

# Impact des fluoroquinolones sur les microbiotes humains

**Victoire de Lastours**

**Journées Claude Bernard, le 19 Novembre 2015**

UMR-1137, IAME Equipe « Ecology, Evolution and therapeutic of  
Virulence and Resistance in Bacteria » (EvREST)

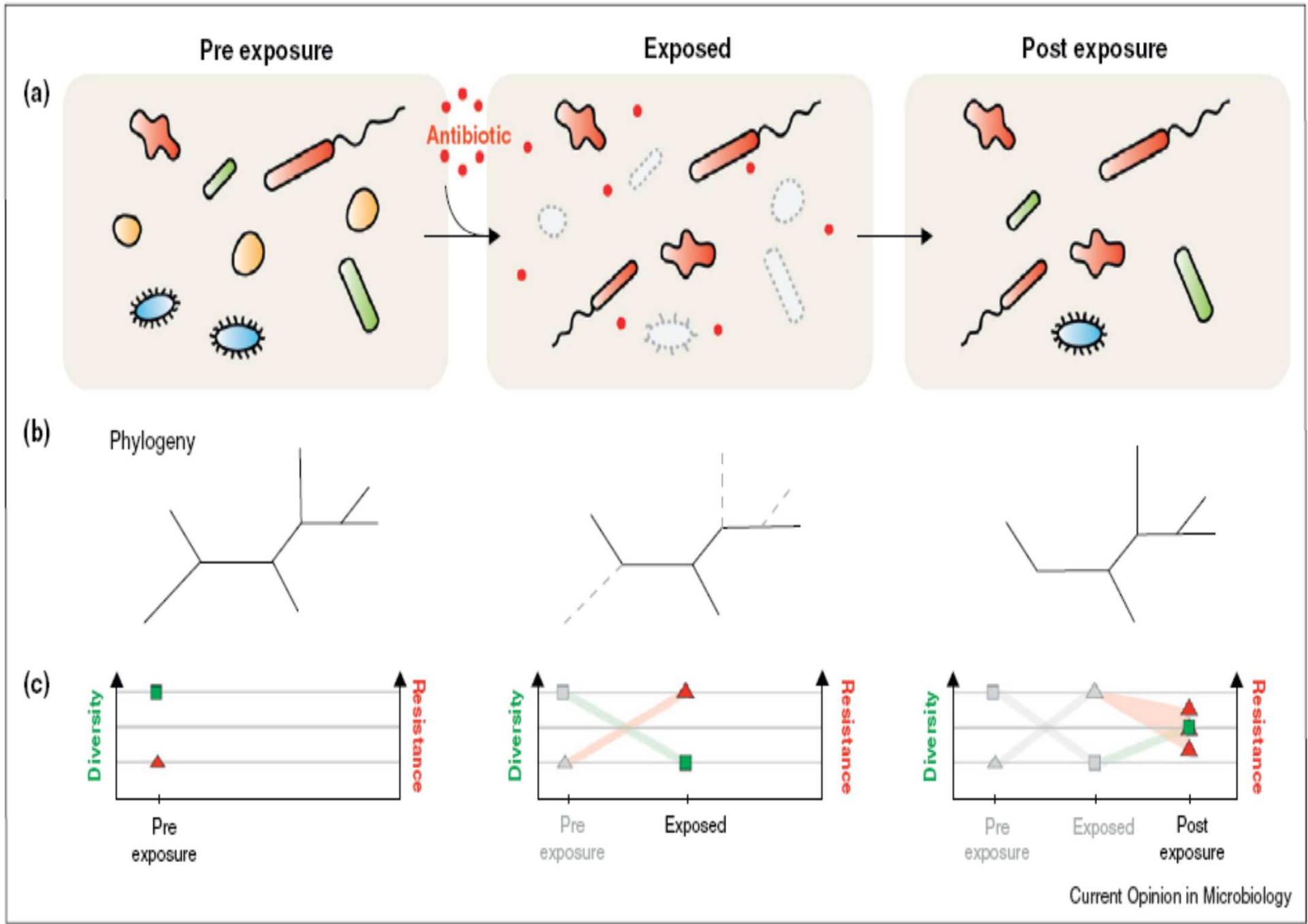
Service de Médecine Interne, Hôpital Beaujon

# Microbiotes = réservoirs de résistance

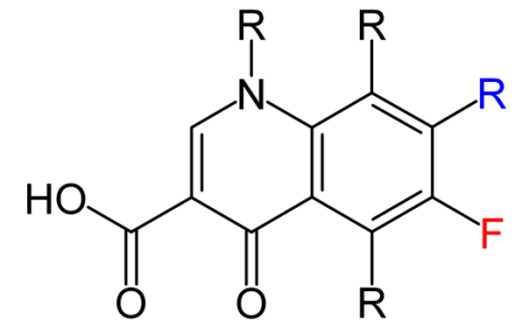
- Les microbiotes sont un énorme réservoir
  - # 1000 espèces bactériennes
  - # 10 fois plus de cellules bactériennes ( $\#10^{15}$ ) que de cellules humaines
  - # 100 fois plus de gènes bactériens que de gènes humains
- Propices à l'émergence de la résistance
  - Multiples mécanismes de résistance
  - Multiples échanges génétiques entre bactéries et entre espèces
  - Concerne tous les sujets recevant un antibiotique

Dissémination de bactéries  
résistantes dans l'environnement

Infections par bactéries  
résistantes



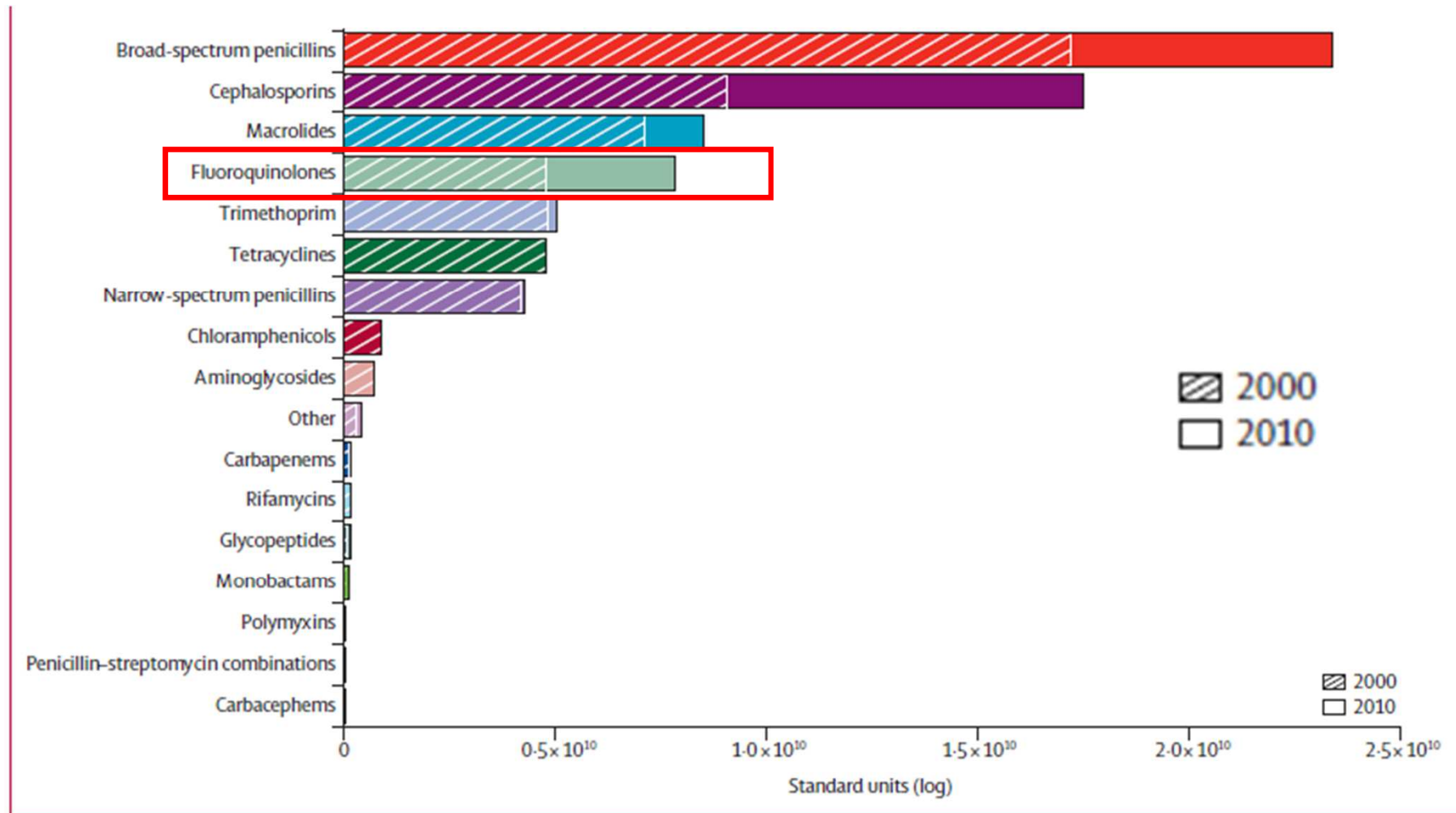
# Fluoroquinolones = modèle d'étude



1. Enjeu de santé publique
2. Acquisition de la résistance par paliers
3. Spectre large en particulier sur les bactéries d'importance clinique
4. Excellente diffusion dans les tissus et les microbiotes

