Infections récidivantes
Causes microbiologiques

Josette Raymond
Robert Cohen

Y a t'il une ≠ entre ivre et saoûl

1. OUI
2. NON
3. Je ne sais pas

- **Choisissez bien vos mots**
- **Par exemple les femmes préfèrent qu'on leur dise qu'on les trouve enivrantes plutôt que soûlantes**

Quand tu t'adresses à une femme, il faut un sujet, un verbe et un compliment

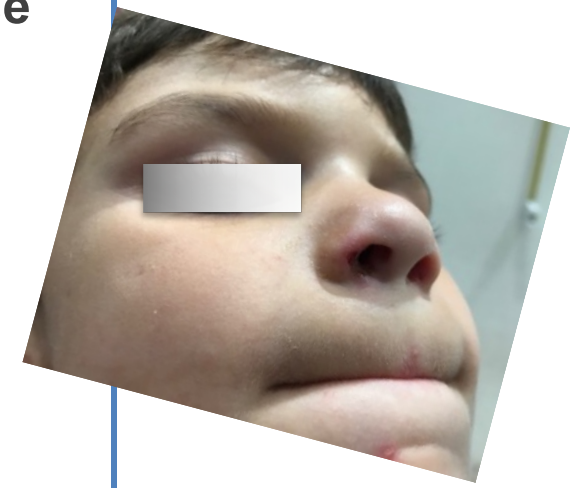
Infections récidivantes – Causes microbiologiques

Sacha 4 ans est à son 8éme épisode de **rhinite crouteuse à SGA** en 1 an…traitée pas amoxicilline, azithromycine, puis amox-clav 10 j.

A chaque fois, il est amélioré par le traitement mais il **récidive dans un délai de 2 semaines à 2 mois**.

A chaque fois le **TDR était positif** ; il n'était **pas fébrile**, mais avant de vous l'amener, les parents attendaient au moins une semaine sans aucune tendance à l'amélioration.

Personne d'autre dans famille (dont un petit frère de 3 ans) n'a eu une infection à SGA dans l'année.



Quelles sont les explications possibles à ces récidives ?

- **Un déficit immunitaire**
- **La résistance aux antibiotiques**
- **Une inactivation des antibiotiques par les enzymes produites par la flore rhinopharyngée**
- **La destruction de la flore normale protectrice par l'antibiotique**
- **What Else**

Infections récidivantes – Causes microbiologiques

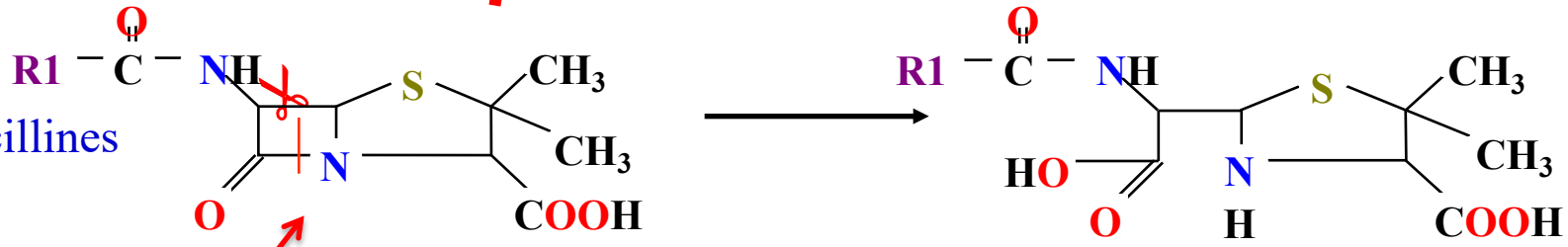
Table 1
Explanations for recurrent streptococcal pharyngitis

Explanation	Number of studies with evidence type				
	I	II	III	In vitro	Animal studies
Carrier state; no disease[4-12]	1[10]	3[5,9,12]	8[4,5-8]	0	0
Poor patient compliance	0	4	0	0	0
Recurrent exposures	0	3	1	0	0
Copathogenicity[13-36]	1[33]	7[14,16,21,22,27,28,35]	11[13,17,20,21,24,25,30-34]	3[15,18,26]	2[29,37]
Coaggregation[37]	0	0	0	1[37]	0
Poor tonsillar penetration[37-43]	0	0	1[39]	5[38,40-43]	0
Eradication of protective nonpathogenic pharyngeal flora[14,26,29-36,44-52]	3[58,59,62]	3[45,47,51]	1[14]	3[26,44,46]	3[29,36,50]
Early antibiotic treatment[53-55]	3[63-65]	0	0	0	0
Intracellular localization of GAS[56-58]	0	2[59,65]	0	7[56-58,60-64]	0
Penicillin tolerance[66-72]	0	2[69,70]	1[71]	3[66-68]	0
Toothbrush or orthodontic appliance contamination[73-74]	0	0	0	2[73-74]	0
Family pets as source of reinfection[75-78]	0	1[75]	2[76,77]	0	1[78]

GAS, Group A streptococcal.

