

Antibiotiques et microbiotes

JR Zahar

Microbiologie – Prévention du risque infectieux

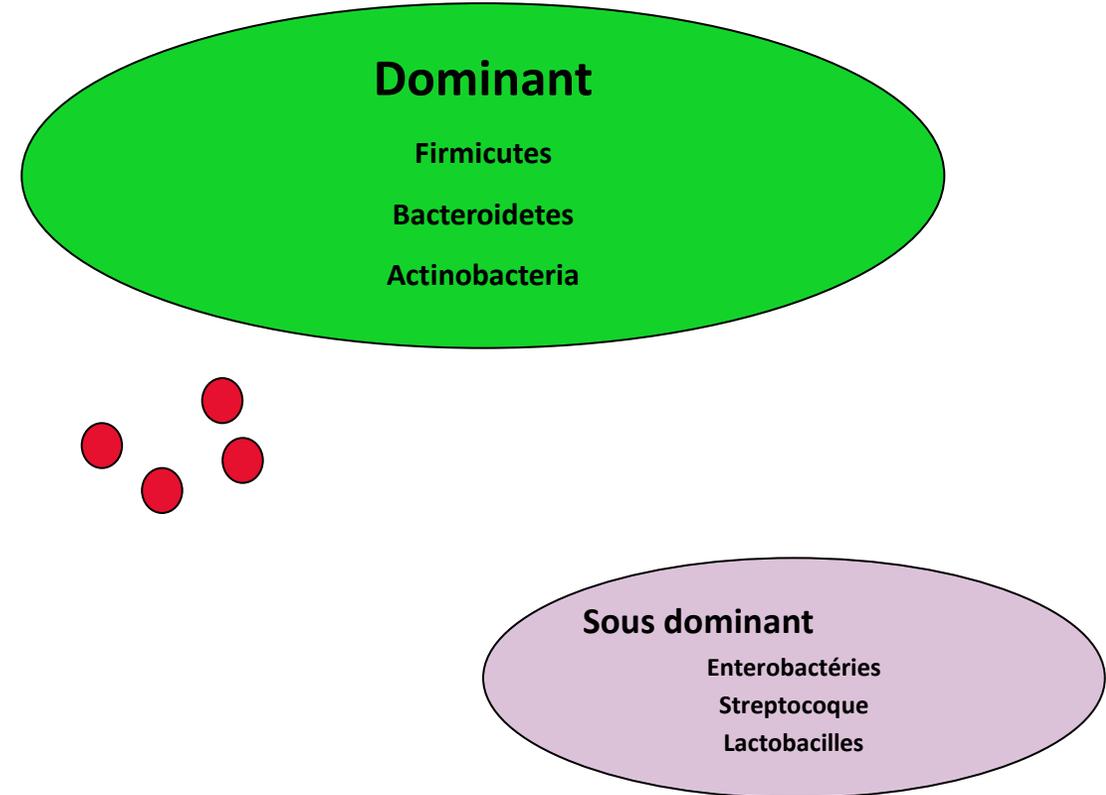
UFR-SMBH; Université Paris XIII

Unité 1137, IAME équipe Descid



Microbiote I

- **Différents microbiotes :**
 - intestinal, vaginal, oro pharyngé
- **Microbiote intestinal :**
 - Le plus fréquemment étudié
 - 100 000 milliards de bactéries
 - Espèces dominantes
 - Espèces sous dominantes
 - Espèces de passage
 - 99% de bactéries anaérobies strictes
 - Organe à part entière
 - Evolutif dans le temps (de la naissance à l'âge adulte)



Microbiote III

- **Caractérisé par sa composition**
 - richesse et diversité
- **Caractérisé par sa fonction**
 - Contenu génomique
- **Caractérisé par sa fonction de « barrière »**
- **Soumis à la pression**
 - Antibiotique
 - Non antibiotique a activité antibiotique
 - De colonisation

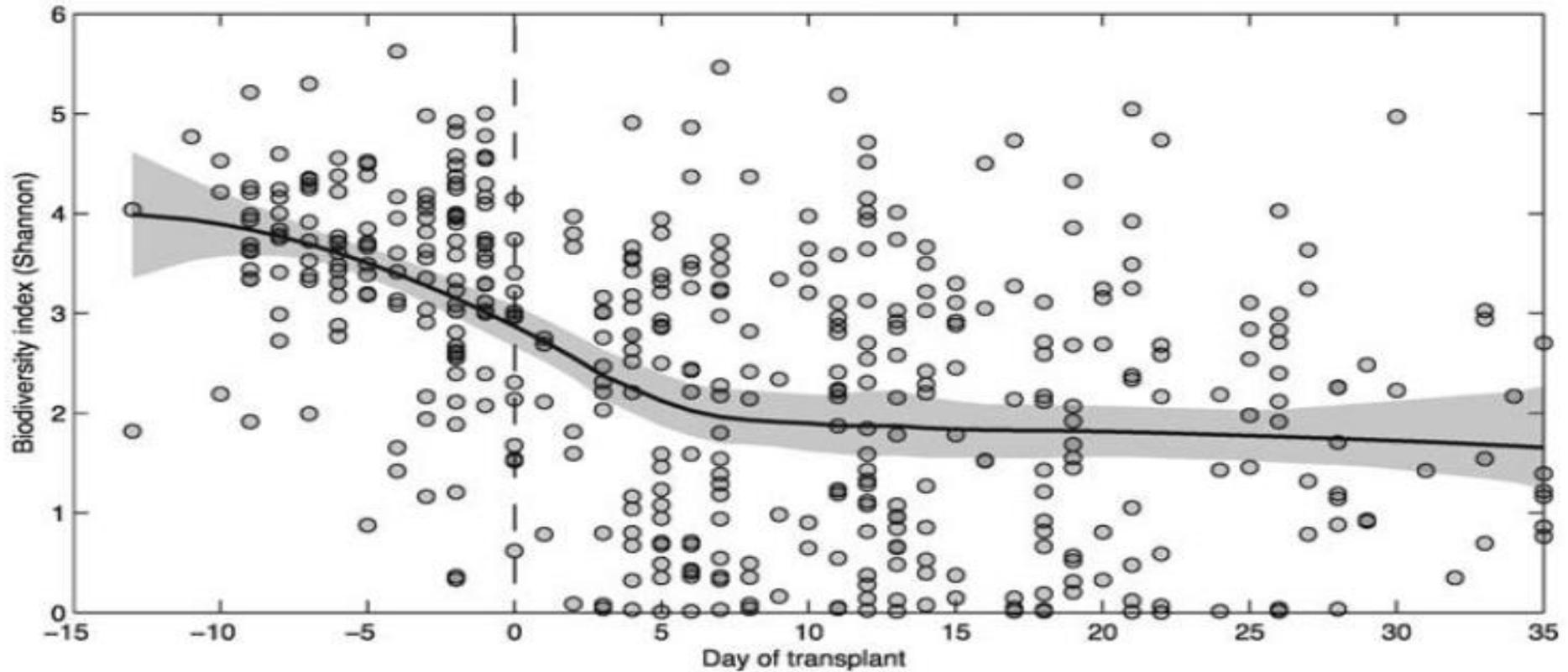
Effets des antibiotiques sur le microbiote ?

