

# Antibiotiques et microbiotes

---

JR Zahar

Microbiologie – Prévention du risque infectieux

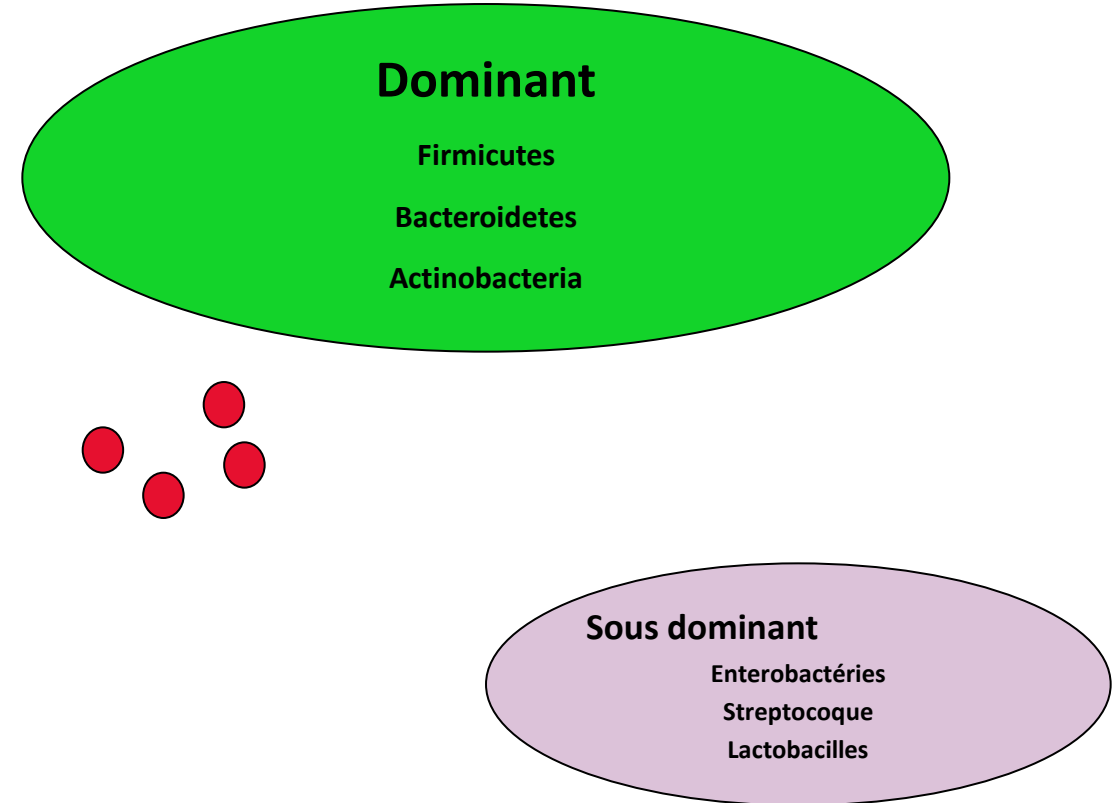
UFR-SMBH; Université Paris XIII

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

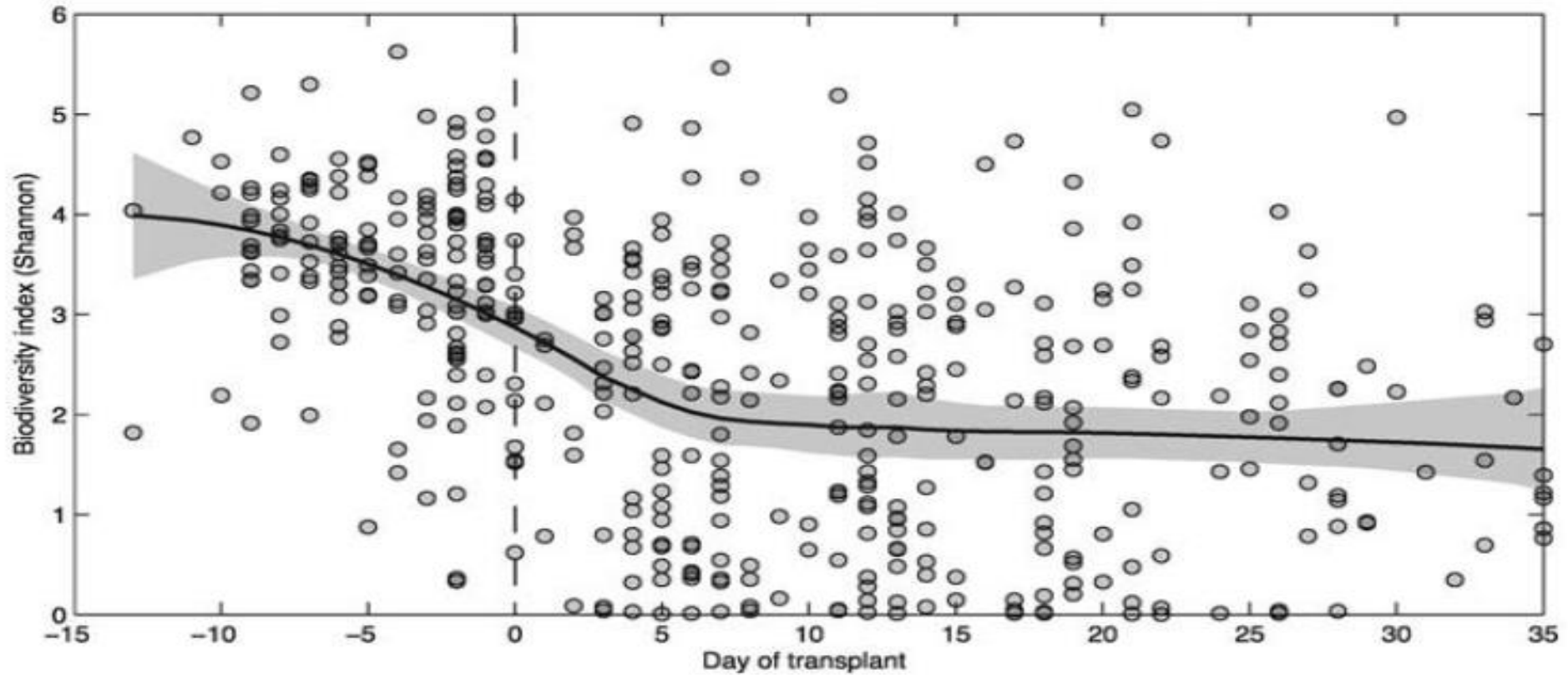
Effets des antibiotiques sur le microbiote ?