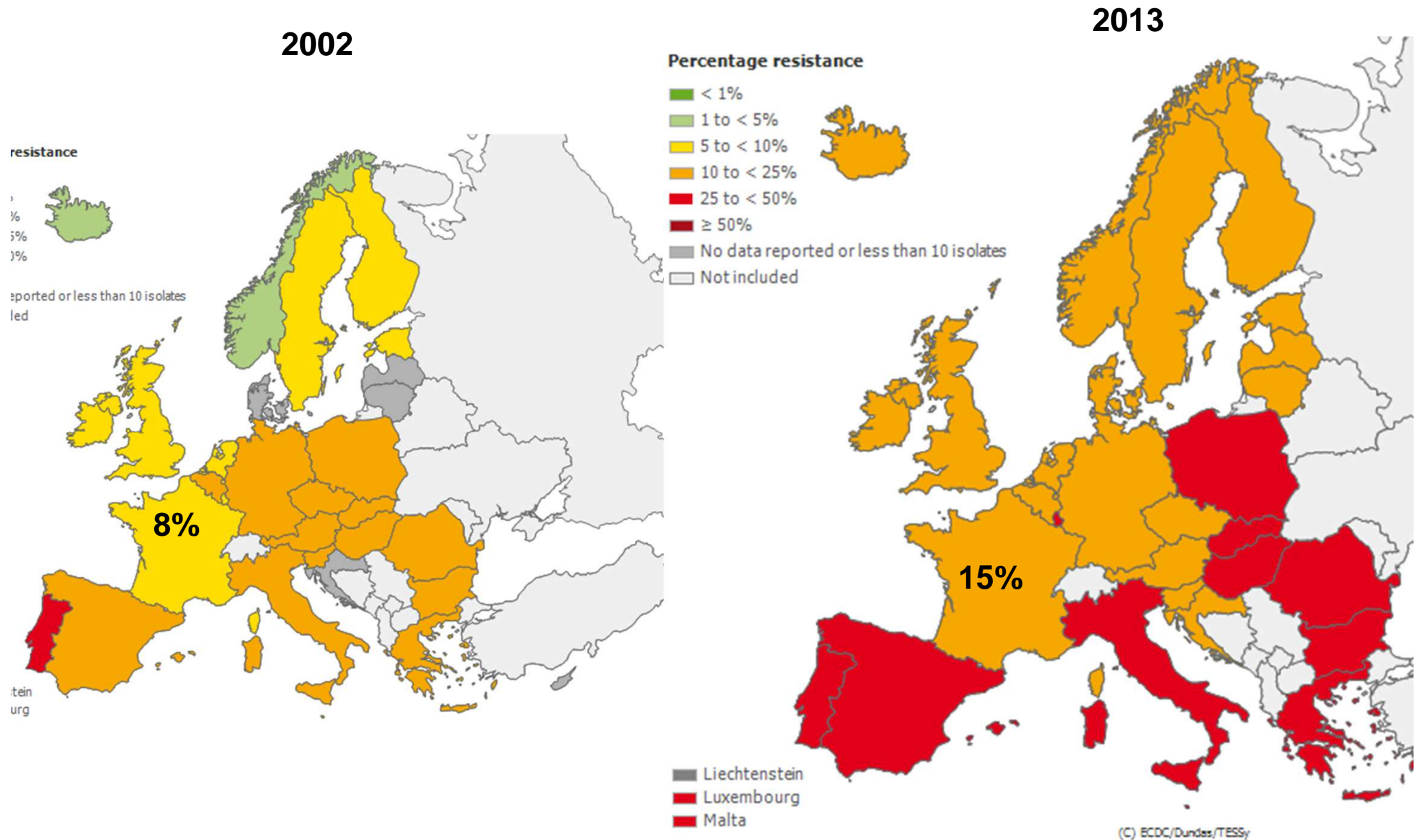


**Figure 1: Global antibiotic consumption by class in 2000 and 2010**

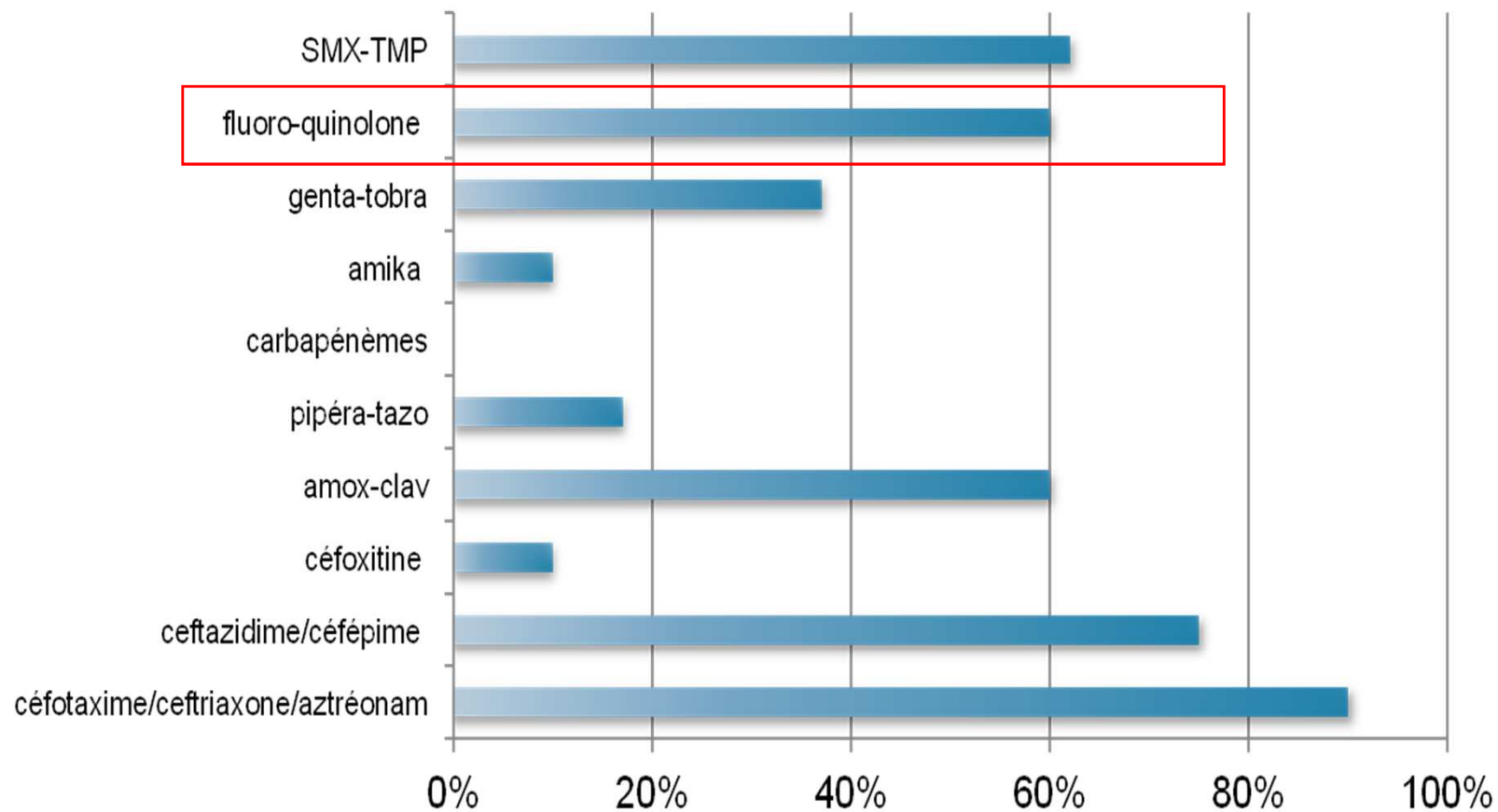


**Figure 1: Global antibiotic consumption by class in 2000 and 2010**

# Résistance aux FQ, bactériémies à *Escherichia coli*



# Multirésistance



Résistance des *E. coli* producteurs de BLSE dans la communauté en France en 2014 (ONERBA)

21/11/2015



# Résistance par paliers, *E. coli*

Souches <i>E. coli</i>	CMI Acide Nal (mg/L)	CMI Cipro (mg/L)
Sauvage	4	0,008
Mutation <i>gyrA</i>	256	0,25
Mutation <i>gyrA + parC</i>	>512	8
<i>marR</i>	16	0,015
<i>qnrA</i>	32	0,25
<i>gyrA+qnrA</i>	>256	1
<i>gyrA+parC+qnrA</i>	>512	16

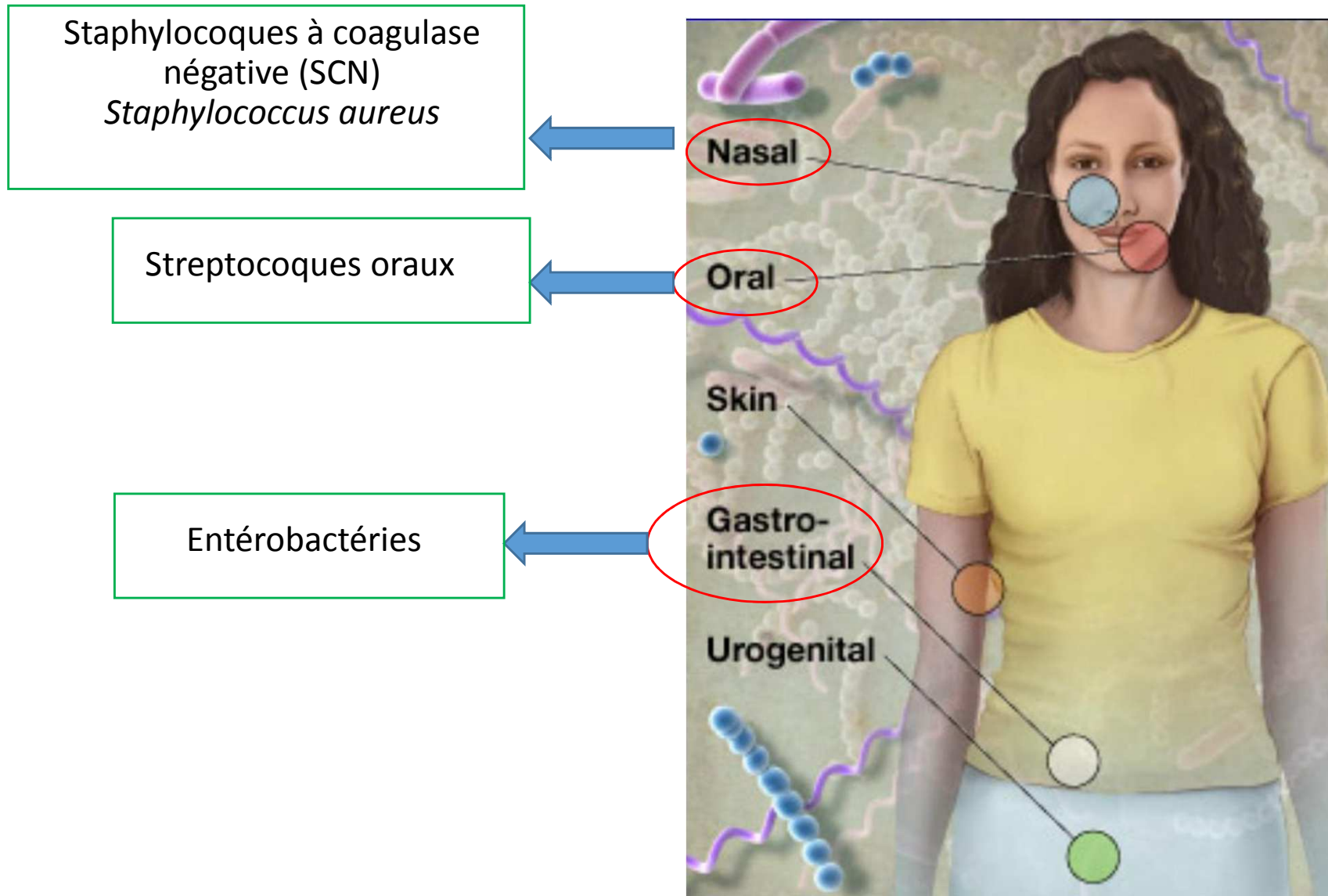
Concentration critique cipro = 0,5 mg/l (EUCAST 2013)