Conséquences sur le microbiote

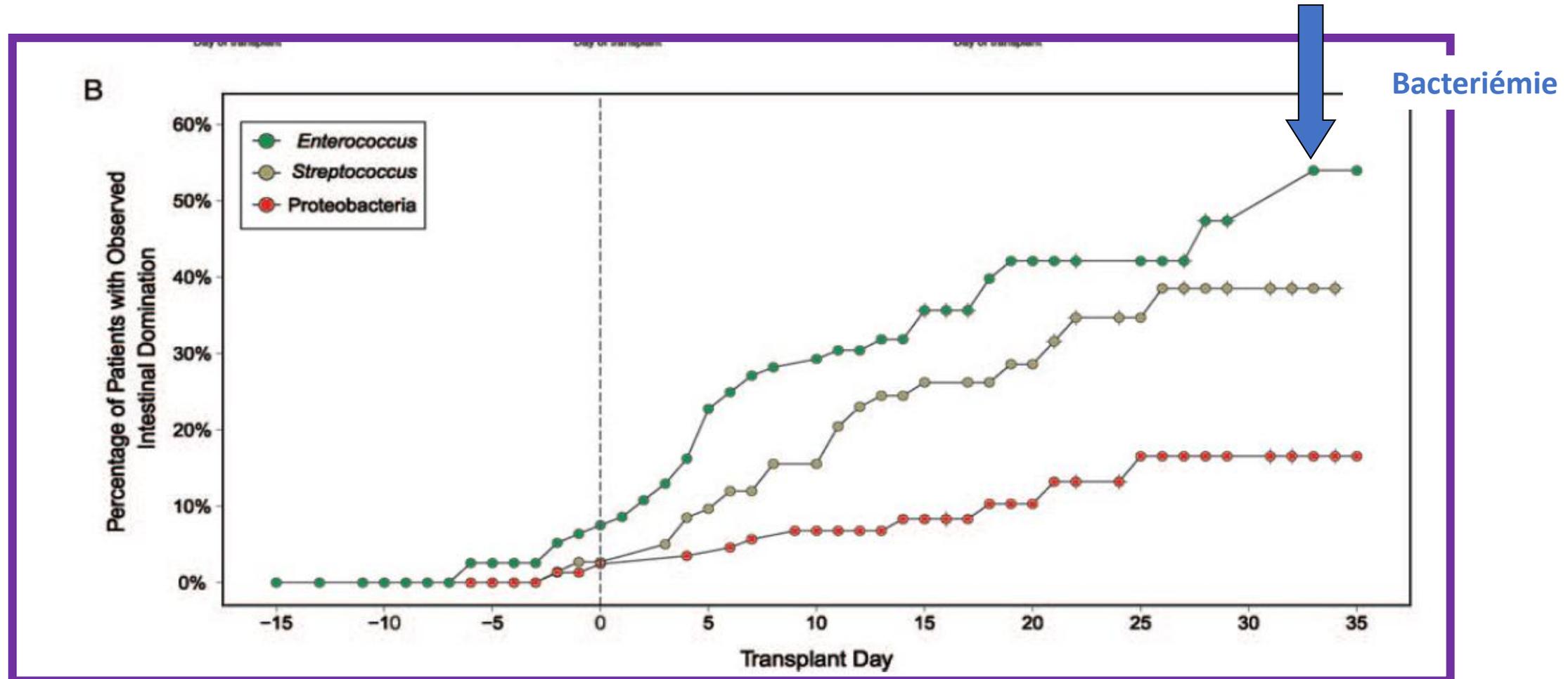
- **1-Modification de la composition (diversité) du microbiote**
 - Selection de bactérie (clone) \pm résistant à l'atb administré
 - Réduction de la diversité si la [atb] est élevée
 - Emergence de nouveau taxon si la [atb] est faible
- **2-Modification de la richesse du microbiote**
 - Persistance de certains taxons et disparition d'autres

Conséquences de l'antibiothérapie

Diminution de la diversité et de la richesse



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



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

Table 2. Clinical Predictors of Intestinal Domination

| | <i>Enterococcus</i> Domination | <i>Streptococcus</i> Domination | Proteobacteria Domination |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
|--|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------|

Table 3. Association of Intestinal Domination With Bacteremia^a

| Dominating Taxon ^b | VRE Bacteremia | | Gram-negative Bacteremia | |
|-------------------------------|-------------------|----------|--------------------------|----------|
| | HR (95% CI) | <i>P</i> | HR (95% CI) | <i>P</i> |
| <i>Enterococcus</i> | 9.35 (2.43–45.44) | .001 | 1.35 (.25–5.08) | .690 |
| <i>Streptococcus</i> | 0.21 (.00–1.75) | .184 | 0.82 (.09–3.65) | .823 |
| Proteobacteria | 0.75 (.01–6.14) | .837 | 5.46 (1.03–19.91) | .047 |
| Antibiotics | | | | |
| Vancomycin | 2.12 (.67–10.21) | .222 | 0.95 (.33–3.77) | .938 |
| Metronidazole | 3.38 (1.65–6.73) | .001 | 1.94 (.81–4.30) | .131 |
| Fluoroquinolones ^c | 1.09 (.49–2.24) | .832 | 1.19 (.51–2.60) | .677 |
| Beta-lactam ^d | 1.64 (.74–3.99) | .232 | 1.69 (.62–5.64) | .319 |

Comment cela se traduit-il en clinique ?

- Classes antibiotiques et densité de colonisation
 - Antibiotiques avec une activité anti anaérobie

Table 2. Antibiotic treatment and persistence of high-level colonization with vancomycin and ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* C68 (47)

| | Approximate log ₁₀ CFU VRE/g stool ^a | | | | |
|---|--|---------|----------|-----------|-----------|
| | Day 0 | Day 4-5 | Day 9-10 | Day 14-15 | Day 19-20 |
| Saline | 9.5 | 8.3 | 6 | 3.8 | 3.5 |
| Vancomycin (SQ) | >9 | >9 | >9 | >9 | >9 |
| Vancomycin (oral) | >9 | >9 | >9 | >9 | >9 |
| Antibiotics with potent antianaerobic activity | | | | | |
| Piperacillin-tazobactam | >9 | >9 | >9 | >9 | >9 |
| Ticarcillin-clavulanic acid | >9 | >9 | >9 | >9 | >9 |
| Clindamycin | >9 | >9 | >9 | >9 | >9 |
| Cefotetan | >9 | >9 | 8.8 | 7.8 | 8 |
| Metronidazole | >9 | >9 | >9 | >9 | >9 |
| Ampicillin | >9 | >9 | 8 | 7.2 | 7 |
| Ampicillin-sulbactam | >9 | >9 | >9 | 7.8 | 7.7 |
| Antibiotics with relatively poor activity against anaerobic bacteria | | | | | |
| Cefepime | >9 | >9 | 6.2 | 5 | 4.8 |
| Ceftriaxone | >9 | 8.8 | 8.4 | 7.2 | 6 |
| Aztreonam | >9 | 9 | 4.3 | 4.2 | 3.8 |
| Ciprofloxacin | >9 | 8.8 | 6 | 5.2 | 5 |

^aVRE = vancomycin-resistant enterococci; SQ = subcutaneous.

Certaines classes sont-elles plus à risque que d'autres ?

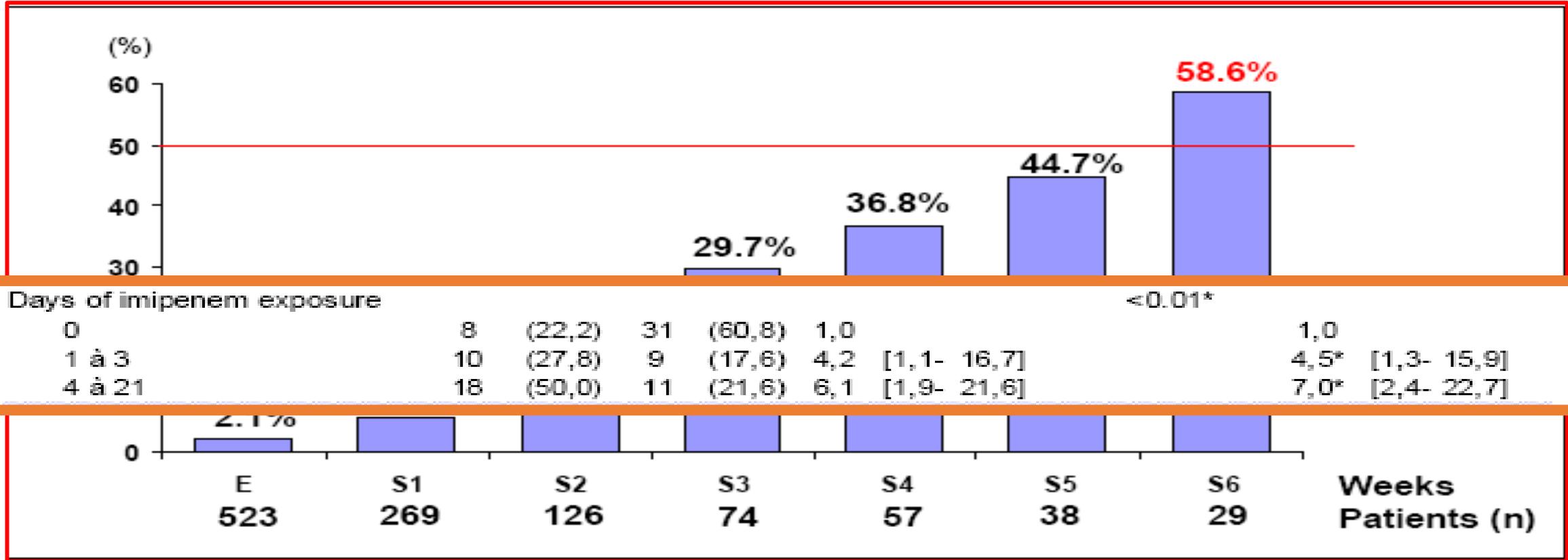
Emergence of Imipenem Resistant Gram Negative Bacilli in Intestinal Flora of ICU patients

