

De la colonisation à l'infection : facteurs déterminant le passage de l'une à l'autre, définition de l'Infection Associée aux Soins

Jean-Ralph Zahar

Joué les Tours – 21/06/2016

jrzahar@gmail.com

Cas clinique

- Enfant de 2 ans, mauritanien
- Hospitalisé pour une craniocéphalie
- Sorti à J+2 de l'intervention chirurgicale

- Réadmis 6 jours plus tard avec une fascéite à *Streptococcus pyogenes*
- Cette infection était-elle évitable ?
- L'équipe opérationnelle en est –elle responsable ?

Nos pratiques changent :

- Médecine ambulatoire, séjour hospitalier court
- Utilisation de traitements immunosuppresseurs
 - Augmentation de la population des immunodéprimés
 - Sites de séjours multiples (au sein des MCO et « ailleurs »)
- Utilisation plus fréquente de matériels étrangers
- Prolongation des durées de vies

Découvertes de nouveaux pathogènes

- *Staphylococcus coagulase negative*

- Augmentation des cas de bactériémies
- Liés à 2 phénomènes : Immunodépression et matériels étrangers

- *Candida albicans et non-albicans*

- Augmentation des cas
- Liés aux antibiothérapies multiples et prolongées et à l'agressivité des thérapeutiques

Lortholary *et al*, Int Care Med 2014

- Mucormycose

- Traitement anti fongique préalable (azolés et candines)
- Comorbidités multiples: diabète, neutropénie, surcharge en fer, immunodépression

Robin *et al*, Curr Opin Hematol 2014

Découvertes de nouvelles maladies

- Maladie des légionnaires

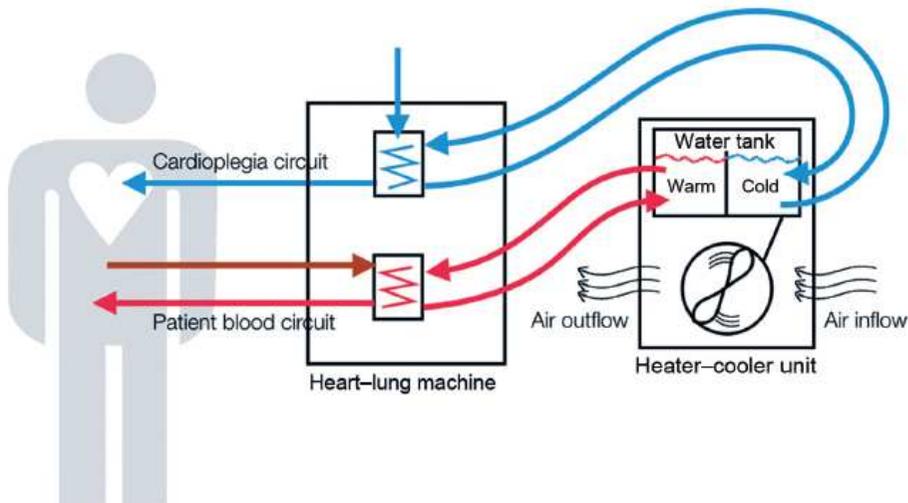
- Découverte en 1976 au décours d'une épidémie à Philadelphie
- Pathologie liée à des comorbidités
- Dose létale connue chez l'animal 10^3 à 10^4 UFC

Washington *et al*, CMR 1988
Widen *et al*, J Inf dis 1984

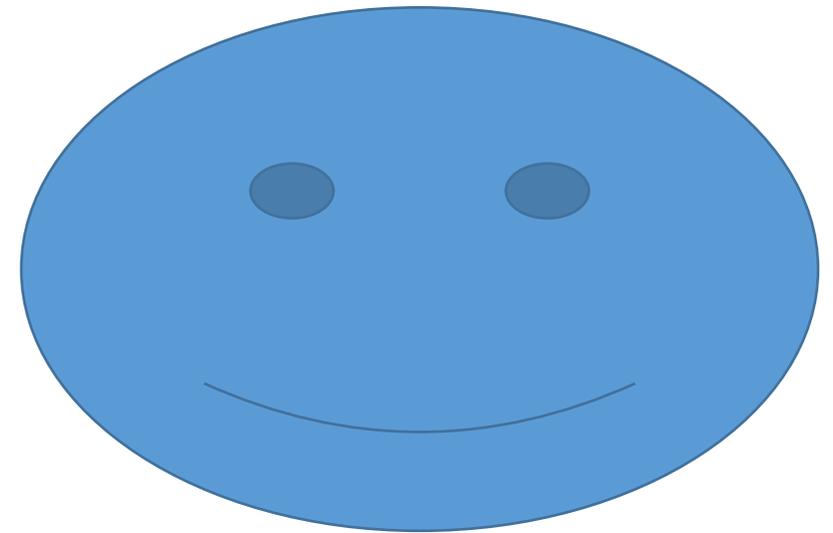
- Augmentation des cas diagnostiqués
- Découverte de cas liés à de faibles inoculum

Découvertes de nouvelles maladies

Transmission of *Mycobacterium chimaera* from Heater–Cooler Units during Cardiac Surgery despite an Ultraclean Air Ventilation System



Facteurs associés à la survenue d'une maladie



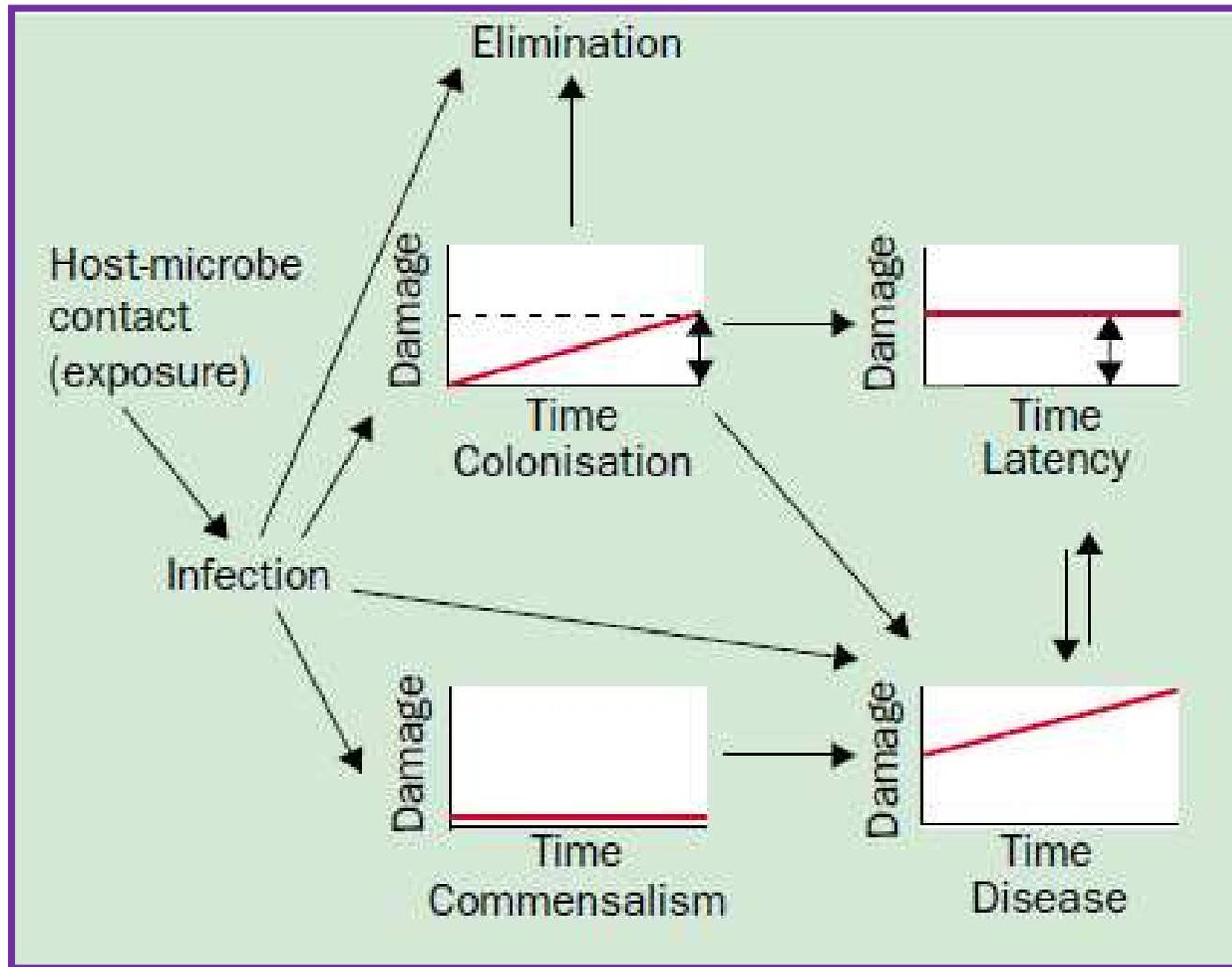
La survenue d'une maladie infectieuse nécessite