**Résistance croisée à toutes les FQ**



# Concerne tous les microbiotes

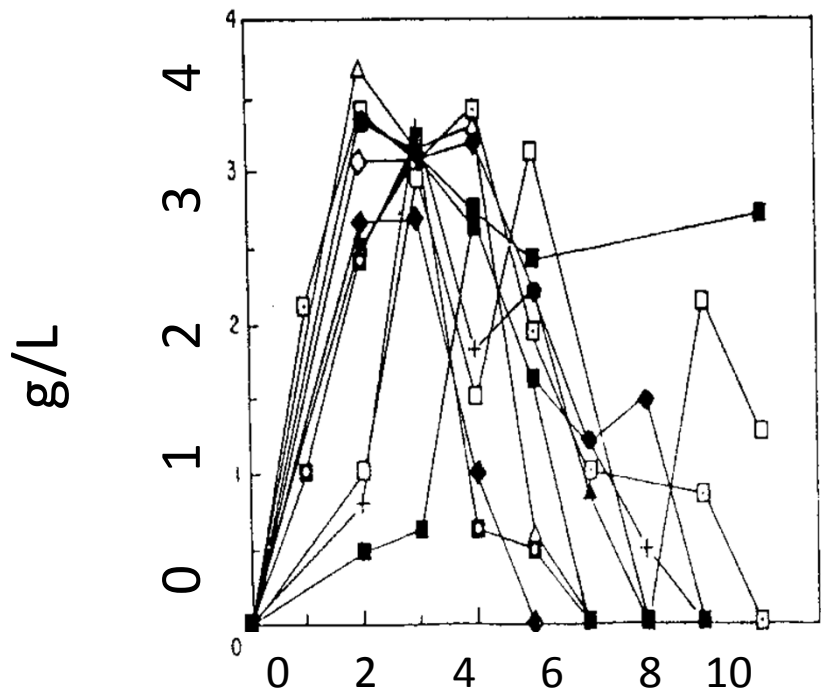
## Large spectre d'espèces bactériennes impactées



# Concentrations de ciprofloxacine dans les microbiotes

## Selles

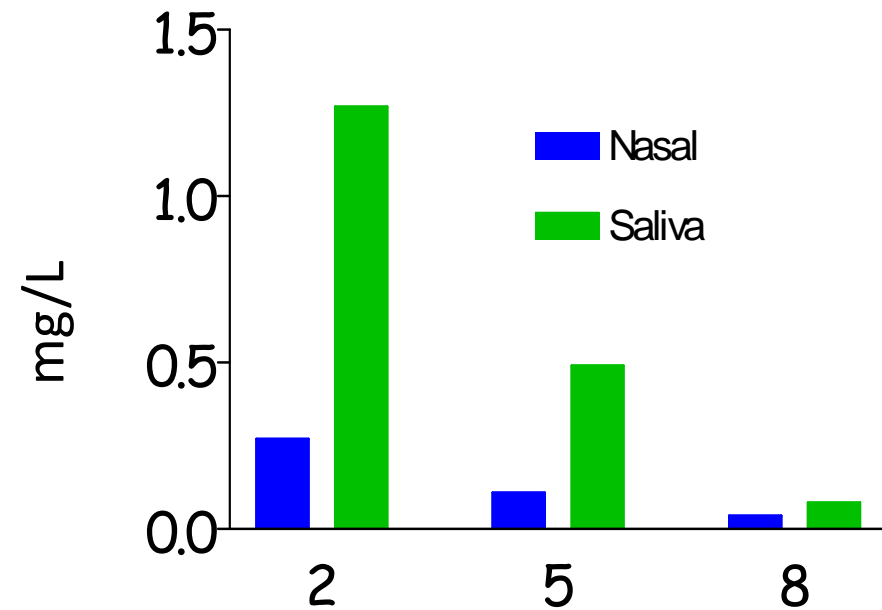
dose : 750 mg dose unique



Jours après une dose unique

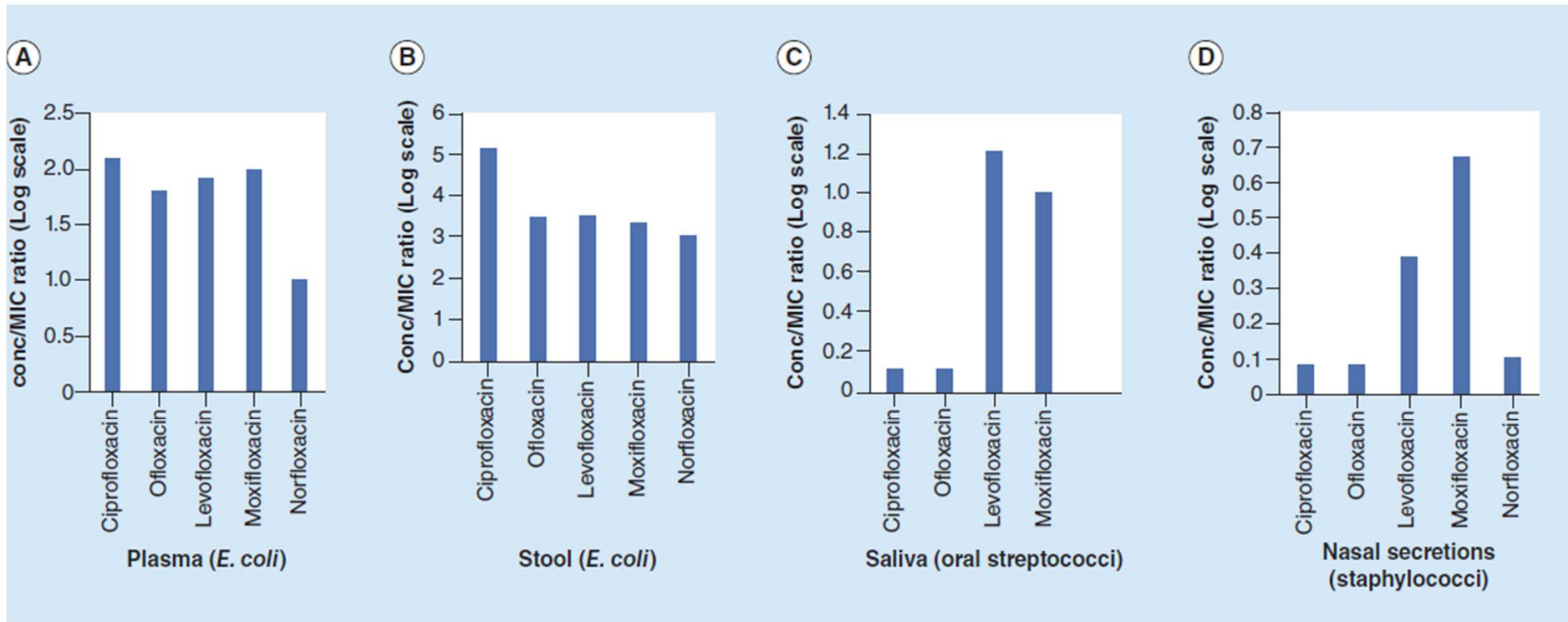
## Sécrétions nasales et salive

dose : 750 mg x 2/j pendant 3j



Heures après la dernière dose

# Concentration élevée, mais variable de FQ dans les microbiotes



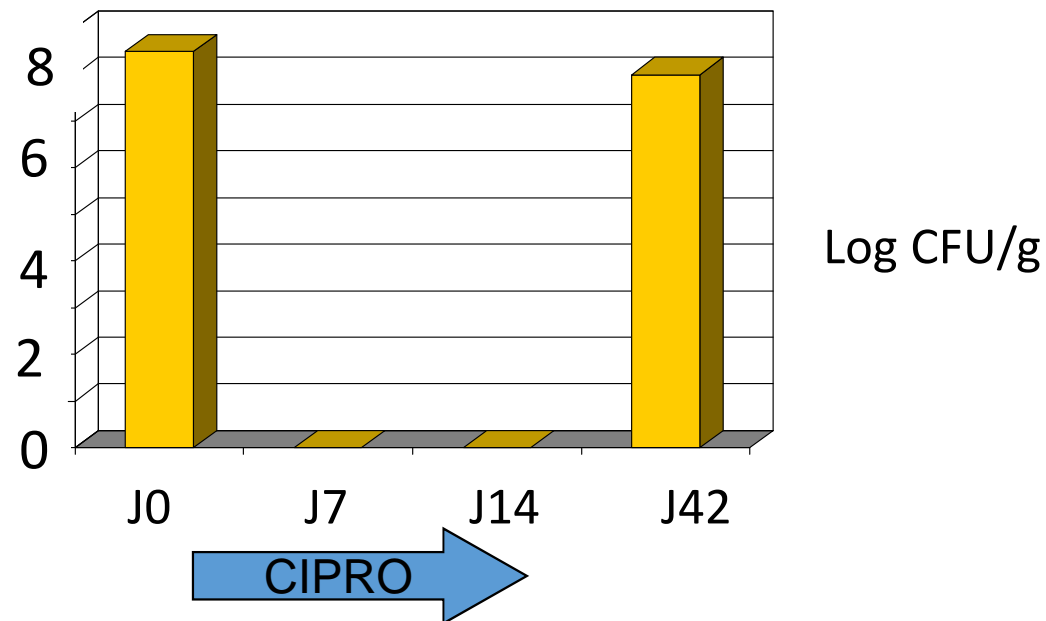
Concentrations de fluoroquinolones dans les microbiotes /CMI des espèces cibles

