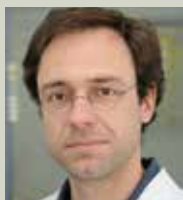


Impact des antibiotiques et de la chimiothérapie sur l'acquisition et le portage des bactéries multirésistantes

Impact of antibiotics and antineoplastic chemotherapy on multidrug-resistant bacteria acquisition and carriage

P.L. Woerther*



Parmi les microbiotes qui colonisent les humains, le microbiote intestinal est à la fois le plus important sur le plan quantitatif mais aussi le plus diversifié. On considère qu'il se compose d'environ 10^{14} bactéries appartenant à plusieurs centaines d'espèces différentes, regroupées au sein de phyla dominés par les *Firmicutes* (phylum composé de bactéries à Gram positif anaérobies obligatoires ou facultatives au sein duquel on trouve, par exemple, le genre *Clostridium*) et les *Bacteroidetes* (phylum composé de bacilles à Gram négatif aérobies et anaérobies, dont le genre *Bacteroides* est l'un des plus représentés) [1]. Le microbiote intestinal varie beaucoup d'un individu à l'autre, non seulement en fonction de l'âge et de l'origine ethnique, mais aussi selon l'exposition environnementale et les habitudes alimentaires. L'étude des microbiotes a connu un essor très important depuis l'avènement des techniques de séquençage à haut débit. Ainsi, de nombreux travaux ont montré les liens qui pouvaient exister entre la composition du microbiote intestinal et la survenue ou l'évolution de très nombreux processus pathologiques [2], de même que les bénéfices que pourrait apporter sa manipulation [3]. Mais l'importance prise par le microbiote intestinal dans la santé humaine (qui le fait aujourd'hui parfois considérer comme un organe à part entière) ne doit pas faire oublier son rôle dans la diffusion de la résistance aux antibiotiques.

des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération par production de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). Ces bactéries ont aujourd'hui atteint les populations de tous les continents, avec des taux de portage communautaires allant de 5-10 %, dans les pays occidentaux, à 50 % et plus, dans les pays du sous-continent indien et de l'Asie du Sud-Est. Le problème de la résistance concerne également la diffusion plus récente des entérobactéries productrices de carbapénèmes plasmidiques (EPC), qui s'étend dans le monde, comme en Inde, avec NDM, ou au Maghreb, avec OXA-48. Bien sûr, l'accès à de l'eau propre et le niveau de l'hygiène jouent un rôle très important dans la dissémination de ces bactéries. Cependant, il faut aussi souligner l'importance jouée par l'exposition du microbiote intestinal aux antibiotiques. Ce dernier paramètre prend une part encore plus importante dans les pays où l'accès aux antibiotiques n'est pas réglementé et où leur qualité n'est pas toujours correctement assurée.

Impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal et sur l'acquisition de BMR, résistance à la colonisation

Il est bien connu des bactériologues et des infectiologues que l'exposition des microbiotes aux molécules anti-infectieuses favorise l'apparition de bactéries résistantes aux antibiotiques. Ce phénomène, simple en apparence, peut résulter de plusieurs mécanismes différents, non mutuel-

Menaces actuelles concernant la résistance aux antibiotiques

Le problème de la résistance bactérienne aux antibiotiques est aujourd'hui fortement lié à la diffusion

* Département de microbiologie, hôpital Henri-Mondor, AP-HP, Créteil, France; ZEA 7380 Dynamyc, université Paris-Est, Créteil.

Points forts⁺⁺

- » Le microbiote intestinal nous protège de l'acquisition des bactéries exogènes grâce à sa fonction de résistance à la colonisation.
- » En raison de leur effet sur le microbiote intestinal, les antibiotiques favorisent l'acquisition de BMR exogènes comme les entérobactéries productrices de BLSE ou de carbapénémase.
- » En raison du très grand nombre de facteurs impliqués et du manque de données, il est très difficile de classer les molécules selon l'importance de leur impact écologique.
- » La transplantation de matières fécales pourrait constituer une option pour décoloniser les patients les plus à risque.