Une altération des barrières de défenses naturelles (muqueuses ou cutanées)

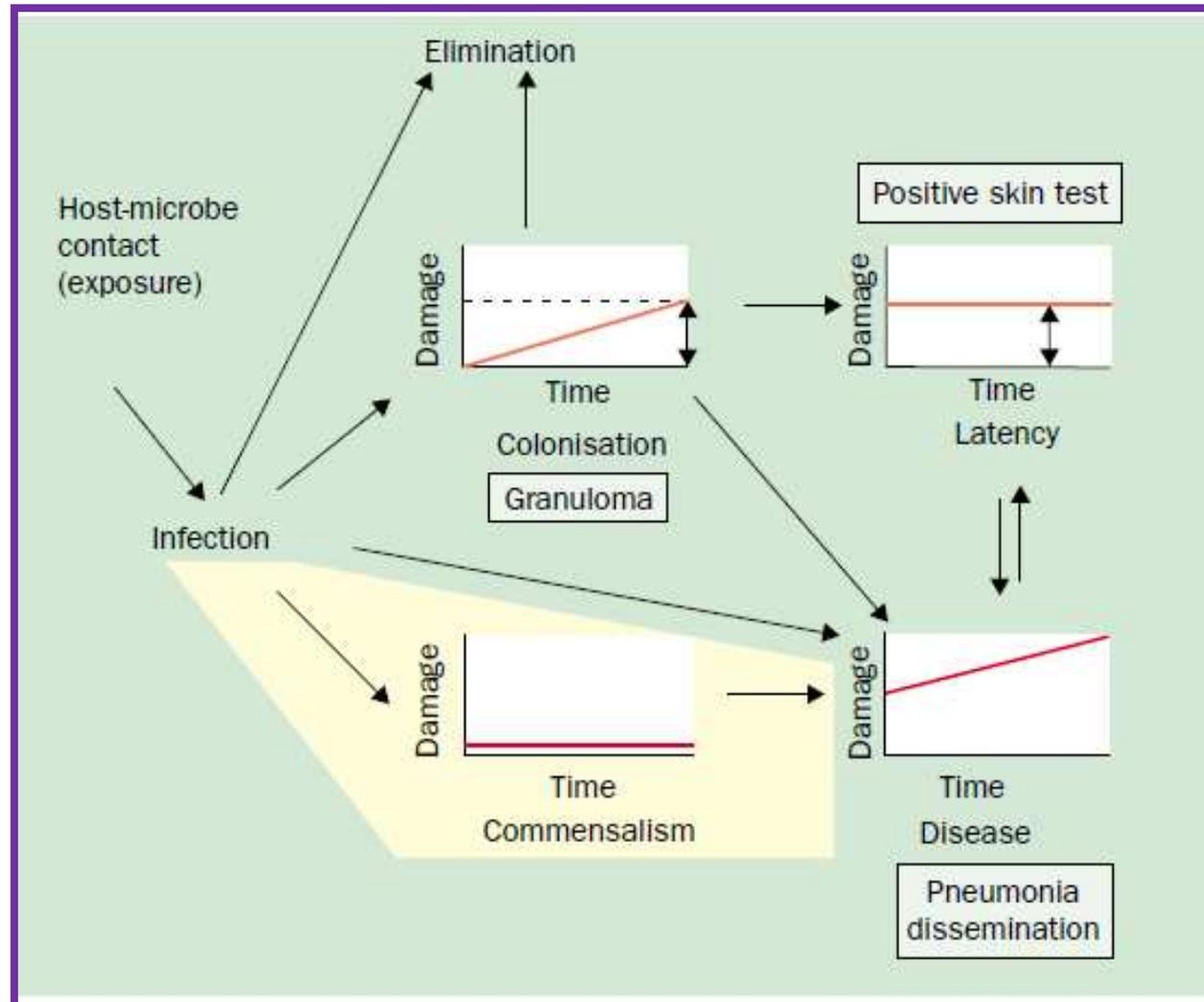
Une immunodépression induite ou naturelle

Une durée d'exposition

Rencontre d'un agent pathogène avec un hôte : le modèle



Rencontre d'un agent pathogène avec un hôte : le modèle de *Mycobacterium tuberculosis*



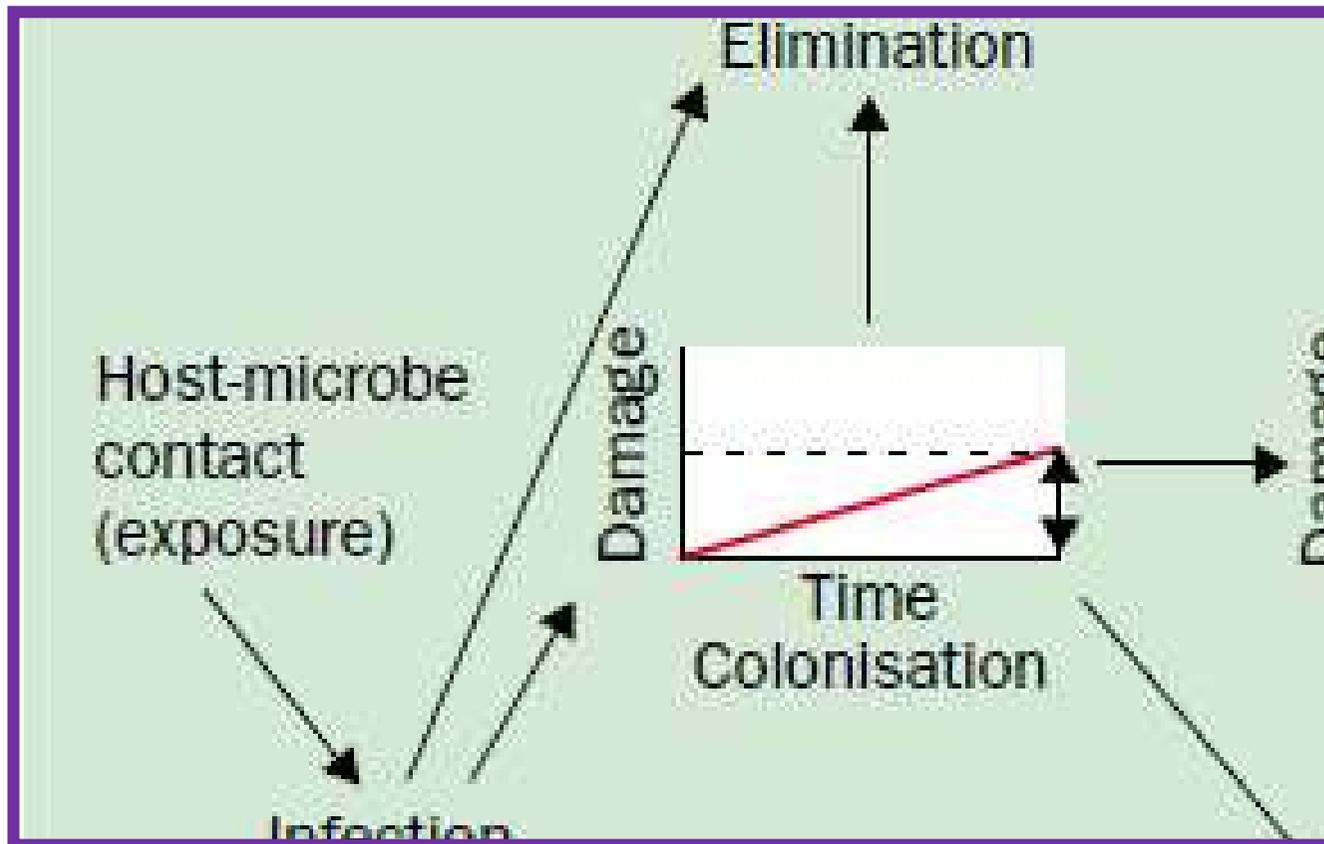
Le monde bactérien : des réservoirs multiples

