

La dé-escalade antibiotique: Le point de vue du microbiologiste

**GUSTAVE
ROUSSY**
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS



11 décembre 2014

PL Woerther



Préambule

	émergence	dissémination
Fréquence	rare	++++
Mécanisme	Élément génétique	Souche bactérienne
Environnement	?	Microbiote humain
Exposition ATB	?	++
Impact désescalade	0/modeste	+++

Définition

- 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

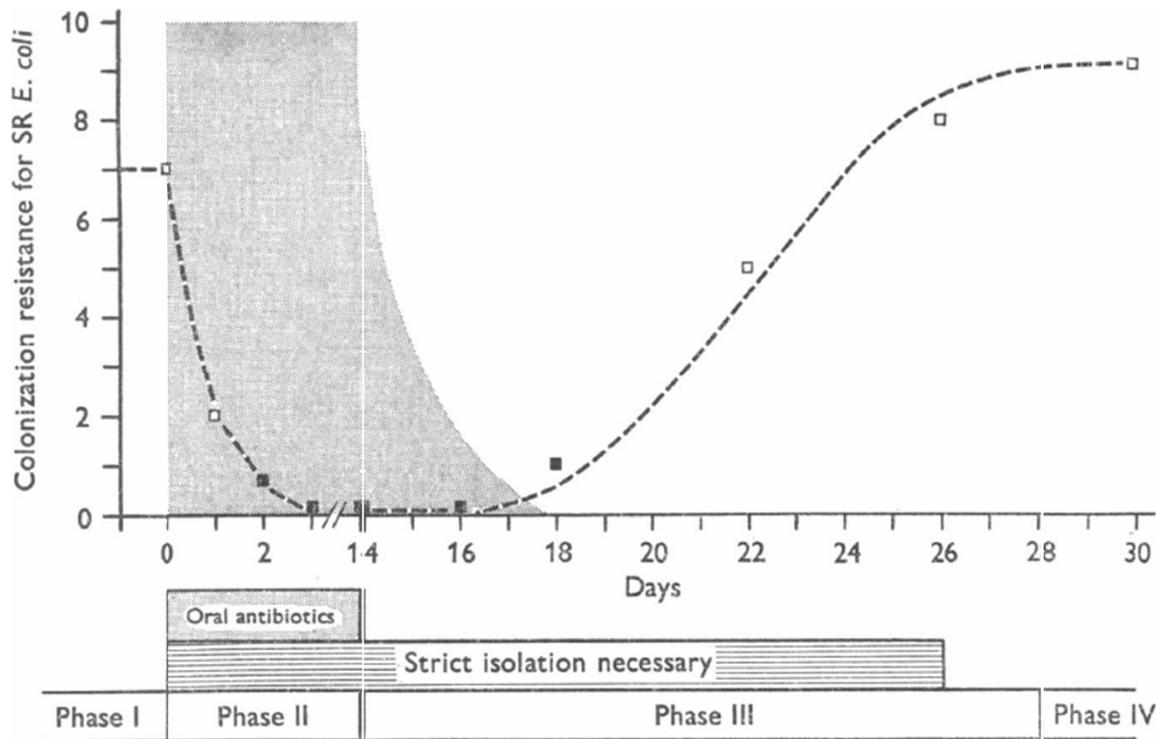
- éviter la colonisation par des bactéries multirésistantes
 - éviter l'augmentation du niveau de cette colonisation

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

Origines du concept

La résistance à la colonisation

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



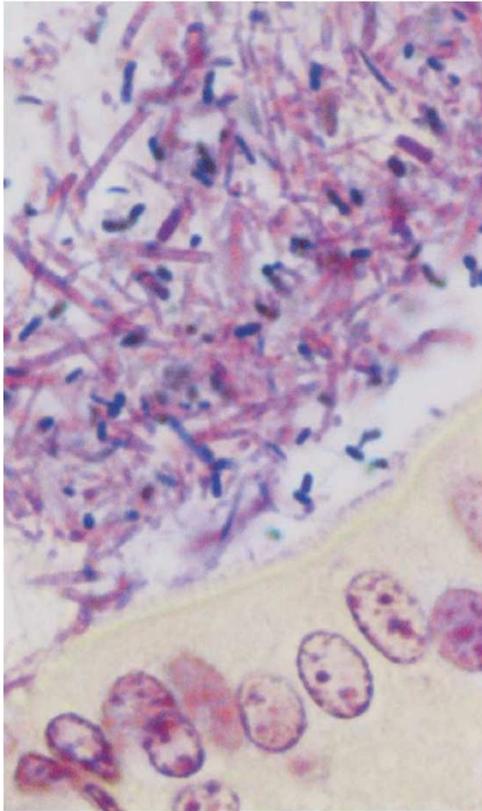
RC= log inoculum oral t. q.
50% souris excrétrices au
moins 2 sem. (*E. col*, *K. pne*,
P. aer)

