

Entérobactéries résistantes aux antibiotiques et microbiote intestinal : la face cachée de l'iceberg

Antibiotic resistant enterobacteriaceae and the intestinal microbiota: the hidden side of the iceberg

E. Ruppé · V. de Lastours

Reçu le 8 décembre 2011 ; accepté le 31 janvier 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé Le microbiote intestinal (MI) ou « flore commensale » constitue notre organe métabolique le plus original par le fait qu'il est constitué de plusieurs centaines d'espèces bactériennes différentes dont la composition est propre à son hôte. S'il n'est pas un organe vital, il joue un rôle certain dans l'immunité, les maladies inflammatoires du tube digestif ou encore la production de vitamines. Pourtant, c'est un organe métabolique que nous altérons régulièrement à chaque prise d'antibiotiques. En effet, quels que soient le type, la posologie, la durée du traitement ou même la voie d'administration, toute prise d'antibiotiques a un effet sur le MI. Le MI est un formidable réservoir de bactéries résistantes et de gènes de résistances. Un des effets secondaires de la prise d'antibiotiques est donc la sélection de bactéries résistantes au détriment des bactéries sensibles. Dans cette revue, nous prendrons l'exemple des bêta-lactamines et des fluoroquinolones (FQ), deux familles majeures d'antibiotiques couramment utilisées en réanimation et pour lesquelles les dommages collatéraux sont majeurs.

Mots clés Flore · Commensal · Fluoroquinolone · Bêta-lactamine · Sélection

Abstract The intestinal microbiota (IM) also named “commensal flora” is the most original metabolic organ in our

body, as formed by several hundred different bacterial species with a specific composition depending on its host. IM plays a key role in our immunity, in the inflammatory diseases of the gastro-intestinal tract as well as in the production of vitamins. Yet, IM is a metabolic organ that we alter following each antibiotic intake. Whatever are its family, its dosage, its duration, and even its route of administration, every antibiotic has an effect on the IM. IM is a substantial reservoir for resistant bacteria and genes for resistance. A major side-effect of the antibiotics is the selection of resistant bacteria in the IM. In this review, we will focus on beta-lactams and fluoroquinolones, two major antibiotics families commonly used in the intensive care units and possibly responsible for clinically relevant damage.

Keywords Flora · Commensal · Fluoroquinolone · Beta-lactam · Selection

Introduction

Le rôle des « flores commensales » ou microbiotes commensaux dans la dissémination de la résistance bactérienne est connu depuis près de 30 ans, mais a longtemps été laissé dans l'ombre de résistance, plus visible, des bactéries pathogènes au sein des foyers infectieux.

Par ailleurs, le rôle clé du microbiote intestinal (MI) dans la dissémination de la résistance est longtemps resté méconnu du fait de l'arrivée régulière sur le marché de nouvelles molécules actives sur les bactéries résistantes, dissimulant ainsi l'ampleur du problème de la résistance.

Très peu de nouveaux antibiotiques ont été mis sur le marché ces dernières années (données Afssaps 2011) et peu sont en développement. Nous sommes donc confrontés à une double urgence : préserver l'efficacité des molécules existantes en limitant et optimisant leur utilisation, et comprendre l'origine et les mécanismes responsables de

E. Ruppé (✉)

Laboratoire de bactériologie, AP-HP, hôpitaux Paris-Nord-Val-de-Seine, site Bichat-Claude-Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France
e-mail : etienne.ruppe@bch.aphp.fr

V. de Lastours

Service de médecine interne, AP-HP, hôpitaux Paris-Nord-Val-de-Seine, site Beaujon, 100 Boulevard Général Leclerc, 92110 Clichy, France

Laboratoire EA3964 « Émergence de la résistance bactérienne in vivo », faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris, France

l'émergence de la résistance bactérienne, afin de mieux la combattre. La réanimation est à un point névralgique dans le combat contre la résistance bactérienne, puisque tous les facteurs y sont réunis : patients sévères nécessitant des antibiothérapies probabilistes à large spectre, consommation massive d'antibiotiques, présence très fréquente de matériaux étrangers et risque de transmission interindividuelle importante. De par leur efficacité, leur maniement simple et leur faible toxicité, les bêta-lactamines et les fluoroquinolones (FQ) sont les familles d'antibiotiques les plus prescrites au monde. La contrepartie en est l'émergence de souches résistantes et la diffusion rapide à travers le monde de la résistance à ces antibiotiques parmi les bactéries pathogènes. Cette résistance est aujourd'hui cliniquement critique. L'exemple de ces deux familles s'est imposé pour illustrer l'effet des antibiotiques sur le microbiote.

