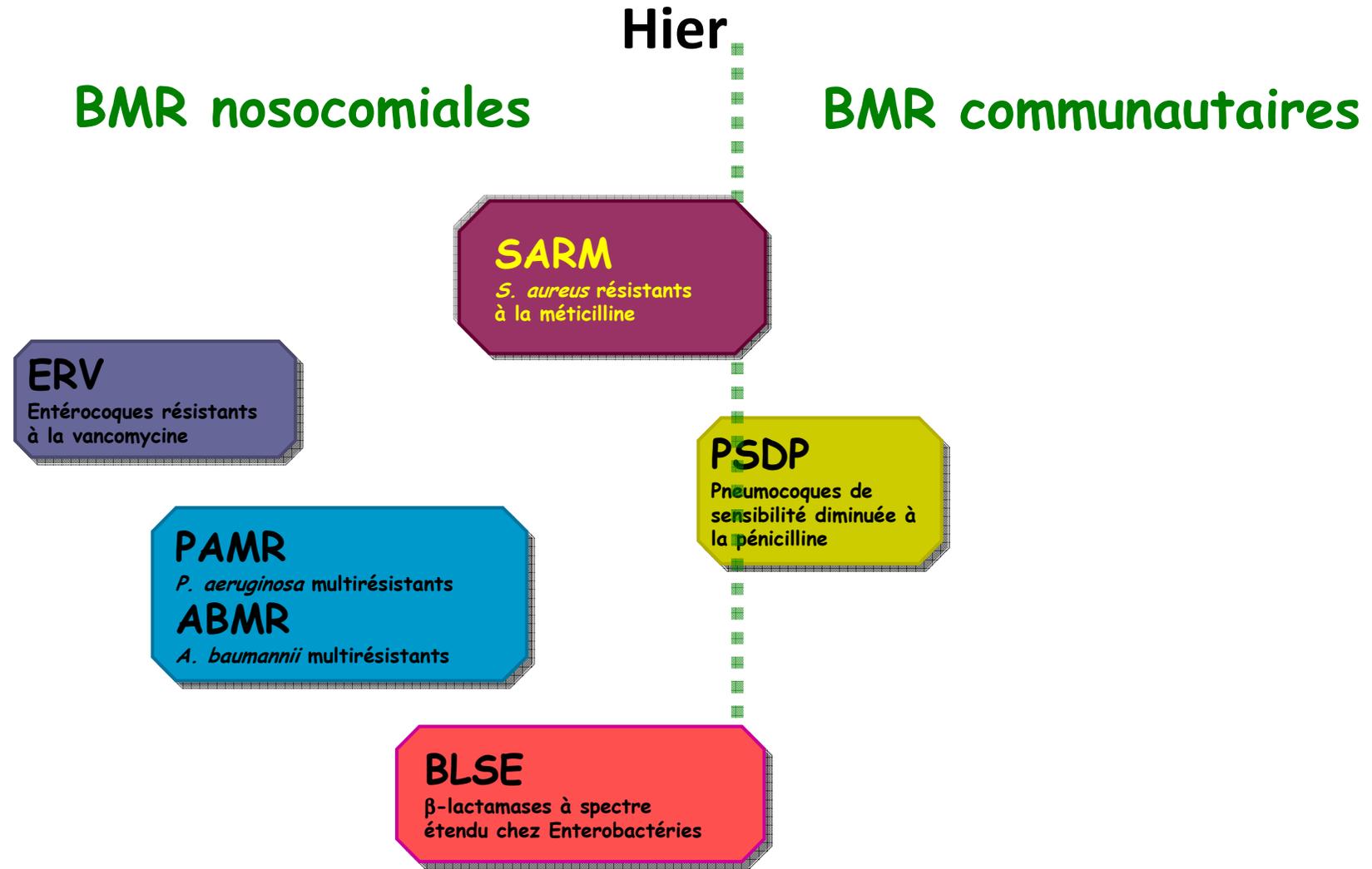
Les EPC sont « **encore** » des BHRe Oxa48 ?

Dynamique des EBLSE

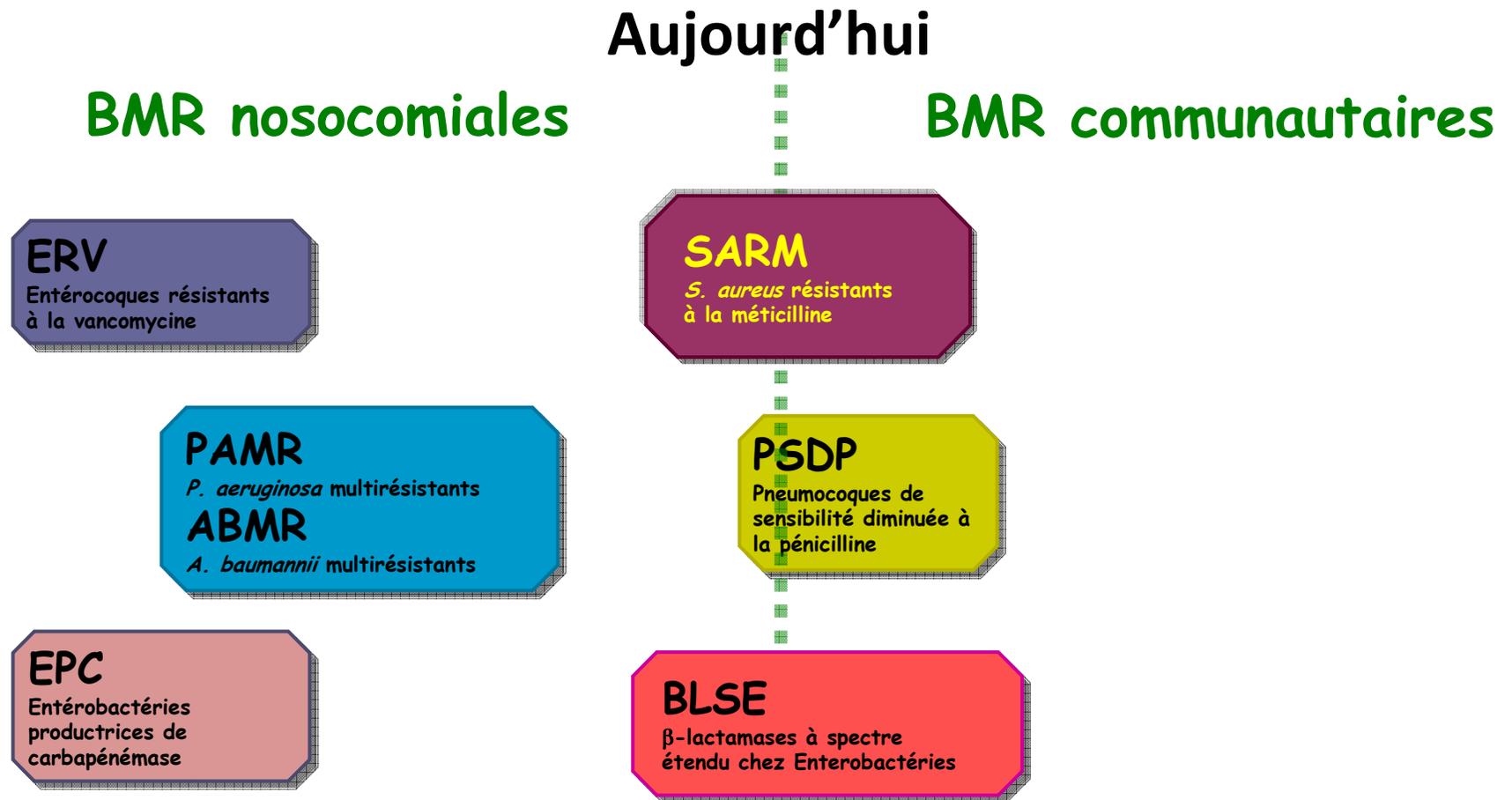


Les EBLSE ne sont « **plus** » des BHRe

3- Le continuum nosocomial communautaire

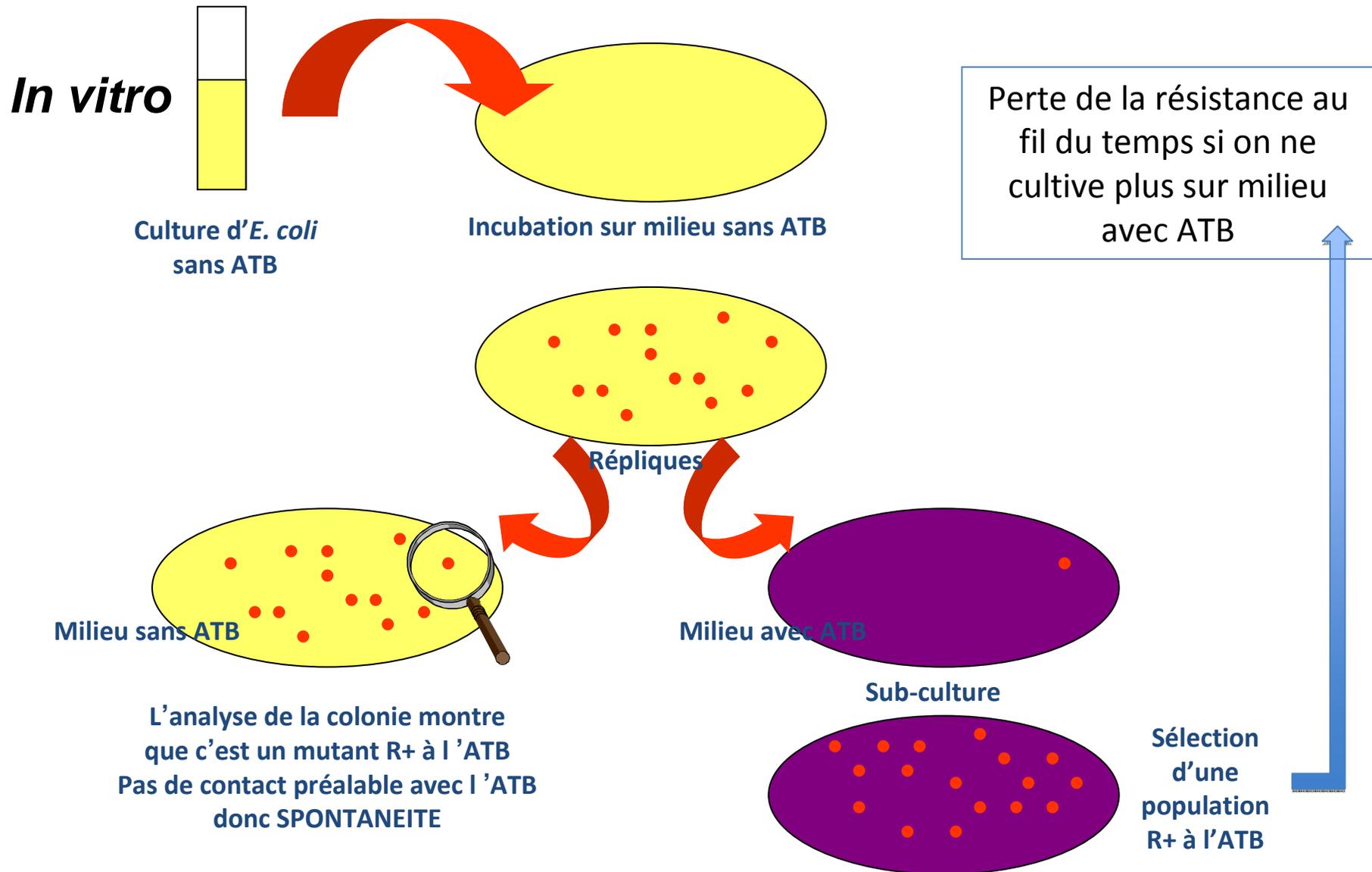


3- Le continuum nosocomial communautaire (2)



4- Comment les BHRé émergent-elles?