Streptomycine + néomycine

Isolement strict des souris

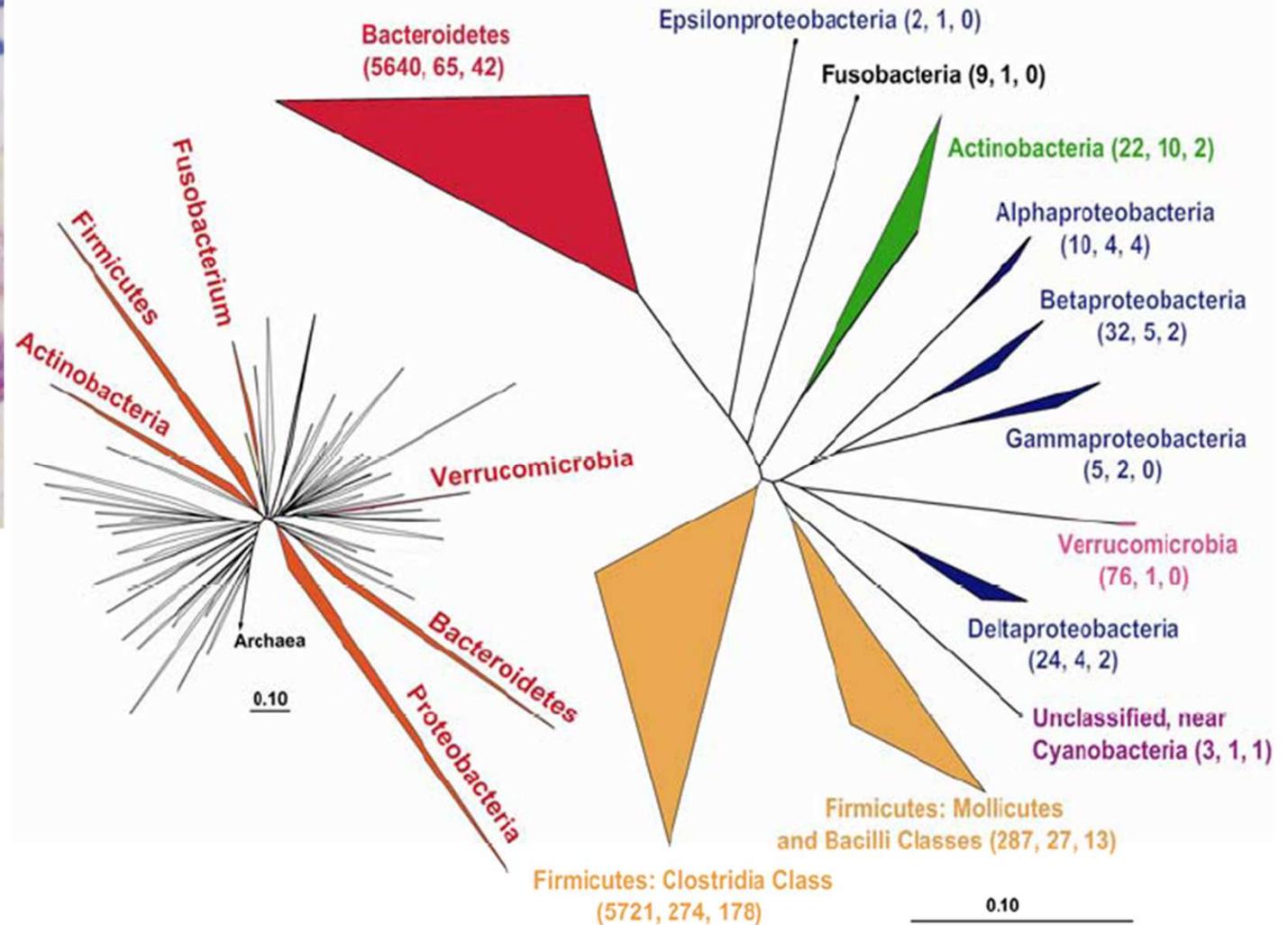
Récupération de la RC: rôle de
la flore anaérobie?

