

Colonisation digestive par une bactérie hautement résistante : Apports de l'étude expérimentale

Pr Eric Batard

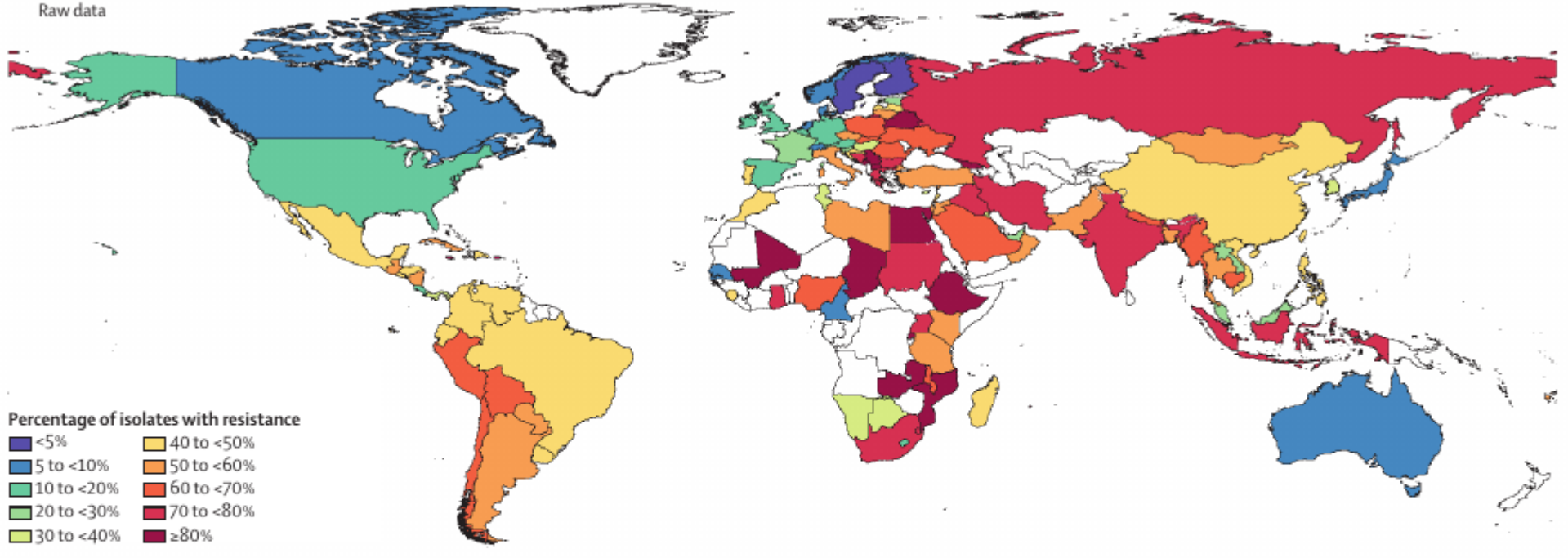
Cibles et médicaments des infections et de l'immunité, IICiMed, Nantes
Université, <https://iicimed.univ-nantes.fr/fr/>

Urgences, CHU Nantes

eric.batard@univ-nantes.fr

G Third-generation cephalosporin-resistant *Klebsiella pneumoniae*

Raw data



there were an estimated 4.95 million (3.62–6.57) deaths associated with bacterial AMR in **2019**, including **1.27 million (95% UI 0.911–1.71)** deaths attributable to bacterial AMR.

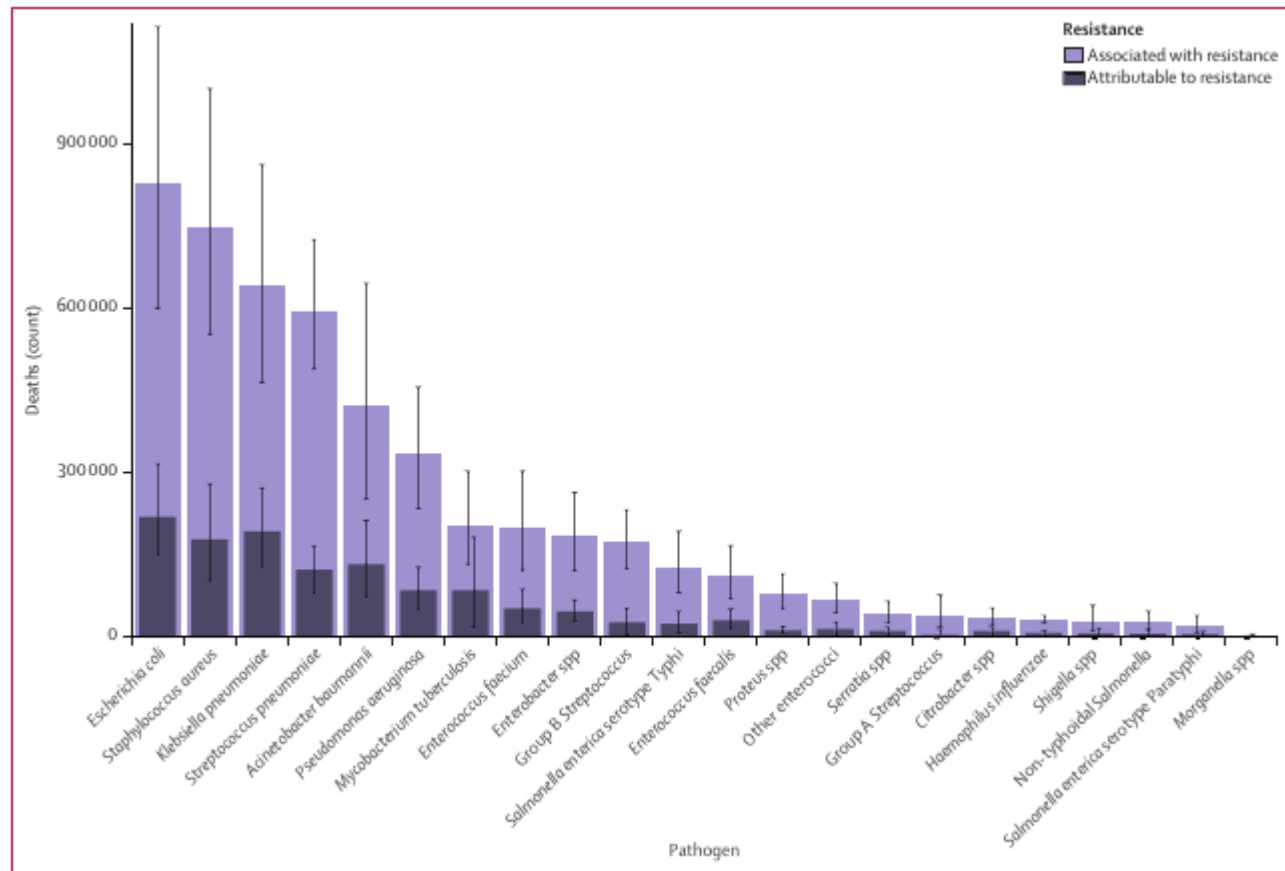
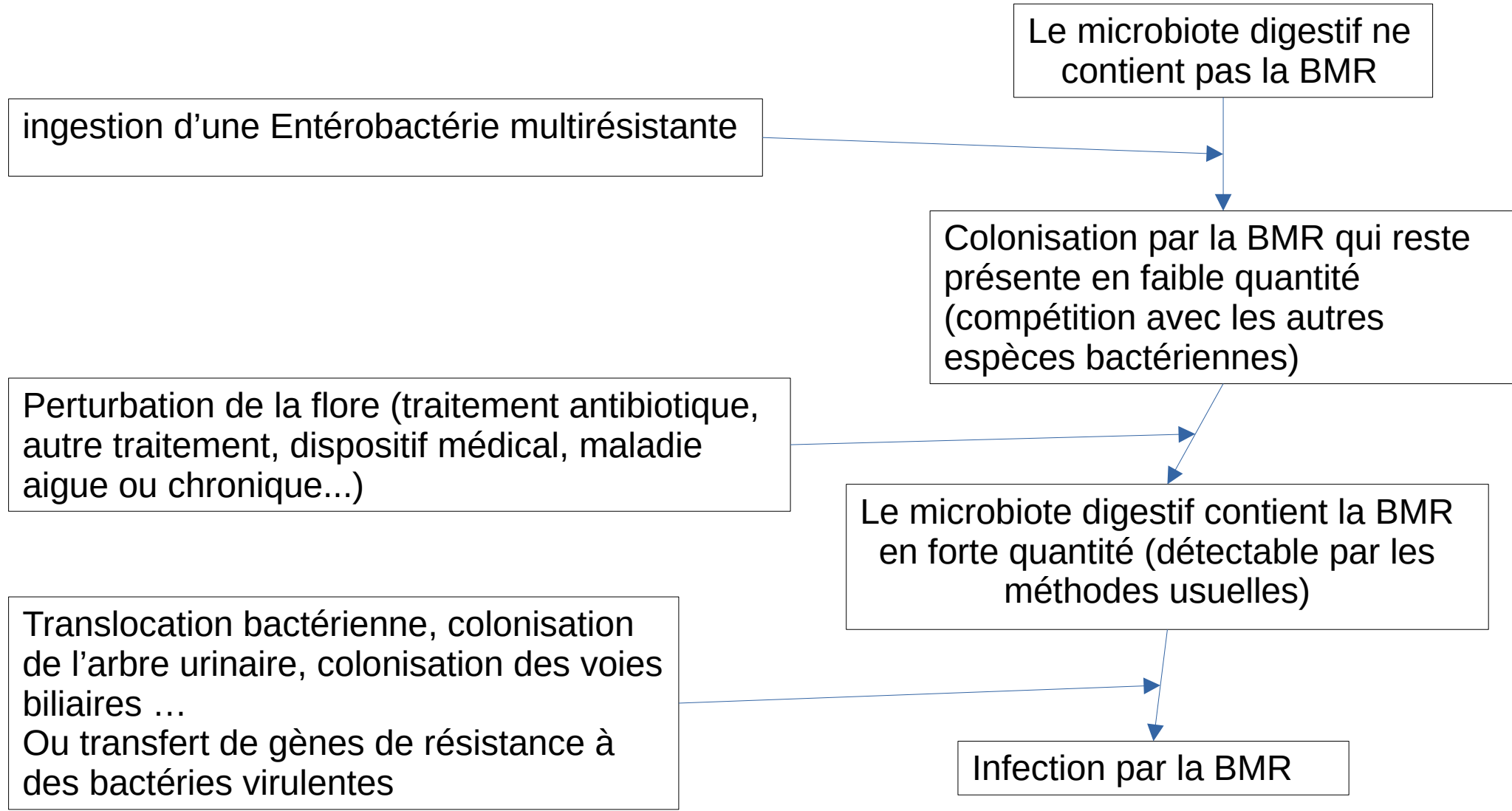


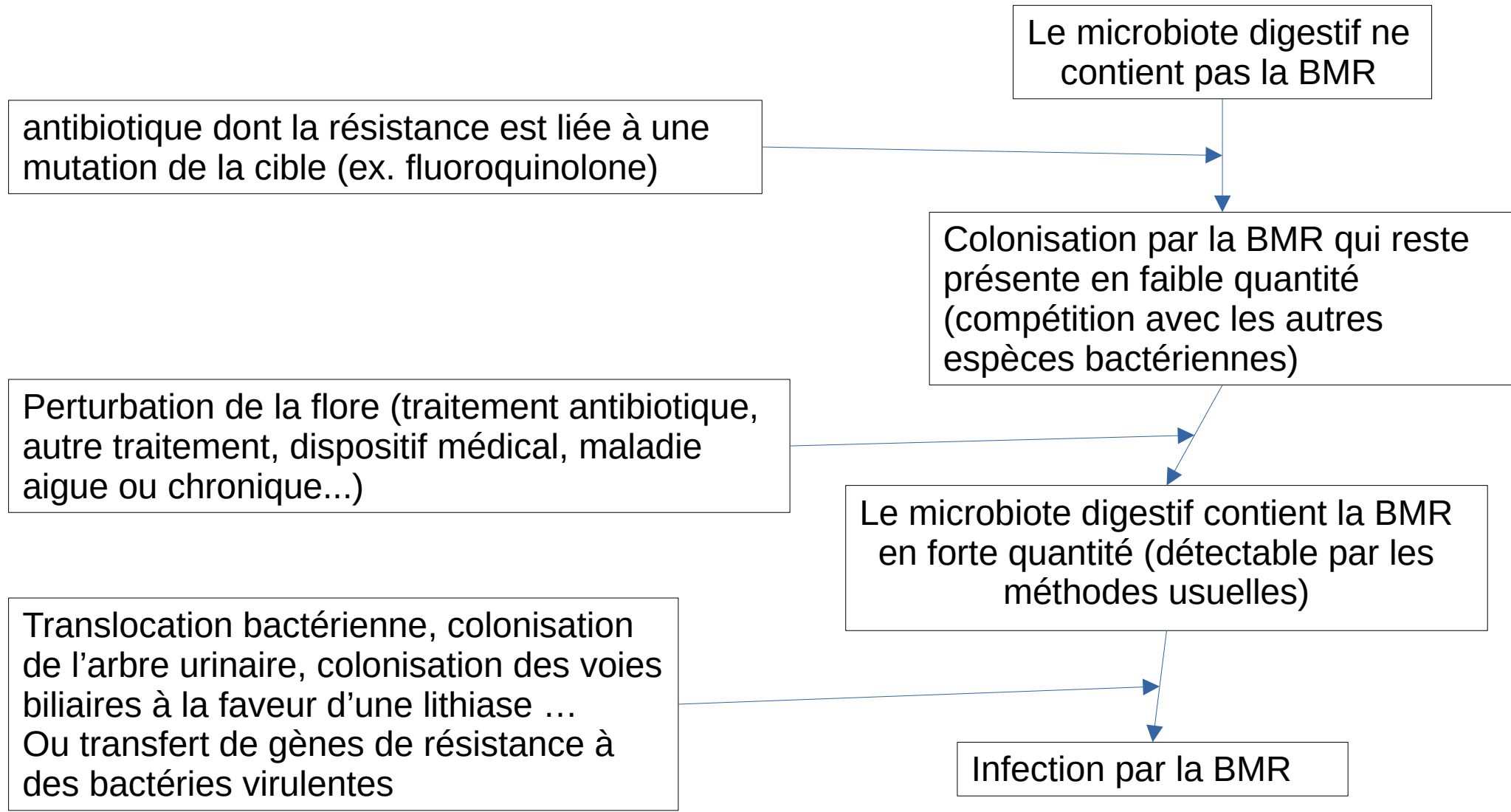
Figure 4: Global deaths (counts) attributable to and associated with bacterial antimicrobial resistance by pathogen, 2019
 Estimates were aggregated across drugs, accounting for the co-occurrence of resistance to multiple drugs. Error bars show 95% uncertainty intervals.