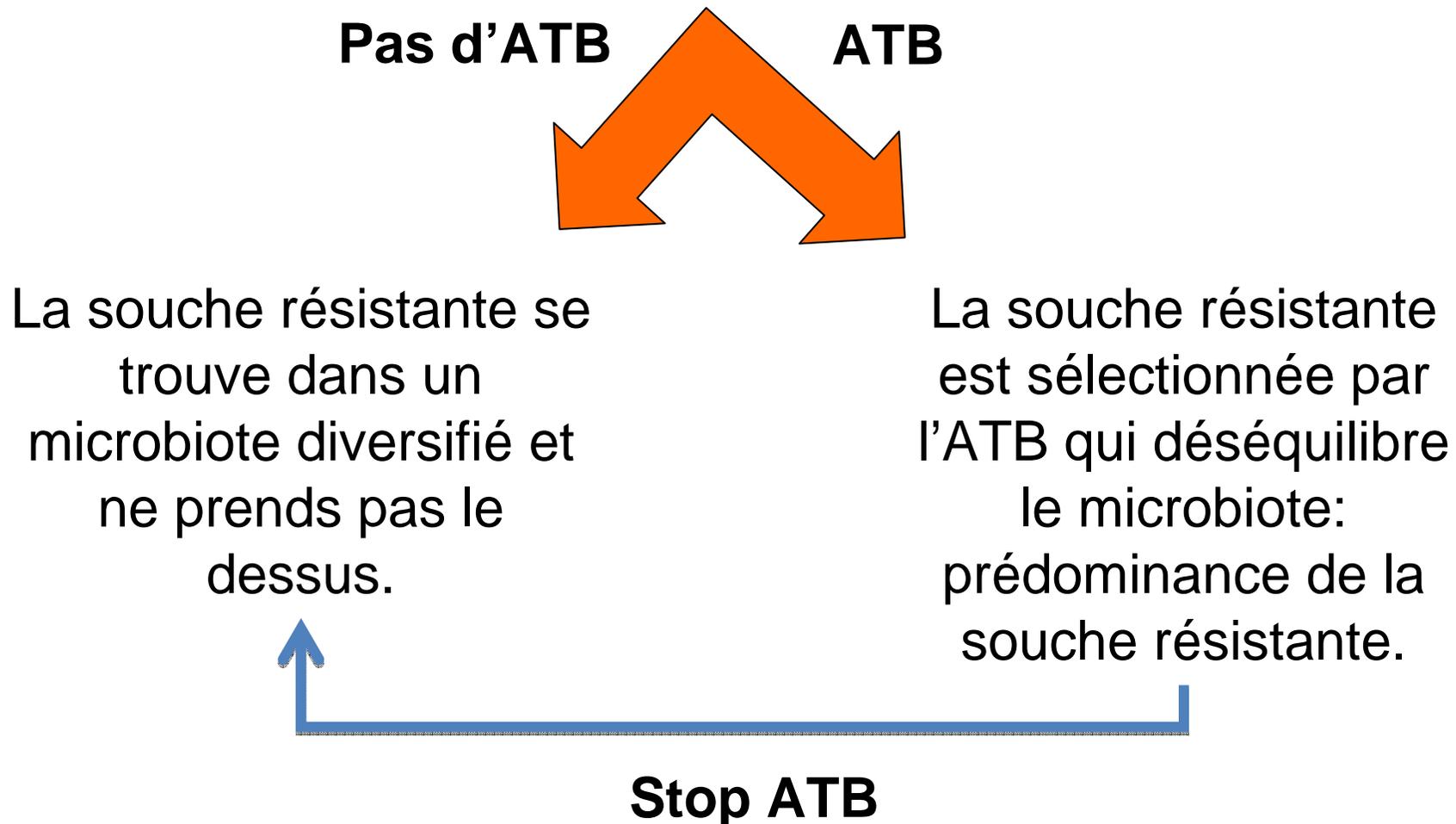
Comme les autres bactéries R+ : par pression de sélection et sélection naturelle.
Plus la pression ATB à un spectre large, plus la R+ touchera d'ATB.



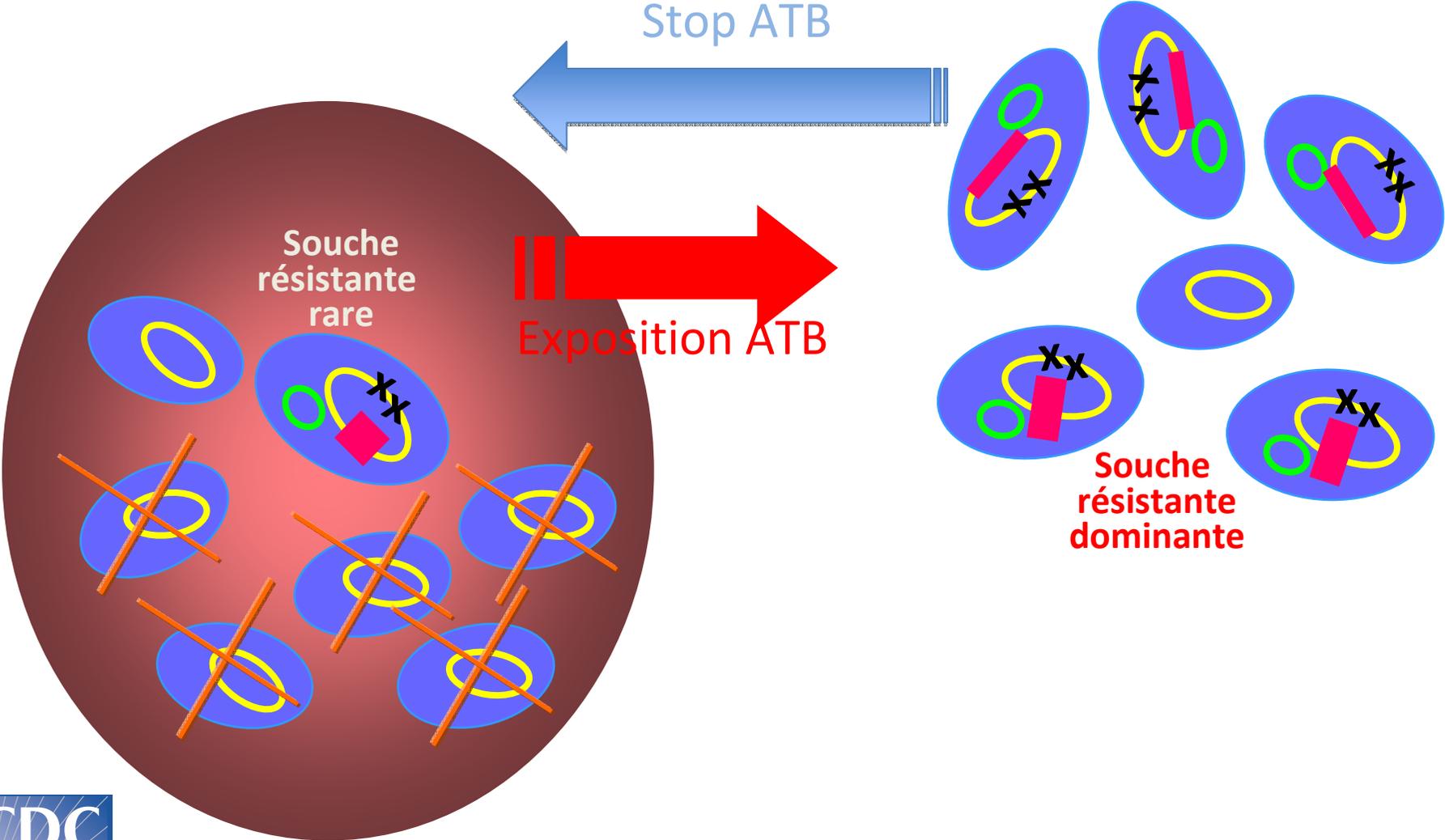
4- Comment les BHRe émergent-elles? (2)

In vivo

Apparition d'un mutant résistant spontané ou transmission d'une souche résistante