Le microbiote intestinal humain



Le microbiote intestinal

Composition qualitative et quantitative



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

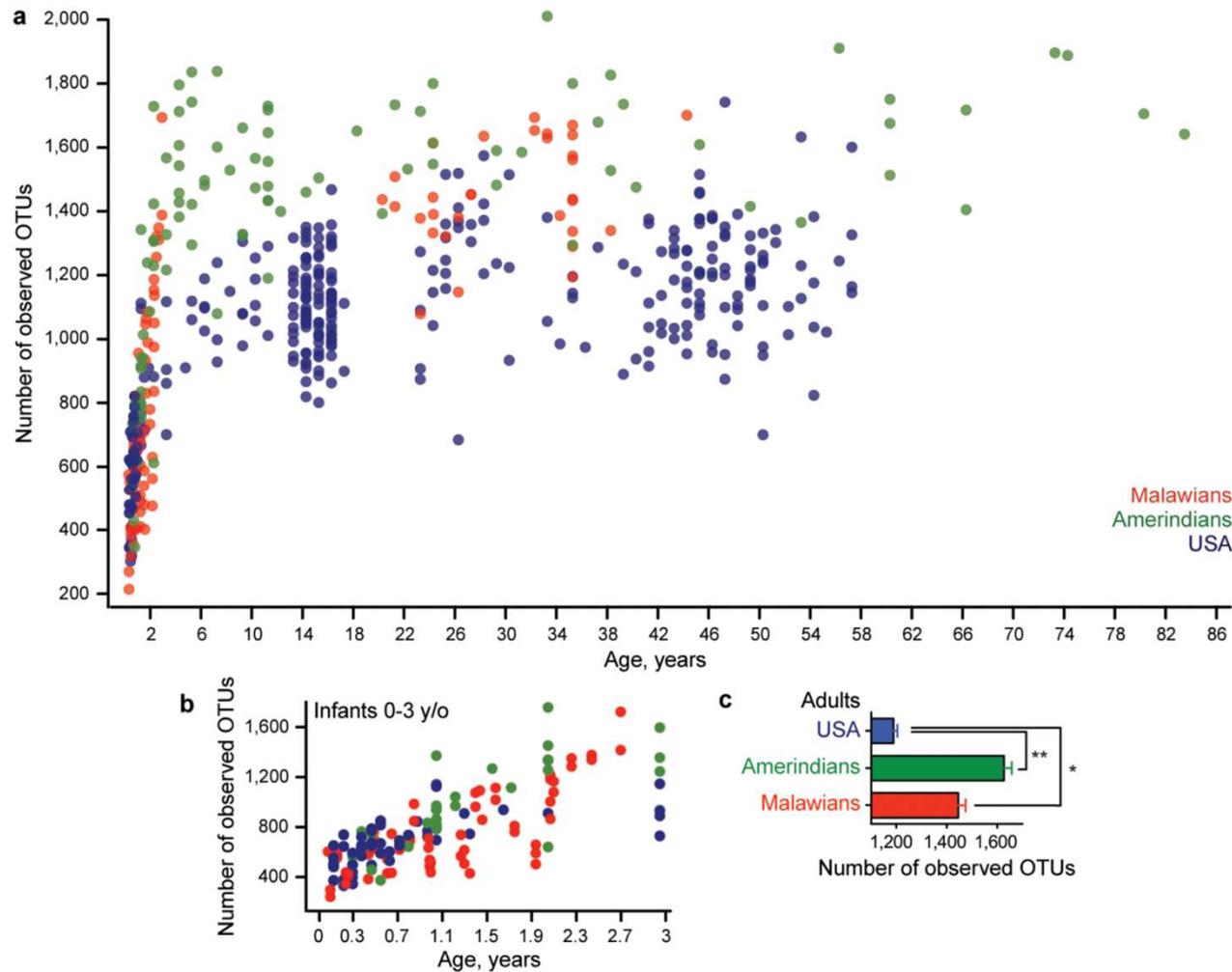
≥ 1000 espèces

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

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

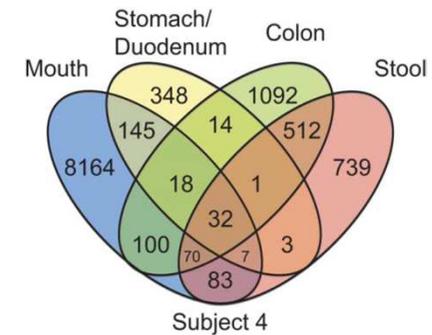
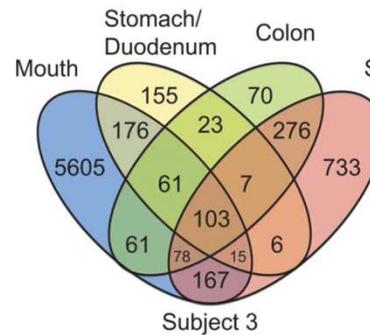
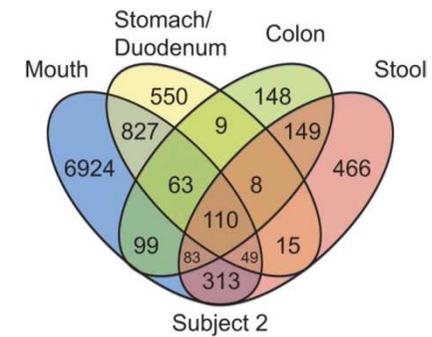
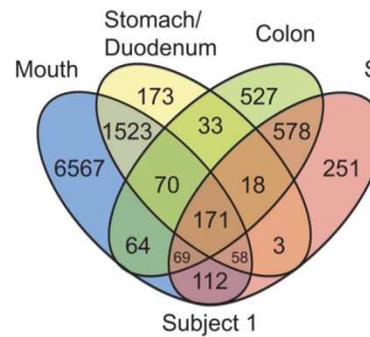
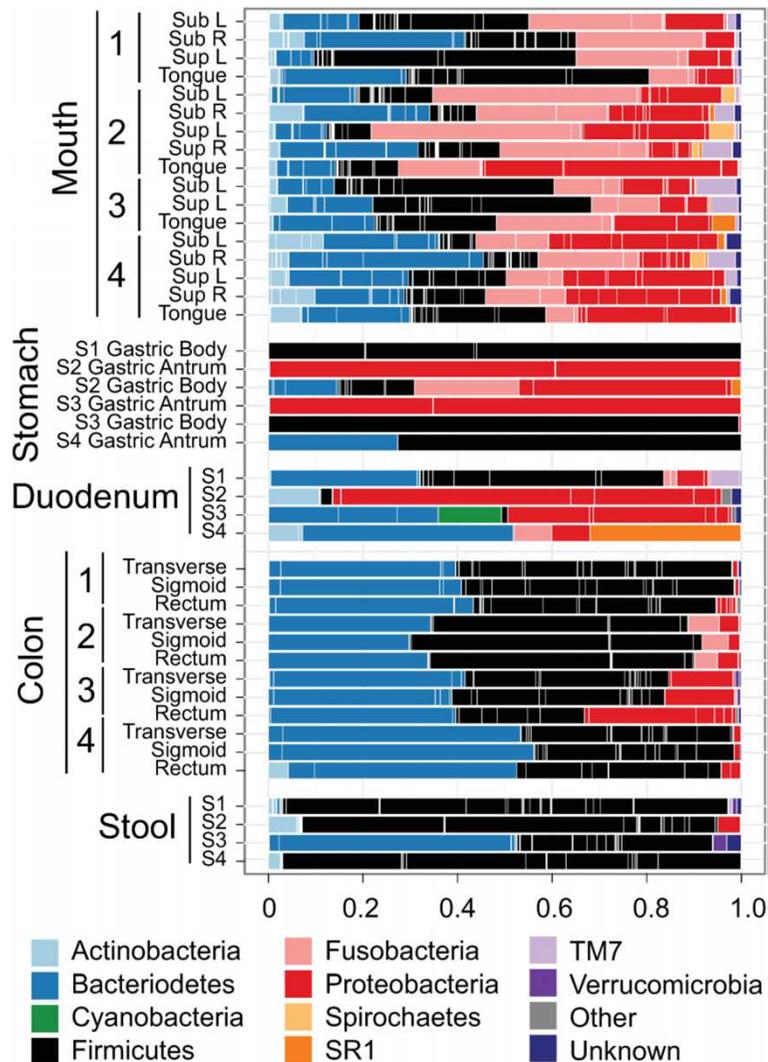
Le microbiote intestinal