Impact spécifique dans chaque  
microbiote

# Effets de la ciprofloxacine sur le microbiote intestinal

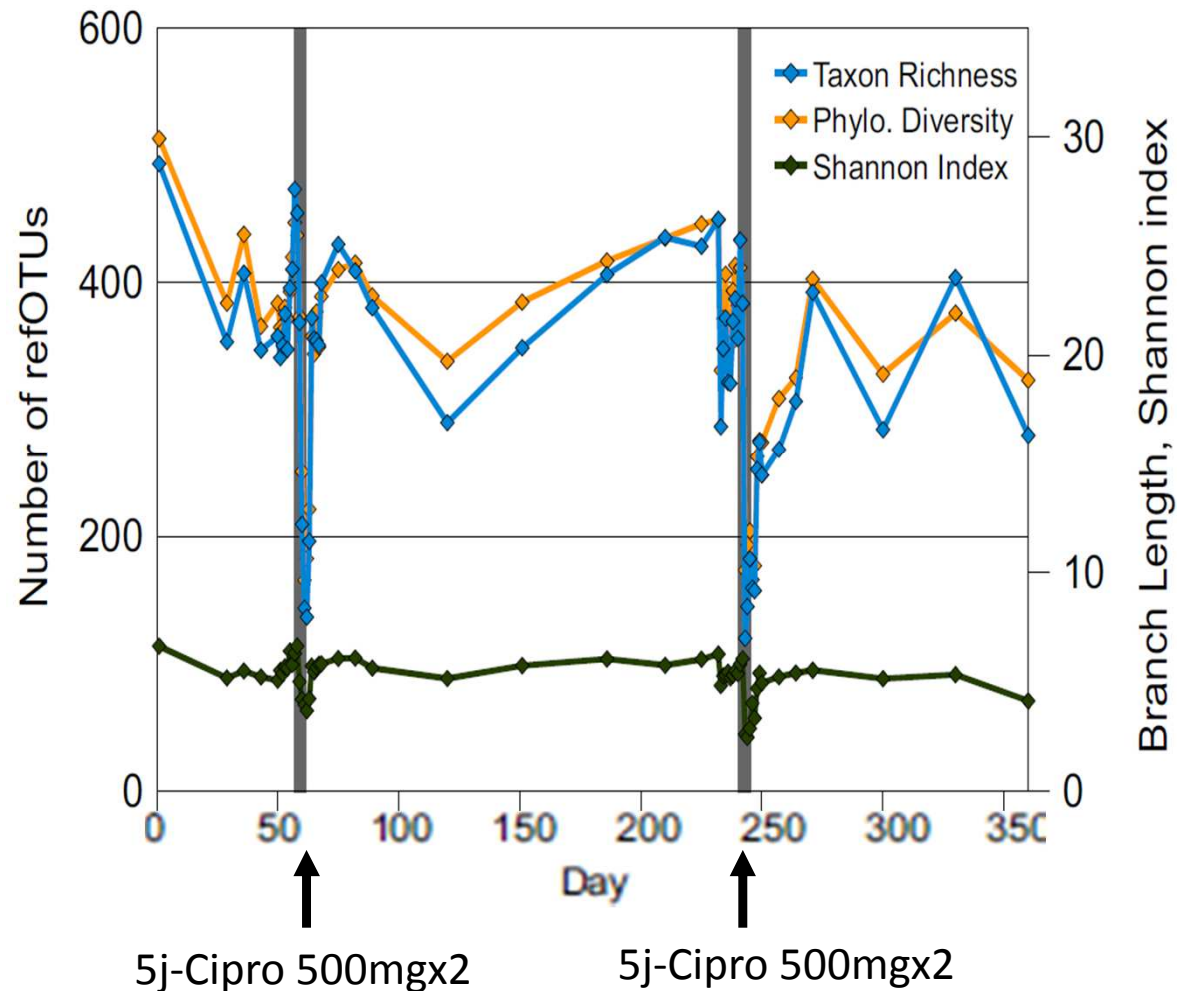
48 volontaires sains traités par ciprofloxacine pendant 14 jours

Comptes d' *E. coli* sous Cipro (J0-> J14) et après exposition (J42)



Disparition quasi complète des entérobactéries chez sujets sains pendant le traitement

# Effets de la ciprofloxacine sur le microbiote intestinal

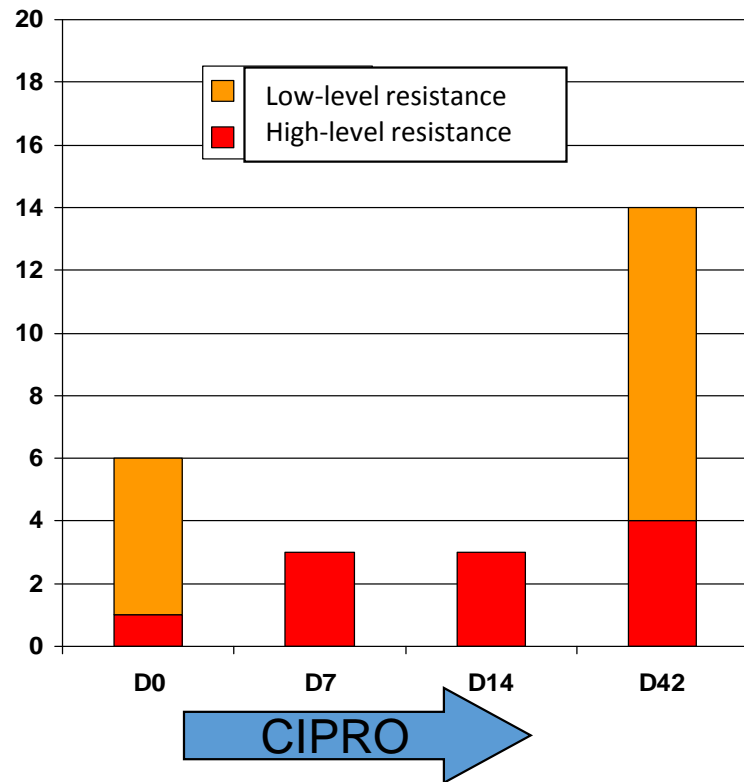


Effet profond sur le microbiote  
rapide  
pas de récupération ad-integrum

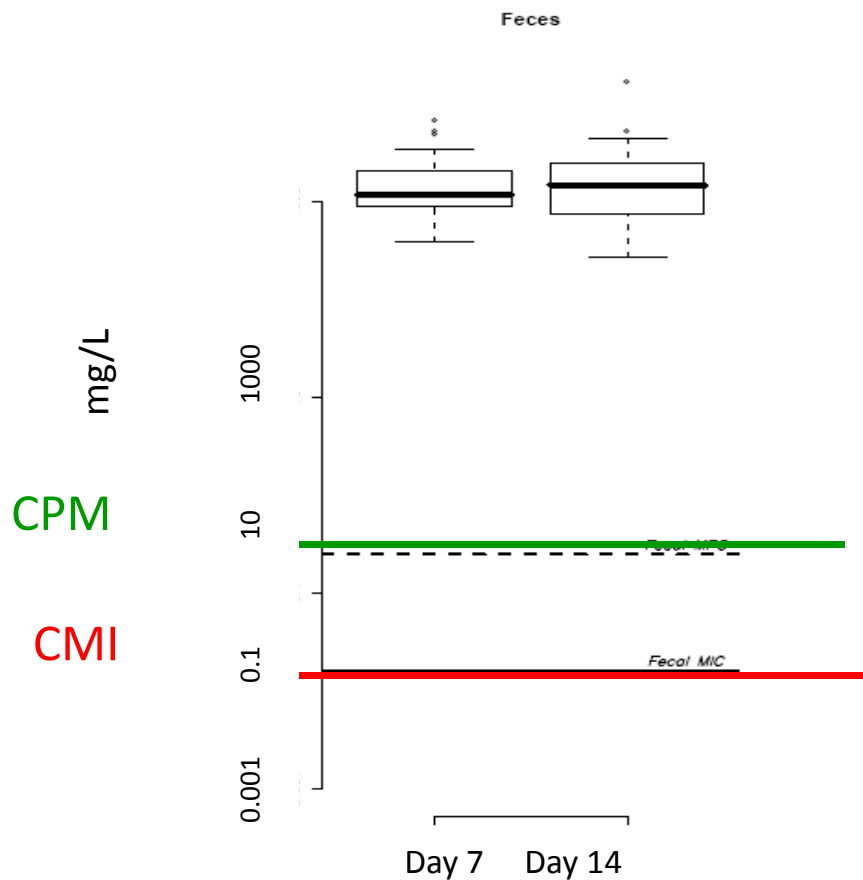
# L'émergence de résistance lors d'un traitement par ciprofloxacine est fréquent

48 volontaires sains; 6 régimes de ciprofloxacine per os x 14j

N° subjects with FQ-R *E. coli* in feces



Concentration en cipro dans les selles



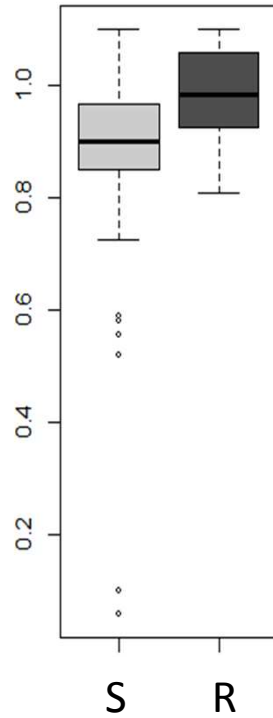
Emergence de résistance chez 30% des volontaires

Maximal 1 mois après la fin du traitement



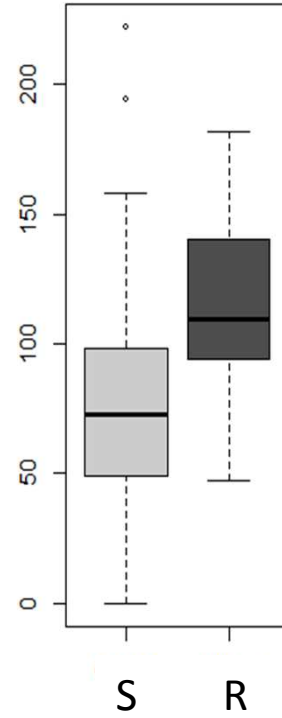
# Les souches FQ-R persistantes ont un fitness élevé *in vitro* et *in vivo*