- L'antibiorésistance chez les *Enterobacterales*, un problème de santé publique
- Le microbiote digestif est le réservoir d'Enterobactéries multirésistantes

COMMENT UN MICROBIOTE PEUT IL DEVENIR COLONISE PAR UNE BMR ?



COMMENT UN MICROBIOTE PEUT IL DEVENIR COLONISE PAR UNE BMR ?



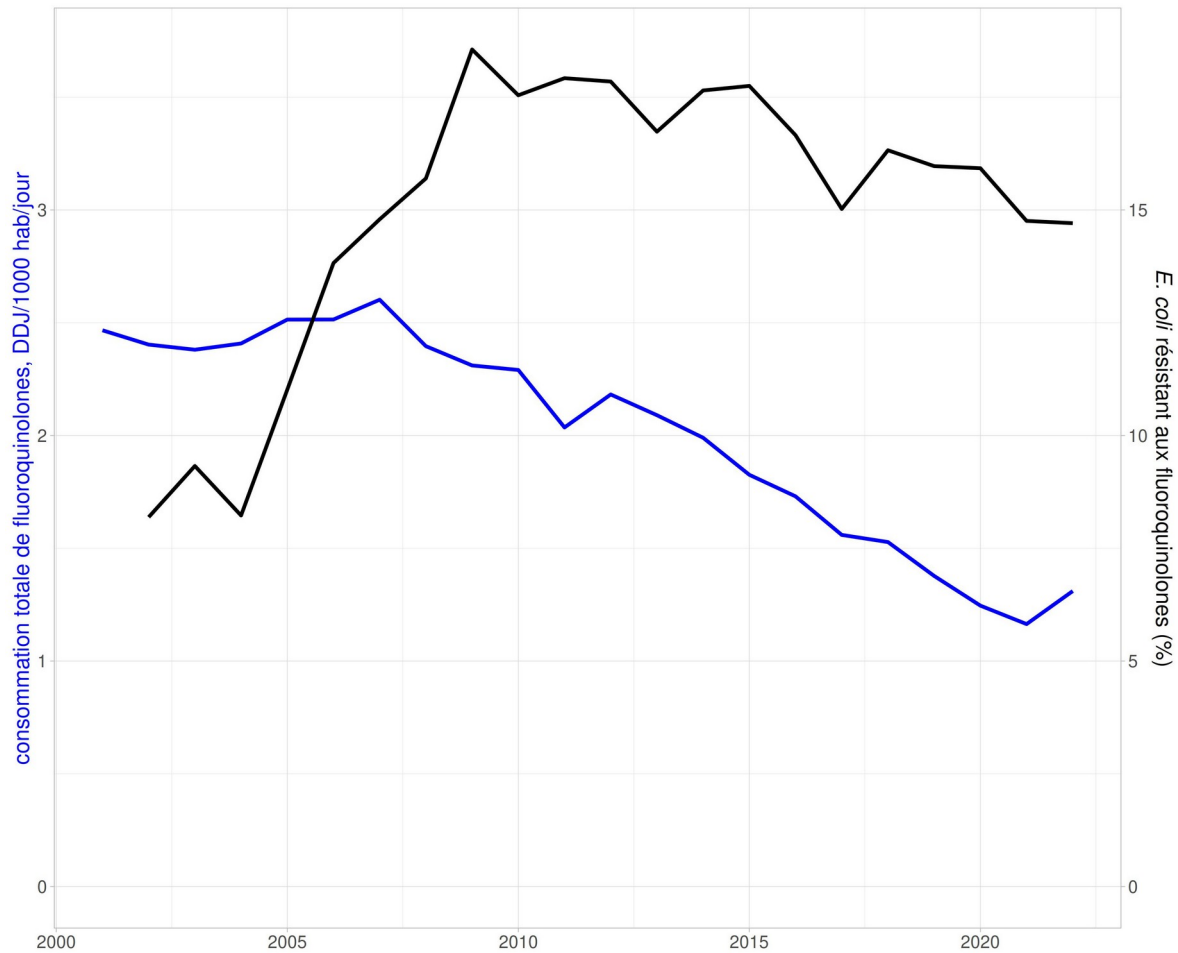
- Comment **prévenir** les infections causées par des Entérobactéries multirésistantes ?

Comment prévenir les infections causées par des Entérobactéries multirésistantes ?

- **Limiter les infections causées par les Entérobactéries**
 - Hygiène dans les pays en voie de développement : péril fécal
 - Dans les pays développés : prévention des infections associées aux soins dus aux Entérobactéries
- **Limiter la résistance chez les Entérobactéries**
 - Limiter l'exposition des patients aux antibiotiques
 - Limiter quels antibiotiques ?
 - Choix des molécules
 - Limiter la durée de traitement
 - Limiter le risque de colonisation digestive par des BMR quand le traitement antibiotique doit être administré
 - Quels sont les facteurs de risque de colonisation digestive ?

Le choix des antibiotiques





La maîtrise des consommations de fluoroquinolones semble diminuer la résistance aux fluoroquinolones, mais ça pourrait ne pas suffir

Données ECDC France, 2001-2022



43^e
RÉUNION
INTERDISCIPLINAIRE
DE CHIMIOTHÉRAPIE
ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 18 & MARDI 19
DÉCEMBRE 2023

 palaisdescongrès
deparis

Impact de la désescalade antibiotique sur l'acquisition d'une colonisation par une E-BLSE

Etude de l'antibiothérapie des pyélonéphrites aiguës dans un modèle expérimental murin

Q. LE BASTARD, M. GREGOIRE, E. MONTASSIER, E. BATARD

Pyélonéphrite aiguë : recommandations



PNA sans signes de gravité

PNA simple :
Fluoroquinolone (cipro ou lévo)
OU
C3G (céfotaxime ou ceftriaxone)

Désescalade si possible dès que l'antibiogramme est disponible

Relais oral :

- amoxicilline, à privilégier
- amoxicilline-ac clavulanique
- ciprofloxacine ou lévofloxacine
- céfixime
- cotrimoxazole



FQ ou C3G
parentérale

Prendre une ECBU +
antibiogramme

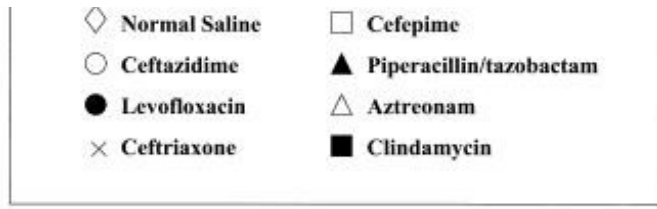
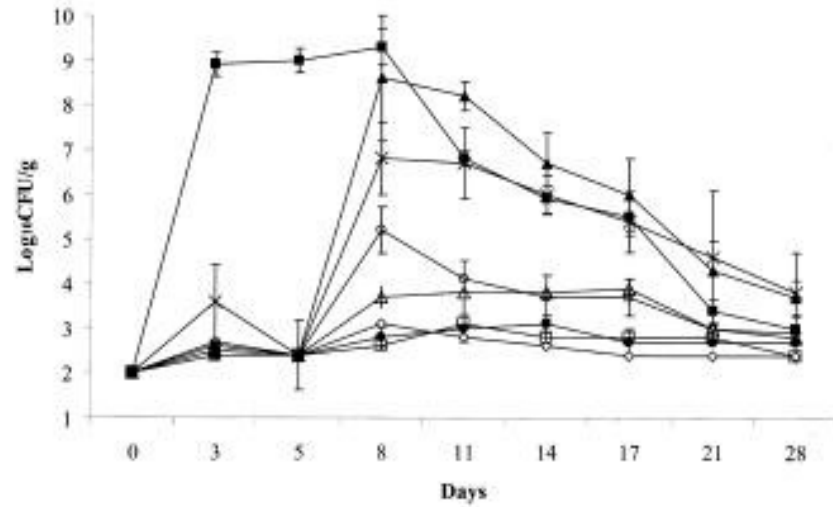
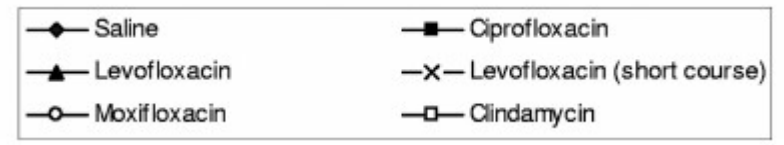
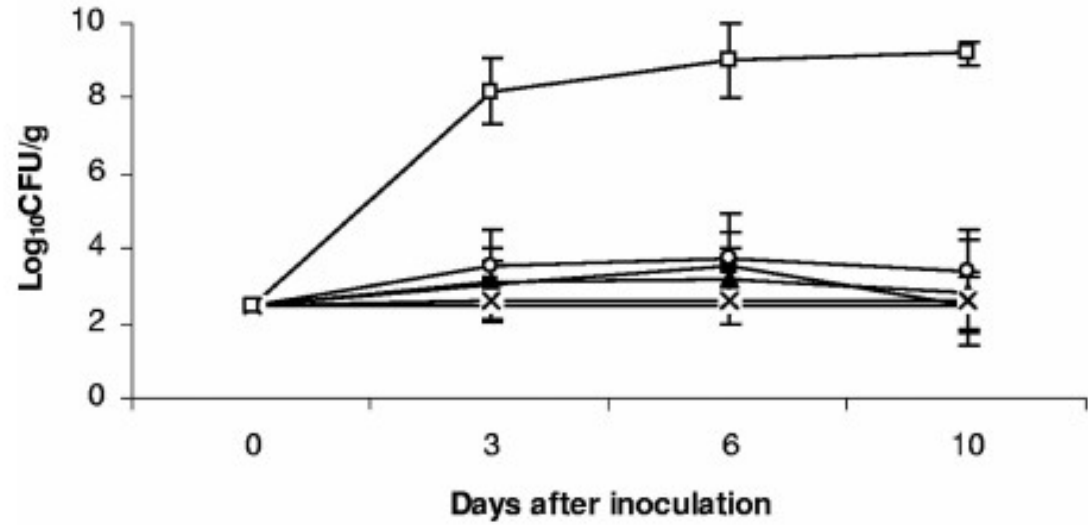


Amoxicilline,
Amoxi-clav
FQ
TMP-SMX

Spectre antibiotique

Quelles preuves de l'efficacité de la désescalade de la ciprofloxacine vers amox / amox-clav / cotrimoxazole ?