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



Le microbiote intestinal

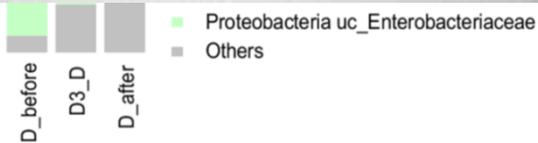
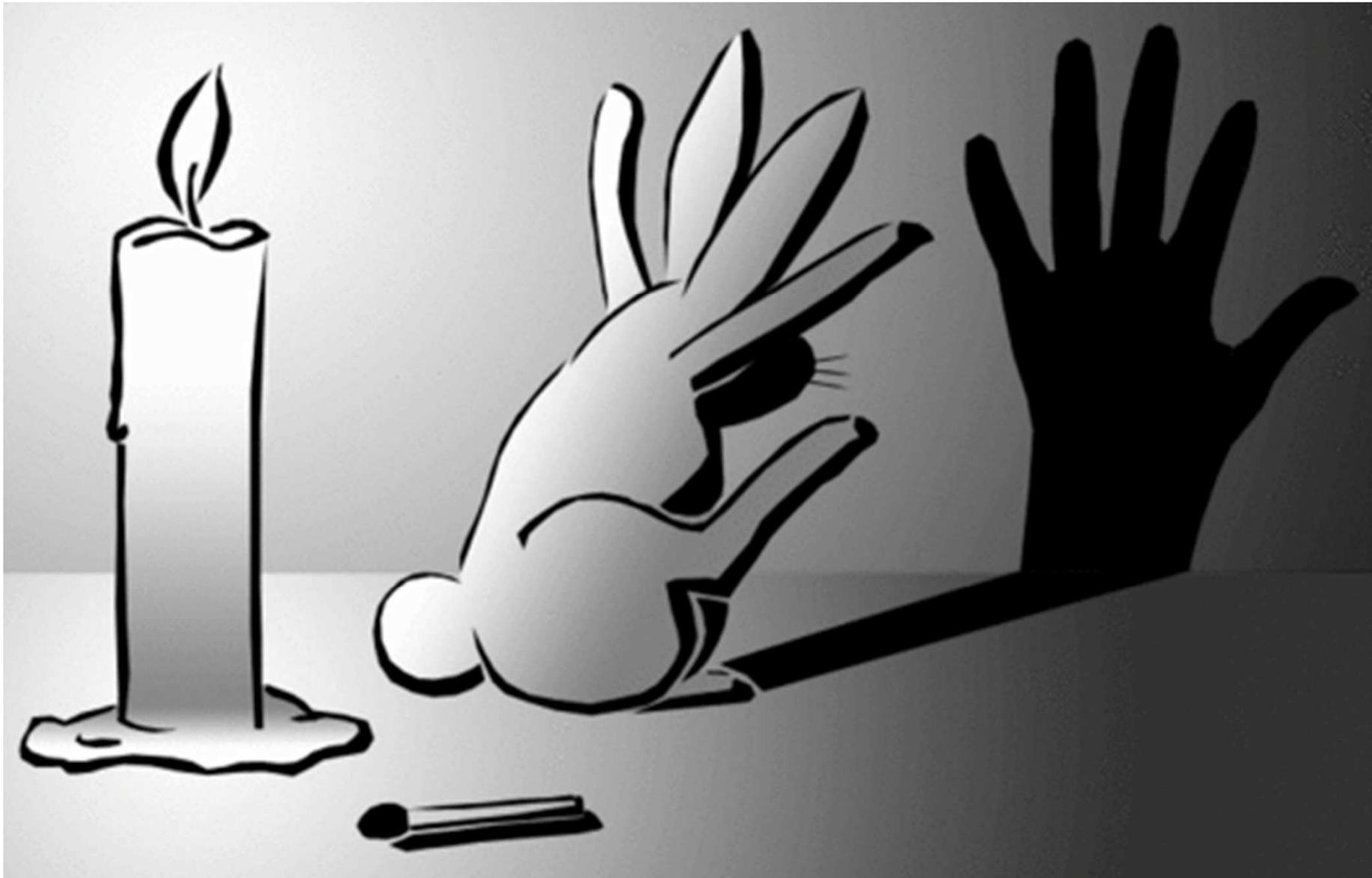
Diversité selon les individus et l'étage étudié



Difficultés de la mesure de l'impact des antibiotiques sur le microbiote

Effets des antibiotiques sur la composition du microbiote intestinal: ex. du céfuroxime