# Conséquences sur le microbiote

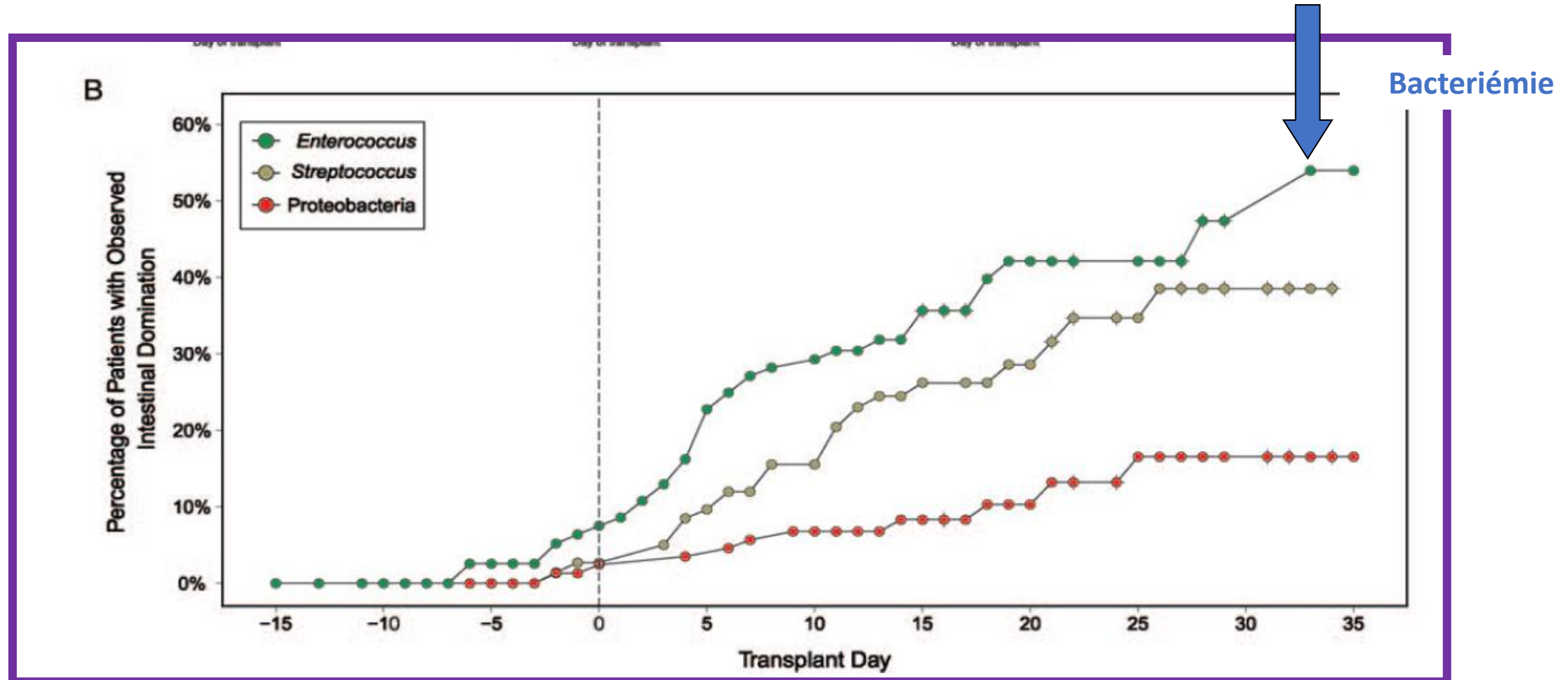
- **1-Modification de la composition (diversité) du microbiote**
  - Selection de bactérie (clone)  $\pm$  résistant à l'atb administré
    - Réduction de la diversité si la [atb] est élevée
    - Emergence de nouveau taxon si la [atb] est faible
- **2-Modification de la richesse du microbiote**
  - 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<sup>a</sup>**

Dominating Taxon <sup>b</sup>	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
<b>Antibiotics</b>				
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 <sup>c</sup>	1.09 (.49–2.24)	.832	1.19 (.51–2.60)	.677
Beta-lactam <sup>d</sup>	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 <sub>10</sub> CFU VRE/g stool <sup>a</sup>				
	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
<b>Antibiotics with potent antianaerobic activity</b>					
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
<b>Antibiotics with relatively poor activity against anaerobic bacteria</b>					
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

<sup>a</sup>VRE = vancomycin-resistant enterococci; SQ = subcutaneous.

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

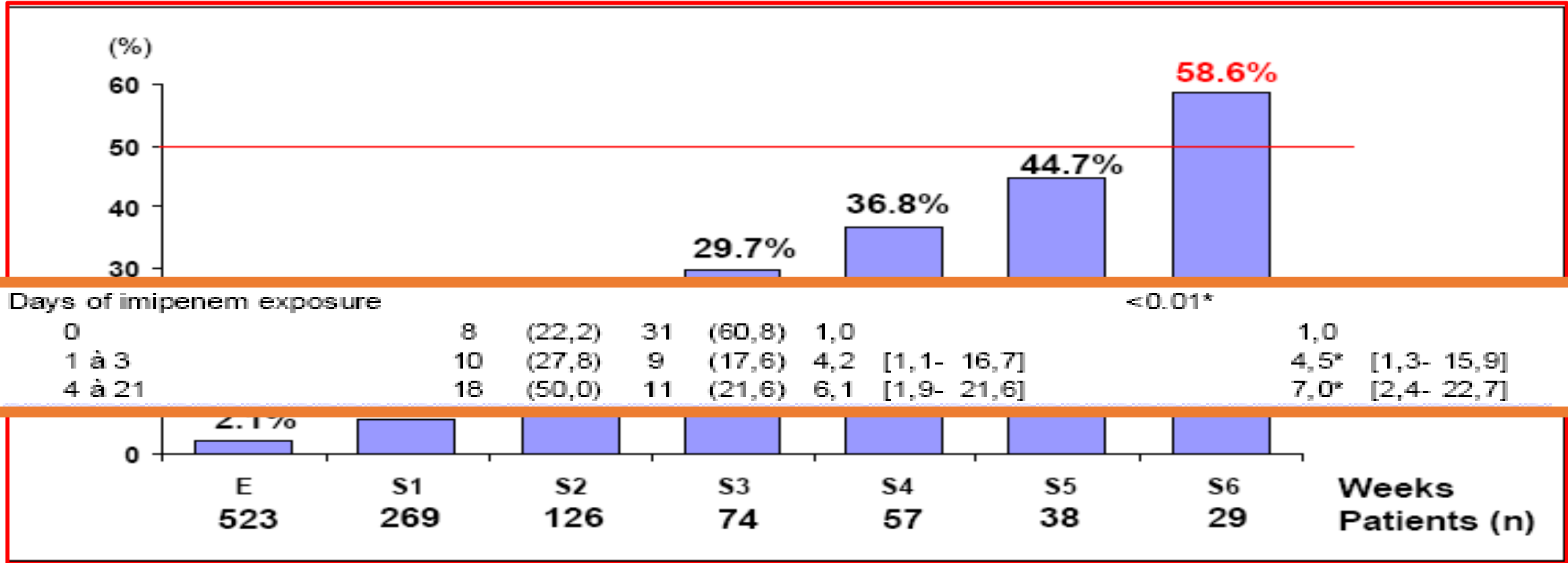
## Emergence of Imipenem Resistant Gram Negative Bacilli in Intestinal Flora of ICU patients