- L'acquisition d'une bactérie peut être d'origine
 - Environnementale : Eau, air, gouttelettes
 - Humaine : par transmission manuportée
 - Autre : alimentaire

- La survenue d'une infection peut être liée
 - Bactéries exogènes
 - Bactéries endogènes



Rencontre d'un agent pathogène avec un hôte : le modèle



L'acquisition d'une bactérie : un phénomène complexe

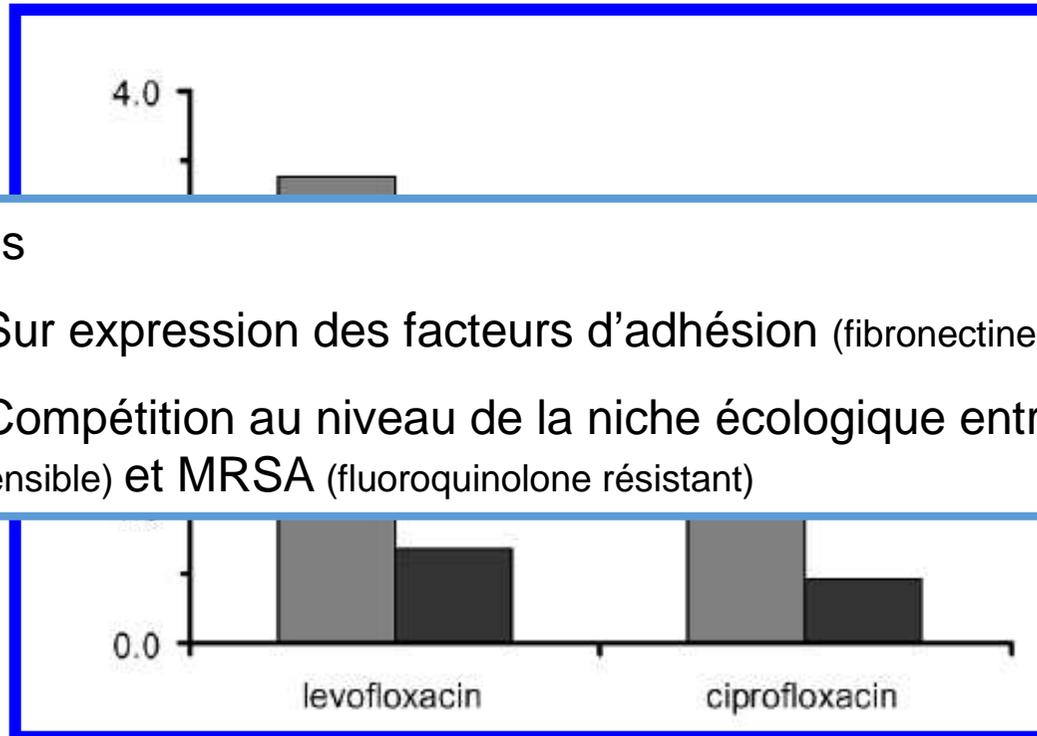
- Les microbiotes ont un rôle de barrière dont l'objectif est d'éviter l'acquisition de bactéries exogènes (commensals ou saprophytes)
- Les microbiotes protègent l'hôte
 - Par compétition
 - les bactéries endogènes laissent peu de niches disponibles
 - A travers les nutriments
 - A travers les sites d'adhésion
 - Par libération de molécules inhibitrices
- L'antibiothérapie modifie l'équilibre des microbiotes
 - Diminue la diversité bactérienne
 - Permet la prolifération des bactéries résistantes

Ce que nous avons appris : le rôle des antibiotiques

Les études cliniques suggèrent un sur risque d'acquisition en cas d'antibiothérapie préalable

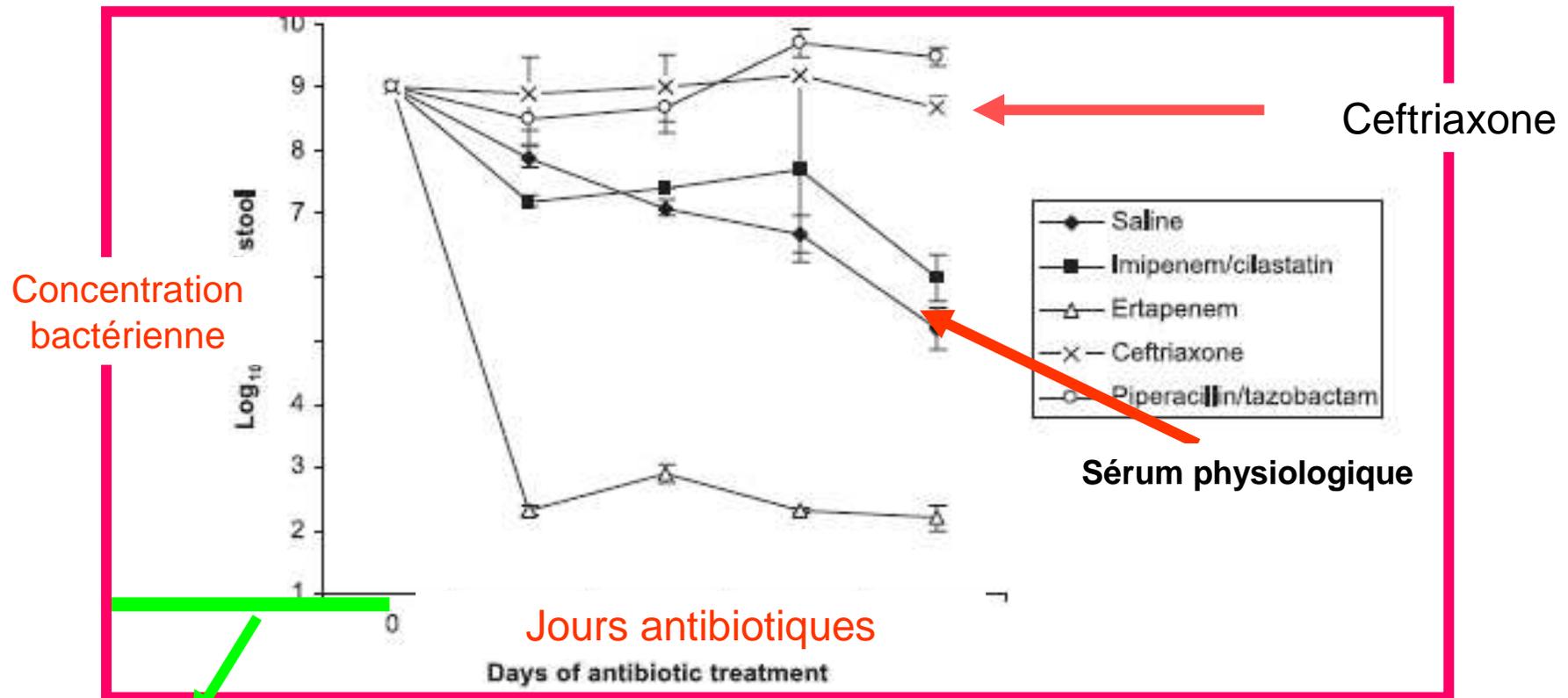
Hypothèses

- Sur expression des facteurs d'adhésion (fibronectine binding proteine)
- Compétition au niveau de la niche écologique entre SAMS (FQ sensible) et MRSA (fluoroquinolone résistant)