Maximum growth rates in gluconate



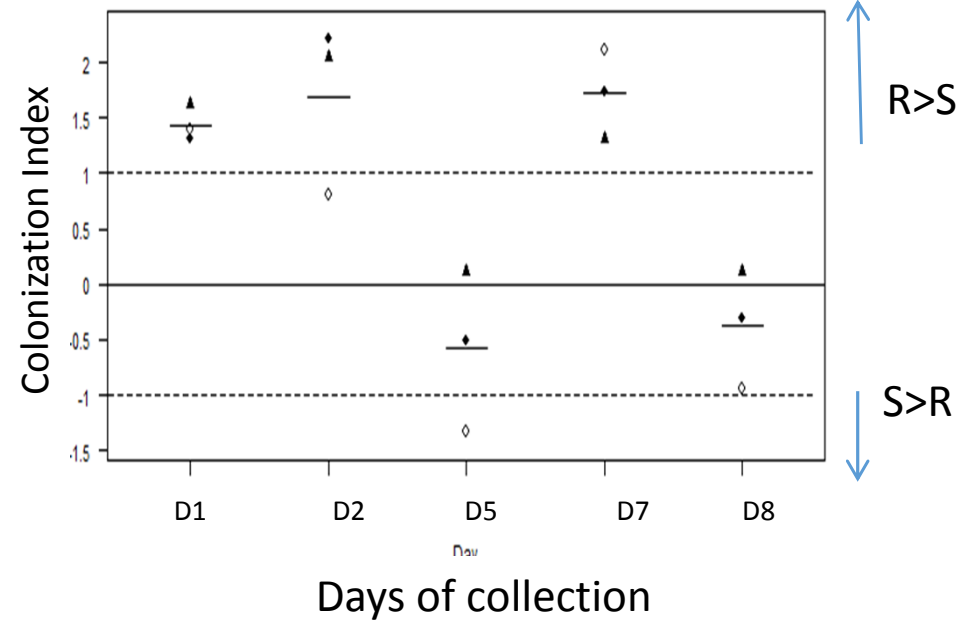
p=0.01

RpoS activity



p=0.01

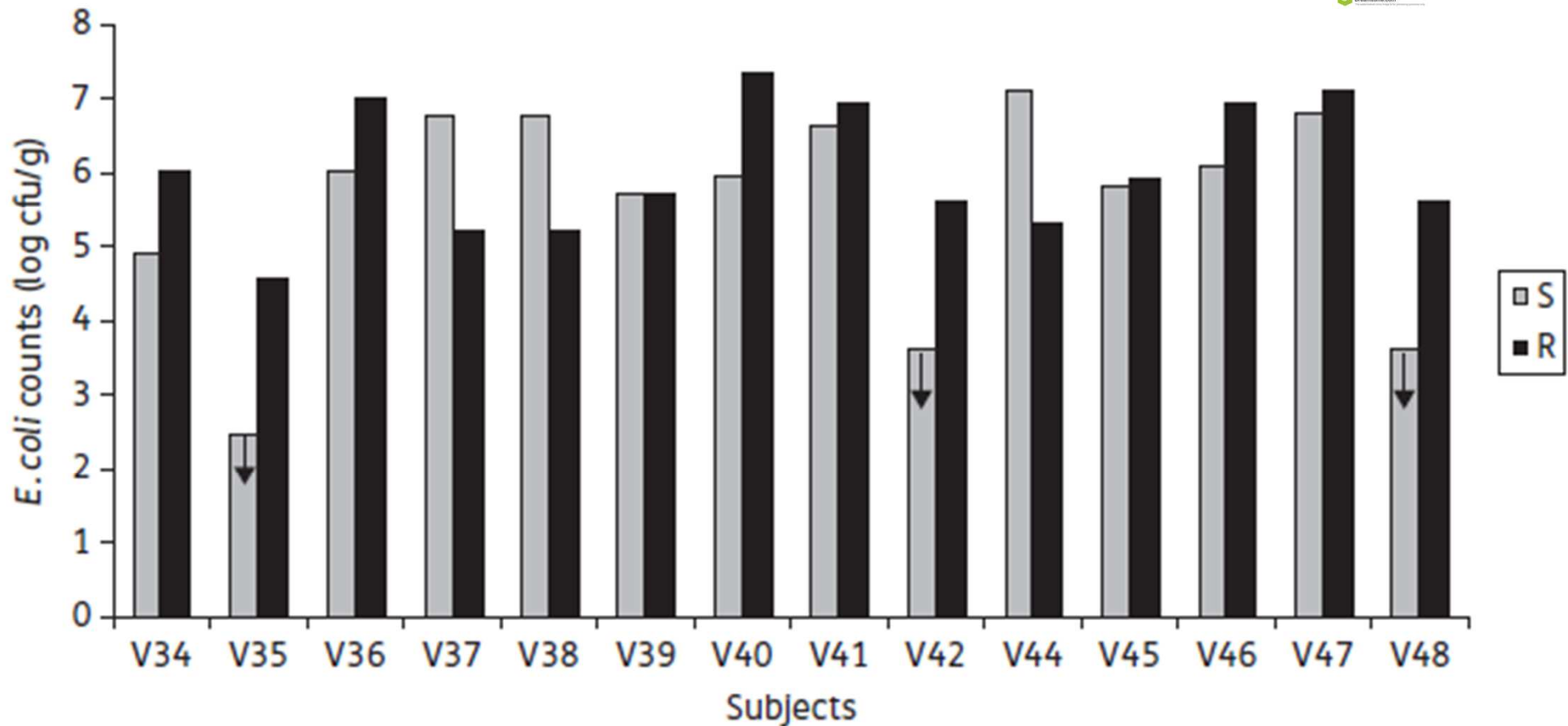
Compétition dans modèle murin colonisation intestinale



# Fitness important chez l'homme: 3 sujets colonisés uniquement avec souches FQ-R



p=0,69



Comptes d'*E. coli* par gramme de selles à J42 selon que les souches soient FQ-S ou FQ-R

# Microbiote nasal /cutané



**Table 4. Impact of fluoroquinolones on the skin and nasal microbiota.**

Agent	Subjects		Dose (mg)	Duration of treatment, days [SD] (range)	Emergence of resistance in staphylococci (S or N) S: skin N: nares
	Type	n			
Ciprofloxacin	HV*	7	750 p.o.	1	100%
	HV	7	750 b.i.d. p.o.	7	100% (S and N)
	HV	5	750 b.i.d. p.o.	2	NA
	Hematology ward	28	750 b.i.d. p.o.	4-50	100% (S)
Ofloxacin	Hospitalized patients	18	400 q.d. p.o.	3	78% (S)
	Hospitalized patients	11	400 b.i.d. p.o.	1	47% (S)

\* Healthy volunteers

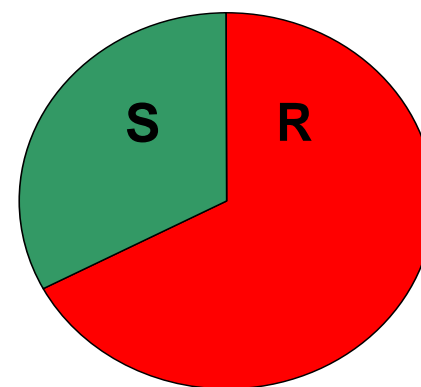
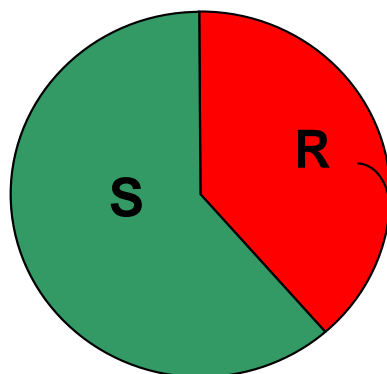
# Emergence de résistance à la ciprofloxacine, staphylocoques nasaux après exposition à une FQ

Proportion de patients colonisés avec SCN cipro-R

Ville, n=62

Hôpital, n=49

Avant traitement par FQ



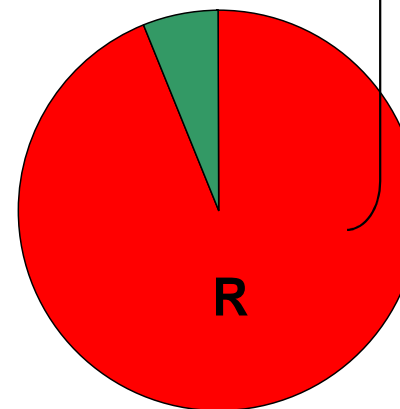
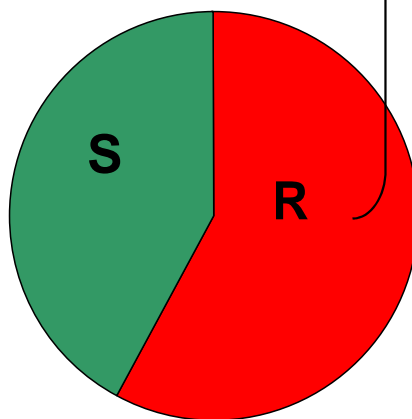
n=24/62 (39%) SCN cipro-R

