

Impact de la durée de l'antibiothérapie sur le microbiote intestinal



PL Woerther
Unité de Bactériologie
Hôpital Henri-Mondor, Créteil

15^e Journée des Référents en Antibiothérapie





POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)

INFECTION DPC

Intervenant : Woerther Paul-Louis

Titre : Impact de la durée de l'antibiothérapie sur le microbiote intestinal

 L'orateur ne souhaite pas répondre

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations OUI NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)

INFECTIO DPC

- **Intérêts financiers : NA**
- **Liens durables ou permanents : NA**
- **Interventions ponctuelles : MSD**
- **Intérêts indirects : NA**



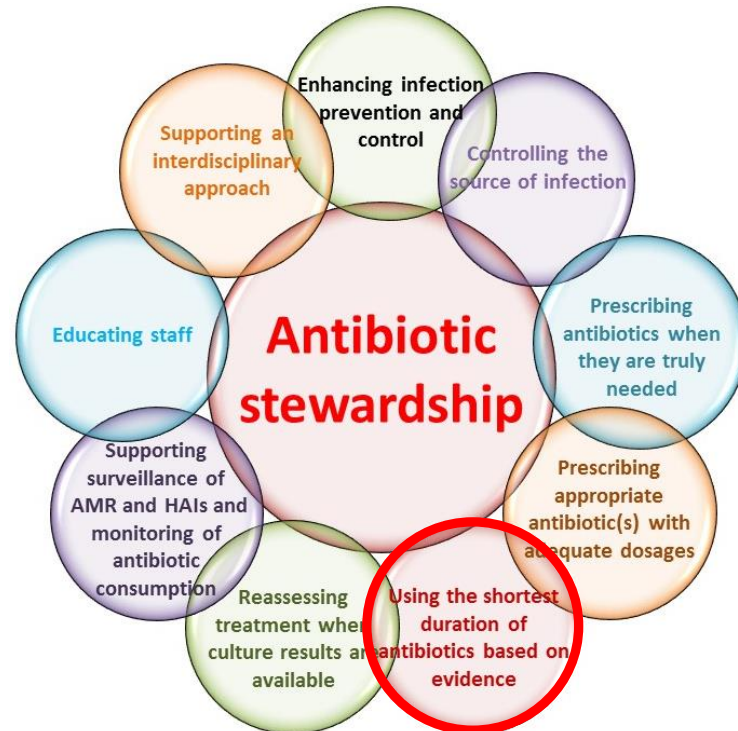
15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)

INFECTION DPC

Face à l'augmentation de la résistance bactérienne, de nombreux moyens de lutte ont été mis en place:

- Industrie agro-alimentaire
- Traitement des eaux usées
- Hygiène
- Tests rapides
- Antibiotic stewardship
- ...



15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)



Démonstration de l'équivalence d'efficacité des traitements courts

Pathologie	Durée courte	Durée longue	Différence d'efficacité
Bactériémie à BGN	7 jours	14 jours	0
Pyélo	<ul style="list-style-type: none">• Réduire la durée est-elle bénéfique sur le plan écologique?• Une durée courte d'ATB suffit-elle à impacter durablement le microbiote intestinal?		
Pneur			
Exace			
Sponc			
Arthri			
Inf. pe			
.....			



(b) Antibiot

Variable	ESBL negative (n = 198)	ESBL positive (n = 134)	P	P
At admission				
Male gender, n (%)	113 (57.1)	78 (58.2)	0.42	
Twin birth, n (%)	36 (18.4)	24 (17.6)	0.43	
Malformation, n (%)	44 (22.4)	24 (18.3)	0.18	
Inborn, n (%)	110 (55.6)	77 (57.1)	0.39	
Birth through caesarean section, n (%)	146 (73.7)	101 (75.2)	0.38	
Admission to NICU > 24 h after birth, n (%)	33 (24.8)	54 (27.3)	0.31	
Apgar score at 5 min ≥ 8, n (%)	98 (79.0)	165 (85.5)	0.07	
Gestational age, mean (SD), wk	35.8 (3.4)	35.9 (3.6)	0.34	
Birth weight, mean (SD), g	2451 (812)	2527 (873)	0.43	
During stay				
Central venous access device, n (%)	59 (44.4)	82 (41.4)	0.30	
Central venous access device, mean (SD), d	11.0 (15.7)	7.4 (12.2)	0.02	
Endotracheal tube, n (%)	35 (26.3)	55 (27.8)	0.39	
Endotracheal tube, mean (SD), d	2.4 (7.9)	2.1 (6.3)	0.97	
Nasogastric tube, n (%)	66 (49.6)	94 (47.5)	0.35	
Nasogastric tube, mean (SD), d	16.0 (25.2)	14.2 (22.9)	0.53	
nCPAP, n (%)	35 (26.3)	56 (28.3)	0.35	
nCPAP, mean (SD), d	2.6 (7.2)	1.9 (4.4)	0.95	
Parenteral nutrition, n (%)	99 (74.4)	130 (65.7)	0.04	
Parenteral nutrition, mean (SD), d	11.8 (16.0)	8.9 (11.5)	0.04	
Surgical procedure, n (%)	15 (11.5)		0.41	
Formula feeding, n (%)	129 (96.3)		0.46	
Formula feeding, mean (SD), d	23.0 (22.6)		0.73	
Breast milk feeding, n (%)	83 (62.4)	114 (57.9)	0.21	
Breast milk feeding, mean (SD), d	15.8 (20.0)	11.9 (15.5)	0.09	
Length of stay, mean (SD), d	29.4 (30.3)	26.8 (23.8)	0.68	
Ampicillin–sulbactam plus gentamicin, n (%)	89 (66.9)	116 (58.6)	0.05	
Ampicillin–sulbactam plus gentamicin, mean (SD), d	8.7 (8.4)	6.5 (7.6)	0.02	0.001
Systemic antibacterial therapy, n (%)	91 (68.4)	121 (61.1)	0.08	
Systemic antibacterial therapy, mean (SD), d	11.1 (13.6)	8.4 (11.1)	0.03	

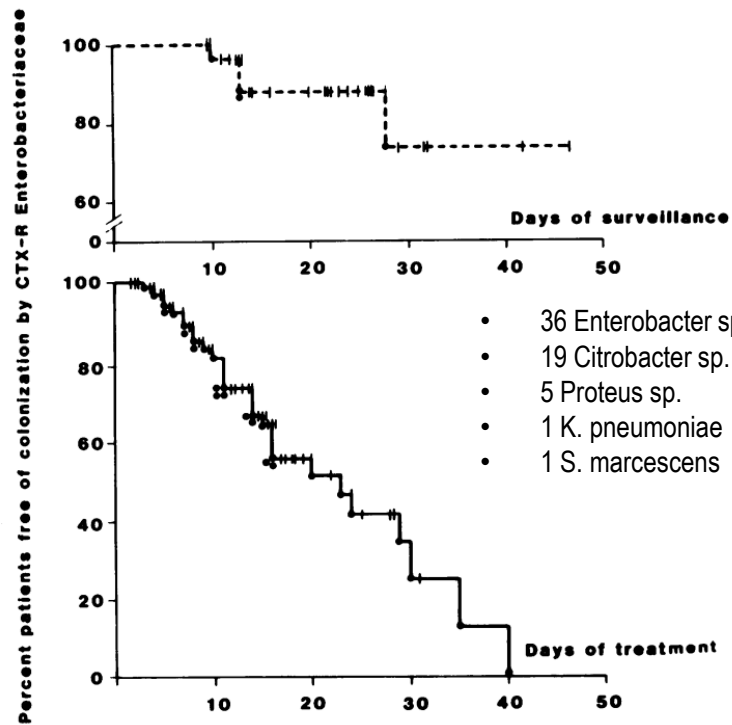
OR=1.040

Mais le bénéfice sur la préservation du microbiote intestinal existe-t-il vraiment?