Installation d'une EBLSE dans le modèle animal

Les études animales suggèrent, la nécessité de modifier le microbiote pour acquérir/installer une espèce résistante même si commensale



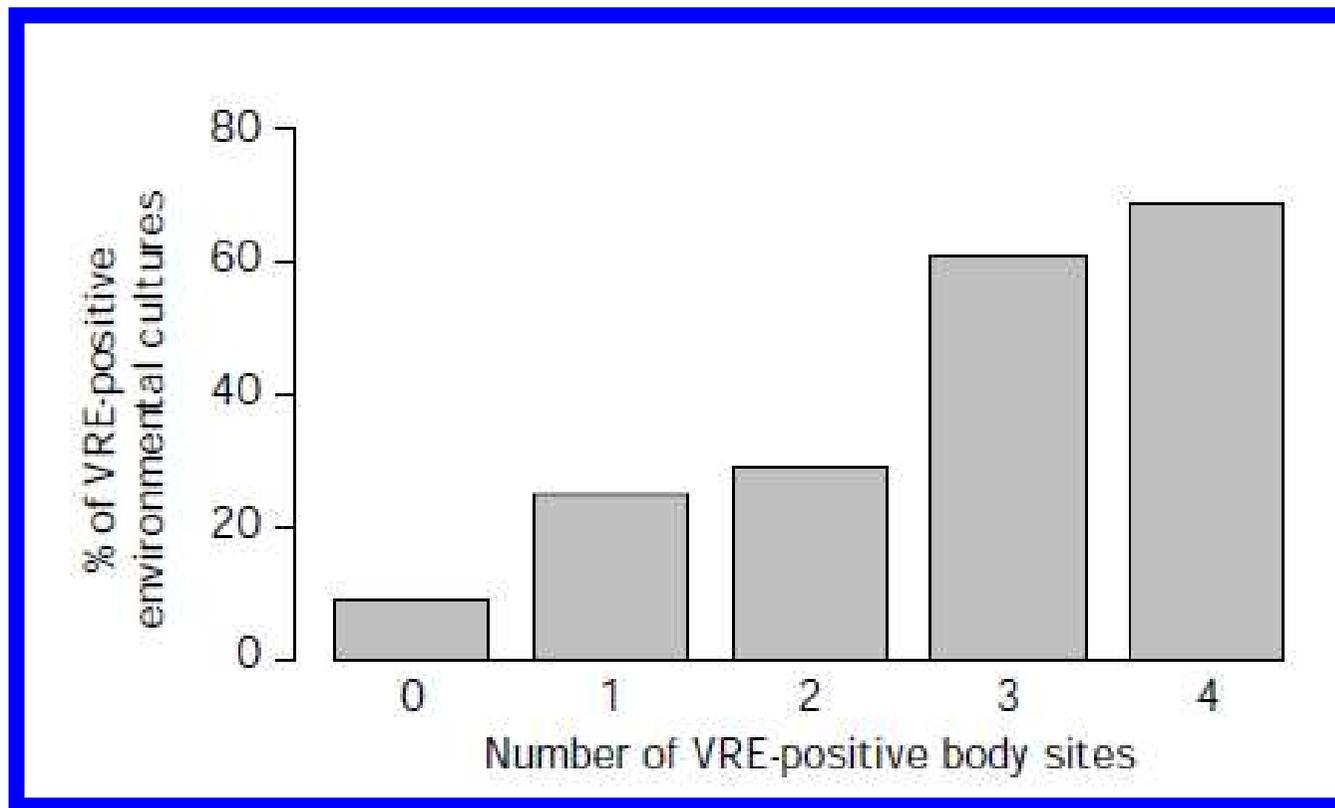
Abolition de l'effet barrière par un traitement par clindamycine

Hoyen *et al*, AAC 2003, Pultz *et al*, J Inf Dis
Donskey *et al*, AAC 2007, Perez *et al*, AAC

Conséquences à titre collectif

La colonisation est associée à un sur risque de contamination environnementale

- La contamination environnementale dépend de la densité de colonisation
 - 12 % des prélèvements environnementaux sont positifs



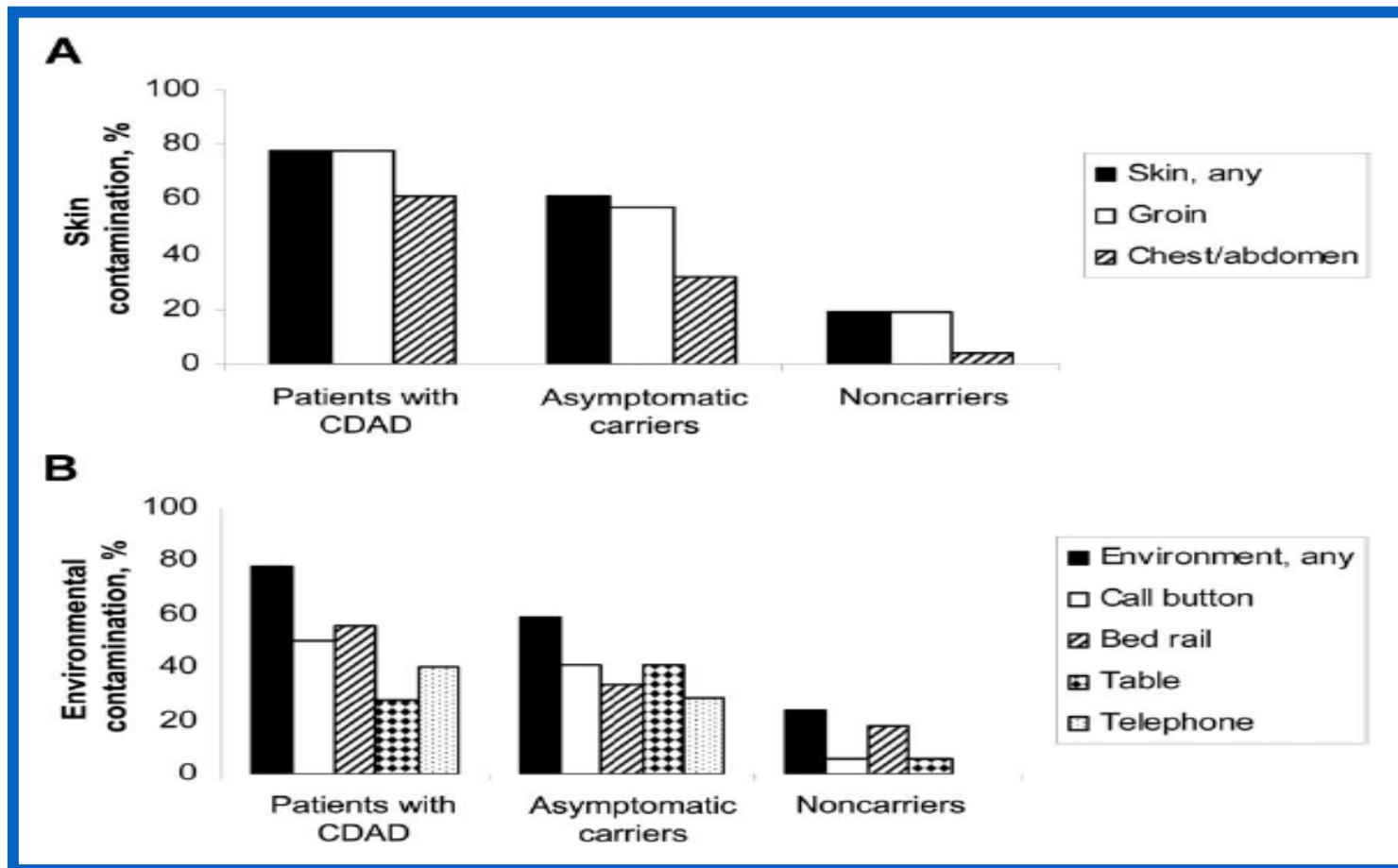
Patients colonisés à ERV

Corrélation entre le nombre de site positifs et la contamination environnementale

