

Flore « barrière » du tube digestif

Antoine Andremont
Hôpital Bichat, Paris

Conflit d'intérêt : CS (LIR) DaVolterra (www.davolterra.com)

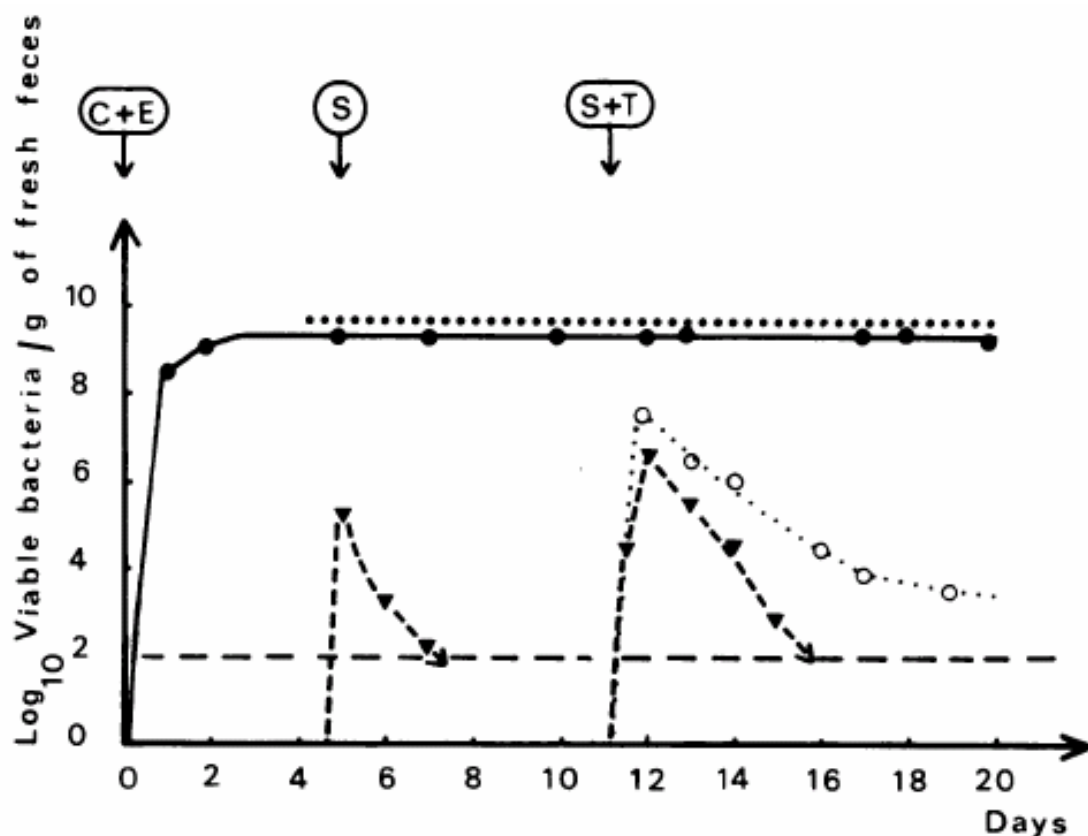
CEMI 15 – 17 et 18 mai 2010 Institut Pasteur Paris

1. Un concept ancien des années 70, développé en trois temps.
2. Où intervient-il en médecine aujourd'hui ?
3. Pouvons-nous l'utiliser pour un meilleur contrôle de la résistance des bactéries aux antibiotiques ?

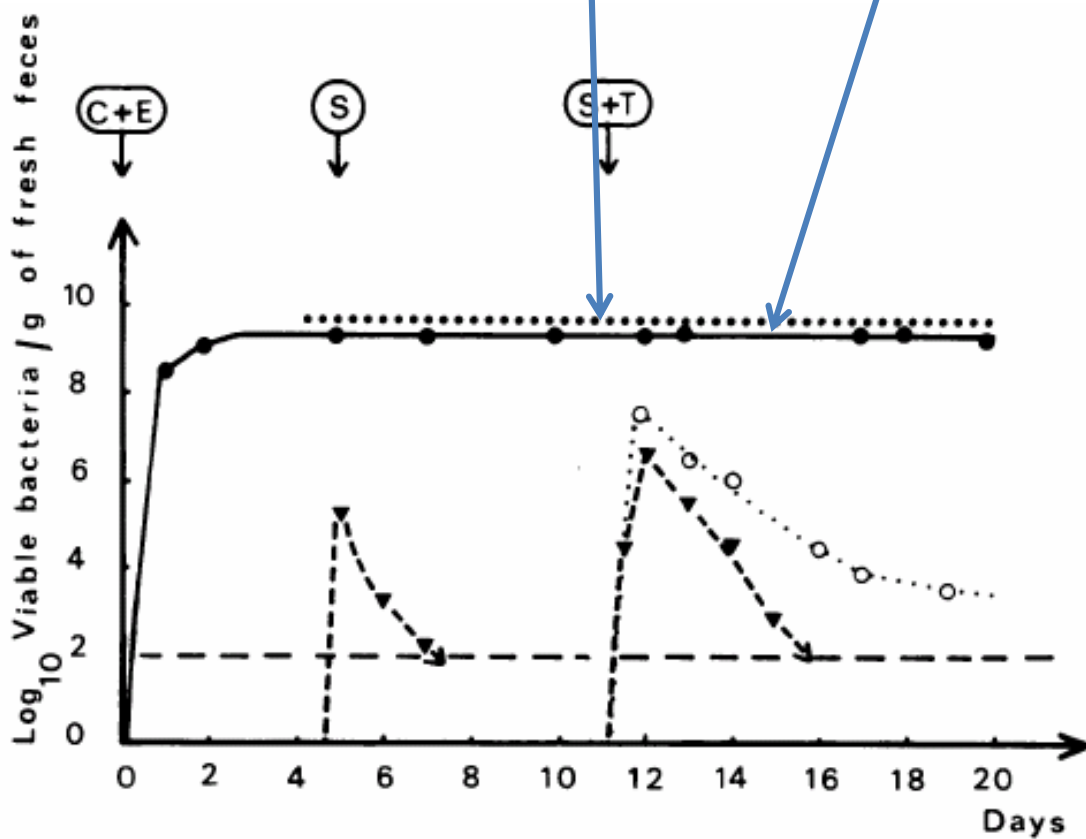
Un concept ancien : Pierre Raibaud et Robert Ducluzeau (INRA) 1977



Antagonistic Effect of Clostridia and of *E.coli* Against *Shigella flexneri* in the Digestive Tract of Gnotobiotic Mice