Picherero, 2007 Otolarynolaryngology-Head and Neck Surgery

Streptocoque du groupe A

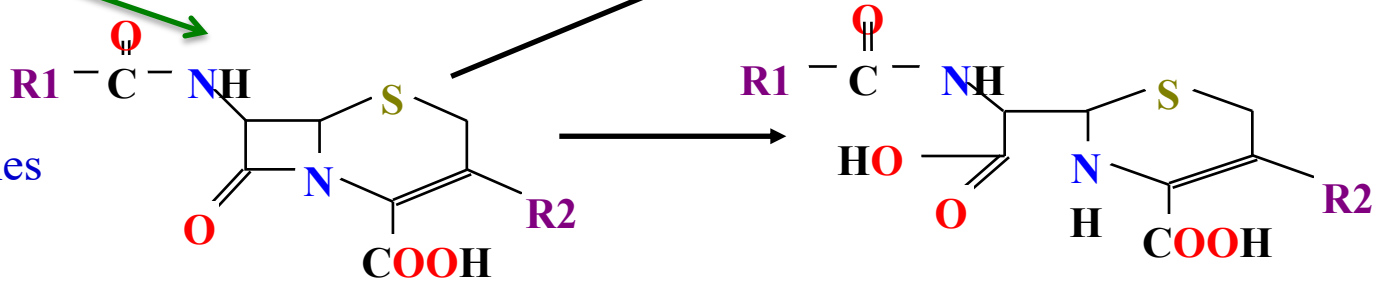


Pénicillines

ß lactamases

Bacteroides sp, S. aureus, M. catarrhalis, H. influenzae

Streptocoque du groupe A



Céphalosporines



Hanna, **18 mois** présente son **3ème épisode d'otite avec otorrhée**, avec à chaque fois un délai de quelques jours entre les épisodes.

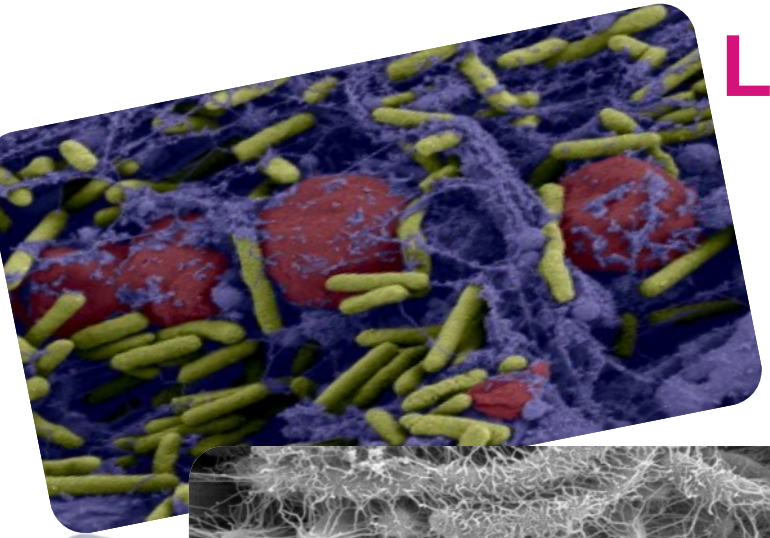
A chaque fois, elle est **peu ou pas fébrile** et les parents découvrent le matin du **pus sur son oreille**r.

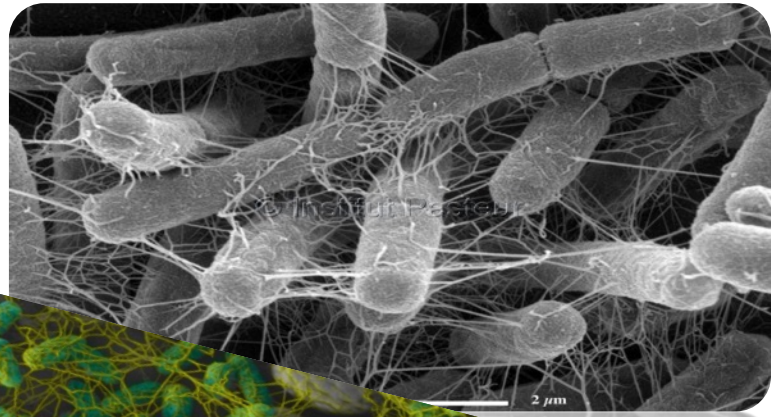
Le bilan immunitaire est normal.