Flore digestive ou MI

Le MI est notre organe métabolique le plus original

Le microbiote désigne l'ensemble des micro-organismes (bactéries, Archae, levures) qui colonisent les surfaces épithéliales et muqueuses exposées à l'environnement (peau, muqueuses, oropharynx, intestin). Dans cette revue, nous considérerons le MI comme l'écosystème microbien présent dans l'intestin, du duodénum au rectum. Cet ensemble constitue pour l'Homme un organe métabolique tout à fait original, en cela qu'il est composé pour sa majorité non pas de cellules humaines (eucaryotes) mais de cellules bactériennes (procaryotes). Ainsi, le MI peut être considéré comme un organe « microbien » abrité par un contenant humain : le tube digestif. Autre particularité, le MI est notre organe métabolique le plus important pour le nombre de cellules qui le composent. La quantité totale de bactéries présente dans le tube digestif (environ 10^{14}) excède même largement le nombre total des cellules propres de l'hôte (environ 10^{12}) [1]. Le MI se singularise par, d'une part, une relativement grande stabilité dans sa composition et, d'autre part, un certain nombre de facteurs qui contribuent à la variabilité. En effet, il semble que trois « entérotypes » (c'est-à-dire signatures en termes de composition bactérienne) pourraient résumer la diversité du MI chez l'Homme [2]. Chez tout individu, le MI diffère également par sa variabilité qualitative et quantitative en fonction de sa localisation anatomique dans le tube digestif. Même s'il reste à préciser, son rôle dans la modulation de l'immunité intestinale et dans le développement des allergies est démontré [3]. Enfin, le MI est un organe métabolique à composition dynamique. De par la nature même de sa localisation et de sa fonction, il est en effet exposé à toutes les substances ingérées par son hôte, à savoir les aliments, les xénobiotiques (dont les antibiotiques)

et les micro-organismes extérieurs (bactéries, virus, levures et autres parasites). Si l'une des propriétés du MI est sa capacité à métaboliser la plupart de ces substances, certaines, dont les antibiotiques, pourront occasionner des changements majeurs dans la composition du MI [4]. Si complexe qu'il soit, le MI semble spécifique d'un hôte et tend à revenir à cette composition en l'absence de substances modifiantes (comme les antibiotiques), même si ce retour à sa composition initiale pourrait parfois être incomplète [5].

Les bactéries ingérées peuvent alors être en transit et être éliminées rapidement dans les excréta, ou bien se maintenir dans la flore pour une durée indéterminée [6]. Ainsi, la diversité des espèces bactériennes présentes dans le MI est estimée à plusieurs centaines d'espèces avec deux genres d'anaérobies largement prédominants que sont les *Bacteroidetes* (bacilles à Gram négatifs anaérobies) et les *Firmicutes* (bactéries à Gram positif anaérobies) [7]. Les anaérobies jouent un rôle important de protection et de stabilisation de l'écosystème, appelé « résistance à la colonisation » (*colonization resistance* en anglais). Ce phénomène peut être défini comme l'effet « barrière » dû à leur large prédominance empêchant l'implantation durable dans le MI d'espèces qui en sont normalement absentes [8].

Pourtant bien connues des services de soins, les entérobactéries ne représentent qu'une faible fraction des bactéries du MI (environ 0,1 %, 10^6 – 10^8 unités formant colonies [UFC] par gramme de selle) mais elles jouent un rôle clé dans la résistance aux antibiotiques et en pathologie humaine. Parmi les entérobactéries, *Escherichia coli* est prédominante et normalement présente chez l'Homme, alors que les autres espèces d'entérobactéries sont inconstamment isolées (donc en transit) [6].

Le MI contient naturellement des gènes de résistance aux antibiotiques, mais également des gènes acquis

De par le nombre et la diversité des bactéries qu'il héberge, le MI est un formidable réservoir de gènes de résistance. On peut ainsi définir le résistome intestinal comme l'ensemble des gènes de résistance aux antibiotiques présents au sein du MI d'un individu donné à un temps donné. Comme nous l'avons vu, le MI est majoritairement composé de bactéries anaérobies, dont certaines possèdent naturellement des gènes de résistance (par exemple, *Bacteroides fragilis* est résistant à l'amoxicilline grâce à sa bêta-lactamase chromosomique). Quantitativement dans le MI, ces gènes sont prédominants [9]. Le résistome de la fraction non anaérobie stricte (contenant les entérobactéries et les entérocoques) contient deux sortes de gènes : les gènes chromosomiques (présents naturellement, comme le gène codant pour la céphalosporinase de *Enterobacter cloacae*) et les gènes situés sur des éléments génétiques mobiles comme les plasmides (potentiellement transmissibles entre bactéries). C'est

cette dernière fraction qui va constituer la part du résistome la plus variable puisqu'elle reflète les gènes de résistance que les bactéries du sujet ont acquis.