33/40 (83%) souches méti-R

3/49 (6%) SCN cipro-R

42/48 (87%) souches méti-R

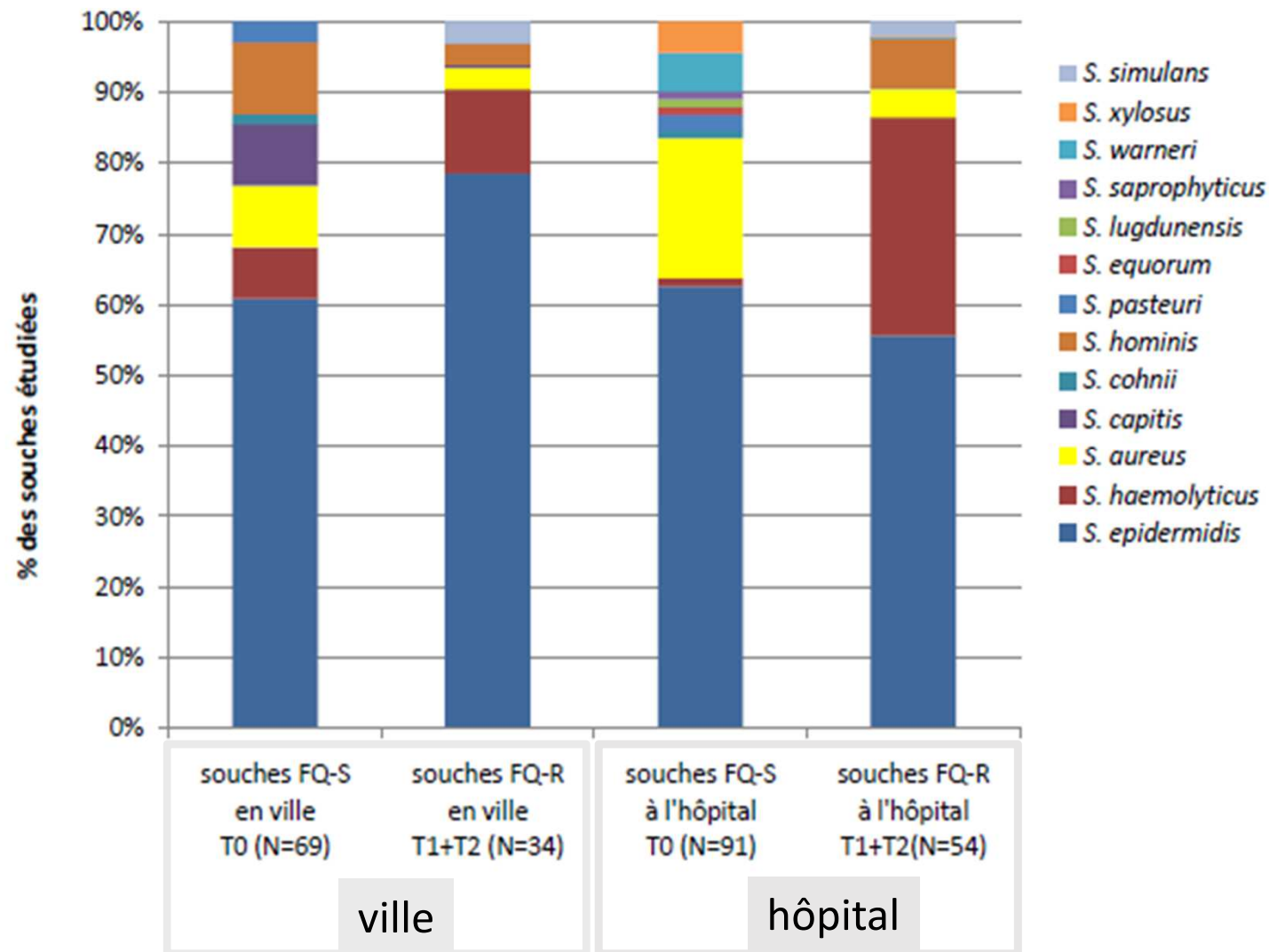
Après traitement par FQ (fin de traitement et 1 mois après)



n=16/38 FQ-R

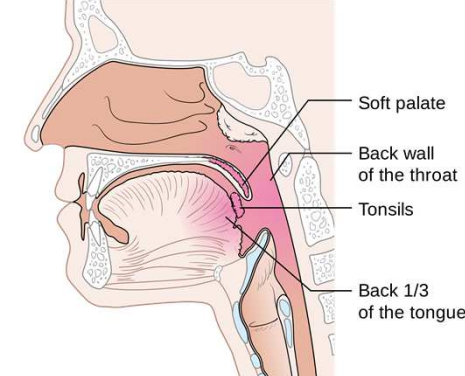
n=15/16 FQ-R

# Perte de diversité des espèces de staphylocoques



Absence de sélection de souches résistantes  
parmi les souches initialement présentes

# Microbiote oropharyngé



**Table 3. Impact of fluoroquinolones on the oropharyngeal microbiota.**

Agent	Subjects		Impact on				Emergence of resistance
	Type	n	Oral strep.	<i>Neisseria</i> spp.	Strict anaerobic flora	Other Gram+	Oral streptococci
Ciprofloxacin	HV	48	=	NA	NA	NA	33%
	HV	5	NA	NA	NA	NA	NA
Moxifloxacin	HV	12	--	--	+		
	HV	12					
Ofloxacin	Gastric surgery	24	NA	NA	NA	NA	NA
	HV	10	=	--	-	NA	0
Levofloxacin	HV	10	=	--	-	NA	0
Any FQ	Hospitalized patients	451	NA	NA	NA	NA	18%

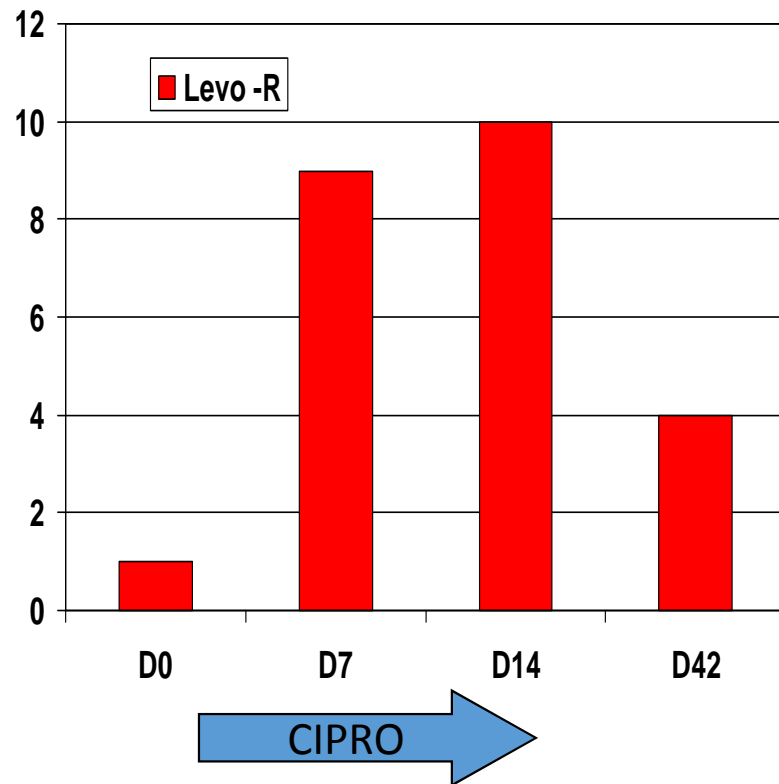
--: Strong suppression (>4 log<sub>10</sub> CFU/g feces); =: No sig Log<sub>10</sub> CFU/g); +: Strong increase (>4 Log<sub>10</sub> CFU/g feces); b.i.d.: twice a day; HV: Healthy volunteer  
N: Nares; NA: No data available; q.d.: once a day; S: skin;

- Impact moins important que prévu (au vu des concentrations);
- pH et propriétés de la salive pourraient limiter l'activité locale des FQ

# L'émergence de résistance lors d'un traitement par ciprofloxacine est fréquent

48 volontaires sains; 6 régimes de ciprofloxacine per os x 14j

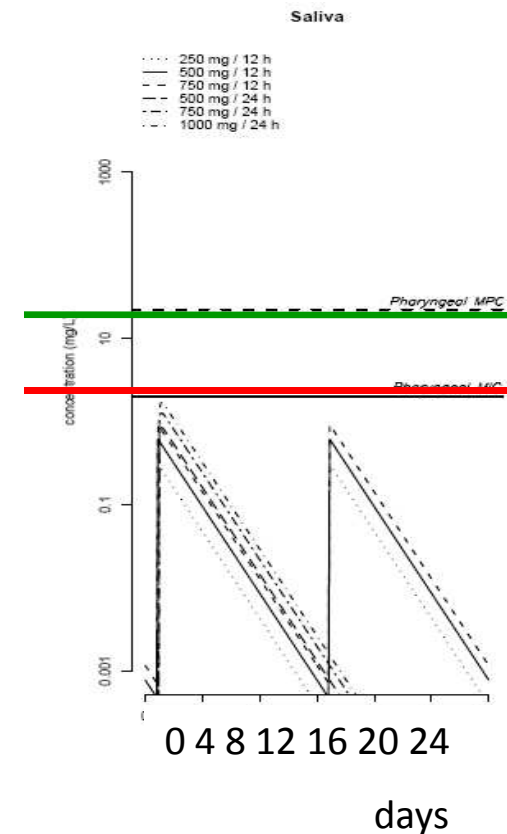
Nb sujets avec souches levo-R dans l'oropharynx



MPC

MIC

mg/L



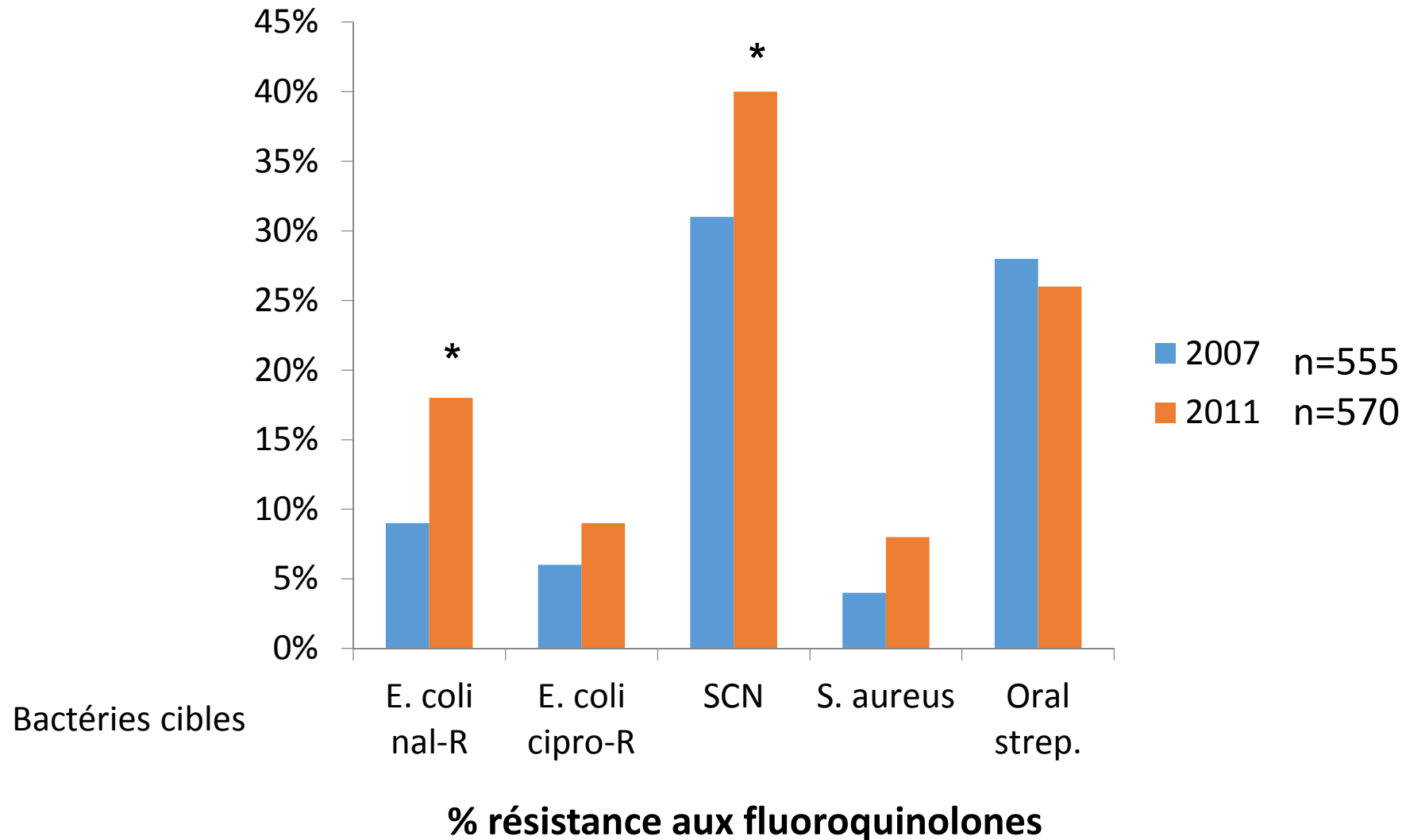
- Cinétique d'émergence de résistance différente dans les selles et la gorge
- Résistance croisée entre les fluoroquinolones



Quelle est la situation chez les patients ?

