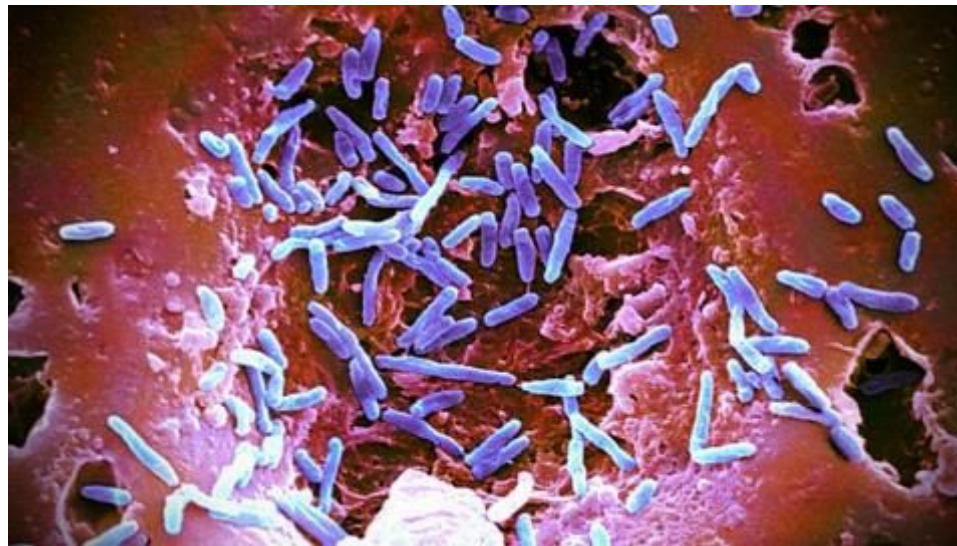
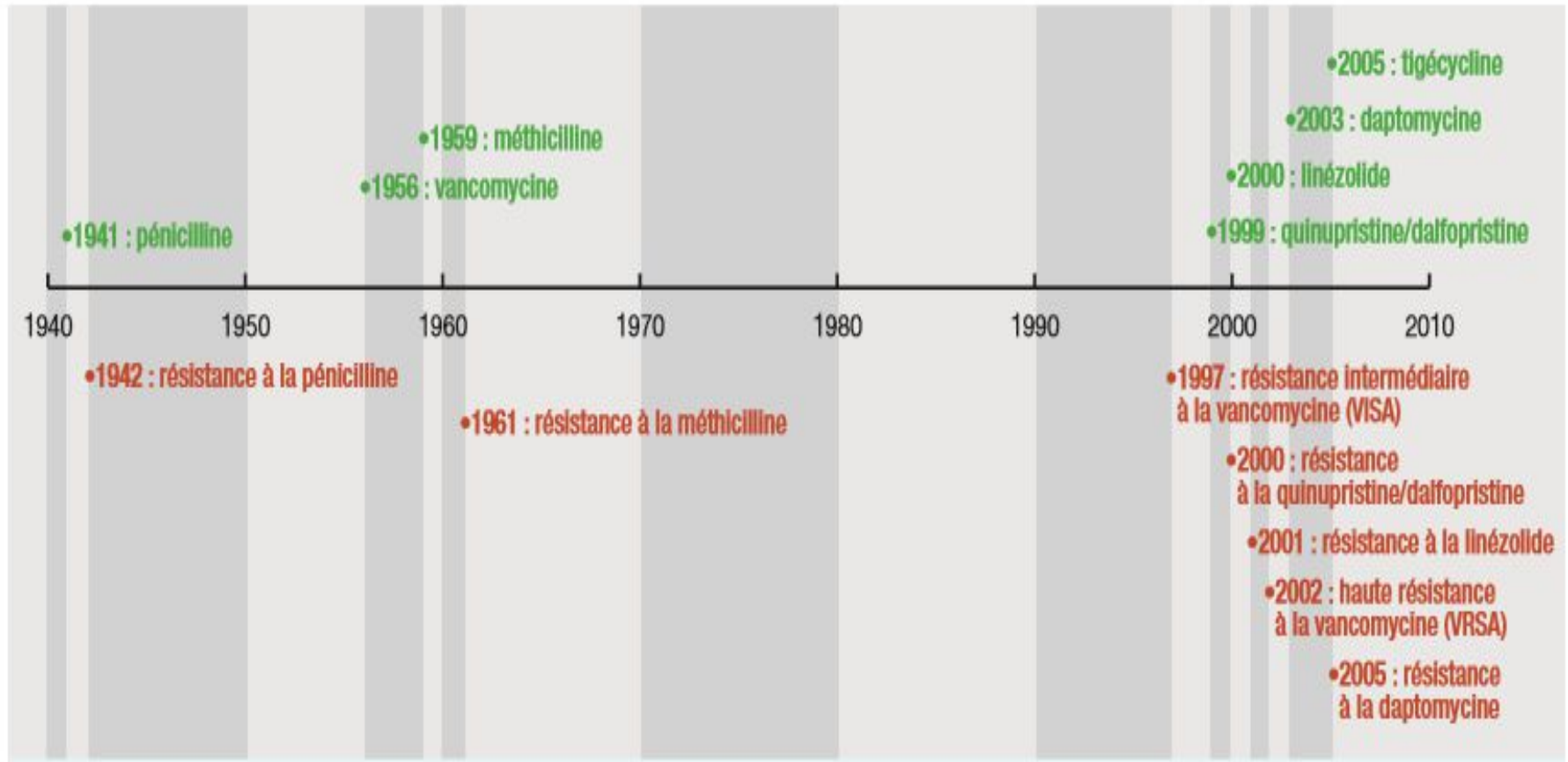


# Impact écologique des antibiotiques sur le microbiote et conséquences sur la résistance



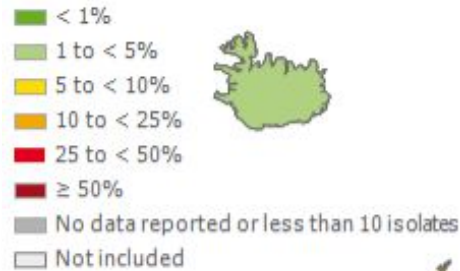
# L'histoire de la résistance est liée à celle de l'utilisation des antibiotiques



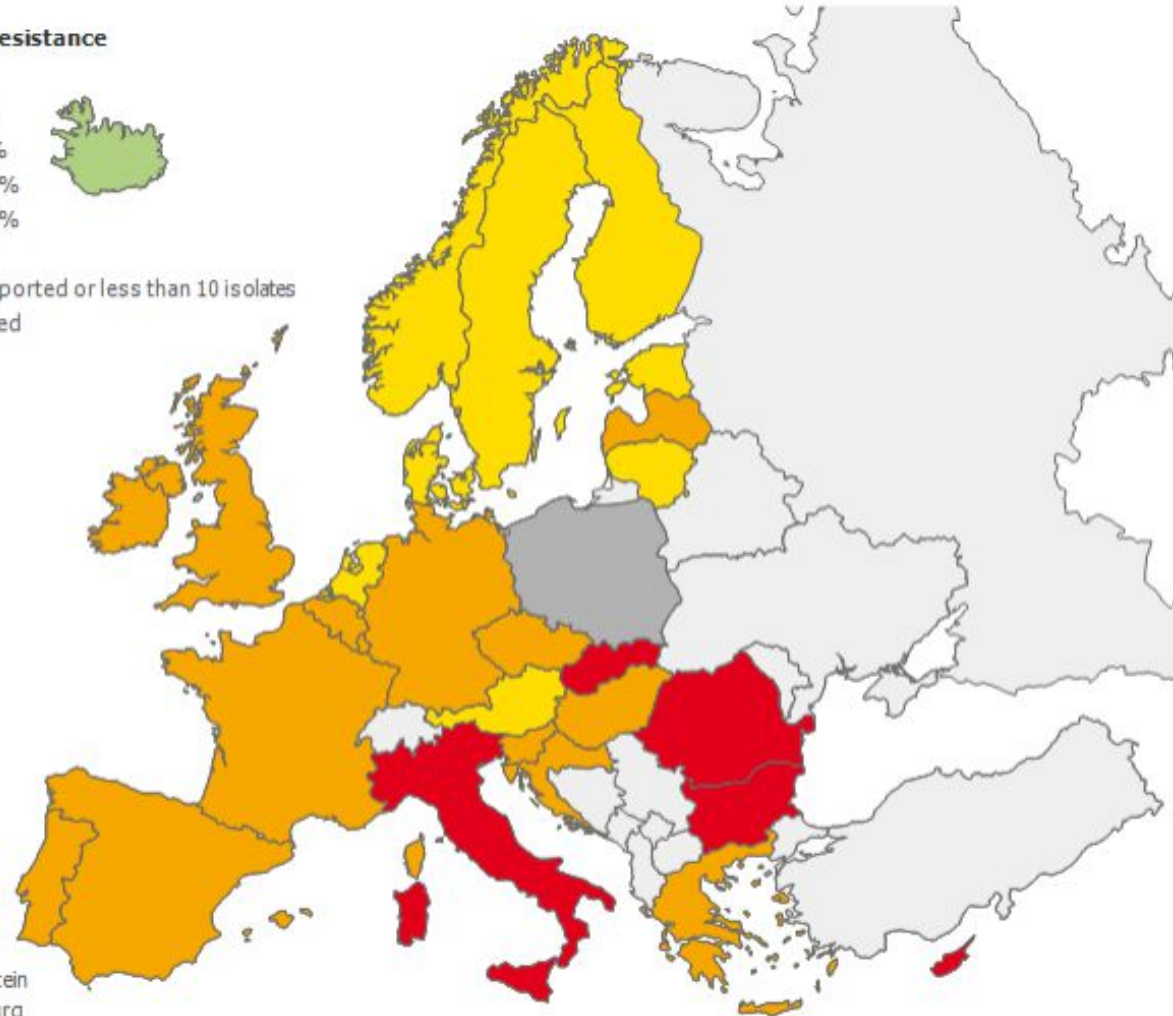
# 3rd Generation Cephalosporins R/I E. coli isoalted from blood cultures (1998-2014)