Rôle des antibiotiques sur le MI

Quels que soient le bien-fondé de l'indication, le mode d'administration, la posologie ou encore la durée du traitement, toute prise d'antibiotiques a un effet sur le MI [4]. Elle concerne bien entendu les molécules prises par voie orale (dont une part variable non absorbée dans le jéjunum sera présente dans le côlon) mais également les molécules administrées par voie injectable et dont le métabolisme fait intervenir une excrétion biliaire. Les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) des antibiotiques sont déterminantes pour l'impact écologique au niveau des flores. Un antibiotique éliminé uniquement par les urines n'aura pas d'impact sur le MI, de même qu'un antibiotique métabolisé sous une forme inactive. Pour les antibiotiques éliminés sous forme active dans les selles, leur concentration et leur cinétique d'élimination semblent jouer un rôle clé. Un maintien de cette concentration au-dessus de la concentration prévenant les mutations (CPM) pendant le traitement associé à une cinétique d'élimination rapide vers des concentrations faibles (en dessous de la concentration

minimale inhibitrice [CMI] des bactéries du MI) permettrait de diminuer le risque de sélection de mutants résistants [10]. Les doses recommandées d'antibiotiques ont été élaborées pour obtenir une éradication au site de l'infection en limitant les risques d'émergence de mutants au sein de ces foyers infectieux, grâce à des concentrations locales suffisantes. Or les concentrations retrouvées au niveau des flores commensales diffèrent totalement des concentrations sériques [10,11] et des concentrations dans les foyers infectieux, générant des paramètres de PK/PD différents pour chaque microbiote et chaque espèce bactérienne.

La notion de spectre est primordiale dans les effets potentiels d'un antibiotique sur le MI. Les bactéries sensibles à l'antibiotique vont être éliminées du MI, ainsi que les bactéries vivant en symbiose avec ces dernières. L'antibiotique sera alors capable, selon l'étendue de son spectre, de créer des espaces issus de l'élimination des bactéries sensibles. Ces espaces seront occupés secondairement par les bactéries naturellement résistantes, mutantes, ou encore ayant acquis un ou plusieurs gènes de résistance à l'antibiotique donné (Fig. 1). Lors du choix d'un traitement antibiotique, la notion d'inoculum bactérien (la quantité de bactéries au niveau du site infectieux) est prise en compte afin d'éviter la sélection de souches résistantes au niveau du site. En effet, certains foyers infectieux (comme les végétations lors des endocardites) peuvent abriter un très grand nombre de bactéries parmi

1. Flore « normale » contenant une majorité de bactéries sensibles (en vert) une ou plusieurs populations de bactéries résistantes à l'antibiotique donné (en rouge) sous-dominantes.
2. L'antibiotique donné parvient dans le MI en concentration suffisante pour tuer les bactéries sensibles et insuffisantes pour tuer les bactéries résistantes.
3. La bactérie résistante se multiplie et devient majoritaire sous l'antibiotique donné.
4. A l'arrêt des antibiotiques, la flore se réinstalle mais la population de bactéries résistantes peut se maintenir à des concentrations élevées sur une durée variable.



Fig. 1 Élimination des bactéries sensibles et sélection de bactéries résistantes dans le microbiote intestinal (MI) lors de l'administration d'un antibiotique

lesquelles se trouvent très probablement des mutants résistants. Une bithérapie initiale permet alors de diminuer le risque de sélection de ces mutants [12]. Or, ce phénomène est rare et ne représente schématiquement que le sommet de l'iceberg. En effet, l'émergence de la résistance bactérienne dans le MI est probablement bien plus importante de par l'extraordinaire quantité de bactéries qu'il abrite, maximisant les probabilités de présences de bactéries mutantes ou portant des gènes de résistance acquis [13]. À l'inverse, dans un foyer infectieux, la diversité bactérienne est moindre, mais surtout la quantité de bactéries y est beaucoup plus faible (10^{13-14} UFC) dans le MI versus environ 10^{8-9} UFC dans une végétation d'endocardite. Enfin, alors que de nombreux patients reçoivent des antibiotiques sans toutefois souffrir d'infection bactérienne (que ce soit pour des infections virales ou à titre prophylactique), il faut garder à l'esprit que la sélection dans les flores commensales a lieu à chaque utilisation d'antibiotique, que le patient ait une infection bactérienne ou non.

Sélection des souches résistantes suite à l'acquisition de gènes de résistances : l'exemple des bêta-lactamines

Données de PK/PD

Les bêta-lactamines administrées par voie parentérale sont très majoritairement éliminées par voie urinaire et leur excrétion dans les selles est faible. Peu d'études concernant les concentrations de bêta-lactamines dans les selles ont été publiées [4]. Par exemple pour l'imipénème, les concentrations dans les selles après une administration de 1 g varient entre 0,7 et 11,3 $\mu\text{g/g}$ de fèces [14]. Même si ces concentrations semblent faibles, il faut les mettre en parallèle avec les faibles CMI de ces molécules contre la plupart des bactéries anaérobies et entérobactéries. Par ailleurs, la ceftriaxone et l'ertapénème se démarquent par une excrétion biliaire plus marquée, avec des concentrations respectives de 152 et 37 mg/kg de fèces à j4 de leur administration [15]. À j8, ces concentrations sont toujours élevées [15].