L. Armand-Lefèvre^{1,4}, E. Hamelet¹, F. Barbier^{1,2}, C. Angebault^{1,5}, G. Defrance¹, E. Ruppé^{1,5}, A. Nucci⁶, J.C. Lucet⁴, R. Bronchard³, P. Plésiat⁷, A. Andremont^{1,5}

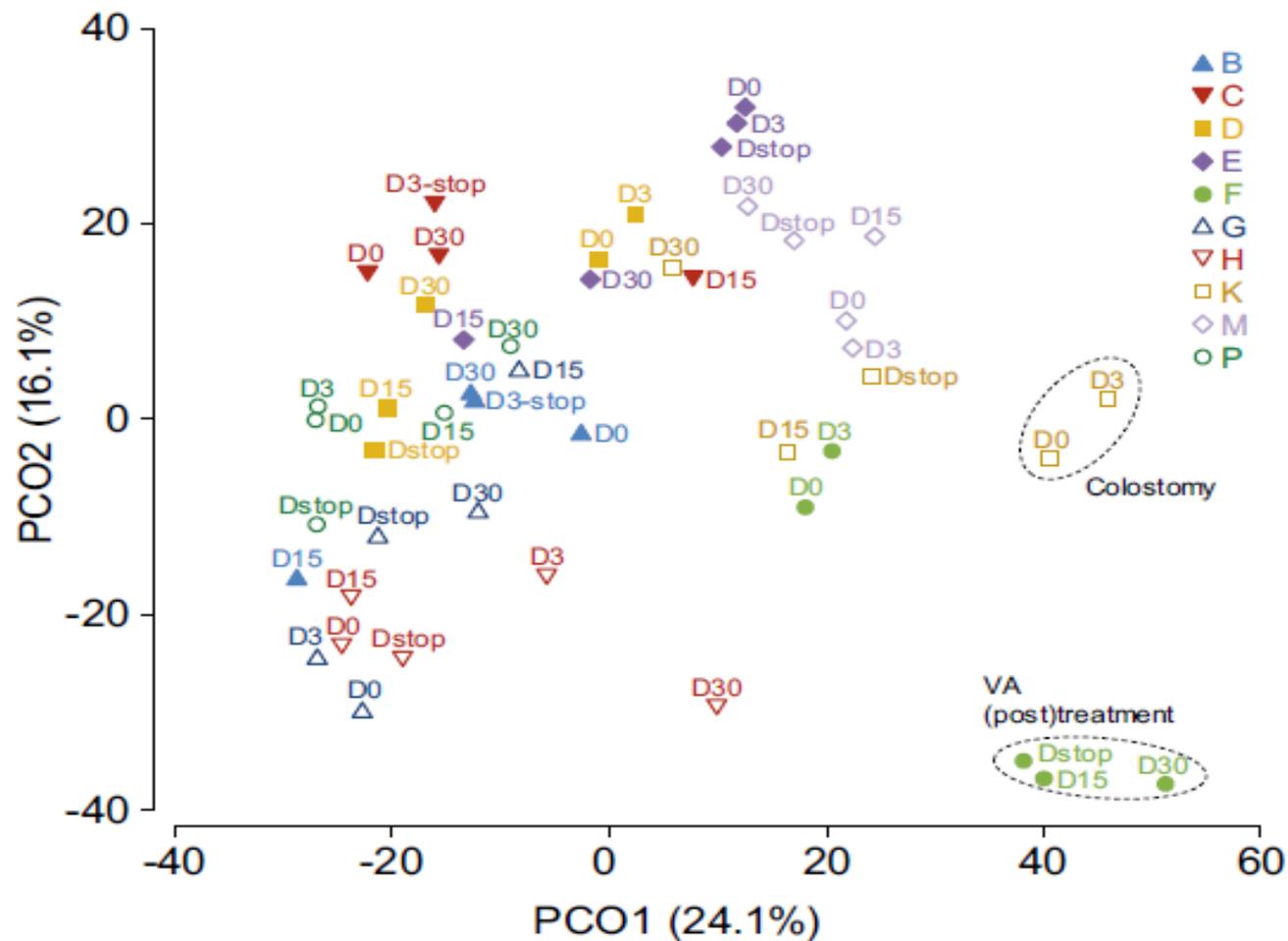
¹Bacteriology Laboratory – CNR antibiotic resistance in commensal flora, ²Medical Intensive Care Unit, ³Surgical Intensive Care Unit, ⁴Infection Control Unit, Bichat-Claude Bernard Hospital, AP-HP

⁵EA 3964 University Paris 7, ⁶CNR bacterial resistance Pasteur Institut, Paris France and ⁷CNR Pseudomonas, Jean Minjot Hospital, EA 3186, Besançon, France

laurence.armand-lefevre@bch.aphp.fr



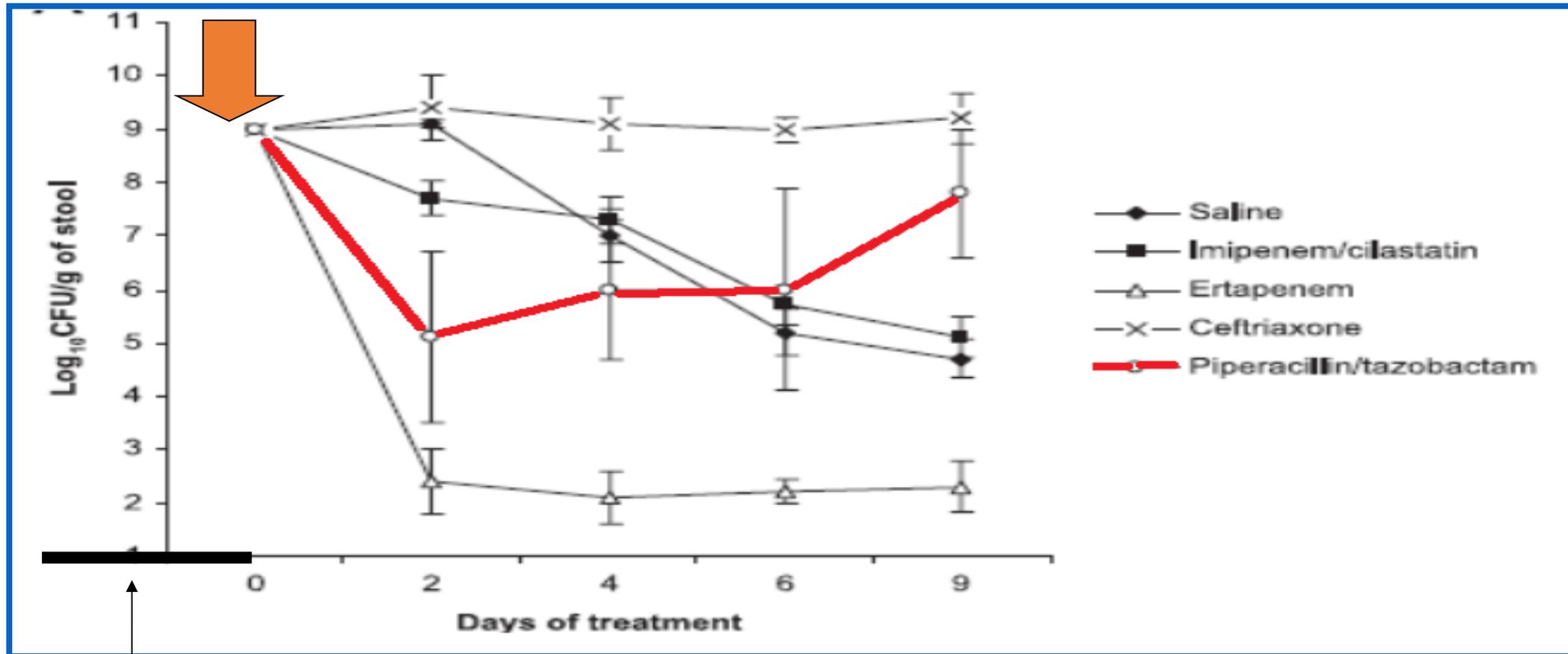
Unexpected persistence of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the faecal microbiota of hospitalised patients treated with imipenem