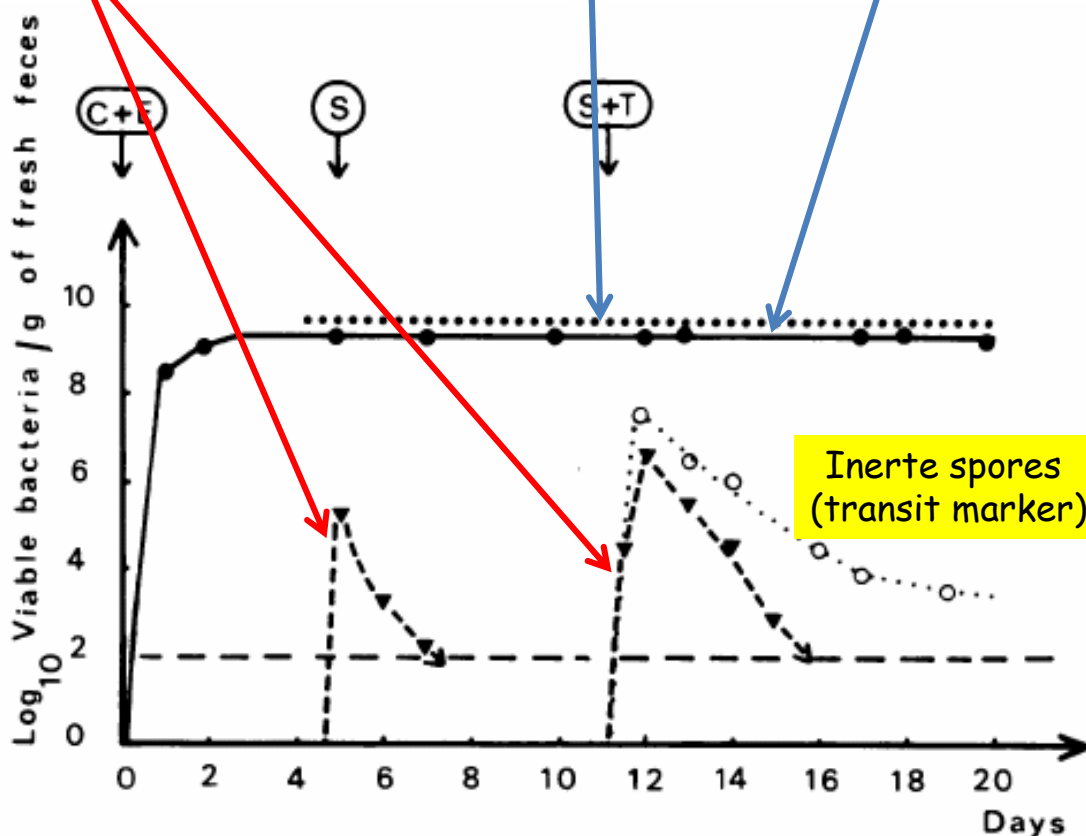


Antagonistic Effect of Clostridia and of *E.coli* Against *Shigella flexneri* in the Digestive Tract of Gnotobiotic Mice



Ducluzea et al., IAI 1977

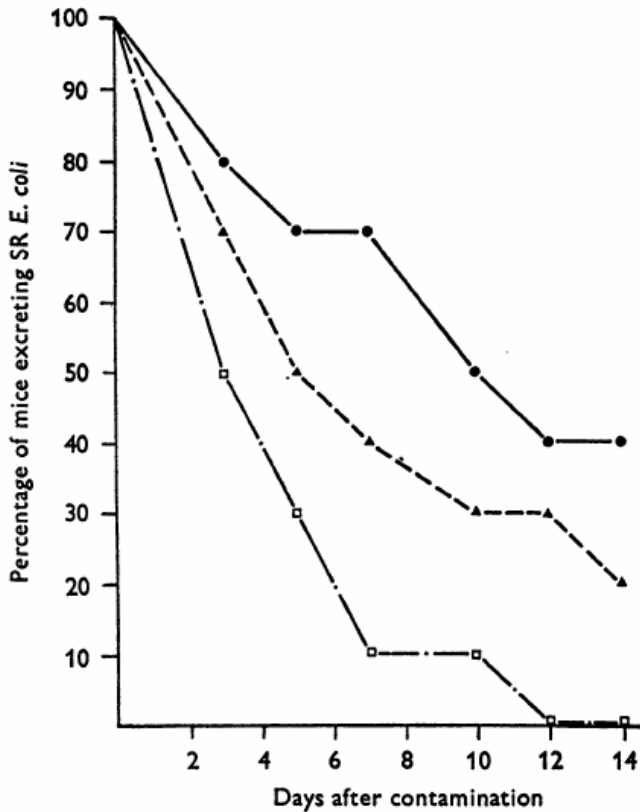
Antagonistic Effect of Clostridia and of *E.coli* Against *Shigella flexneri* in the Digestive Tract of Gnotobiotic Mice



Ducluzea et al., IAI 1977

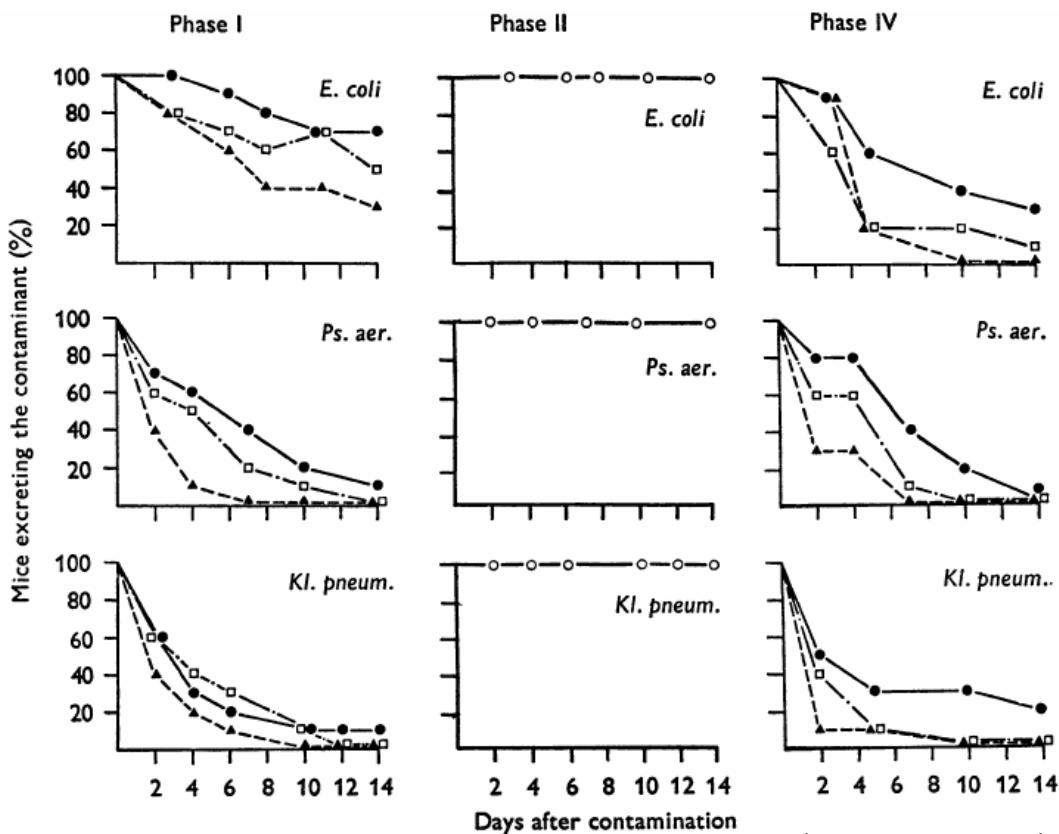
Colonization resistance of the digestive tract in conventional mice