Effets des antibiotiques sur le microbiote intestinal murin

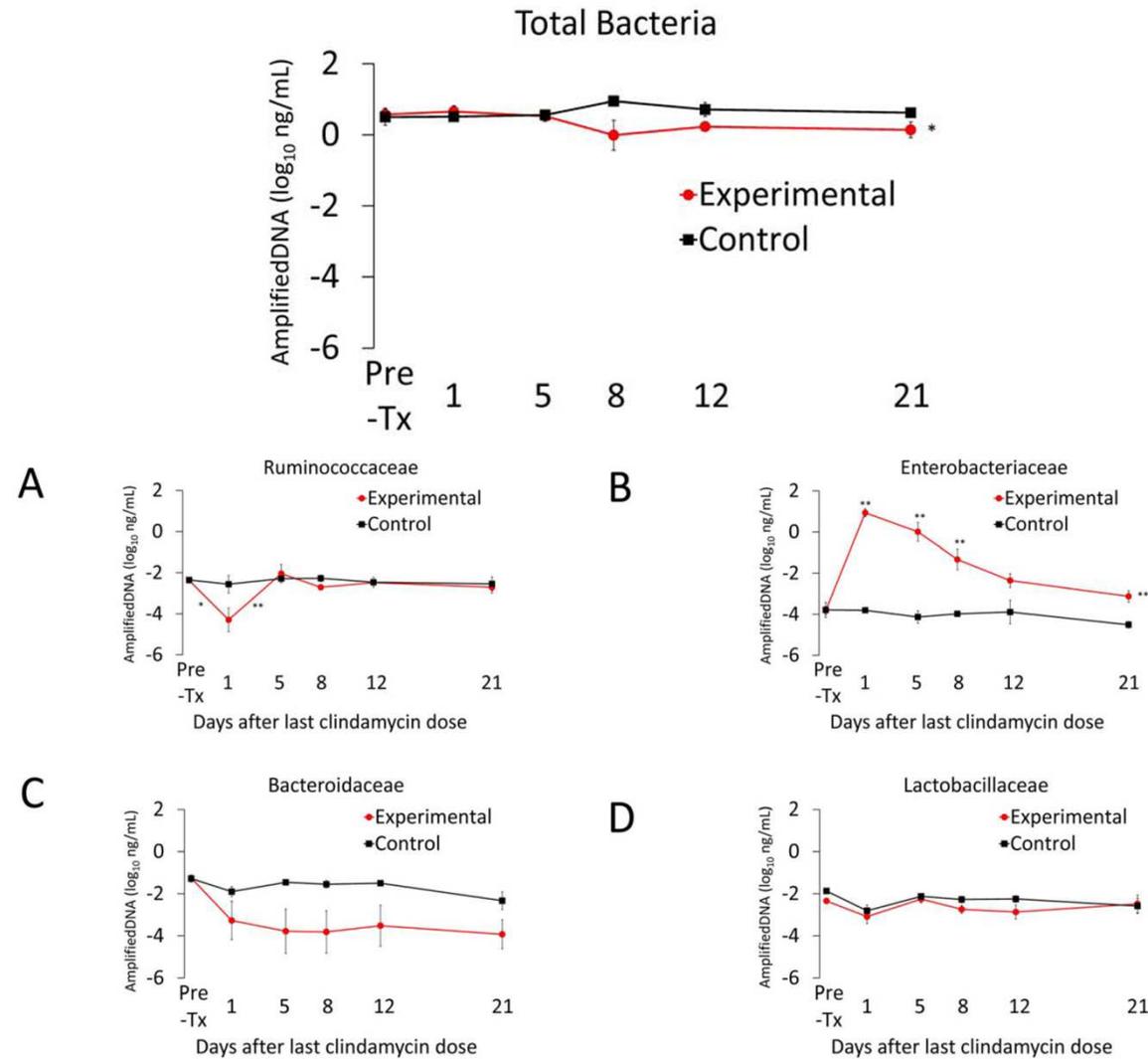


Leigh *et al.*, JAC 1990

Zhang *et al.*, Toxicol Appl Pharm 2014

Perez-Cobas *et al.*, PLoS ONE 2013

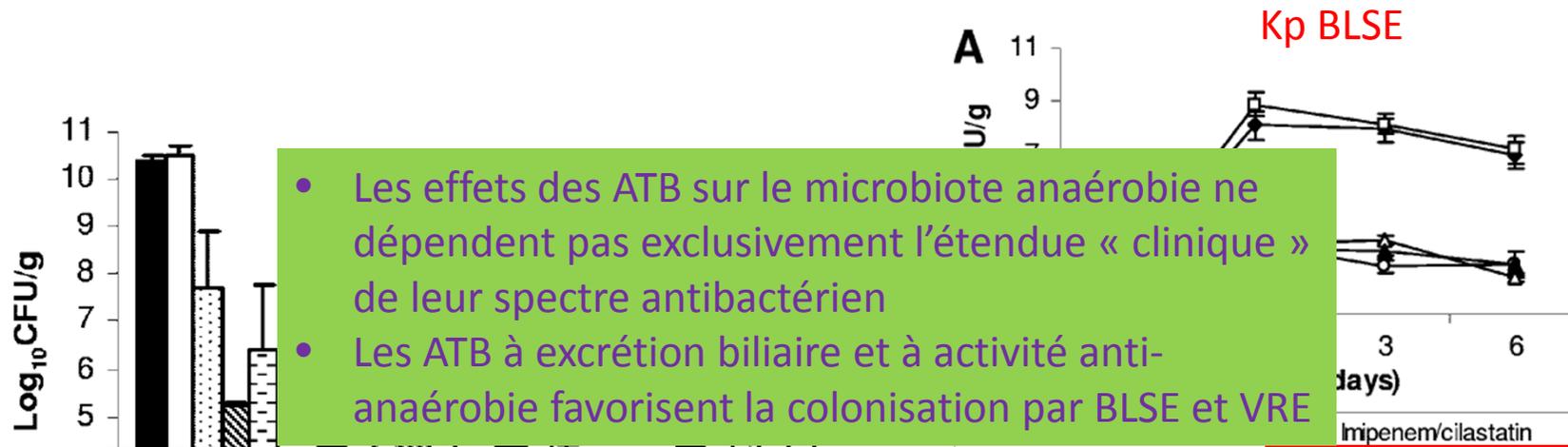
Effets des antibiotiques sur la composition du microbiote intestinal (clindamycine)



Antibiotiques, microbiote et résistance à la colonisation

Les antibiotiques

Effets différentiels des β -lactamines sur la RC: modèle murin, inoculation J2 ATB



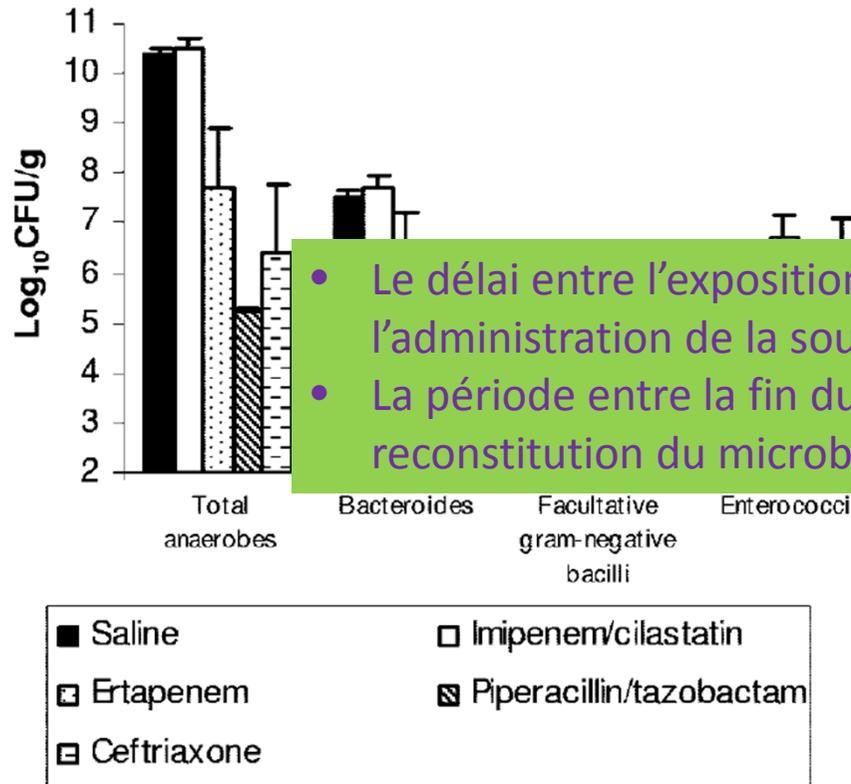
- Les effets des ATB sur le microbiote anaérobie ne dépendent pas exclusivement l'étendue « clinique » de leur spectre antibactérien
- Les ATB à excrétion biliaire et à activité anti-anaérobie favorisent la colonisation par BLSE et VRE

