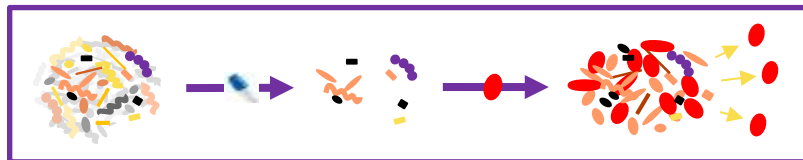


Impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal

PL Woerther

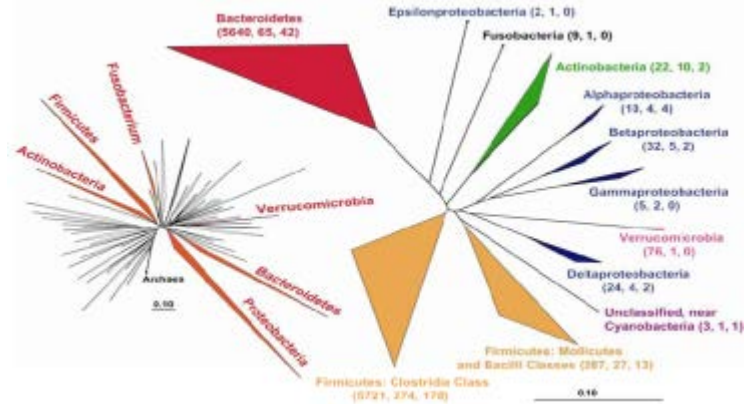
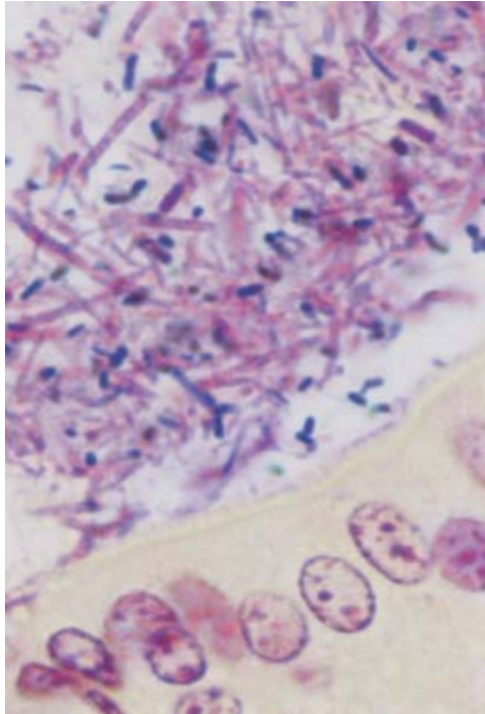
Unité de Bactériologie-Hygiène, Hôpital Henri-Mondor, Créteil



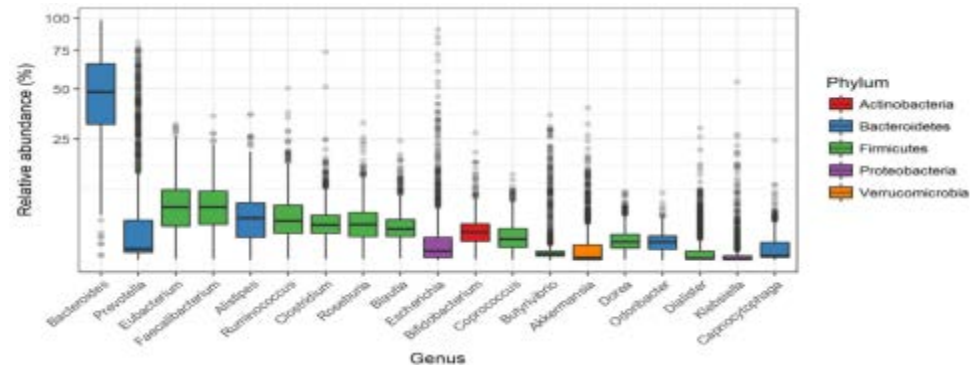
Liens d'intérêt

- MSD
- Astellas

Composition du microbiote intestinal

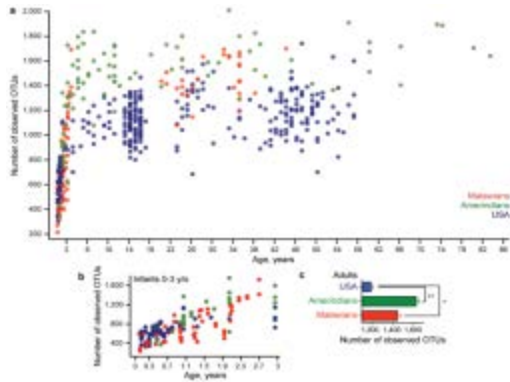


Science. 2005; 308(5728): 1635–1638.



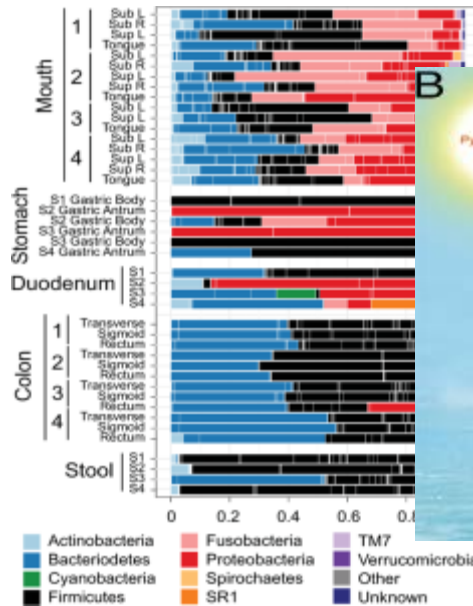
Les facteurs à l'origine des modifications du microbiote intestinal sont multiples