Mots-clés

Microbiote intestinal
Résistance à la colonisation
Bactéries multirésistantes
Chimiothérapie
Transplantation fécale

lement exclusifs. En effet, il peut être la conséquence de la sélection de bactéries naturellement résistantes présentes en faible concentration et de manière souvent transitoire au sein du microbiote intestinal (*Stenotrophomonas maltophilia*) ; il peut également résulter de la sélection de mutants résistants au sein d'espèces appartenant au microbiote intestinal (entérobactéries hyperproductrices de céphalosporinase chromosomique par dérégulation génique). Dans ces 2 cas, ce sont des bactéries généralement peu épidémiogènes et peu virulentes qui sont concernées. Mais lorsque l'on s'intéresse à l'acquisition de bactéries multirésistantes (BMR) ou hautement résistantes émergentes (BHRe) responsables d'épidémies telles que les entérocoques résistants aux glycopeptides, les entérobactéries productrices de BLSE ou de carbapénémase, ce sont d'autres mécanismes qui sont impliqués. Ces BMR/BHRe ne préexistant pas au sein du microbiote intestinal humain, leur présence chez l'homme résulte toujours d'une acquisition à partir d'un environnement contaminé. Lorsqu'il est intact, le microbiote intestinal (que l'on appelait autrefois "flore de barrière") nous protège contre la multitude des micro-organismes venus de l'extérieur, auxquels nous sommes exposés en permanence, y compris les BMR/BHRe. En revanche, lorsqu'il est altéré par une exposition aux antibiotiques, l'implantation de bactéries exogènes est facilitée, au même titre que l'acquisition et la persistance du portage des BMR/BHRe.

Cette propriété du microbiote intestinal, que l'on appelle aujourd'hui la "résistance à la colonisation", a été conceptualisée au début des années 1970 par Dirk van der Waaij et définie comme "un processus aboutissant à l'élimination des organismes introduits par voie orale" [4]. À cette époque, des études menées par son équipe avaient montré que l'exposition de souris à des antibiotiques s'accompagnait d'une réduction drastique de la fonction de résistance à la colonisation de leur microbiote intestinal, suivie d'une augmentation du niveau de colonisation par des bactéries exogènes auxquelles elles étaient exposées durant l'expérience. Les auteurs avaient alors attribué cette fonction à la fraction anaérobie stricte de microbiote, sans pouvoir identifier une ou plusieurs espèces plus particulièrement spécia-

lisées dans ce rôle. Depuis ce temps, de nouvelles approches ont été utilisées pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans ce phénomène qui pourraient permettre de lutter plus efficacement contre la pandémie actuelle de BMR. Récemment, des études ont mis en évidence la complexité des interactions entre les différentes espèces qui composent le microbiote intestinal. Ainsi, la compétition pour les sources de carbone et d'énergie, la production de sels biliaires et d'acides gras à chaînes courtes ainsi que de bactériocines et de peptides antimicrobiens apparaissent comme des éléments majeurs intervenant dans des phénomènes d'antagonisme et de compétition entre les bactéries commensales [5]. Ces interactions complexes permettent l'obtention d'un état d'homéostasie à l'origine de la résistance à la colonisation.

Pendant longtemps, les études menées dans le domaine des conséquences des antibiotiques sur le microbiote intestinal étaient limitées par la difficulté de cultiver la plupart des bactéries qui le composent, ce qui contraignait les chercheurs à ne décrire les modifications observées que de façon globale. Malgré ces limites, les travaux effectués en grande partie par l'équipe de Curtis J. Donskey avaient mis en évidence dès les années 1990 que l'influence des antibiotiques sur le microbiote intestinal et la résistance à la colonisation faisait intervenir un très grand nombre de facteurs. Parmi les facteurs en jeu, l'activité antianaérobie et la pharmacocinétique des molécules évaluées apparaissent comme majeures [6]. Ainsi, à activité antianaérobie équivalente, la molécule avec la plus forte excrétion biliaire (et donc la plus forte concentration fécale) avait un effet plus important sur le microbiote et la résistance à la colonisation. Parmi les nombreux autres facteurs, le délai entre le début de l'antibiothérapie et l'exposition à une BMR était également jugé crucial, puisque la baisse de la résistance à la colonisation était plus importante après 2 jours d'exposition aux antibiotiques qu'au moment du début du traitement, peut-être en raison du temps nécessaire à l'antibiotique pour produire ses effets sur le microbiote intestinal [7]. Certaines expériences ont également souligné l'importance du profil de sensibilité de la BMR vis-à-vis de l'antibiotique auquel elle est exposée (notamment de