Van der Waaij, D, et al., J. Hyg, 1971



Increasing doses of SR *E. coli*

Effect of antibiotics on Colonisation Resistance



Van der Waaij, D, et al., J. Hyg, 1971

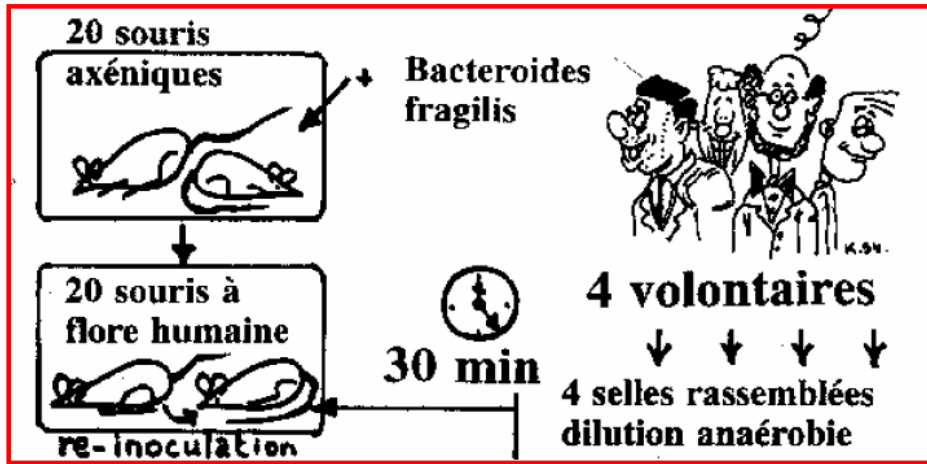
1980, Y. Duval-Yflah : transfert in vivo dans un modèle « humanisé ».

INFECTION AND IMMUNITY, June 1980, p. 981-990
0019-9567/80/06-0981/10\$02.00/0

Vol. 28, No. 3

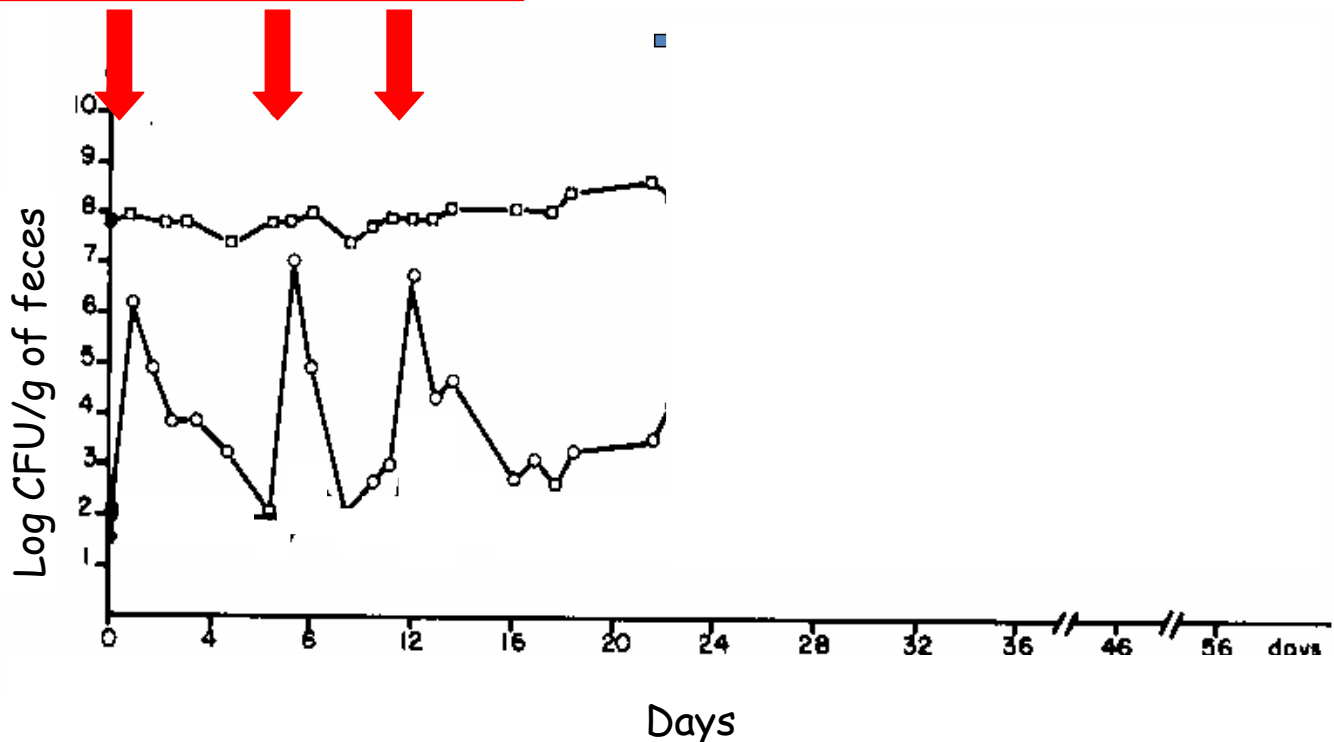
R-Plasmid Transfer from *Serratia liquefaciens* to *Escherichia coli* In Vitro and In Vivo in the Digestive Tract of Gnotobiotic Mice Associated with Human Fecal Flora