Âge, l'alimentation et origine géographique/ethnique



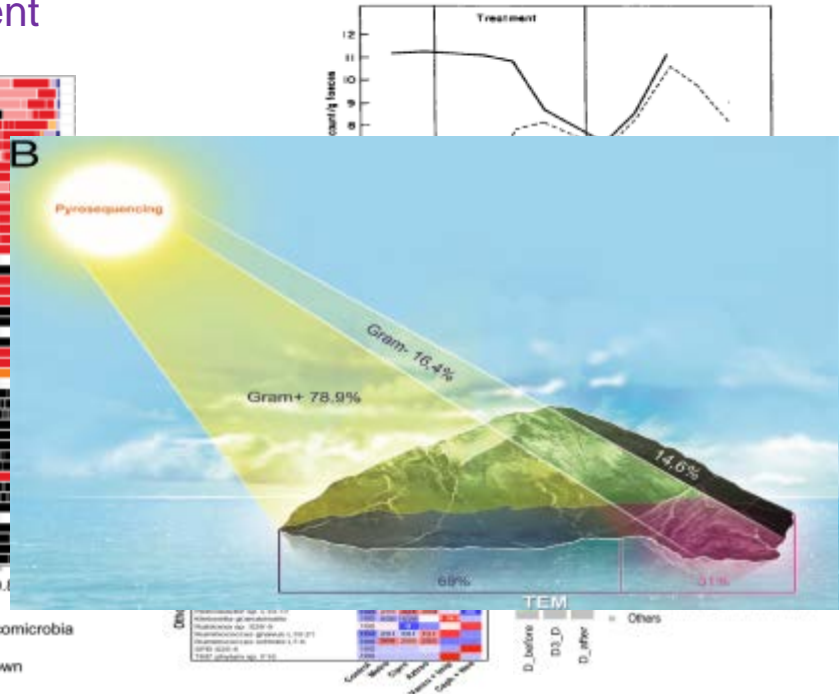
Yatsunenko *et al.*, Nature 2012

Distribution anatomique
Type de prélèvement



Stearns *et al.*, Nature 2011

Méthodologie



Leigh *et al.*, JAC 1990; Zhang *et al.*, Toxicol Appl Pharm 2014;

Perez-Cobas *et al.*, PLoS ONE 2013; Hugon P *et al.*, JCM 2013

Rôle du microbiote dans l'apparition et le traitement des maladies infectieuses

Effet thérapeutique de la manipulation du microbiote



Une **dysbiose** est définie par la « perturbation du microbiote qui prolonge, exacerbe ou induit un effet délétaire sur la santé de l'individu »

Un **pathobionte** est un microorganisme potentiellement pathogène résidant au sein du microbiote

L'acquisition de pathobiontes est prévenue par la **résistance à la colonisation** assurée par le microbiote intestinal

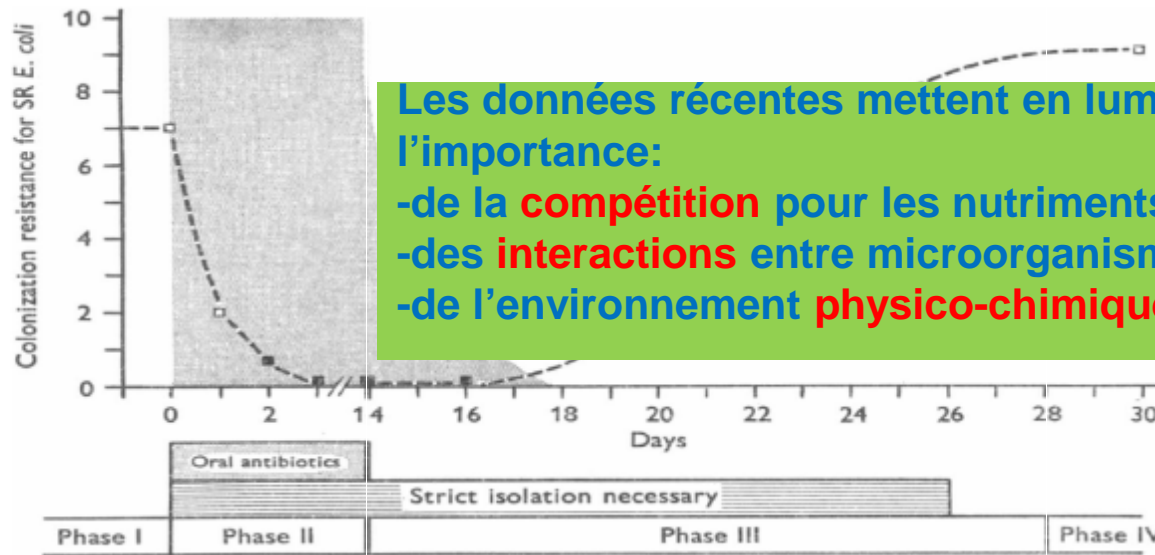
Corrélation entre le risque infectieux et la composition du microbiote



Impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal

La résistance à la colonisation

« Processus aboutissant à l'élimination des organismes introduits par voie orale »



Les données récentes mettent en lumière l'importance:

- de la **compétition** pour les nutriments
- des **interactions** entre microorganismes
- de l'environnement **physico-chimique**

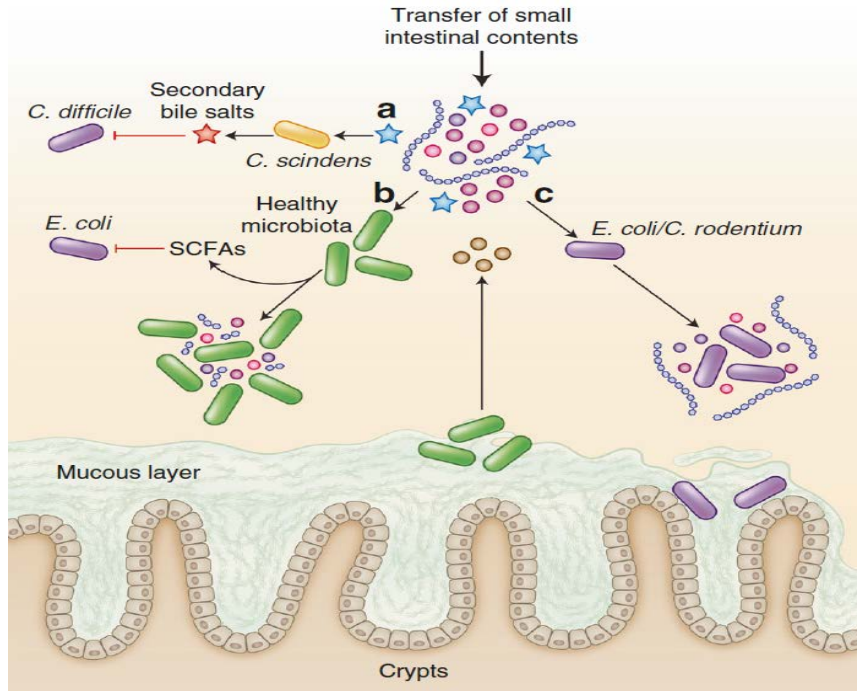
RC= log inoculum oral t. q. 50% souris
exérétrices

néomycine

des souris

Récupération de la RC: rôle de la flore anaérobie?