Bonten *et al*, Lancet

Donskey *et al*, NEJM

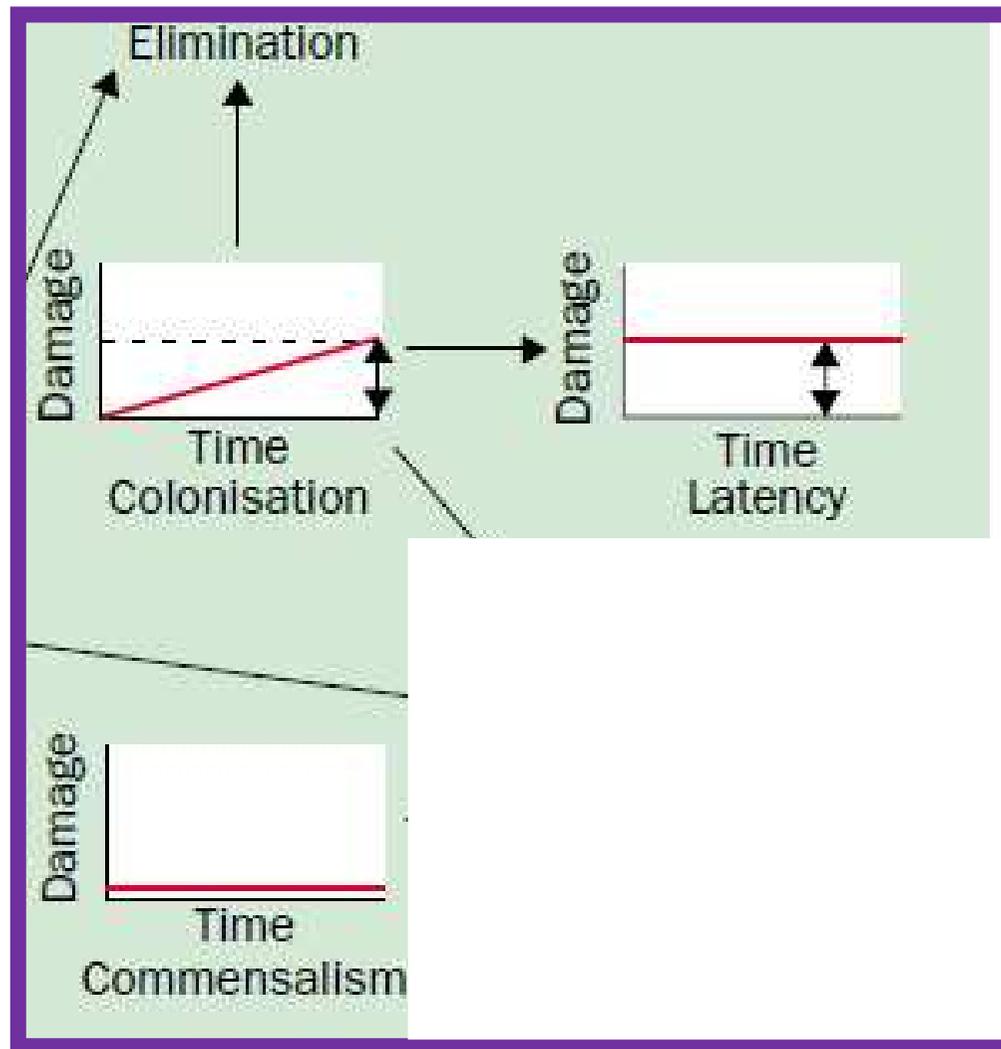
La contamination dépend de l'importance de la colonisation



Patients infectés/colonisés à *C. difficile*

Corrélation entre le nombre de site positifs et la contamination environnementale

Rencontre d'un agent pathogène avec un hôte : conséquences individuelles



La colonisation une étape importante avant l'infection

- Comparaison des patients porteurs de *Staphylococcus aureus* au non porteurs

	Nosocomial <i>S aureus</i> bacteraemia		
	Yes	No	Relative risk (95%CI)
<i>S aureus</i> carrier	40* (1.2%)	3380 (98.8%)	3.0 (2.0-4.7)
Non-carrier	41 (0.4%)	10 547 (99.6%)	1.0

*Nasal and subsequent bacteraemic *S aureus* isolates were clonally related in 80% of patients, measured by pulsed-field gel electrophoresis.

Table 1: Relative risk of nosocomial *S aureus* bacteraemia by nasal carrier status

« L'importance » de la colonisation comme facteur essentiel de passage vers l'infection

- Le risque infectieux dépend de la densité de colonisation

TABLE 4
RISK FACTORS FOR SURGICAL-SITE INFECTION ([SSI] UNIVARIATE ANALYSIS)

Risk Factor	RR	CI ₉₅
Any SSI		
Male gender	4.1	1.5-10.9
Underlying illness	2.6	0.9-7.7
Removing hair with razor blade	2.4	0.5-11.3
Surgeon 1	3.4	1.3-8.8
<i>Staphylococcus aureus</i> nasal carriage (any)	2.3	0.8-6.4
<i>S aureus</i> nasal carriage (high level)	3.1	1.1-9.0
<i>S aureus</i> SSI		
Male gender	3.0	0.8-11.5
Underlying illness	4.4	1.1-17.0
Removing hair with razor blade	2.6	0.3-22.1
Surgeon 1	3.1	0.8-12.2
<i>Staphylococcus aureus</i> nasal carriage (any)	8.9	1.7-45.5
<i>S aureus</i> nasal carriage (high level)	16.0	3.1-82.2

Abbreviations: CI₉₅, 95% confidence interval; RR, relative risk.



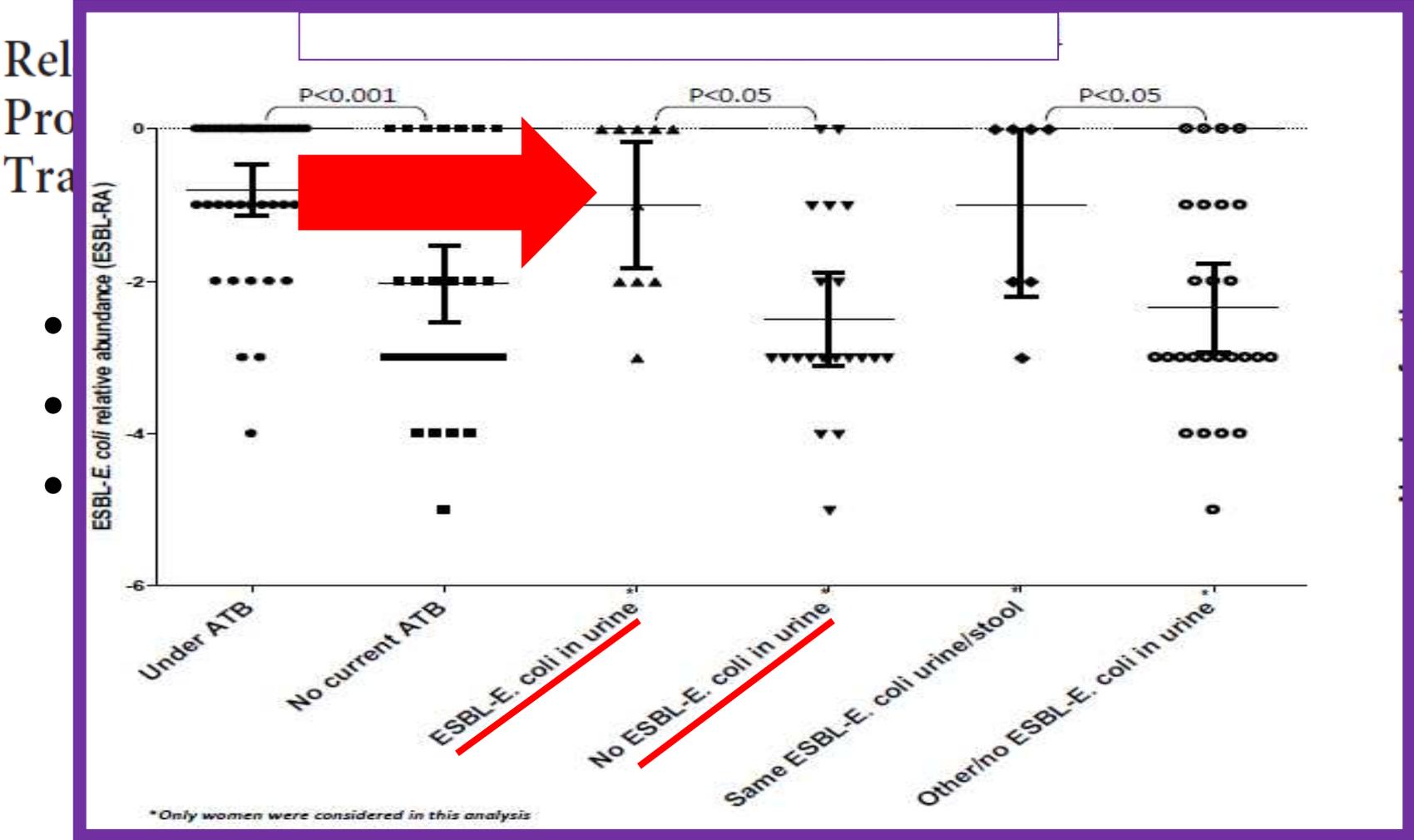
« L'importance » de la colonisation comme facteur essentiel de passage vers l'infection