Y. DUVAL-IFLAH,^{1*} P. RAIBAUD,¹ C. TANCREDE,² AND M. ROUSSEAU³



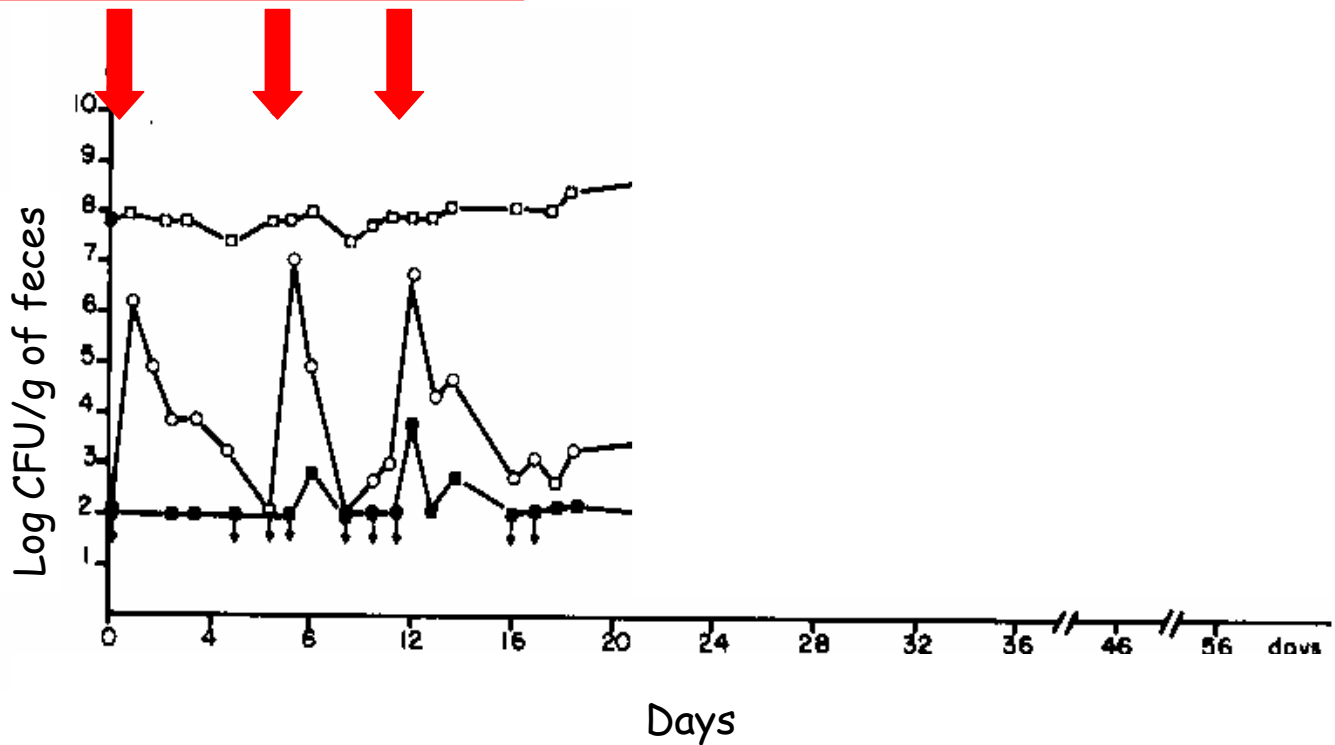
Résistance à la colonisation par *S.liquefaciens* multirésistant (○) in vivo dans le tube digestif de souris gnotaxéniques associées à une flore humaine [*E. coli* (□)].

Inoculation de *S. liquefaciens*



Tranfert plasmidique *in vivo* entre une souche de *S.liquefaciens* multirésistante (○) à *E. coli* commensal (□) dans le tube digestif de souris gnotoxéniques à flore humaine. Transconjugants (■).

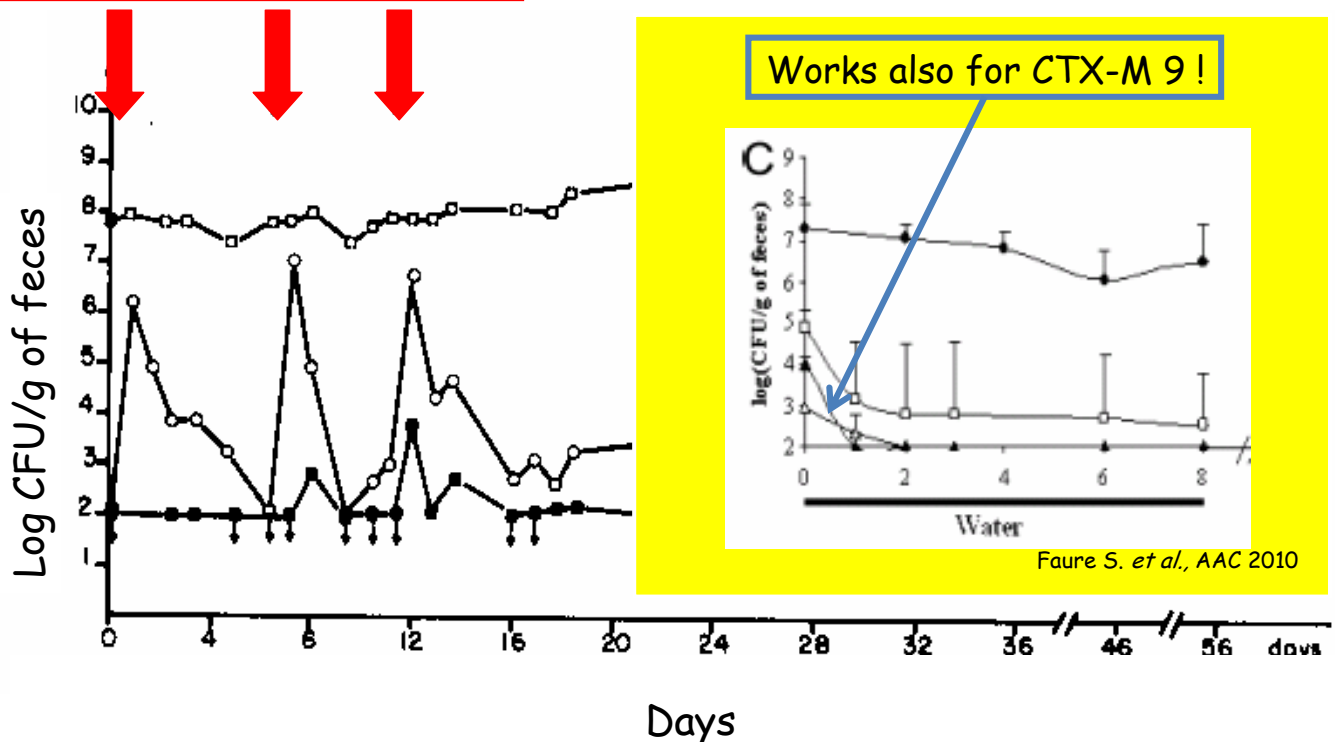
Inoculation de *S. liquefaciens*



From Duval-Yflah Y. *et al.* IAI 1980; 28 :981

Tranfert plasmidique *in vivo* entre une souche de *S.liquefaciens* multirésistante (○) à *E. coli* commensal (□) dans le tube digestif de souris gnotoxéniques à flore humaine. Transconjugants (■).