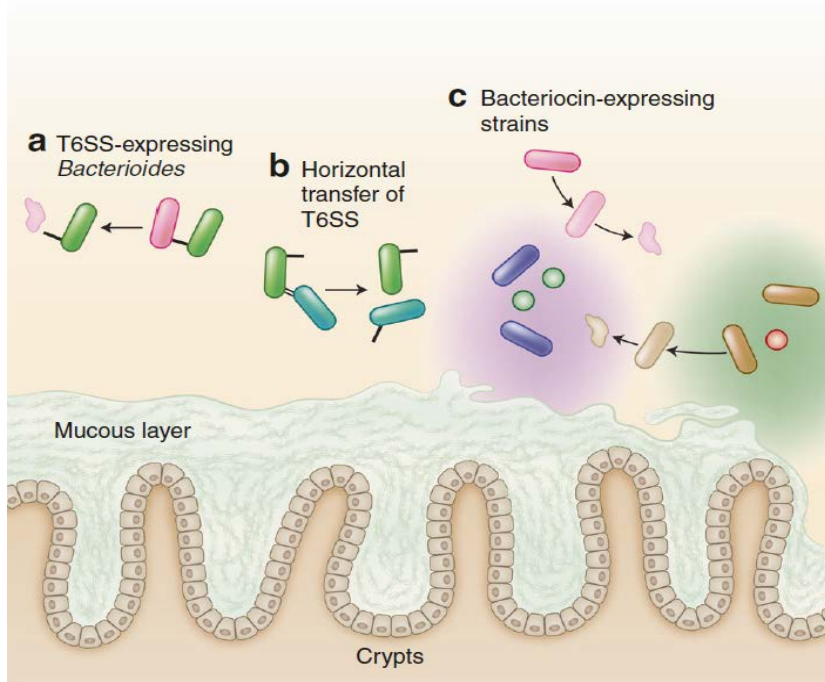
Mécanismes énergétiques impliqués dans la résistance à la colonisation



Compétition pour les sources de carbone et d'énergie

- Homéostasie
- Limitation des nutriments disponibles -> compétition (c)
- Métabolisme des sels biliaries (a): production d'ac. biliaries secondaires par des commensaux
- Production d'ac. gras à chaines courtes (*Firmicutes* et *Bacteroidetes*) -> acidification, anaérobiose (b)

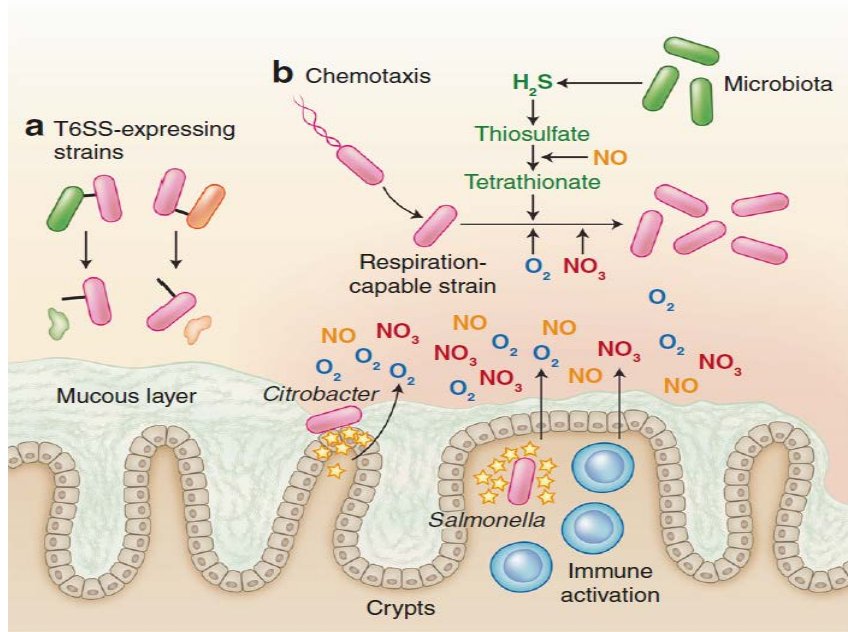
Interactions bactériennes impliquées dans la résistance à la colonisation



Antagonisation du microbiote normal et des espèces en compétition

- Bactériocines (antibiotiques naturels, (c))
 - Nisin (*Lactobacillales*): anti-G+ (*S. aureus*, *L. monocytogenes*...)
 - Thuricin (*C. thuringiensis*): anti-CD
 - Microcine d'*E. coli* Nissle 1917 (anti-*Enterobacteria*)
- Peptides antimicrobiens
- Export de molécules effectrices (métabolisme, paroi...) par système de sécrétion de type IV (transférables, (a), (b))

Impact de l'environnement dans la résistance à la colonisation



Compétition dans un environnement dysbiotique et/ou inflammatoire

- Microaérophilie, modification des nutriments disponibles
- Production d' O_2 et de nitrates lors de la réponse inflammatoire conférant un avantage sélectif aux aéro-tolérants
- Et les autres microorganismes (protozoaires, virus, champignons...)???

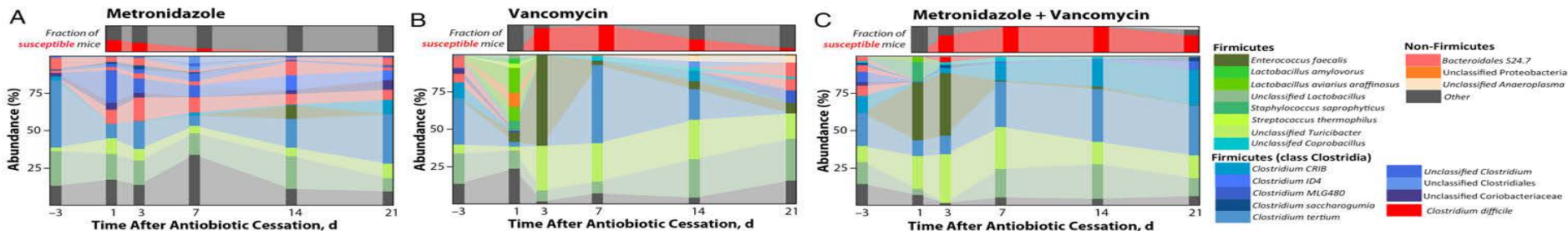
Impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal

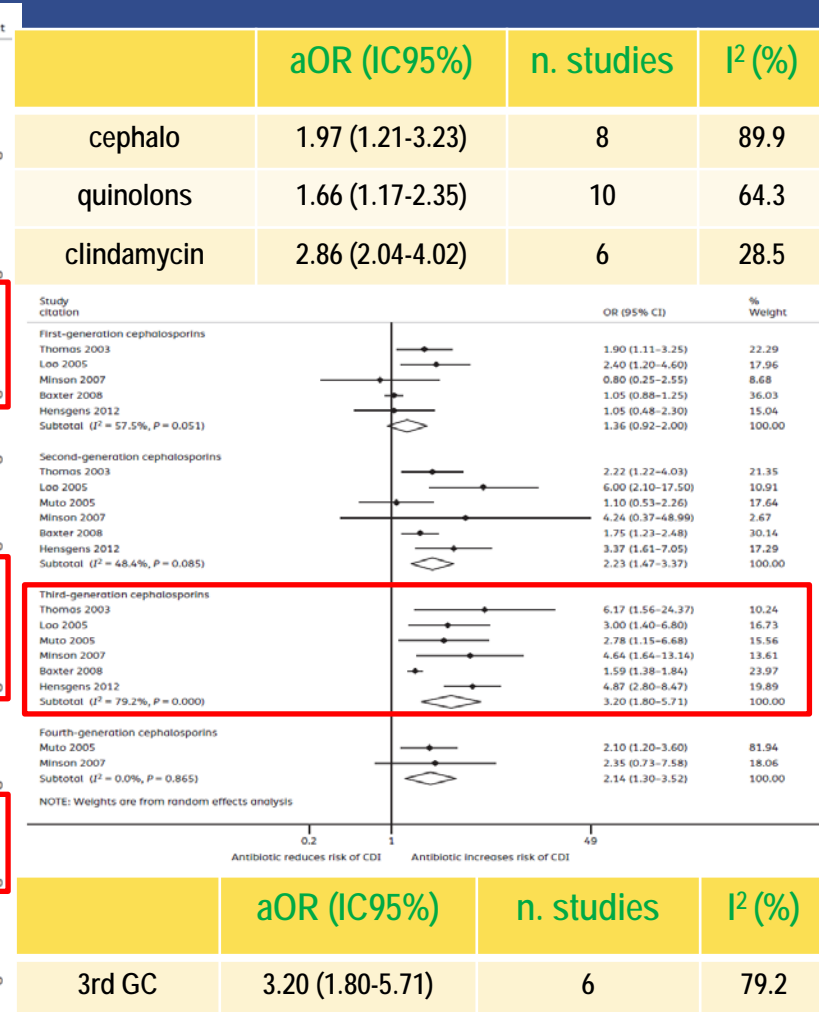
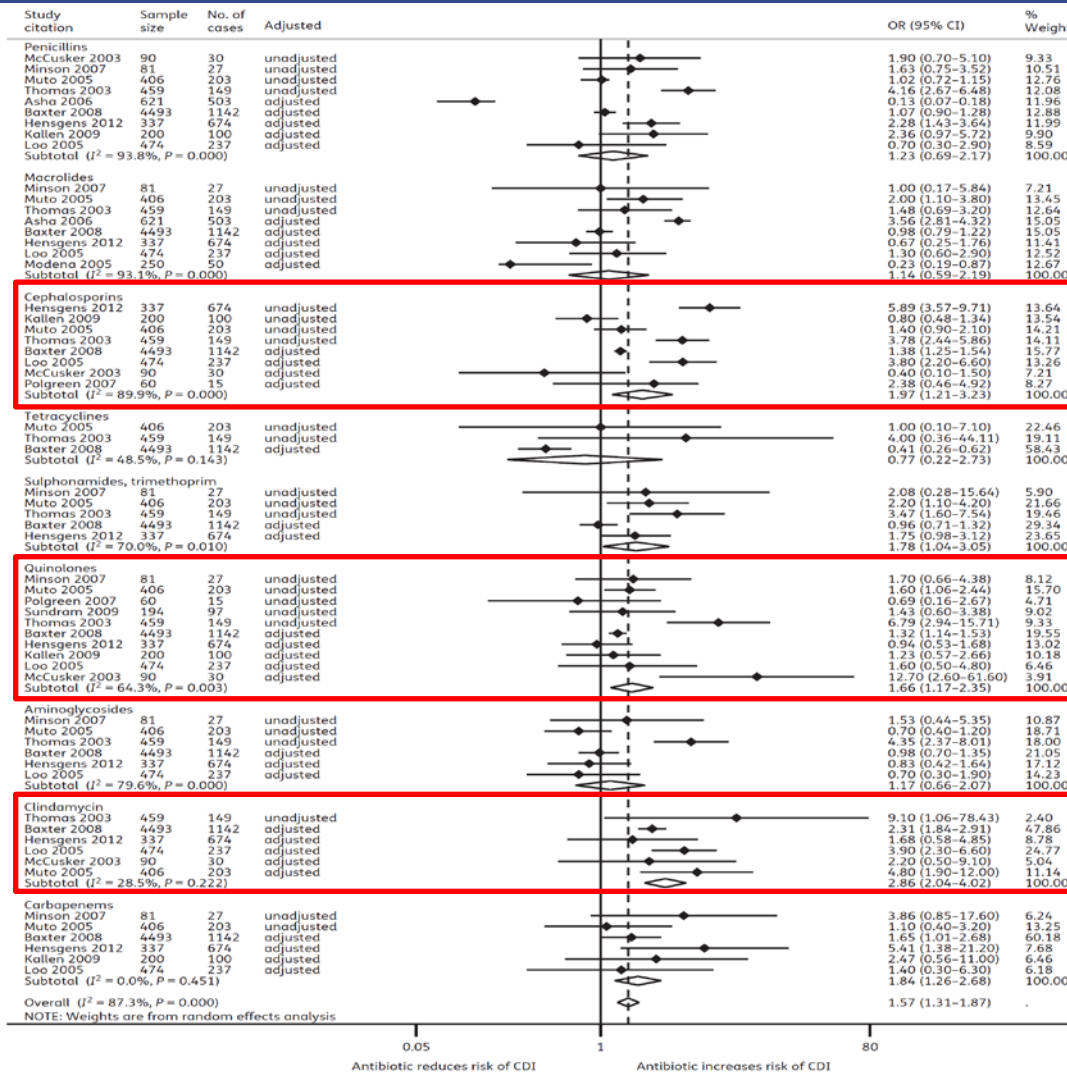
L'impact des ATB sur le microbiote intestinal est la résultante:

- Des caractéristiques de la (des) molécule(s) utilisée(s)
 - Pharmacocinétique
 - Absorption/excrétion
 - Spectre antibiotique
- Modalités d'administration
 - Voie orale/intraveineuse
 - Continue/discontinue
 - Durée d'exposition

Kim S et al., Immunol Rev 2017

Impact du MTZ et de la VAN sur le microbiote intestinal (modèle murin):





Impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal

La biodisponibilité intestinale dépend de très nombreux facteurs

	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

Schématiquement:

Molécules hydrophiles (BL, AG, GP) -> élimination rénale

Molécules lipophiles (FQ, MLS, MTZ, TET) -> élimination hépato-biliaire

La notion de spectre antibiotique est-elle pertinente pour évaluer l'impact sur le microbiote?

« *The expression 'broad-spectrum antibiotic' was used in the mid-1950s, when the bacterial spectrum of chloramphenicol and the first tetracyclines could be strikingly opposed to the narrow spectrum of activities of penicillin G, and streptomycin. In the 1960s, aminopenicillins, then ureidopenicillins, became the broad-spectrum penicillins in comparison with penicillin G. Until then, the quality of being broad spectrum or narrow spectrum was given to an antibiotic only when referring to a comparator. Later, the reference to a comparator was omitted, and broad and narrow lost their relativities and became independent characteristics of a compound, used with different meaning and often improperly. Never (...) was any effort made to define those words. »*



ELSEVIER



Review

Carbapenems and alternative β -lactams for the treatment of infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: What impact on intestinal colonisation resistance?

