



Le portage nasal à *Staphylococcus aureus* : déterminants bactériens et déterminants d'hôte

Anne Tristan

Centre de Biologie et de Pathologie Est

CNR des staphylocoques

LYON



A. Histoire naturelle de la contamination

Est-il vrai que :

1. La contamination est essentiellement interhumaine directe ?
2. La main est le principal vecteur de contamination du nez ?
3. Le nez est le principal vecteur de contamination des mains ?



A. Histoire naturelle de la contamination

Est-il vrai que :

1. La contamination est essentiellement interhumaine directe ?



2. La main est le principal vecteur de contamination du nez ?

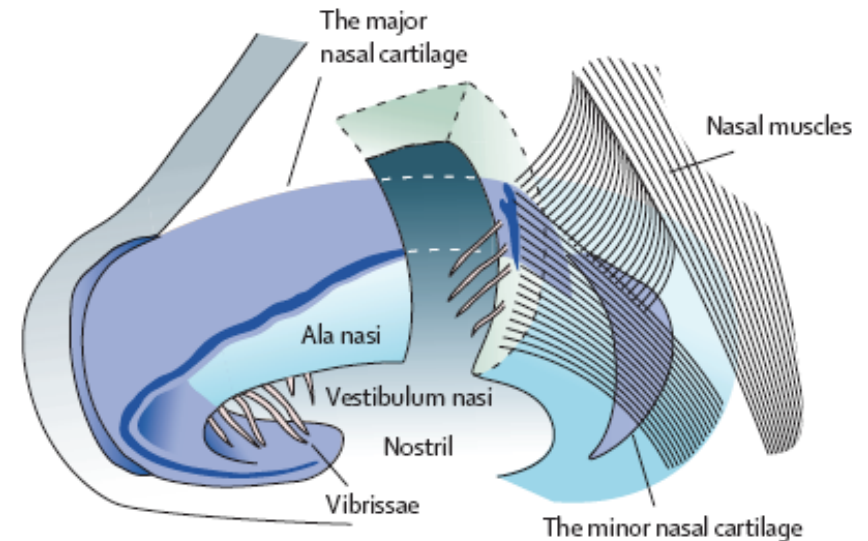


3. Le nez est le principal vecteur de contamination des mains ?



Comment *S. aureus* gagne-t-il le nez ?

- Epithélium nasal kératinisé avec glandes apocrines sudorales, glandes sébacées et follicules pileux
- Survie de *S. aureus* pendant des mois sur n'importe quel type de surface
- Mains : principal vecteur pour la transmission de *S. aureus* des surfaces vers le nez
- “Nose picking” : risque +++ **Nose Picking and Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus***



Heiman F. L. Wertheim et al.
The Lancet Infectious Diseases 2005

INFECTION CONTROL AND HOSPITAL EPIDEMIOLOGY AUGUST 2006, VOL. 27, NO. 8

ORIGINAL ARTICLE

Heiman F. L. Wertheim, MD, MSc; Menno van Kleef, MD; Margreet C. Vos, MD, PhD; Alewijn Ott, MD, PhD;
Henri A. Verbrugh, MD, PhD; Wytse Fokkens, MD, PhD

Différents modèles de portage nasal

- Définition du portage permanent varie d'une étude à l'autre
- Beaucoup d'études classent les individus en porteurs ou non porteurs à l'aide d'un seul prélèvement nasal
- Il existe 3 modèles de portage nasal chez les individus sains :
 - **porteurs permanents** ~ 20% (12-30%) :
 - colonisés le plus souvent par une seule souche de *S. aureus* sur une longue période
 - charge bactérienne + importante : dispersion et risque d'infection ++
 - **porteurs intermittents** ~ 30% (16-70%) : colonisés par différentes souches au cours du temps
 - **non porteurs** ~ 50% (16-69%)
- Définir une « **règle de culture** » : résultats de 2 écouvillonnages nasaux à 1 semaine d'intervalle pour dire si porteur ou pas mais >7 pour dire si non porteur ou intermittent (Nouwen JL et al. CID 2004)