# Prévalence élevée de portage de souches FQ-R à l'hôpital

555 et 570 patients prélevés à l'admission en 2007 et 2011  
(Hôpitaux Saint-Louis et Beaujon)



# Le portage de souches résistantes aux FQ dans les microbiotes est élevé

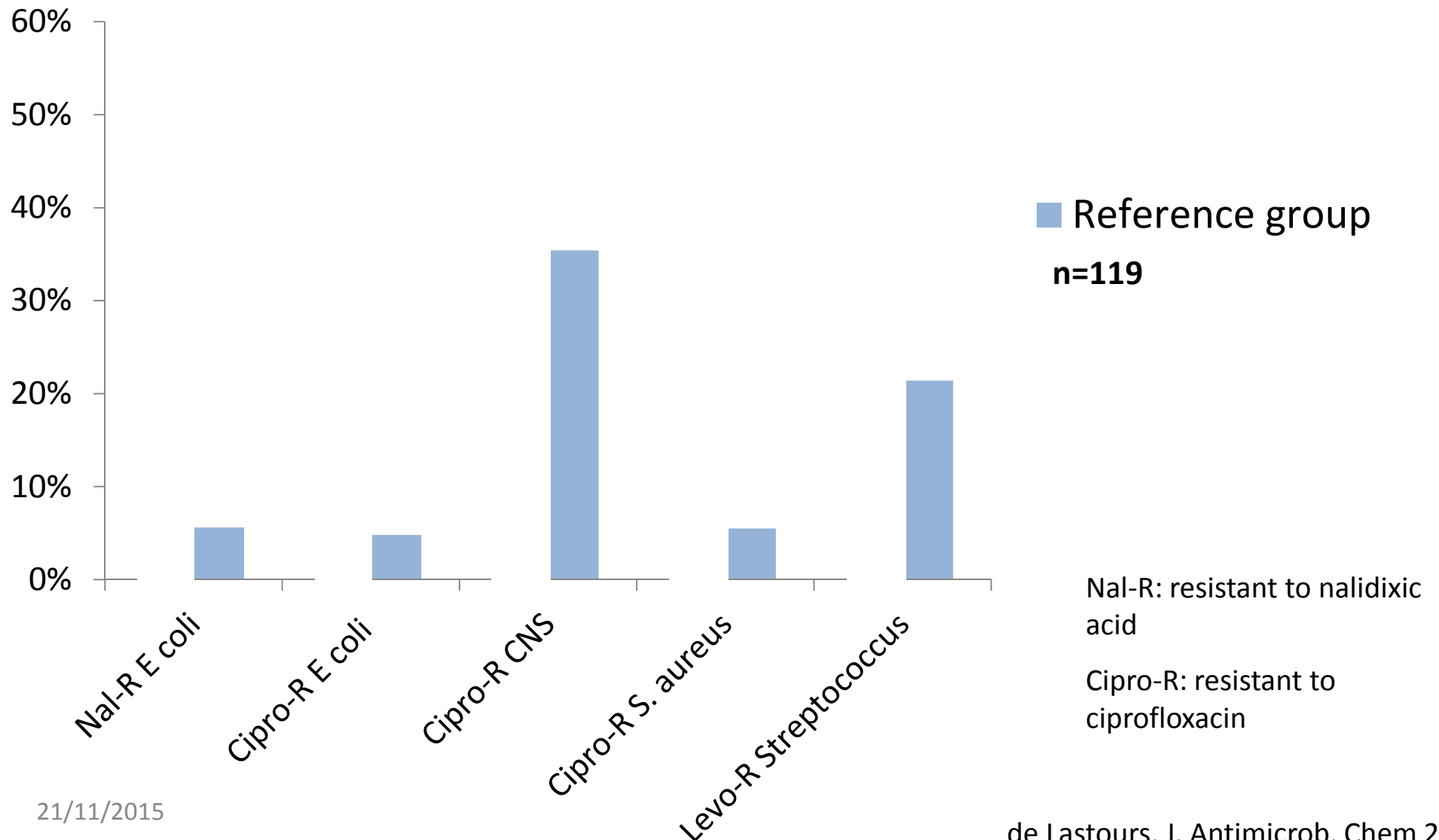
555 patients prélevés à l'admission dans des services de médecine

Bactérie cible	Facteurs de risque de R.
SCon	<ul style="list-style-type: none"><li>• âge</li></ul>
Probabilité de porter des souches résistantes dans les 3 microbiotes à la fois: 0,9%	
Chaque microbiote se comporte de façon indépendante	
<i>S.aureus</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• âge</li><li>• ATCD de traitement par FQ</li></ul>
Streptocoques oraux	Aucun facteur de risque identifié
<i>E. coli</i>	portage de bactéries multi-résistantes

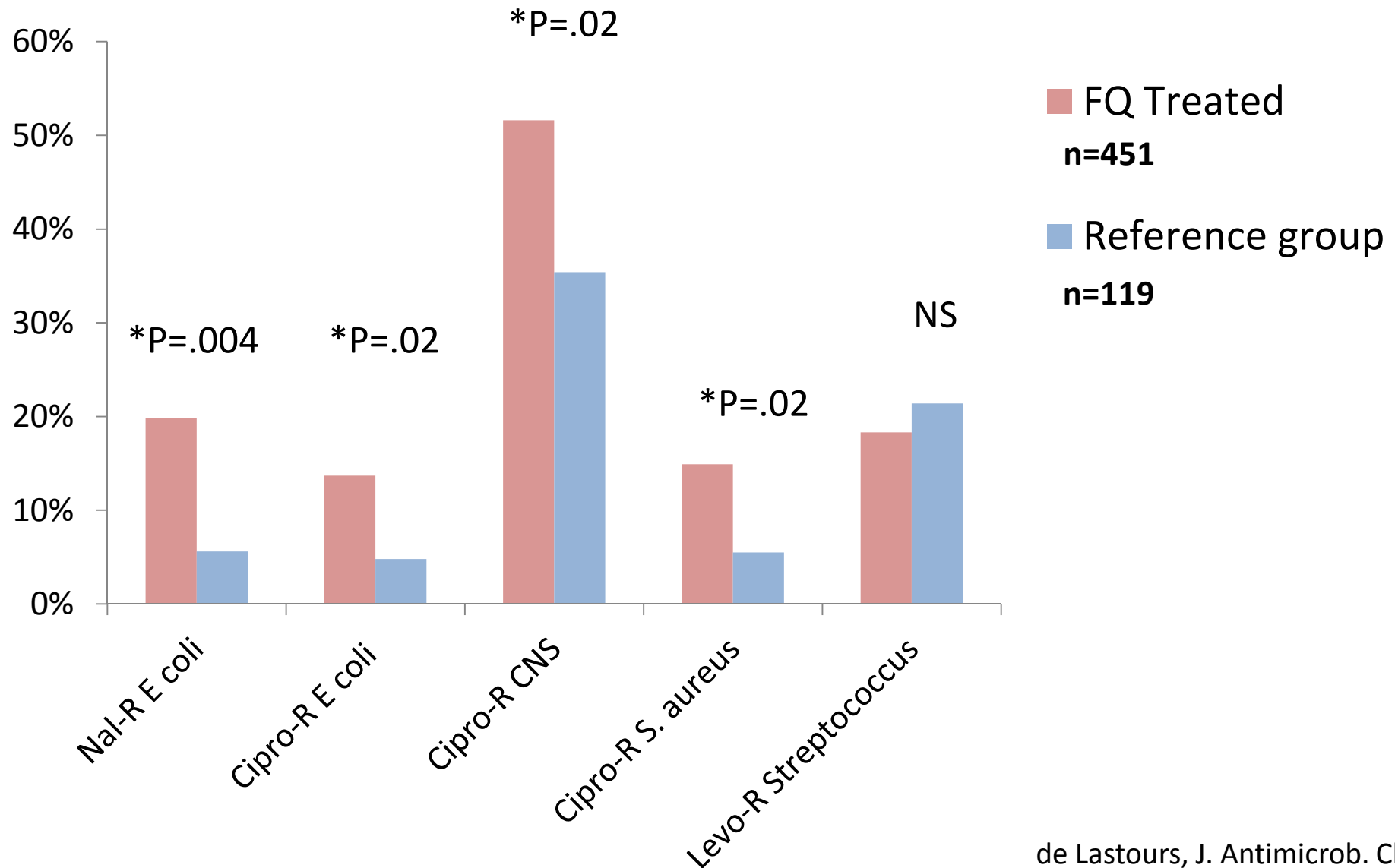
# Emergence de résistance aux FQ chez patients hospitalisés