1998  
1999  
2000  
2001  
2002  
2003  
2004  
2005  
2006  
2007  
2008  
2009  
2010  
2011  
2012  
2013  
2014

## Percentage resistance



■ Liechtenstein  
■ Luxembourg  
■ Malta



# L'histoire de la résistance est liée à celle de l'utilisation des antibiotiques

**M Santé**

SOCIÉTÉ SANTÉ Accès aux soins Accident thérapeutique à Rennes Addictions Financement de

## L'OMS alerte sur des « superbactéries » résistantes aux antibiotiques

L'institution évoque notamment trois familles de bactéries pour lesquelles le risque est jugé « critique », et qui peuvent provoquer des infections mortelles.

La Monde.fr avec AFP | 27 02 2017 à 18h21

Abonnez vous à partir de 1€

Réagir Ajuster

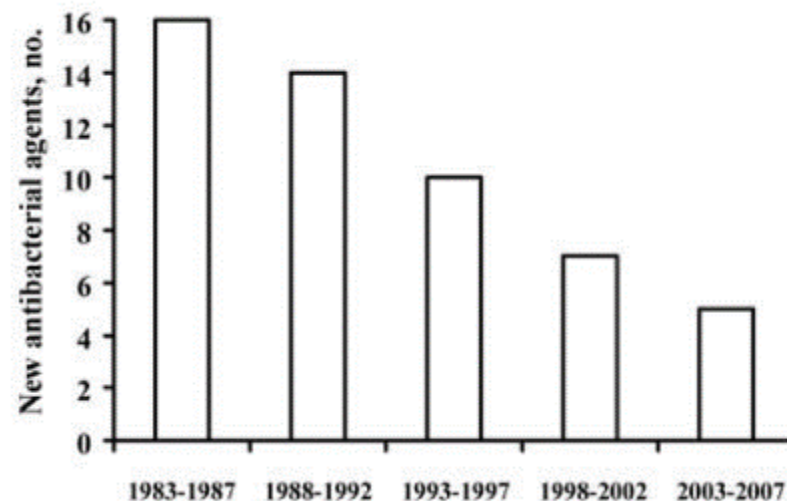
Partager

Twitter



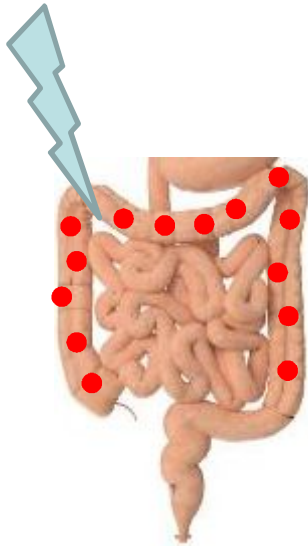
L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié lundi 27 février une liste de douze familles de bactéries contre lesquelles elle juge urgent de développer de nouveaux antibiotiques en raison des risques que fait peser leur résistance aux traitements actuels.

## Nouveaux antibiotiques approuvés sur le marché US (1983-2007)

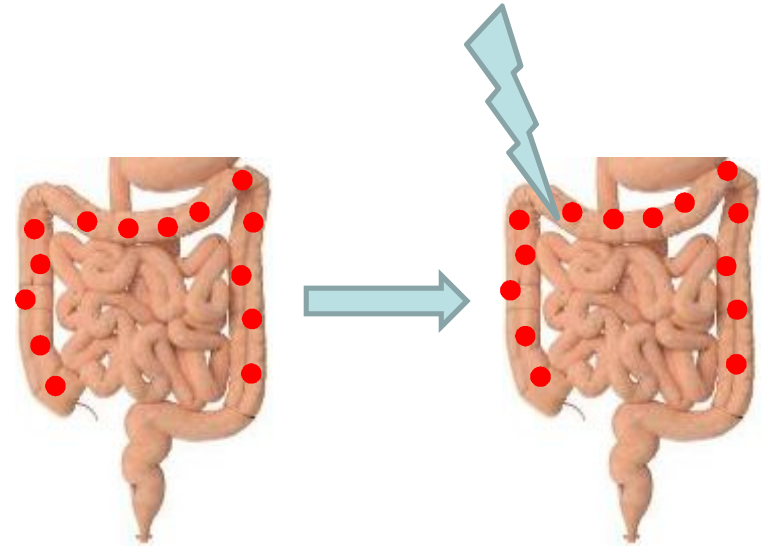


# Pression de sélection par les antibiotiques

sélection



transmission



## Sélection de bactéries résistantes:

- L'ATB sélection les bactéries résistantes à son action
- Rifampicine, fluoroquinolones...

## Destruction de la résistance à la colonisation:

- Pression de colonisation
- Acquisition de BMR
- BLSE, CPE...