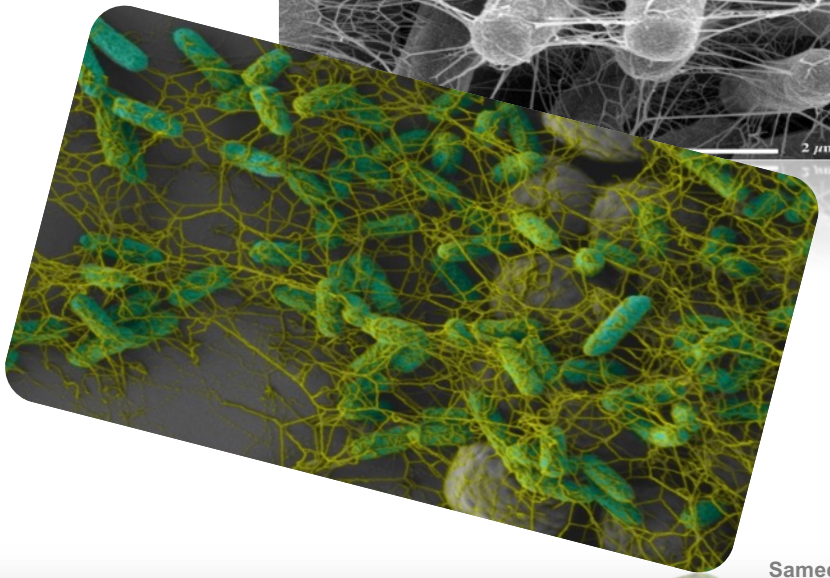
Quelles sont les explications possibles à ces récidives ?

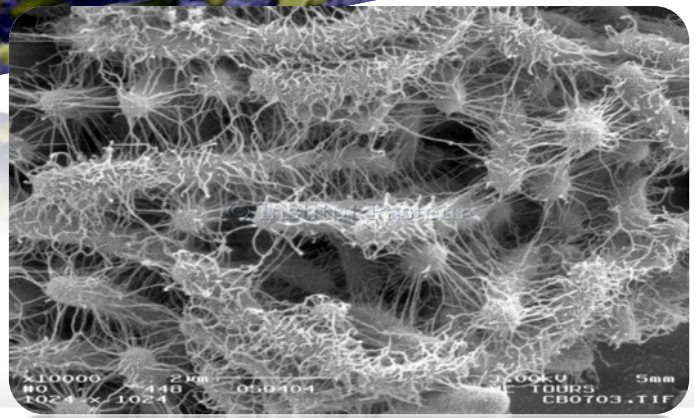
- **Un déficit immunitaire**
- **La résistance aux antibiotiques**
- **Une inactivation des antibiotiques par les enzymes produites par la flore rhinopharyngée**
- **La destruction de la flore normale protectrice par l'antibiotique**
- **What Else**

Le Biofilm









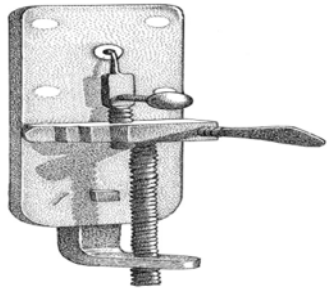
Définition

- **Le biofilm** est une **communauté de micro-organismes** (bactéries, champignons, autres ?) **fixée à une surface et maintenue par la sécrétion d'une matrice adhésive et protectrice.**

- **Les biofilms sont ubiquitaires :** ils concernent le monde animal, végétal, minéral, aquatique, technologique. **Ce sont des structures vivantes, dynamiques, en perpétuel remaniement.**

Historique





LEEUWENHOEK'S MICROSCOPE



LEEUWENHOEK'S ANIMALCULES

Antonie Van Leeuwenhoeck observe la présence de microorganismes (animalicules) issus d'un échantillon de grattage de sa propre surface dentaire.

Il peut être considéré comme le découvreur des biofilms…

- 1978: JW Costerton décrit l'ubiquité des biofilms
- 1999: Costerton, Stewart et Greenberg: rôle du biofilm dans les infections persistantes (mucoviscidose…)

La plupart des espèces bactériennes ne vivent pas individuellement en suspension, mais en communautés complexes adhérant à des surfaces



Le monde bactérien se divise en



Bactéries planctoniques

- Libres, mobiles, en amas mais en suspension dans le micro-environnement
- Sensibles aux ATB et aux Ac
- Sensibles à la phagocytose et au complément

Forme végétative présente au laboratoire

Bactéries sessiles

- Adhérentes aux surfaces ou cellules du micro-environnement
- Régulation de certains groupes de gènes participant à la formation du biofilm
- Protégées des agressions chimiques, physiques et cellulaires (sys.immunitaire)