Mécanismes de résistance aux bêta-lactamines et enjeux actuels

Le principal mécanisme de résistance des entérobactéries aux bêta-lactamines est la production d'enzyme les hydrolysant : les bêta-lactamases. Celles-ci se distinguent par leur très grande diversité (voir <http://www.lahey.org/studies>), notamment en termes de spectre. Jusqu'au début des années 2000, les bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) diffusaient à l'hôpital principalement par l'intermédiaire de *Klebsiella pneumoniae* ou *Enterobacter sp.* [16,17]. Cette situa-

tion a évolué avec l'émergence communautaire d'*E. coli*, producteurs de BLSE de type CTX-M [18,19]. Cette nouvelle menace venue de l'extérieur étant cliniquement peu prédictible [20], sa prise en compte lors de la mise en place de l'antibiothérapie probabiliste a largement contribué à l'augmentation de la consommation de carbapénèmes, qui a triplé en dix ans (données Afssaps 2011). Schématiquement, chez les entérobactéries, deux voies permettent de conférer la résistance aux carbapénèmes. La première concerne l'association d'une BLSE ou d'une céphalosporinase à une baisse de perméabilité. Ce type de profil est fréquemment observé chez les entérobactéries naturellement productrices de céphalosporinases mais également chez *K. pneumoniae* [21] ou même *E. coli* [22]. La seconde, plus inquiétante en raison de ses capacités de diffusion, consiste en l'acquisition d'une carbapénémase, soit une enzyme hydrolysant efficacement les carbapénèmes. De nombreuses enzymes de ce type ont été décrites [23], les plus fréquentes chez les entérobactéries étant OXA-48 [24], KPC [25] et NDM-1 [26].

Effet des bêta-lactamines sur le MI

Après administration d'une céphalosporine de troisième génération (C3G), comme le céfotaxime, plusieurs types de résistance peuvent être sélectionnés (Tableau 1) :

- entérobactérie dite « du groupe 3 » possédant une céphalosporinase dont le mécanisme de répression est altéré suite à une mutation (par exemple : *Enterobacter sp.*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*...);
- bactéries naturellement résistantes (Entérocoques, *Pseudomonas sp.*);
- bactéries « exogènes » ayant acquis au préalable une bêta-lactamase capable d'hydrolyser les C3G (par exemple une BLSE);
- bactéries du MI ayant acquis des gènes de résistances à partir d'autres bactéries résistantes exogènes du MI [27].

Il faut donc comprendre que chaque administration d'un antibiotique va non pas créer mais sélectionner différents types de résistances. En effet, les bactéries résistantes sont présentes avant que l'antibiotique ne soit administré, en quantité plus ou moins variable, même si les méthodes de culture standard ne sont pas toujours assez sensibles pour les détecter. L'écouvillonnage rectal, couramment utilisé en réanimation pour la recherche des entérobactéries multirésistantes (EMR) a une bonne sensibilité, mais certaines EMR peuvent être en deçà de ce seuil. À la faveur de la prise d'antibiotiques, ces bactéries seront retrouvées en grandes quantités [28–30] avec un risque de transmission croisée plus important [8]. Notons que *Pseudomonas aeruginosa* est sélectionné par divers mécanismes : mutations activant des systèmes d'efflux, dérégulation de sa céphalosporinase,

Tableau 1 Spectre d'activité des bêta-lactamines contre les principales bactéries pathogènes présentes dans le microbiote intestinal et sélection potentielle de souches résistantes naturellement ou suite à l'acquisition de gènes de résistance [30,46–48]