15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

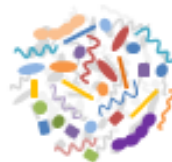
POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)

INFECTION DPC

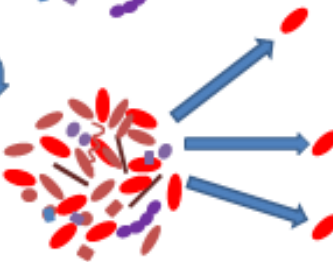
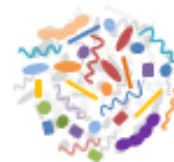


Prevot MH *et al.*, AAC 1986

Les antibiotiques sélectionnent des résistances chromosomiques chez les bactéries



Les antibiotiques facilitent la dissémination des résistances non-chromosomiques chez les bactéries



PRESSION DE SÉLECTION ANTIBIOTIQUE

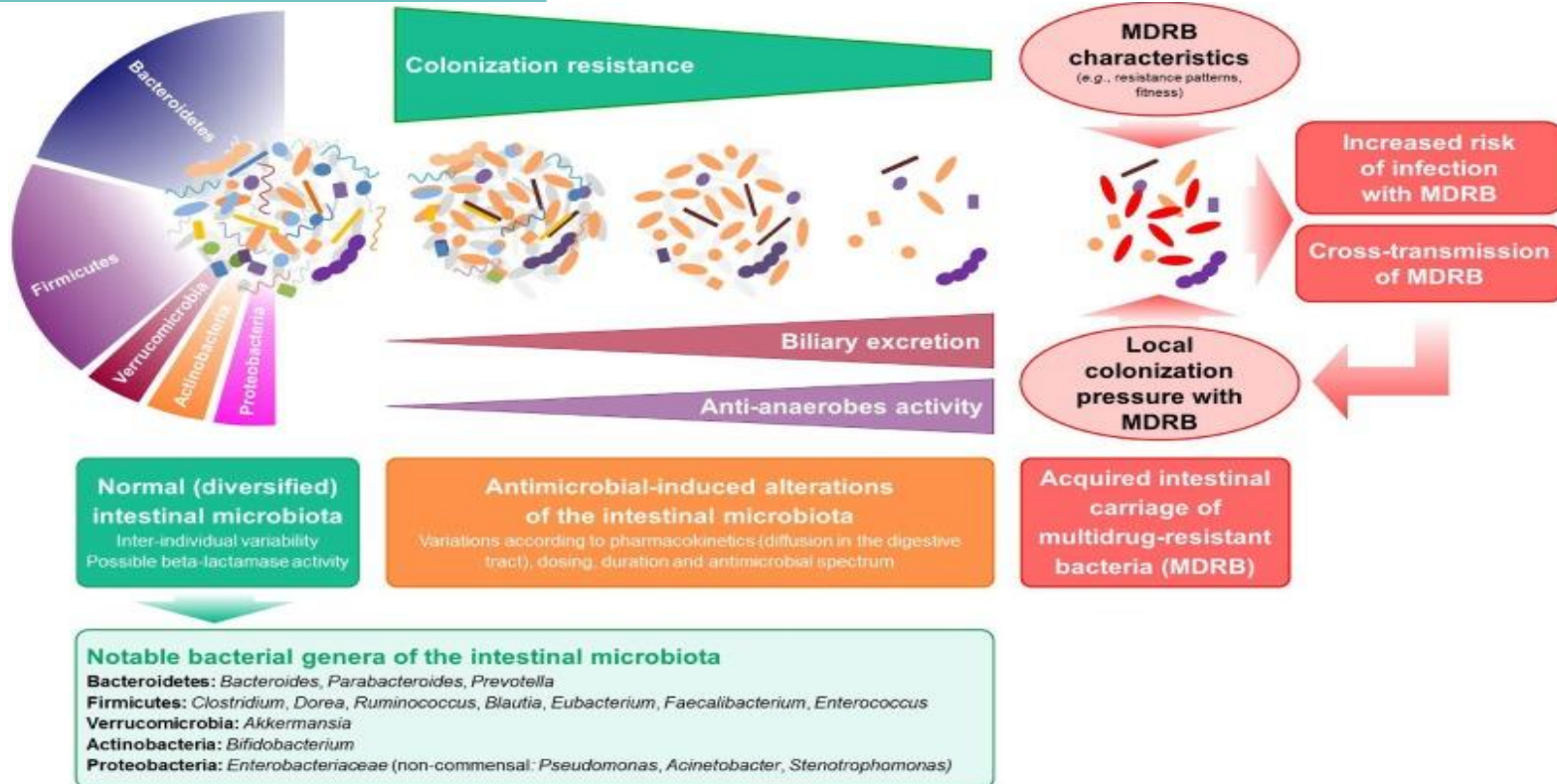
L'impact de l'antibiothérapie est complexe et multifactoriel

- **4 situations possibles**
 - FA et AT ne sont pas inhibés: pas de modification
 - FA non inhibée et AT inhibés: « décontamination sélective »
 - FA et AT inhibés: « décontamination non sélective »
 - FA inhibée et AT non inhibés: rupture de la résistance à la colonisation (RC)
- **Rupture de la RC**
 - Colonisation par des bactéries pathogènes opportunistes exogènes
 - Surreprésentation des bactéries pathogènes opportunistes indigènes
 - Autres facteurs: physiques, anatomiques, mécaniques, immunologiques...

15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)

INFECTION DPC

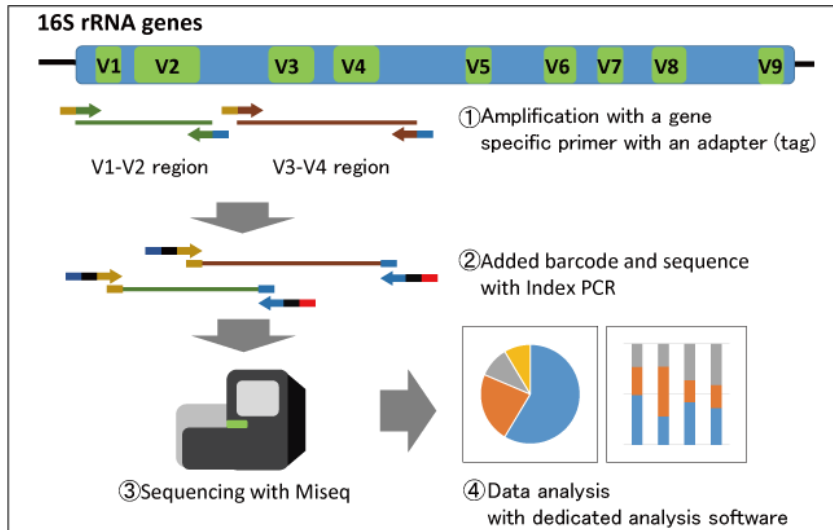


15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)



Comment mesure-t-on l'impact d'un antibiotique sur le microbiote intestinal? +difficultés et biais



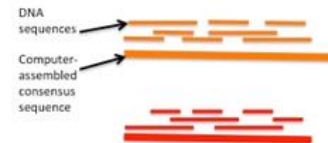
Bacterial genomes present in a sample



Genomes cut into small fragments

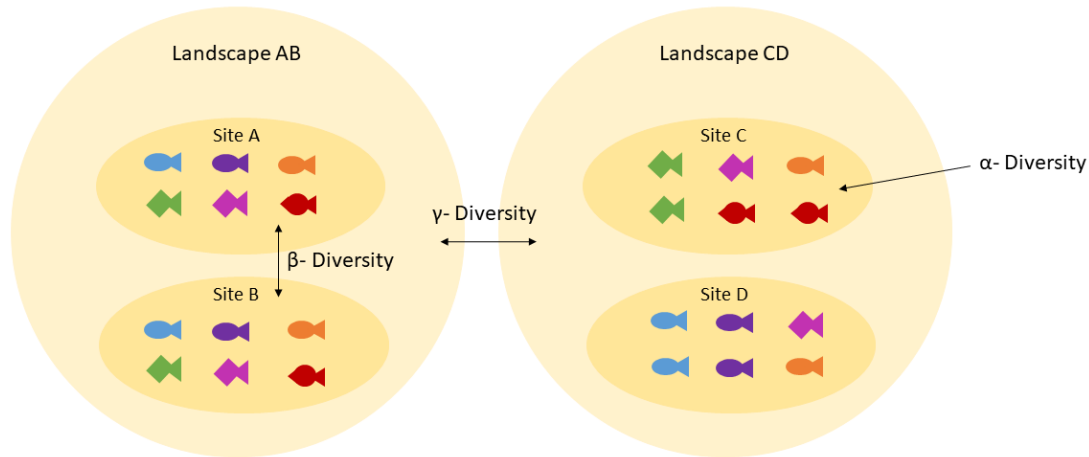


Sequencing of many random fragments from pool of fragments



Alignment of DNA sequences with a computer program to create a larger consensus sequence

Comment mesure-t-on l'impact d'un antibiotique sur le microbiote intestinal? +difficultés et biais



Concepts issus de l'écologie

- **α -diversité:** nombre d'espèces coexistant dans un milieu donné (Shannon, Chao1)
- **β -diversité:** compare la composition des espèces échantillonnées à deux points (ACP)

Que sait-on de l'impact immédiat et retardé des principales molécules antibiotiques sur le microbiote humain?