Prescription préalable et émergence de bactéries Résistantes aux Carbapénèmes

| Author | Year of publication | Study design | Species concerned | Antibiotic, risk factors | OR (IC 95%) |
|---------------|---------------------|----------------------|-----------------------------|--|---|
| Falagas | 2007 | Case Control | KpC-infection | Fluoroquinolones Antipseudomonal antibiotics | 4.54 (1.18 – 11.54) 2.6 (1.00 – 6.71) |
| Schwaber | 2008 | Case- Case - Control | CRKp- Colonisation | Antibiotics Fluroquinolons | 4.4 (1 – 19.2) 7.2 (1.1 – 49.4) |
| Gasink | 2009 | Case-Control | KpC infection/colonisation | Fluoroquinolones 3rd Cephalosporin Generation | 3.39 (1.5 – 7.66) 2.55 (1.18- 5.22) |
| Papadimitriou | 2012 | Cohort prospective | CRKp-colonisation | BLBII Carbapenems | 6.7 (1 – 26.2) 5.2 (1 – 32.9) |
| Tuon | 2012 | Case-Control | KpC-bacteremia | Fluroquinolones | 28.9 (1.85 – 454.6) |
| Papadimitriou | 2014 | Cohort prospective | KpC-bacteremia | aminoglycosides | 2.3 (1.1 – 4.7) |
| Cagliotti | 2014 | Case-Control | KpC-colonisation | Carbapenems Any antibiotic other than carbapenems | 3.67 (1.37 – 9.83) 2.83 (1.10 – 7.31) |
| Masseda | 2016 | Retrospective | CPE isolates - colonisation | 3rd-4th generation cephalosporins BLBLI | 27.96 (6.88 - 113.58) 11.71 (4.51 - 30.43) |

Effects of Imipenem-Cilastatin, Ertapenem, Piperacillin-Tazobactam, and Ceftriaxone Treatments on Persistence of Intestinal Colonization by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains in Mice[∇]