Antibiotique	Spectre/pathogènes courants	Sélection résistances naturelles	Sélection résistances acquises
Amoxicilline	<i>E. faecalis</i> , <i>E. coli</i>	Entérobactéries gp2, 3	Toute bêta-lactamase
Ticaracilline	Entérobactéries gp1 et 3, <i>P. aeruginosa</i>	Entérobactéries gp2, Entérocoques	Toute bêta-lactamase sauf AmpC BN
Pipéracilline	Entérobactéries gp1 et 3, <i>P. aeruginosa</i>	Entérobactéries gp2	Toute bêta-lactamase sauf AmpC BN
Pipéracilline + tazobactam	Entérobactéries gp1, 2 et 3, BLSE (?), <i>P. aeruginosa</i>	<i>E. faecium</i> , <i>S. maltophilia</i> , levures	AmpC
Coamoxiclav	Entérobactéries gp1, 2, BLSE (?)	Entérobactéries gp3, <i>P. aeruginosa</i>	AmpC
Céfotaxime/céftriaxone	Entérobactéries gp1, 2 et 3	Entérobactéries gp3 déréprimées, entérocoques, <i>P. aeruginosa</i>	BLSE, AmpC
Ceftazidime	Entérobactéries gp1, 2 et 3, <i>P. aeruginosa</i>	Entérobactéries gp3 déréprimées, entérocoques	BLSE, AmpC
Céfépime	Entérobactéries gp1, 2 et 3 (même déréprimées)	Entérocoques	BLSE, AmpC
Aztréonam	Entérobactéries gp1, 2 et 3	Entérobactéries gp3 déréprimées, entérocoques	BLSE, AmpC
Ertapénème	Entérobactéries gp1, 2 et 3 (même déréprimées), BLSE	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. maltophilia</i>	BLSE ± AmpC + perte porine, carbapénémase
Imipénème/Méropénème	Entérobactéries gp1, 2 et 3, (même déréprimées), BLSE, <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i> , <i>S. maltophilia</i> , levures	BLSE ± AmpC + perte porine, carbapénémase, porine D2 <i>P. aeruginosa</i>

Entérobactéries gp1 : *E. coli* ; entérobactéries gp2 : *K. pneumoniae*, *C. koseri* ; entérobactéries gp3 : *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *C. freundii*, *M. morgani*, *P. stuartii*, *H. alvei* ; AmpC : céphalosporinase ; AmpC BN : céphalosporinase produite à bas niveau (entérobactéries gp3 sauvages) ; BLSE : bêta-lactamase à spectre élargi

perte de porine, sans compter sur les résistances naturelles propres à cette bactérie et celles qu'elle peut acquérir (BLSE et carbapénémases notamment). Un autre exemple couramment observé en réanimation est la modification du MI suite à l'administration de carbapénèmes, une famille de bêta-lactamines au spectre antibiotique particulièrement large. La prise d'imipénème ou de méropénème conduit à la disparition de la majorité des espèces du MI et favorise le développement des rares espèces naturellement résistantes comme *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, levures et entérobactéries résistantes aux carbapénèmes.

Effet des quinolones sur le MI

Données PK/PD

Les FQ sont rapidement absorbées après administration orale et distribuées dans la plupart des tissus. L'élimination des FQ varie selon les molécules (une excrétion rénale,

biliaire ou transluminale), mais quelle que soit la molécule, de très hautes concentrations sont retrouvées dans les selles, de l'ordre de 10^3 – 10^4 fois la concentration sérique, même si une proportion n'est pas sous forme active. Cette excrétion dans les fèces est maximale pour la ciprofloxacine mais plutôt faible pour l'ofloxacine et la lévofloxacine. De plus, ces concentrations restent élevées pendant plusieurs jours. Ainsi, la ciprofloxacine persiste dans les selles de volontaires jusqu'à dix jours après une dose unique de traitement à des concentrations au-dessus des CMI des souches d'entérobactéries sensibles [31].

Effets des quinolones sur les flores

Les techniques de microbiologie classique ont permis de montrer qu'un traitement par ciprofloxacine diminuait de façon majeure le nombre de bacilles Gram négatifs aérobies, principalement les entérobactéries, et avait pour conséquence une augmentation modérée du nombre d'anaérobies et en particulier de bifidobactéries. Les entérobactéries sont

en effet naturellement très sensibles aux quinolones. Même si l'on considère que 1 % des concentrations de quinolones est sous forme active dans les selles, ces concentrations dépassent de très loin les CMI des quinolones pour les entérobactéries, expliquant leur quasi-disparition *in vivo* sous traitement [10]. La lévofloxaciné et la moxifloxaciné ont une activité sur les entérocoques, et de fait, les taux d'entérocoques dans les selles de volontaires ayant pris de la lévofloxaciné ou de la moxifloxaciné sont aussi très largement diminués. En dehors de son effet sur les entérobactéries et les entérocoques, la lévofloxaciné semble avoir une activité antianaérobie plus soutenue que les autres molécules, avec des diminutions de taux de *Clostridia* et de bifidobactéries sous traitement [32]. Grâce à l'utilisation de techniques de séquençage à haut débit de l'ensemble du microbiote (dits de métagénomique) qui sont développées depuis peu de temps [7], on commence à connaître l'ampleur de l'effet des quinolones de façon bien plus précise sur l'ensemble des bactéries du tube digestif et en particulier sur les bactéries non cultivables. Grâce à ces techniques, un récent travail a analysé l'effet de deux traitements séquentiels de cinq jours de ciprofloxacine espacés de six mois chez des sujets sains. L'impact d'un traitement par ciprofloxacine était majeur chez ces individus, avec une perturbation complète de la flore sous traitement et une récupération d'un microbiote stable deux mois après la fin du traitement, mais avec une altération notable par rapport à l'état initial [33].