L. Armand-Lefèvre<sup>1,4</sup>, E. Hamelet<sup>1</sup>, F. Barbier<sup>1,2</sup>, C. Angebault<sup>1,5</sup>, G. Defrance<sup>1</sup>, E. Ruppé<sup>1,5</sup>, A. Nucci<sup>6</sup>, J.C. Lucet<sup>4</sup>, R. Bronchard<sup>3</sup>, P. Plésiat<sup>7</sup>, A. Andremont<sup>1,5</sup>

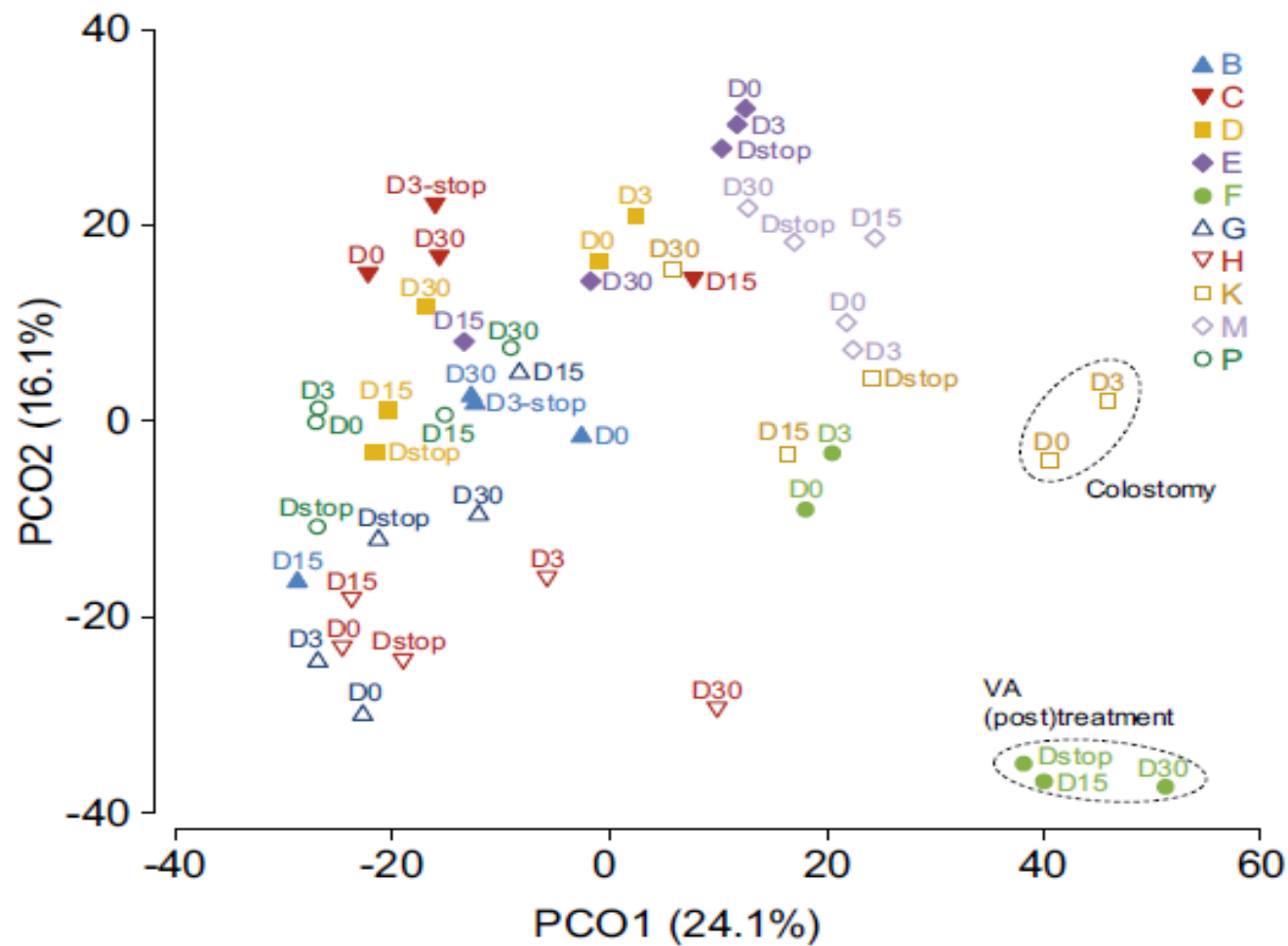
<sup>1</sup>Bacteriology Laboratory – CNR antibiotic resistance in commensal flora, <sup>2</sup>Medical Intensive Care Unit, <sup>3</sup>Surgical Intensive Care Unit, <sup>4</sup>Infection Control Unit, Bichat-Claude Bernard Hospital, AP-HP

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

laurence.armand-lefevre@bch.aphp.fr



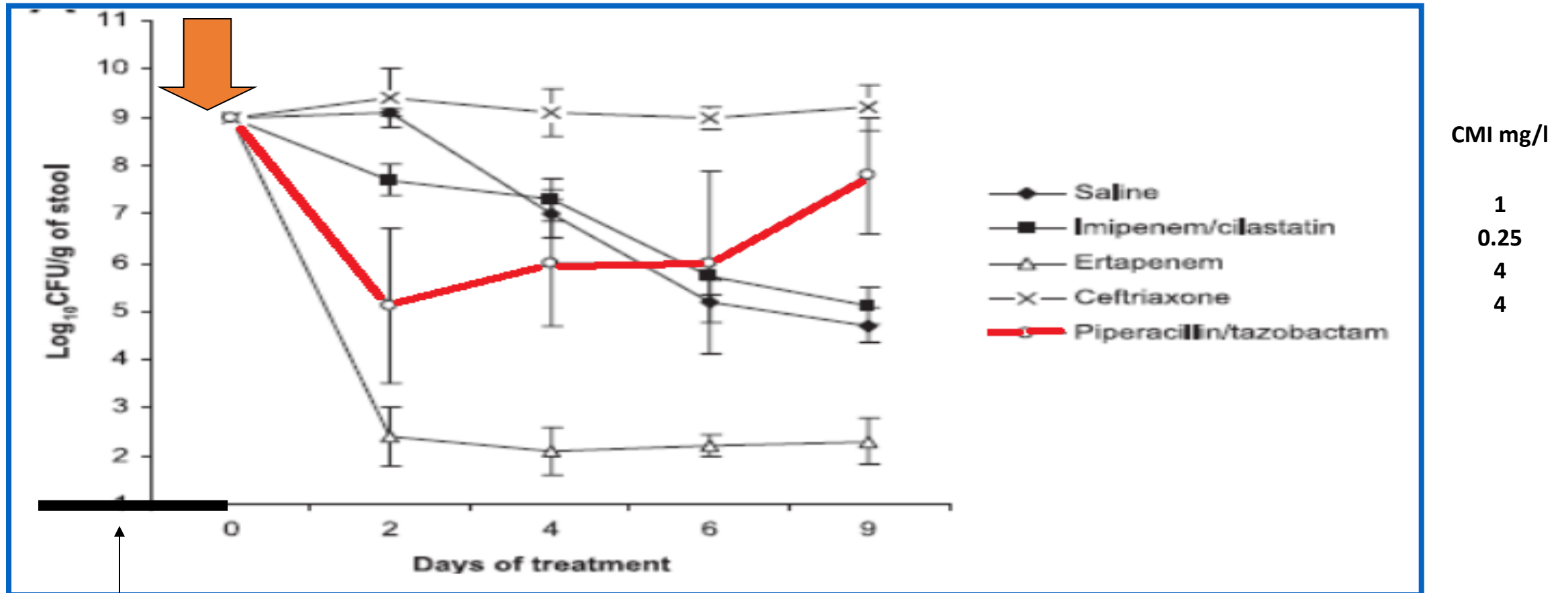
# Unexpected persistence of extended-spectrum $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the faecal microbiota of hospitalised patients treated with imipenem