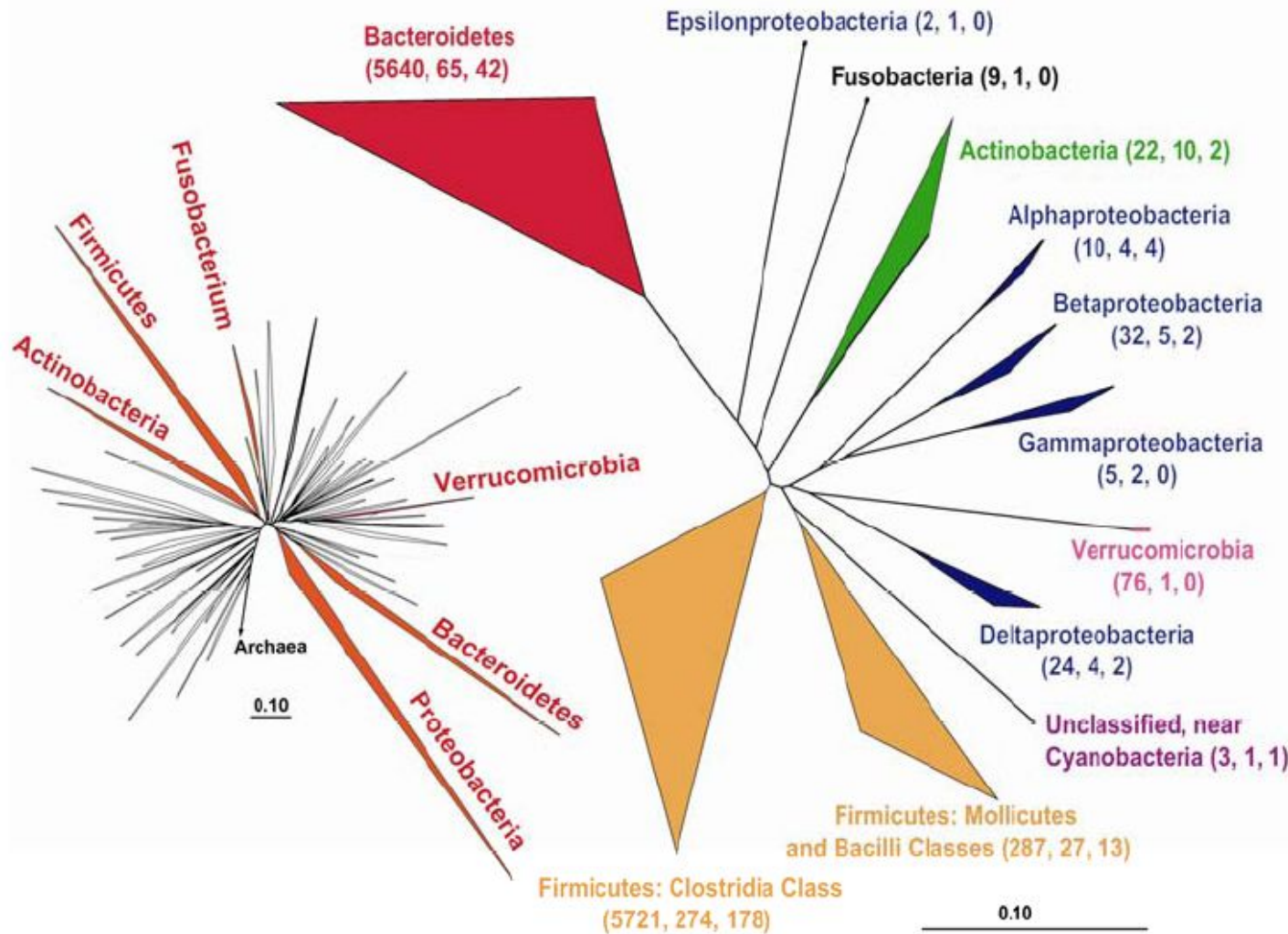
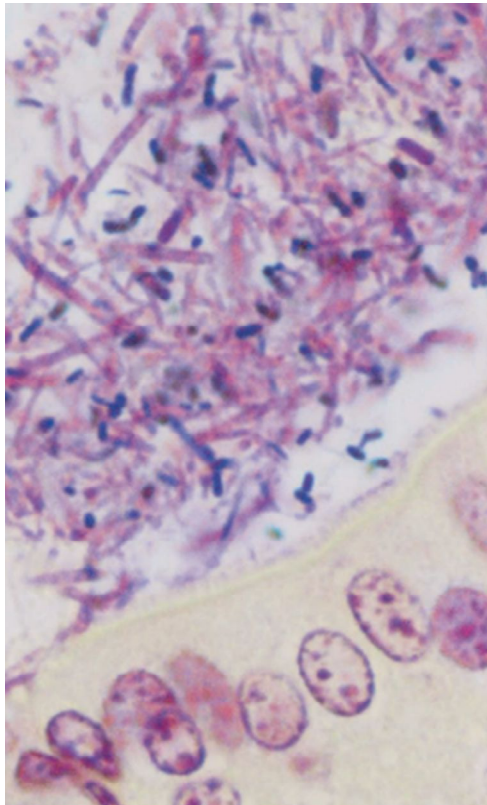
# Résistance acquise des bactéries aux antibiotiques

|                | émergence         | Dissémination      |
|----------------|-------------------|--------------------|
| Fréquence      | rare              | ++++               |
| Mécanisme      | Élément génétique | Souche bactérienne |
| Environnement  | ?                 | Microbiote humain  |
| Exposition ATB | ?                 | ++                 |
| temporalité    | Initial           | secondaire         |

**Importance de la résistance à la colonisation dans la diffusion des bactéries résistantes**

# Le microbiote intestinal

Composition qualitative et quantitative



$-10^{11}$ - $10^{12}$  UFC/g

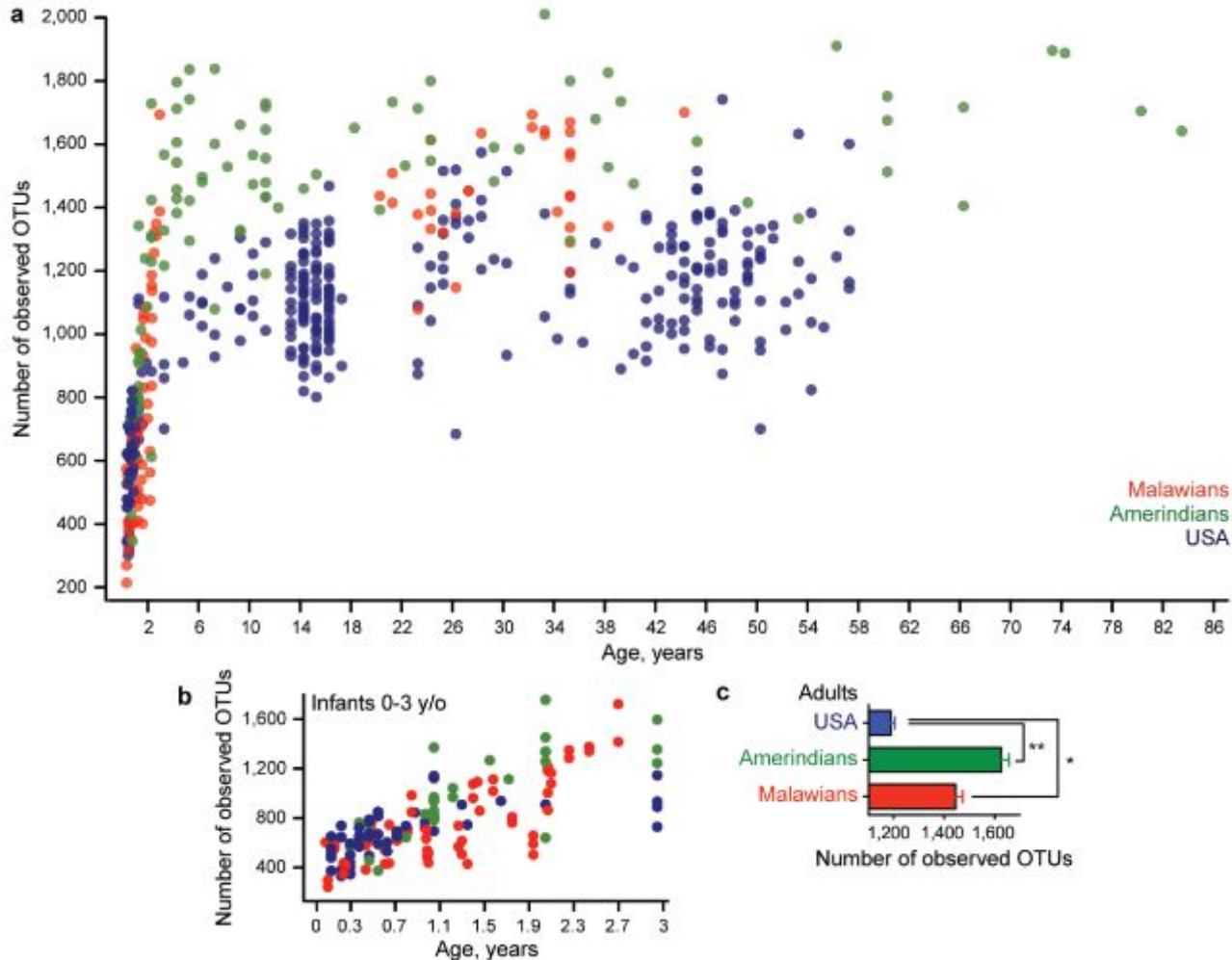
$\geq 1000$  espèces

Essentiellement anaérobie strict (FA), majoritairement non cultivables, mal connue

-Aérotolérants (AT) dont *E. coli* ( $\leq 10^8$  UFC/g), potentiellement pathogène