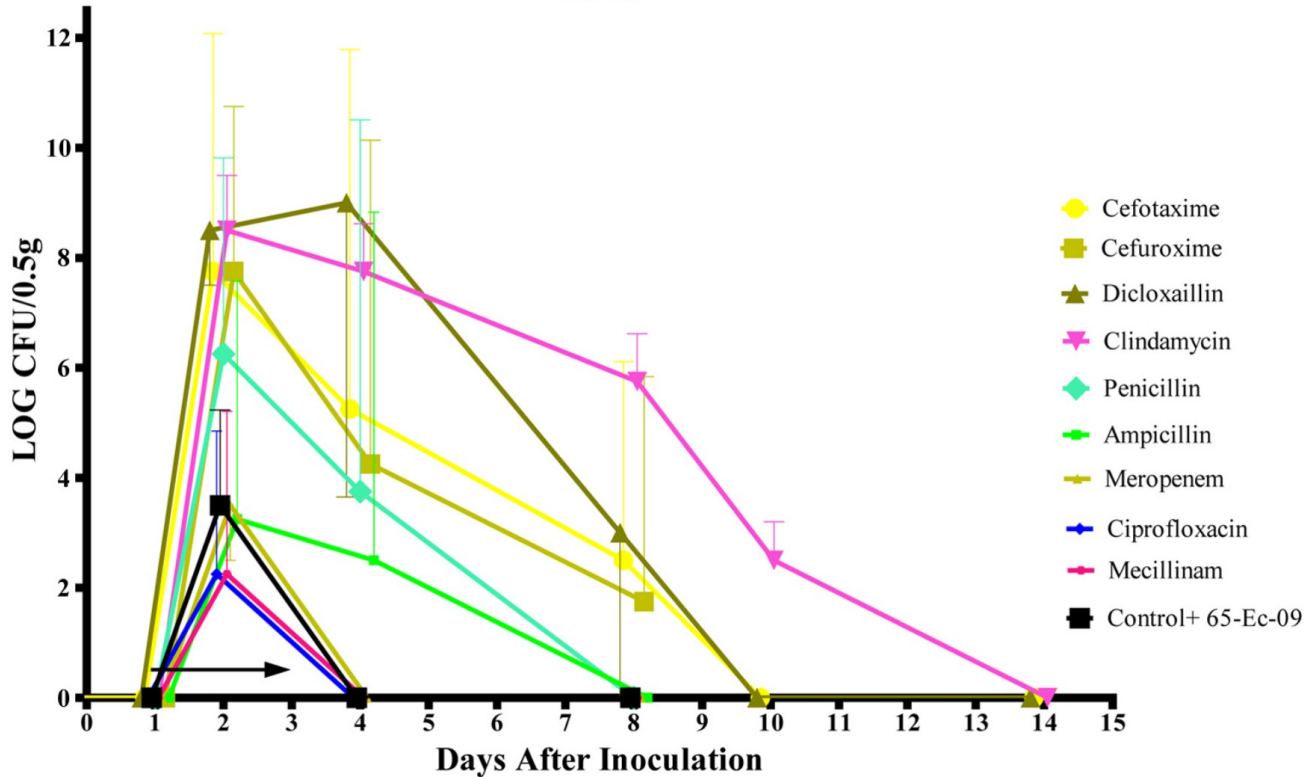
- Pas d'étude humaine
- Pas d'étude animale

A.**B.**

2003 doi 10.1128/AAC.47.11.3610-3612.2003

2008 doi 10.1128/AAC.00117-08

E.coli

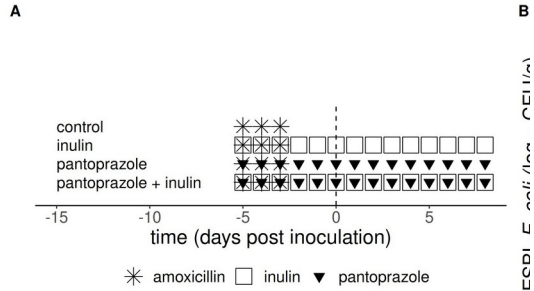


E. Coli CTX-M-15 (BLSE) et FQ-R

Faible niveau de colonisation induit par la ciprofloxacine

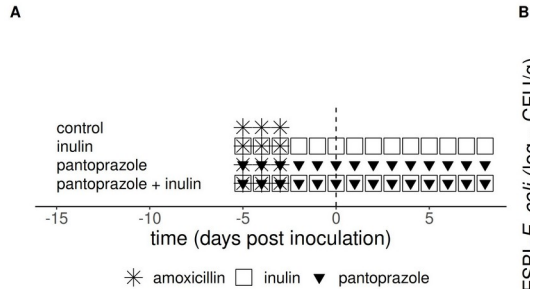
Titres fécaux bactériens d'*E. coli* BLSE chez des animaux traités par différents antibiotiques, pendant 3 jours suivant l'inoculation gastrique

le modèle murin de colonisation digestive



- Quelles sont les principales limites de ce type de modèle ?

Le modèle murin de colonisation digestive



- Quelles sont les principales limites de ce type de modèle ?
- Un microbiote murin, et non humain
- Pharmacocinétique des médicaments
 - Demi-vie des médicaments beaucoup plus courte chez les petits animaux que chez un grand animal comme l'Homme
 - Le choix de la dose des antibiotiques et de l'espacement des doses est un enjeu important pour avoir des concentrations similaires à celles obtenues chez l'Homme

Table 1: Human equivalent dose calculation based on body surface area*

Species	Reference body weight (kg)	Working weight range (kg)	Body surface area (m ²)	To convert dose in mg/kg to dose in mg/m ² , multiply by K _m	To convert animal dose in mg/kg to HED in mg/kg, either	
					Divide animal dose by	Multiply animal dose by
Human	60	-	1.62	37	-	-
Mouse	0.02	0.011-0.034	0.007	3	12.3	0.081
Hamster	0.08	0.047-0.157	0.016	5	7.4	0.135
Rat	0.15	0.08-0.27	0.025	6	6.2	0.162
Ferret	0.30	0.16-0.54	0.043	7	5.3	0.189
Guinea pig	0.40	0.208-0.700	0.05	8	4.6	0.216
Rabbit	1.8	0.90-3.0	0.15	12	3.1	0.324
Dog	10	5-17	0.50	20	1.8	0.541
Monkeys (rhesus)	3	1.4-4.9	0.25	12	3.1	0.324
Marmoset	0.35	0.14-0.72	0.06	6	6.2	0.162
Squirrel monkey	0.60	0.29-0.97	0.09	7	5.3	0.189
Baboon	12	7-23	0.60	20	1.8	0.541
Micro pig	20	10-33	0.74	27	1.4	0.730
Mini pig	40	25-64	1.14	35	1.1	0.946

*Data obtained from FDA draft guidelines.^[7] FDA: Food and Drug Administration, HED: Human equivalent dose

Dose usuelle chez l'Homme = 3 g/jour, soit 50 mg/kg/jour

Amoxicilline dans l'eau de boisson à la concentration de 0.5 g/L

Une souris (20 g) boit en moyenne 6 mL par jour

En moyenne, une souris reçoit 150 mg/kg/jour

Conversion de la dose murine en dose équivalente humaine (HED)

150 mg/kg/jour en dose murine correspond à $150/12.3 = 12$ mg/kg/jour HED

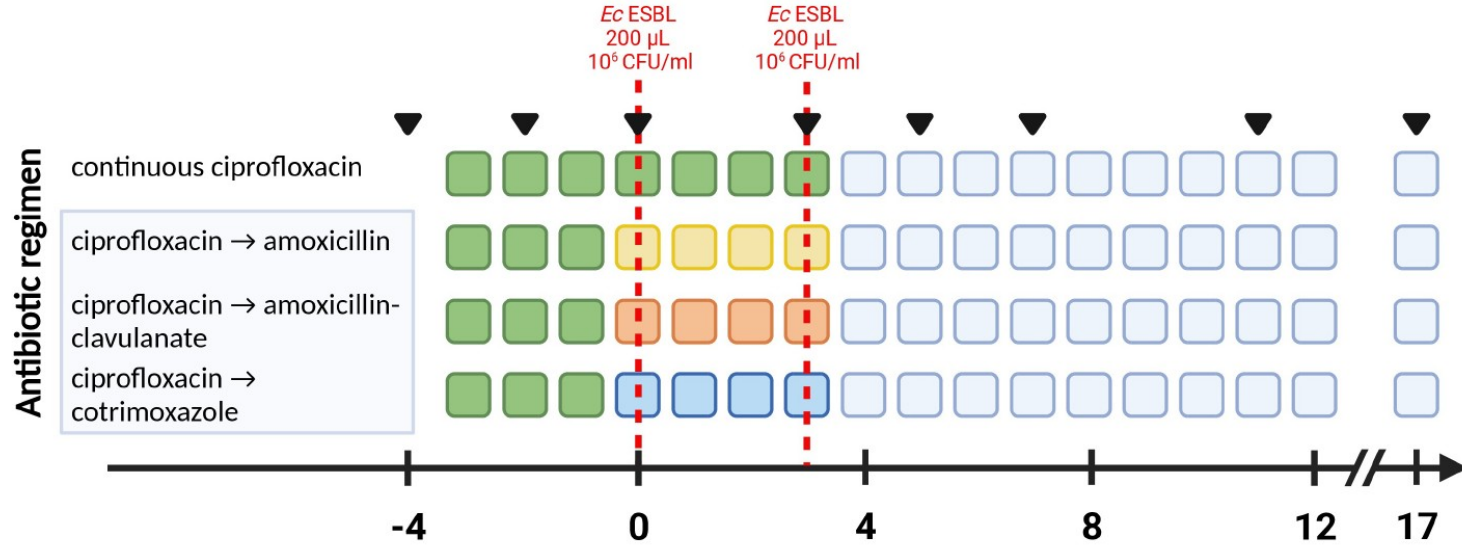
Question de **recherche**

Les antibiotiques considérés à spectre étroit

- **Ne sont pas dénués** d'effet sur le microbiote intestinal
- **Favorisent** dans certaines conditions la colonisation par une E-BLSE

Une **désescalade** antibiotique de la ciprofloxacine vers de l'amoxicilline, de l'amoxicilline-clavulanate ou du cotrimoxazole, **limite-t-elle** la survenue d'une **colonisation intestinale par une souche** d'*E. coli* productrice de **BLSE**, par rapport à un traitement par ciprofloxacine **continu** ?

Dessin expérimental



Antibiotic regimen

continuous ciprofloxacin

ciprofloxacin \rightarrow amoxicilline

ciprofloxacin \rightarrow amoxicilline-clavulanate

ciprofloxacin \rightarrow cotrimoxazole

-4

0

4

8

12

17



ciprofloxacin (130 μ g/mL)



amoxicilline (0,5 mg/mL)



amoxicilline-clavulanate (0,5 mg/mL)



cotrimoxazole (125 μ g/mL)



stool sampling



SWISS male mice
(n = 12 / group)

E. coli OXA-181 CTX-M-27

Culture des échantillons sur
gélose chromogène BLSE

Concentrations fécales d'antibiotiques

CIPROFLOXACINE

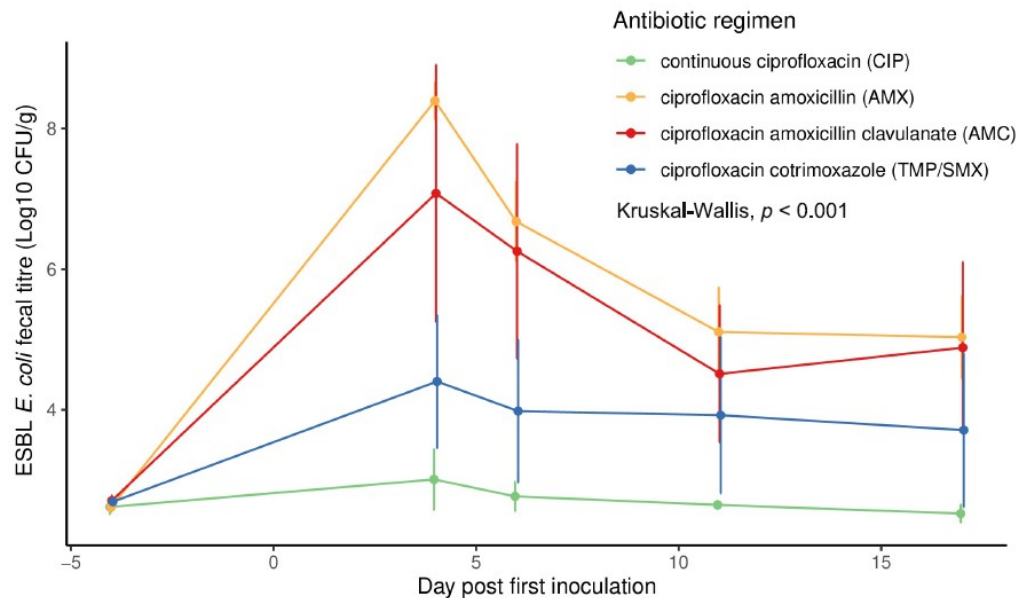
- Ciprofloxacine à 3 dpi : médiane (Q1-Q3) = 0.8 (0.4 – 3.0) mg/g
- En comparaison chez l'Homme (Brumfitt et al, 1984) : 1.2 (0.3 – 1.2) mg/g