Taux d'émergence de résistance aux FQ 1 mois après fin du traitement

451 traités par FQ  
119 contrôles

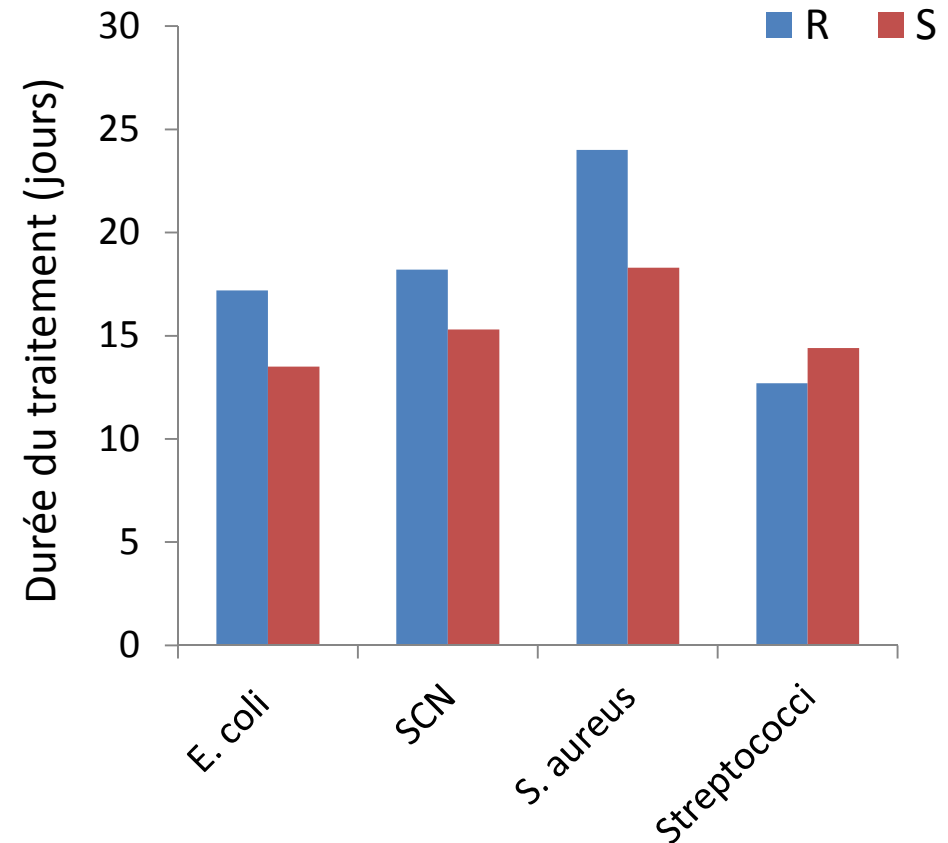
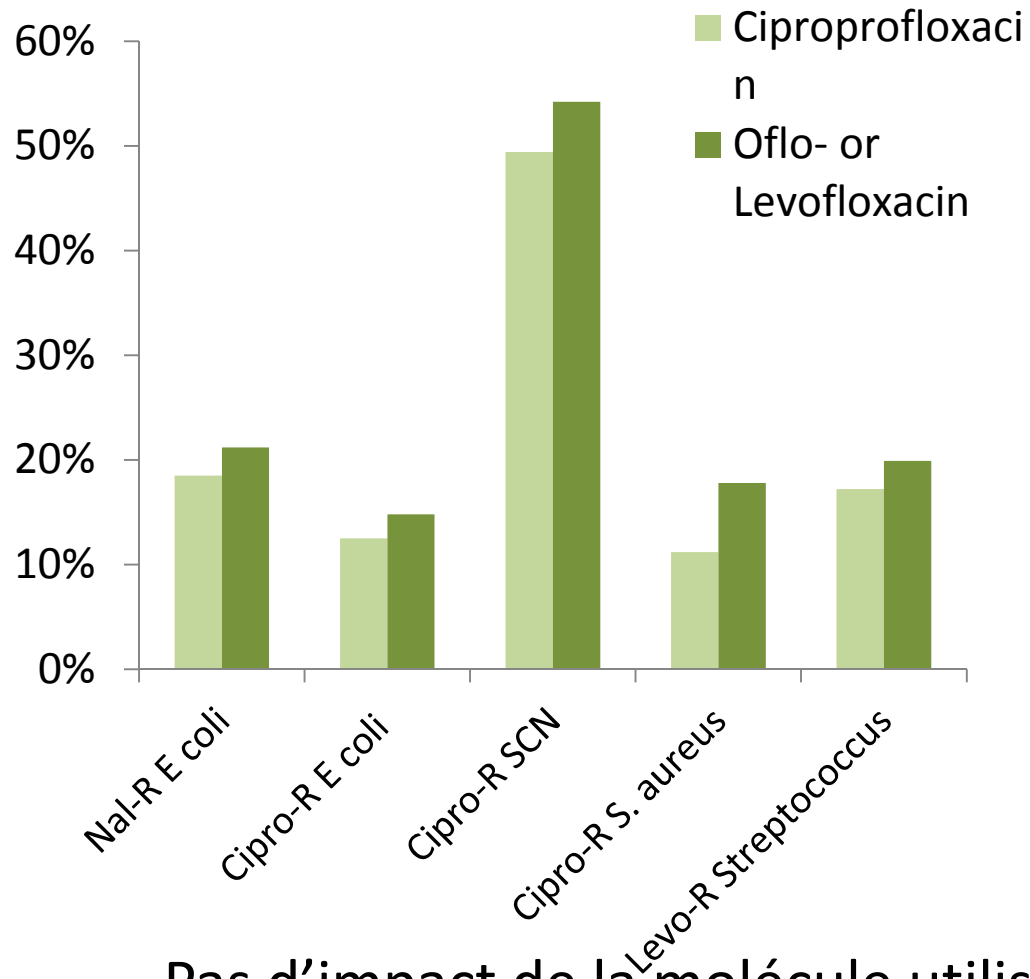


Taux d'émergence de  
résistance aux FQ 1 mois  
après fin du traitement



# Emergence de résistance aux FQ selon la molécule et la durée de traitement

Proportion de patients porteurs de souches FQ-R



Pas d'impact de la molécule utilisée ou de la durée du traitement sur le risque d'émergence de résistance

# Les facteurs liés à l'hôte surpassent les facteurs liés au traitement par FQ ou à l'hospitalisation

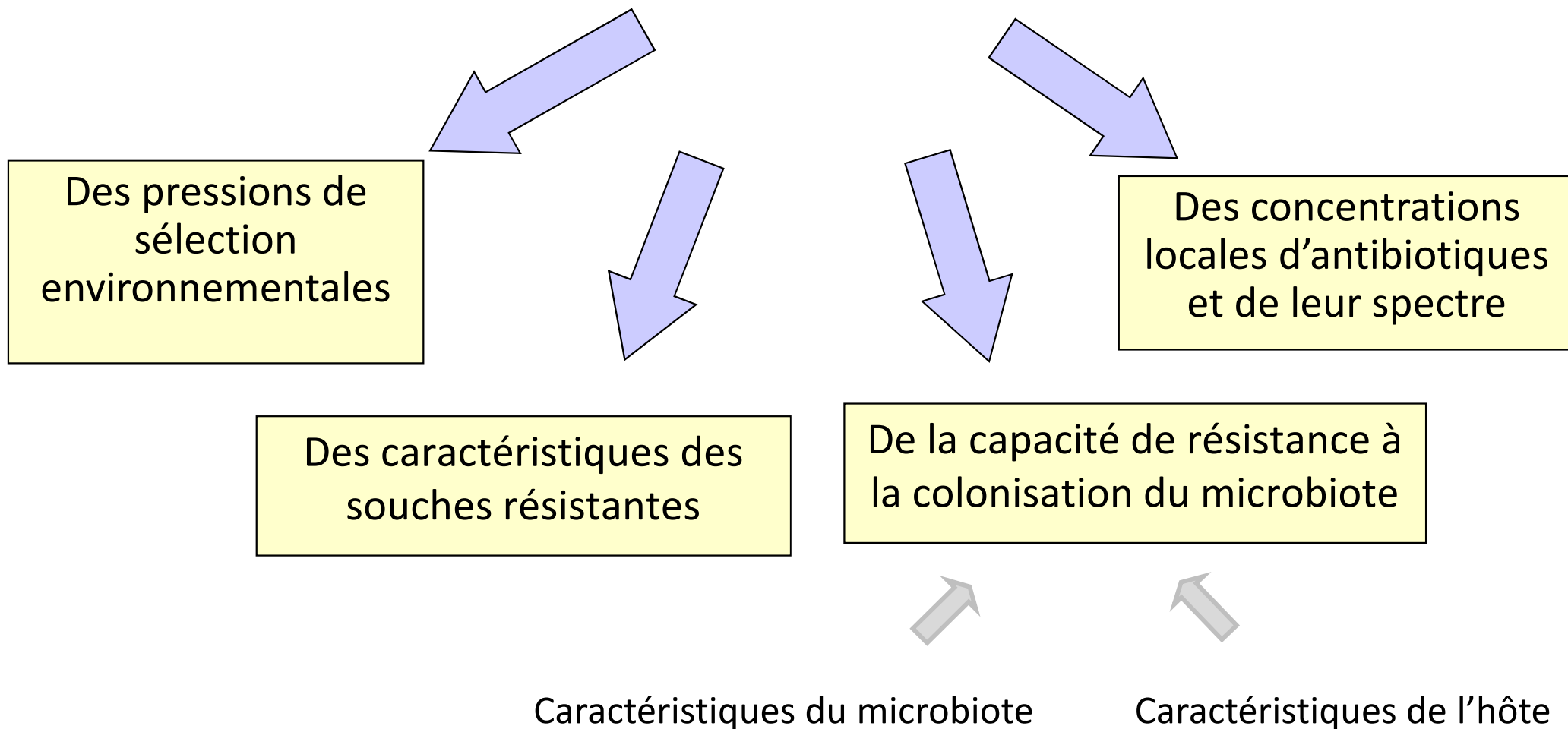
## Analyse multivariée

<i>E. coli</i>	Résistants	Sensibles	OR [CI 95%]	p-value
Sexe masculin, n (%)	34 (64.2)	49 (46.7)	2.4 [1.2-5.0]	<b>0.016</b>
Immunodépression, n (%)	41 (77.4)	67 (63.4)	2.7 [1.2-6.0]	<b>0.021</b>

Immunodépression = suggère perte de l'effet barrière du microbiote intestinal



# L'impact écologique des fluoroquinolones dépend



**Limiter les prescriptions de FQ**  
**Limiter la transmission interindividuelle**

# Merci de votre attention

## Equipe EvRest

**Bruno Fantin**  
**Françoise Chau**

Agnès Lefort  
Erick Denamur  
Thomas Guillard  
Emmanuelle Cambau  
Antoine Andremont  
Alexandre Bleibtreu  
Sara Dion  
Oliver Clermont



Infection • Antimicrobiens • Modélisation • Evolution

## Equipe BIPID

Charles Burdet  
Cédric Laouéan  
France Mentré



## Unité Recherche Clinique

Paris Nord

Carine Roy  
Blandine Pasquet  
Béatrice Larroque  
Florence Tubach

PHRC 2009