Highlights

- » *Because of its function of colonization resistance, the intestinal microbiota protects against exogenous bacteria acquisition.*
- » *Through their impact on intestinal microbiota, antibiotics boost exogenous MDR bacteria acquisition like ESBL or carbapenemase – producing enterobacteria.*
- » *Because of the large number of involved factors and lack of available data, antibiotic ranking according to their ecological impact remains difficult.*
- » *Fecal transplantation may be an option for high-risk patients decolonization.*

Keywords

Intestinal microbiota
Colonization resistance
Multidrug-resistant bacteria
Chemotherapy
Fecal transplantation

Références bibliographiques

1. Kim S et al. The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunol Rev* 2017;279(1):90-105.
2. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J* 2017;474(11):1823-36.
3. Gargiullo L et al. Gut microbiota modulation for multidrug-resistant organism decolonization: present and future perspectives. *Front Microbiol* 2019;10:1704.
4. Van der Waaij D et al. Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice. *J Hyg (Lond)* 1971;69(3):405-11.
5. Sorbara MT, Pamer EG. Interbacterial mechanisms of colonization resistance and the strategies pathogens use to overcome them. *Mucosal Immunol* 2019;12(1):1-9.
6. Donskey CJ et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med* 2000;343(26):1925-32.
7. Stiefel U et al. Effect of carbapenem administration on establishment of intestinal colonization by vancomycin-resistant enterococci and *Klebsiella pneumoniae* in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(1):372-5.
8. Høyen CK et al. Effect of parenteral antibiotic administration on establishment of intestinal colonization in mice by *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(11):3610-2.
9. Leonard F et al. Use of beta-lactamase-producing anaerobes to prevent ceftriaxone from degrading intestinal resistance to colonization. *J Infect Dis* 1989;160(2):274-80.
10. Haak BW et al. Long-term impact of oral vancomycin, ciprofloxacin and metronidazole on the gut microbiota in healthy humans. *J Antimicrob Chemother* 2019;74(3):782-6.
11. Acar J. Broad- and narrow-spectrum antibiotics: an unhelpful categorization. *Clin Microbiol Infect* 1997;3(4):395-6.

sa concentration minimale inhibitrice) [8]. Il est intéressant de signaler que chez certains individus, on peut observer la production de bêta-lactamases par les bactéries anaérobies du microbiote intestinal. Ce phénomène peut aboutir à l'hydrolyse des antibiotiques présents dans le tube digestif et, ainsi, à la protection du microbiote intestinal contre l'effet des antibiotiques [9]. Enfin, le risque d'acquisition de BMR associé à la diminution de la résistance à la colonisation est étroitement modulé par l'épidémiologie locale, et plus précisément par la pression de colonisation, c'est-à-dire la prévalence de BMR dans l'entourage du patient étudié, que ce soit à l'hôpital ou dans un contexte communautaire.