AMOXICILLINE

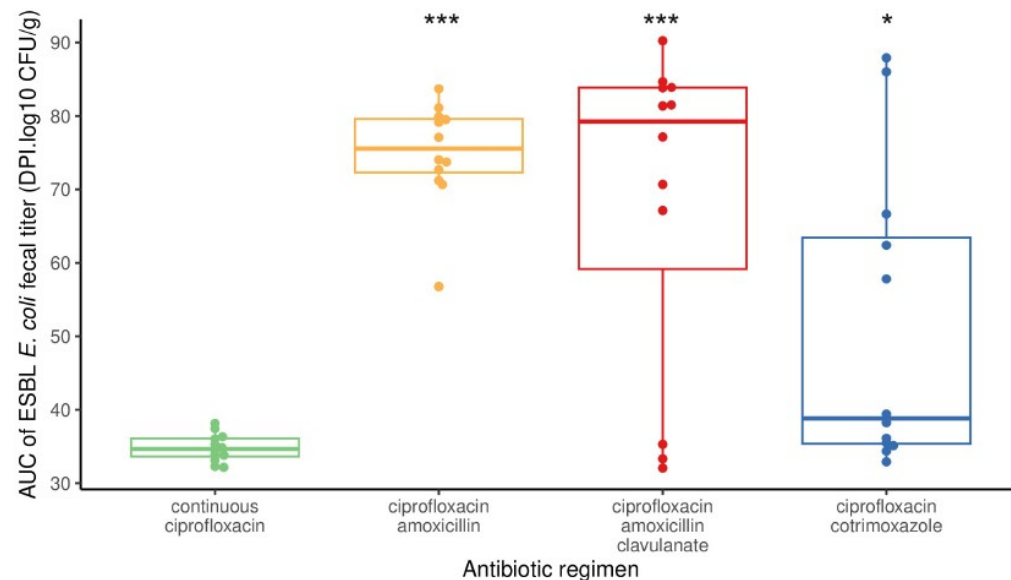
- Amoxicilline à 3 dpi : médiane (Q1-Q3) = 38 (24 – 62) µg/g
 - Extrêmes, 0 – 103 µg/g
- Pas de données chez l'Homme pour l'amoxicilline
- En comparaison chez l'Homme (Steinbakk et al, 1992, **ampicilline**) : 0.0 (0.0 – 0.0) µg/g
 - Extrêmes, 0 - 480 µg/g

L'intensité de la colonisation est-elle différente selon le schéma antibiotique ?

Titres fécaux d'*E. coli* BLSE moyens au cours du temps



Aires sous la courbe des titres fécaux d'*E. coli* BLSE (4 à 17 DPI)



Post hoc Dunnett's test, control = ciprofloxacin

* $p < 0.05$, *** $p < 0.0001$

Analyse du **microbiote fécal**

- **Echantillons analysés**

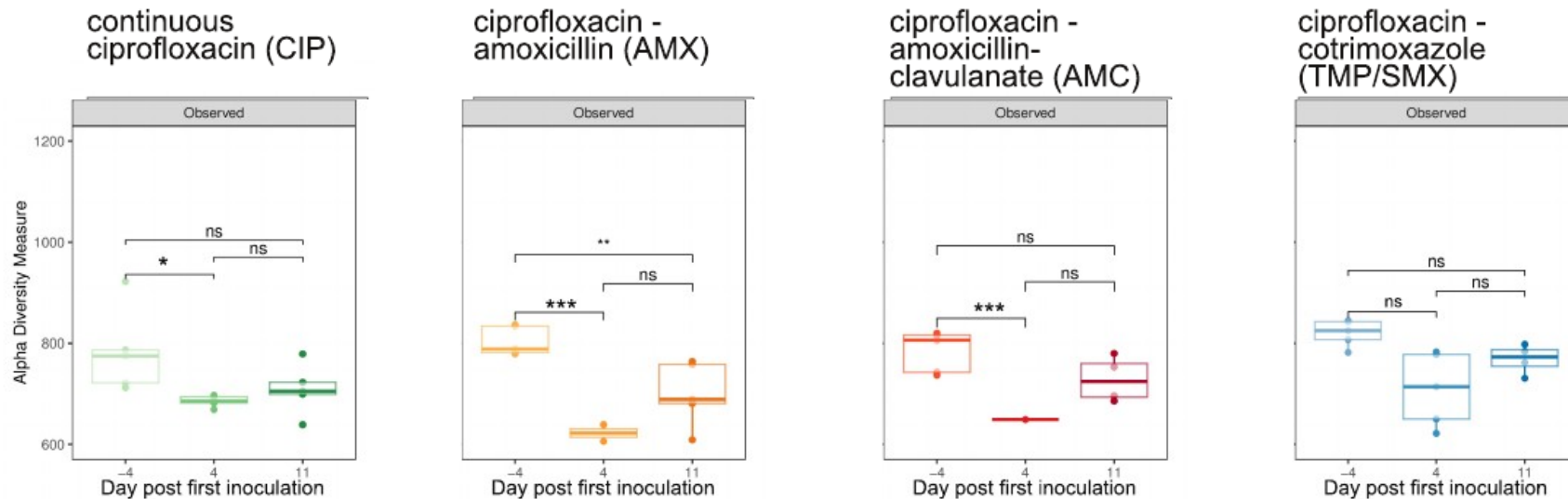
- 5 échantillons par groupe
- Aire sous la courbe du titre bactérien fécal
- **Désescalade** : souris avec les **niveaux les plus élevés** de colonisation
- **Cipro-continue** : souris avec **les niveaux les plus faibles** de colonisation

- **Whole genome sequencing « Shallow Shotgun »**

- Illumina NovaSeq 6000
- 2 x 140 pb
- 6.99 ± 1.41 million read / sample
- Assignations taxonomique : Kraken2 + Bracken / Base MGBC



La diversité α est-elle modifiée par tous les schémas antibiotiques ?

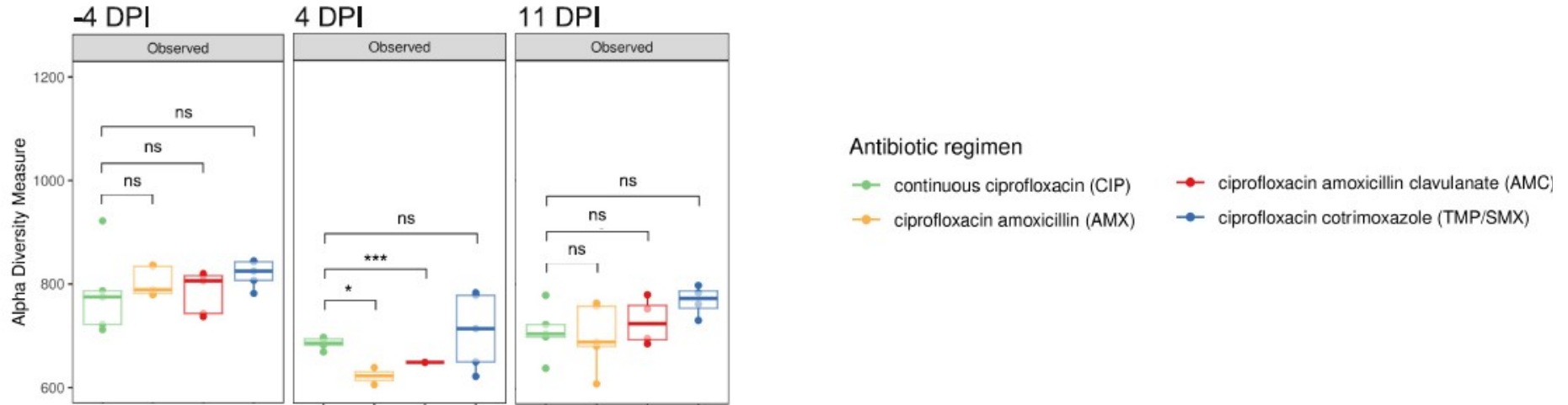


Diminution de la diversité et de la richesse par tous les schémas.

La diminution de la diversité est plus marquée pour les schémas de désescalade avec amoxicilline

L' α -diversité retrouve un niveau basal à distance du traitement : résilience

La diversité α est-elle modifiée par tous les schémas antibiotiques ?



Diminution de la diversité et de la richesse par tous les schémas.

La diminution de la diversité est plus marquée pour les schémas de désescalade avec amoxicilline

L' α -diversité retrouve un niveau basal à distance du traitement : résilience

**Quelles limites pour ce modèle
en terme d'administration d'antibiotique ?**

Quelles limites pour ce modèle en terme d'administration d'antibiotique ?

- Pas de données sur les concentrations fécales d'amoxicilline chez l'Homme
- La concentration fécale d'antibiotique ne reflète pas nécessairement la concentration dans les différents segments du tube digestif

Conclusions et **perspectives**

Dans ce modèle murin, par rapport au traitement sans désescalade (ciprofloxacine continue), les désescalades de la ciprofloxacine vers amoxicilline / amoxicilline-clavulanate induisent :

- un plus haut niveau de colonisation par *E. coli* BSLE
- une plus grande proportion d'animaux colonisés
- une plus grande perturbation de l'architecture taxonomique du microbiote

Qu'est-ce qu'un antibiotique à spectre antibiotique étroit ?

- S'intéresser seulement à l'activité de l'antibiotique sur les bactéries pathogènes chez l'Homme ?
- **S'intéresser aussi à l'activité de l'antibiotique sur les bactéries non pathogènes des microbiotes humains**

Pour aller plus loin

- Confirmation de ces résultats sur des animaux avec un microbiote humanisé
- Confirmation de ces résultats chez l'Homme
 - on ne pourra que comparer l'acquisition d'une colonisation par une BMR entre divers groupes de traitement
 - l'acquisition d'une colonisation par une BMR est un évènement qui reste relativement rare (environ 10%) : beaucoup de sujets seront nécessaires

Les antibiotiques sont-ils les seuls médicaments favorisant la colonisation digestive par une BMR ?

- **Les IPP**
 - sont très largement utilisés chez l'Homme (trop)
 - Perturbent le microbiote digestif humain
- **Les IPP favorisent-ils la colonisation digestive par une BMR ?**
 - Études observationnelles chez l'Homme : résultats contradictoires
 - Une étude animale chez des souris recevant de la clindamycine
 - Évaluation à 1 et 3 jours post-inoculation

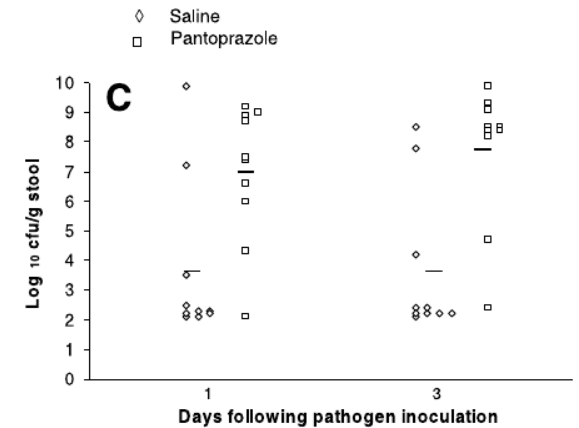
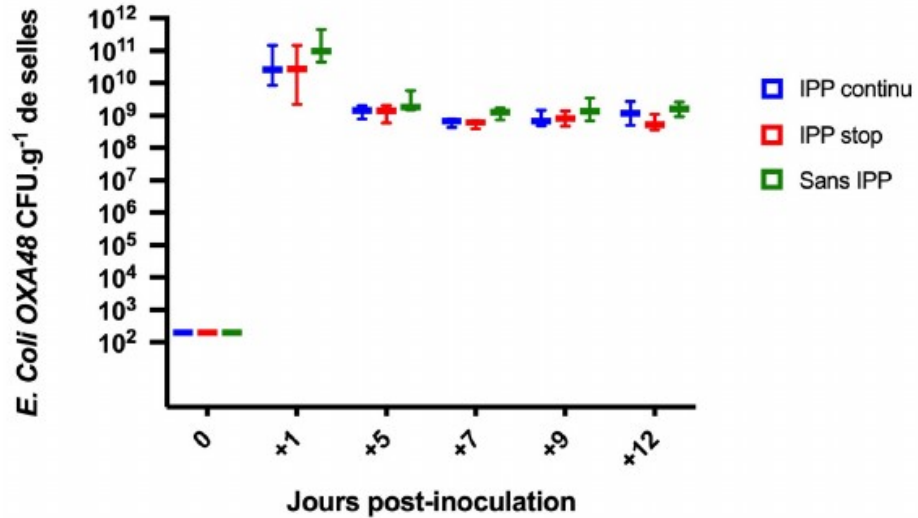
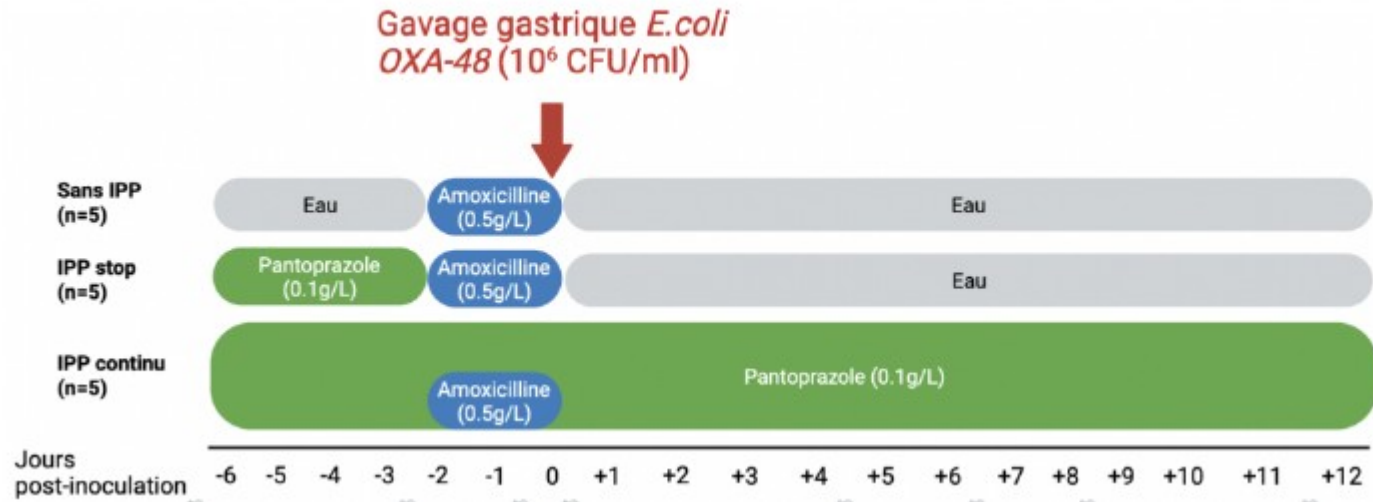


FIG. 1. Establishment of colonization of the large intestine after esophageal inoculation of 100 CFU of vancomycin-resistant enterococci (A and B) and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* (C) in mice receiving pantoprazole treatment versus establishment of colonization in controls receiving saline. Data for individual mice and mean values (horizontal lines) are shown.