Le risque infectieux dépend de la densité de colonisation

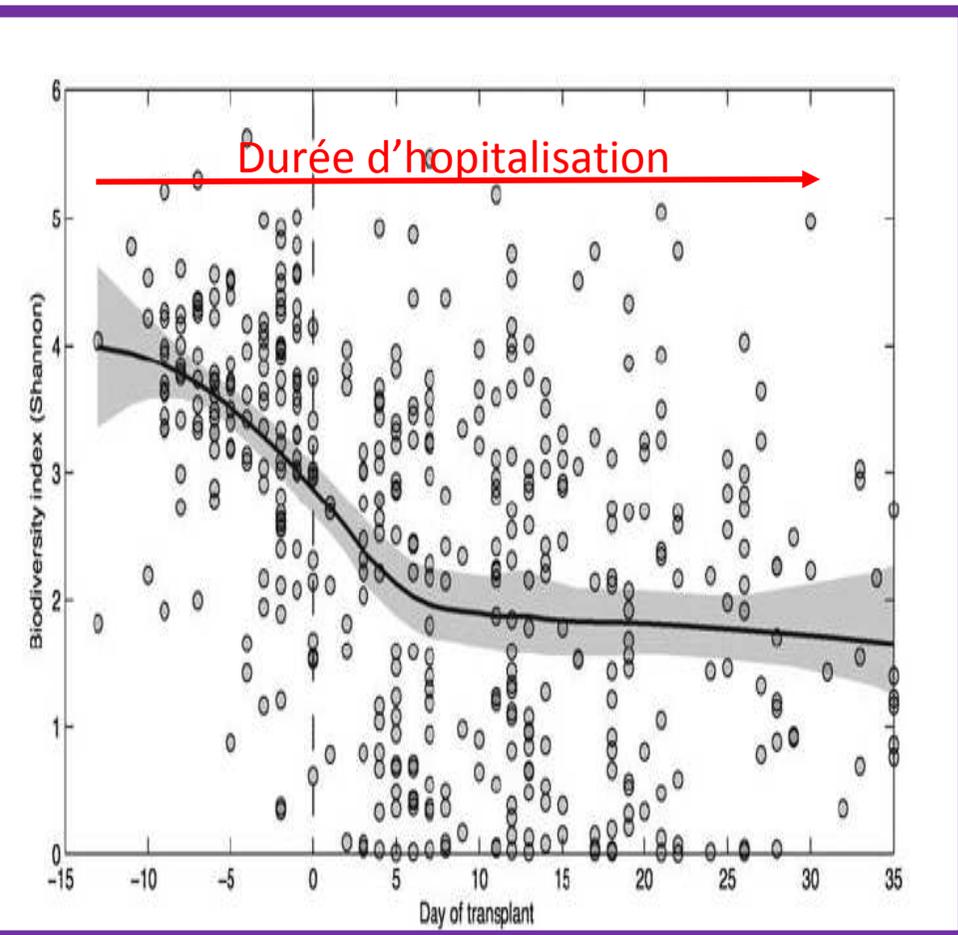
Nasal burden	No. of patients	No. (%) of patients developing MRSA infection		
		Blood culture	Urine culture	Blood or urine culture ^a
Low	350	7 (2.0)	4 (1.1)	10 (2.9)*
1+ or 2+	621	16 (2.6)	20 (3.2)	34 (5.5)*
3+ or 4+	169	9 (5.3)	8 (4.7)	14 (8.3)*
Total	1,140	32 (2.8)	32 (2.8)	58 (5.1)

[A] dans le nez

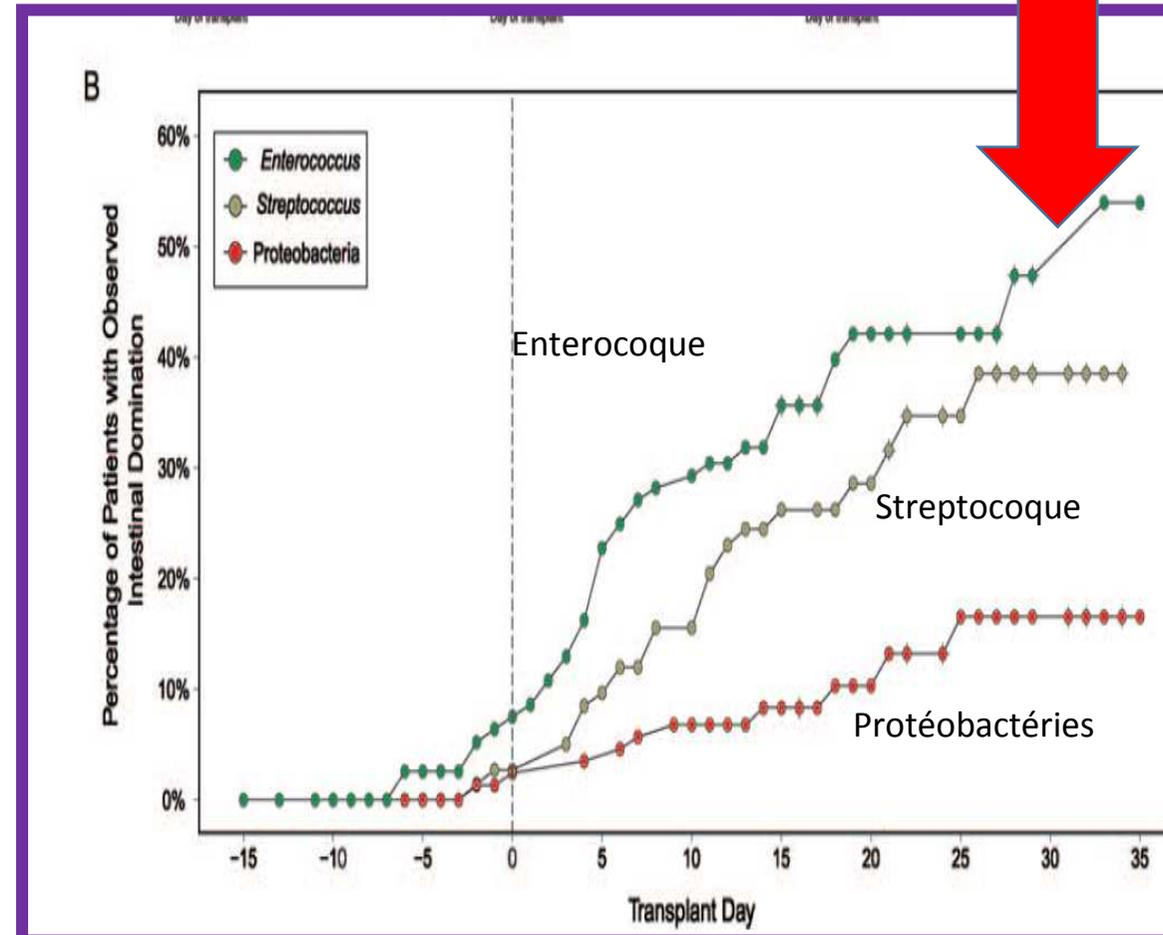
« L'importance » de la colonisation comme facteur essentiel de passage vers l'infection



Intestinal Domination and the Risk of Bacteremia in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation



Evolution de la diversité du microbiote



Evolution des espèces

Comment cela se traduit t'il en clinique ?