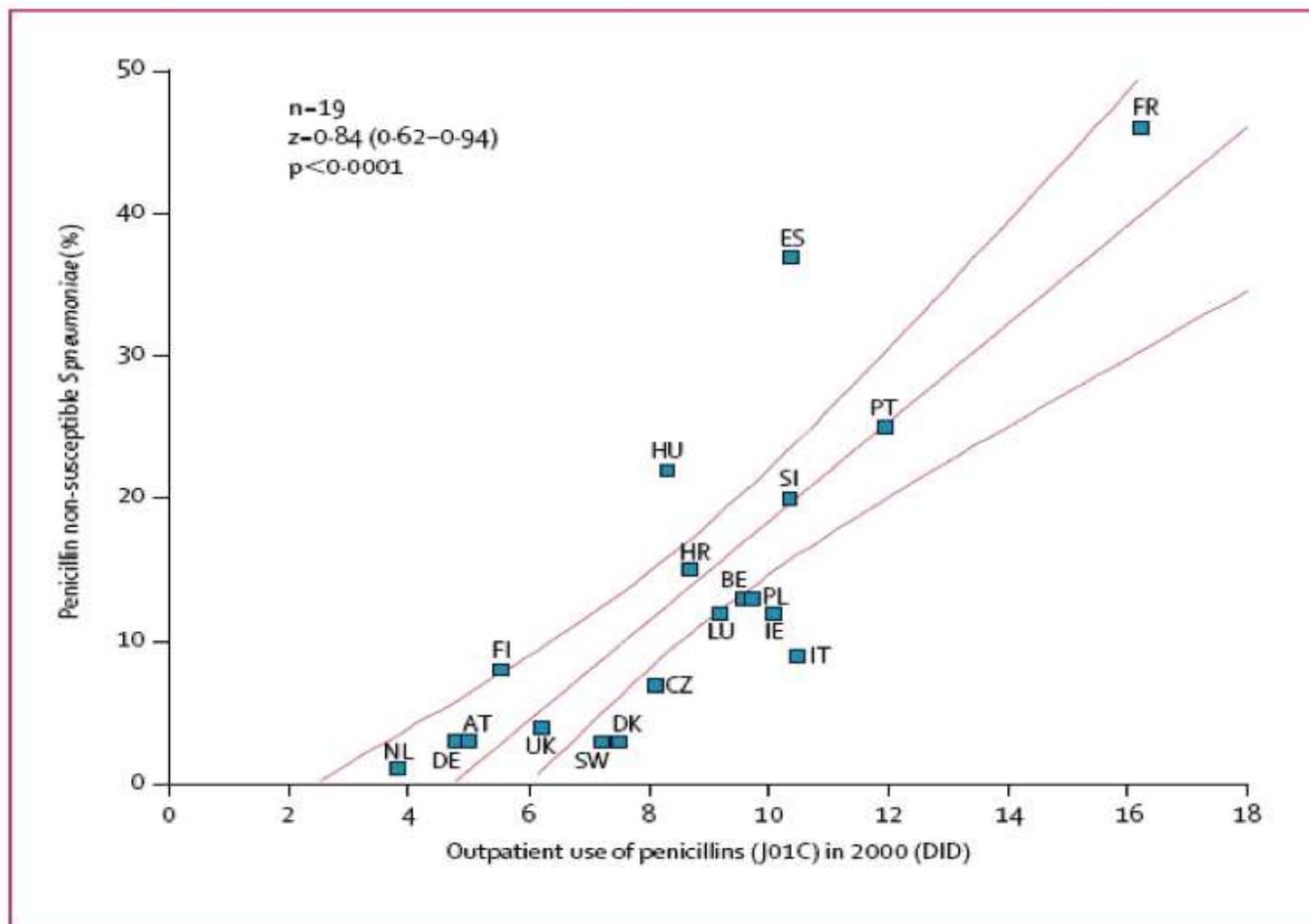


4- Comment les BHRe émergent-elles? (3)



4- Comment les BHRé émergent-elles? (4)

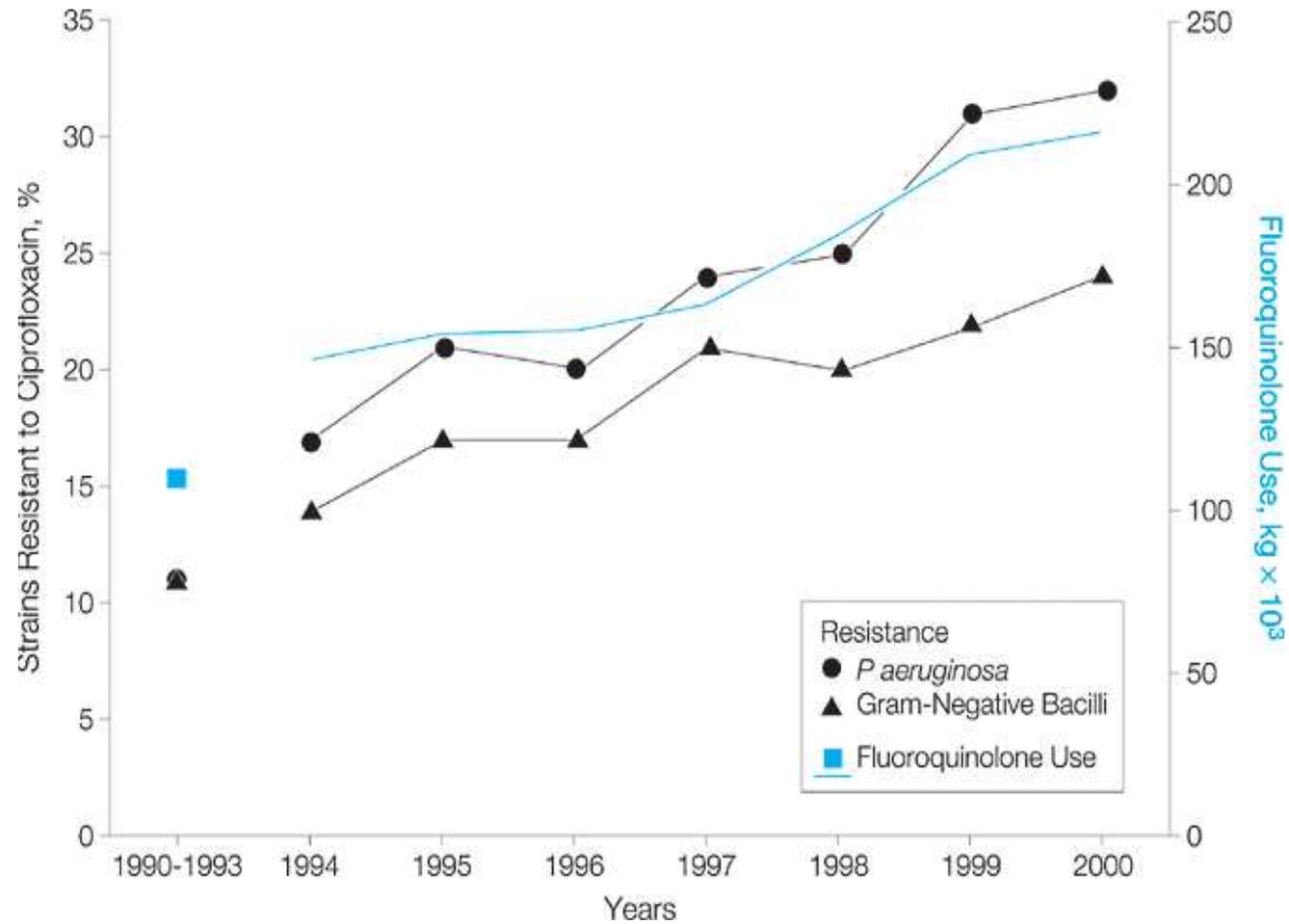
Plus un pays consomme d'antibiotiques plus les bactéries sont résistantes



Goossens (2005). *Lancet* 365:579-87

4- Comment les BHRé émergent-elles? (5)

Plus on consomme d'antibiotiques plus les bactéries sont résistantes



(Neuhauser MM et al. JAMA 2003;289:885-8)

5- Existe-t-il des réservoir environnementaux de BHRé ?

- La médecine « crée »-t-elle les BHRé?
- Non, elle les sélectionne et il existe d'autre pression de sélection



Pression de sélection

Environnement

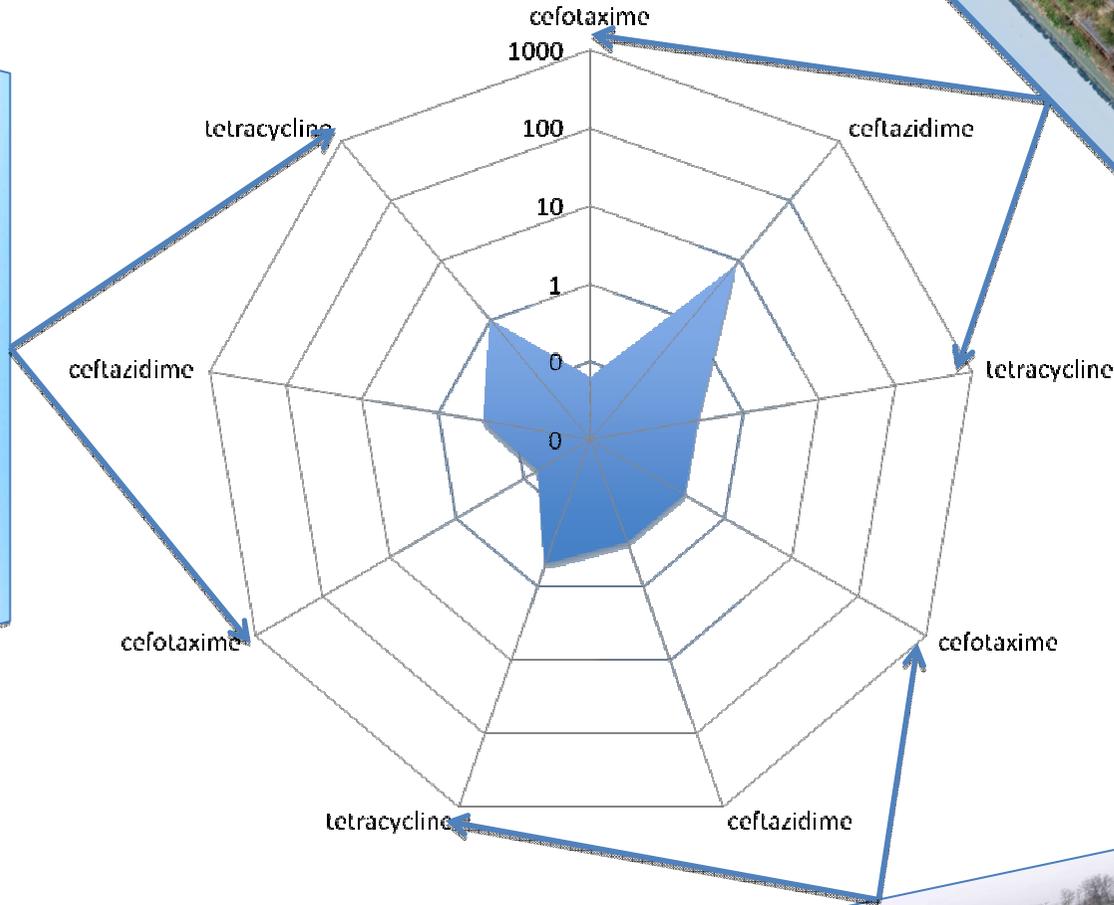
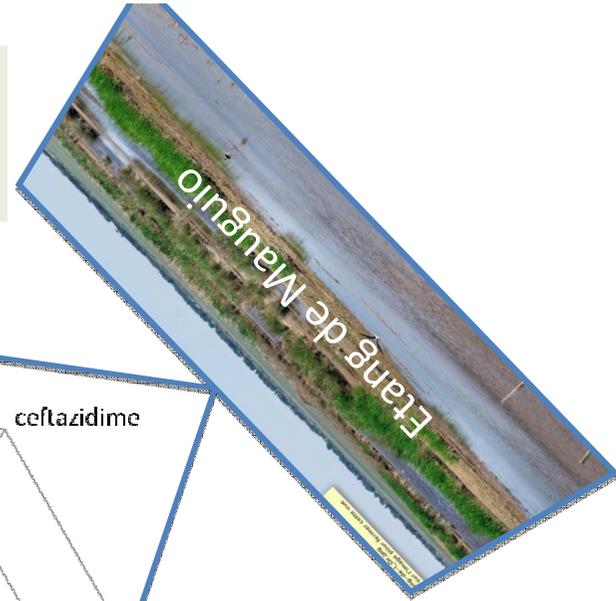