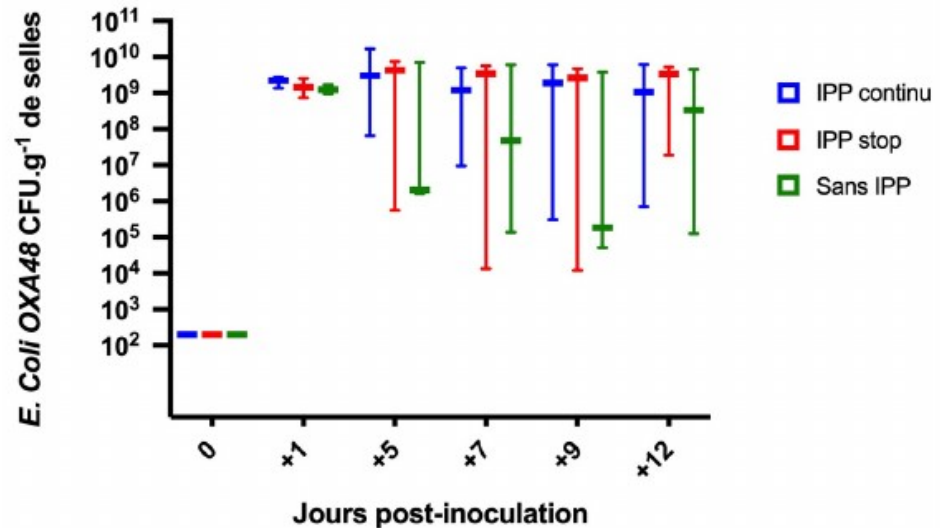
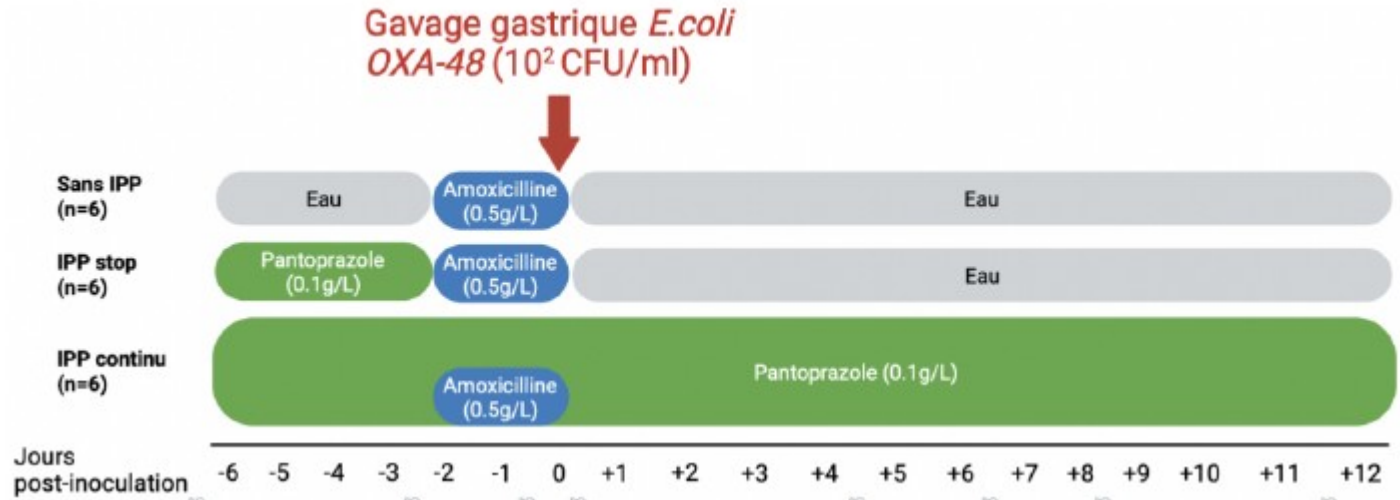
La pantoprazole favorise-t-il la colonisation digestive par un E. coli producteur de BLSE chez les souris exposées à l'amoxicilline ?

- Questions posées : Quand on doit commencer une antibiothérapie chez un patient traité par IPP au long cours
 - Le risque de colonisation digestive par une BMR au cours et au décours de l'antibiothérapie est-il augmenté par l'IPP ?
 - Diminue-t-on le risque si on arrête l'IPP au moment de débiter l'antibiotique ?
- Objectifs
 - Confirmer l'impact du pantoprazole sur la colonisation digestive par une BMR, avec un recul supérieur à 3 jours post-inoculation
 - Évaluer si l'impact de l'arrêt de l'IPP

Modèle N°1

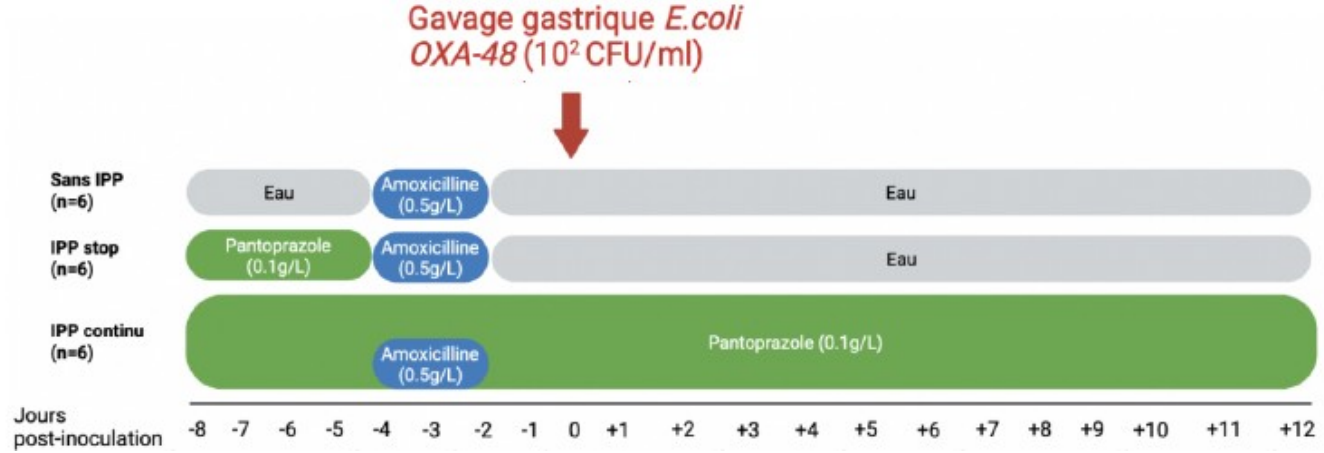


Modèle N°2

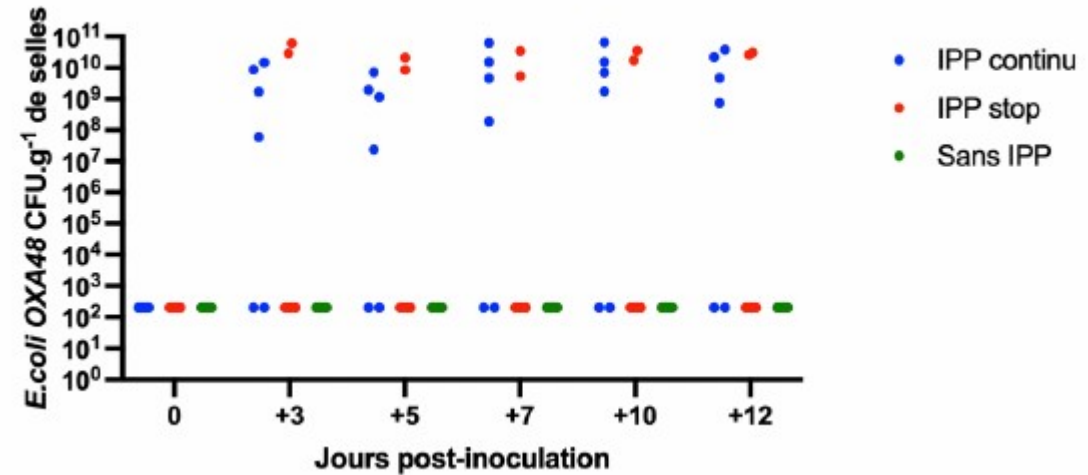


Les différences entre les groupes ne sont pas significatives

Modèle N°3



- La pré-exposition au pantoprazole augmente le titre d'EBLSE (2/3 des souris IPP continu sont colonisées vs aucune souris sans IPP)
- L'arrêt du pantoprazole quand on commence l'amoxicilline tend à diminuer la proportion de souris dont les feces sont colonisées (1/3 des souris sont colonisées, différence non significative)

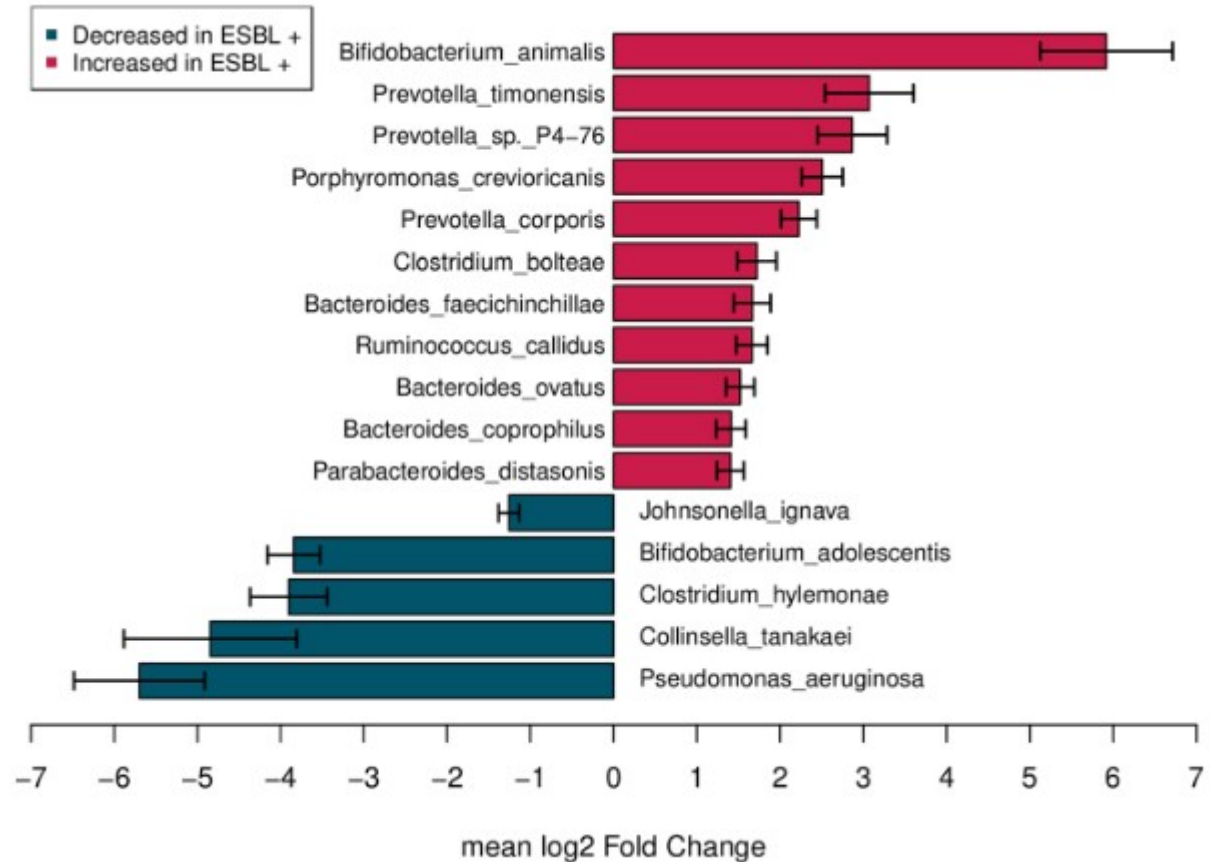


Les leçons de cette étude

- Sur le modèle expérimental
 - Adapter le modèle à la question posée
 - Avoir une puissance suffisante – comme dans les essais cliniques
- Sur le rôle des IPP
 - Ça fait maintenant deux études expérimentales, menées par 2 équipes différentes qui confirment que le prétraitement par pantoprazole favorise la colonisation par BMR (chez la souris secondairement traitée par antibiotique)
 - Suggère l'intérêt d'arrêter le pantoprazole quand on débute l'antibiotique : à confirmer sur un nombre de souris adéquat (calcul préalable du nombre de sujets nécessaires)