Forme végétative présente dans la nature

Différents types de biofilm

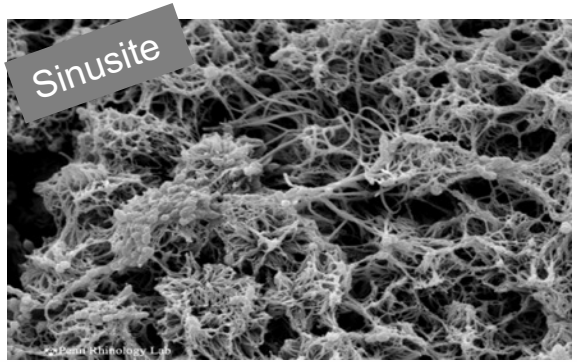
Biofilms environnementaux

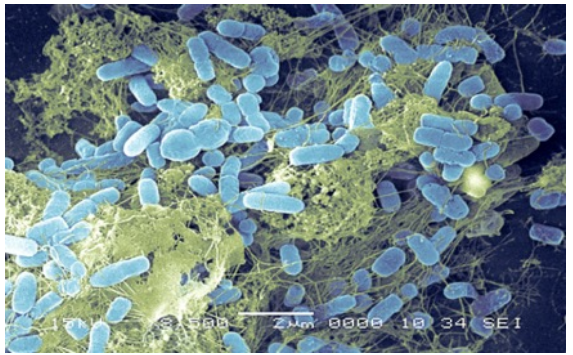
- Très complexes
- Plurimicrobiens
- Associant bactéries, champignons, algues, déchets, produits de corrosion
- Echanges intenses

Biofilms des dispositifs médicaux

- Plus simples
- Généralement mono-microbiens
- Cocci ++ mais aussi BGN
- Conséquences diagnostiques et thérapeutiques