Modèle humain de portage nasal

INFECTION AND IMMUNITY, Nov. 2004, p. 6685–6688
0019-9567/04/\$08.00+0 DOI: 10.1128/IAI.72.11.6685–6688.2004
Copyright © 2004, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 72, No. 11

Human Factor in *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage

Jan Nouwen,* Hélène Boelens, Alex van Belkum,* and Henri Verbrugh

*Department of Medical Microbiology & Infectious Diseases, Erasmus Medical Center,
Rotterdam, The Netherlands*






- Inoculation à des **volontaires** (8 non porteurs et 11 porteurs permanents) de différentes souches de *S. aureus* :
 - **non porteurs** :  limination rapide des souches
 - **porteurs** : sélection de leur souche permanente
 - importance des caractéristiques de l'hôte
 -  quilibre optimal entre l'hôte et la bactérie nécessaire

B. Quels sont les facteurs liés à *S. aureus* associés au portage nasal ?

1. La leucocidine de Pantone Valentine
2. Les adhésines de type clumping factor B
3. La résistance à la méticilline
4. Les acides teichoïques
5. Les interférences bactériennes



B. Quels sont les facteurs liés à *S. aureus* associés au portage nasal ?

1. La leucocidine de Panton Valentine
 14%
2. Les adhésines de type clumping factor B
 82%
3. La résistance à la méticilline
 34%
4. Les acides teichoïques
 42%
5. Les interférences bactériennes
 19%

Adhésion de *S. aureus* aux fosses nasales antérieures

- Adhésion **non spécifique** : forces physico-chimiques
- Adhésion **plus spécifique** : liaison des **adhésines** à des récepteurs membranaires sur les cellules de l'hôte
- **Porteurs intermittents** : adhésion plus faible de *S. aureus*
- **Porteurs permanents** : niche spéciale comme une glande apocrine où *S. aureus* peut se multiplier en grand nombre

Adhésines

- **MSCRAMMs** (microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules) capables de se lier à la fibronectine, au fibrinogène, au collagène... pourraient jouer un rôle dans l'adhésion de *S. aureus*
- **Clumping factor B** (cytokeratin-binding protein) joue un rôle clé dans la colonisation montré dans le modèle humain

Key Role for Clumping Factor B in *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization of Humans

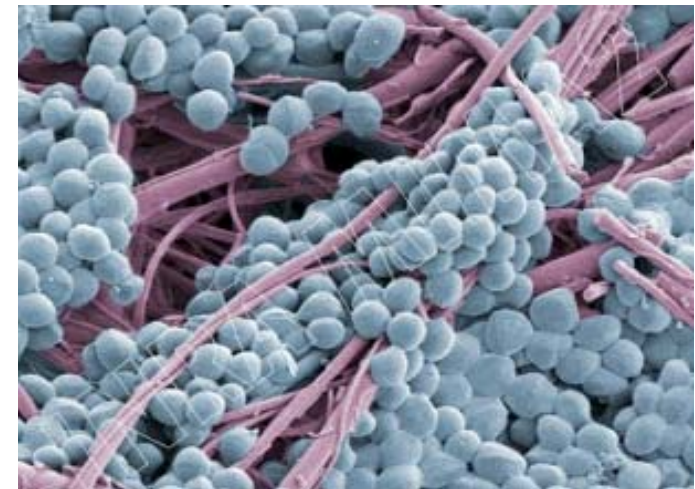
PLoS Med 2008

Heiman F. L. Wertheim^{1*}, Evelyn Walsh², Roos Choudhury¹, Damian C. Melles¹, Hélène A. M. Boelens¹,
Helen Miajlovic², Henri A. Verbrugh¹, Timothy Foster², Alex van Belkum¹