En raison des difficultés liées à la culture des bactéries intestinales mentionnées plus haut, l'évaluation de l'impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal fait désormais de plus en plus souvent appel aux méthodes de séquençage à haut débit. L'une des principales difficultés auxquelles on est confronté lorsqu'on analyse les résultats obtenus par ces méthodes est d'ordre technique. En effet, bien qu'elles tendent actuellement à s'uniformiser, les études publiées diffèrent selon les modalités de recueil, de conservation et d'extraction des échantillons mais également selon les techniques de séquençage et d'analyse utilisées. Ces différences induisent de nombreux biais et empêchent la comparaison des résultats d'une étude aux autres. Une autre difficulté est liée au très grand nombre d'antibiotiques disponibles et à la diversité des effets observés pour un antibiotique donné selon la posologie, la voie d'administration, la durée et les éventuelles associations testées. Malgré tous ces obstacles, des études utilisant le séquençage à haut débit ont montré que l'exposition aux antibiotiques induisait une diminution de la diversité du microbiote intestinal. À l'arrêt des antibiotiques, plusieurs mois étaient nécessaires à la restauration partielle de l'équilibre initial [10]. On peut également constater que les *Bacteroidetes* sont plus touchés que les *Firmicutes* et que la diminution des anaérobies strictes se fait aux dépens des bactéries aérotolérantes comme les entérocoques. Cependant, l'identification précise d'espèces bactériennes spécialisées dans la résistance à la colonisation fait encore l'objet de recherches. Enfin, il a également été montré que l'exposition aux antibiotiques s'accompagnait d'une augmentation du niveau de détection des gènes de résistance aux antibiotiques présents dans les selles. Mais l'interprétation de ce résultat, qui concerne des gènes codant pour des mécanismes de résistance d'importance secondaire en médecine, doit rester prudente.

Impact des antibiotiques en fonction de leur spectre antimicrobien

La prise en compte de l'importance des effets des antibiotiques sur la résistance à la colonisation et à la circulation des BMR est à l'origine de la "désescalade antibiotique". Ce concept est basé sur l'idée qu'à efficacité équivalente, l'antibiotique qui a l'effet le plus faible sur le microbiote intestinal doit être préféré. Ainsi, le prescripteur est incité à privilégier les molécules dites "à spectre étroit" et à éviter celles dites "à large spectre". Mais cette catégorisation des molécules selon l'étendue de leur spectre clinique est non seulement très difficile à établir, mais aussi d'une pertinence qui demeure très controversée [11]. En effet, affirmer que le spectre clinique des molécules reflète correctement leur influence sur le microbiote intestinal est également contestable en raison du faible nombre de données disponibles sur cette question. Ainsi, une revue exhaustive de l'ensemble des données concernant l'impact des β -lactamines utilisables dans le traitement des infections à entérobactéries productrices de BLSE ne permet pas d'établir que les alternatives aux carbapénèmes présentent un avantage écologique par rapport aux carbapénèmes [12]. De façon plus pragmatique, il a récemment été montré, chez des enfants au Niger, qu'une exposition courte à l'amoxicilline comparée à un placebo était associée à une augmentation significative du taux de portage d'entérobactéries productrices de BLSE [13]. Ces résultats suggèrent que cette β -lactamine, réputée à spectre étroit, est capable d'induire des modifications du microbiote intestinal susceptibles de diminuer la résistance à la colonisation et de favoriser l'acquisition et la circulation de BMR. De même, alors qu'il était admis que les conséquences écologiques du céfotaxime étaient plus faibles que celles de la ceftriaxone, les effets de ces 2 molécules chez le sujet sain sont en réalité en tous points comparables [14].

Pour finir, bien que de nombreuses études aient établi la non-infériorité thérapeutique de différentes stratégies de désescalade, aucune jusqu'à présent n'a réellement comparé les effets de ces stratégies sur le microbiote ou l'acquisition de BMR, peut-être en raison des difficultés méthodologiques qu'une telle étude comporterait (suivi de l'acquisition de BMR, grand nombre d'individus à inclure, etc.). De plus, les résultats de telles études seraient très difficiles à extrapoler en raison de l'implication de nombreux

facteurs liés à l'environnement dans lequel elles seraient effectuées. De façon plus pragmatique, il a donc été proposé de construire des index composites qui permettraient, pour une molécule donnée, d'évaluer son impact selon plusieurs paramètres mesurables et pertinents, qui restent à définir [15].