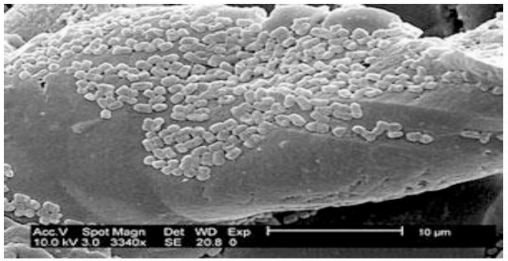




Exemples de biofilms dans la nature



Canalisations eaux usées

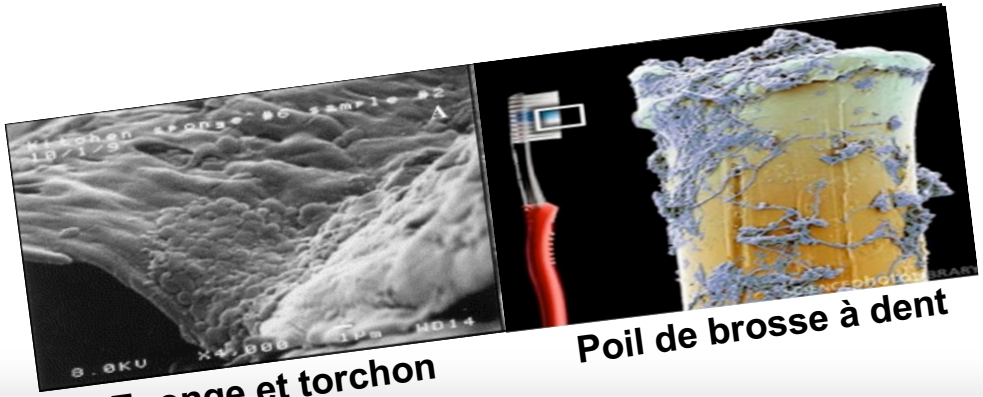


Feuille de salade



Biofilm dans l'eau

Surface+ bactérie + eau+ éléments nutritifs = biofilm



Eponge et torchon

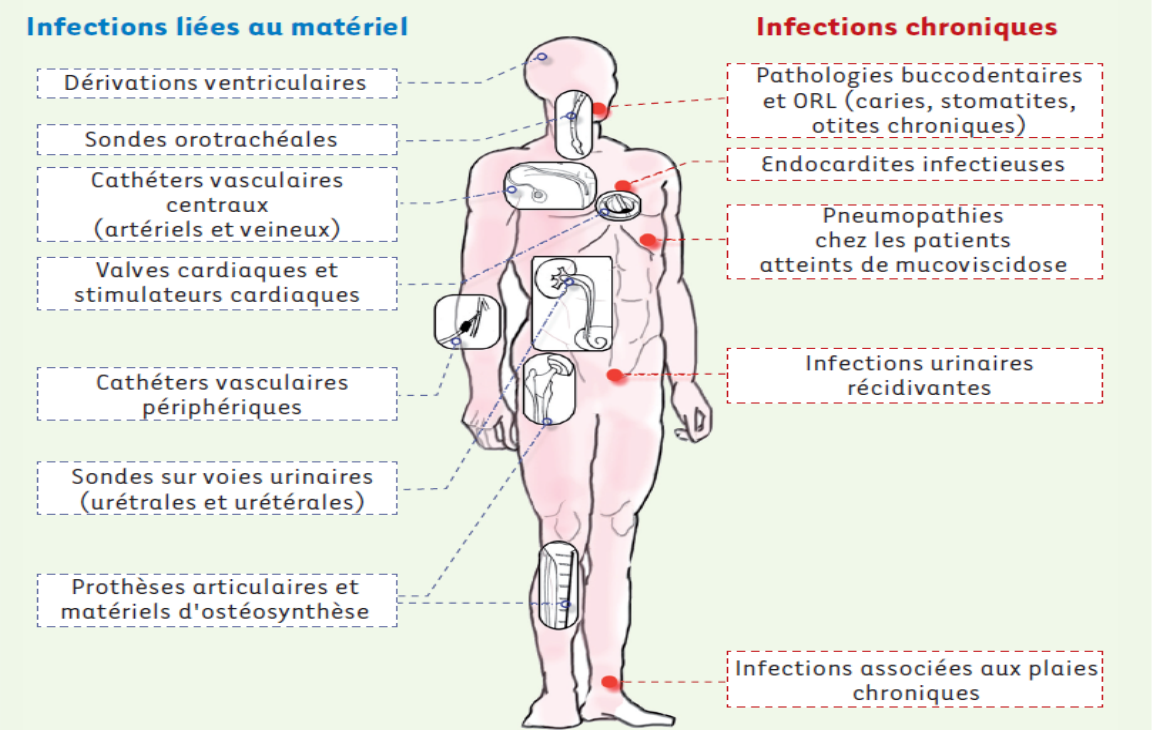
Poil de brosse à dent



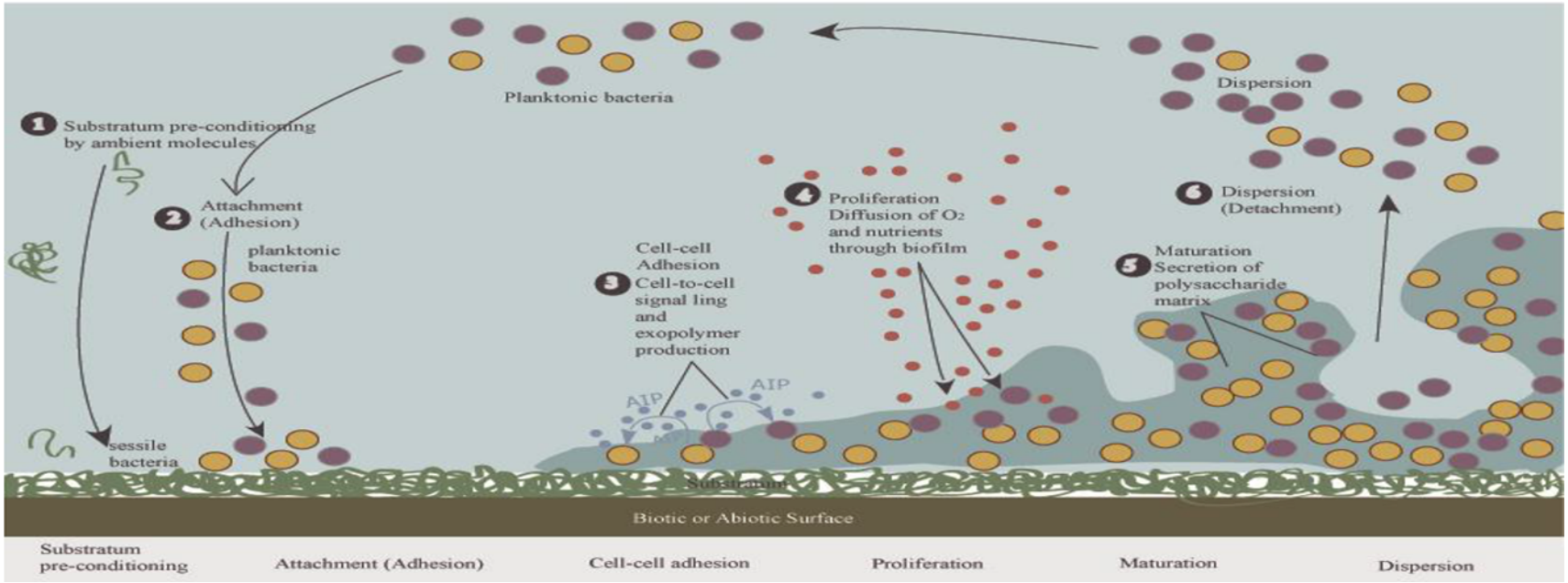
Stromatolithes australiens (baie Shark)

1 couche de bactérie
1 couche de sédiments
3,7 milliard d'années

Principales infections associées au biofilm chez l'homme



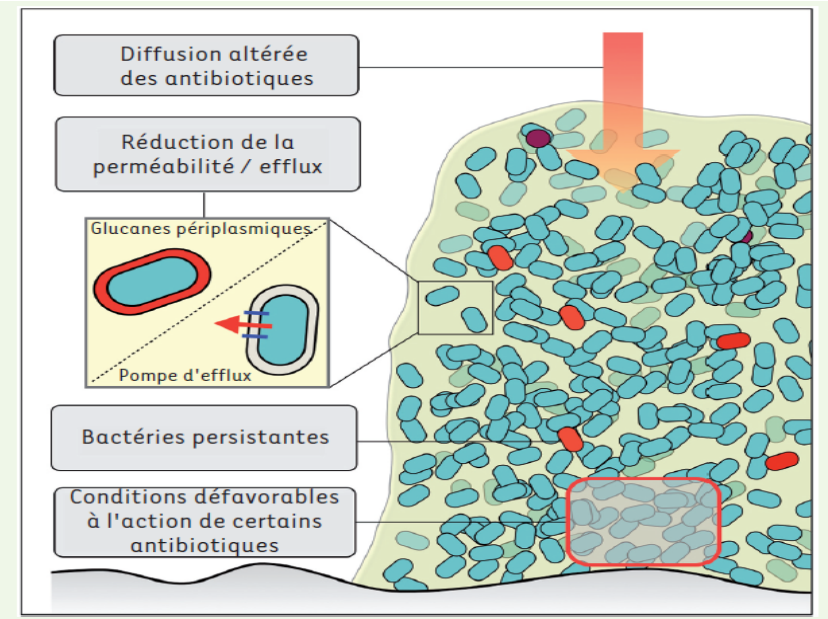
Infections récidivantes – Causes microbiologiques