Effet des quinolones sur la sélection de la résistance

L'impact clinique majeur des quinolones sur les flores est d'être à l'origine de l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques ou de colonisation par des pathogènes indésirables (levures, *Clostridium difficile*), autrement dit de « dommages collatéraux » [34]. Les données disponibles concernant l'émergence de résistance dans le MI sous traitement par quinolones sont surtout le fait d'études chez des patients recevant des quinolones en prophylaxie (patients d'hématologie, de cancérologie) [35] ou dans le cadre de la prévention des infections de liquide d'ascite chez les cirrhotiques [36] et s'intéressent essentiellement à *E. coli*. Ces études observationnelles ont permis de montrer que les taux de colonisation de souches d'*E. coli* résistantes aux quinolones sous traitement prophylactique étaient importants : de 30 à 50 % des patients, initialement porteurs de souches sensibles, étaient colonisés avec des souches résistantes aux FQ même après des traitements courts [36]. Un travail conduit par notre équipe chez 48 volontaires sains recevant de la ciprofloxacine pendant 14 jours a retrouvé que 30 % des volontaires portaient des souches d'*E. coli* résistantes aux quinolones après traitement [10]. Ces taux sont probablement les plus faibles, puisqu'il s'agissait de sujets sains, n'ayant pas été hospitalisés et n'ayant pas été soumis à d'au-

tres pressions de sélection par antibiotiques depuis au moins trois mois.

De façon intéressante, c'est après la fin du traitement par ciprofloxacine que l'émergence de la résistance bactérienne survient : en effet sous traitement, les concentrations de ciprofloxacine sont si importantes, qu'elles inhibent toute entérobactérie, et c'est probablement lorsque les concentrations de ciprofloxacine diminuent que les souches restantes apparaissent [10]. Enfin, ce même travail a permis de montrer que la résistance à la ciprofloxacine survient quels que soient la dose et le mode d'administration de l'antibiotique. Il n'existe donc pas de possibilité d'optimiser ces derniers afin de limiter l'émergence de la résistance [10]. Cet effet collatéral secondaire à toute prescription de quinolones est systématique et non évitable.

Contrairement à ce qui était initialement imaginé, la résistance aux quinolones chez *E. coli* dans les flores semble être plutôt le résultat d'une acquisition exogène de souches résistantes, que d'une sélection de mutants en cours de traitement. En effet, chez aucun des volontaires ayant acquis une résistance aux quinolones sous ciprofloxacine, les souches résistantes n'ont été retrouvées dans la flore initiale avant traitement [37]. L'acquisition par l'alimentation, les échanges interindividuels [38–40] semble donc être au premier plan, comme pour les céphalosporines.

La question qui reste en suspend est de savoir ce que deviennent le MI et la résistance bactérienne à distance du traitement par ciprofloxacine. Aucune donnée n'existe pour l'instant sur le sujet.

L'effet des quinolones sur le microbiote ne se limite pas qu'à la résistance chez les entérobactéries. Les données sont plus rares, mais on peut citer un travail retrouvant l'émergence de *Bacteroides* résistants à la lévofloxaciné sous traitement par lévofloxaciné, soulignant l'effet antianaérobie de cette molécule [32]. Enfin, les quinolones ne semblent pas avoir d'effet sur la colonisation par les levures [41].

Perspectives et moyens de lutte

Par sa consommation importante d'antibiotiques et la fragilité de ses patients, le service de réanimation est littéralement au front de la guerre contre la résistance bactérienne. La réduction de la consommation des antibiotiques et notamment ceux à large spectre n'y est certainement pas aisée devant des patients graves pour lesquels une antibiothérapie efficace est impérative, mais des pistes de bon usage existent. Afin de réduire la consommation d'antibiotiques à large spectre au premier rang desquels les carbapénèmes, la désescalade thérapeutique vers le régime efficace à spectre le plus étroit doit rester la règle. Les associations d'antibiotiques supérieures à 48 heures (rendu de l'antibiogramme) de même que la durée des traitements doivent être discutées