**Homme dans
son
environnement**

Résistome

**= L'ensemble des gènes de
résistance d'un écosystème**

Ex: R+ des communautés dans les eaux naturelles autour de Montpellier



■ c-MIC50
■ c-MIC90



Ex: EPC et goélands



Zone anthropisée



Goélands leucophées
→ EPC +: 19% des poussins



Espace naturel



Goélands railleurs
→ absence d'EPC

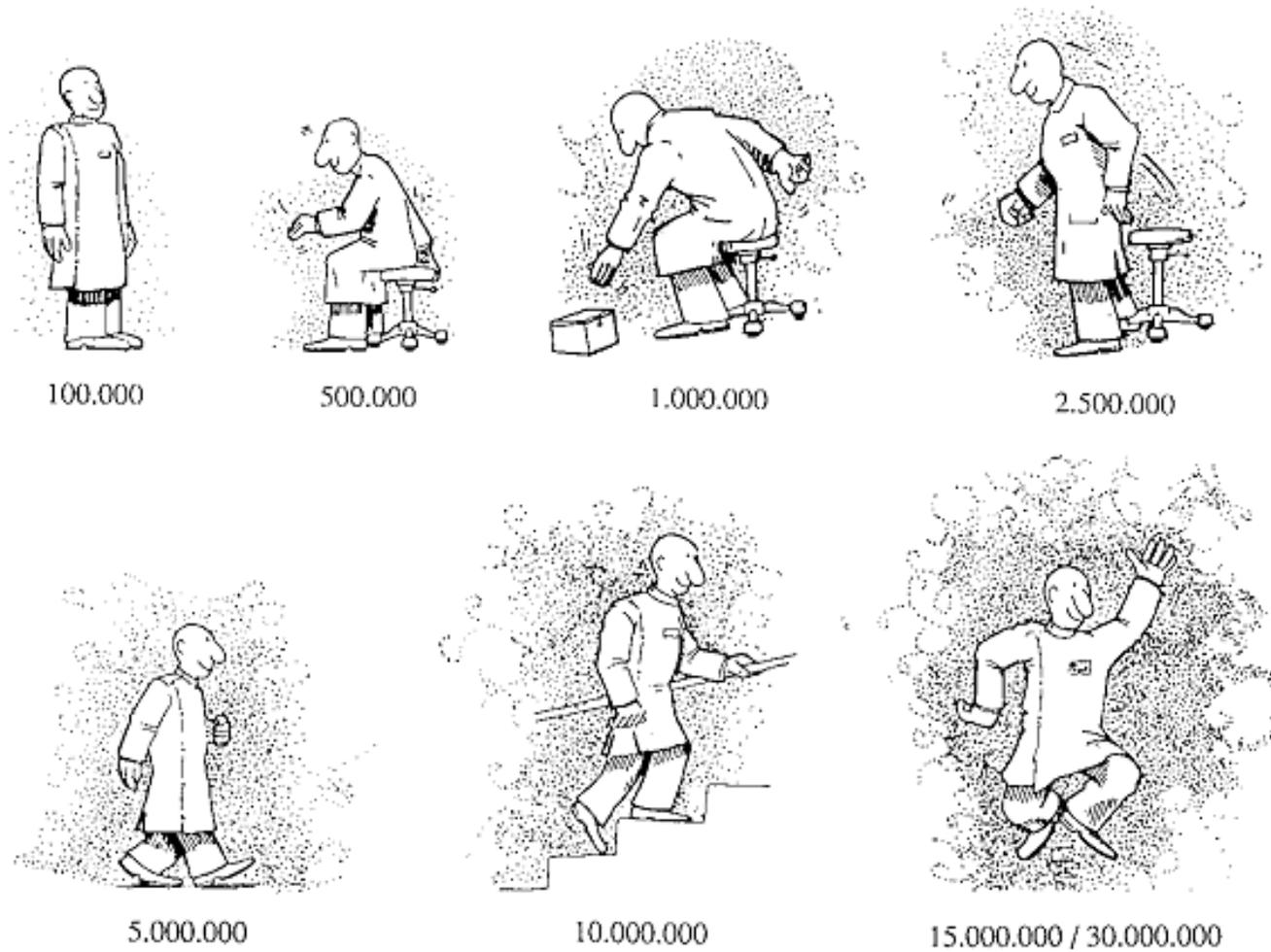
Première description d'EPC dans un réservoir aviaire en France



Connaître nos armes naturelles
pour lutter contre les BHRé

Les microbiotes

Vision « hygiéniste » du microbiote humain



1- Qu'est-ce qu'un microbiote ?

Ex flore commensale

Le microbiote correspond à une **communauté** microbienne complexe installée durablement et adaptée à un organisme vivant.

Le microbiote est adapté aux conditions écologiques dans les différents milieux de l'organisme hôte (pH, T°, hormones ...)

Ces conditions sont elles-mêmes modifiées par le microbiote (*construction dynamique de **niche***)

2- L'homme et ses micro-organismes endogènes

Qui sommes-nous?

Le corps humain est formé de :

10^{15} bactéries et 10^{13} cellules humaines

15 à 30 000 espèces différentes

Individu + son microbiote = niche écologique

Forte conscience de notre humanité

Faible conscience de notre part microbienne

Message complexe...



Les fourmis coupeuses de feuilles

- Remplissent de feuilles une 'chambre' spécialisée dans la fourmilière
- Développement de champignons de la famille des *Lepiotaceae* dans le stock de feuilles
- Le champignons sert de réserve nutritionnelle à la reine et protège contre les ravageurs microbiens.