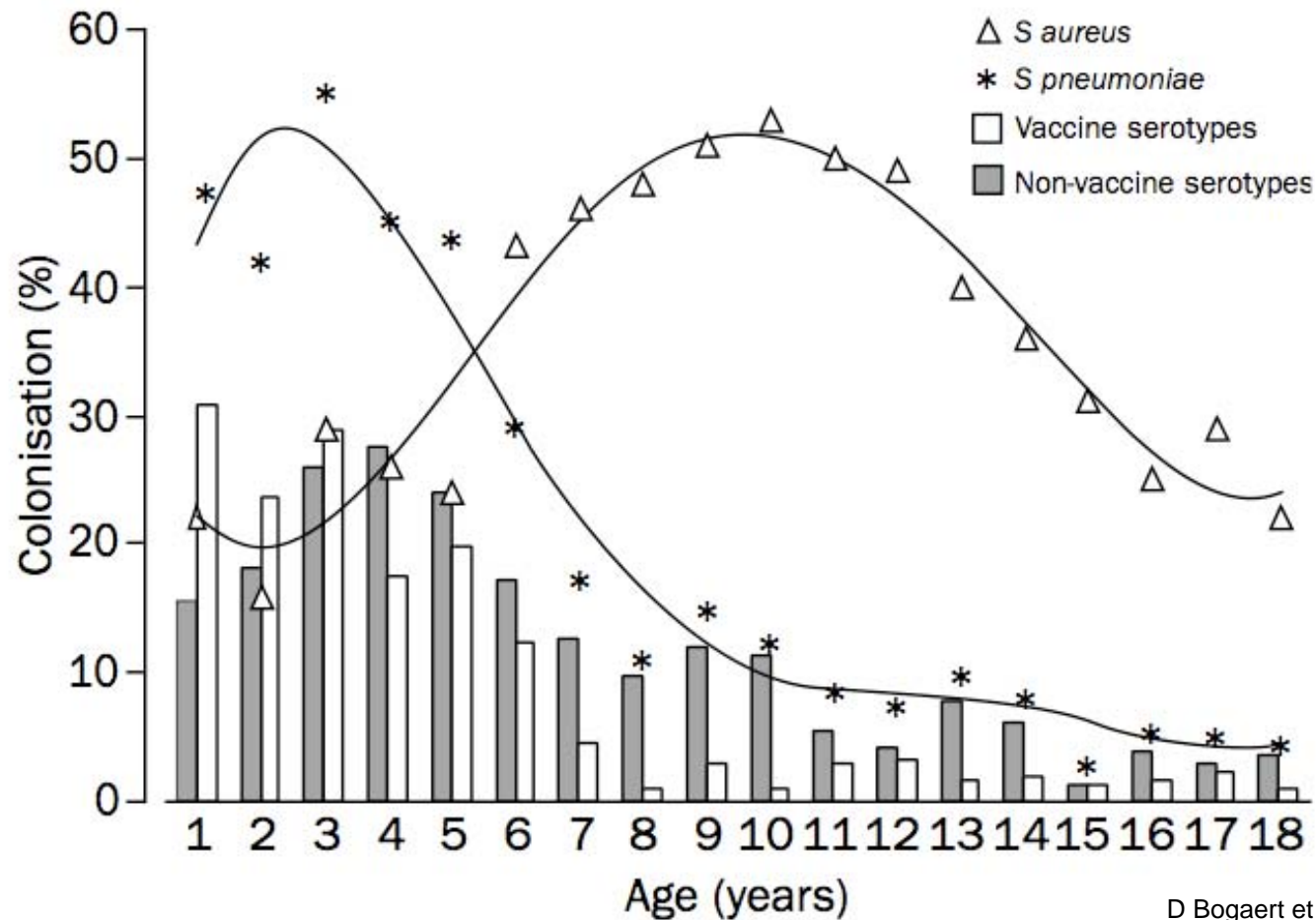
- Différences dans l'**expression** des adhésines et des récepteurs = déterminants du portage ou non portage de *S. aureus* au niveau du nez

Autres facteurs bactériens

- Acides teichoïques (C. Weidenmaier et al. Nat Med 2004)
- Protéine A
- Interactions hydrophobes
- Charge de surface
- Systèmes de régulation : *agr*, *sar*
- « Interférences » bactériennes



Portage nasal *S. pneumoniae* et *S. aureus*



D Bogaert et al. The Lancet 2004

- Modification avec vaccination/vaccin heptavalent : ∞ *S. aureus* dans **OMA** (Veenhoven et al. Lancet 2003) et **bactériémie** (Herz et al. Pediatr Infect Dis J 2006)

C. Souches invasives *versus* souches de portage

Est-il vrai que :

1. Les souches de portage sont aussi virulentes que les souches d'infections ?
2. Les souches d'infections sont toujours retrouvées au niveau du nez ?