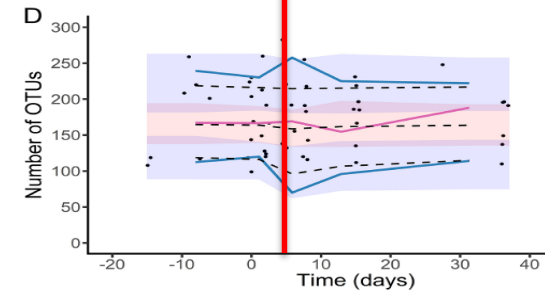
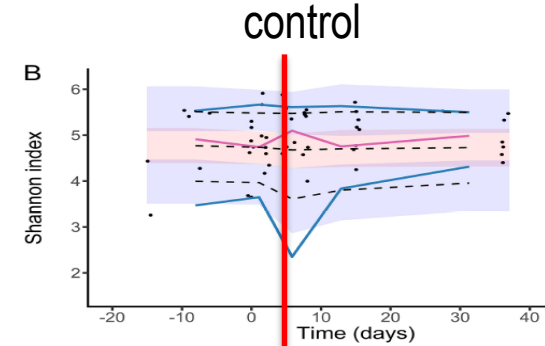
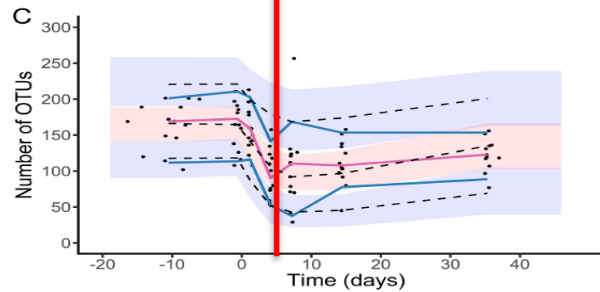
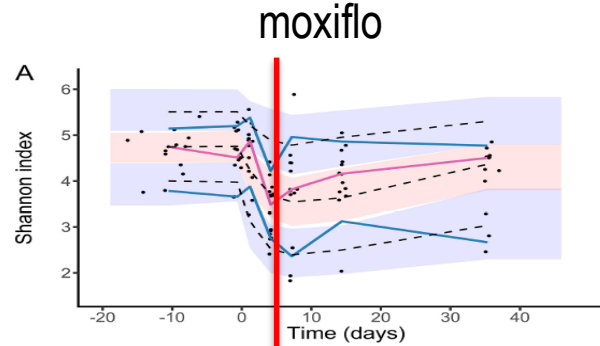
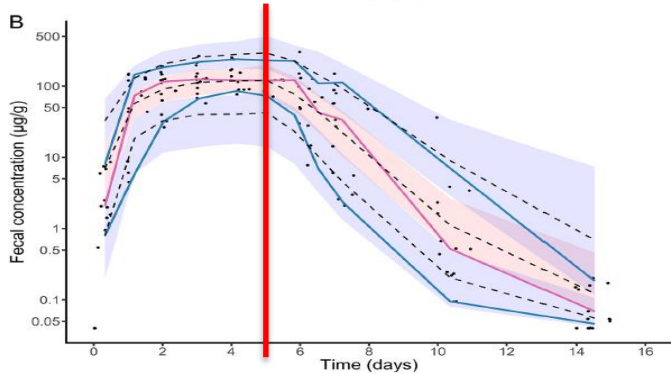
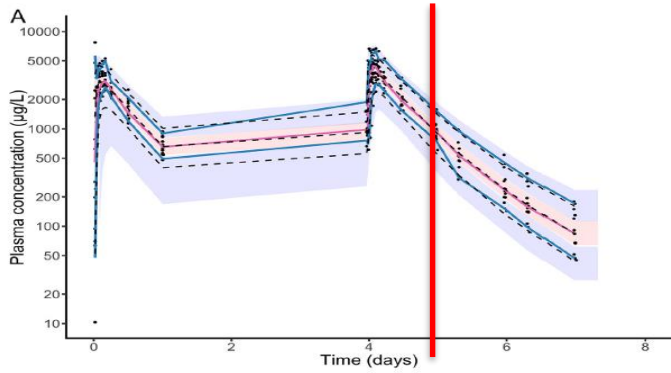
- Effets prolongés: la moxifloxacine
- Reconstitution imparfaite: la vancomycine
- Effets complexes des associations, traitement anti-tuberculeux
- Impact des antibiotiques chez le porteur de BMR
- Intérêt de la transplantation de matières fécales (TMF)?

15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)



Impact de la moxifloxacine (400mg/j, 5j.)

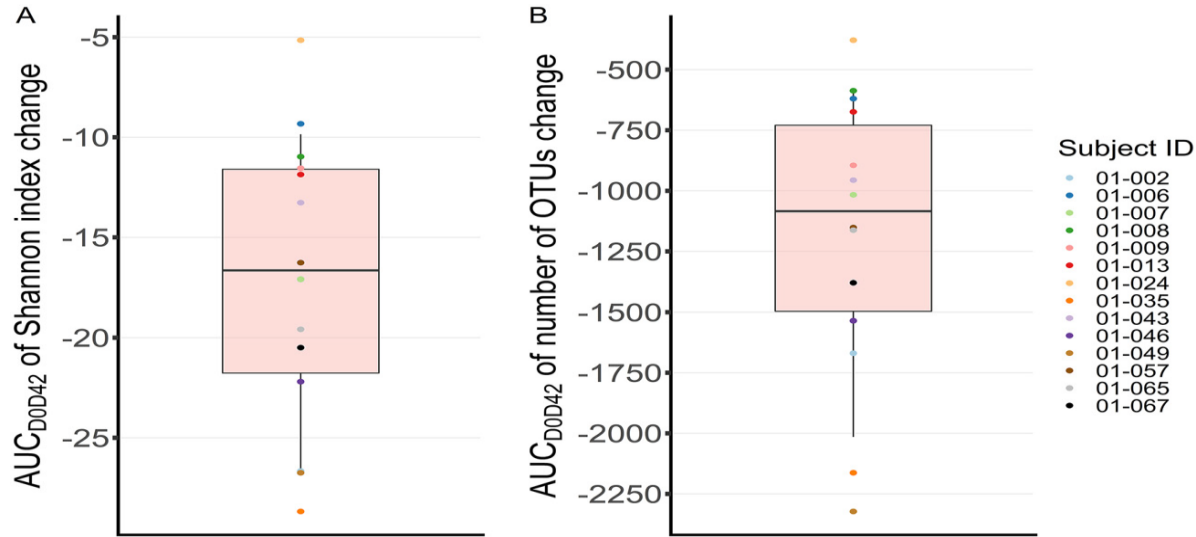


15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)



Impact de la moxifloxacine (400mg/j, 5j.)



Conclusion: concentrations importantes avec demi-vie prolongée, induisant des perturbations au-delà de 10j. Après arrêt du ttt.



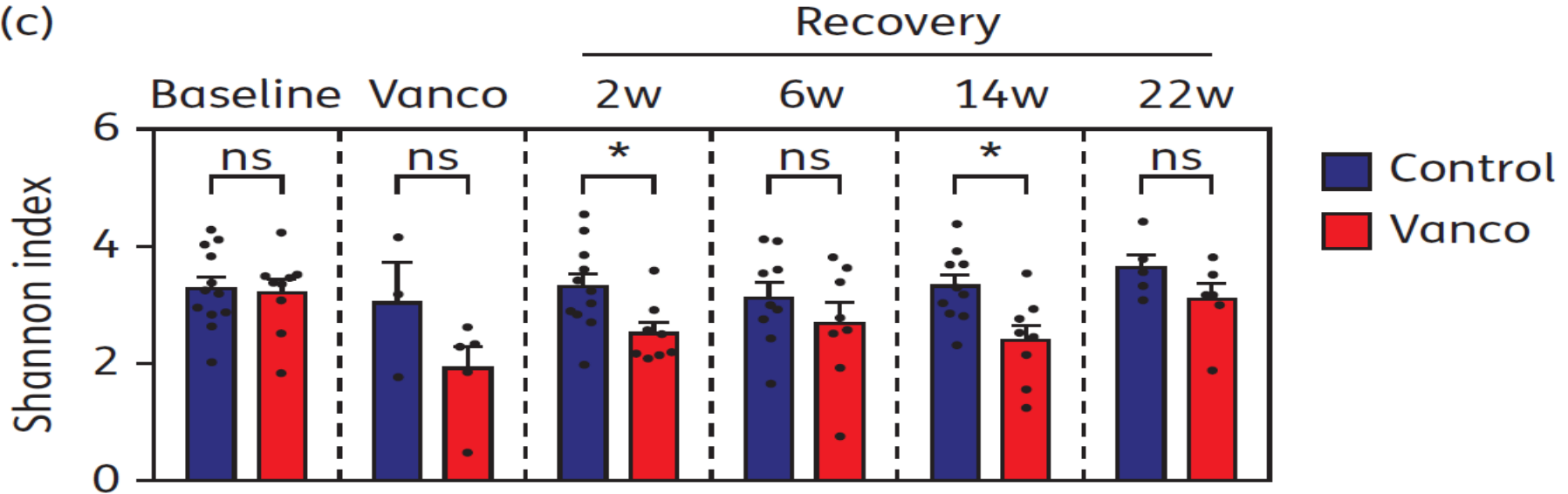
15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)

INFECTION DPC

Impact de la vancomycine (250mg*4/j, 14j.)