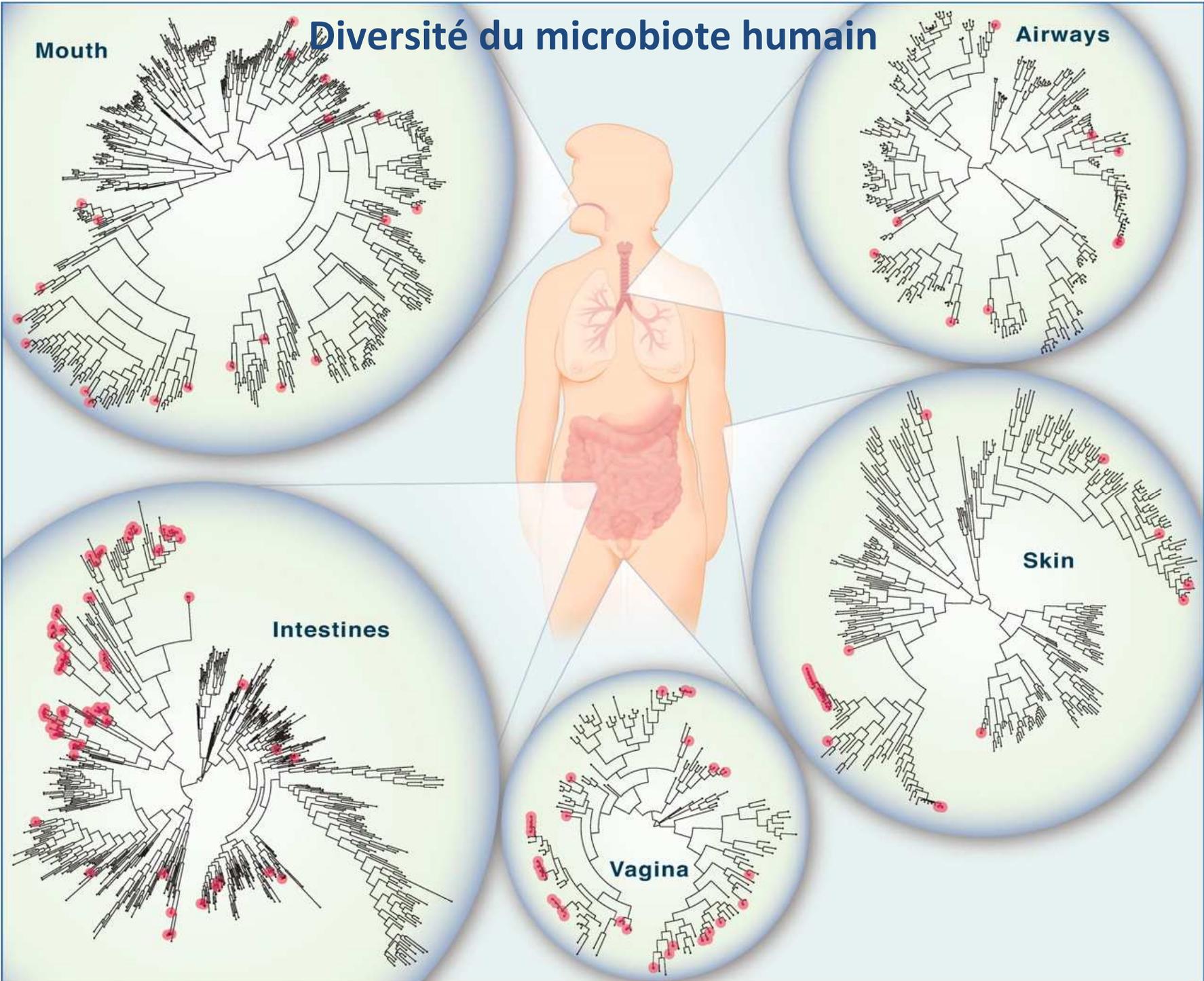


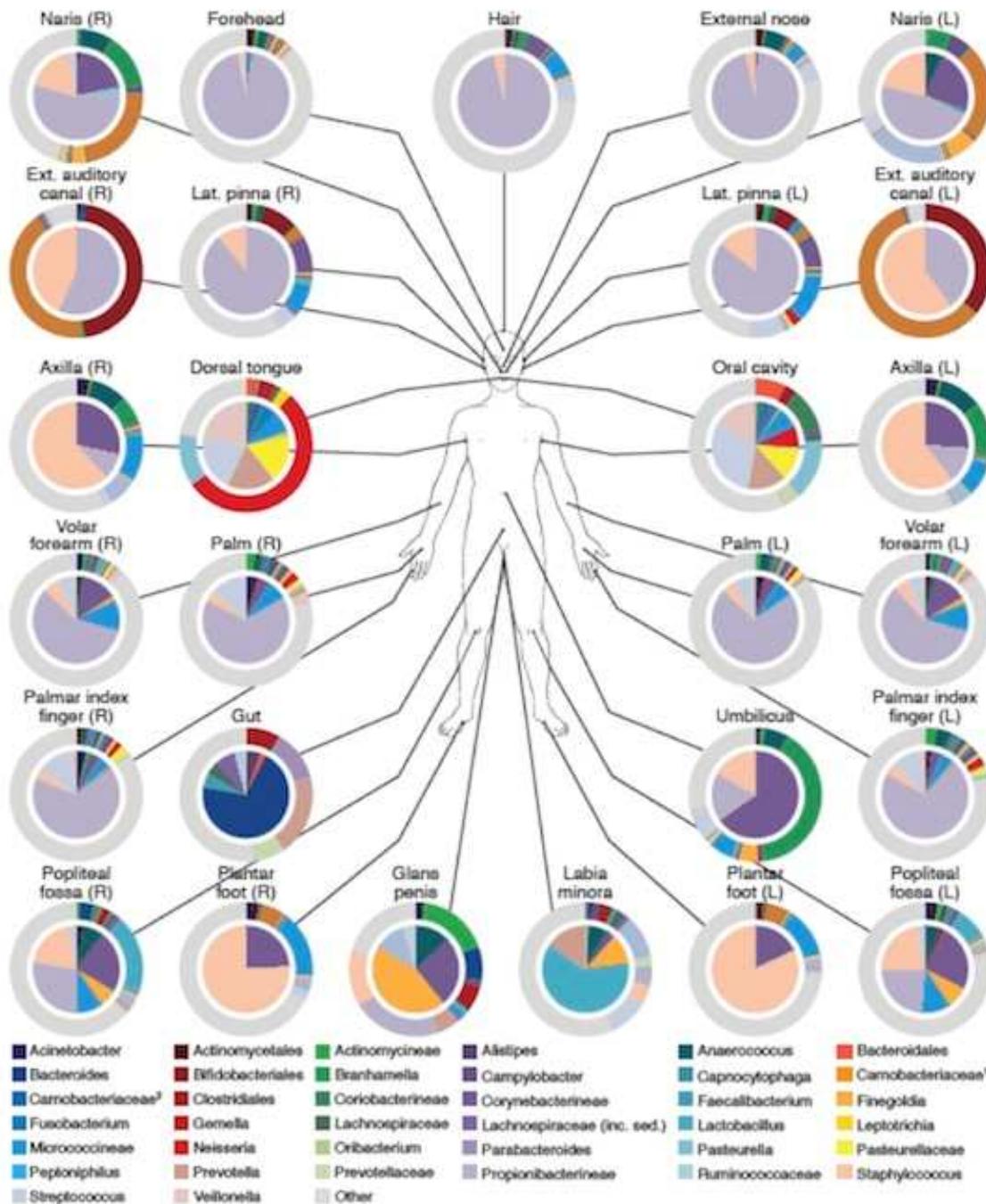
Résistance aux antibiotiques (ATB): *Exemple de la construction d'une niche inter-spécifique et culturelle*

- Usage des antibiotiques (culture) sélectionne des bactéries résistantes (génétique) dans la niche humaine.
- Pression de sélection culturelle = ne plus utiliser les ATB ou trouver d'autres ATB ou changer nos pratiques
- Course aux armements culturels contre génétiques

Les fréquences génétiques des bactéries résistantes et sensibles influencent l'évolution culturelle des traitements antibiotiques et vice et versa (message complexe et instable!).

Diversité du microbiote humain





Biogéographie du microbiote humain

Répartition
différentielle des
espèces bactériennes
selon les sites cutané-
muqueux

2- Les déséquilibres du microbiote

Les déséquilibres du microbiote provoquent souvent un état de maladie = *preuve que le microbiote fait « partie de nous »*.

= DYSBIOSE

Relations prouvées entre microbiote et maladies

- effets secondaires des antibiotiques
- infections opportunistes (colonisation par bactérie R+)

Relations probables (en cours d'étude) entre microbiome et maladies

- Maladies inflammatoires chroniques digestives (Crohn)
- Obésité
- Maladies neurologiques
- Allergies...

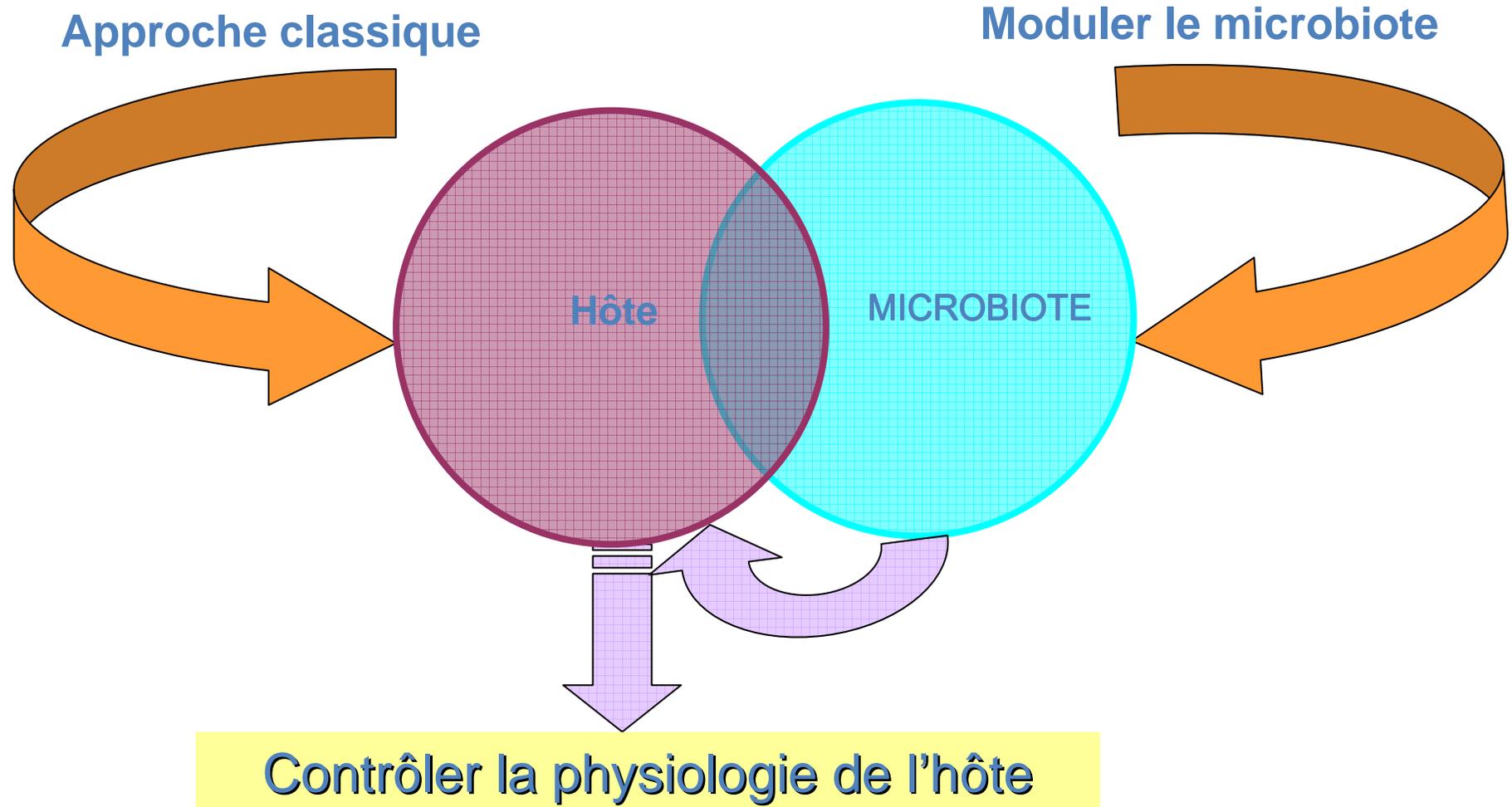
Des équilibres complexes...

= notion d'hétéro-organisme

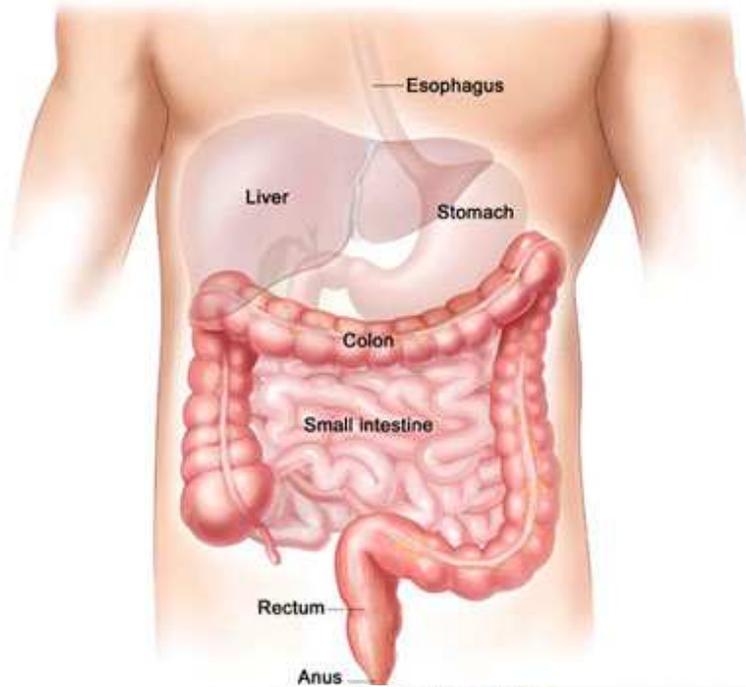
= notion d'organe(s) supplémentaire(s)