# 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)

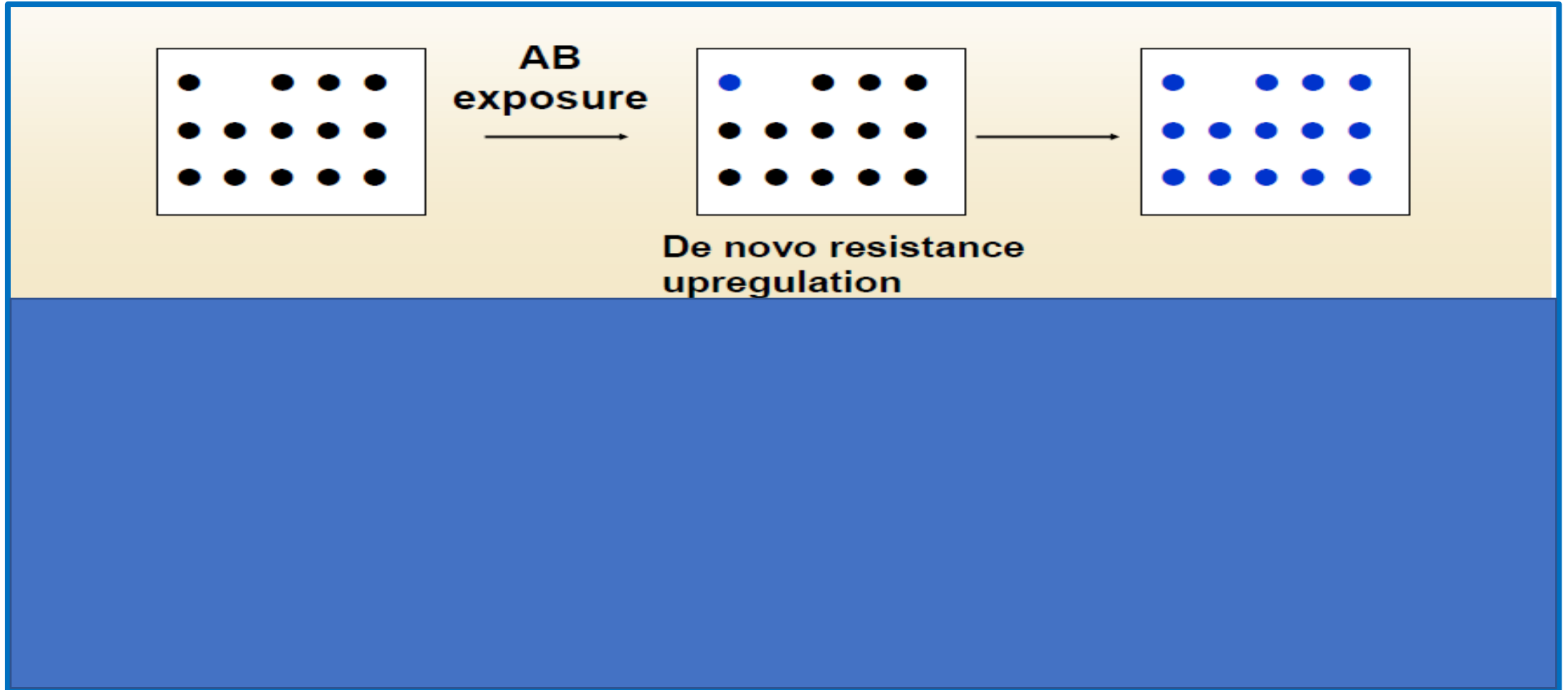
# Effects of Imipenem-Cilastatin, Ertapenem, Piperacillin-Tazobactam, and Ceftriaxone Treatments on Persistence of Intestinal Colonization by Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains in Mice<sup>∇</sup>



Clindamycine

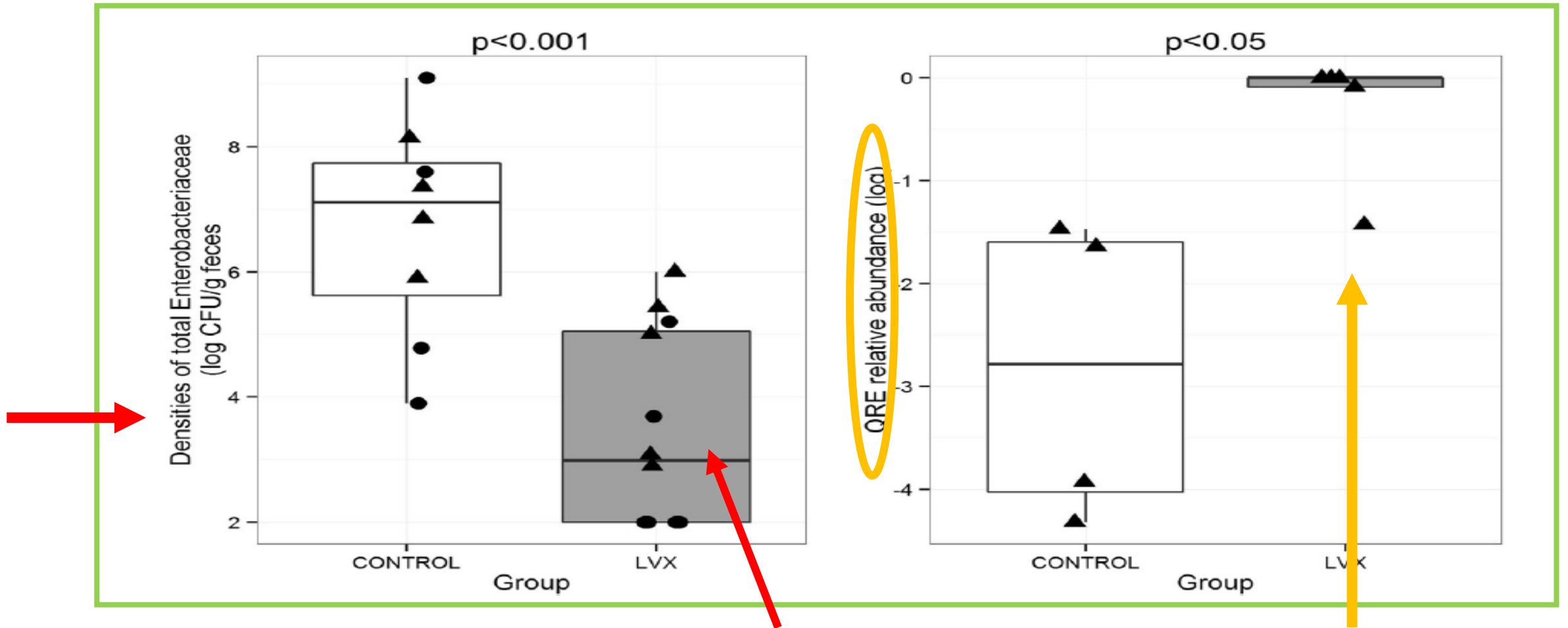
Quels sont les éléments qui participent aux conséquences antibiotiques ?