# Le microbiote intestinal

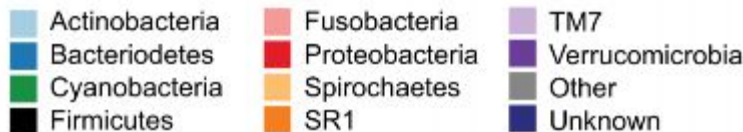
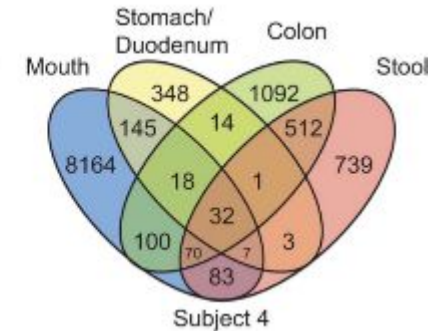
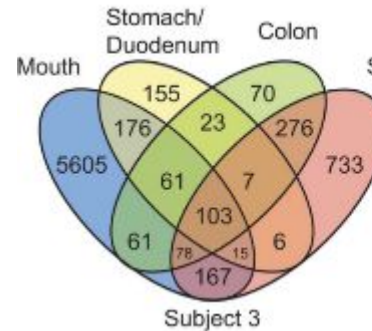
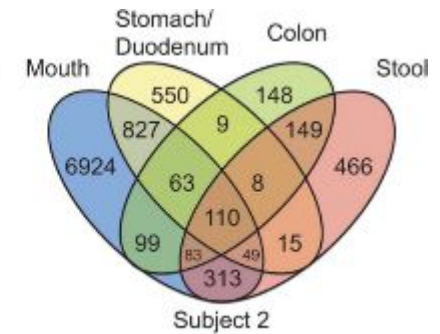
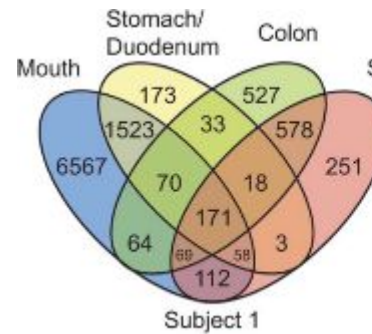
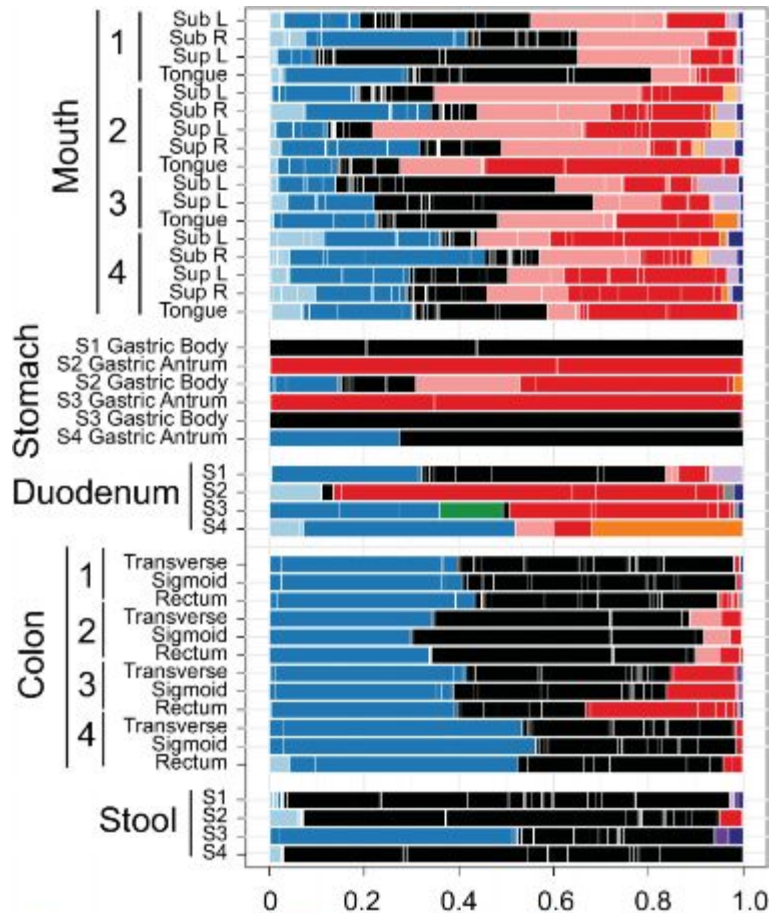
Diversité selon l'âge, l'alimentation et l'origine géographique/ethnique de la population

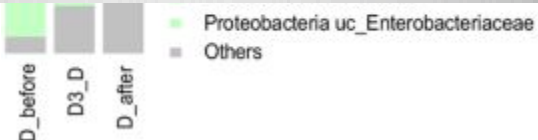
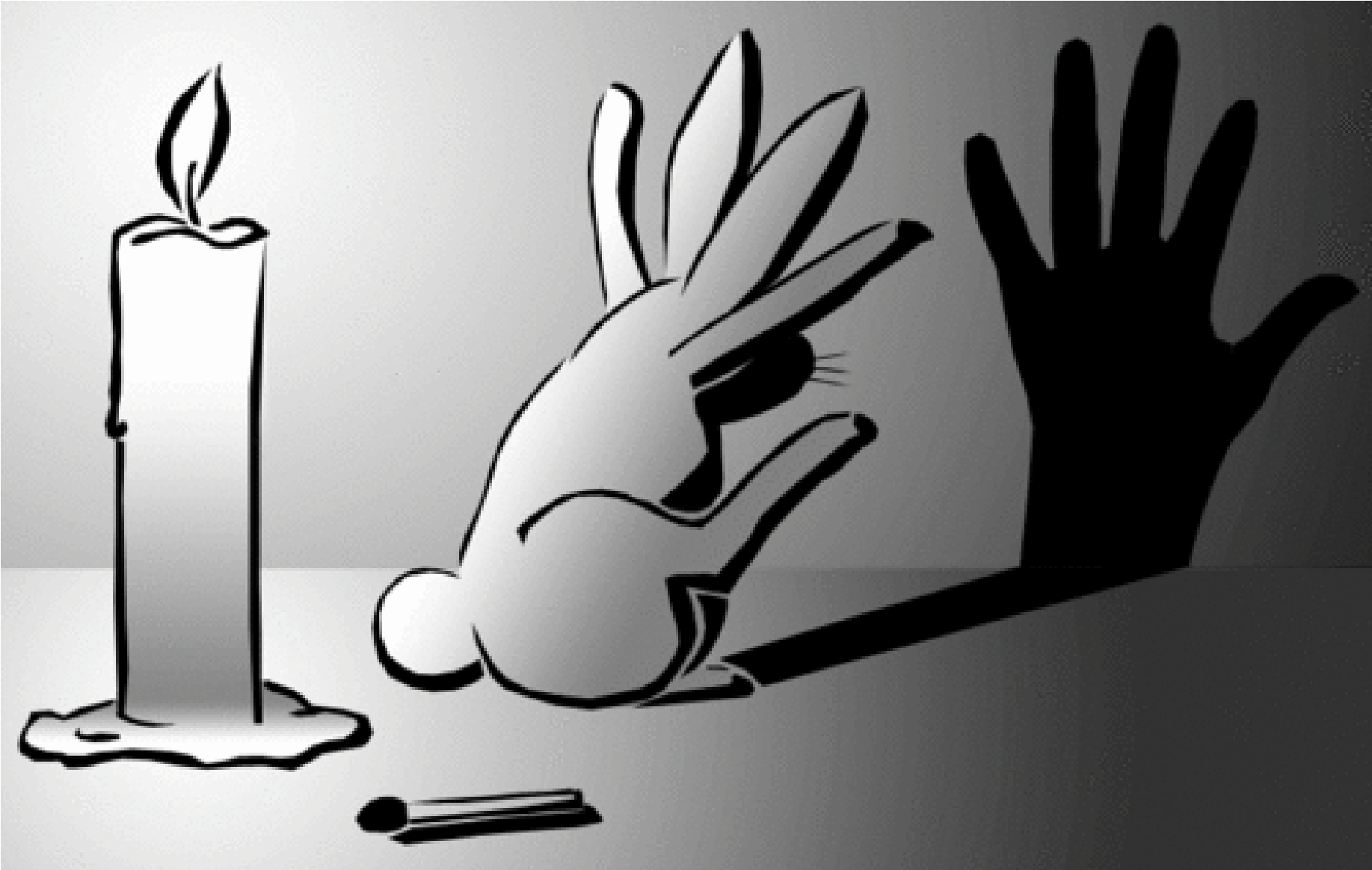




# Le microbiote intestinal

Diversité selon les individus et l'étage étudié





Leigh *et al.*, JAC 1990  
Zhang *et al.*, Toxicol Appl Pharm 2014  
Perez-Cobas *et al.*, PLoS ONE 2013

# Emergence du concept de résistance à la colonisation (RC)



- ✓ **Observation des Dr. Bennett et Wood (1956):**
  - ✓ Épidémie de mort subite dans les élevages de chinchillas
  - ✓ Autopsie: entérocolite pseudo membraneuse à Staphylocoque
  - ✓ Seuls les champions de la colonie sont atteints
  - ✓ Étude épidémiologique:
    - ✓ Soins de santé particuliers
    - ✓ Nourriture spéciale additionnée d'antibiotiques
  - ✓ La **pression de sélection** par les antibiotiques induit une diminution de la **résistance à la colonisation** et une pullulation de bactéries exogènes
- ✓ Des antibiotiques qui favorisent les maladies infectieuses???