Paul-Louis Woerther^{a,b,*}, Raphaël Lepeule^{a,1}, Charles Burdet^{c,d,e,1}, Jean-Winoc Decousser^{a,b}, Étienne Ruppé^{c,d,f}, François Barbier^g

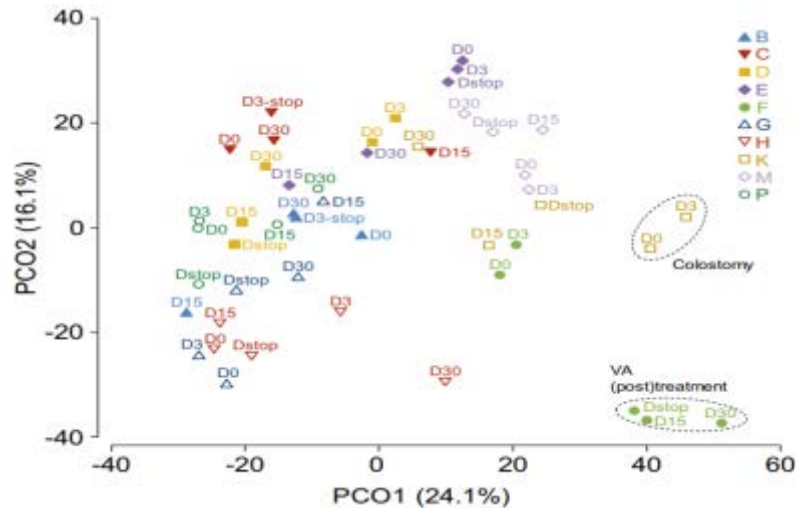
["selection" or "influence" or "impact" or "effect"] and ["colonization" or "carriage" or "microflora" or "flora" or "microbiota"] and ["imipenem" or "ertapenem" or "doripenem" or "meropenem" or "tazobactam" or "avibactam" or "relebactam" or "cefepime" or "cephamycin" or "cefoxitin" or "temocillin"]

(101 -> 28 après abstract reviewing)

+ cross references (8)

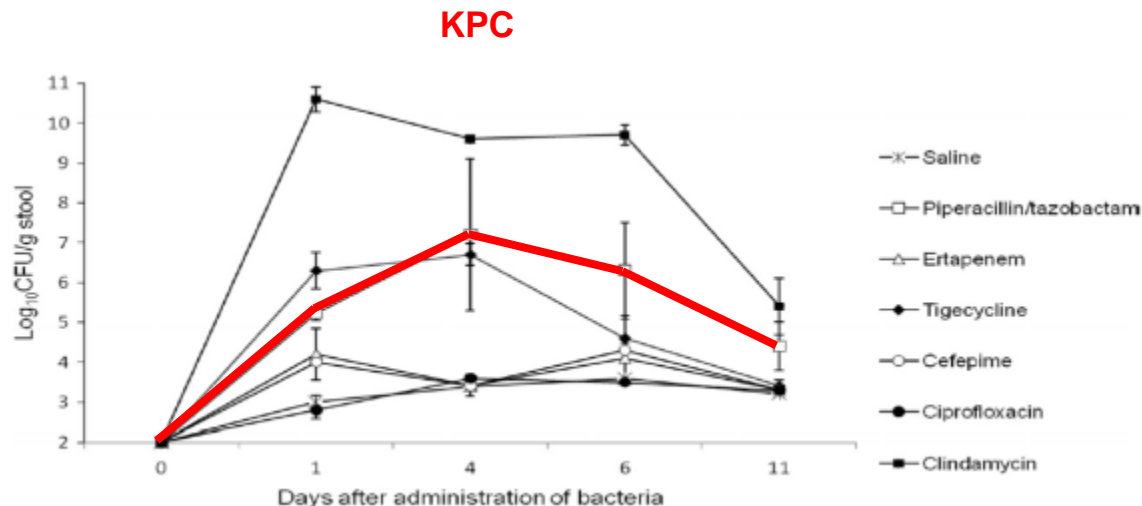
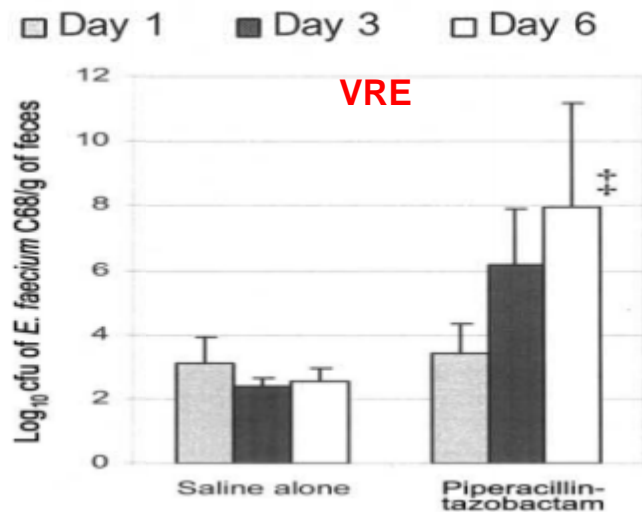
Imipénème (chez l'homme)

- NGS + culture sélective sur une **cohorte multicentrique de 17 patients**
- **Absence de modification du taux/niveau de portage de BLSE**
- **absence d'effet de l'imipénème sur les profils taxonomiques observés** (variations intra-individuelles < variations inter-individuelles)



Pipéracilline/tazobactam (modèle murin)

- Excrétion biliaire, forte activité anti-anaérobie
- Modèles murins: favorise l'acquisition des BLSE/KPC/VRE/levures



Perez F *et al.*, AAC 2011;55:2585-9 (KPC)

Rice LB *et al.*, J Infect Dis 2004;189:1113-8 (VRE)

Hoyen CK *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 2003;47:3610-2 (ESBL)

Pultz NJ *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3044-5 (ESBL)

Pultz NJ *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 2005;49:438-40 (ESBL)

Donskey CJ *et al.*, JID 1999;180:384-90 (VRE)

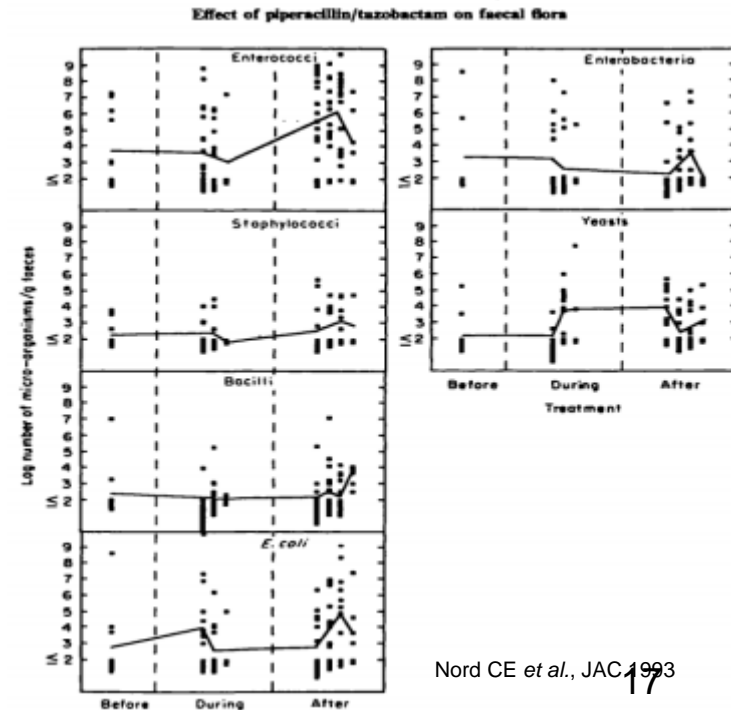
Pipéracilline/tazobactam (chez l'homme)