# Emergence de la résistance: à l'échelon individuel



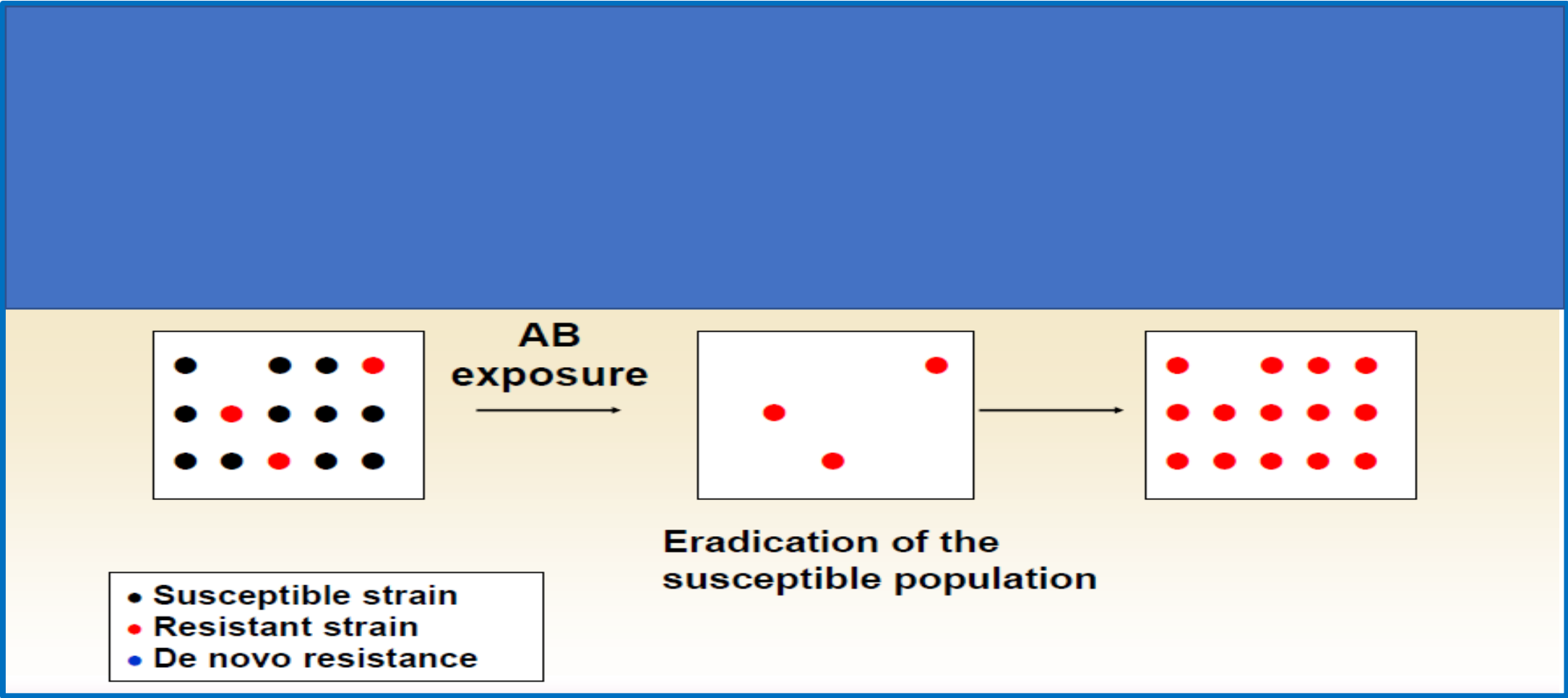


# Impact of a short exposure to levofloxacin on faecal densities and relative abundance of total and quinolone-resistant *Enterobacteriaceae*

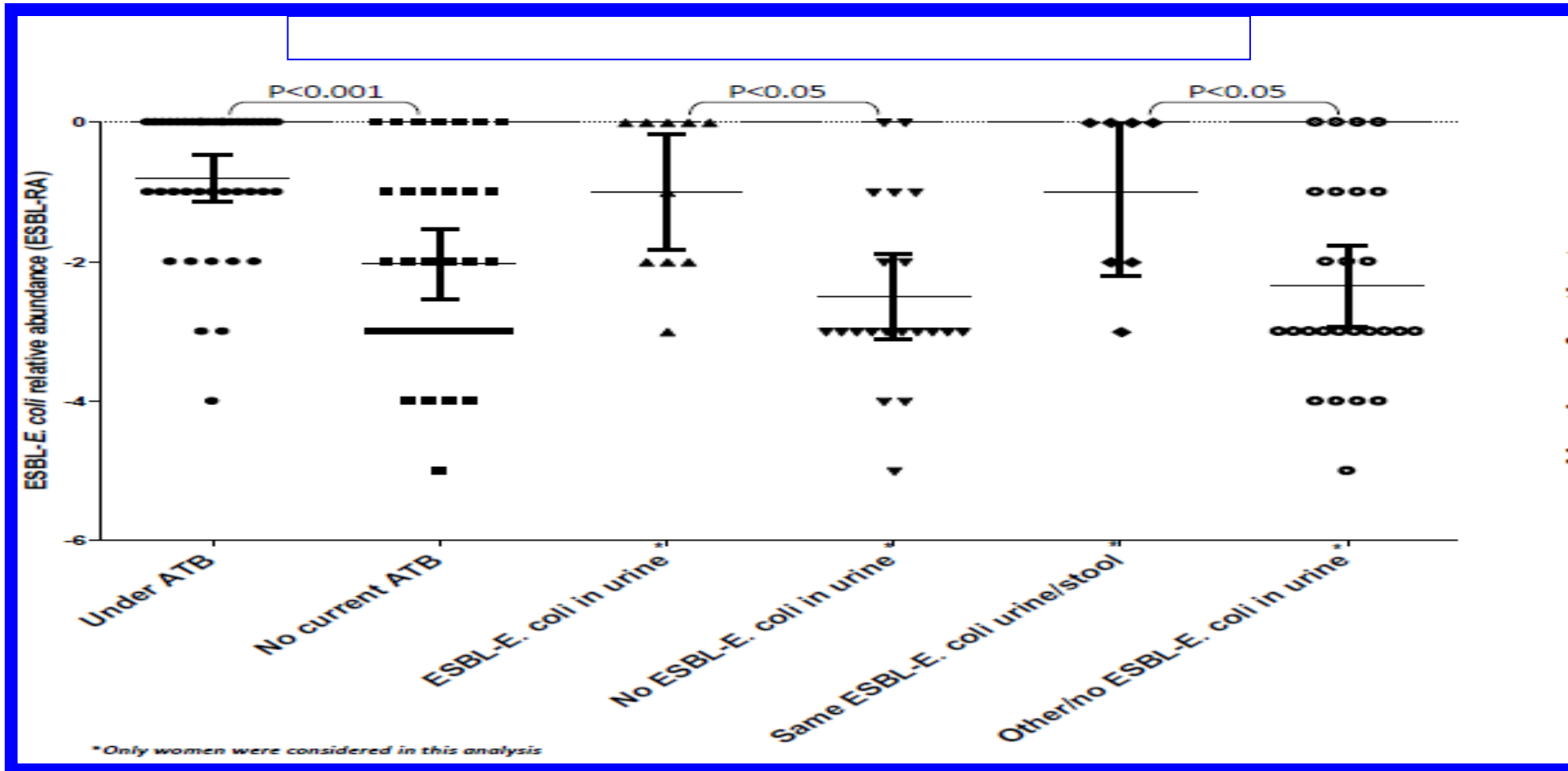


Une seule dose antibiotique, modifie la diversité bactérienne et entraîne l'émergence de résistance