C. Souches invasives *versus* souches de portage

Est-il vrai que :

1. Les souches de portage sont aussi virulentes que les souches d'infections ?



2. Les souches d'infections sont toujours retrouvées au niveau du nez ?



Souches invasives vs portages ?

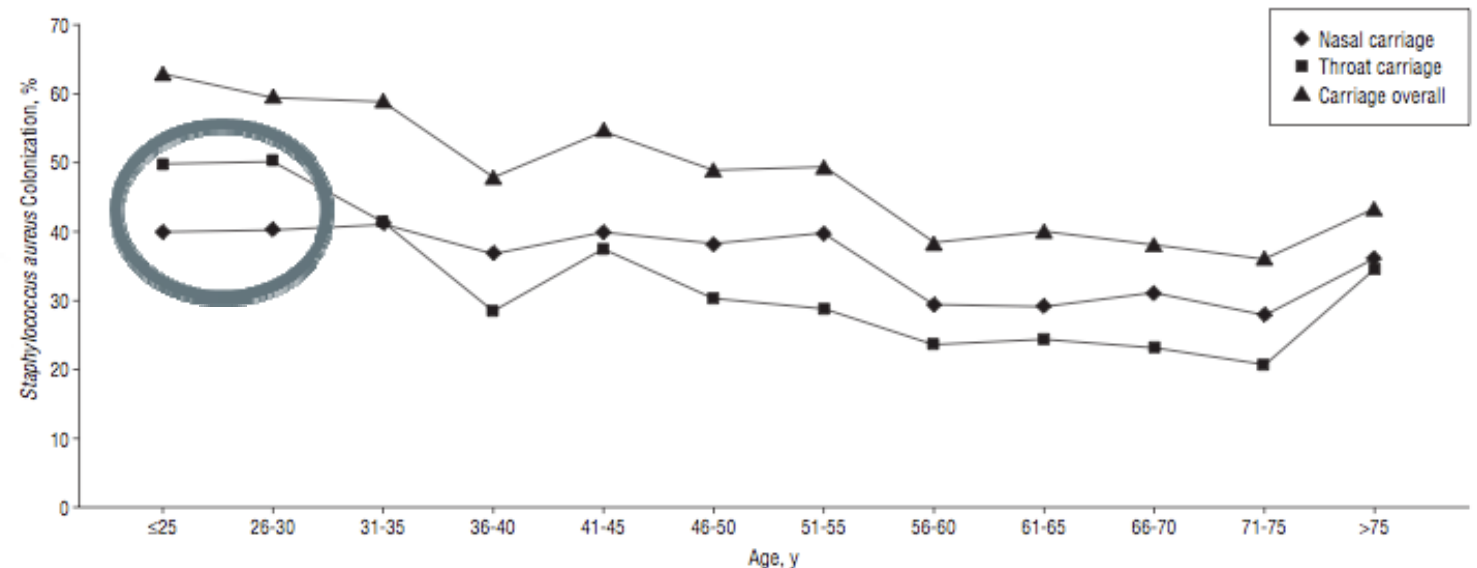
- Définir la structure de la population naturelle de *S. aureus* pour comprendre les mécanismes du portage et ses conséquences
- **Controverse** : les pathologies invasives sont-elles associées à des génotypes particulièrement virulents ? Réponses différentes selon les études :
 - pas de différence significative de distribution de génotype entre souches de porteurs et patients avec pathologies invasives (Feil EJ et al. J Bacteriol 2003)
 - certains sous-groupes de génotypes sont retrouvés plus fréquemment dans les bactériémies (Melles DC et al. J Clin Invest 2004)
 - certaines souches sont + virulentes que d'autres, mais toute souche peut être fatale en fonction des conditions cliniques sous-jacentes (Wertheim HF et al. J Infect Dis 2005)
 - transmission horizontale de gènes associés à la virulence au sein d'un même clone (Peacock SJ et al. Infect Immun 2002)