Inoculation de *S. liquefaciens*

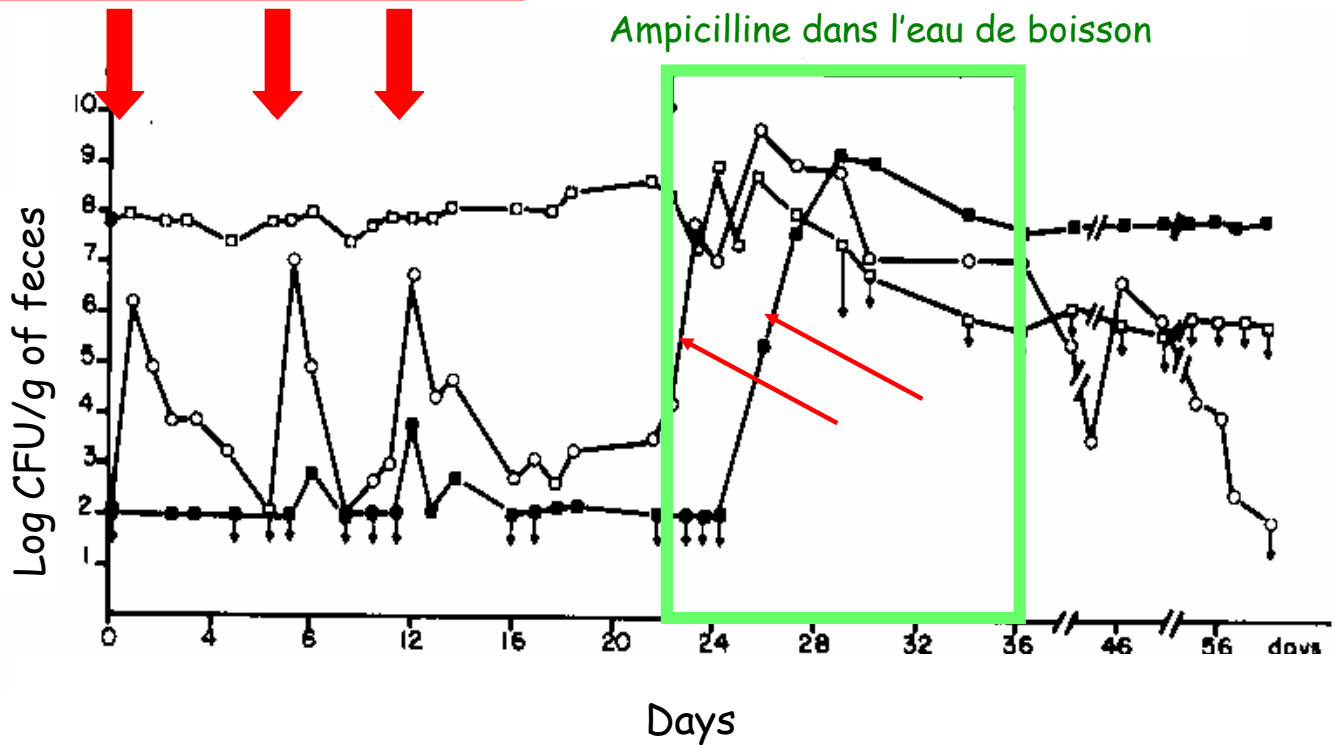


Faure S. *et al.*, AAC 2010

From Duval-Yflah Y. *et al.* IAI 1980; 28 :981

Tranfert plasmidique *in vivo* entre une souche de *S. liquefaciens* multirésistante (○) à *E. coli* commensal (□) dans le tube digestif de souris gnotoxéniques à flore humaine. Transconjugants (■).