# Emergence de la résistance: à l'échelon individuel



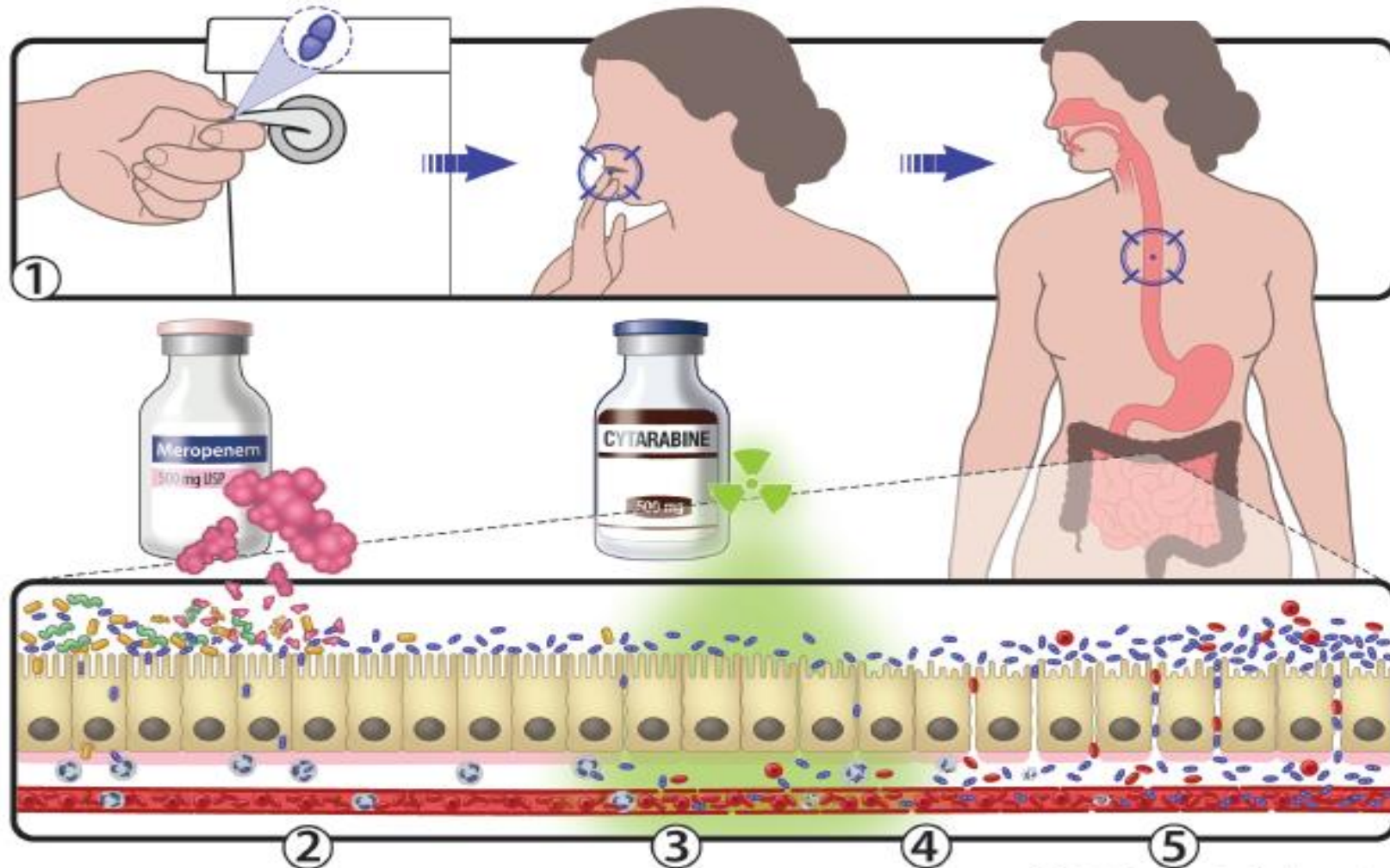
# Rôle de l'antibiothérapie chez les colonisées



Ruppé *et al*, AAC 2013

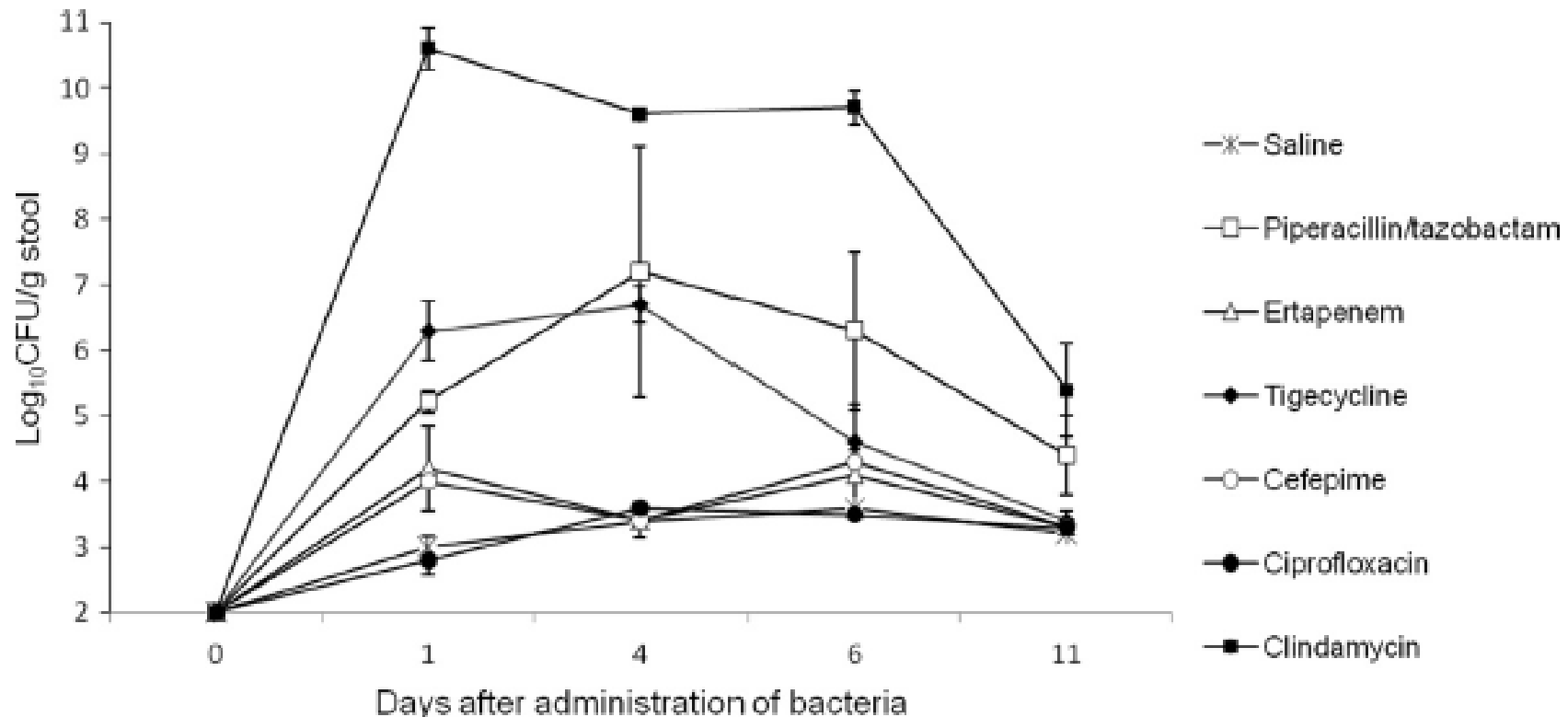
# La 3<sup>ème</sup> voie d'urgence !!