(c)

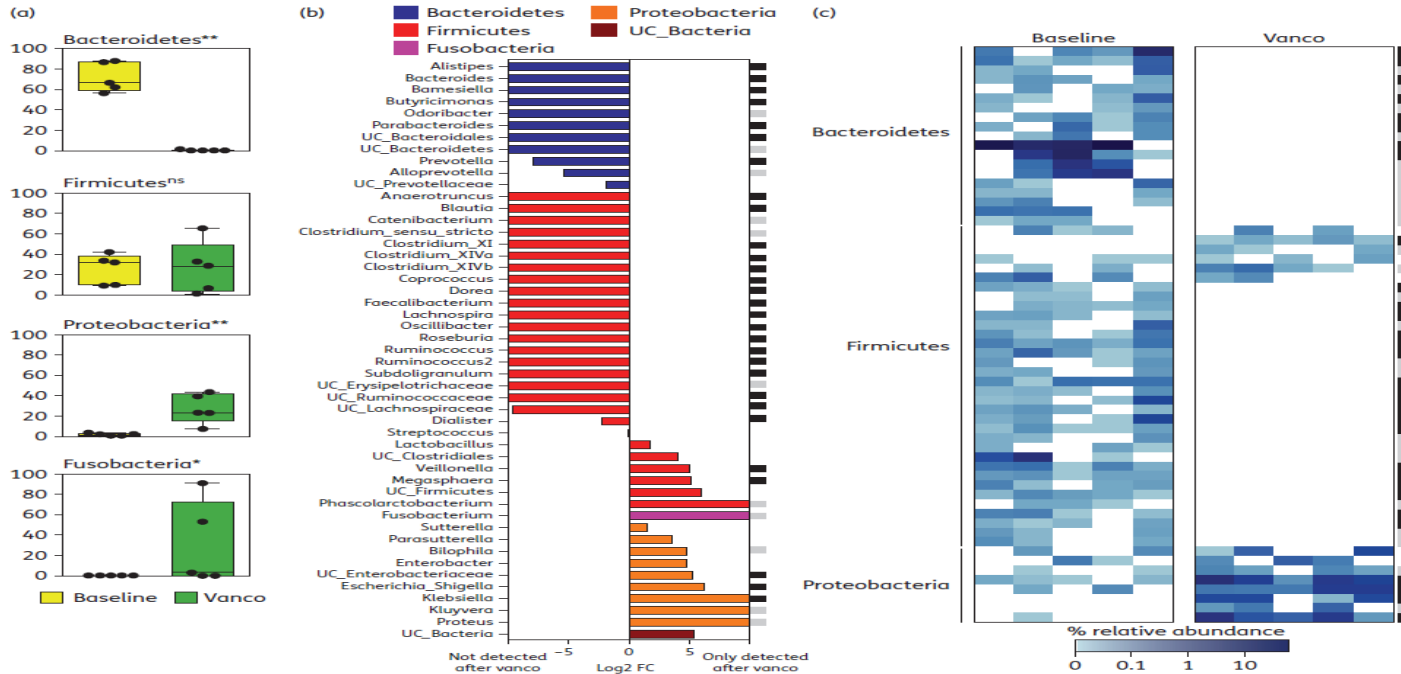


15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)



Impact de la vancomycine à court vs. long terme (250mg*4/j, 14j.)

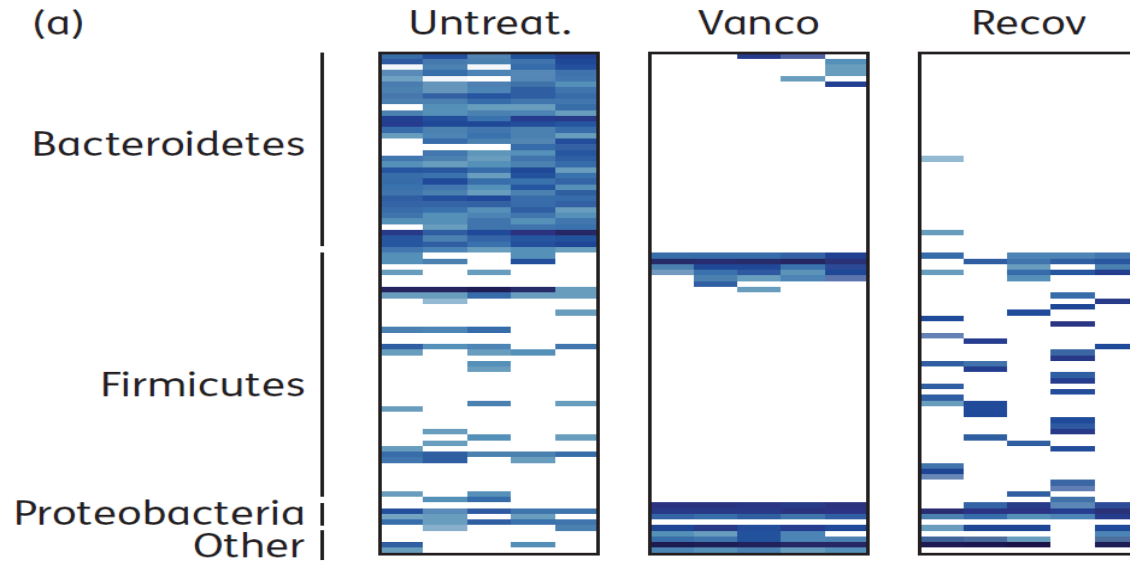


15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)

INFECTION DPC

Impact de la vancomycine (250mg*4/j, 14j.)



Conclusion: forte variabilité inter-individuelle dans la capacité à restaurer la diversité du microbiote intestinal.

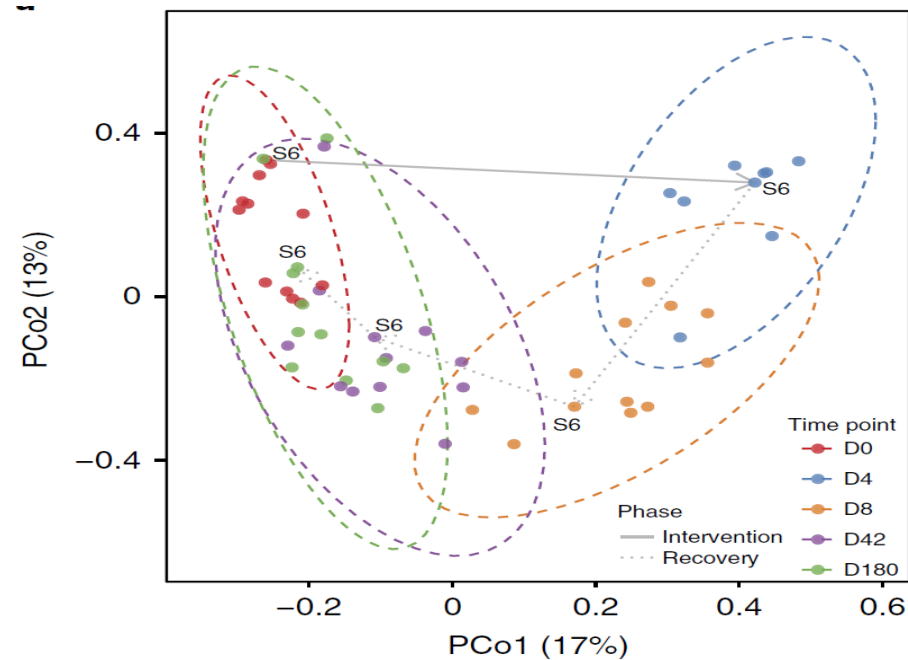
15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)



Suivi à long terme d'une association à très « large spectre »

- 12 volontaires
- Méropénème + vancomycine + gentamicine
- Suivi sur 6 mois
- Restauration de l' α -diversité à D180