CMI mg/l

1

0.25

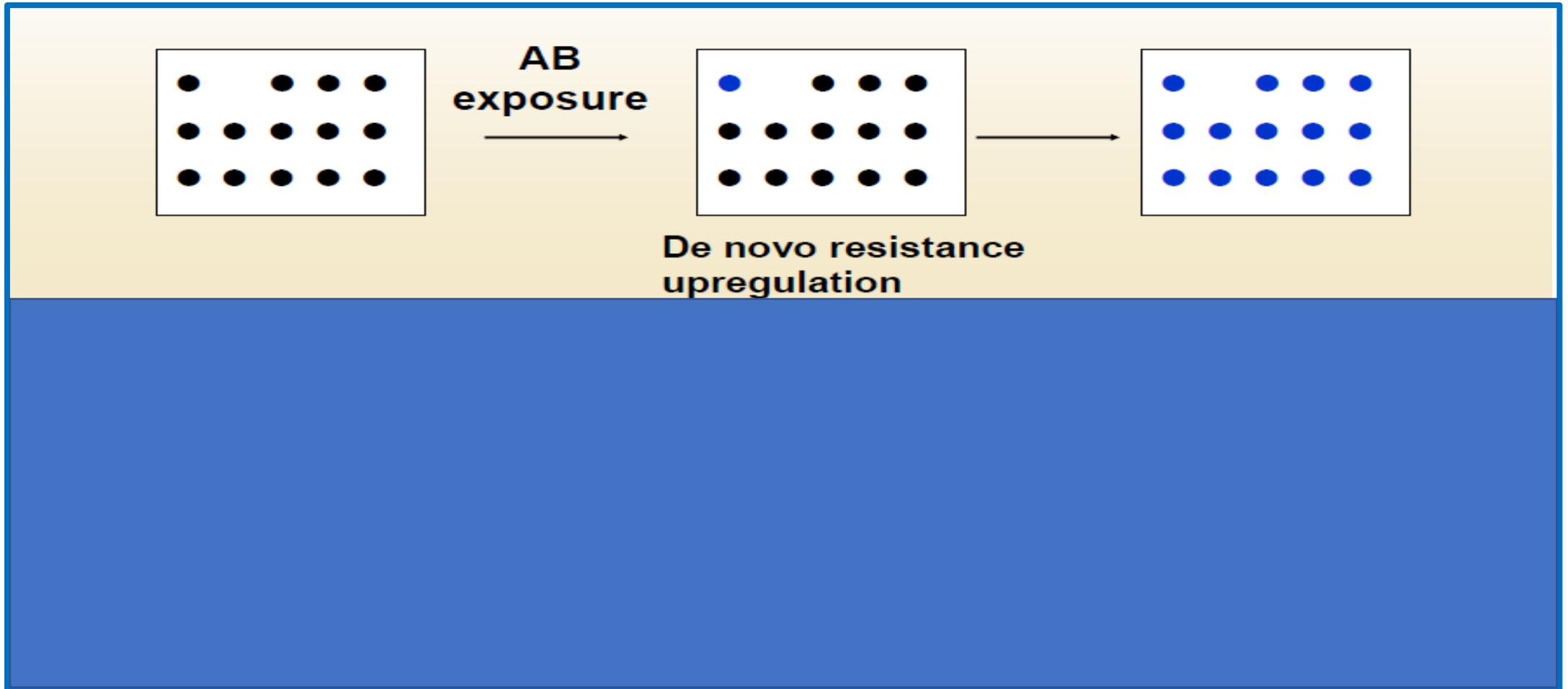
4

4

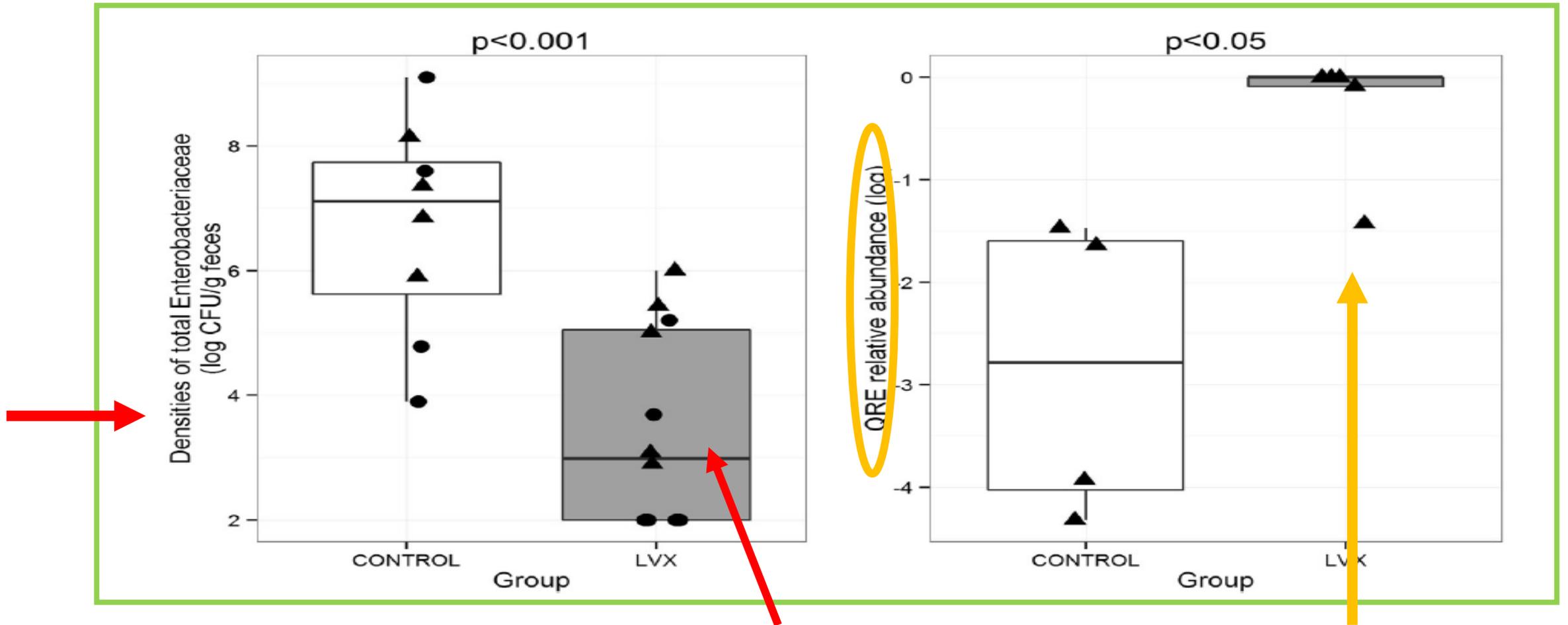
Clindamycine

Quels sont les éléments qui participent aux conséquences antibiotiques ?

Emergence de la résistance: à l'échelon individuel

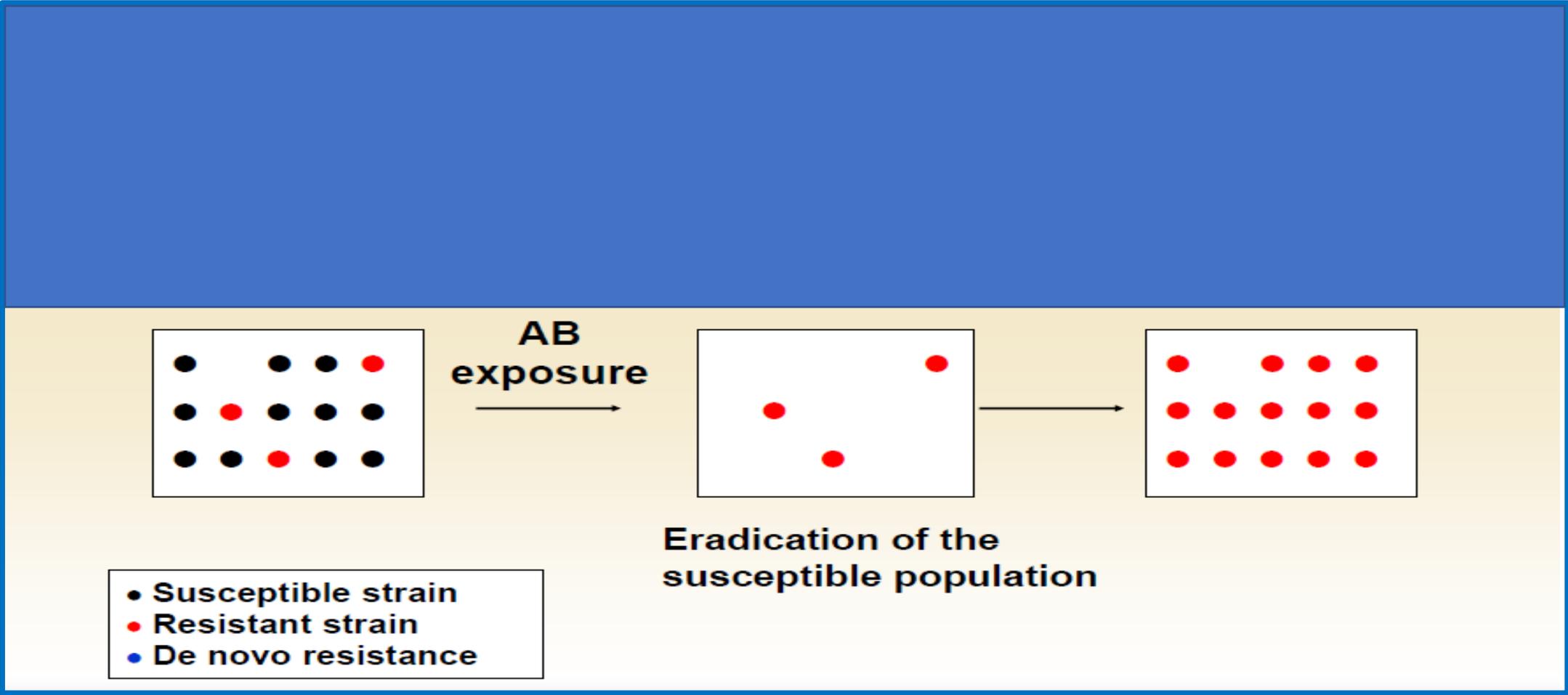


Impact of a short exposure to levofloxacin on faecal densities and relative abundance of total and quinolone-resistant *Enterobacteriaceae*

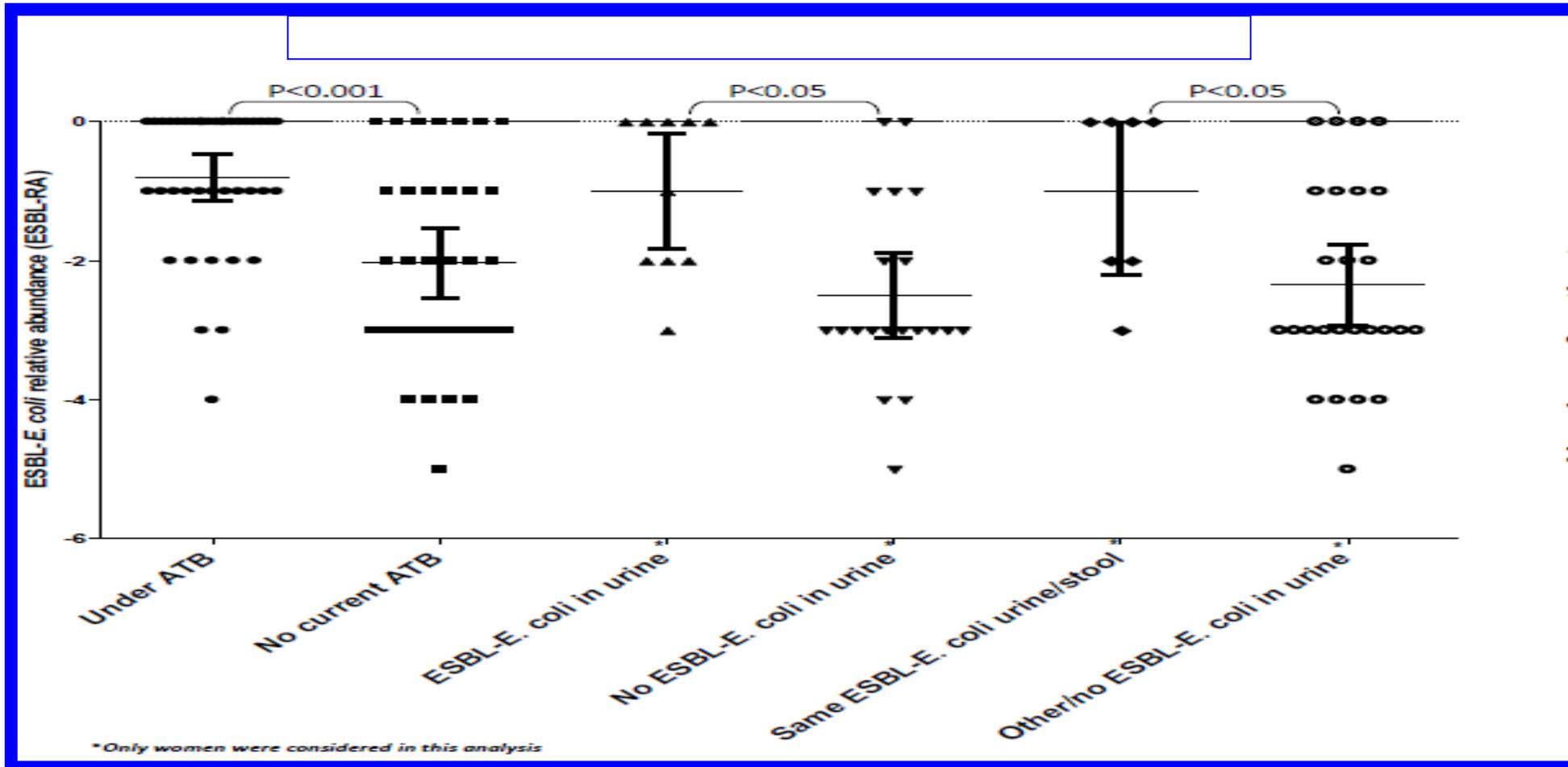


Une seule dose antibiotique, modifie la diversité bactérienne et entraîne l'émergence de résistance