TABLE 4. Concentrations of ertapenem and ceftriaxone in feces on days 4 and 8 in 10 subjects

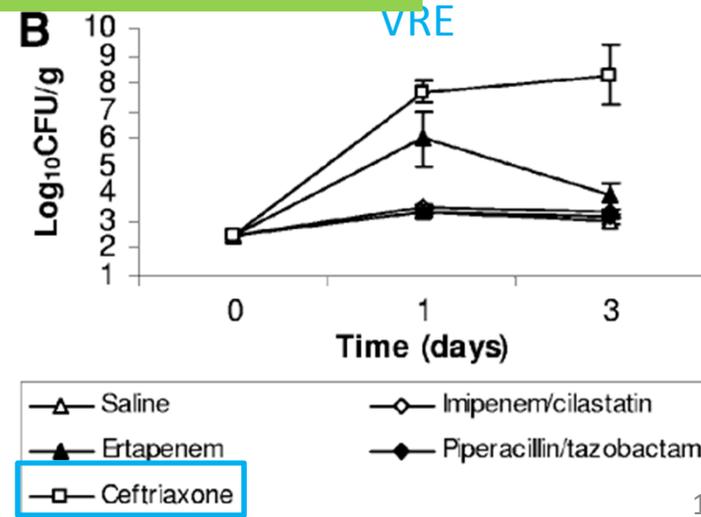
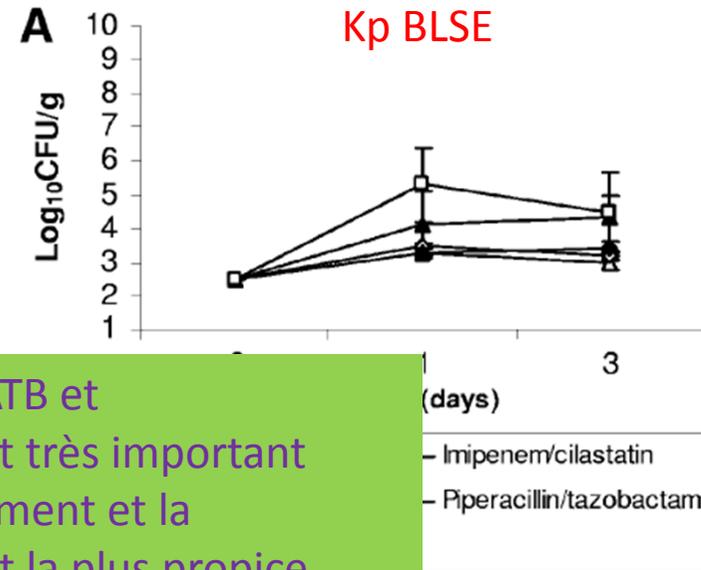
Drug	Concn (mg/kg)							
	Day 4				Day 8			
	Mean	SD	Median	Range	Mean	SD	Median	Range
Ertapenem ^a	37.2	110	0.3	0-330	32.7	97.3	0	0-292
Ceftriaxone ^a	152	253	2.4	0-657	258	296	161	0-806

Les antibiotiques

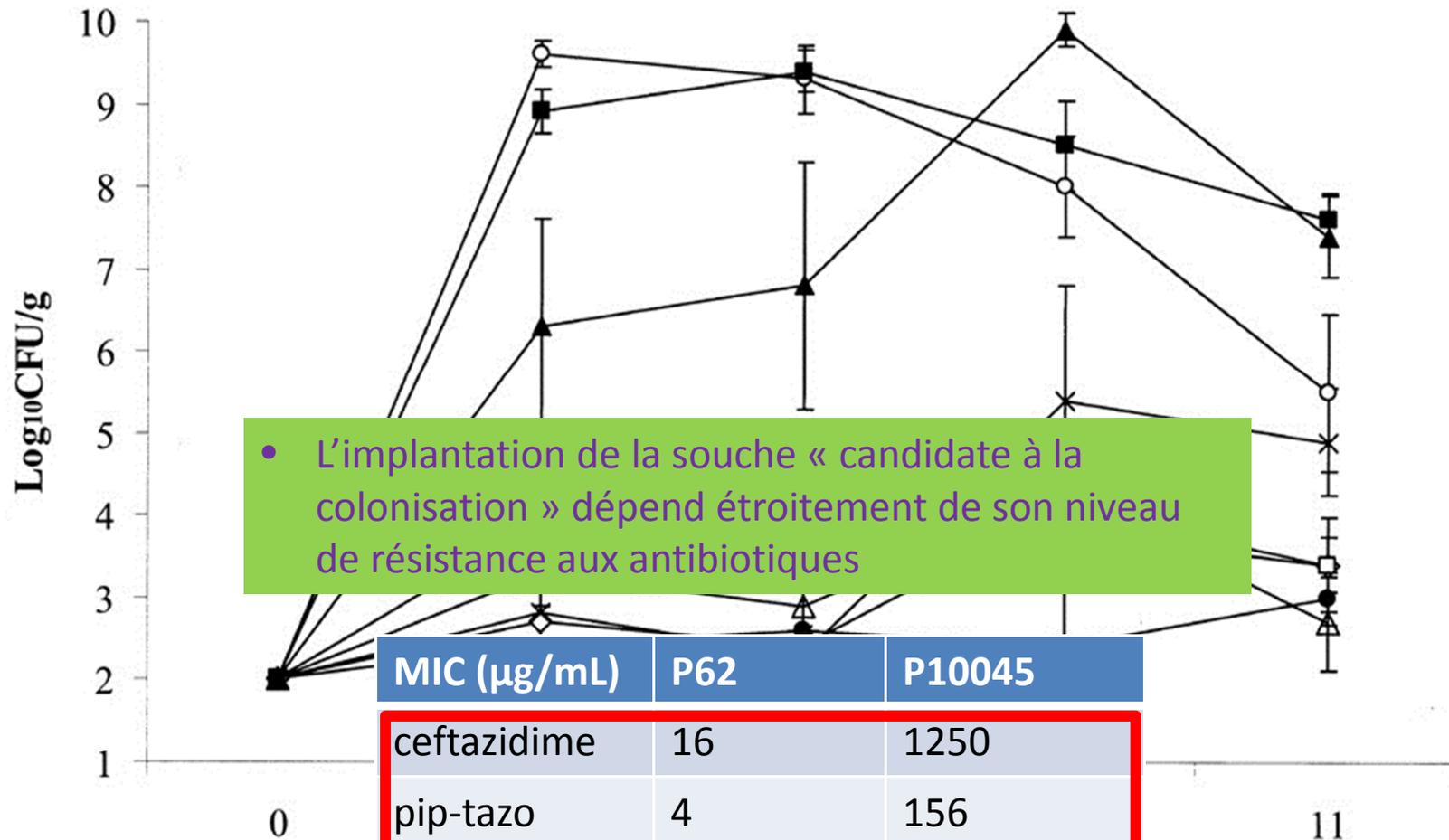
Effets différentiels des β -lactamines sur la RC: modèle murin, inoculation JO ATB