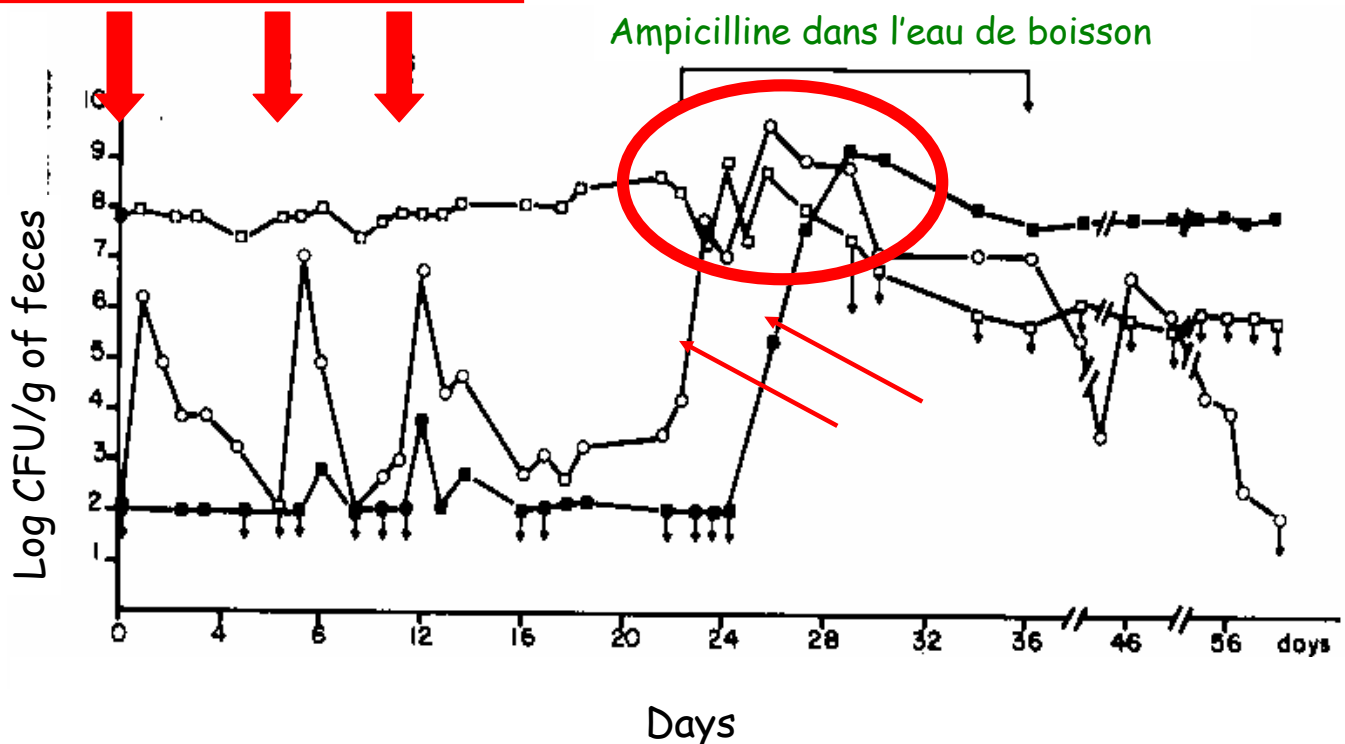
Inoculation de *S. liquefaciens*



From Duval-Yflah Y. *et al.* IAI 1980; 28 :981

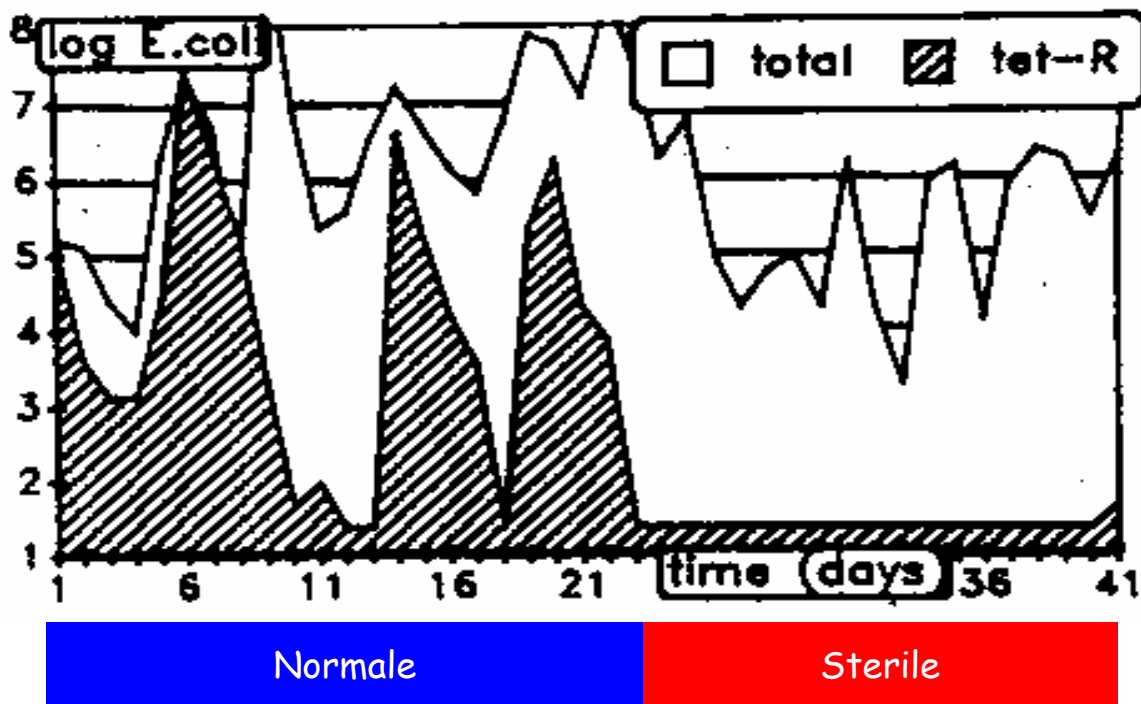
Tranfert plasmidique *in vivo* entre une souche de *S. liquefaciens* multirésistante (○) à *E. coli* commensal (□) dans le tube digestif de souris gnotoxéniques à flore humaine. Transconjugants (■).

Inoculation de *S. liquefaciens*



From Duval-Yflah Y. *et al.* IAI 1980; 28 :981

Influence de l'alimentation stérile (■) ou normale (■) sur la concentration des entérobactéries résistantes dans la flore intestinale de volontaires.



Corpet D. *et al.* Vet. Microbiol. 1993, 35:199

A quoi nous sert le concept de « barrière » aujourd'hui...?

- A mieux comprendre les réticences à l'emploi de la décontamination intestinale.
 - Objectif : éliminer le risque d'infection à point de départ intestinal chez les patients à risque
 - Risque : surcolonisation par des résistants
- Patients concernés :
 - Aujourd'hui : ICU, brûlés, aplasiques
 - Demain : simples colonisés BMR ?

Decontamination of the Digestive Tract and Oropharynx in ICU Patients

Decontamination (n=2045)

- Oral non adsorbable antibiotics in oropharynx
 - Tobramycin Polymixin E Amphotericin B
 - 2% mixture applied 4 times a day
- Oral non adsorbable antibiotics in the GI tract
 - Tobra 80mg, Polymixin E 100 mg, amphiB 500mg
 - Four times a day
- 4 days of IV C3G (treat infections of the respiratory tract (*Sp, Hi*, already in incubation at admission))
- **Standard care (n=1990)**
 - None of these

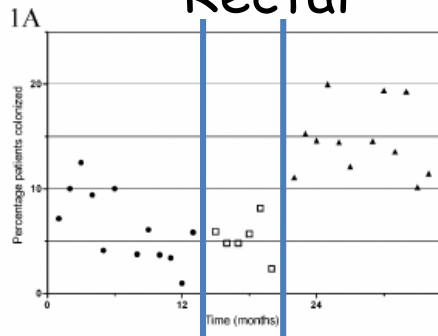
De Smet A. *et al.* NEJM 2009

SDDecontamination
decreases **D28 mortality** in ICU
Patients

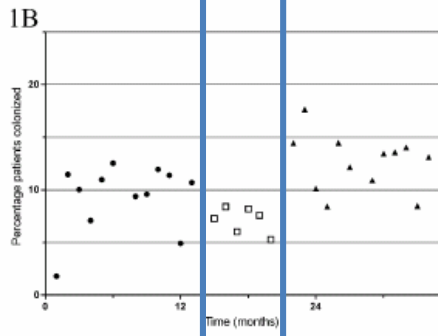
- Standard care : 27.5%
- SDD : 26.9%
 - Adjusted OR : 0.83
 - 95% CI : 0.72 to 0.97
 - **P = 0.02**