# Emergence du concept de résistance à la colonisation (RC)

- ✓ Incidence comparée des infections à *Salmonella* Thyphimurium chez la souris traitée par streptomycine vs. placebo

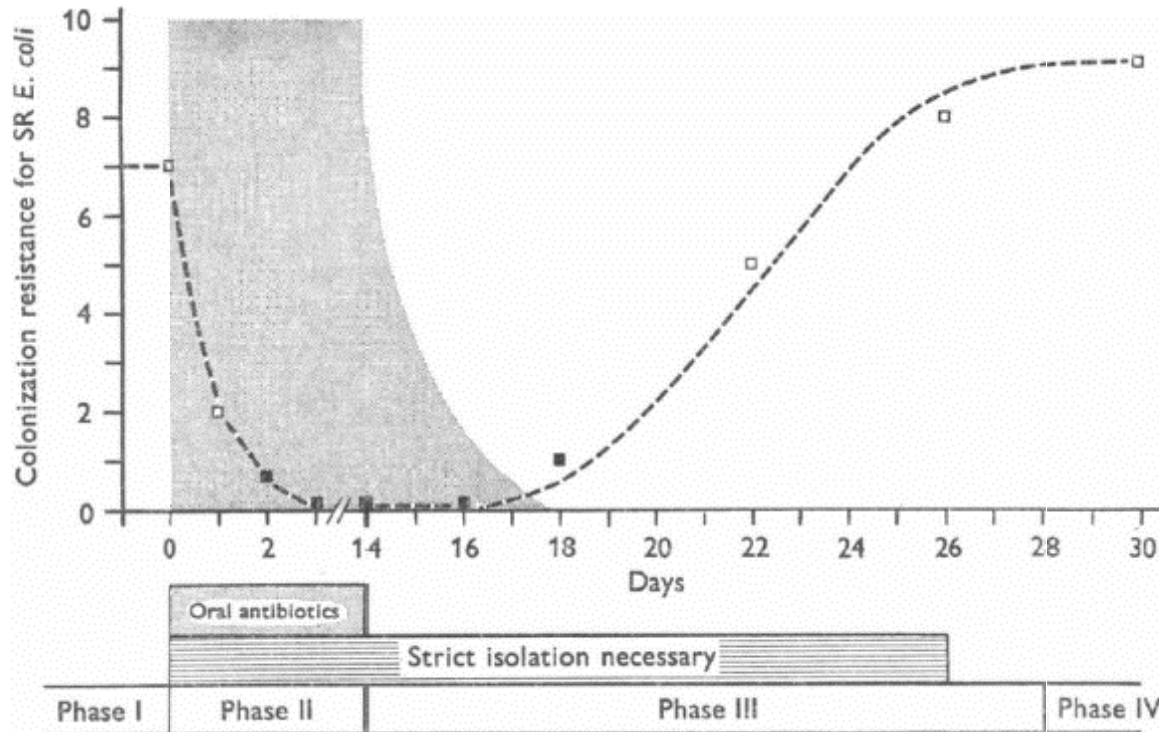
*Incidence of Infection in Control and Streptomycin Treated Mice*

| Salmonella Inoculated | Controls | Streptomycin Treated* |
|-----------------------|----------|-----------------------|
| $10^6-10^7$           | 100%     | —                     |
| $10^5-10^6$           | 50%      | —                     |
| $10^4-10^5$           | 33%      | —                     |
| $10^3-10^4$           | 27%      | —                     |
| $10^2-10^3$           | 15%      | 100%                  |
| 10 -100               | 1.5%     | 83%                   |
| 1 -10                 | 0%       | 56%                   |

\* = 50 mg. streptomycin by mouth 24 hours before inoculation.

# La résistance à la colonisation

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



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

Streptomycine + néomycine

Isolement strict des souris

Récupération de la RC: rôle de  
la flore anaérobie?



## Concept de désescalade antibiotique

- Diminuer la pression de sélection exercée inutilement par les antibiotiques sur les bactéries des microbiotes de l'hôte

**ET**

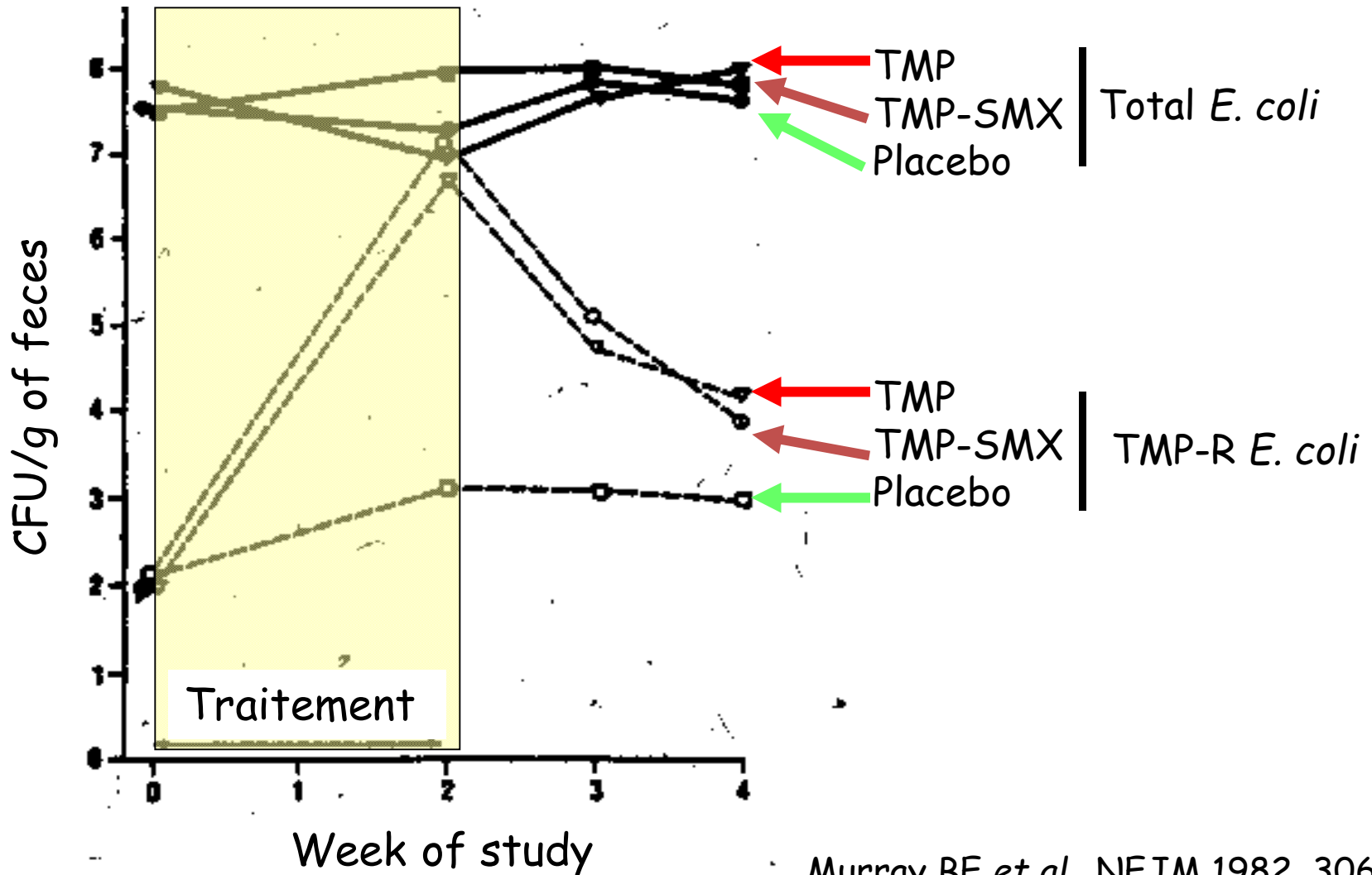
- Conserver l'efficacité du traitement

**POUR**

- éviter la colonisation par des bactéries multirésistantes
  - éviter l'augmentation du niveau de cette colonisation

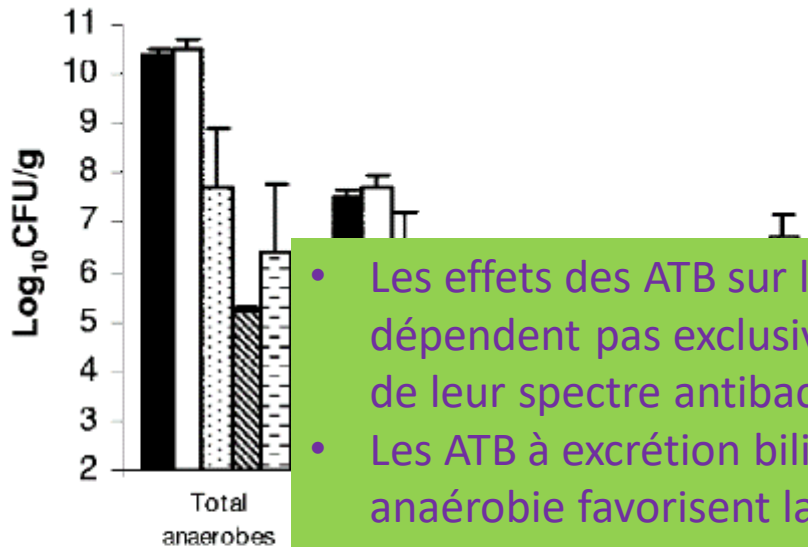
**Préservation de l'effet barrière du microbiote  
Résistance à la colonisation**