- Chez l'homme, il existe peu d'études:
 - Pas d'étude comparative vs. Imipénème
 - Pas d'étude expérimentale sur le risque d'acquisition chez l'homme de BGN MR
- Mais:
 - Données anciennes sur l'impact
 - Étude de facteurs de risque

Piperacillin-tazobactam	3.69 (1.62–8.40)	0.002
Cefalotin		
Cefazolin		
Ceftriaxone		
Ceftazidime		
Cefepime	2.96 (1.51–5.82)	0.002
Imipenem	3.81 (1.57–9.24)	0.003
Meropenem		
Ertapenem		
Vancomycin		
Linezolid		
Ciprofloxacin		
Levofloxacin		
Clindamycin		

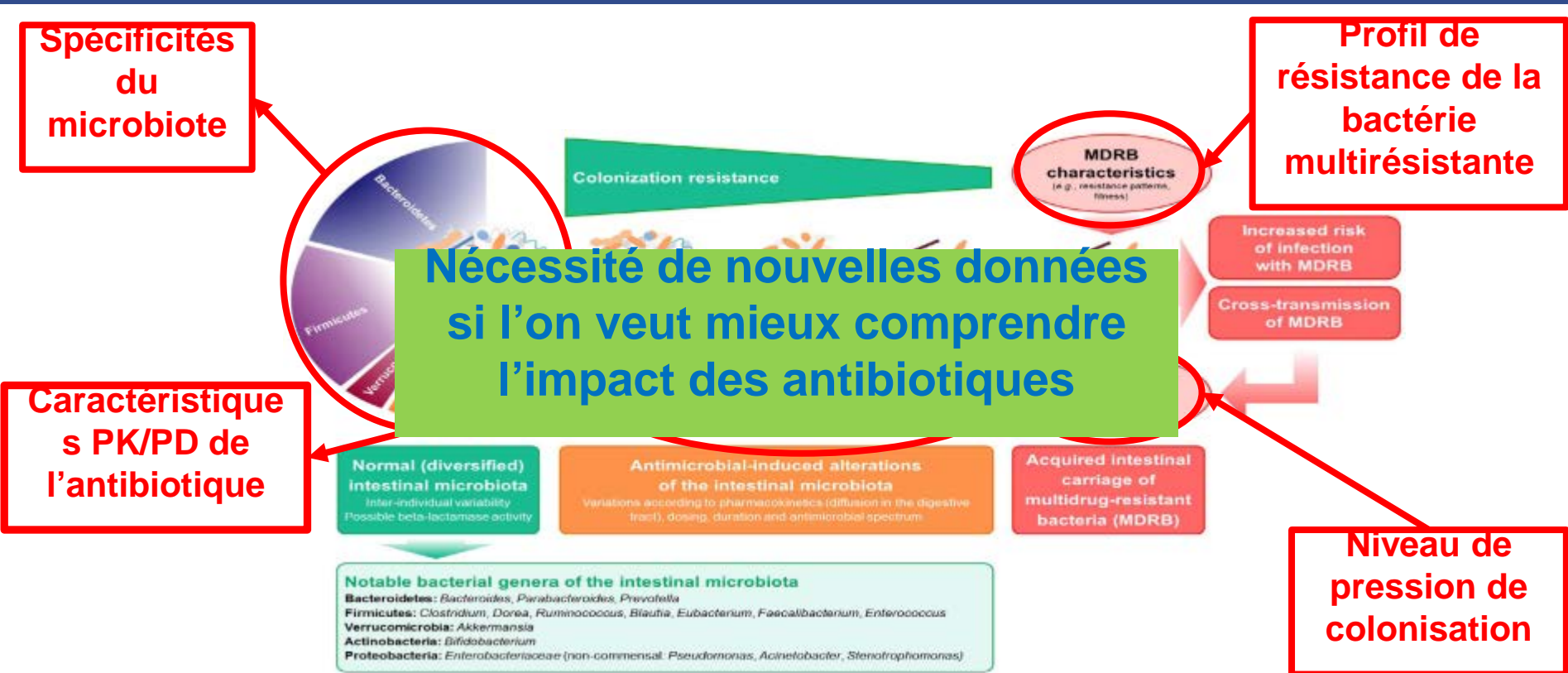
FdR d'acquisition de VRE

Razazi K *et al.*, Intensive Care Med 2012
Correa AA *et al.*, DMID 2015



Nord CE *et al.*, JAC 1993

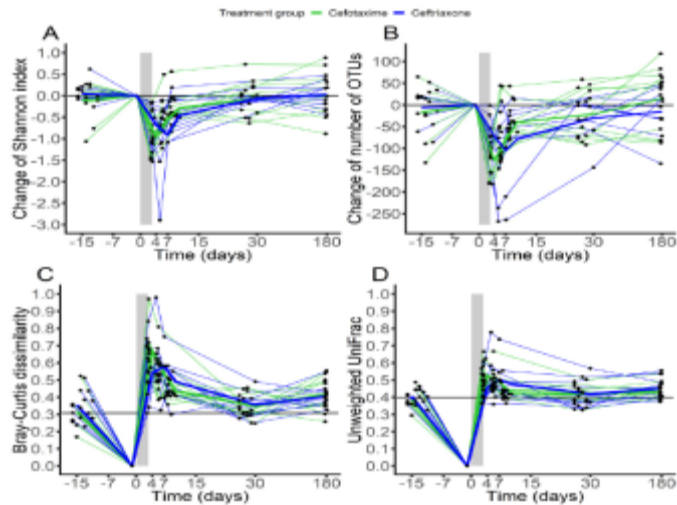
Haut degré de complexité



Ceftriaxone and cefotaxime have similar effects on the intestinal microbiota in human volunteers treated by standard doses regimens

	Ceftriaxone	Cefotaxime
Administration	1 × /jour	3 × /jour
Fraction éliminées dans la bile	~40%	~10%
Impact sur la sélection de BGN R aux C3G	+++	+

Michea-Hamzhepour M, Drugs 1988; Brautigal HH, Drugs 1988; Gbaguidi-Haore H, JAC 2013; Grohs P, JAC 2014



Résultats:

- **Microbiologie**
 - BGN R C3G: pas de modification dans aucun des 2 groupes, pas de différence entre les 2 groupes: 1 (CRO) vs 2 (CTX) acquisitions à J15
 - Pas de différence pour les autres microorganismes étudiés
- **Composition du microbiote**
 - Effondrement de l' α diversité (Shannon et OTU)
 - β diversité: cas des sujets 3 et 16

Discussion:

- Les concentrations de CRO et CTX étaient indétectables dans les selles:
 - Activité β -lactamase du microbiote?
 - Activité localisée dans l'intestin grêle?
- Aux doses cliniques, CRO et CTX impactent le microbiote de façon majeure
- Il n'y a aucune différence d'impact entre CRO et CTX
- Les différences du niveau d'élimination biliaires sont compensées par la dose d'ATB
 - 400 mg de CRO 1g/j vs 300 mg de CTX 3g/j
- Finalement, en tenant compte du T>CMI limites des entérobactéries, le profil anti-infectieux de la CRO serait meilleur que celui du CTX, avec un impact comparable

Long-term impact of oral vancomycin, ciprofloxacin and metronidazole on the gut microbiota in healthy humans

Bastiaan W. Haak^{1*}, Jacqueline M. Lankelma¹, Floor Hugenholtz¹, Clara Belzer²,
Willem M. de Vos² and W. Joost Wiersinga^{1,4}

(a) Richness (OT)

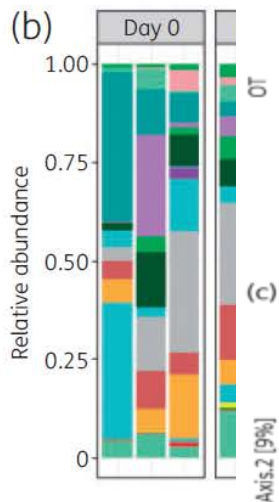
(b) Microbiota diversity (IS)

Antibiotics

<i>Day 0 vs Day 9</i>	<i>P</i> = 0.001	<i>R</i> ² = 0.230	<i>P</i> = 0.001	<i>R</i> ² = 0.594
<i>Day 0 vs Day 49</i>	<i>P</i> = 0.003	<i>R</i> ² = 0.147	<i>P</i> = 0.222	<i>R</i> ² = 0.100
<i>Day 0 vs LT</i>	<i>P</i> = 0.016	<i>R</i> ² = 0.086	<i>P</i> = 0.248	<i>R</i> ² = 0.067

Controls

<i>Day 0 vs Day 9</i>	<i>P</i> = 1	<i>R</i> ² = 0.038	<i>P</i> = 1	<i>R</i> ² = 0.031
<i>Day 0 vs LT</i>	<i>P</i> = 0.7	<i>R</i> ² = 0.132	<i>P</i> = 1	<i>R</i> ² = 0.075



Antibiotics

- gammonas
- Actinobacteria
- Bacteria
- Bacteroidetes
- Firmicutes
- Lachnospiraceae
- Ruminococcaceae
- otella
- iteobacteria
- seburia
- phylococcus
- eptococcus
- bdoligranulum

Controls



Approches basées sur le « machine learning »

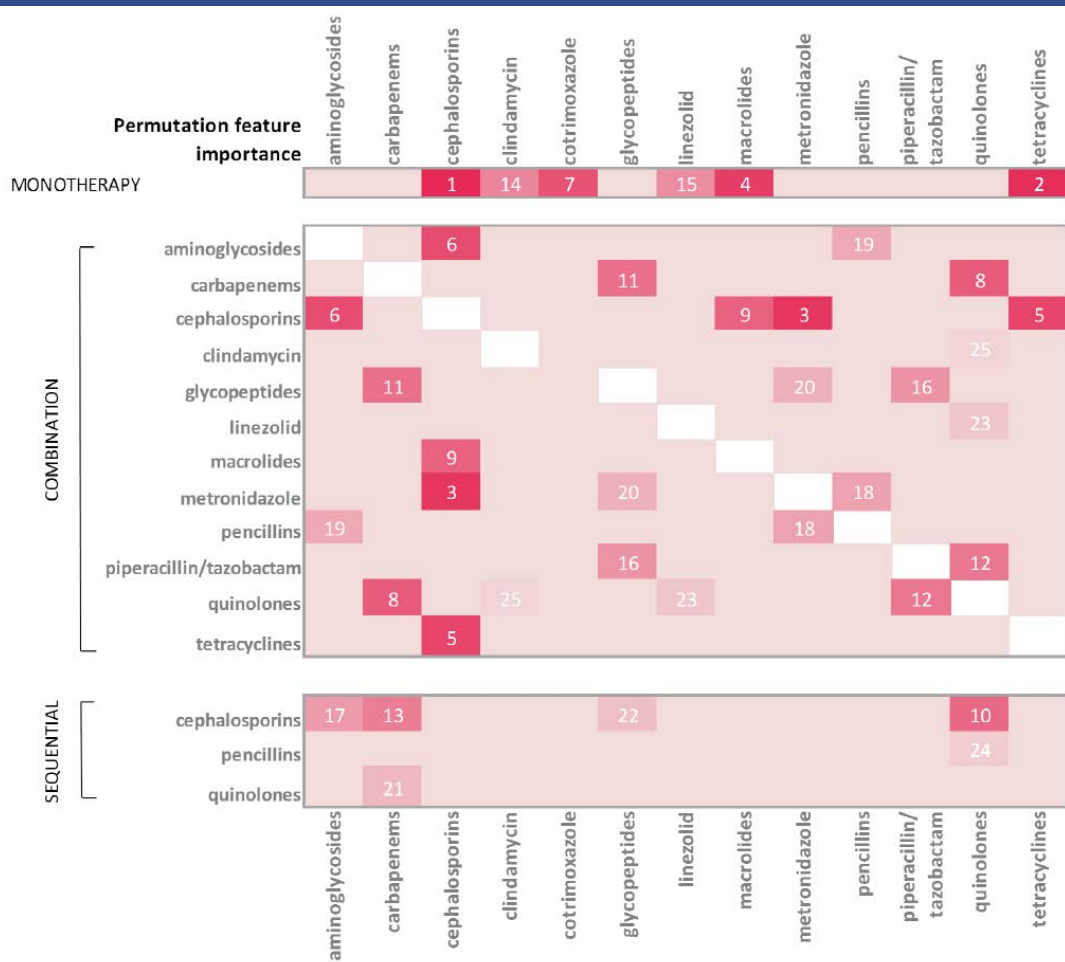
Accepted Manuscript

Estimating the association between antibiotic exposure and colonisation with ESBL-producing Gram negative bacteria: a multicentre, prospective cohort study