**C'est l'acquisition !!!**



# Effect of Antibiotic Treatment on Establishment and Elimination of Intestinal Colonization by KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Mice<sup>∇</sup>

Federico Perez,<sup>1,3</sup> Michael J. Pultz,<sup>1</sup> Andrea Endimiani,<sup>1,3</sup>  
Robert A. Bonomo,<sup>1,2,3,4,5,6</sup> and Curtis J. Donskey<sup>1,2,3\*</sup>



# 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

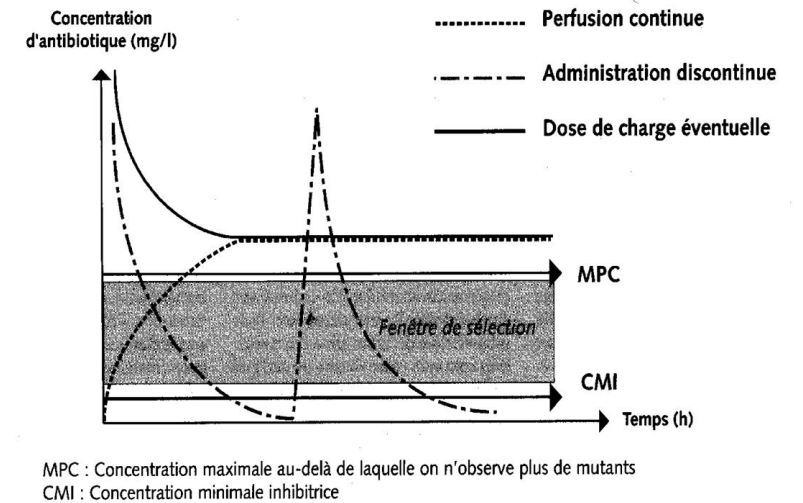
# Rôle de la classe antibiotique

**Différentes classes = différents risques**

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

# 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  $\gamma$ -proteobacteries et des entérocoques

# La classe antibiotique

**TABLE 1** Pharmacodynamic and pharmacokinetic overview of select antibiotics and their effect on the microbiota<sup>28-30,32,33,35,37</sup>

	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 <sup>a</sup>	Biliary	Renal <sup>a</sup> Biliary	Renal	Renal <sup>a</sup> 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 ?

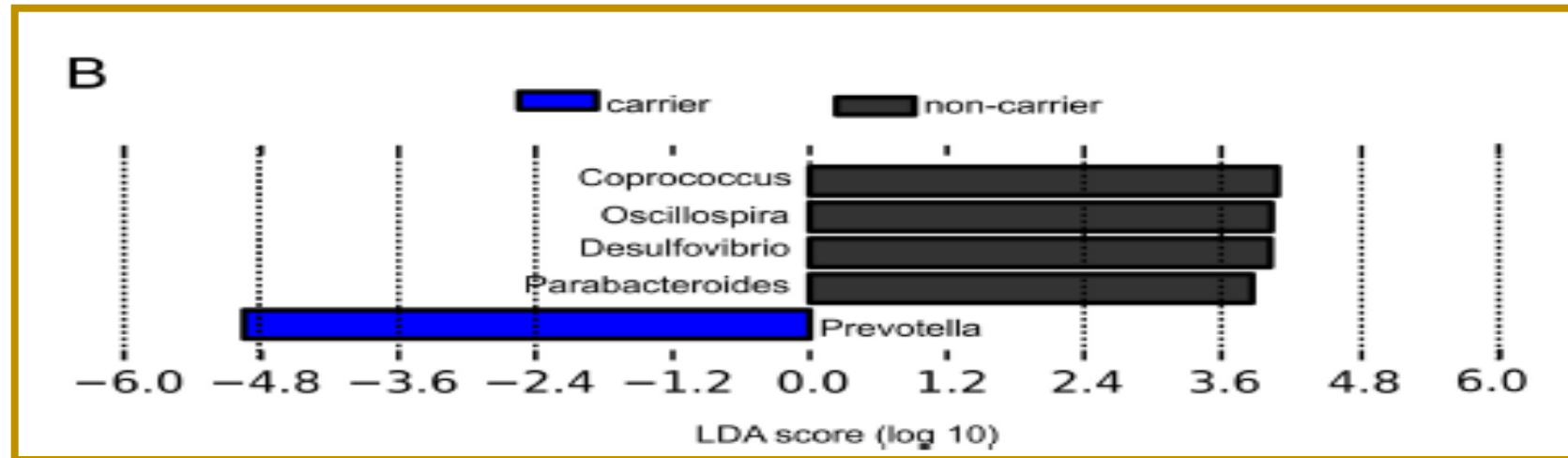
- La classe antibiotique
  - Son spectre ?
  - Son activité anti anaérobies
  - Sa pharmacocinétique
- **Le mécanisme de résistance et son coût énergétique**
- Le microbiote et sa composition