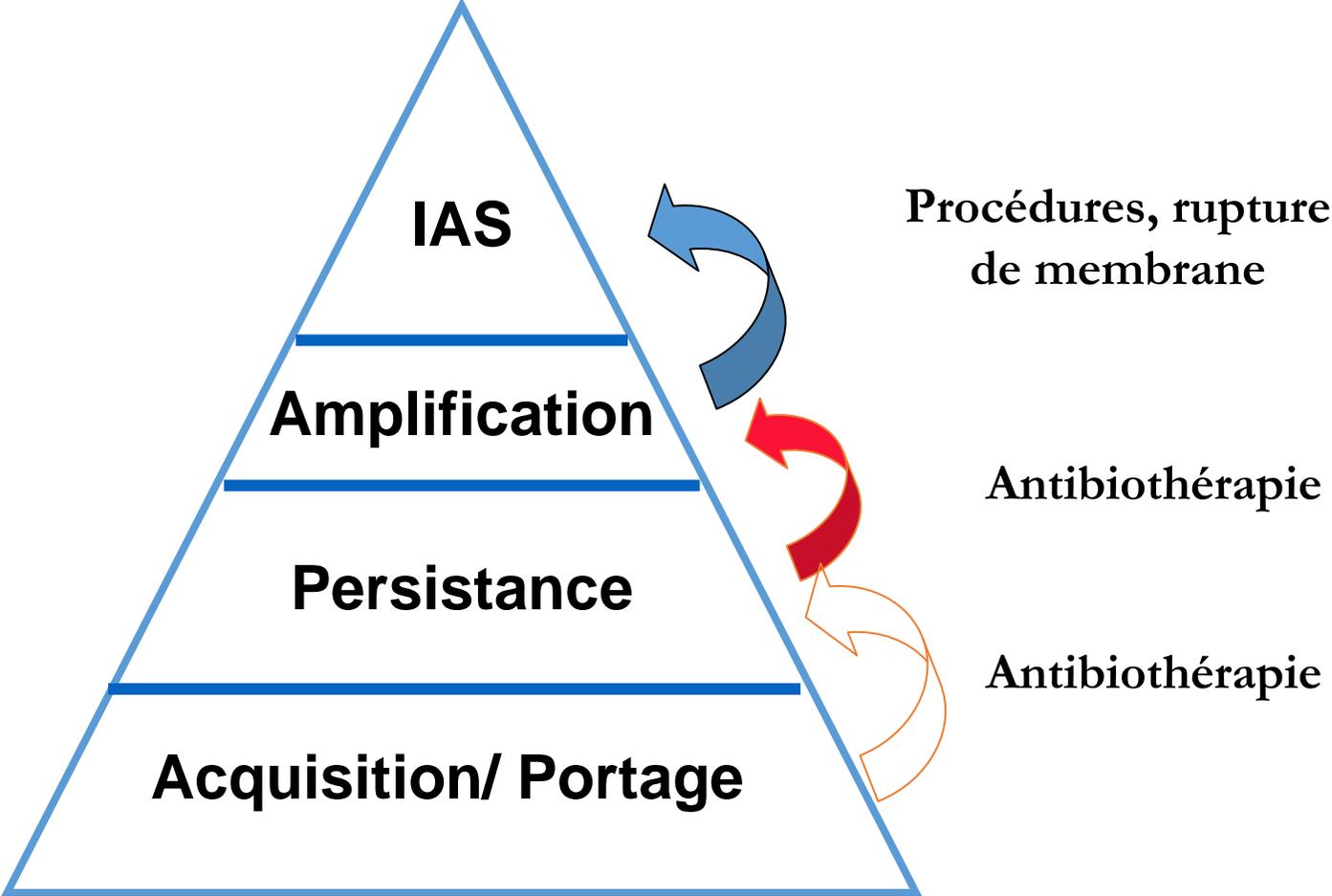
Risk factors for developing ESBL *E. coli*: can clinicians predict infection in patients with prior colonization?

Multi-variate analysis

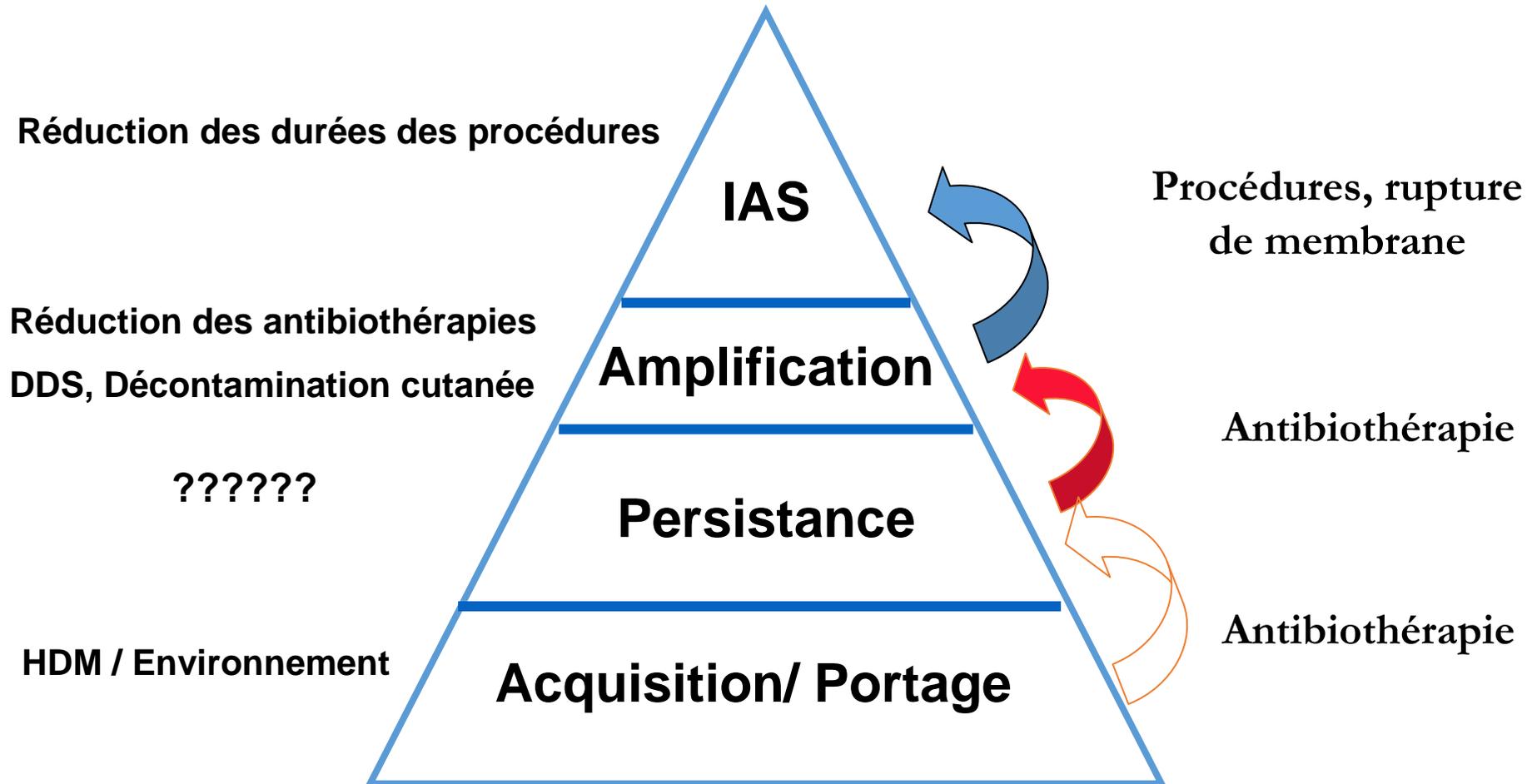
Variables	OR	95% CI	P
Urinary catheterization	5.188	1.984–13.569	0.008
β -Lactamin inhibitor/ β -lactamase	3.25	1.073–9.864	0.0371
Cephalosporins	2.16	0.801–7.6	0.1155