De Smet A. *et al.* NEJM 2009

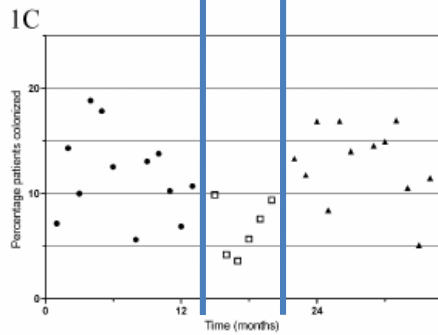
Rectal



CeftaR

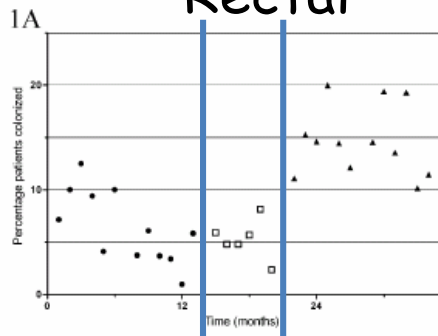


TobraR

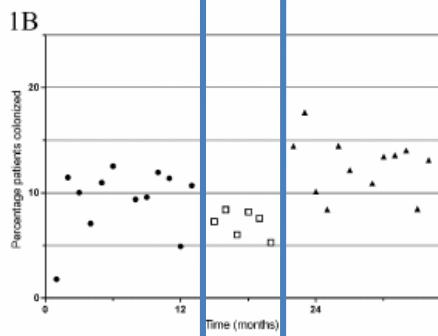


CiproR

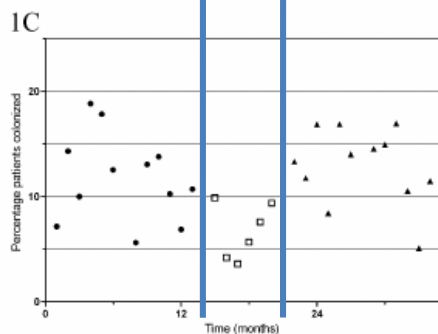
Rectal



CeftaR

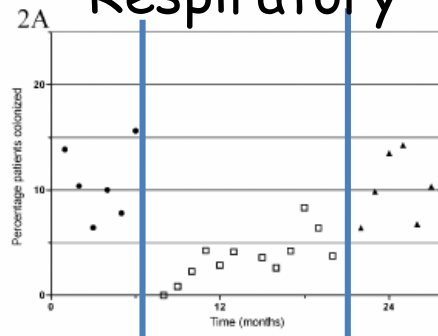


TobraR

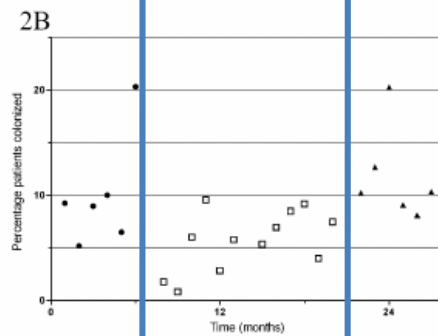


CiproR

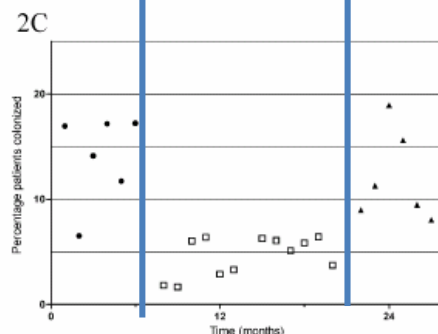
Respiratory



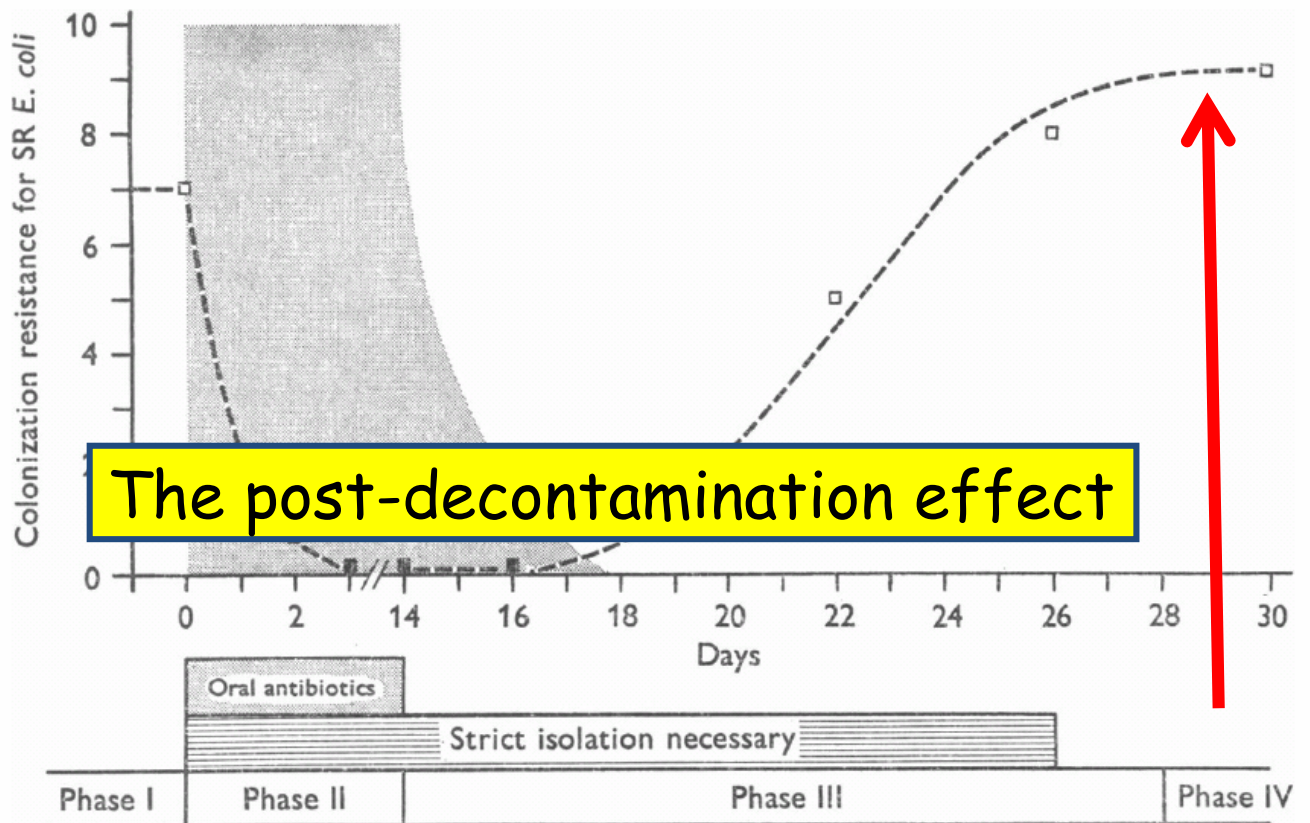
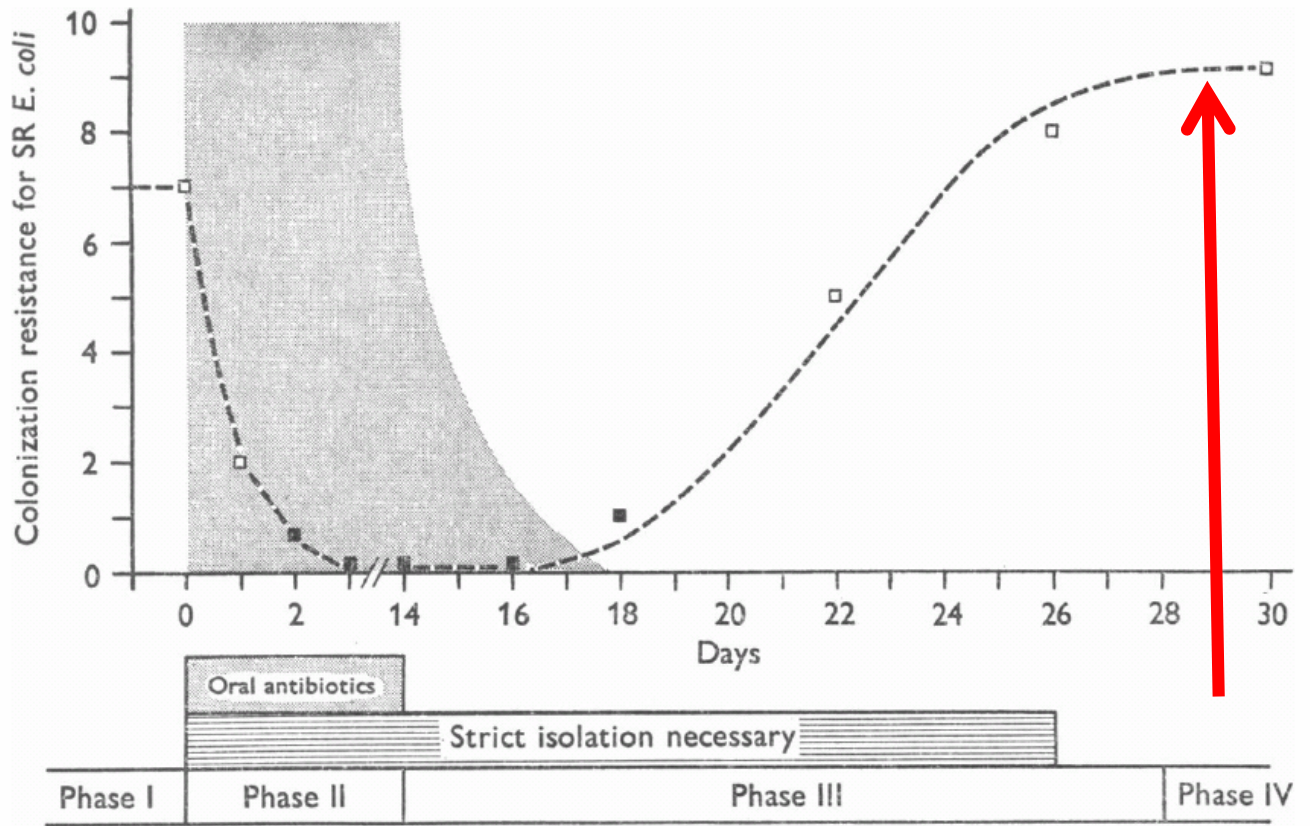
CeftaR