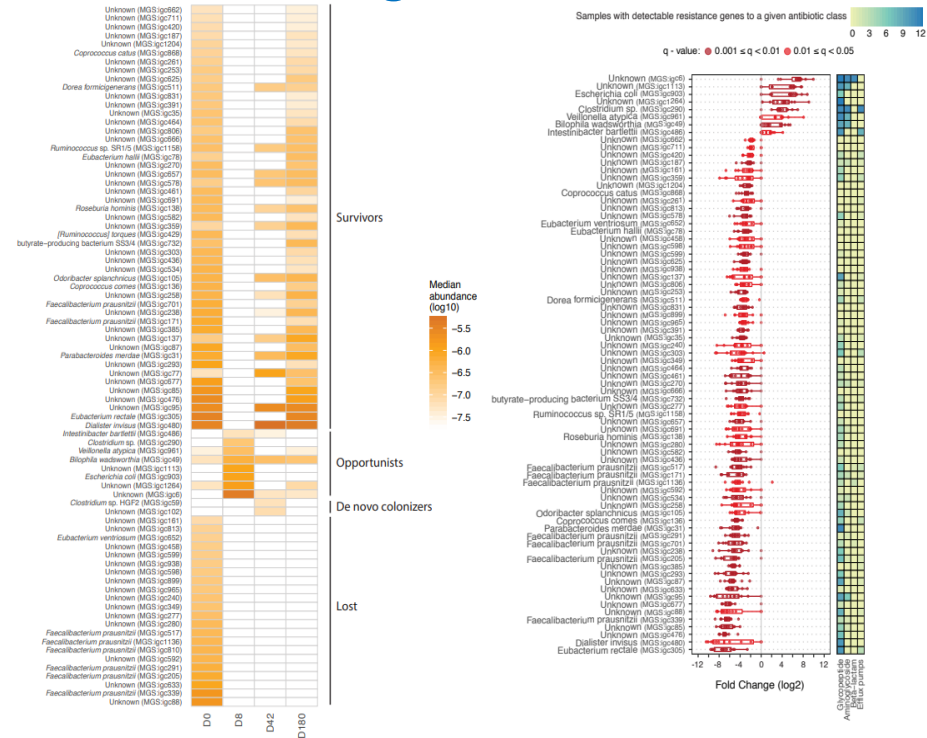
15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)



Suivi à long terme d'une association à très « large spectre »

- 12 volontaires
- Méropénème + vancomycine + gentamicine
- Suivi sur 6 mois
- Enrichissement en gènes de résistance et de virulence à partir de J3
- Mais modifications écologiques avec perte de certains commensaux, particulièrement des producteurs d'AGCC



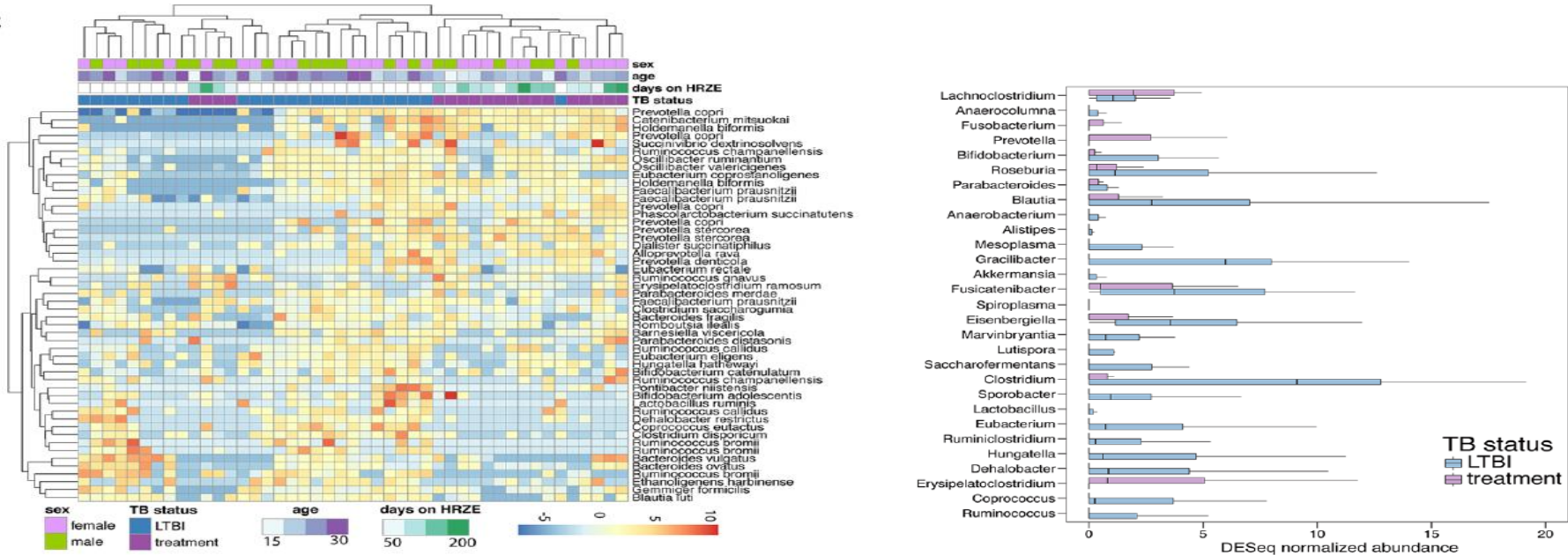
15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)



Isoniazide+Pyrazinamide+Rifampicine+Ethambutol chez l'homme (16S)

C

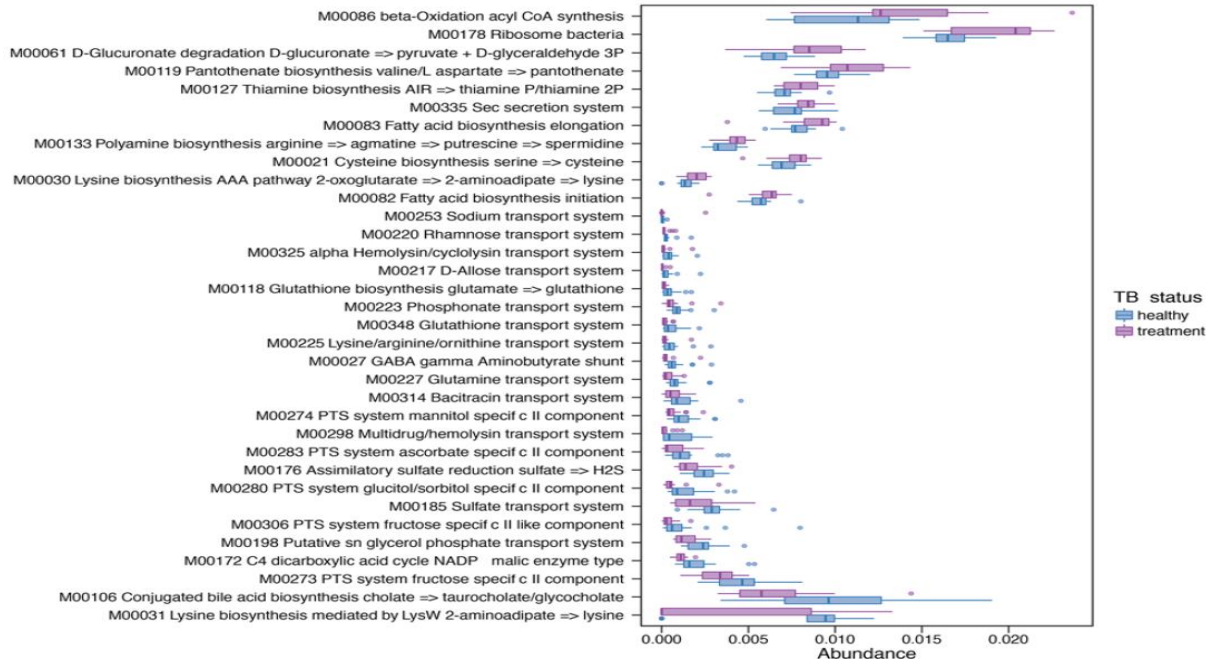
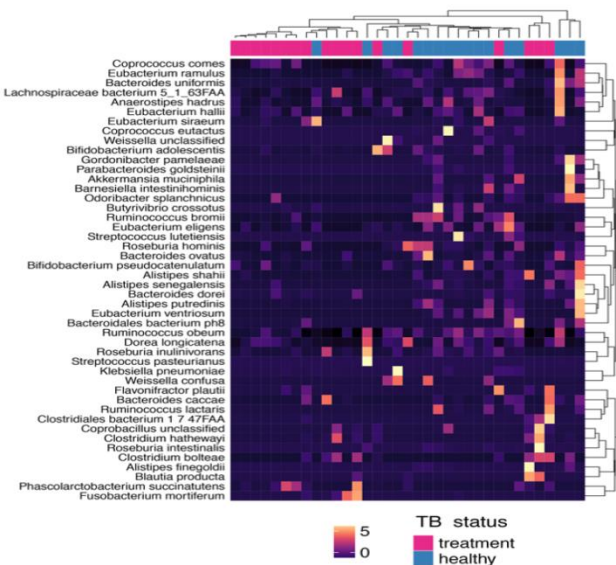