[42]. La décolonisation par des antibiotiques oraux comme la colistine apparaît séduisante, notamment en cas de colonisation du MI par une souche particulièrement résistante. Toutefois, elle mènerait surtout à une grave impasse en sélectionnant, parmi les bactéries multirésistantes, des souches résistantes à la colistine alors qu'elle restait la dernière molécule active contre ces souches [43]. Une autre approche consiste à administrer en parallèle du traitement une enzyme (par exemple une bêta-lactamase) qui ne serait libérée qu'au niveau colique pour y réduire la concentration de l'antibiotique et ainsi son effet de sélection [44]. Suivant la même idée, l'inactivation des quinolones, en l'occurrence la ciprofloxacine, par du charbon encapsulé dans des billes de zinc (données par voie orale) a été réalisée chez le rat par une équipe française, permettant une diminution d'environ 70 % des concentrations de ciprofloxacine excrétée au niveau fécal, sans modification des paramètres PK/PD de la ciprofloxacine dans le sang. Des travaux chez des volontaires sains sont prévus pour tester ce type de stratégie chez l'homme [45]. Une détection rapide des BLSE chez les sujets porteurs venant de la communauté pourrait également permettre d'éviter les carbapénèmes comme traitement probabiliste chez les patients non porteurs. En attendant d'hypothétiques nouvelles molécules, il est urgent de (ré)évaluer d'anciennes molécules (colistine, céfoxitine et témocilline) et des combinaisons de molécules déjà disponibles (acide clavulanique + C3G) en vue d'une moindre sélection des bactéries résistantes aux carbapénèmes.

Conclusion

Le MI est un organe métabolique longtemps non considéré comme tel. Il est aujourd'hui capital de reconnaître son rôle dans la sélection et l'expansion de bactéries résistantes survenant à chaque prise d'antibiotiques. Comprendre ce rôle permettra de développer des stratégies nouvelles visant à préserver l'efficacité des antibiotiques.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ (1998) Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:6578–83
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al (2011) Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473:174–80
- Round JL, Mazmanian SK (2009) The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 9:313–23
- Sullivan A, Edlund C, Nord CE (2001) Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 1:101–14
- Dethlefsen L, Relman DA (2011) Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(Suppl 1):4554–61
- Vollaard EJ, Clasener HA (1994) Colonization resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 38:409–14
- Qin J, Li R, Raes J, et al (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464:59–65
- Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, et al (2000) Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med* 343:1925–32
- Sommer MO, Dantas G, Church GM (2009) Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. *Science* 325:1128–31
- Fantin B, Duval X, Massias L, et al (2009) Ciprofloxacin dosage and emergence of resistance in human commensal bacteria. *J Infect Dis* 200:390–8
- Darouiche R, Perkins B, Musher D, et al (1990) Levels of rifampin and ciprofloxacin in nasal secretions: correlation with MIC90 and eradication of nasopharyngeal carriage of bacteria. *J Infect Dis* 162:1124–7
- Lefort A, Baptista M, Fantin B, et al (1999) Two-step acquisition of resistance to the teicoplanin-gentamicin combination by VanB-type *Enterococcus faecalis* in vitro and in experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 43:476–82
- Salyers AA, Gupta A, Wang Y (2004) Human intestinal bacteria as reservoirs for antibiotic resistance genes. *Trends Microbiol* 12:412–6
- Kager L, Brismar B, Malmborg A, et al (1989) Imipenem concentrations in colorectal surgery and impact on the colonic microflora. *Antimicrob Agents Chemother* 33:204–8
- Pletz MW, Rau M, Bulitta J, et al (2004) Ertapenem pharmacokinetics and impact on intestinal microflora, in comparison to those of ceftriaxone, after multiple dosing in male and female volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 48:3765–72
- Johnson AP, Weinbren MJ, Ayling-Smith B, et al (1992) Outbreak of infection in two UK hospitals caused by a strain of *Klebsiella pneumoniae* resistant to cefotaxime and ceftazidime. *J Hosp Infect* 20:97–103
- Mammeri H, Laurans G, Eveillard M, et al (2001) Coexistence of SHV-4- and TEM-24-producing Enterobacter aerogenes strains before a large outbreak of TEM-24-producing strains in a French hospital. *J Clin Microbiol* 39:2184–90
- Canton R, Coque TM (2006) The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 9:466–75
- Pitout JD, Laupland KB (2008) Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 8:159–66
- Ruppe E, Pitsch A, Tubach F, et al (2011) Clinical predictive values of extended-spectrum beta-lactamase carriage in patients admitted to medical wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Epub ahead of print]
- Coant N, Ben Mkaddem S, Pedruzzi E, et al (2010) NADPH oxidase 1 modulates WNT and NOTCH1 signaling to control the fate of proliferative progenitor cells in the colon. *Mol Cell Biol* 30:2636–50
- Oteo J, Delgado-Iribarren A, Vega D, et al (2008) Emergence of imipenem resistance in clinical *Escherichia coli* during therapy. *Int J Antimicrob Agents* 32:534–7
- Queenan AM, Bush K (2007) Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 20:440–58