Exclusive *Staphylococcus aureus* Throat Carriage

At-Risk Populations

Dominik Mertz, MD; Reno Frei, MD; Nadine Periat, MD; Melanie Zimmerli, MD;
Manuel Battagay, MD; Ursula Flückiger, MD; Andreas F. Widmer, MD, MS

- 3464 participants 1500 donneurs de sang / 498 étudiants en dentaire / 634 professionnels de santé / 832 patients hospitalisés
- 12.4% porteurs uniquement au niveau de la gorge
- Facteurs associés : jeune âge et absence de contact avec l'hôpital donc facteurs d'acquisition de SARM-C



D. Quels sont les facteurs liés à l'hôte associés au portage nasal ?

1. L'âge
2. Le polymorphisme du complément
3. Les anomalies des polynucléaires
4. La greffe d'organe
5. L'hémodialyse



D. Quels sont les facteurs liés à l'hôte associés au portage nasal ?

1. L'âge



2. Le polymorphisme du complément



3. Les anomalies des polynucléaires



4. La greffe d'organe

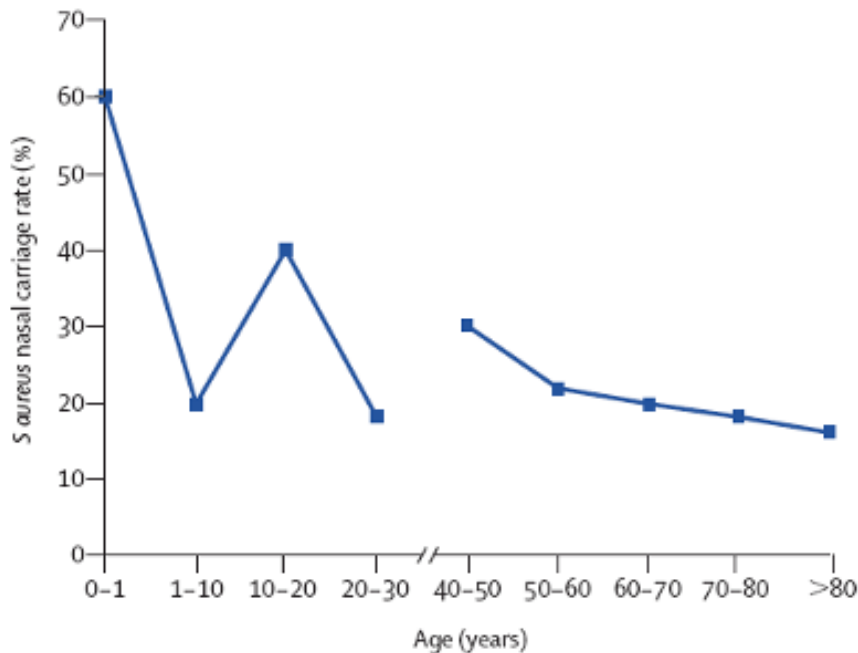


5. L'hémodialyse

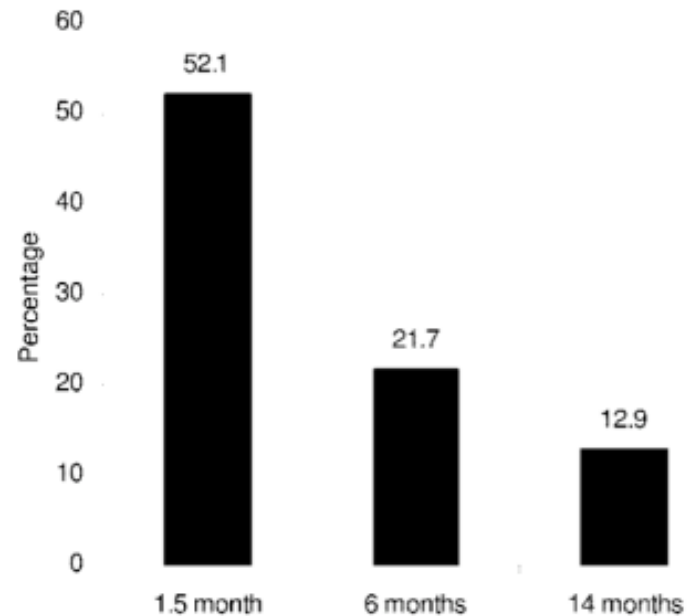


Age et portage nasal à *S. aureus*

- % de porteurs permanents : **enfants > adultes**
 - 70% des nouveaux-nés ont au moins 1 culture nasale +
 - 52% de porteurs pendant les 8 premières semaines de vie
 - 21% à 6 mois