- 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



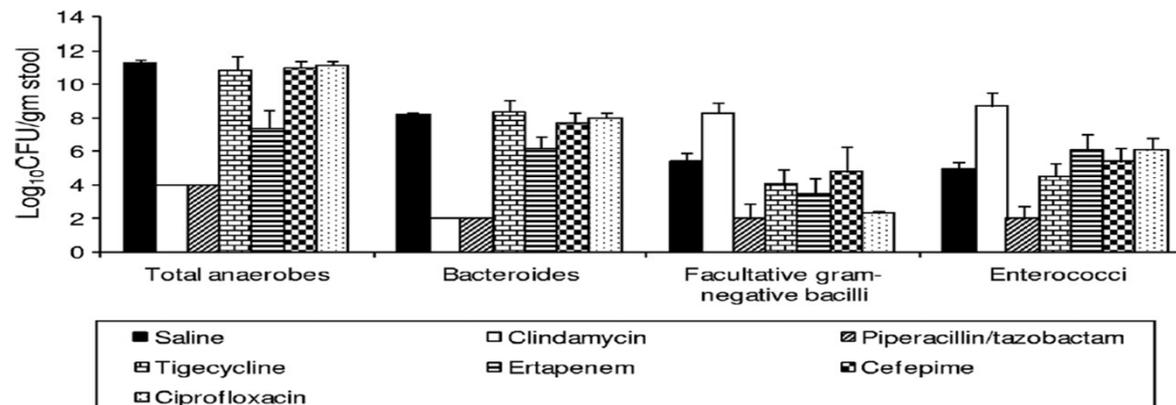
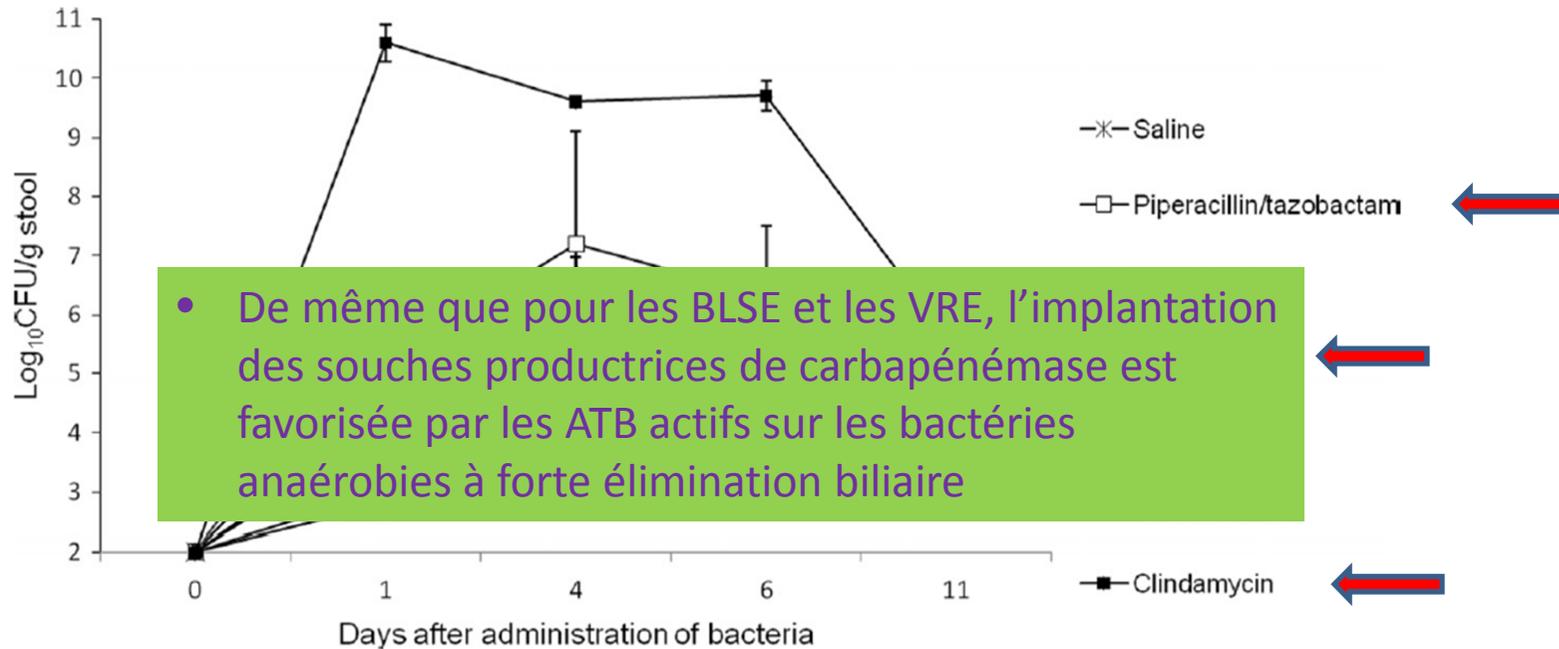
MIC (µg/mL)	P62	P10045
ceftazidime	16	1250
pip-tazo	4	156
ceftriaxone	4	78
levofloxacin	<0,125	4
cefepime	0,75	8
aztreonam	128	2500