Transplantation de matières fécales et décolonisation

L'efficacité de la transplantation de matières fécales dans le traitement des infections récidivantes à *Clostridium difficile* a récemment fait évoquer l'utilité que pourrait avoir cette technique chez les patients porteurs de BMR grâce à la restauration de la diversité microbienne qu'elle permet. Pour le moment, les preuves de l'efficacité de cette approche ne reposent que sur des petites séries et des descriptions de cas [16], et d'autres études doivent être réalisées pour valider son efficacité ainsi que pour déterminer quels patients pourraient en bénéficier.

Impact écologique de la chimiothérapie anticancéreuse

Bien que les recherches sur le microbiote intestinal des patients atteints de cancer soient un domaine extrêmement dynamique, elles sont essentiellement orientées sur la façon dont celui-ci influence les réponses immunitaires du malade, et donc l'efficacité de la chimiothérapie et l'évolution de la maladie. Pourtant, il est clair que l'activité cytotoxique de la plupart des molécules anticancéreuses pourrait avoir une activité antibactérienne. C'est le cas par exemple du cisplatine, dont l'activité sur

Escherichia coli était connue dans les années 1960, avant même son utilisation dans le traitement du cancer [17]. C'est également le cas d'un grand nombre de molécules anticancéreuses qui montrent une très forte activité antimicrobienne sur des espèces habituellement présentes au sein du microbiote intestinal, comme les espèces du genre *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium* [18]. En raison de l'activation d'une réponse SOS qu'elles induisent, certaines molécules anticancéreuses pourraient augmenter l'incidence de mutations chez les bactéries et augmenter ainsi l'apparition de résistances [19]. Soulignons toutefois que les études dans ce domaine sont rares, et que l'interprétation des résultats est souvent rendue difficile par l'administration concomitante d'antibiotiques chez les patients étudiés.

Conclusion

L'exposition aux antibiotiques joue un rôle majeur dans la dissémination des BMR. En effet, l'altération du microbiote intestinal qui en résulte est responsable d'une diminution de sa fonction de résistance à la colonisation, ce qui a pour conséquence de favoriser l'acquisition et le portage de BMR. Mais les variables qui entrent en compte dans ce phénomène sont complexes et nombreuses. Outre le spectre anti-anaérobie et la pharmacocinétique de la molécule, un très grand nombre d'autres facteurs liés aux modalités d'administration (voie d'administration, posologie, durée, etc.), à l'hôte (niveau d'autonomie, activité anti-anaérobie du microbiote, etc.) et à l'environnement (pression de colonisation, profil de résistance de la souche susceptible d'être acquise, conditions d'hygiène, etc.) interviennent. La question de savoir si certaines espèces jouent un rôle prépondérant dans le maintien de la résistance à la colonisation reste en cours d'investigation. ■

12. Woerther PL et al. Carbapenems and alternative beta-lactams for the treatment of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: What impact on intestinal colonisation resistance? *Int J Antimicrob Agents* 2018;52(6):762-70.

13. Maataoui N et al. Increased risk of acquisition and transmission of extended spectrum beta-lactamases-producing *Enterobacteriaceae* in malnourished children exposed to amoxicillin. *J Antimicrob Chemother* 2019. Sous presse.

14. Burdet C et al. Ceftriaxone and cefotaxime have similar effects on the intestinal microbiota in human volunteers treated by standard-dose regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63(6).

15. Ruppe E et al. Impact of antibiotics on the intestinal microbiota needs to be re-defined to optimize antibiotic usage. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(1):3-5.

16. Woodworth MH et al. The role of fecal microbiota transplantation in reducing intestinal colonization with antibiotic-resistant organisms: the current landscape and future directions. *Open Forum Infect Dis* 2019;6(7).

17. Rosenberg B et al. Inhibition of cell division in *Escherichia Coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature* 1965;205:698-9.

18. Florez AB et al. Susceptibility of lactic acid bacteria, bifidobacteria and other bacteria of intestinal origin to chemotherapeutic agents. *Int J Antimicrob Agents* 2016;48(5):547-50.

19. Meunier A et al. Enhanced emergence of antibiotic-resistant pathogenic bacteria after in vitro induction with cancer chemotherapy drugs. *J Antimicrob Chemother* 2019;74(6):1572-7.

P.L. Woerther déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.