La composition du microbiote est prédictive du risque de colonisation par une BMR

- Résidents d'EHPAD du CHU Nantes
- colonisés par Enterobactérie productrice de BLSE vs non colonisés



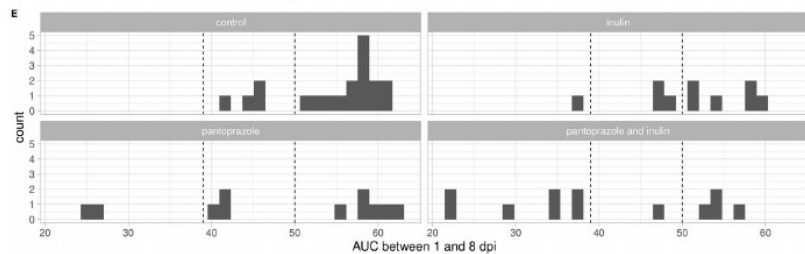
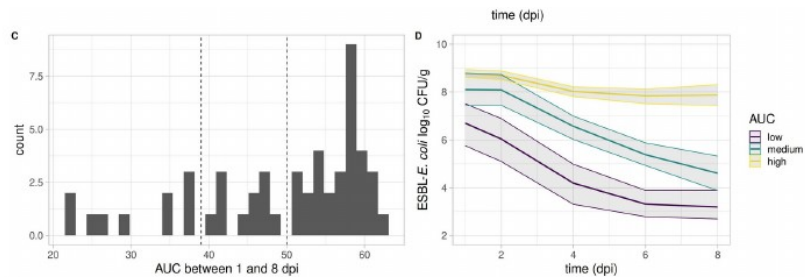
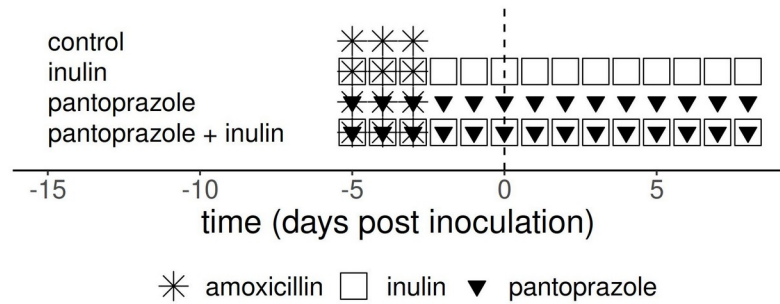
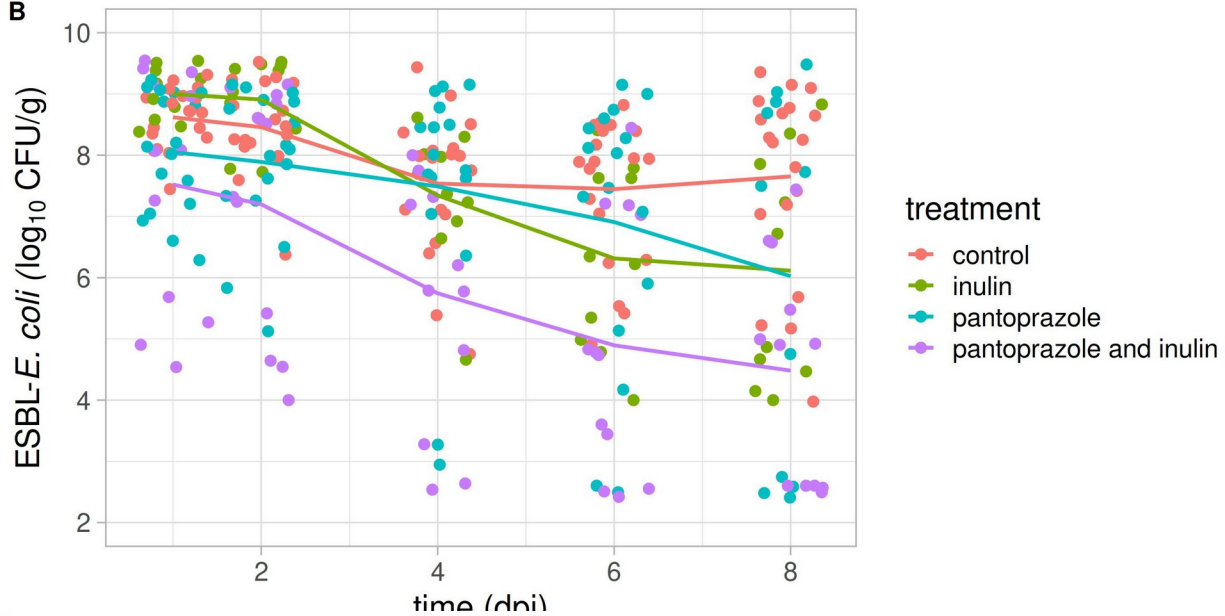
Un traitement préventif de la colonisation digestive par BMR ?

BACKGROUND

- Higher colonic content in short chain fatty acids (SCFAs) has been associated with protection against intestinal colonization by MDRE
- Inulin promotes intestinal growth of SCFA producers in humans, including genera of various families such as *Bifidobacteriaceae* (*Bifidobacterium*), *Lachnospiraceae* (*Anaerostipes*), *Oscillospiraceae* (*Faecalibacterium*) and *Lactobacillaceae* (*Lactobacillus*)
- in mice inulin promotes the intestinal growth *Lachnospiraceae* (*Blautia*, *Roseburia*), *Muribaculaceae* (*Duncaniella muris*), *Oscillospiraceae* (*Ruminococcus*) and *Akkermansiaceae* (*Akkermansia*) that are also associated with resistance to colonization by MDRE in antibiotic dysbiosed mice

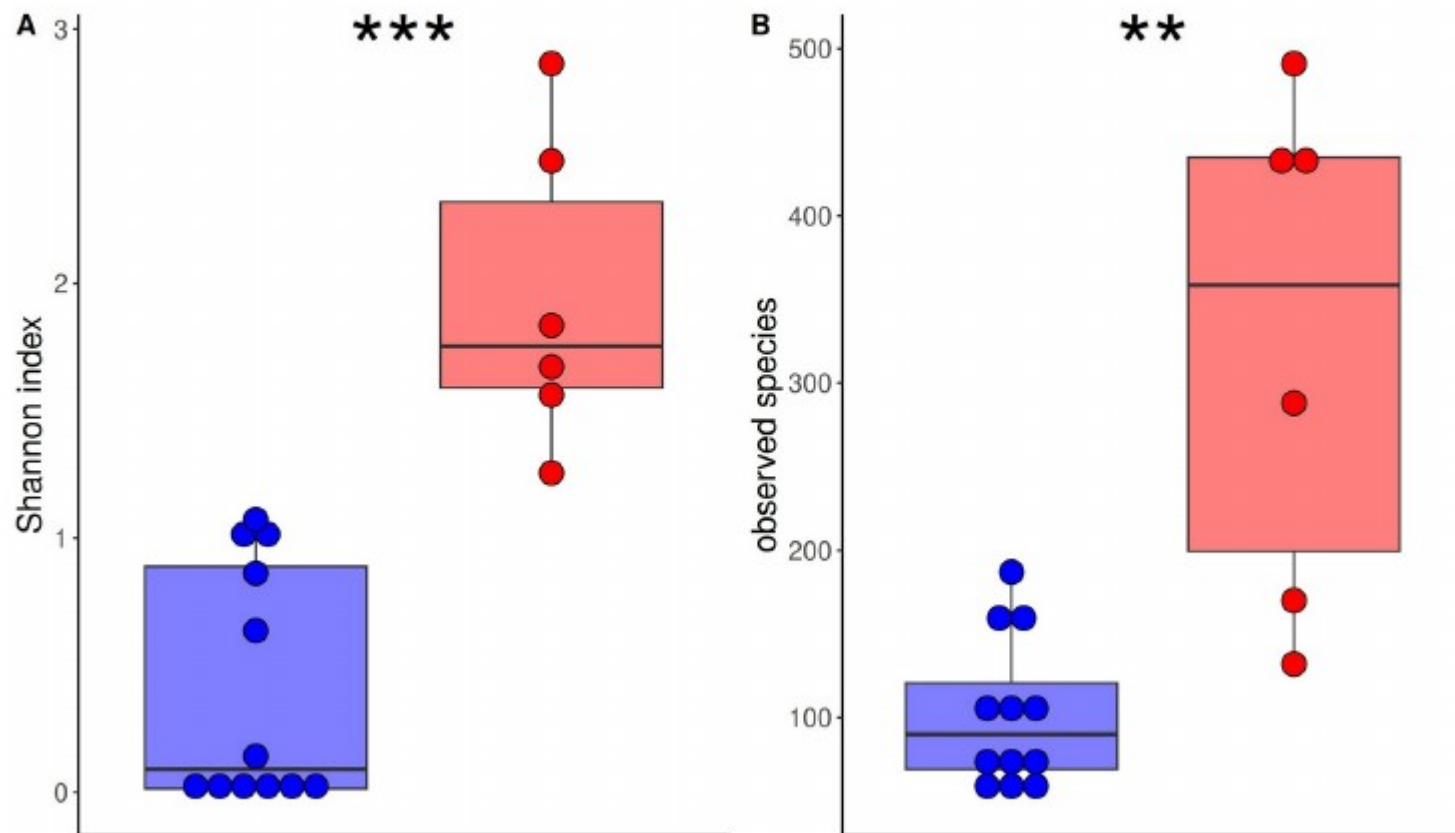
OBJECTIVE

- To assess whether inulin prevents intestinal colonization by an ESBL-*E. coli* in mice with amoxicillin-induced intestinal dysbiosis

A**B**

parameter	class	estimate	P-value of the estimate	estimate of the interaction with time	interaction P-value	proportion of mice with low level titers
intercept	-	8.6 (0.2)	< 0.0001			
time (dpi)	-	-0.2 (0.1)	0.025			
treatment	pantoprazole	-0.3 (0.3)	0.25	-0.1 (0.1)	0.61	2/11 (18%)
	inulin	0.9 (0.3)	0.005	-0.3 (0.1)	0.011	1/10 (10%)
	inulin + pantoprazole	-0.7 (0.3)	0.018	-0.3 (0.1)	0.007	7/12 (58%)

6 Figure 2. Taxonomic diversity and architecture of fecal microbiome in mice effectively treated by inulin and pantoprazole in comparison with control or ineffectively treated mice