2- Les déséquilibres du microbiote (2)

Perspectives – nouvelle cible
thérapeutique/préventive



3- Le microbiote digestif



Abondance : 10^{14} bactéries

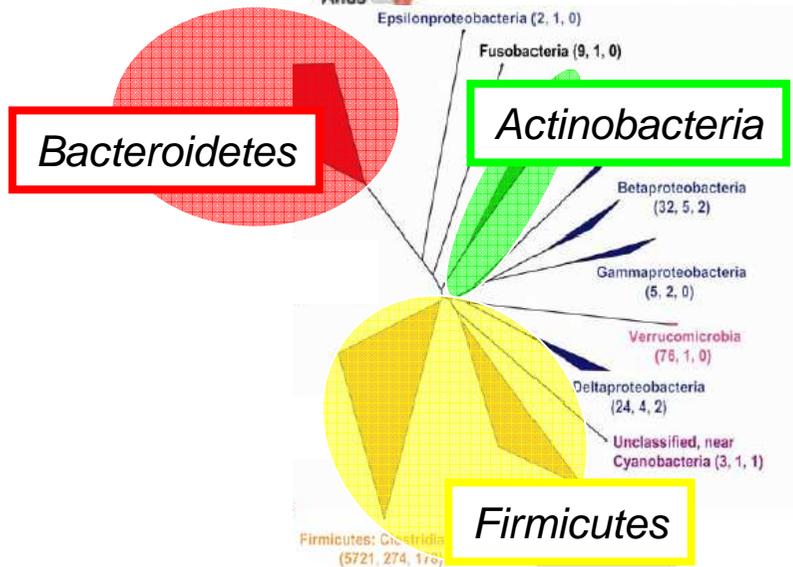
Diversité : ~ 1000 espèces

Trois phyla (divisions) majeurs

Métagénome (ADN bactériens): $\sim 10^8$ gènes

Fonctions **PHYSIOLOGIQUES** pour l'hôte

→ 'Organe' symbiotique



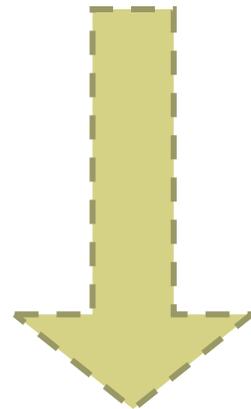
4- Maturation du microbiote digestif



Naissance : tube digestif stérile

Colonisation
espèces
bactériennes

Environnement &
Facteurs hôte

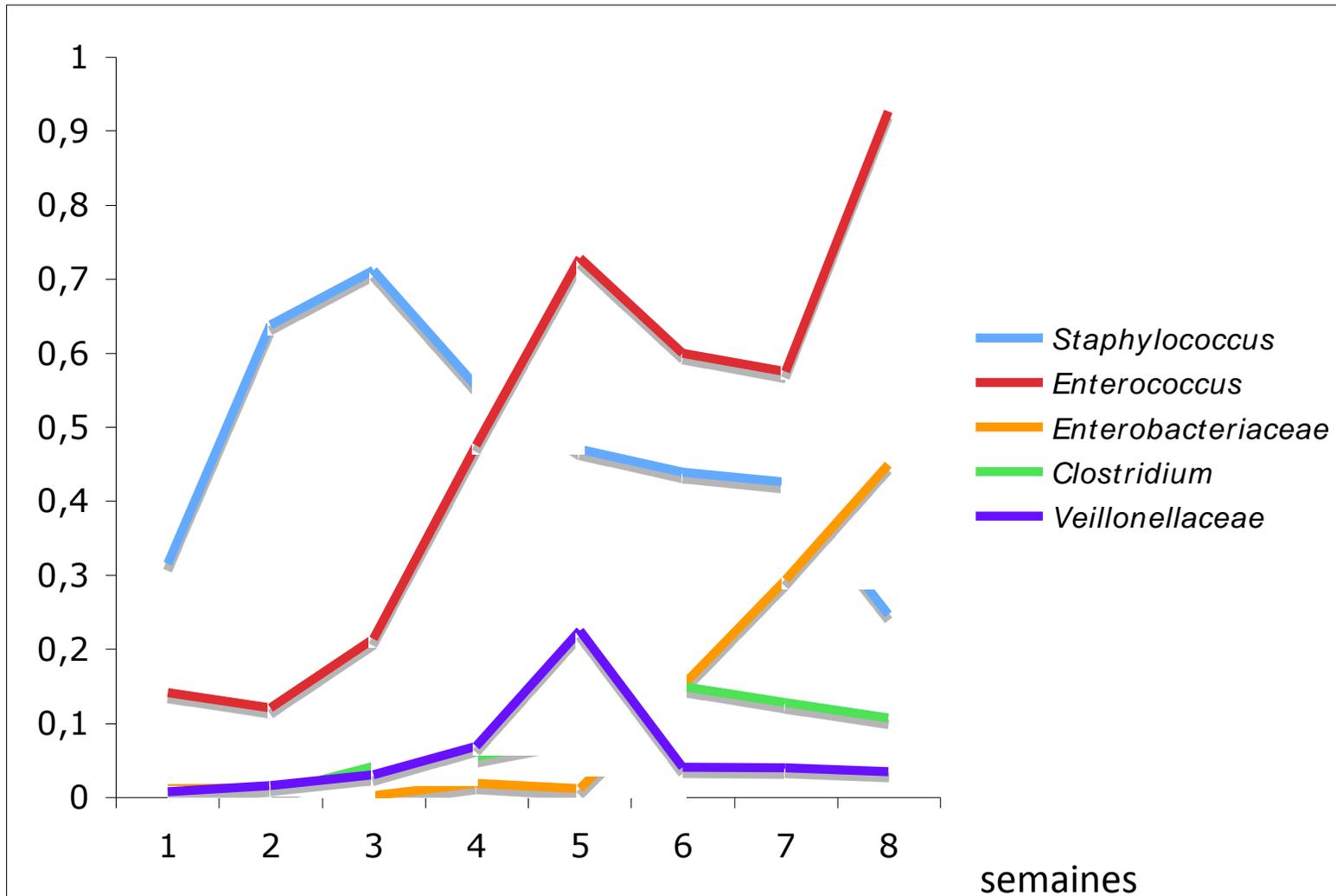


acquisition d'un microbiote «adulte» (2-6 ans)

Biodiversité

Stabilité

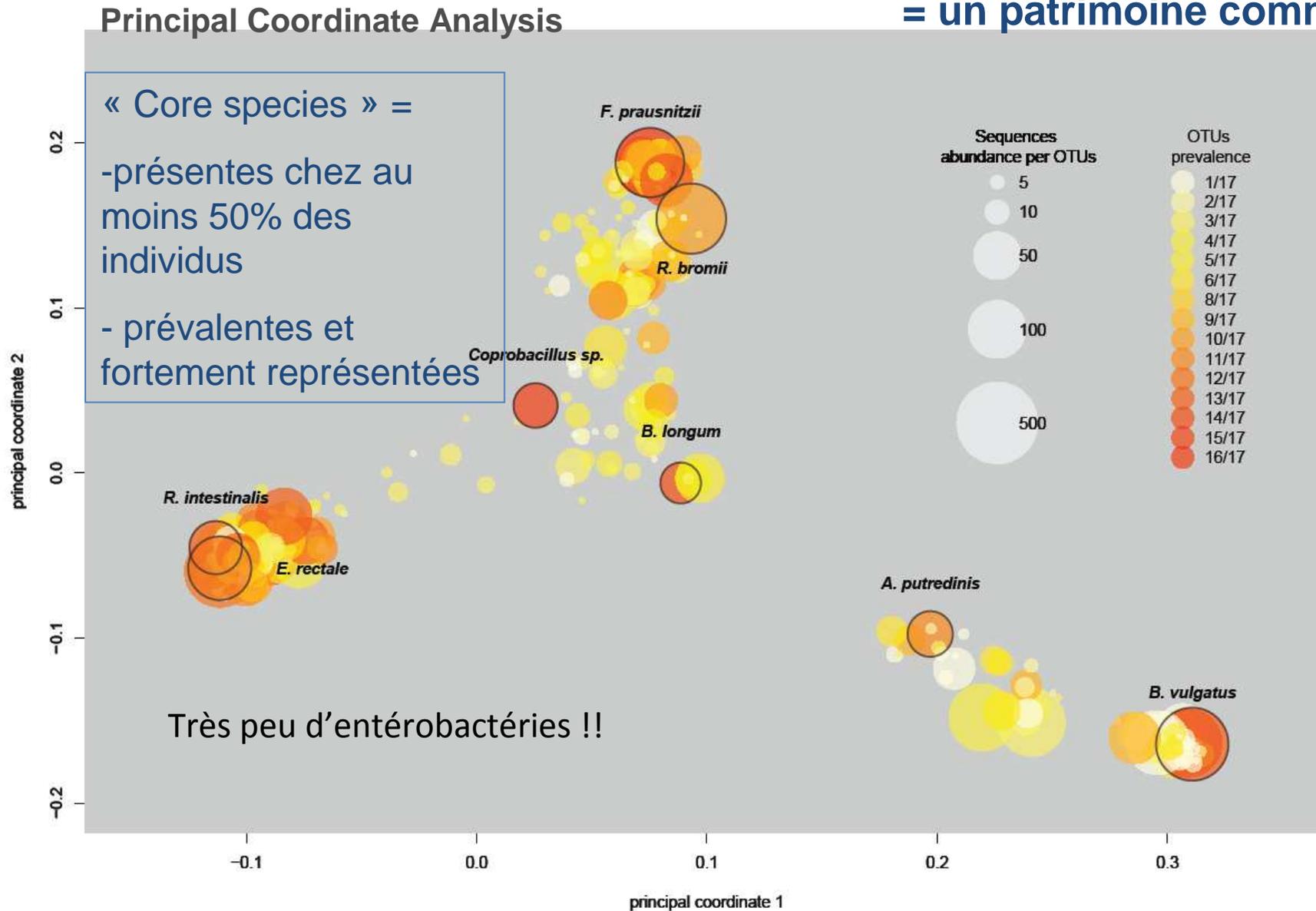
Ex: Evolution temporelle du microbiote digestif des nouveaux nés prématurés



Entérocoques et entérobactéries sont des marqueurs de maturation mais qui deviendront minoritaires chez l'adulte.