24. Vaux S, Carbonne A, Thiolet JM, et al (2011) Emergence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in France, 2004 to 2011. Euro Surveill pii:19880
25. Nordmann P, Cuzon G, Naas T (2009) The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. Lancet Infect Dis 9:228–36
26. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al (2010) Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect Dis 10:597–602
27. Duval-Iflah Y, Raibaud P, Tancrede C, et al (1980) R-plasmic transfer from *Serratia liquefaciens* to *Escherichia coli* in vitro and in vivo in the digestive tract of gnotobiotic mice associated with human fecal flora. Infect Immun 28:981–90
28. Alali WQ, Scott HM, Norby B, et al (2009) Quantification of the bla(CMY-2) in feces from beef feedlot cattle administered three different doses of ceftiofur in a longitudinal controlled field trial. Foodborne Pathog Dis 6:917–24
29. Singer RS, Patterson SK, Wallace RL (2008) Effects of therapeutic ceftiofur administration to dairy cattle on *Escherichia coli* dynamics in the intestinal tract. Appl Environ Microbiol 74:6956–62
30. Cavaco LM, Abatih E, Aarestrup FM, et al (2008) Selection and persistence of CTX-M-producing *Escherichia coli* in the intestinal flora of pigs treated with amoxicillin, ceftiofur, or cequinome. Antimicrob Agents Chemother 52:3612–6
31. Pecquet S, Ravoire S, Andreumont A (1990) Faecal excretion of ciprofloxacin after a single oral dose and its effect on faecal bacteria in healthy volunteers. J Antimicrob Chemother 26:125–9
32. Inagaki Y, Nakaya R, Chida T, et al (1992) The effect of levofloxacin, an optically-active isomer of ofloxacin, on fecal microflora in human volunteers. Jpn J Antibiot 45:241–52
33. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, et al (2008) The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. PLoS Biol 6:e280
34. Paterson DL (2004) “Collateral damage” from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. Clin Infect Dis 38(Suppl 4):S341–S5
35. Carratala J, Fernandez-Sevilla A, Tubau F, et al (1995) Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. Clin Infect Dis 20:557–60
36. Dupeyron C, Mangeney N, Sedrati L, et al (1994) Rapid emergence of quinolone resistance in cirrhotic patients treated with norfloxacin to prevent spontaneous bacterial peritonitis. Antimicrob Agents Chemother 38:340–4
37. De Lastours V, Cambau E, Guillard T, et al (2011) Dynamics of the emergence of *Escherichia coli* resistance to fluoroquinolones in the fecal flora from healthy volunteers. Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse, Paris
38. Hamilton-Miller JM, Shah S (2001) Identity and antibiotic susceptibility of enterobacterial flora of salad vegetables. Int J Antimicrob Agents 18:81–3
39. Ruimy R, Brisabois A, Bernede C, et al (2010) Organic and conventional fruits and vegetables contain equivalent counts of Gram negative bacteria expressing resistance to antibacterial agents. Environ Microbiol 12:608–15
40. Walson JL, Marshall B, Pokhrel BM, et al (2001) Carriage of antibiotic-resistant fecal bacteria in Nepal reflects proximity to Kathmandu. J Infect Dis 184:1163–9
41. van de Leur JJ, Vollaard EJ, Janssen AJ, et al (1997) Influence of low dose ciprofloxacin on microbial colonization of the digestive tract in healthy volunteers during normal and during impaired colonization resistance. Scand J Infect Dis 29:297–300
42. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al (2010) Use of procalcitonin to reduce patients’ exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 375:463–74
43. Strenger V, Gschliesser T, Grisold A, et al (2011) Orally administered colistin leads to colistin-resistant intestinal flora and fails to prevent faecal colonisation with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteria in hospitalised newborns. Int J Antimicrob Agents 37:67–9
44. Pitout JD (2009) IPSAT P1A, a class A beta-lactamase therapy for the prevention of penicillin-induced disruption to the intestinal microflora. Curr Opin Investig Drugs 10:838–44
45. Khoder M, Tsapis N, Domergue-Dupont V, et al (2010) Removal of residual colonic ciprofloxacin in the rat by activated charcoal entrapped within zinc-pectinate beads. Eur J Pharm Sci 41:281–8
46. Vignoli R, Calvelo E, Cordeiro NF, et al (2006) Association of broad-spectrum antibiotic use with faecal carriage of oxyiminocephalosporin-resistant enterobacteriaceae in an intensive care unit. J Hosp Infect 63:306–15
47. Skurnik D, Lasocki S, Bremont S, et al (2010) Development of ertapenem resistance in a patient with mediastinitis caused by *Klebsiella pneumoniae* producing an extended-spectrum beta-lactamase. J Med Microbiol 59:115–9
48. Buscher KH, Cullmann W, Dick W, et al (1987) Selection frequency of resistant variants by various beta-lactam antibiotics in clinical *Enterobacter cloacae* isolates. Chemotherapy 33:40–51