Quorum-sensing: certaines espèces communiquent dans le biofilm. Quand la densité de bactéries augmente, elles secrètent des molécules de bas poids moléculaire qui donnent le signal de la dispersion et de la sécrétion de facteurs de virulence

Libération d'ADN: échanges de gènes à l'intérieur du biofilm

Hypothèses sur la tolérance des bactéries dans le biofilm



- **Tolérance**: survie des biofilms pour des concentrations d'ATB > 1000 fois la CMI, UV, métaux lourds, salinité, etc…
- **Bactéries persistantes** : en dormance. Protégées du système immunitaire et des antibiotiques ➡ récidives
- Ph élevé + faible concentration en oxygène ➡ ralentissement de la croissance bactérienne

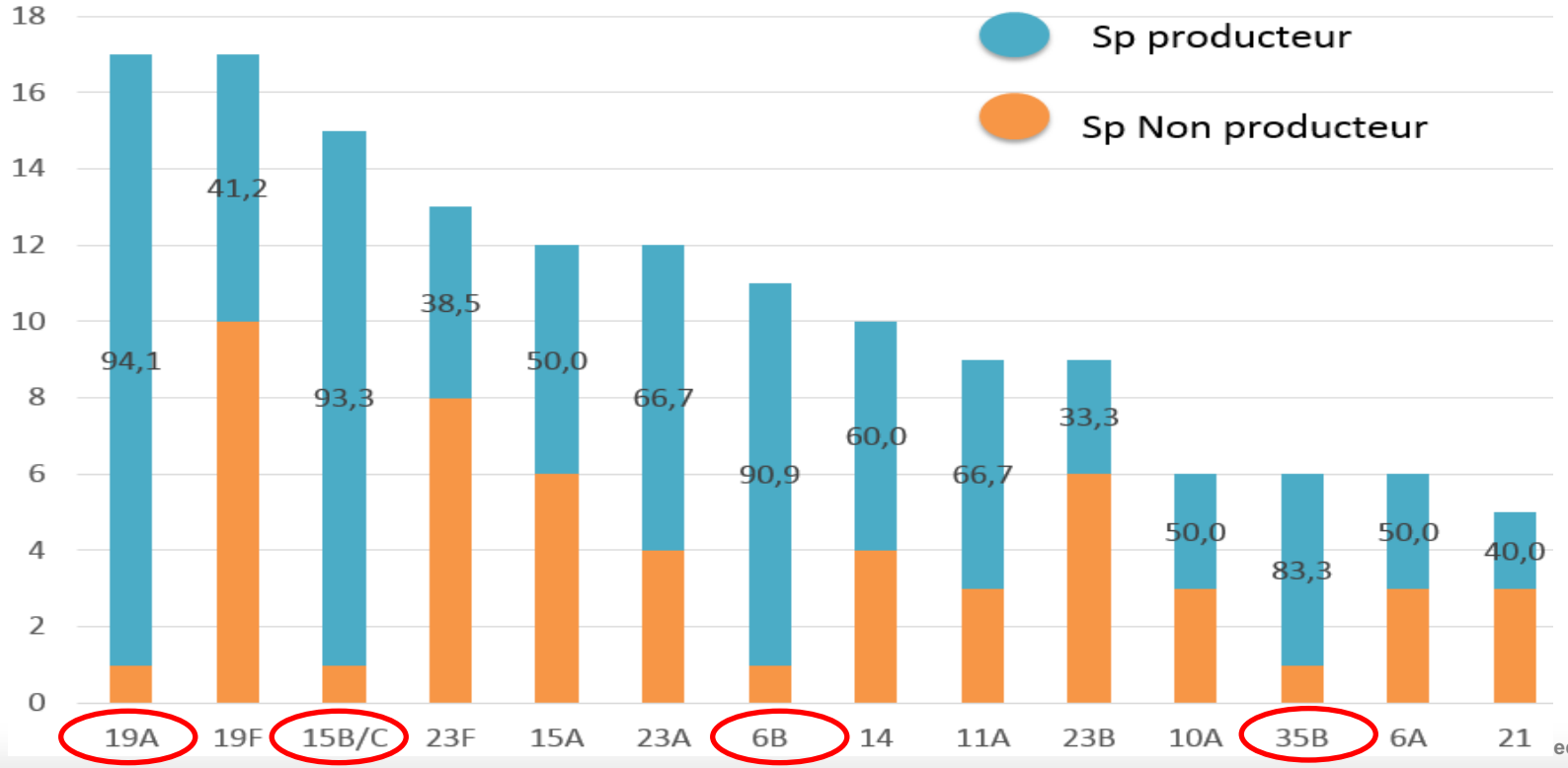
Production de biofilm et association des bactéries