5- Les espèces principales du microbiote digestif

= un patrimoine commun



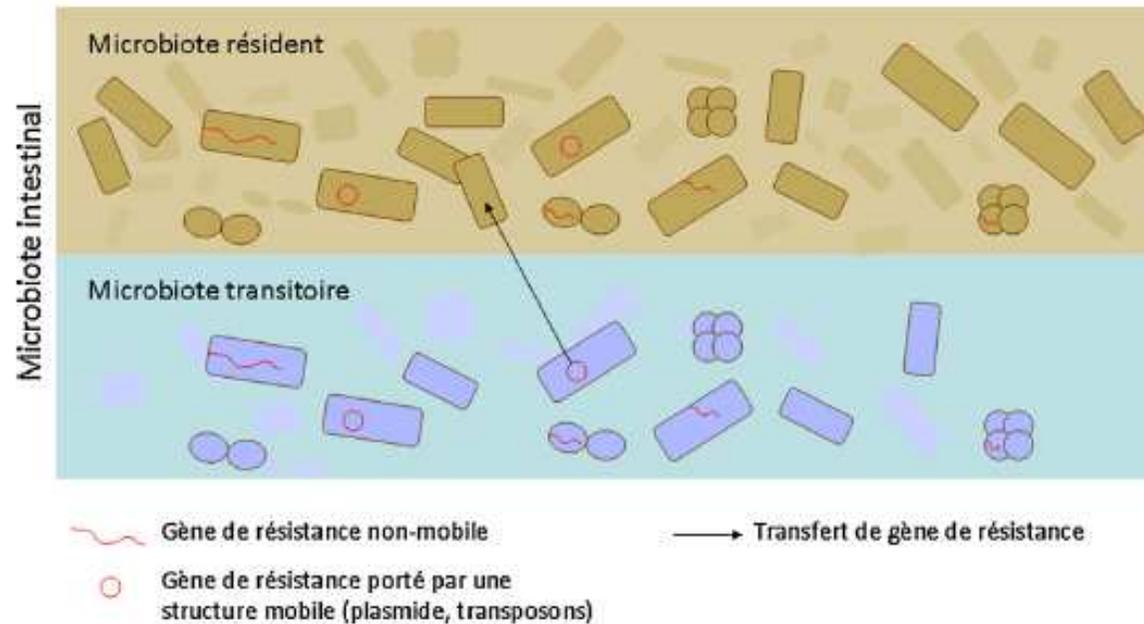


Figure 1 Représentation schématique du résistome intestinal : résistome résident composé des gènes de résistance portés par le microbiote résident, et résistome variable composé des gènes de résistance apportés par des bactéries exogènes.

Les échanges se font préférentiellement entre bactéries proches.

Le faible taux d'entérobactéries dans le tube digestif limiterait ces transferts à partir des EPC et EBLSE.

6- L'humanité en 3 entérotypes...

39 individus vivant en Europe, en Amérique et au Japon.
Puis 85 danois et 154 américains

3 groupes d'individus selon la dominante microbienne:

Bacteroides, Prevotella ou Ruminococcus`

Répartition entre les 3 groupes indépendante de l'âge, de l'état de santé (surpoids, maladies inflammatoires) et de l'origine géographique.

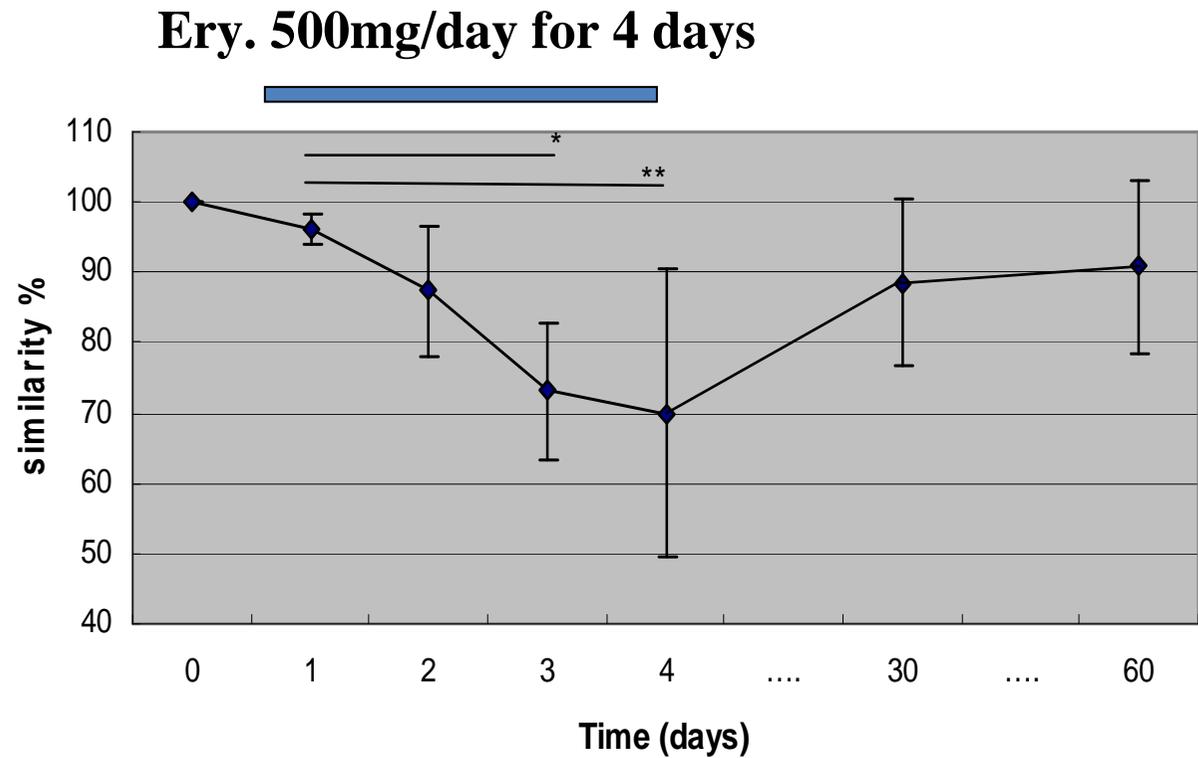
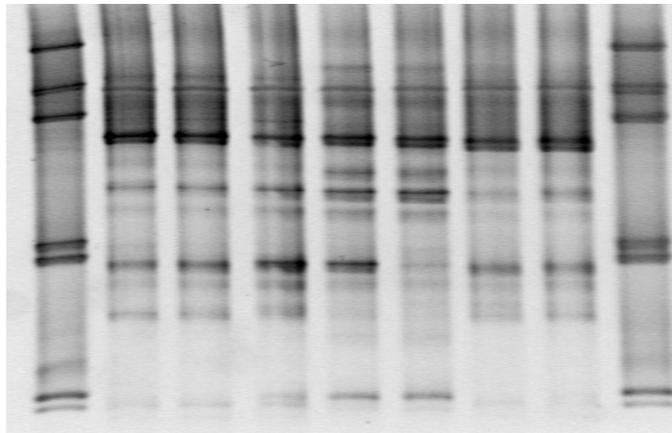
+ au sein de chaque groupe des marqueurs dépendant de l'âge, de l'état de santé, de l'origine géographique...

= grande stabilité pour une fonction conservée

= variations physiopathologiques

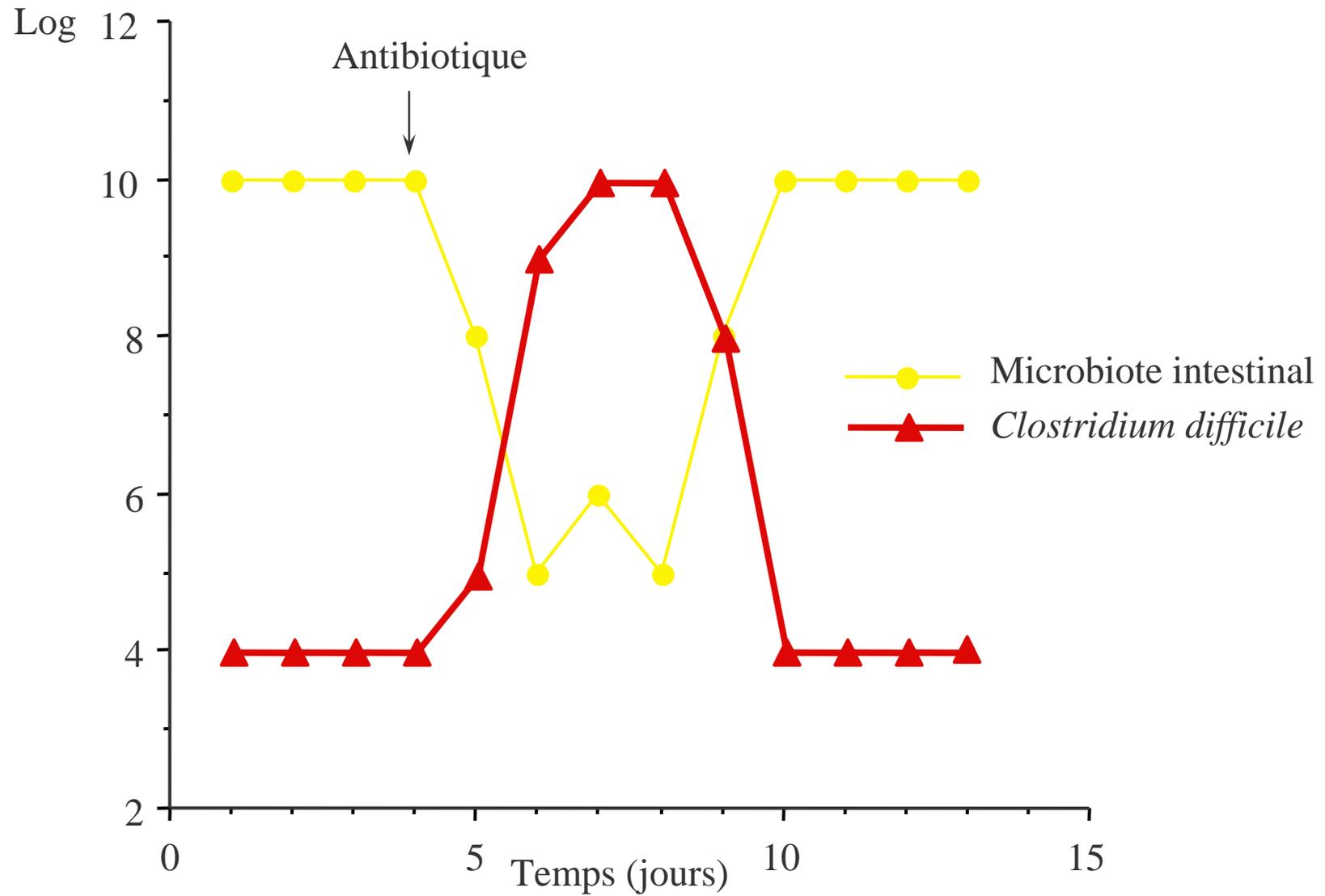
7- Le microbiote digestif est résilient

Capacité de retour à un état initial après déséquilibre.