15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)



Isoniazide+Pyrazinamide+Rifampicine+Ethambutol chez l'homme (SMG)



15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)



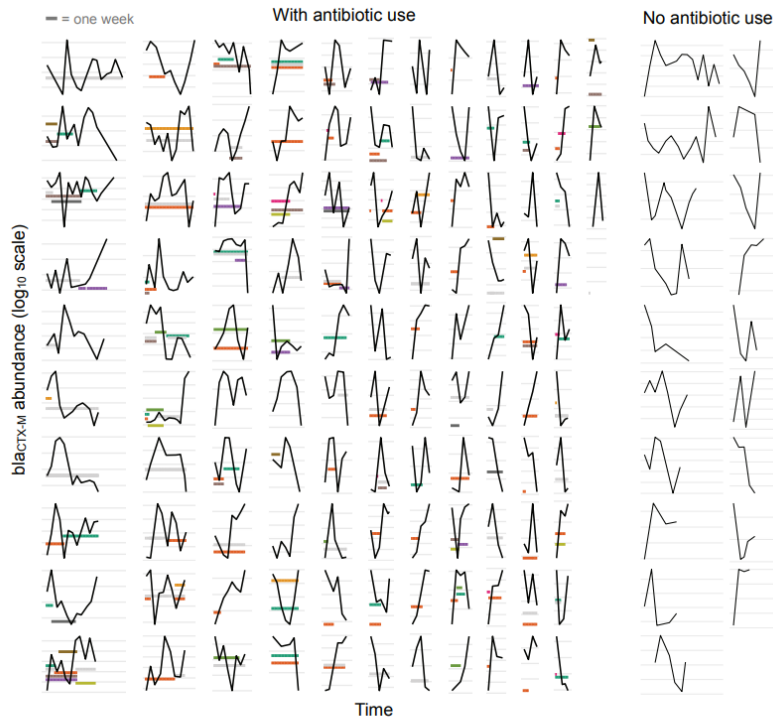
Impact du traitement antibiotique sur la durée de portage du porteur de bactérie multi-résistante



21^{es} JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020

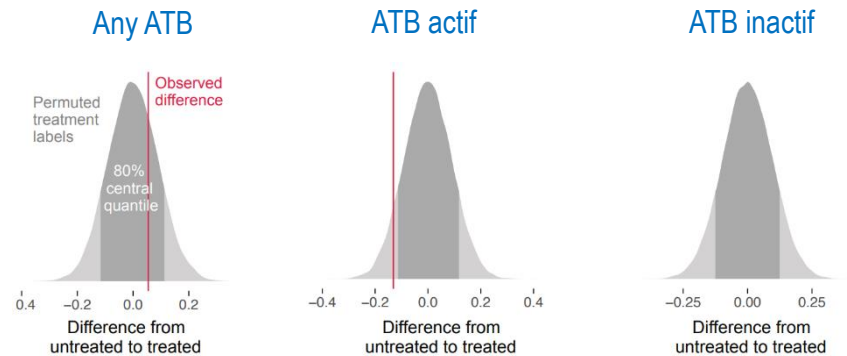
15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)



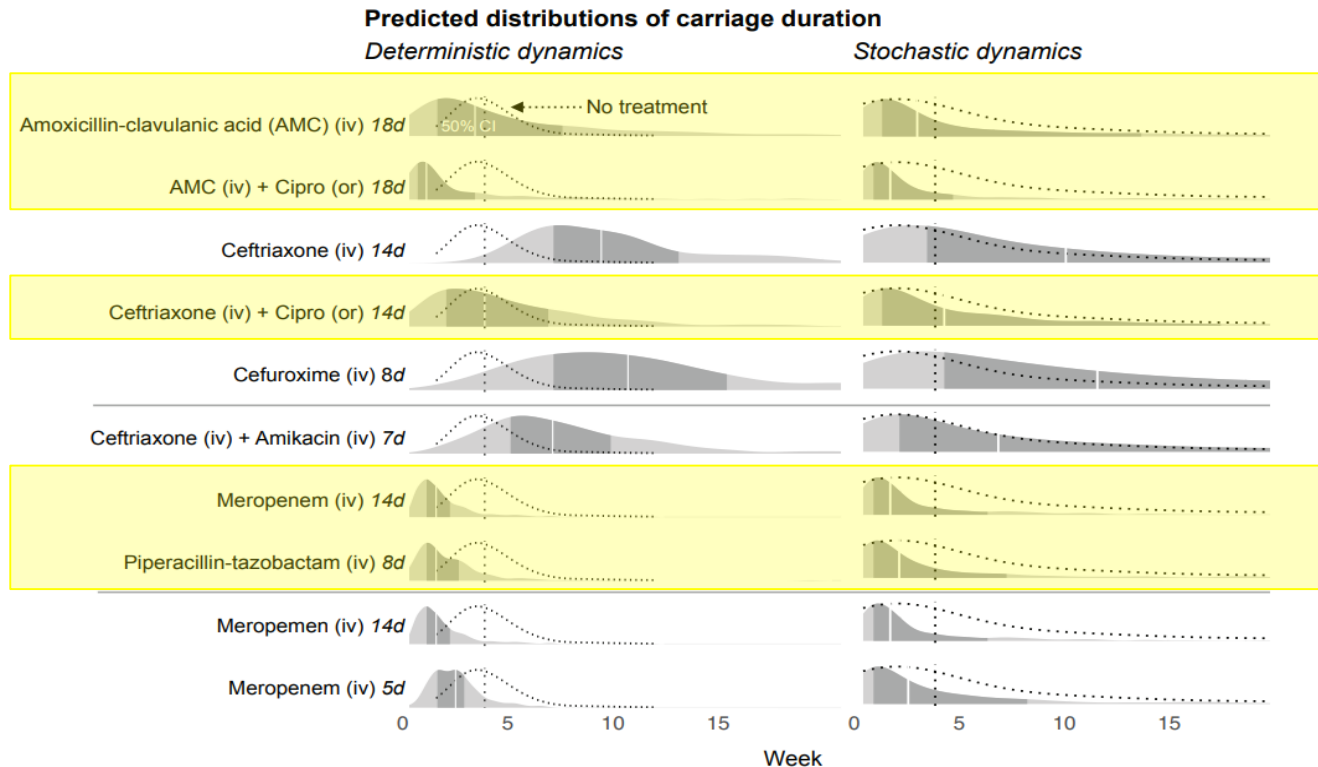
- Ceftriaxone
- Vancomycin
- Amikacin
- Piperacillin-tazobactam
- Ciprofloxacin
- Cefuroxime
- Amoxicillin-clavulanic acid
- other
- Metronidazole
- Meropenem
- Imipenem

Ratio CTX-M/16S Impact du ttt sur la durée de portage



15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)