# Emergence de la résistance au TMP chez les *E. coli* fécaux après administration orale de TMP ou de TMP-SMX ou de Placebo

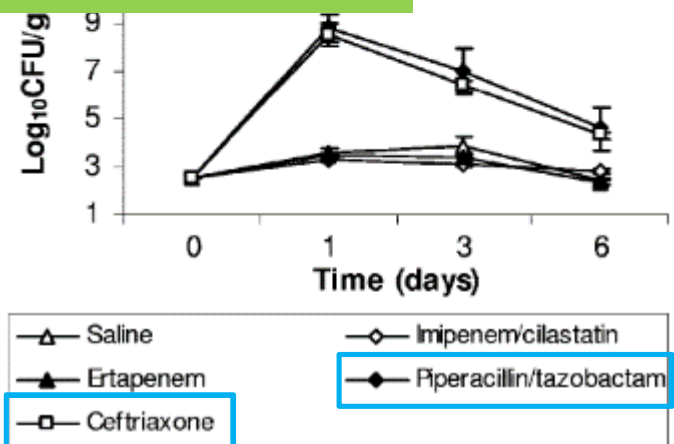
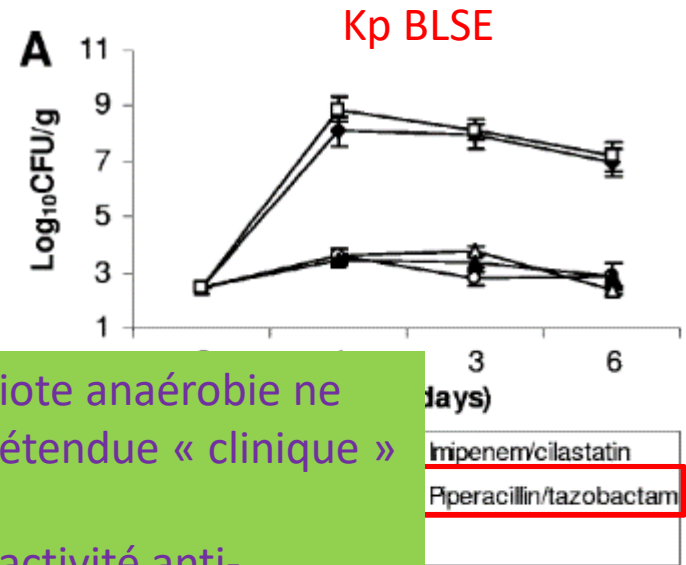


# Les antibiotiques

Effets différentiels des  $\beta$ -lactamines sur la RC: modèle murin, inoculation J2 ATB

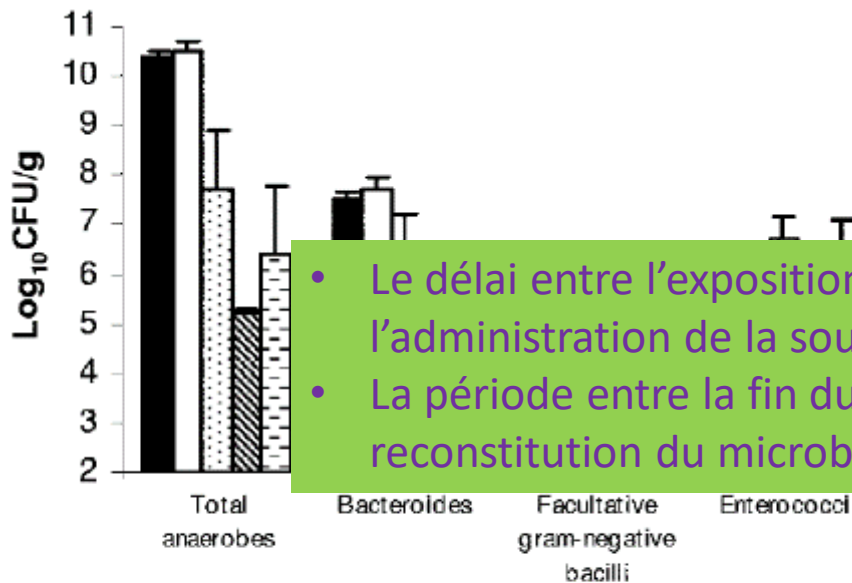


- Les effets des ATB sur le microbiote anaérobie ne dépendent pas exclusivement l'étendue « clinique » de leur spectre antibactérien
- Les ATB à excrétion biliaire et à activité anti-anaérobie favorisent la colonisation par BLSE et VRE

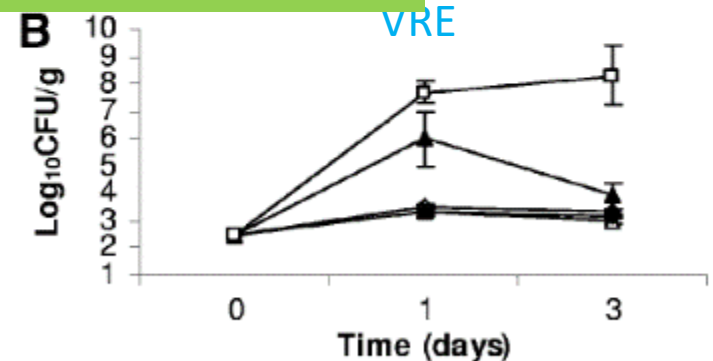
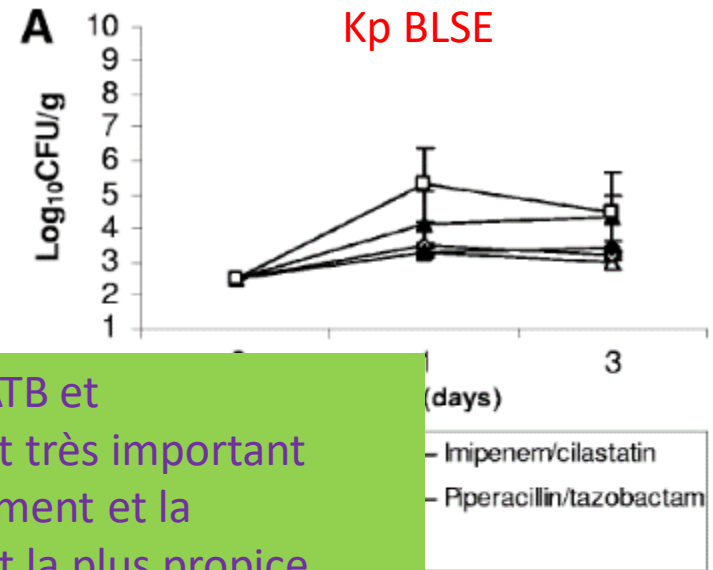