- Exposition à une procédures invasives
- Durée d'exposition à une procédures invaisves
 - [bactérienne]

IAS de la colonisation à l'infection : le modèle



IAS de la colonisation à l'infection : les solutions

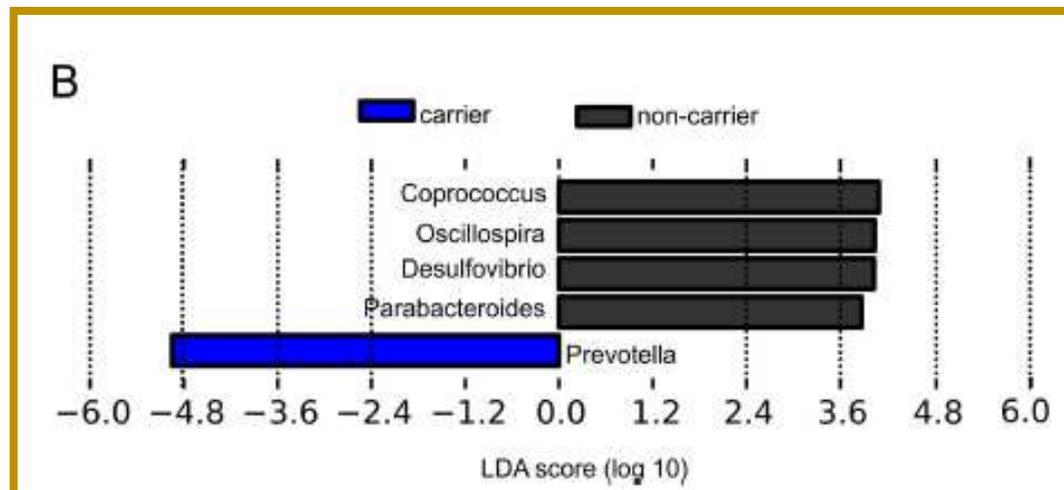


Carriage of Enterobacteria Producing Extended-Spectrum β -Lactamases and Composition of the Gut Microbiota in an Amerindian Community

- Existe-t-il des modifications du microbiote en cas de portage de EBLSE?
- Population: Amerindiens de Guyanne
- Comparaison: 8 porteurs de BLSE (CTX-M) vs 24 témoins
 - Témoins: Age, sexe, exposition aux antibiotiques dans l'année précédentes
- Etude : Richesses et diversité du microbiote

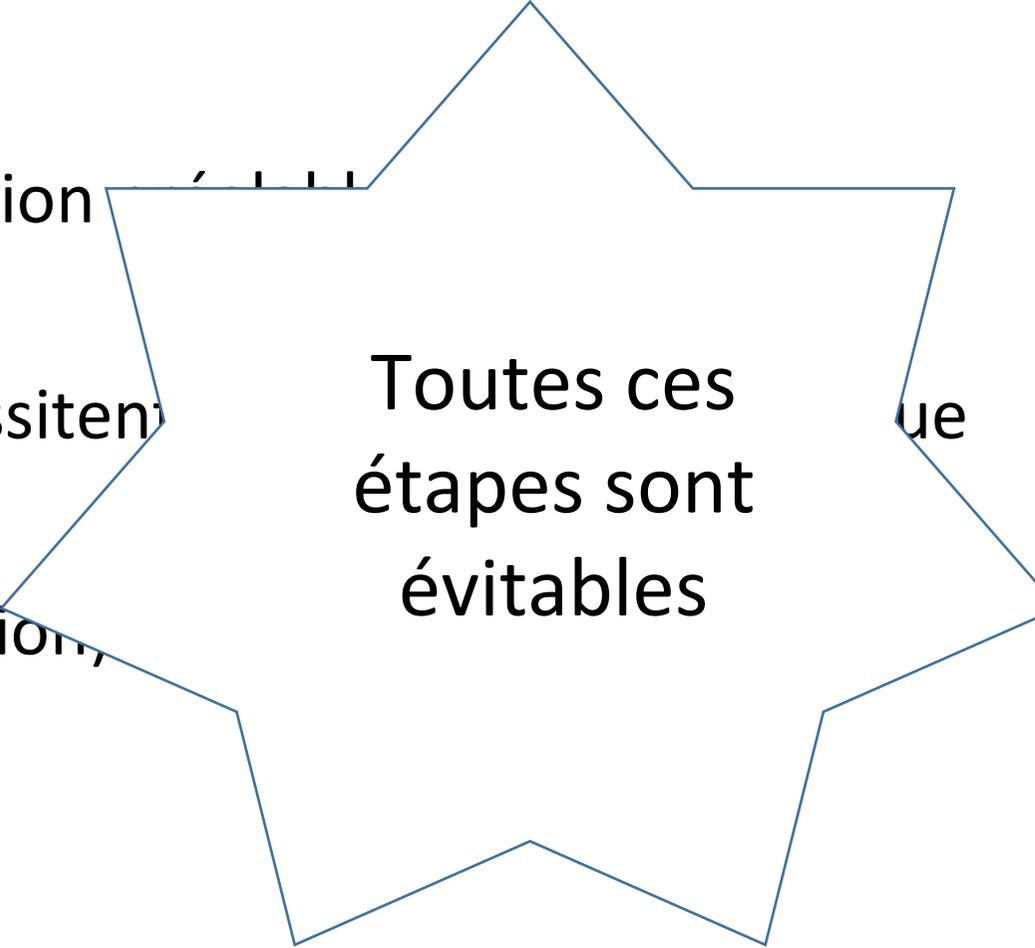
Carriage of Enterobacteria Producing Extended-Spectrum β -Lactamases and Composition of the Gut Microbiota in an Amerindian Community

Epidemiological parameter	Value(s)			
	Carriers (<i>n</i> = 8)	Nonrelated controls (<i>n</i> = 8) (<i>P</i> value)	Household controls (<i>n</i> = 8) (<i>P</i> value)	Family controls (<i>n</i> = 7) (<i>P</i> value)
Biodiversity of total microbiota				
Shannon diversity index (mean \pm SD)	1.94 \pm 0.50	2.10 \pm 0.48 (0.43)	2.04 \pm 0.48 (0.51)	2.36 \pm 0.50 (0.06)
Shannon equitability index (mean \pm SD)	0.53 \pm 0.10	0.56 \pm 0.10 (0.34)	0.54 \pm 0.10 (0.89)	0.63 \pm 0.10 (0.06)
Chao1 estimator (mean \pm SD)	43.91 \pm 10.47	46.62 \pm 9.94 (0.90)	53.15 \pm 9.94 (0.13)	52.52 \pm 10.47 (0.19)
Biodiversity of active microbiota				
Shanon diversity index (mean \pm SD)	1.90 \pm 0.70	2.46 \pm 0.65 (0.07)	2.30 \pm 0.65 (0.50)	2.79 \pm 0.70 (0.01)
Shanon equitability index (mean \pm SD)	0.45 \pm 0.15	0.57 \pm 0.14 (0.04)	0.55 \pm 0.14 (0.35)	0.64 \pm 0.15 (0.01)
Chao1 estimator (mean \pm SD)	85.99 \pm 27.41	86.26 \pm 25.39 (0.69)	74.80 \pm 25.39 (0.28)	89.34 \pm 27.41 (0.94)



Take home message

- La colonisation nécessite une exposition
- La persistance et la dominance nécessitent
- La survenue d'une maladie (ie, infection, pratiques



Toutes ces étapes sont évitables