

Niches environnementales de *Salmonella* Typhi

Grand Challenges Explorations Session 23
Février 2019

NOTRE OPPORTUNITÉ

Il est estimé que le sérovar *Typhimurium* de *Salmonella enterica* ssp. *enterica* (*S. Typhi*) a été responsable de 10 millions de cas de typhoïde et de 117 000 décès en 2017 (Global Burden of Disease 2017). Des souches de *S. Typhi* résistantes à de multiples antibiotiques sont apparues (Klemm et al. 2018) et mettent à l'épreuve les systèmes de santé dans de nombreux milieux à revenus faibles et intermédiaires (Andrews et al. 2018). L'être humain est le seul hôte naturel présumé de *S. Typhi* (Wain et al. 2002). Les infections se produisent lorsque des aliments ou de l'eau contaminés sont consommés, et la transmission par voie oro-fécale demande à l'organisme de survivre dans l'environnement d'une contamination de personne à une autre. Cela a des implications sur les interventions nécessaires à l'élimination de la typhoïde en tant que problème de santé publique : s'il existe des niches environnementales qui aident *S. Typhi* à survivre et favorisent sa transmission, des améliorations en matière d'eau et d'assainissement, *tout comme* l'accessibilité des vaccins, sont essentielles à l'arrêt de la transmission et à l'élimination de la maladie. En outre, les pressions de sélection sur *S. Typhi* dans l'environnement sont peu connues, et il est possible que l'exposition aux antibiotiques, tant en milieu hospitalier que dans l'environnement, stimule le développement de souches de *S. Typhi* résistantes aux antibiotiques. Bien que la typhoïde ait été éliminée de plusieurs zones géographiques, il n'est pas clairement établi si les milieux à faibles revenus dans lesquels la maladie persiste à ce jour abritent des niches environnementales propices à la survie à plus long terme de la bactérie incriminée.

Les études semblent montrer que la survie de *S. Typhi* dans l'environnement est favorisée par la présence de protozoaires tels qu'*Acanthamoeba castellanii* (Frédéri Douesnard-Malo et Daigle 2011). *Salmonella* Typhimurium survit à l'intérieur d'*Acanthamoeba polyphaga*. Comme cette survie dépend de gènes présents dans l'îlot de pathogénicité 2 de *Salmonella* (qui se sont révélés nécessaires à la virulence et à l'invasion des macrophages), nous pourrions nous demander si la fonction originale de ces gènes n'était pas de favoriser leur survie dans l'environnement (Bleasdale et al. 2009). *S. Dublin* existe également à l'intérieur d'une amibe, *Acanthamoeba rhysodes* (Tezcan-Merdol et al. 2004), et il n'est pas clairement établi si *S. Typhi* peut, de manière similaire, survivre à l'intérieur d'un protozoaire ou d'autres espèces aquatiques. Les mollusques et crustacés se sont révélés être une des sources de contamination au *S. Typhi* chez l'être humain, mais la durée de survie de la bactérie dans ces animaux, en particulier en eaux chaudes tropicales, n'est pas connue (Jordan 1925). Il peut exister d'autres niches, dans la terre et dans l'eau. L'ADN de *S. Typhi* a été détecté dans l'eau potable à Katmandou, au Népal, et à Dacca, au Bangladesh, mais on ignore encore si cela représente un organisme pathogène viable (Karkey et al. 2016 ; Saha et al. 2019). Ce qui nous intéresse dans ce grand défi est de découvrir l'existence des niches environnementales dans lesquelles *S. Typhi* peut survivre et, le cas échéant, à quel point de telles niches contribuent à la transmission de la maladie chez l'être humain.

Il est en outre possible que ces niches environnementales jouent un rôle dans le développement de la résistance aux antibiotiques dans les pathogènes (Forsberg et al. 2012). Il nous intéresse de comprendre si la survie de *S. Typhi* dans l'environnement est influencée par les antibiotiques et leurs résidus, et si l'exposition à ces antibiotiques présents dans l'environnement influence le développement de la résistance aux antibiotiques de *S. Typhi* et sa transmissibilité.

LE DÉFI

Dans ce nouveau grand défi, nous sollicitons des propositions visant à examiner les niches environnementales de *S. Typhi*. Nous souhaitons comprendre :

1. La survie de *S. Typhi* dans les microbiomes terrestre et aquatique. *S. Typhi* survit trois semaines en présence d'*A. castellani* mais pas plus de dix jours seul (Frédéric Douesnard-Malo and Daigle 2011). Les interactions avec d'autres organismes affectent-elles la survie de *S. Typhi* ? Comment ces interactions affectent-elles la transmissibilité de la bactérie ?
2. La survie de *S. Typhi* à l'intérieur d'autres organismes. Tout comme *V. cholerae*, qui s'épanouit dans le zooplancton (Lipp, Huq et Colwell 2002), *S. Typhi* interagit-elle avec des organismes pluricellulaires aquatiques ? Le cas échéant, cela affecte-t-il la transmission et l'épidémiologie de la typhoïde ?
3. L'impact des niches environnementales sur le développement de la résistance aux antibiotiques de *S. Typhi*. Combien de temps *S. Typhi* passe-t-elle dans l'environnement par rapport au temps passé dans l'organisme des personnes contaminées ? Comment cela affecte-t-il son exposition aux antibiotiques et le développement de la résistance aux antibiotiques des souches de *S. Typhi* ?