Emergence de la résistance: à l'échelon individuel



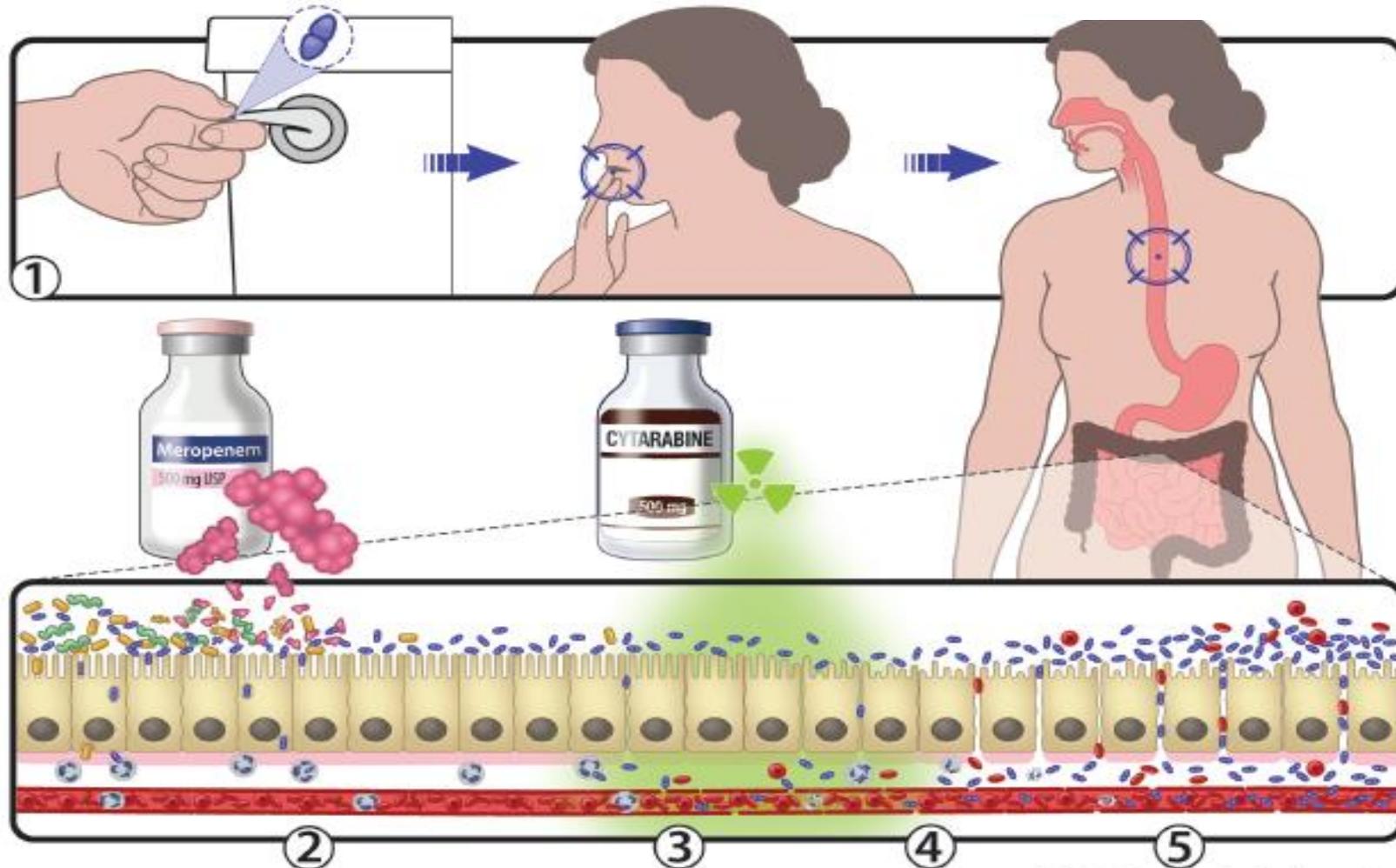
Rôle de l'antibiothérapie chez les colonisées



Ruppé *et al*, AAC 2013

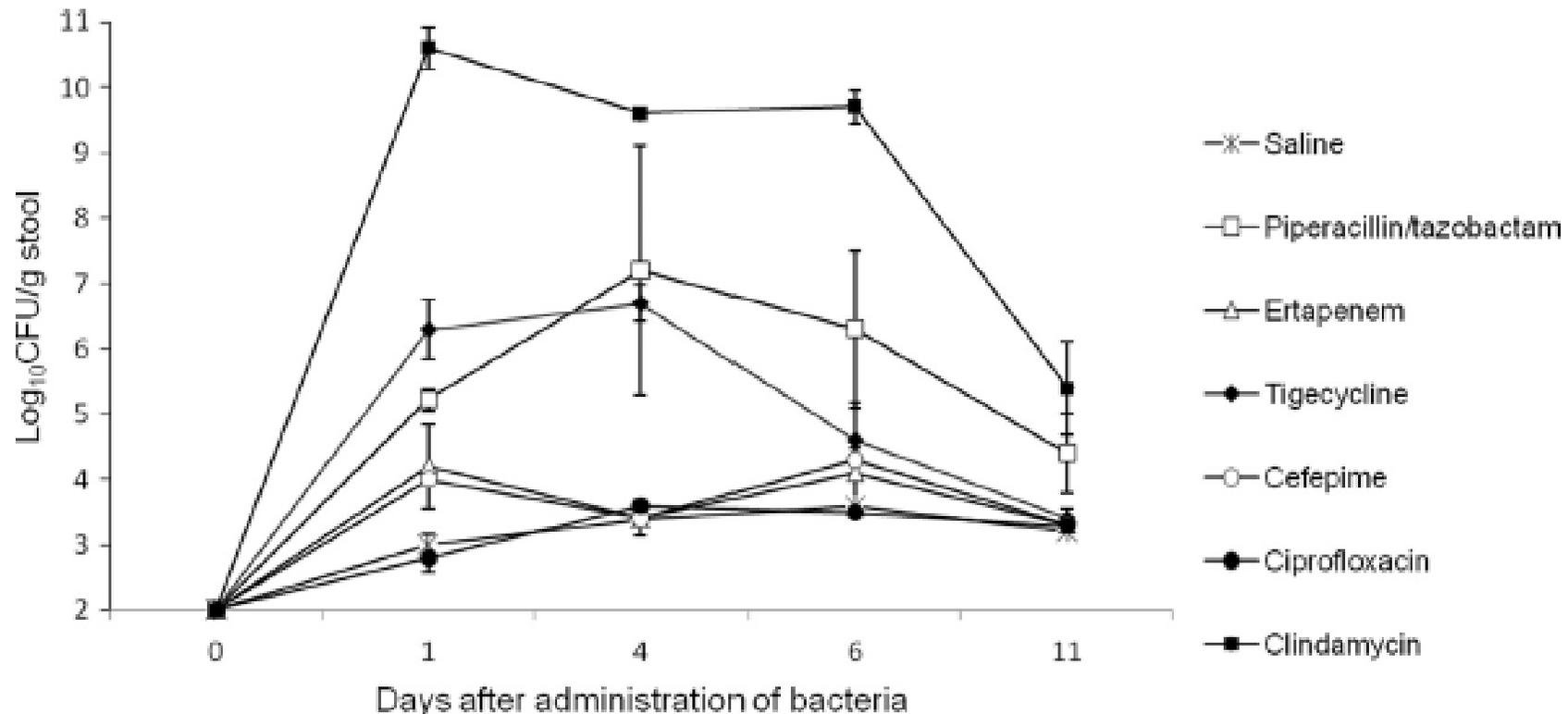
La 3^{ème} voie d'urgence !!