# Les antibiotiques

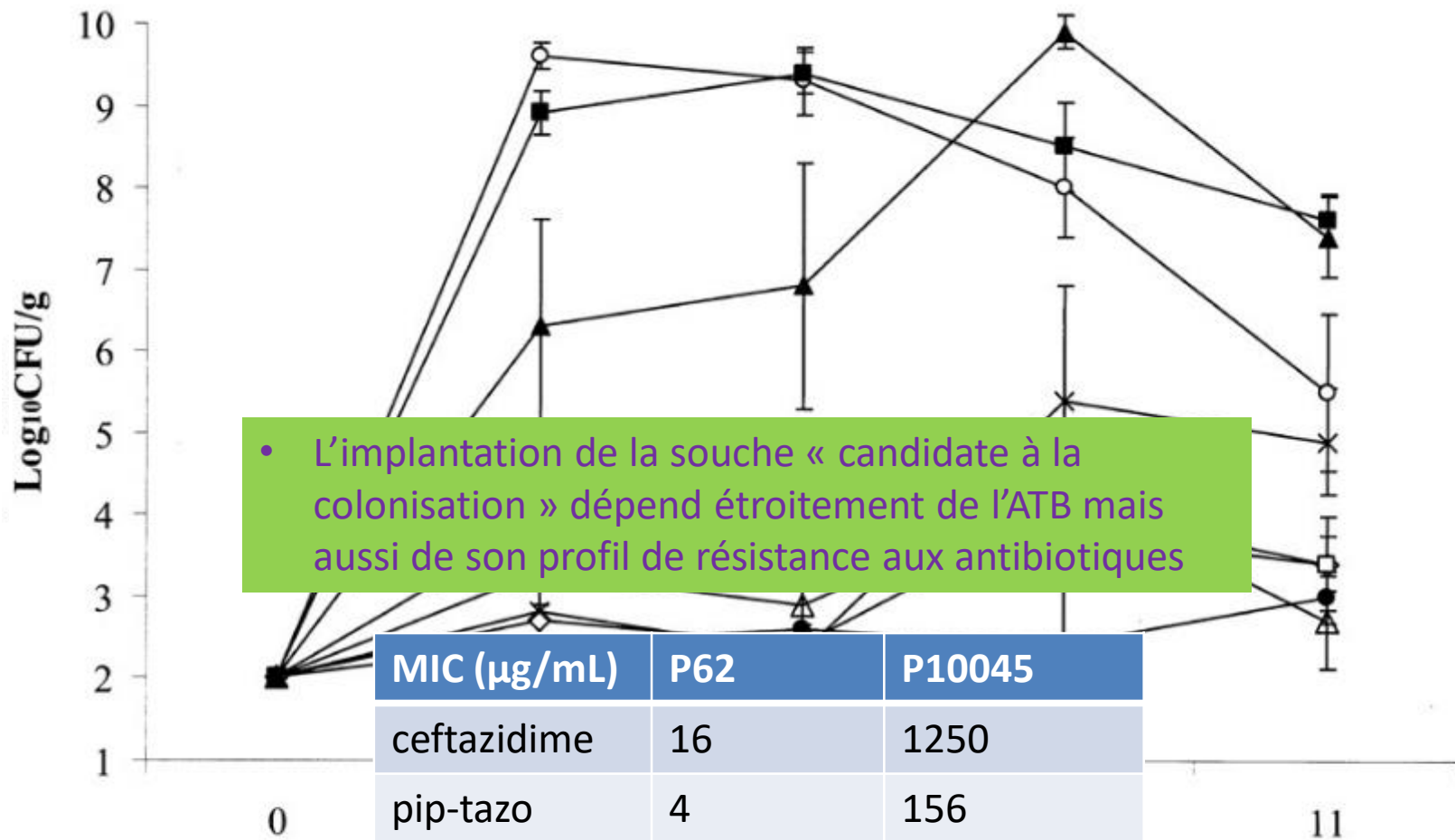
Effets différentiels des  $\beta$ -lactamines sur la RC: modèle murin, inoculation JO ATB



- Le délai entre l'exposition aux ATB et l'administration de la souche est très important
- La période entre la fin du traitement et la reconstitution du microbiote est la plus propice



# Effet du profil de résistance de la souche sur son implantation au sein du microbiote intestinal



• L'implantation de la souche « candidate à la colonisation » dépend étroitement de l'ATB mais aussi de son profil de résistance aux antibiotiques