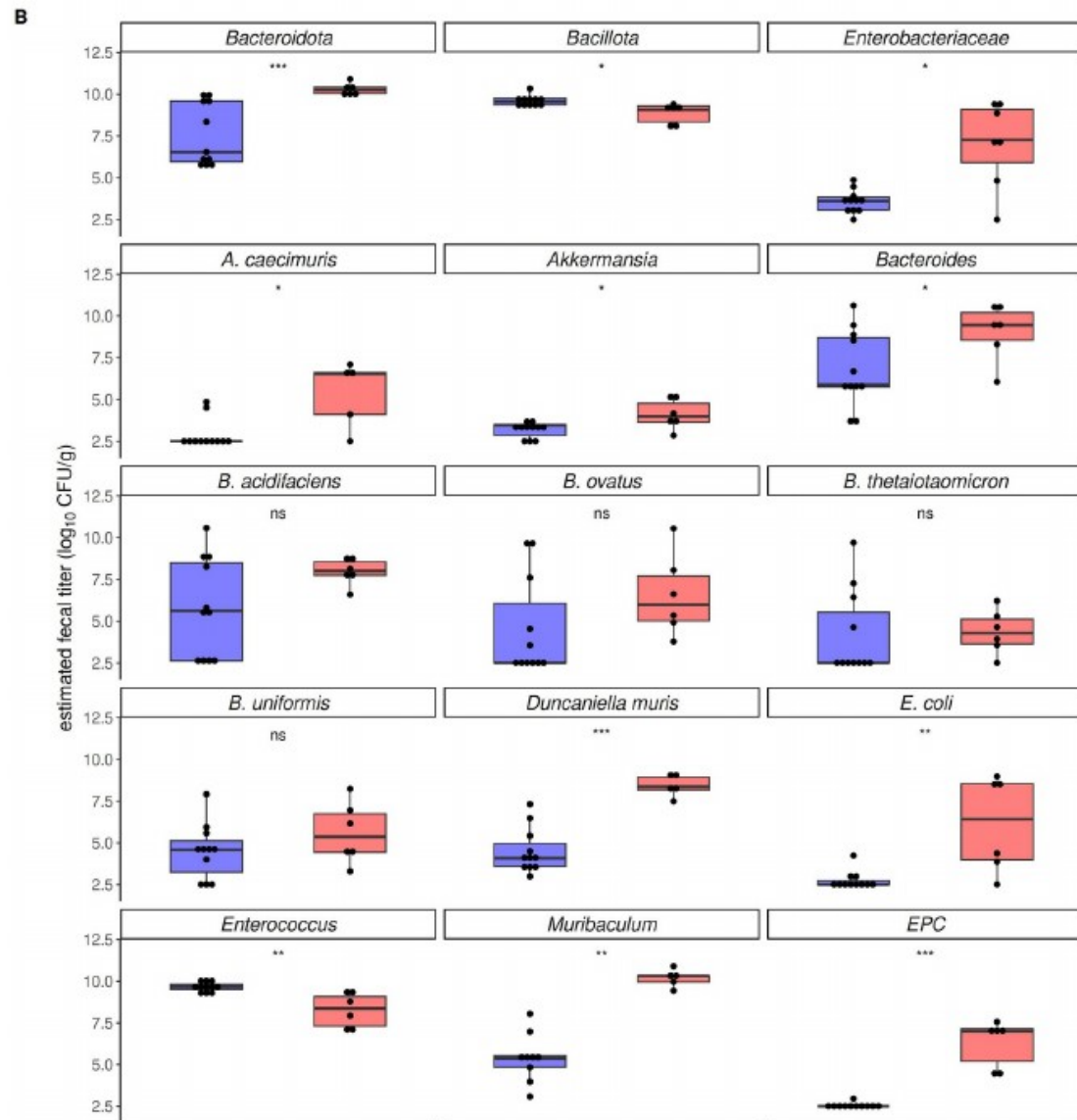
Taxons prédictifs de l'activité de l'association inuline+pantoprazole (shotgun sequencing)

discriminated the 2 groups of mice (**Figure 2C**). Among 195 species, 74 were differentially abundant between the 2 groups, all being increased in effectively treated mice (**Extended data, Table S2**). Mice effectively treated with IP had higher titers of 28 species of the Muribaculaceae family (including *Duncaniella muris* and 2 other *Duncaniella* sp., *Muribaculum intestinale* and another *Muribaculum* sp., *Paramuribaculum intestinale* and 2 other *Paramuribaculum* species), 16 species of the Lachnospiraceae family, 6 species of order Enterobacterales (including *E. coli*, *Citrobacter A rodentium*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca* and *K. variicola*), 6 species of genus *Alistipes* (family Rikenellaceae), 3 species of the Coriobacteriia class and Eggerthellaceae family (*Adlercreutzia caecimuris*, *Adlercreutzia*_sp004793465 and a *Parvibacter* sp.), and 2 species of the Bacteroidaceae family (including one *Bacteroides*).

6 Table S2. Differences in microbiome composition between mice effectively treated by the combination inulin and pantoprazole and control or ineffectively treated mice.

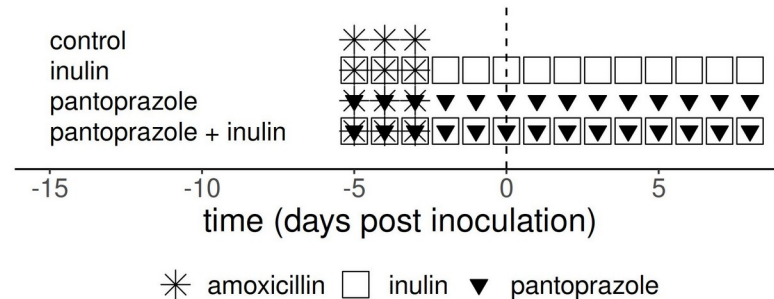
class	family	species	Relative abundance (geometric mean)			
			control or ineffectively treated mice	effectively treated mice	generalized fold change (log ₁₀)	FDR corrected P-value
Bacteroidia	Muribaculaceae	Muribaculum_intestinale	2e-05	5e-02	3.3	0.007
Clostridia	Lachnospiraceae	UBA7160_sp003612585	6e-07	1e-03	2.9	0.007
Gammaproteobacteria	Enterobacteriaceae	Klebsiella_variicola	5e-06	5e-03	2.9	0.007
Bacteroidia	Muribaculaceae	CAG-873_MGBC112867	2e-05	2e-02	2.9	0.007
Gammaproteobacteria	Enterobacteriaceae	Klebsiella_pneumoniae	2e-04	8e-02	2.8	0.010
Bacteroidia	Muribaculaceae	Muribaculaceae_NOV_MGBC12899 1	7e-06	3e-03	2.8	0.008
Bacteroidia	UBA932	RC9_sp002298075	2e-05	5e-03	2.5	0.015
Bacteroidia	Muribaculaceae	UBA7173_sp002491305	6e-06	1e-03	2.4	0.010
Bacteroidia	Rikenellaceae	Alistipes_sp002362235	1e-05	2e-03	2.3	0.012
Bacteroidia	Muribaculaceae	CAG-873_MGBC111877	2e-07	1e-04	2.2	0.007

Taxons prédictifs de
l'activité de
l'association
inuline+pantoprazole
(qPCR)



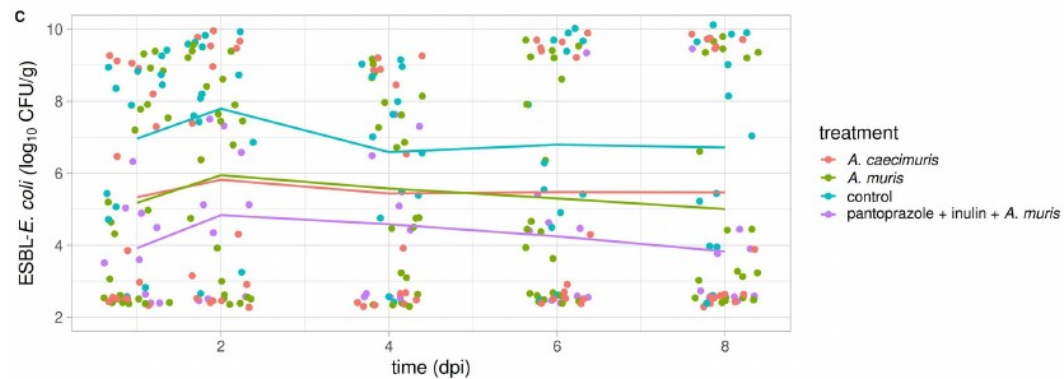
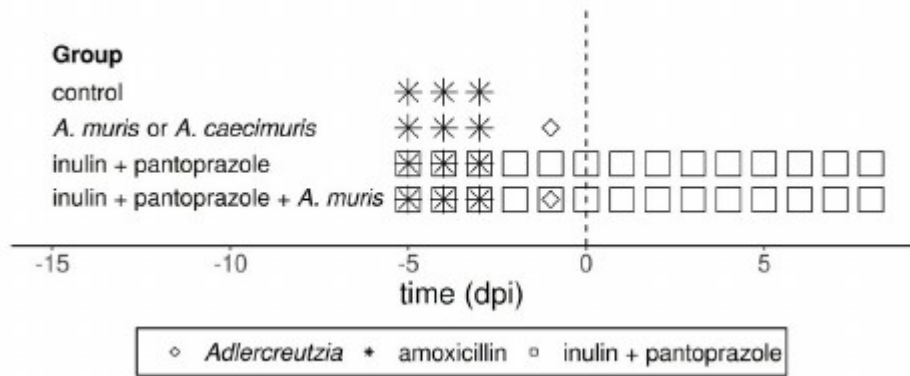
- **Pourquoi considérer ces marqueurs comme prédictifs ?**

- **Pourquoi considérer ces marqueurs comme prédictifs ?**
 - **Association avec précession temporelle**



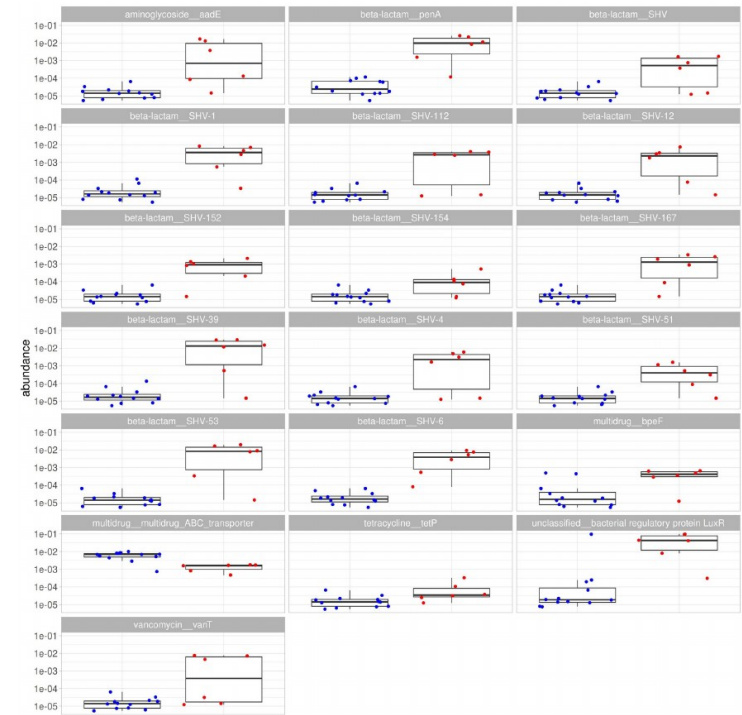
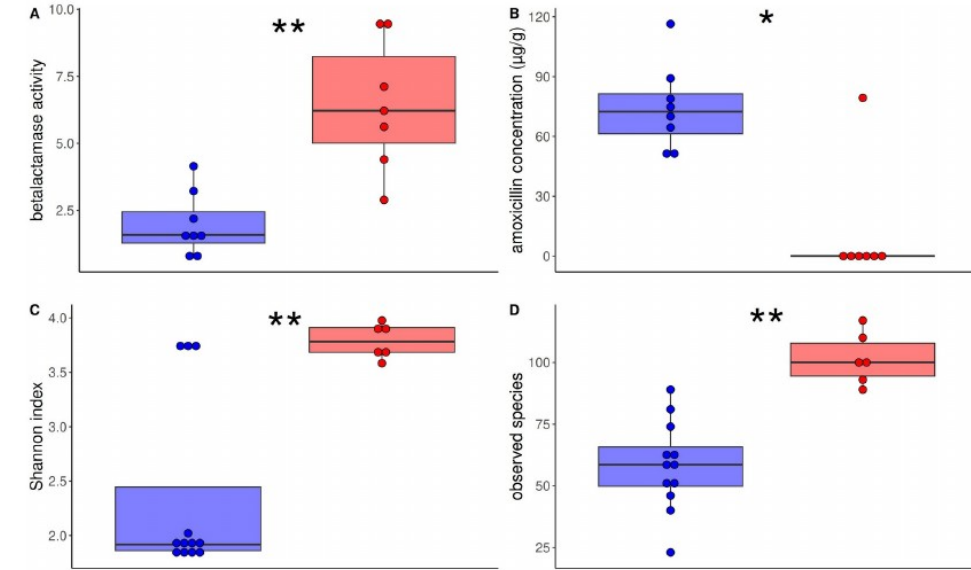
Quelle limite ?