C'est l'acquisition !!!



Effect of Antibiotic Treatment on Establishment and Elimination of Intestinal Colonization by KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Mice[∇]

Federico Perez,^{1,3} Michael J. Pultz,¹ Andrea Endimiani,^{1,3}
Robert A. Bonomo,^{1,2,3,4,5,6} and Curtis J. Donskey^{1,2,3*}



Quels sont les acteurs ?

- **La classe antibiotique**
 - Son spectre ?
 - Son activité anti anaérobies
 - Sa pharmacocinétique
- Le mécanisme de résistance et son coût énergétique
- Le microbiote et sa composition

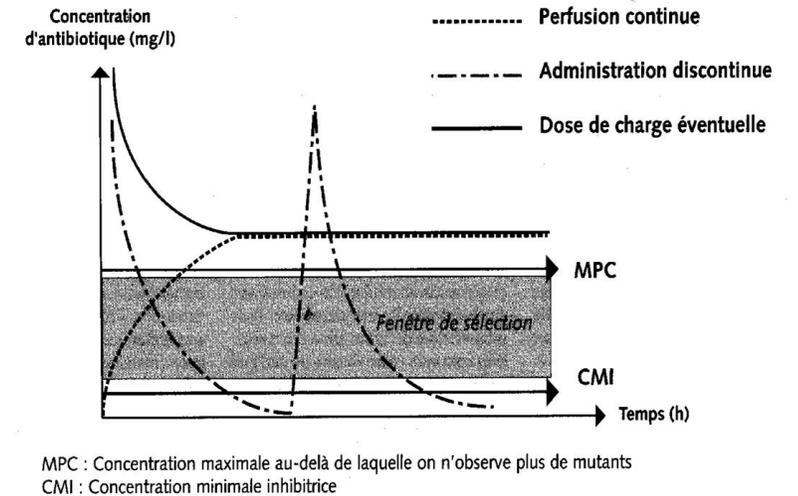
Rôle de la classe antibiotique

Différentes classes = différents risques

| | Élimination dans les selles | Activité anti-anaérobies |
|---------------------------------|--|-------------------------------------|
| Carbapenem | faible | +++ |
| Clindamycine | biliaire | +++ |
| Vancomycine | élevée | +/- |
| Pipéracilline-tazobactam | variable | +++ |
| Fluoroquinolones | élevée | +/- |

La classe antibiotique

- La concentration au niveau du microbiote
 - Nécessaire mais pas suffisante
 - [C] entre CMI et CPM
- La voie d'administration
 - Voie orale > voie intra veineuse
- Le caractère hydrophile versus lipophile
- L'absorption intestinale



L'effet sur la flore anaérobie

- Administration a des souris → x6 du risque d'infections par des bactéries entéropathogènes
- Disparition des bactéries anaérobies est associé à un sur risque d'infections
- Disparition des bactéries anaérobies est associé à l'augmentation des γ -proteobacteries et des entérocoques

La classe antibiotique

TABLE 1 Pharmacodynamic and pharmacokinetic overview of select antibiotics and their effect on the microbiota^{28-30,32,33,35,37}

| | Ampicillin | Clindamycin | Metronidazole | Neomycin | Vancomycin |
|---|---|--|---|---|--|
| Classification | Aminopenicillin | Lincosamide | Nitroimidazole | Aminoglycoside | Glycopeptide |
| Route of administration | Intramuscular Intravenous Oral | Intramuscular Intravenous Oral Topical Vaginal | Intravenous Oral Topical Vaginal | Intravenous Intramuscular Oral Topical | Intraocular Intraperitoneal Intrathecal Intravenous Intraventricular Oral |
| Spectrum | (1) Gram + (2) Gram - (3) Anaerobes | (1) Gram + (2) Anaerobes | (1) Anaerobes | (1) Gram - (2) Aerobes | (1) Gram + (2) Aerobes |
| Intestinal absorption by oral administration | Moderate absorption | High absorption | High absorption | Minimal absorption | Minimal absorption |
| Site of absorption | Small Intestine | Small Intestine | Small Intestine | — | — |
| Clearance mechanism | Renal ^a | Biliary | Renal ^a Biliary | Renal | Renal ^a Minimal Biliary |
| Microbiota diversity with oral administration | Long-term changes | Long-term changes | Short-term changes | Long-term changes | Long-term changes |
| Microbiota diversity with systemic administration | Long-term changes | Long-term changes | Undetermined | Minimal changes | Minimal changes |

Quels sont les acteurs ?

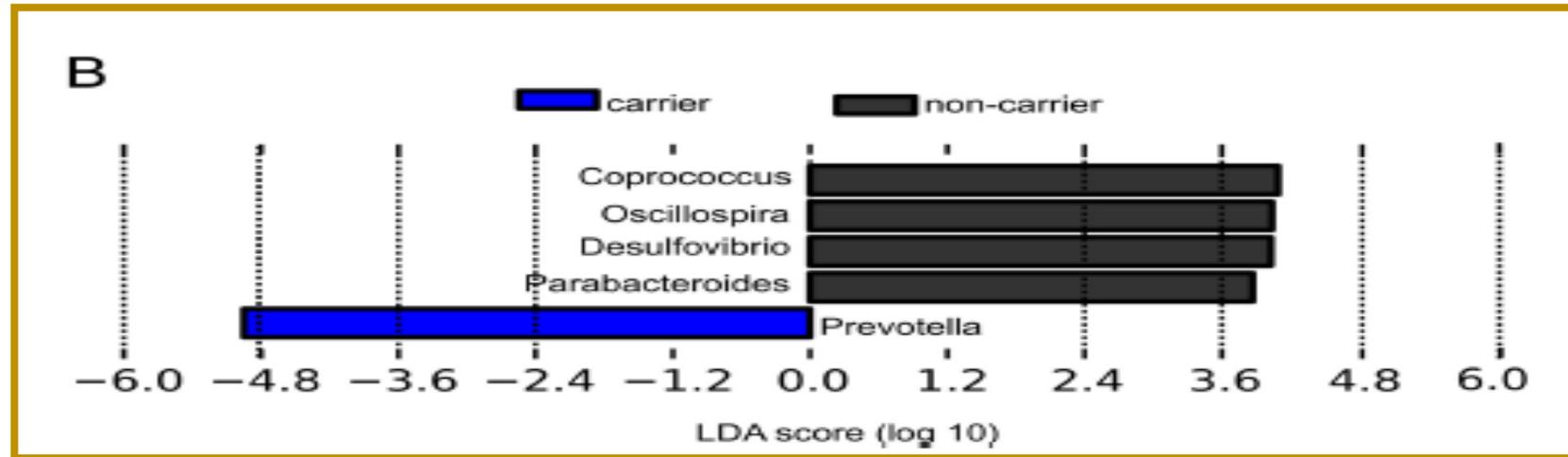
- La classe antibiotique
 - Son spectre ?
 - Son activité anti anaérobies
 - Sa pharmacocinétique
- **Le mécanisme de résistance et son coût énergétique**
- Le microbiote et sa composition

Quels sont les acteurs ?