# 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 $\beta$ -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

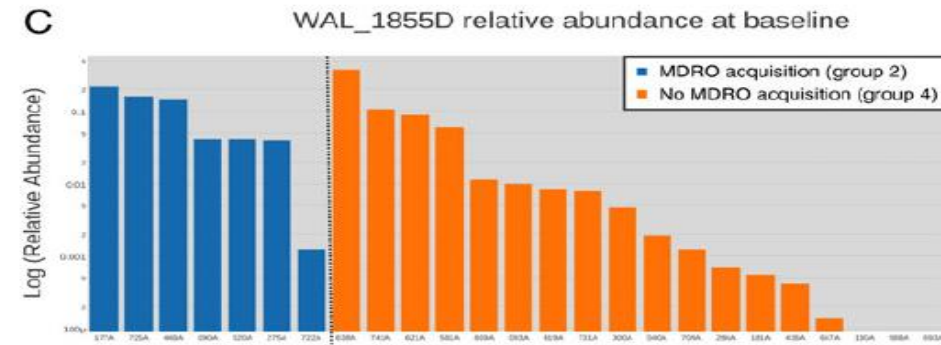
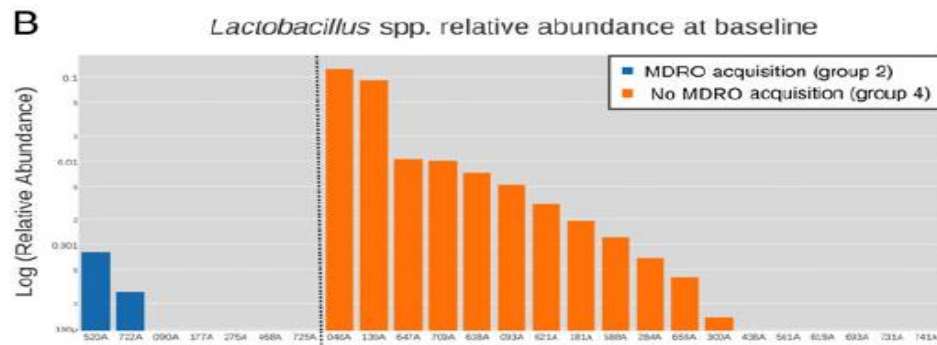
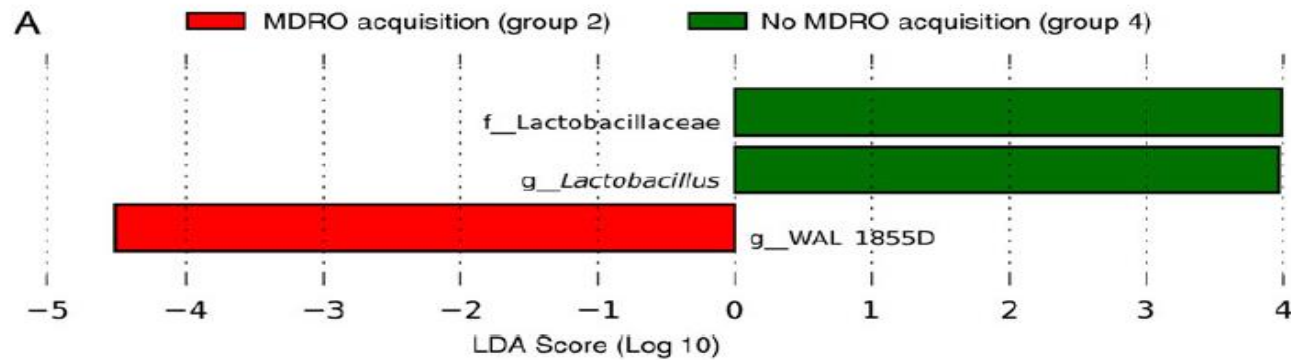
Rafael Araos,<sup>1</sup> Albert K. Tai,<sup>2</sup> Graham M. Snyder,<sup>3</sup> Martin J. Blaser,<sup>4</sup> and Erika M. C. D'Agata<sup>5</sup>

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 $\beta$ -Lactamase-Producing Anaerobes to Prevent Ceftriaxone from Degrading Intestinal Resistance to Colonization

**Table 1.** Ceftriaxone concentration,  $\beta$ -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.

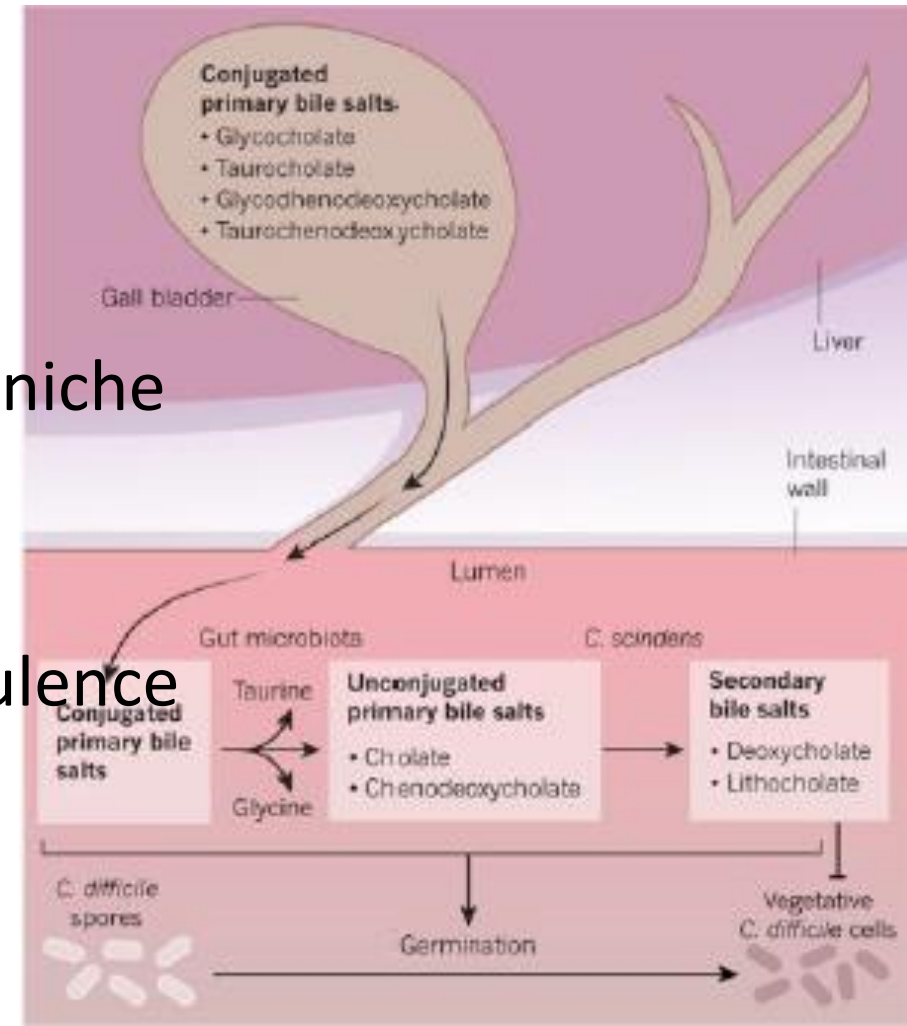
	Volunteer					
	1	2	3	4	5	6
<b>Ceftriaxone concentration (<math>\mu\text{g/g}</math> of feces)</b>						
Before	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
After*	<0.1	1,800	<0.1	<0.1	2,000	<0.1
<b><math>\beta</math>-lactamase activity†</b>						
Before	3+	1+	1+	3+	0	0
After	4+	0	4+	4+	0	4+
<b>Bacterial counts (log cfu/g of feces)</b>						
<b>Anaerobes</b>						
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
<b>Enterobacteriaceae</b>						
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
<b>Fungi</b>						
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 biliaires
- 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**