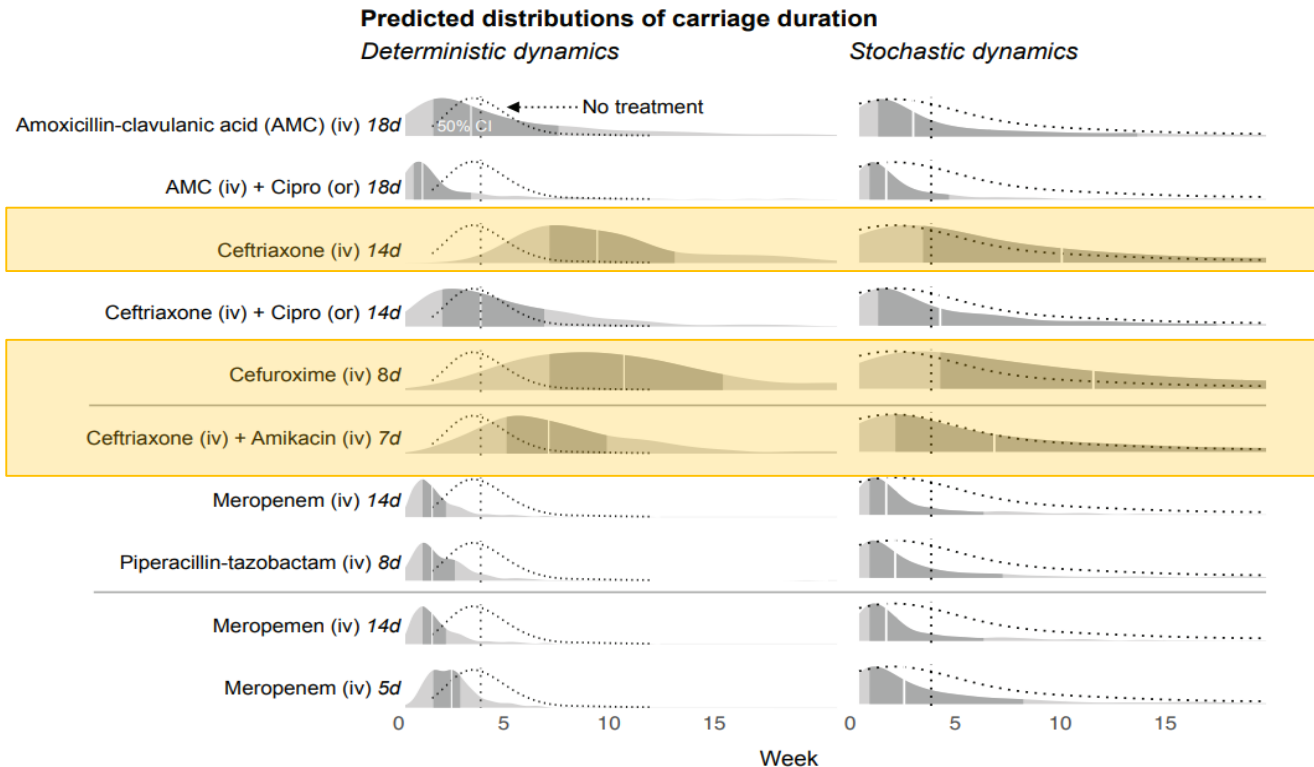


**Décontamination
non sélective**

15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS

mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)

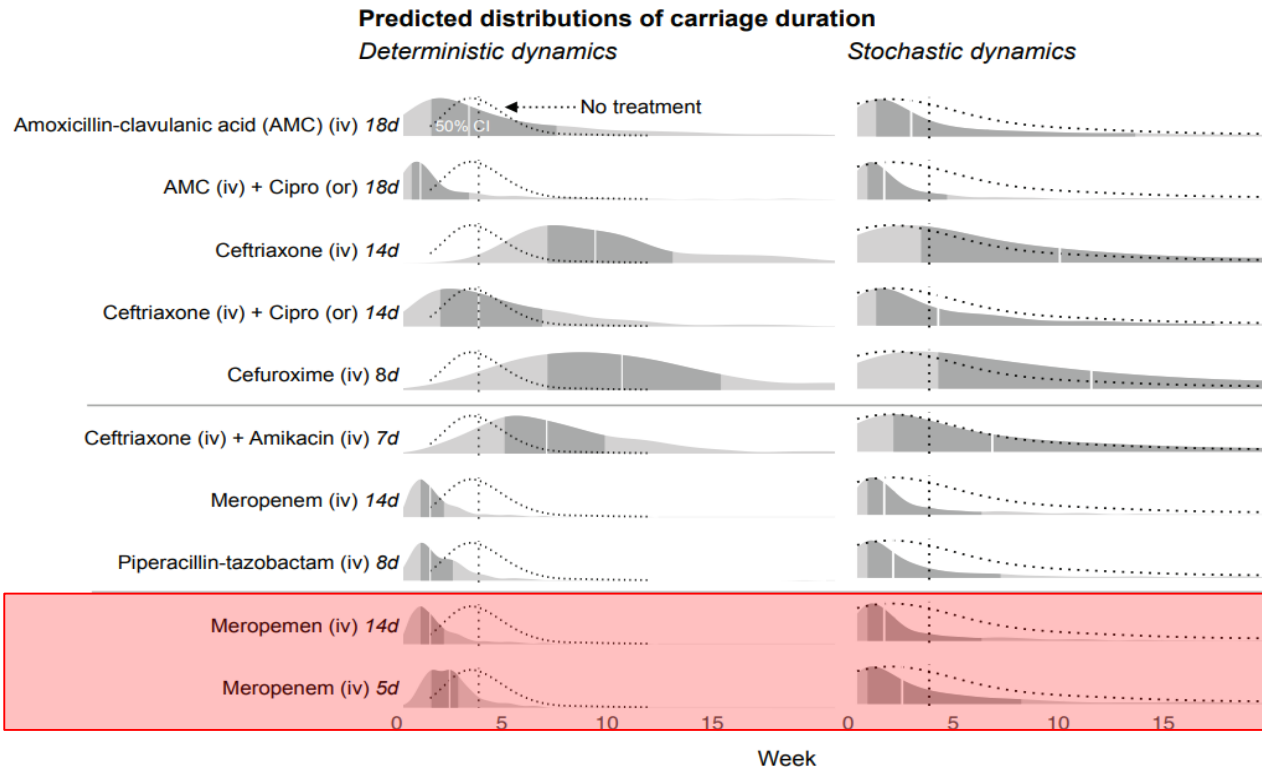


**Rupture de la
résistance à la
colonisation**



15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)



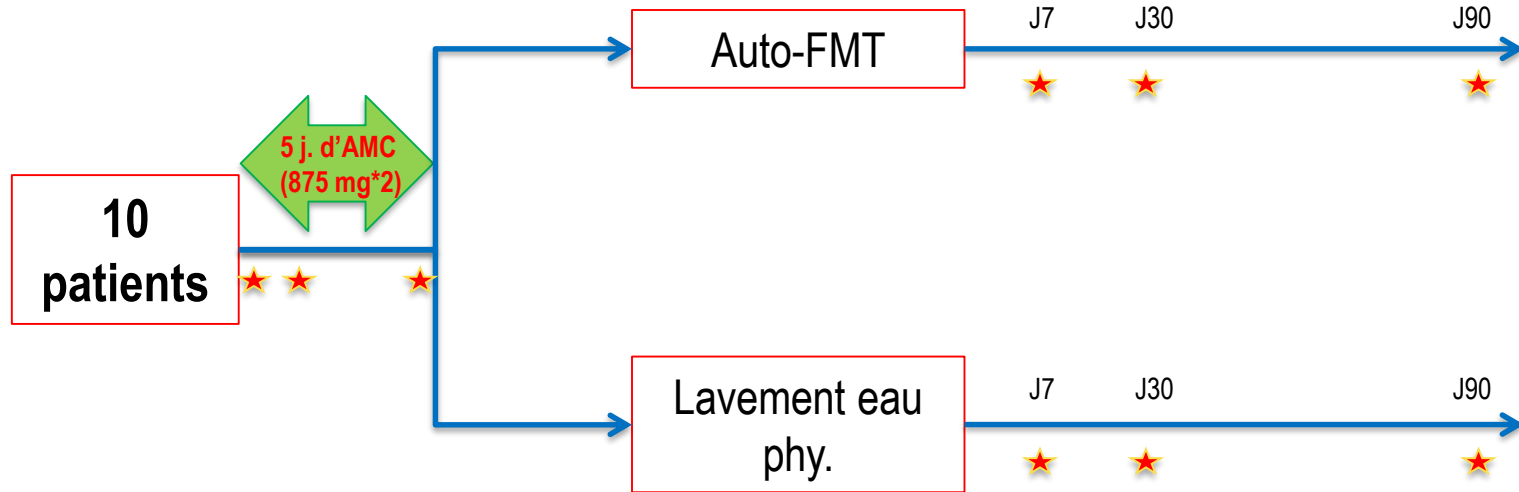
**Potentialisation
de la
décontamination
non sélective**

15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)

INFECTION DPC

Y a-t-il un intérêt à la transplantation de matières fécales?