Heiman F. L Wertheim et al.
The Lancet Infectious Diseases 2005



S. aureus carriage in the first year of life

Lebon A et al. JCM 2008

Autres facteurs d'hôte

- Ethnie
- Hommes > femmes
- Affinité cellules épithéliales des porteurs > cellules épithéliales des non-porteurs
- Tabac (-)
- Diabète
- Hémodialyse
- Stade terminal de pathologies hépatiques
- HIV+
- Pathologies cutanées chroniques
- Terrain atopique
- Obésité



Prédisposition génétique ?

- Polymorphisme des récepteurs aux **glucocorticoïdes**
 - Polymorphisme de l'**interleukine 4**
 - Polymorphisme du facteur H du **complément**
 - Polymorphisme de la **protéine C-réactive**
- **Effets limités** mais attendus dans un **processus multifactoriel**

Host Polymorphisms in Interleukin 4, Complement Factor H, and C-Reactive Protein Associated with Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* and Occurrence of Boils

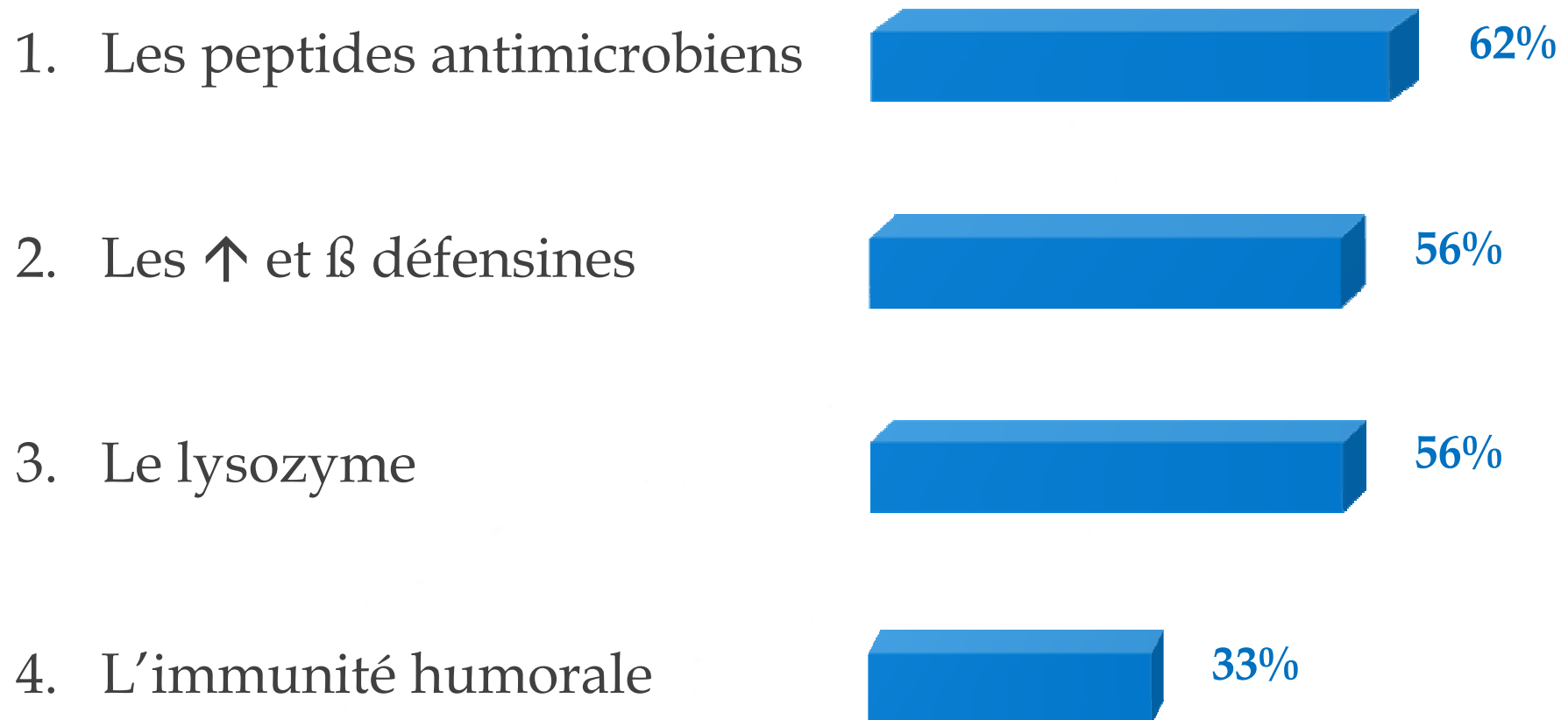
Marieke Emonts,¹ André G. Uitterlinden,^{2,3} Jan L. Nouwen,^{2,3,4} Isabella Kardys,³ Moniek P. M. de Maat,⁵ Damian C. Melles,⁴ Jacqueline Witteman,³ Paulus T. V. M. de Jong,^{3,6,7} Henri A. Verbrugh,⁴ Albert Hofman,³ Peter W. M. Hermans,⁸ and Alex van Belkum⁴