Nous souhaitons financer :

- Des études de *S. Typhi* dans les microbiomes terrestre et aquatique ayant des implications claires pour sa survie, sa virulence ou sa résistance aux antibiotiques
- Des études sur la survie de *S. Typhi* à l'intérieur ou en présence de protozoaires libres
- Des études sur le rôle de l'environnement (sol, eau, antibiotiques résiduels) dans le développement de la résistance aux antimicrobiens de *S. Typhi*
- L'analyse de transcriptome et la mutagenèse de *S. Typhi* afin d'identifier les gènes associés à des niches environnementales particulières

Dans tous les cas, les résultats doivent être clairement pertinents à l'épidémiologie de la typhoïde.

Nous ne financerons pas :

- Les études d'autres sérovars *Salmonella enterica* seuls, non focalisées sur *S. Typhi*
- Les études cliniques de la typhoïde non focalisées sur l'environnement
- Les études de la mutagenèse de *S. Typhi* uniquement basées sur des analyses de laboratoire, sans données permettant de relier les résultats aux échantillons environnementaux de l'épidémiologie de la typhoïde.

Références

- Andrews, Jason R., Farah N. Qamar, Richelle C. Charles, and Edward T. Ryan. 2018. "Extensively Drug-Resistant Typhoid — Are Conjugate Vaccines Arriving Just in Time?" *New England Journal of Medicine* 379 (16): 1493–95. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1803926>.
- Bleasdale, Benjamin, Penelope J Lott, Aparna Jagannathan, Mark P Stevens, Richard J Birtles, and Paul Wigley. 2009. "The Salmonella Pathogenicity Island 2-Encoded Type III Secretion System Is Essential for the Survival of Salmonella Enterica Serovar Typhimurium in Free-Living Amoebae." *Applied and Environmental Microbiology* 75 (6): 1793–95. <https://doi.org/10.1128/AEM.02033-08>.
- Douesnard-Malo, Frédéri, and France Daigle. 2011. "Increased Persistence of Salmonella Enterica Serovar Typhi in the Presence of Acanthamoeba Castellanii." *Applied and Environmental Microbiology* 77 (21): 7640–46. <https://doi.org/10.1128/AEM.00699-11>.
- Douesnard-Malo, Frédéric, and France Daigle. 2011. "Increased Persistence of Salmonella Enterica Serovar Typhi in the Presence of Acanthamoeba Castellanii." *Applied and Environmental Microbiology* 77 (21): 7640–46. <https://doi.org/10.1128/AEM.00699-11>.
- Forsberg, Kevin J., Alejandro Reyes, Bin Wang, Elizabeth M. Selleck, Morten O.A. Sommer, and Gautam Dantas. 2012. "The Shared Antibiotic Resistome of Soil Bacteria and Human Pathogens." *Science* 337 (6098): 1107–11. <https://doi.org/10.1126/science.1220761>.
- Global Burden of Disease. 2017. "GBD Results Tool | GHDx | Schistosomiasis." 2017. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
- Jordan, Edwin O. 1925. "THE VIABILITY OF TYPHOID BACILLI IN SHELL OYSTERS." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 84 (19): 1402. <https://doi.org/10.1001/jama.1925.02660450010006>.
- Karkey, Abhilasha, Thibaut Jombart, Alan W. Walker, Corinne N. Thompson, Andres Torres, Sabina Dongol, Nga Tran Vu Thieu, et al. 2016. "The Ecological Dynamics of Fecal Contamination and Salmonella Typhi and Salmonella Paratyphi A in Municipal Kathmandu Drinking Water." *PLoS Neglected Tropical Diseases* 10 (1): 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004346>.
- Klemm, Elizabeth J, Sadia Shakoar, Andrew J Page, Farah Naz Qamar, Kim Judge, Dania K Saeed, Vanessa K Wong, et al. 2018. "Emergence of an Extensively Drug-Resistant Salmonella Enterica Serovar Typhi Clone Harboring a Promiscuous Plasmid Encoding Resistance to Fluoroquinolones and Third-Generation Cephalosporins" <https://mbio.asm.org/content/9/1/e00105-18>.
- Lipp, Erin K, Anwar Huq, and Rita R Colwell. 2002. "Effects of Global Climate on Infectious Disease: The Cholera Model." *Clinical Microbiology Reviews* 15 (4): 757–70. <https://doi.org/10.1128/CMR.15.4.757-770.2002>.
- Saha, Senjuti, Arif M. Tanmoy, Jason R. Andrews, Mohammad S. I. Sajib, Alexander T. Yu, Stephen Baker, Stephen P. Luby, and Samir K. Saha. 2019. "Evaluating PCR-Based Detection of Salmonella Typhi

and Paratyphi A in the Environment as an Enteric Fever Surveillance Tool." *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 100 (1): 43–46. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0428>.

Tezcan-Merdol, Dilek, Marianne Ljungström, Jadwiga Winięcka-Krusnell, Ewert Linder, Lars Engstrand, and Mikael Rhen. 2004. "Uptake and Replication of Salmonella Enterica in Acanthamoeba Rhysodes." *Applied and Environmental Microbiology* 70 (6): 3706–14. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.6.3706-3714.2004>.

Wain, John, Deborah House, Julian Parkhill, Christopher Parry, and Gordon Dougan. 2002. "Unlocking the Genome of the Human Typhoid Bacillus." *The Lancet. Infectious Diseases* 2 (3): 163–70. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(02\)00225-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00225-6).