K. p BLSE P62

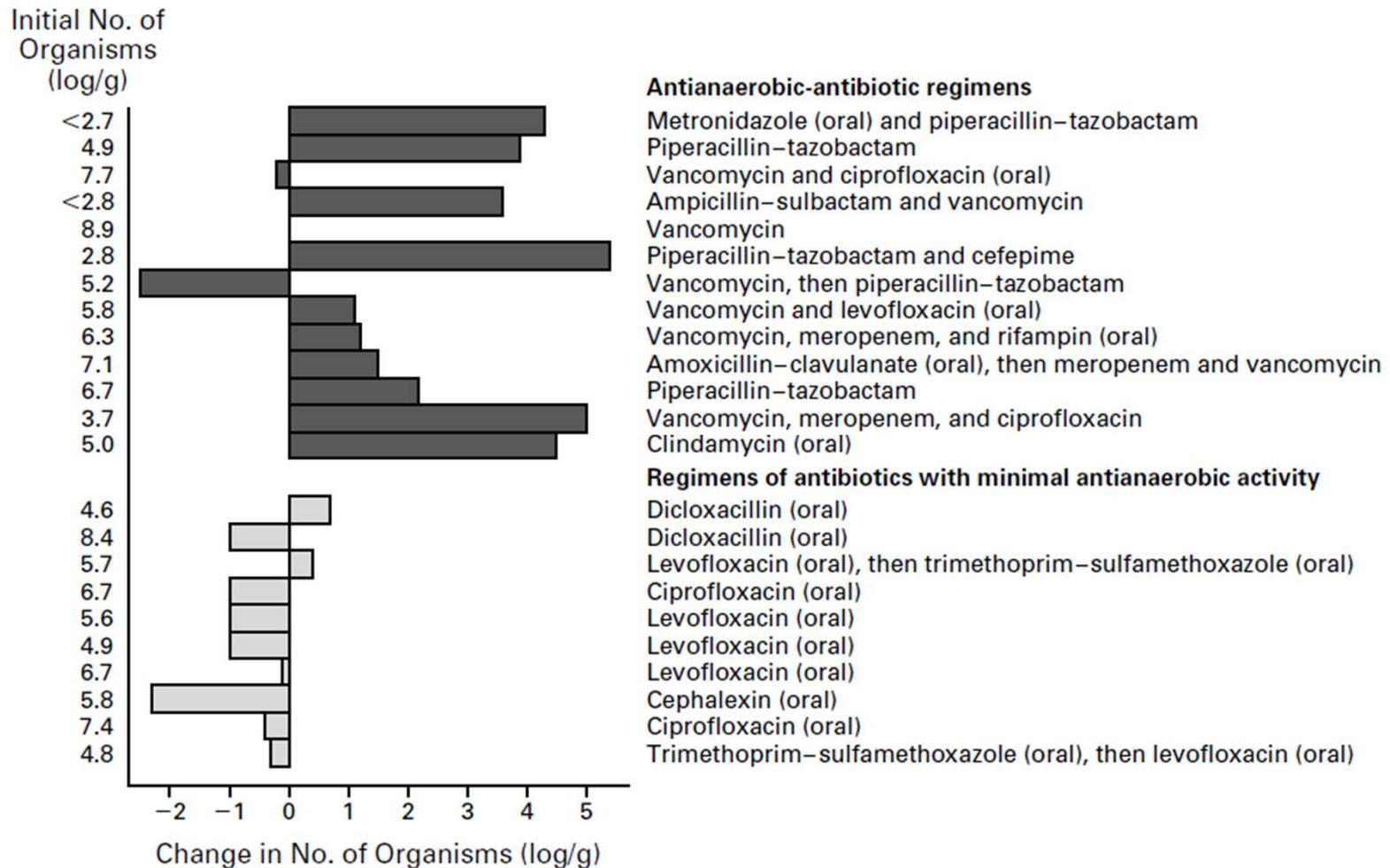
K. p BLSE P10045

Les antibiotiques

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



Etude de la relation ATB – niveau de portage VRE



Conclusion: l'impact de la désescalade 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

- **Nombreux facteurs susceptibles de modifier l'impact des antibiotiques**

- Liés aux effets de l'antibiotique sur le microbiote
 - Variabilité inter-individus du microbiote intestinal
 - Dose administrée, mode d'administration, diffusion dans le compartiment intestinal sous forme active, spectre (anti-ana+++) et durée de l'antibiotique utilisé
 - Favorisé par l'absorption, excrétion (salive, bile, mucus...)
 - Diminué par la dégradation, liaison aux protéines, production de β L par le microbiote...
- Liés à la souche susceptible de s'implanter
 - Inoculum de la souche exogène administrée
 - Profil de résistance de la souche bactérienne sélectionnée (inoculum, co-résistances, CMI...)
- Autres facteurs: physiques, anatomiques, mécaniques, immunologiques...



Merci