	Pourcentage de production de biofilm		
	Bactérie isolée seule	Bactérie isolée en association avec l'autre bactérie	p
S. pneumoniae	67,4 %	66,3 %	0,878
H. influenzae	52,3 %	75,5 %	0,001

⇒ *H. influenzae* produit plus de biofilm si associée au pneumocoque

⇒ Quand isolées dans le même rhinopharynx, l'une ou l'autre des souches produisent du biofilm dans 94% des cas

Production de biofilm selon les sérotypes de pneumocoque



edi 13 octobre 2018

Quand penser à une pathologie à biofilm ?

- **Infection traînante au delà de 7 jours**
- **Echec du traitement antibiotique**
- **Récidive après arrêt du traitement antibiotique**
- **Infection peu inflammatoire**
- **Présence d'un corps étranger**

Biofilms: prevention and treatment
British Journal of Hospital Medicine, December 2016, Vol 77, No 12

- Les traitements conventionnels peuvent traiter efficacement les exacerbations aigües des infections dans lesquelles les biofilms sont impliqués au moment du relargage des bactéries planctoniques
- Ils n'empêchent cependant pas les récidives

Biofilms: prevention and treatment

British Journal of Hospital Medicine, December 2016, Vol 77, No 12

- **Prévenir la contamination initiale** ← Prevenar
- **Limiter l'attachement des micro-organismes**
- **Augmenter la pénétration des antibiotiques** ← PK / PD
- **Enlever mécaniquement la source de l'infection** ← Aérateurs
- **Choisir des antibiotiques actifs sur le biofilm** ← Rifamp?
- **Prescrire un traitement prolongé**



Mécanismes en jeu dans l'apparition de l'OMA

Contamination du rhinopharynx par des bactéries potentiellement pathogènes

↓

Attachement et agrégation de ces bactéries

↓

Formation du biofilm sur la muqueuse rhinopharyngée

↓

Relargage des bactéries planctoniques à partir du biofilm

↓

Dysfonctionnement des trompes d'Eustache créant une pression négative dans l'oreille moyenne

↓

Entrée des bactéries planctoniques dans l'oreille moyenne

↓

SURVENUE D'UNE OTITE MOYENNE AIGÜE


frontiers in PEDIATRICS

REVIEW

published: 23 December 2013
doi: 10.3389/fped.2013.00...

New paradigms in the pathogenesis of otitis media in children

James Mark Coticchia[1]*, Michael Chen[1], Livjot Sachdeva[1] and Sean Mutchnick[2]

[1] Department of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI, USA
[2] Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI, USA

Mécanismes de l'OM chronique

OTITE MOYENNE AIGÜE

↓

Production de biofilm dans l'oreille moyenne

↓

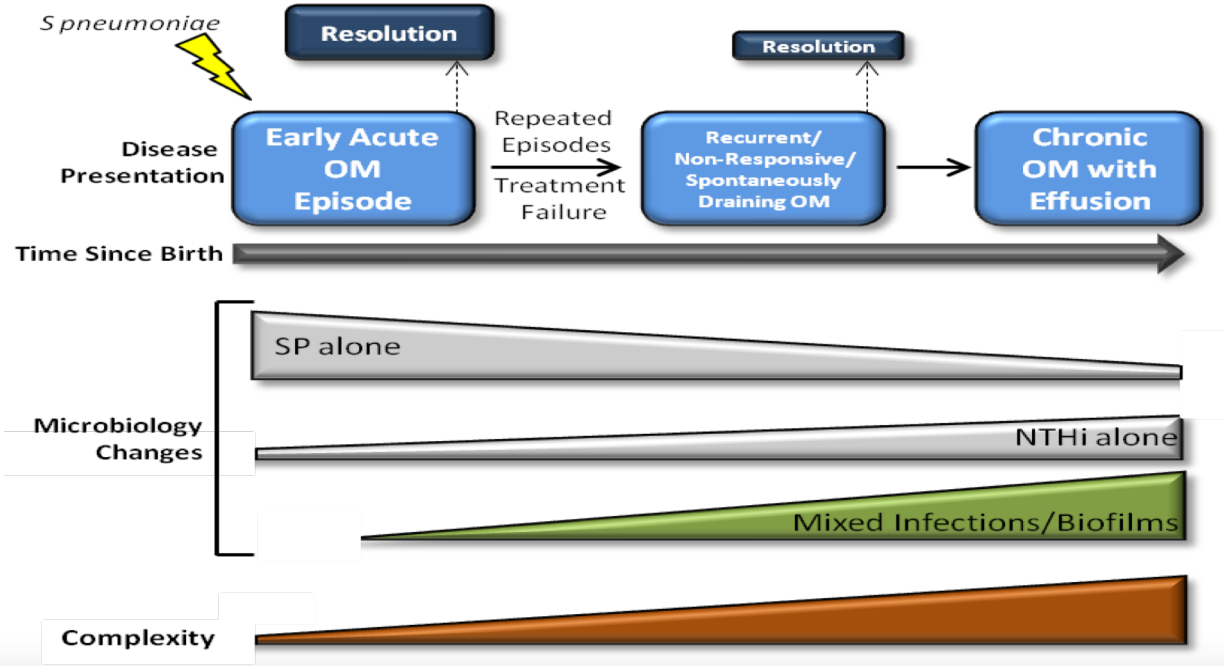
Inefficacité des antibiotiques sur les bactéries présentes dans le biofilm