- La classe antibiotique
 - Son spectre ?
 - Son activité anti anaérobies
 - Sa pharmacocinétique
- Le mécanisme de résistance et son coût énergétique
- **Le microbiote et sa composition**

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) |



Predominance of *Lactobacillus* spp. Among Patients Who Do Not Acquire Multidrug-Resistant Organisms

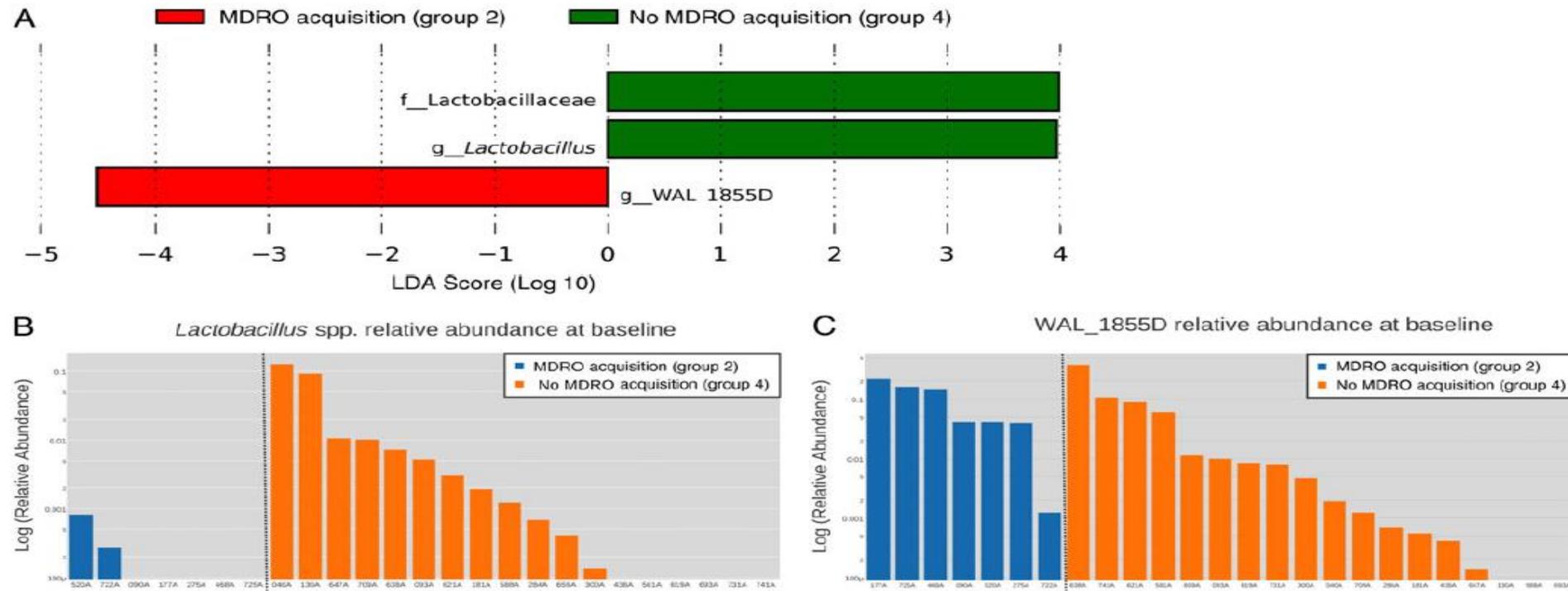
Rafael Araos,¹ Albert K. Tai,² Graham M. Snyder,³ Martin J. Blaser,⁴ and Erika M. C. D'Agata⁵

Group 1 (No Antimicrobial Exposure) (n = 8)

Group 2 (MDRO Acquisition) (n = 7)

Group 3 (Baseline MDRO Colonization) (n = 11)

Group 4 (No MDRO Acquisition) (n = 18)



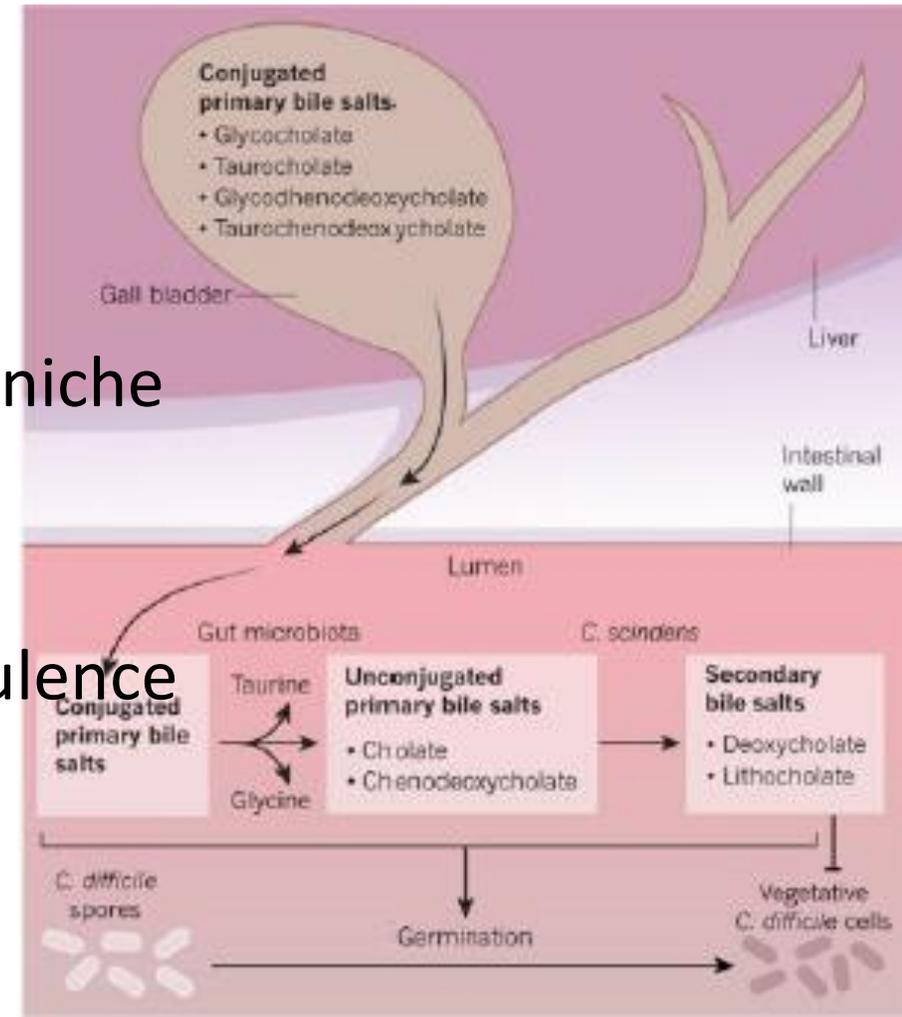
Use of β -Lactamase-Producing Anaerobes to Prevent Ceftriaxone from Degrading Intestinal Resistance to Colonization

Table 1. Ceftriaxone concentration, β -lactamase activity, and bacterial counts in feces of six volunteers before and after one daily intravenous injection of 1 g of ceftriaxone for 5 d.

| | Volunteer | | | | | |
|--|-----------|-------|------|------|-------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Ceftriaxone concentration ($\mu\text{g/g}$ of feces) | | | | | | |
| Before | <0.1 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | <0.1 |
| After* | <0.1 | 1,800 | <0.1 | <0.1 | 2,000 | <0.1 |
| β-lactamase activity† | | | | | | |
| Before | 3+ | 1+ | 1+ | 3+ | 0 | 0 |
| After | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 0 | 4+ |
| Bacterial counts (log cfu/g of feces) | | | | | | |
| Anaerobes | | | | | | |
| Before | 10.9 | 10.5 | 9.5 | 10.7 | 10.3 | 10.2 |
| After | 9.2 | 6.5 | 9.4 | 10.5 | 7.9 | 10.0 |
| Enterobacteriaceae | | | | | | |
| Before | 6.3 | 8.0 | 6.1 | 7.7 | 8.2 | 7.9 |
| After | <2.0 | <2.0 | <2.0 | 4.0 | <2.0 | <2.0 |
| Fungi | | | | | | |
| Before | <2.0 | 5.1 | 4.0 | 3.3 | 3.0 | 2.9 |
| After | 2.4 | 7.6 | 3.8 | 5.0 | 7.3 | 4.0 |

L'effet des antibiotiques est aussi métabolique

- Transformation des sels biliaries
- Utilisation des sources de carbone
- Compétition nutritionnelle au sein de la même niche écologique
- Attaque directe par certains mécanismes de virulence



Resistance à la colonisation

- Mécanismes directes
 - Compétitions sur les nutriments
 - Production de bactériocines

- Mécanismes indirects
 - Production de peptide antimicrobien
 - Métabolisme des acides biliaires

Conclusions

- Tous les antibiotiques ont potentiellement des effets écologiques
- Cela dépend
 - De leur diffusion dans le microbiote
 - De la concentration dans le microbiote (vs la CMI)
 - De leur activité anti anaérobie
 - De la population concernée
 - Du microbiote du patient concerné

*Ce qui est simple est faux, ce qui est
compliqué est inutilisable*

Paul Valéry