TobraR



CiproR



Welkommen to Our World
Emergence of Antibiotic Resistance
with Selective Decontamination
of the Digestive Tract

Richard G. Wunderink, M.D.
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois
Am J Respir Crit Care Med Vol 181. pp 426–428, 2010

What can we do ?

Do better than antibiotics
(make decontamination really Selective)?

- ✓ phages ?
- ✓ peptides ?
- ✓ Others ?

Prevent the post-decontamination effect ?

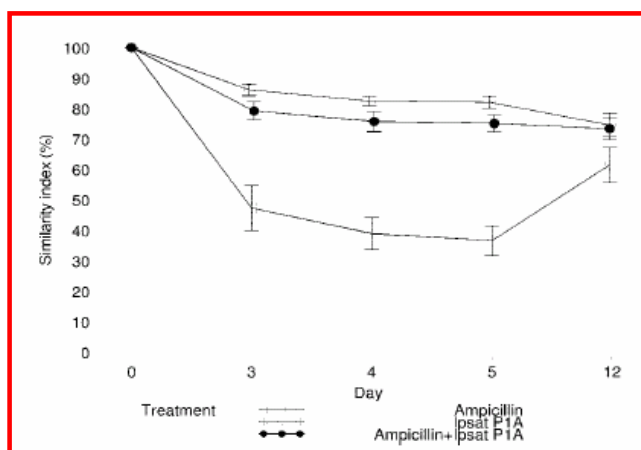
- ✓ Prevent disruption of the barrier ?
- ✓ Artificial barrier ?
- ✓ Probiotics ?

Prevent disruption of the barrier

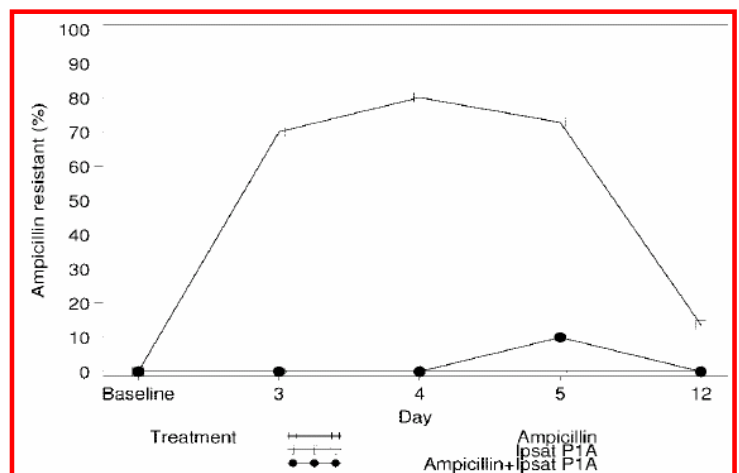
- **Cause** of the disruption :
 - Accumulation of antibiotics in the colon
 - After oral intake :
 - Non absorbed, non metabolized antibiotics
 - Antibiotics excreted through the bile
 - After parenteral administration
 - Antibiotics excreted through the bile only
- **Solution** : Inhibit the action of the antibiotics
 - Enzymatic destruction : Beta-lactams
 - Non specific adsorption : potentially all antibiotics

P1A Recombinant β -Lactamase Prevents Emergence of Antimicrobial Resistance in Gut Microflora of Healthy Subjects during Intravenous Administration of Ampicillin^V

Alteration of the microflora



Emergence of resistance



What can we do ?

Do better than antibiotics
(make decontamination really Selective)?

- ✓ phages ?
- ✓ peptides ?
- ✓ Others ?

Prevent the post-decontamination effect ?

- ✓ Prevent disruption of the barrier ?
- ✓ Artificial barrier ?
- ✓ Probiotics ?

Reconstituer une barrière naturelle ?

Essai dans les années 80

Souches multiples

Pas dépassé le laboratoire

Flores complexes

Flore maintenue en souris pour enfants atteints de DICS

Essai actuel

Traitement des formes réfractaires de *C. difficile*

Lavements à partir selles fratrie

Precolonized Human Commensal *Escherichia coli* Strains Serve as a Barrier to *E. coli* O157:H7 Growth in the Streptomycin-Treated Mouse Intestine[∇]

Mary P. Leatham,¹ Swati Banerjee,¹ Steven M. Autieri,¹ Regino Mercado-Lubo,¹ Tyrrell Conway,² and Paul S. Cohen^{1*}

...These results :

- 1.confirm that commensal *E. coli* strains can provide a barrier to infection
- 2.suggest that it may be possible to **construct *E. coli* probiotic** strains that prevent growth of pathogenic *E. coli* strains in the intestine....

Les challenges d'un OGM probiotique à effet barrière...

1. Combiner des législations contraignantes :
 - ✓ OGM !
 - ✓ Nouveaux probiotiques !!
 - ✓ End-points cliniques de l'EMEA !!!
2. Mettre en balance
 - ✓ Le principe de précaution
 - ✓ **La nécessité impérieuse de lutter contre la résistance**