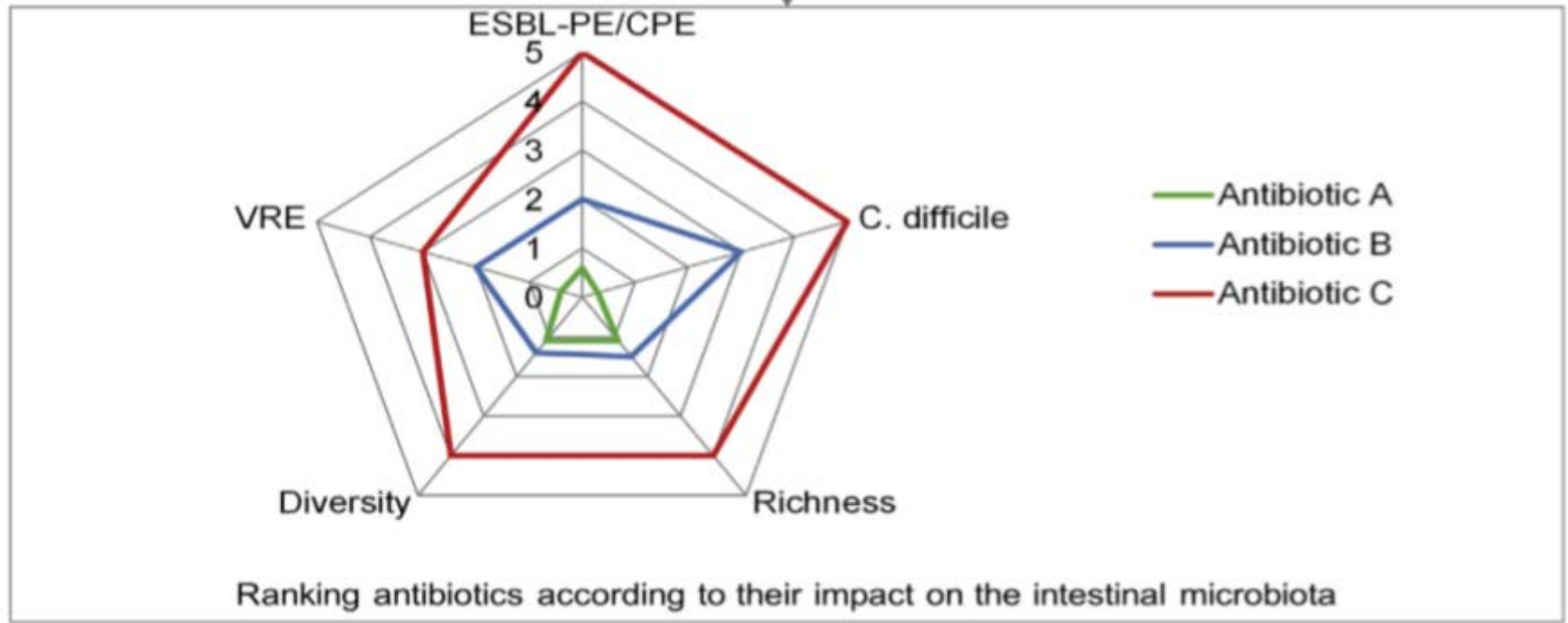
Evelina Tacconelli, Anna Górska, Giulia De Angelis, Christine Lammens, Giovanni Restuccia, Jacques Schrenzel, Daniel H. Huson, Biljana Carević, Liliana Preoteșcu, Yehuda Carmeli, Meital Kazma, Teresa Spanu, Elena Carrara, Surbhi Malhotra-Kumar, Beryl Primrose Gladstone



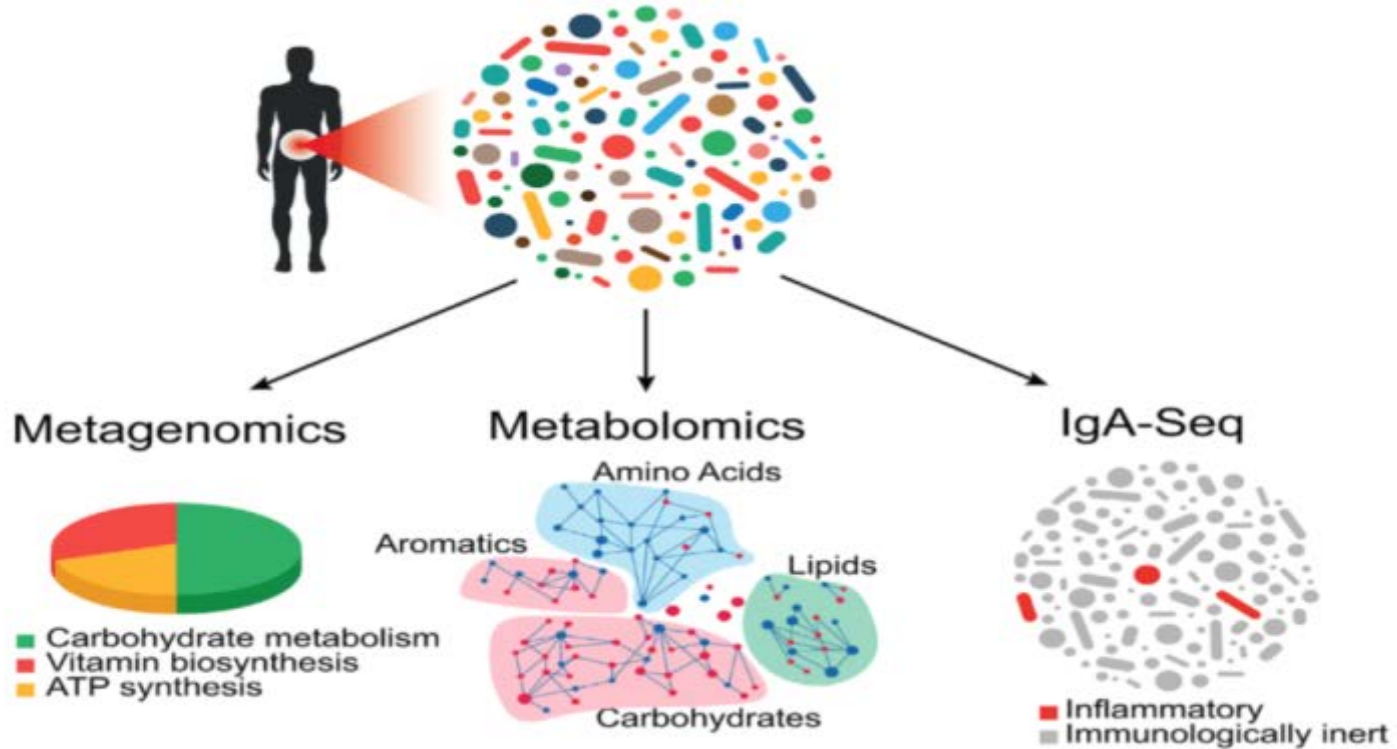
(Cohorte 3: 5277 patients)



Nécessité de redéfinir l'impact des antibiotiques sur le microbiote et le risque associé d'acquisition



Approche fonctionnelle du microbiote intestinal



Merci

PL Woerther

Unité de Bactériologie-Hygiène, Hôpital Henri-Mondor, Créteil