↓

INSTALLATION DES L'OTITE CHRONIQUE ET DE RÉCIDIVES

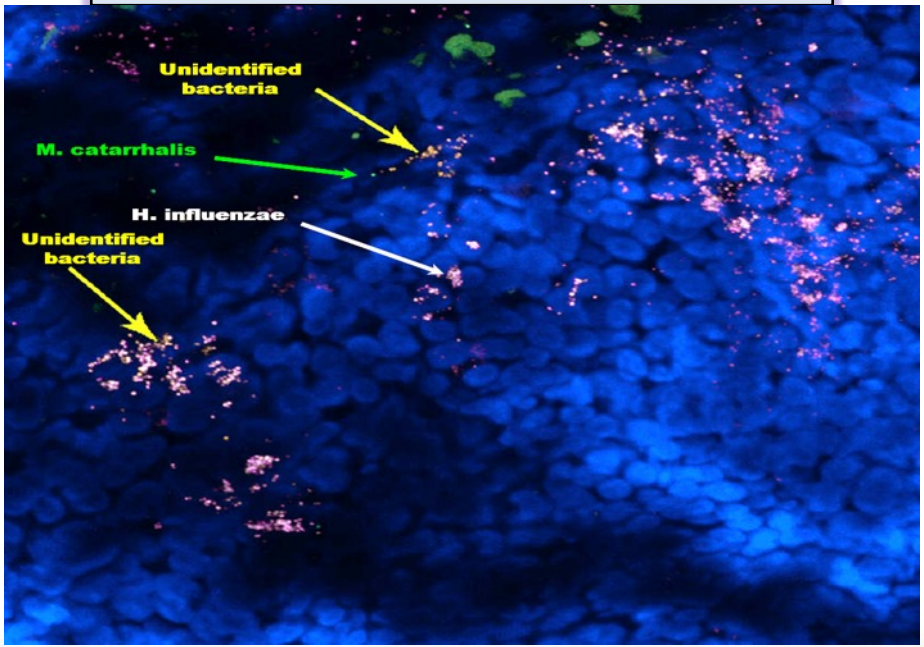
Implication du Pneumocoque dans l'évolution des otites
Un modèle continu de pathogénèse

Dagan et al et al, lancet Infect Dis (In press)



Biopsie muqueuse d'un enfant présentant des otites récidivantes dont le liquide de l'oreille moyenne est stérile

Fluorescence in situ par hybridation (FISH)
Avec au Microscope Laser (CLSM)



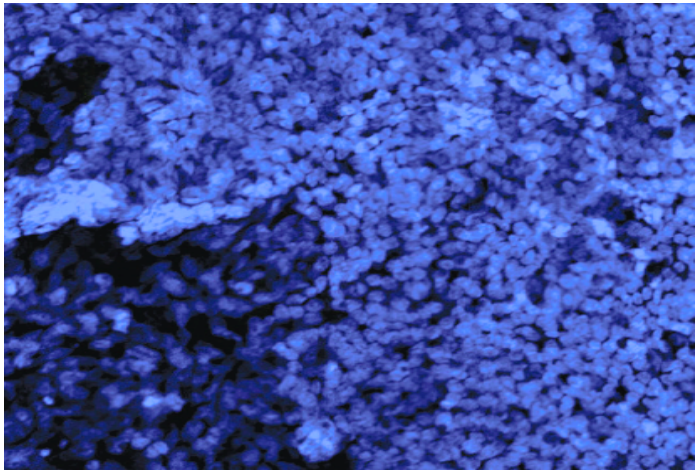


Image de la muqueuse de l'oreille moyenne d'un enfant ayant un implant cochléaire, mais pas d'otite

Thornton et al, BMC Pediatrics, 11:94, 2011

Take home messages
Repérer les situations cliniques impliquant les biofilms

- **Otites récidivantes d'autant plus**
  - Otite séreuse marquée entre les épisodes
  - Otorrhées récidivantes
- **Angines récidivantes à SGA**
- **Sinusites récidivantes**
- **Plaques dentaires**
- **Difficultés d'éradication des bactéries pathogènes des flores normales** (eg..méningo, Hib, SGA)