E. Les facteurs de l'immunité efficaces contre le portage nasal à *S. aureus* sont ?

1. Les peptides antimicrobiens
2. Les α et β défensines
3. Le lysozyme
4. L'immunité humorale



E. Les facteurs de l'immunité efficaces contre le portage nasal à *S. aureus* sont ?



S. aureus échappe aux défenses immunitaires de l'hôte

- Composants des sécrétions nasales contribuant à la réponse immune innée : Ig A et G, lysozyme, lactoferrine, peptides antimicrobiens
- **Mais réponse immune inefficace et insuffisante pour prévenir le portage nasal car :**
 - vestibule du nez, dépourvu de cils avec peu de sécrétions muqueuses
 - résistance de *S. aureus* à la plupart des peptides antimicrobiens, aux α et β -défensines et au lysozyme
- **Mais réponse immune innée pourrait quand même prévenir :**
 - l'invasion de la muqueuse nasale
 - des formes plus extensives de colonisation

Réponse humorale

Anti-Staphylococcal Humoral Immune Response in Persistent Nasal Carriers and Noncarriers of *Staphylococcus aureus*

Nelianne J. Verkaik,¹ Corné P. de Vogel,¹ Hélène A. Boelens,¹ Dorothee Grumann,⁴ Theo Hoogenboezem,³ Cornelis Vink,³ Herbert Hooijkaas,² Timothy J. Foster,⁵ Henri A. Verbrugh,¹ Alex van Belkum,¹ and Willem J. B. van Wamel¹

JID 2009

Reclassification of *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage Types

Alex van Belkum,¹ Nelianne J. Verkaik,¹ Corné P. de Vogel,¹ Hélène A. Boelens,¹ Jeroen Verveer,¹ Jan L. Nouwen,¹ Henri A. Verbrugh,¹ and Heiman F. L. Wertheim^{1,2}