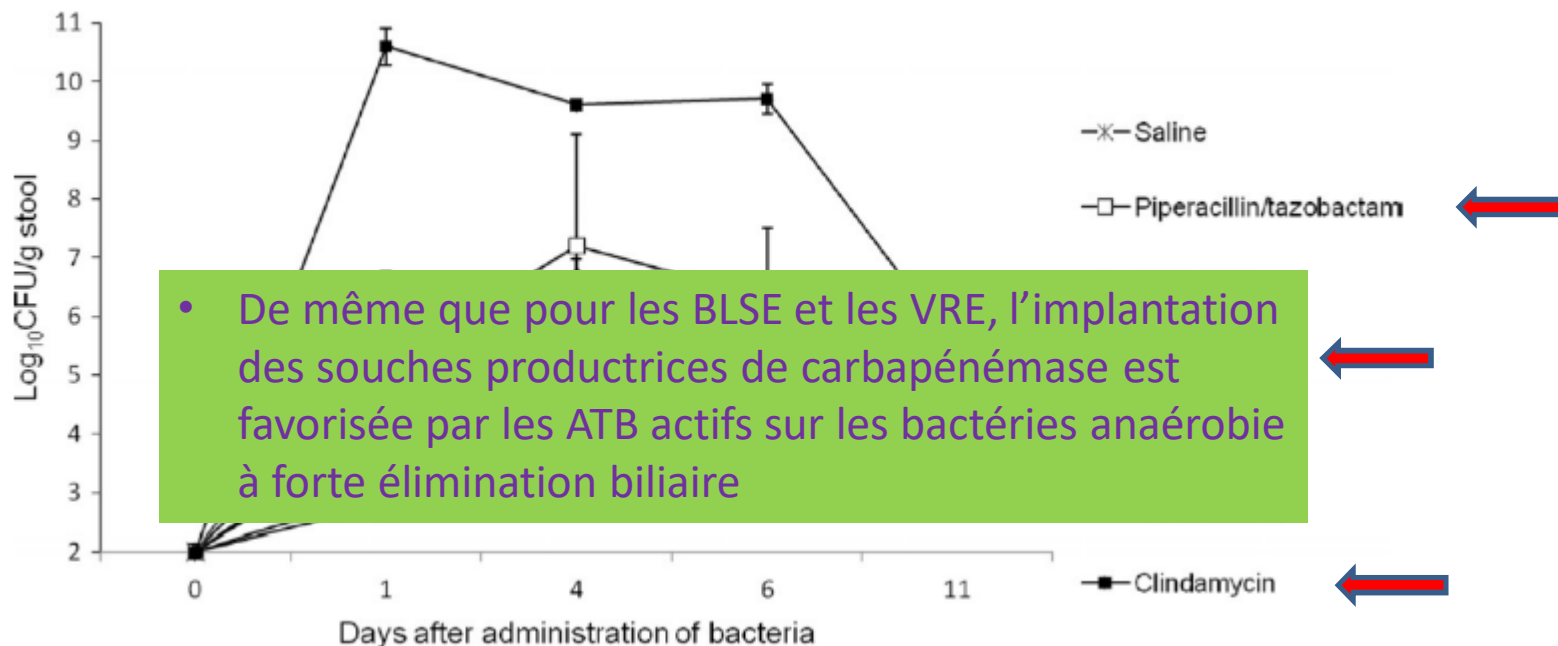
**K. p BLSE P62**

**K. p BLSE P10045**

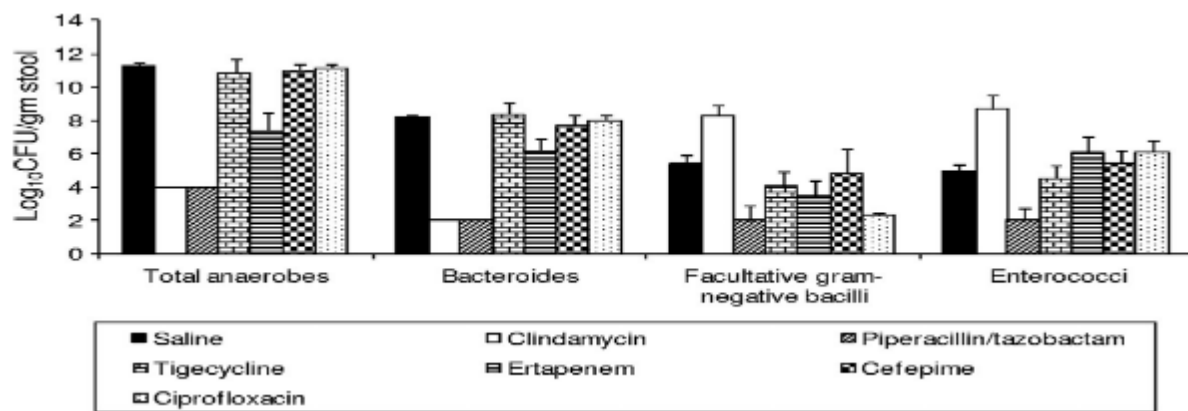


# Les antibiotiques

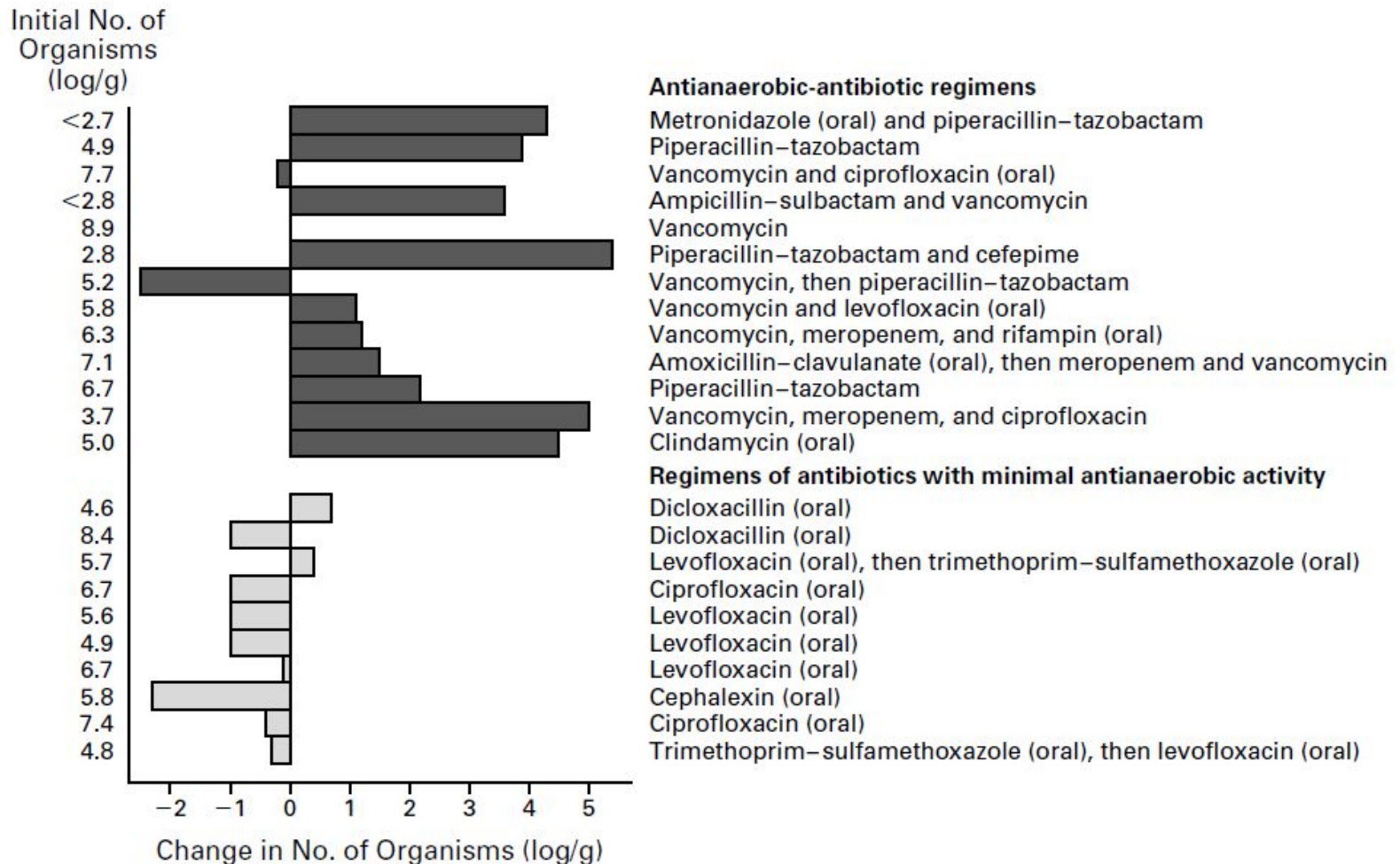
Effets différentiels des antibiotiques sur la colonisation par Kp KPC: modèle murin



De même que pour les BLSE et les VRE, l'implantation des souches productrices de carbapénémase est favorisée par les ATB actifs sur les bactéries anaérobies à forte élimination biliaire



# Etude de la relation ATB – niveau de portage VRE



# Les carbapénèmes sont-ils un facteur de risque de portage d'EPC?

Etude cas-contrôle (Grèce): facteurs de risque d'infection

| Variable name                              | CR ( <i>n</i> = 53) mean ± SD or <i>n</i> (%) | CS ( <i>n</i> = 53) mean ± SD or <i>n</i> (%) | <i>P</i> value |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------|
| Prior antibiotic use                       | 24/53 (45.2)                                  | 10/53 (18.8)                                  | 0.07           |
| <u>anti-<i>Pseudomonas</i> penicillins</u> | 25/44 (56.8)                                  | 12/44 (27.2)                                  | 0.004          |
| second-generation cephalosporins           | 6/44 (13.6)                                   | 4/44 (9.0)                                    | 0.72           |
| third-generation cephalosporins            | 12/44 (27.2)                                  | 5/44 (11.3)                                   | 0.06           |
| aminoglycosides                            | 9/44 (20.4)                                   | 3/44 (6.8)                                    | 0.28           |
| <u>quinolones</u>                          | 29/44 (65.9)                                  | 12/44 (27.2)                                  | <0.001         |
| metronidazole                              | 11/44 (25.0)                                  | 12/44 (27.2)                                  | 1.00           |
| clindamycin                                | 6/44 (13.6)                                   | 1/44 (2.2)                                    | 0.12           |
| <u>glycopeptides</u>                       | 27/44 (61.3)                                  | 11/44 (25.0)                                  | <0.001         |
| <u>carbapenems</u>                         | 22/44 (50.0)                                  | 10/44 (22.7)                                  | 0.01           |

use of foreign body ( $P = 0.04$ ). The multivariable analysis for matched data showed that prior use of fluoroquinolones [odds ratio (OR) 4.54, 95% OR 1.78–11.54,  $P = 0.001$ ] and antipseudomonal penicillins [OR 2.60, 95% confidence interval (CI) 1.00–6.71,  $P = 0.04$ ] were independent risk factors for CRKp infections.

# Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission

**Table 2.** Multivariate analysis for risk factors of KPC-Kp enteric colonization upon ICU admission

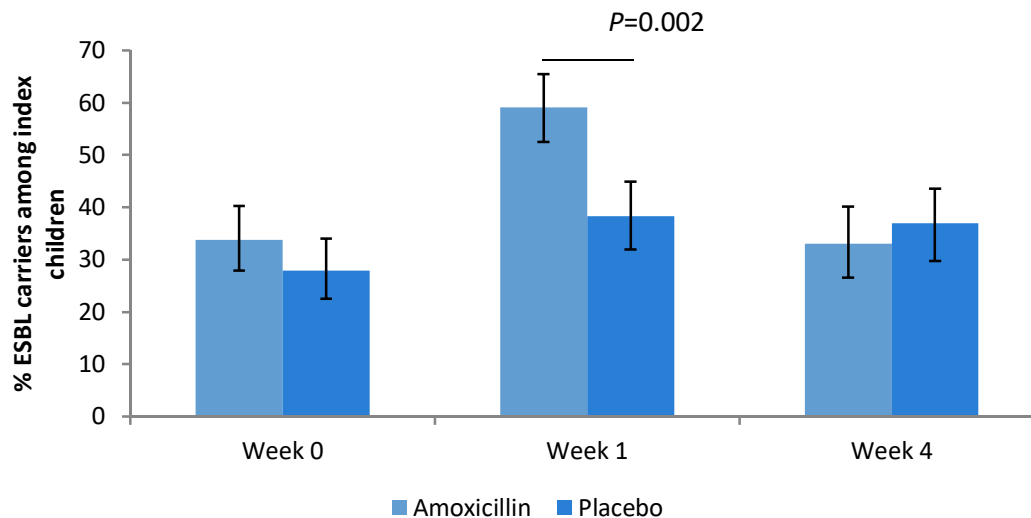
| Characteristic                                                            | P      | OR (95% CI)     |
|---------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------|
| Prior ICU stay <sup>a</sup>                                               | 0.010  | 12.5 (1.8–86.8) |
| COPD                                                                      | 0.027  | 6.3 (1.2–31.9)  |
| Duration of previous hospitalization <sup>a</sup>                         | <0.001 | 1.3 (1.1–1.4)   |
| Carbapenem administration <sup>b</sup>                                    | 0.048  | 5.2 (1.0–26.2)  |
| $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor administration <sup>b</sup> | 0.019  | 6.7 (1.4–32.9)  |

<sup>a</sup>Hospitalization within last year prior to ICU admission.

<sup>b</sup>Administration for more than 3 days within last 6 months prior to ICU admission.

# Impact de l'amoxicilline sur la colonisation à BLSE chez les enfants dénutris pris en charge par MSF au Niger

- ✓ Étude prospective amox. (7 j) vs. placebo
- ✓ Portage de BLSE à J0, J7 et J30
- ✓ 231 cas; 240 placebo
- ✓ Augmentation du taux de portage de BLSE





# Facteurs de risque associés à l'acquisition d'une BMR

## Conclusion:

### Pression de sélection

- PK/PD: diffusion dans le tractus digestif
- Activité anti-anaérobie
- Durée du traitement

### souche

- Inoculum
- Profil de résistance (coresistance, CMI...)

### Microbiote

- Variabilité inter-individuelle

### Pression de colonisation

- Epidemiologie locale