Effet de l'erythromycine sur diversité d'especes dominantes
(De la Cochetiere et al. JCM 2005)

7- Le microbiote digestif est résilient (2)



8- Conservation de fonction des microbiotes

ARTICLE

doi:10.1038/nature11234

Structure, function and diversity of the healthy human microbiome

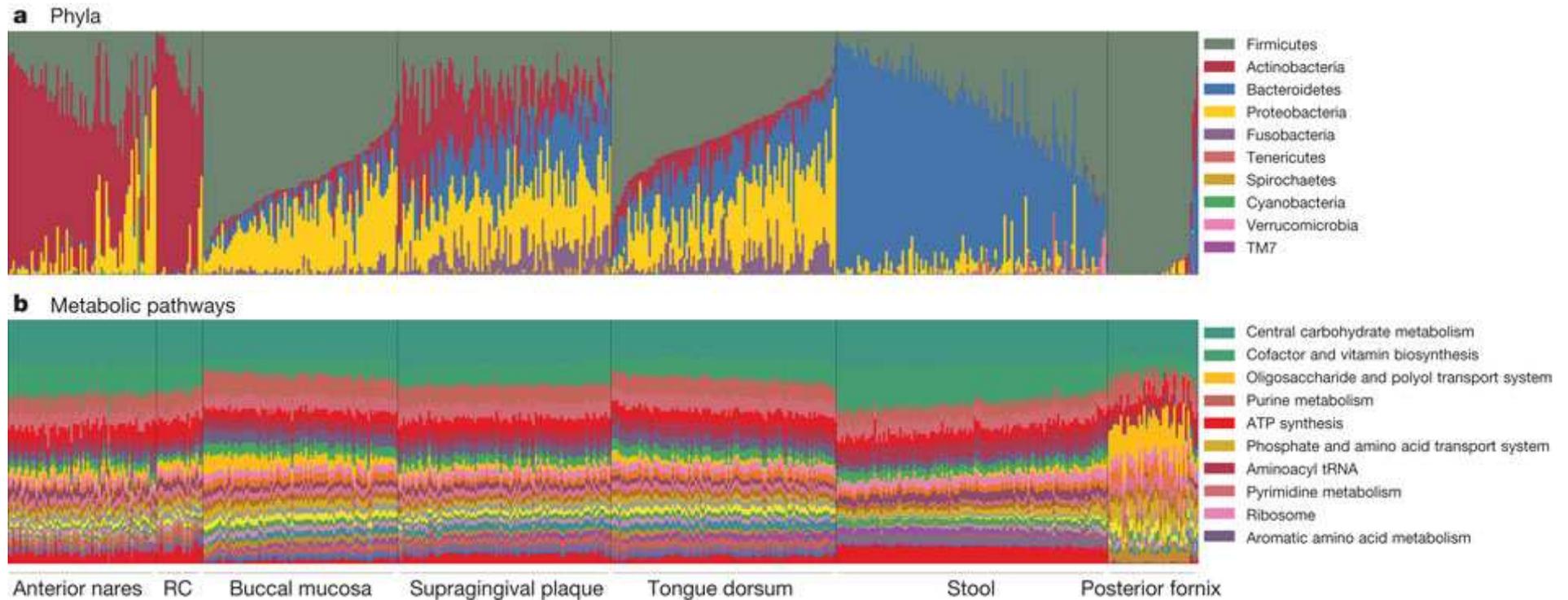
The Human Microbiome Project Consortium*

4788 échantillons de 242 adultes sans pathologie (« sain »).

Pour chaque sujet : 9 échantillons bouche et oropharynx, 4 échantillons cutanés, 3 échantillons vaginaux, 1 échantillon de selle.

La variation interindividuelle: 2 prélèvements à plusieurs jours d'intervalle.

8- Conservation de fonction des microbiotes (2)



Carriage of microbial taxa varies while metabolic pathways remain stable within a healthy population.

A scanning electron micrograph (SEM) showing a complex, porous biofilm structure. The biofilm is composed of various bacterial species, represented by different colors: orange, yellow, green, purple, and pink. The bacteria are embedded within a network of extracellular polymeric substances (EPS), which appears as a grey, fibrous matrix. The overall structure is highly textured and interconnected, with many small voids and channels. The background is a dark, textured surface, likely the substrate of the biofilm.

**Les BHRe face aux microbiotes
(EPC)**

1- Remplacement de communauté et sélection de bactéries R+

Comparaison des communautés d'une patiente après noyade et de la rivière

Laurens et al. Soumis pour publication, EID



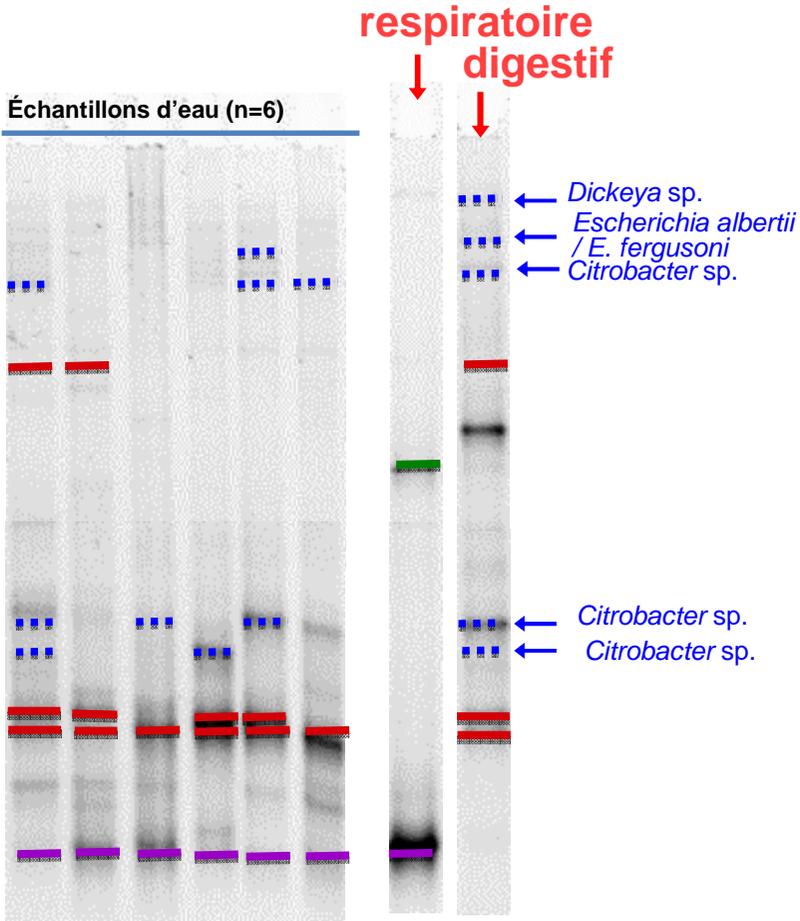
Pseudomonas groupe *fluorescens*



Enterobacter asburiae EPC



Aeromonas veronii



→ Implantation de la communauté environnementale aquatique dans le microbiote de la patiente

→ Implantation digestive d'une EPC environnementale
→ septicémie

2- Les EPC sont rares dans la communauté

- 314 échantillons de selles d'employés de cuisines and 291 de patients entrant dans les hôpitaux en Suisse (2012).

Pas de gène de carbapénémases détecté.

Nüesch-Inderbilen et al. Antimicrobial Resistance and Infection Control 2013

- 250 patients admis pour la première fois en service de maladie infectieuse en F
Pas de gène de carbapénémases détecté.

R. Lepeule, 2012 JNl

-273 patients norvégiens avec des signes de gastro-entérite

- 16% porteurs de EBLSE

- 0% d'EPC

Ces résultats confirment que les EPC sont des émergentes encore rares et suggèrent :

-Il est encore temps de contenir l'émergence

-Bonne résistance du microbiote équilibré (population générale)

3- Les EPC ne sont pas rares partout

Ruppé et al. : Eurosurveillance, April 2014

574 personnes ayant voyagé en Amérique, en Afrique, au Moyen-Orient et dans le Sud-Est de l'Asie.

EPC identifiées uniquement chez les voyageurs qui revenaient d'Inde (3/57).

2 n'ont pas été malades et 1 a eu quelques troubles digestifs pendant le voyage.

Aucun n'a eu recours au système de soins sur place ni pris d'antibiotiques.
Réservoir communautaire d'EPC, au moins en Inde.

La durée du portage était de moins d'un mois ou autour d'un mois.

Ces résultats montrent la transmission possible des EPC au microbiote sain :

- Contenir l'émergence
- Résilience du microbiote équilibré (population générale)
- Evoque un effet inoculum (PS et PCC +++)
- Densité de population (PS et PCC)

Les grandes concentrations humaines sont des causes de contagion et d'épidémies

Calcutta : 27500 hab / km²

Manille : 43000 hab / km²

Montpellier : 3 965 hab / km²



CHRU de Montpellier

2776 patients

330 000 m² (0,33 km²)

= 8328 patients/km²

+ 10000 employés

= 38 000 humains/km²



4- Transmission des BHRe aux soignants ?

Pas d'étude sur les EPC: qu'en est-il des EBLSE?

Etude de March et al., Clin Microbiol Infect. 2010

Service de long séjour:

- 64% patients porteurs EBLSE
- 14% des soignants porteurs EBLSE

Etude de Meyer et al. en 2012

Congrès d'hygiène hospitalière: 231 participants

- 3.5% porteurs EBLSE (facteurs de risque = animaux domestiques, voyage)
- comparable au 3.0 % de volontaires sains porteurs d'ESBL en Suède

SYNTHÈSE

- Peu de données sur les BHRe (EPC) car émergentes et rares.
- Les EBLSE montrent que le risque de colonisation des soignants n'est pas supérieur à celui de la population générale sauf si très fort taux de colonisation des patients.
- On retrouve chez les soignants des facteurs de risques occupationnels.
- Le microbiote normal protège de la colonisation à longs termes grâce à sa résilience.
- Tout faire pour garder les BHRe émergentes en appliquant les mesures
- Les ERV = succès des mesures
- Les EPC ?