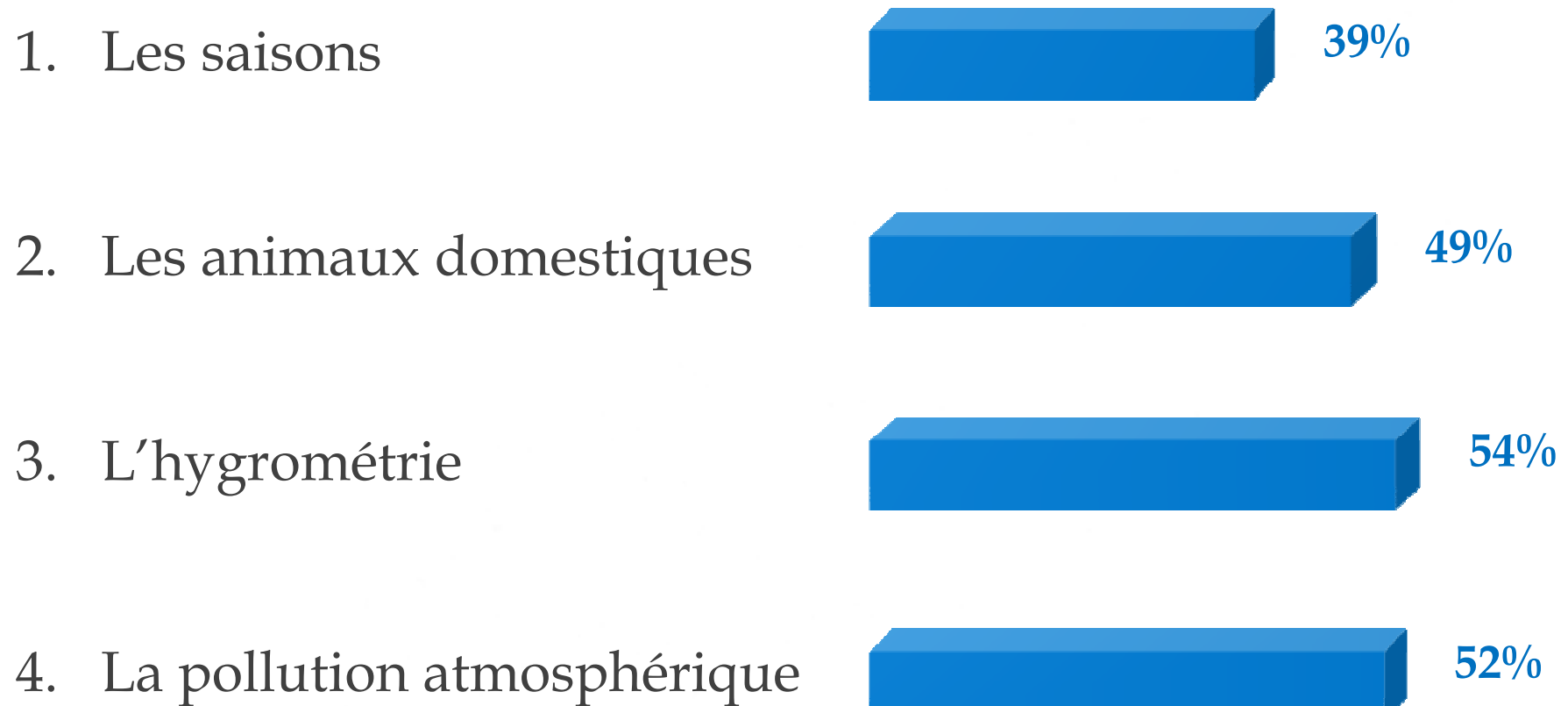
- Porteurs permanents ont **un inoculum plus lourd** que les porteurs intermittents et les non porteurs
- Porteurs permanents : tx d'acs **anti-TSST-1, SEA, ClfA et ClfB > non porteurs et porteurs intermittents** (stable dans le temps)

F. Quels sont les facteurs liés à l'environnement associés au portage nasal ?

1. Les saisons
2. Les animaux domestiques
3. L'hygrométrie
4. La pollution atmosphérique



F. Quels sont les facteurs liés à l'environnement associés au portage nasal ?



Facteurs environnementaux

- **Activités favorisant les lésions cutanées** (rafting, football...) corrélées avec une plus grande fréquence du portage nasal
- **Pas de relation** entre le niveau de portage et
 - les saisons
- **Relation** entre le niveau de portage et
 - la température
 - l'humidité
- **Autres facteurs impliqués** ????

Conclusions

- Beaucoup d'études sur le sujet (recherche Pubmed avec « *S. aureus* » et « nasal » = 2078 items)
- Les causes du portage sont multifactorielles (bactérie, hôte, environnement)
- Nécessité d'identifier plus clairement les facteurs expliquant la colonisation pour trouver un meilleur moyen de décolonisation efficace
- Besoin d'études pour comprendre les mécanismes immunologiques du portage car la mortalité est plus élevée chez les non-porteurs
- Besoin de trouver une stratégie pour éviter que les non-porteurs le deviennent ???