- ✓ Culture
- ✓ Shotgun métagénomique: composition taxonomique, contenu en gènes de résistance et analyse métabolique

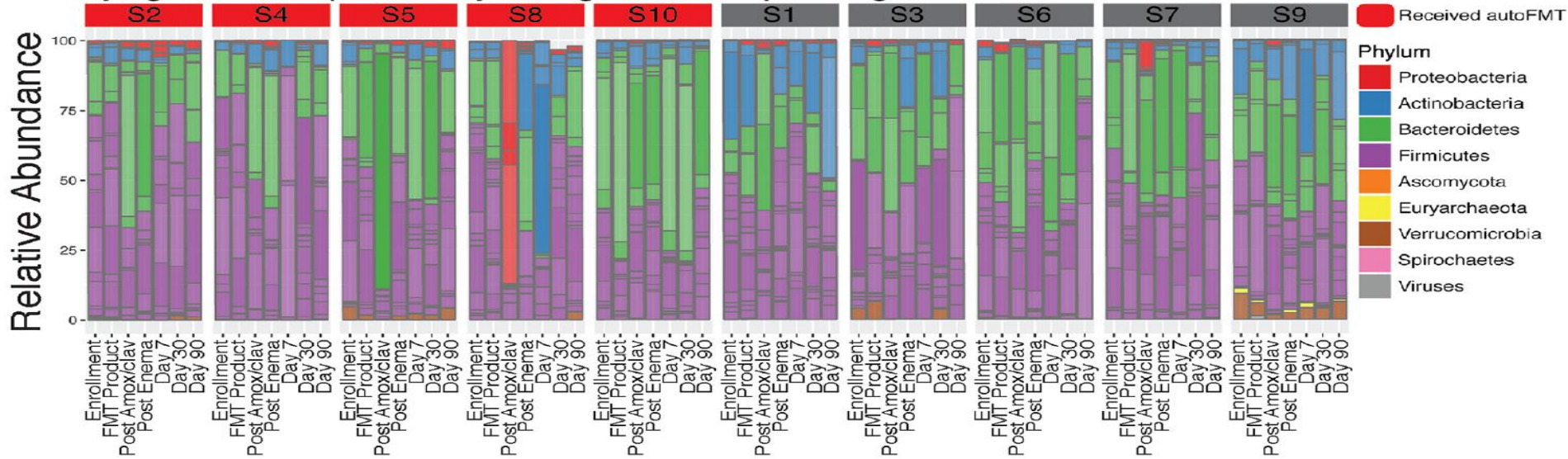
15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)



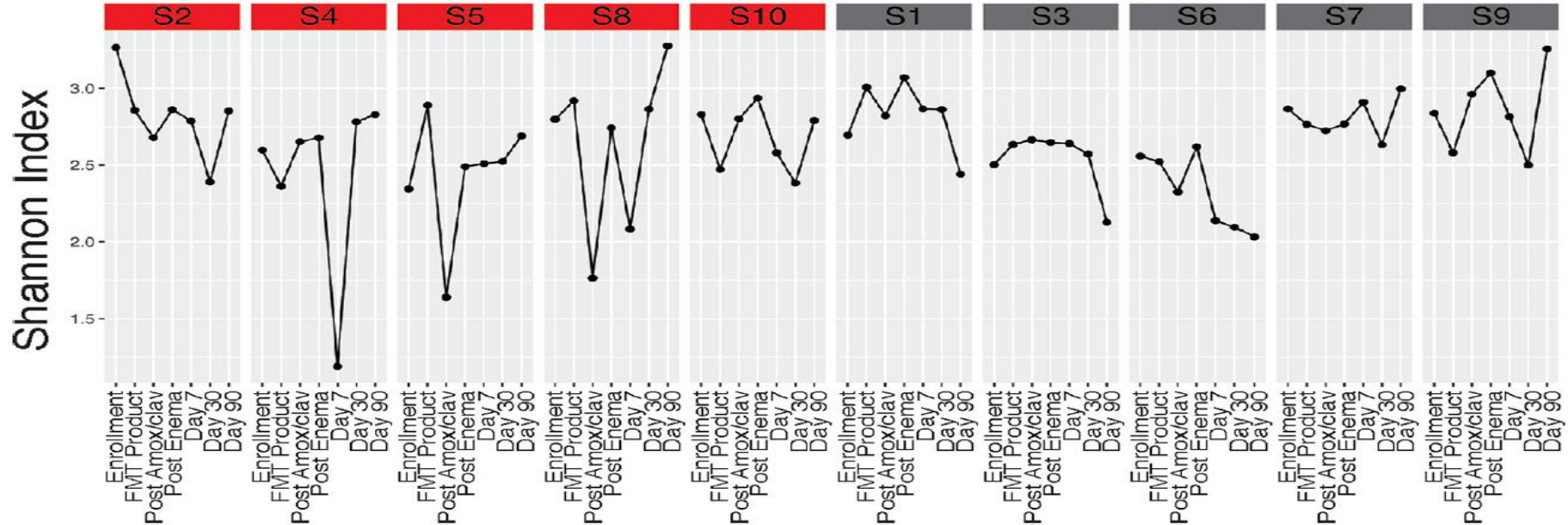
Y a-t-il un intérêt à la transplantation de matières fécales?

A. Phylogenetic composition by metagenomic sequencing



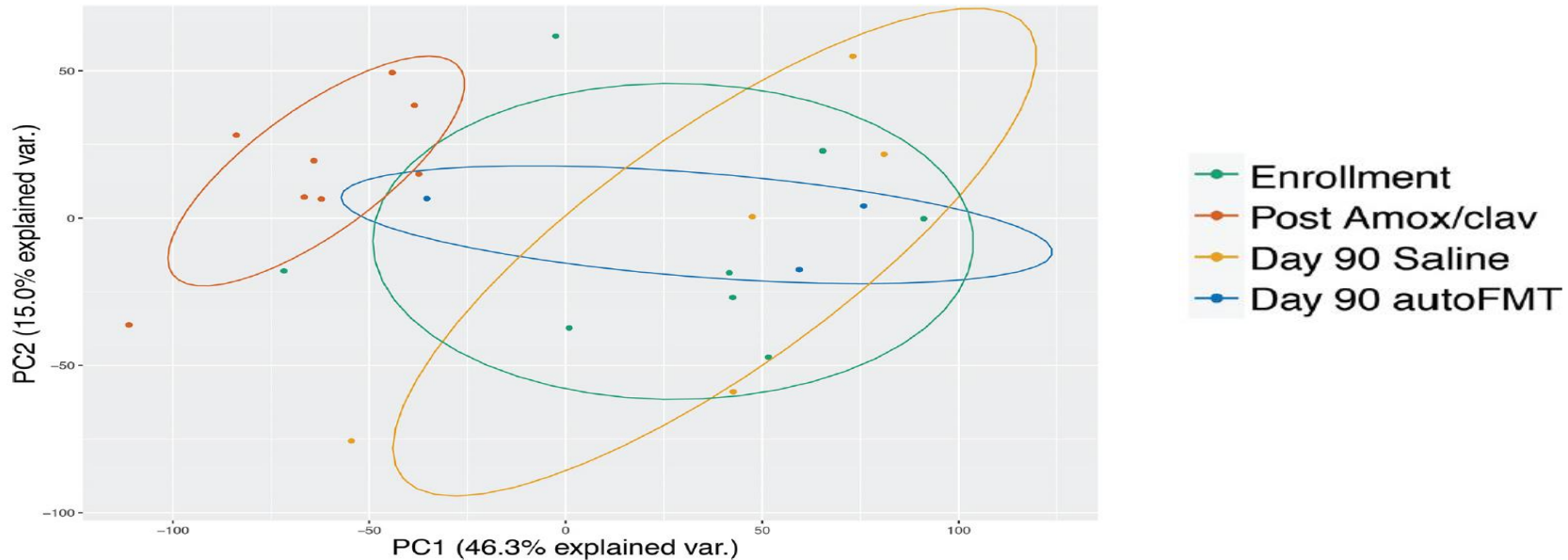
Y a-t-il un intérêt à la transplantation de matières fécales?

C. Shannon index



Y a-t-il un intérêt à la transplantation de matières fécales?

Analyse de l'activité métabolique (ACP)



15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)



Conséquences de l'exposition à l'AMC:

- Modifications significatives des compositions taxonomiques
- Enrichissement en gènes de résistance (bêta-lactamases)
- Altération des capacités métaboliques

Impact de la TMF et résilience:

- Restauration rapide de la diversité
- Disparition de certains taxons
- Comparaison inter-individuelle complexe due à la variabilité pré-intervention

Conclusion: difficile en raison du faible effectif, de l'importante variation inter-individuelle et de la perturbation relative liée à l'AMC.

Découplage entre les perturbation taxonomiques et métaboliques



Conclusion

- L'impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal dépend d'un très grand nombre de facteurs parmi lesquels on trouve les paramètres PK/PD, la dose, le spectre, la composition initiale..... ainsi que **la durée**.
- L'impact est **complexe** à étudier car son analyse dépend en grande partie des méthodes utilisées.
- Les données disponibles ne sont généralement **pas comparatives** et sont **peu nombreuses**
- Il semble globalement que l'impact soit **prolongé** dans le temps avec un retour à l'état initial décallé.
- Conclusion: si la réduction des durées de l'antibiothérapie peut avoir un effet bénéfique significatif sur le microbiote intestinal et le risque associé d'acquisition de résistance demeure **non résolu -> études comparatives avec études microbiologiques et conséquences sur l'acquisition des BMR**

15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)

INFECTIO DPC

Merci de votre attention