- **Pourquoi qualifier ces marqueurs de marqueurs prédictifs ?**
 - Association avec précession temporelle
- **Association n'est pas causalité**
 - Association avec précession temporelle n'est pas causalité
 - Comment avancer ?



parameter	class	estimate	P-value of the estimate
intercept	-	7.2 (0.3)	< 0.0001
time (dpi)	-	-0.1 (0.2)	0.80
treatment	<i>A. caecimuris</i>	-1.6 (0.4)	< 0.001
	<i>A. muris</i>	-1.5 (0.4)	< 0.001
	Inulin + pantoprazole + <i>A. muris</i>	-2.7 (0.5)	< 0.0001

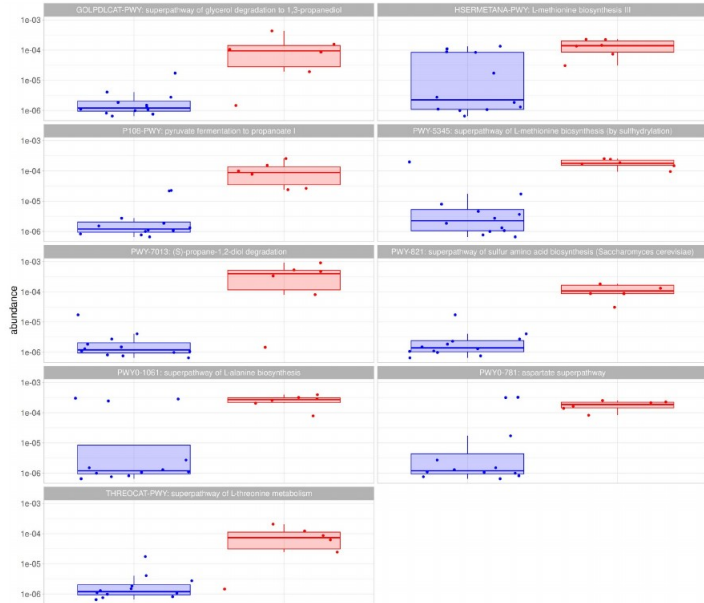
9 **Figure 5. Fecal β -lactamase activity, amoxicillin concentration and resistome in mice effectively treated by inulin and pantoprazole and in control or ineffectively treated mice**



or ineffectively treated mice (**Extended data, Figure S4**). Among these 19 ARG subtypes, 13 conferred resistance to betalactam antibiotics, 12 of them coding for a SHV beta-lactamase and being higher in effectively treated mice. Most of these beta-lactamase resistance genes code for enzymes that hydrolyze amoxicillin. Furthermore, abundance of beta-lactam ARG was correlated with fecal beta-lactamase activity (Spearman rho, 0.57, P-value, 0.04).

Some genes with higher abundance in mice effectively treated with inulin+pantoprazole

9 genes involved in propionate synthesis



mice (**Extended data, Table S5**). Among those, gene abundance of fructan beta-fructosidase, that is involved in catabolism of inulin, was higher in feces of effectively treated mice than in control or ineffectively treated mice (**Figure 4G**).

Pour conclure

- L'association inuline+pantoprazole réduit la colonisation intestinale par E. coli BLSE
- Plusieurs mécanismes d'action potentiels
 - Favorise certains taxa qui pourraient être compétiteurs d'E. coli (nutriments, espace)
 - Adlercreutzia muris et A. caecimuris par exemple
 - Favorise la production d'acides gras à chaîne courte (et en particulier de propionate), qui participent à l'inhibition de la croissance des Enterobactéries dans le colon murin
 - Favorise, en cours de traitement par amoxicilline, des taxons producteurs de beta-lactamase
 - Qui vont hydrolyser l'amoxicilline, et donc limiter la dysbiose en cours de traitement par amoxicilline
 - Un peu de résistance aux betalactamines serait bénéfique...

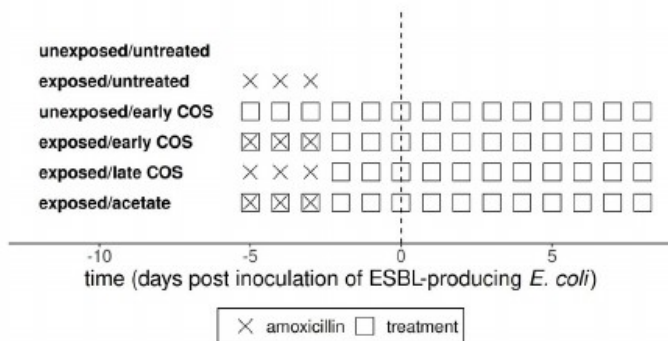
Comment aller plus loin pour comprendre les mécanismes impliqués dans l'action de l'inuline-pantoprazole ?

Comment aller plus loin pour comprendre les mécanismes impliqués dans l'action de l'inuline-pantoprazole ?

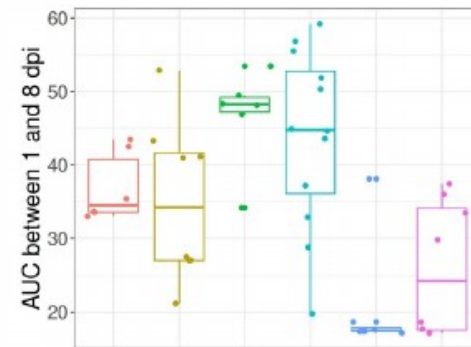
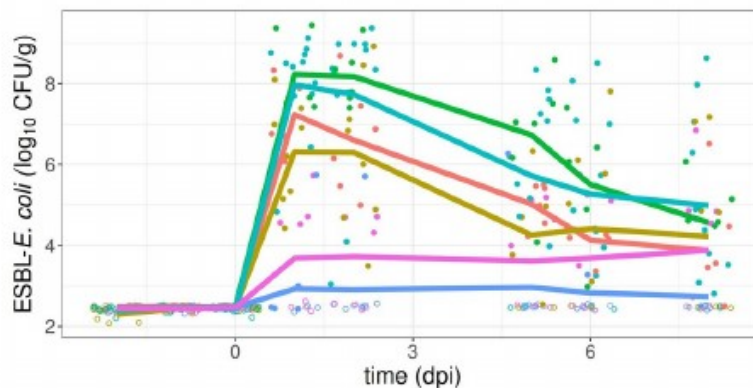
- Dégradation de l'amoxicilline par des bactéries du microbiote ?
- Quelles bactéries sont responsable de la dégradation de l'amoxicilline dans la lumière intestinale ?
 - Bactéries
 - porteuses des gènes de beta-lactamase
 - Et prédictives de l'efficacité du traitement
- Dosage d'acides gras à chaîne courte

Predictive factors of the level of colonisation by multidrug resistant *E. coli* in mice with various conditions of antibiotic exposure and treatment

A



B

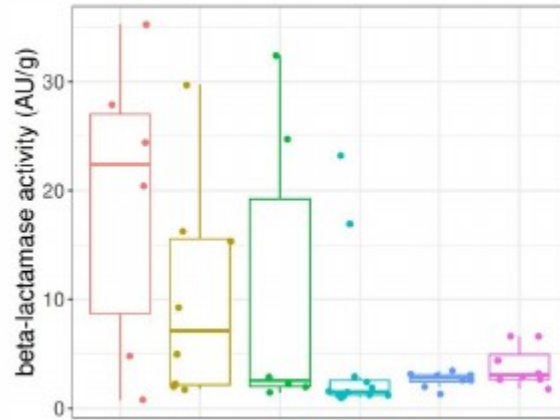


In mice unexposed to amoxicillin, COS reduced ESBL-*E. coli* titers by $1.0 \pm 0.5 \log_{10}$ CFU/g ($P=0.025$)
 Effect of COS could not be assessed in mice exposed to amoxicillin

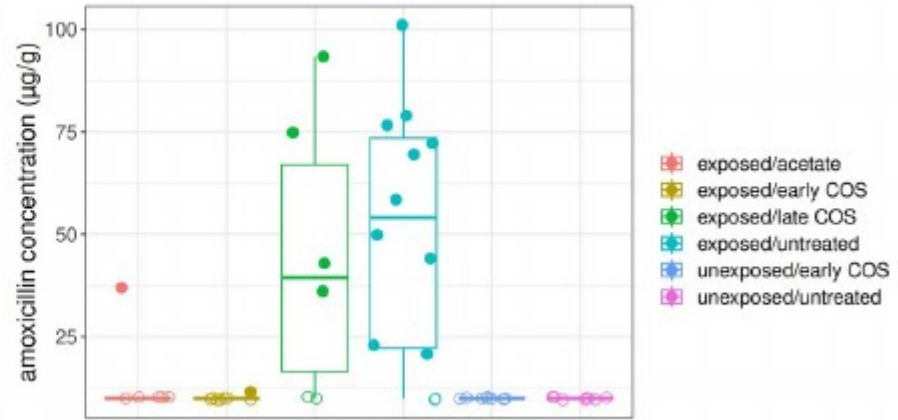
- exposed/acetate
- exposed/early COS
- exposed/late COS
- exposed/untreated
- unexposed/early COS
- unexposed/untreated

Effets des interventions sur le microbiote (1)

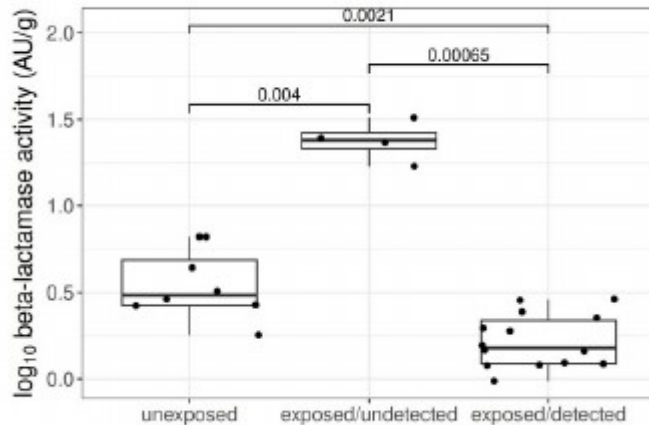
C



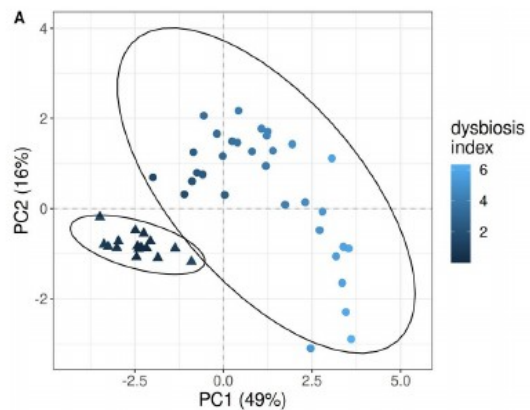
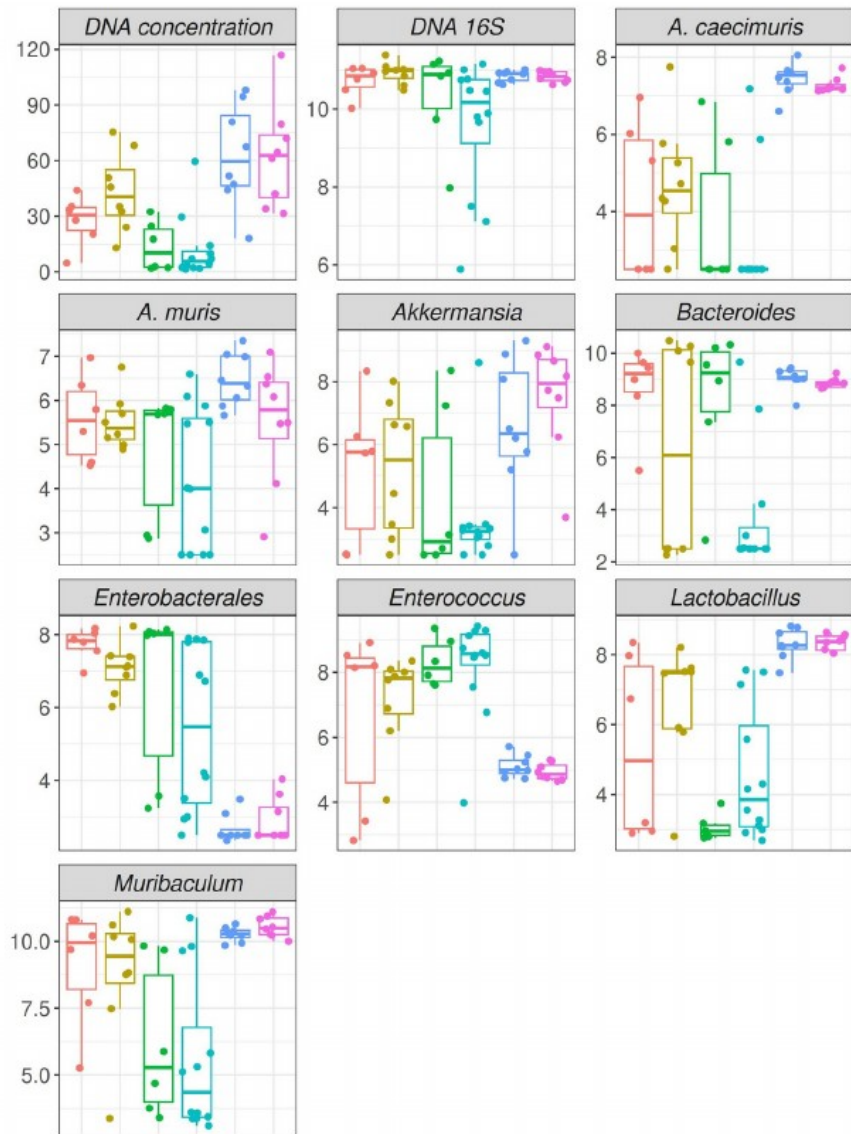
D



B

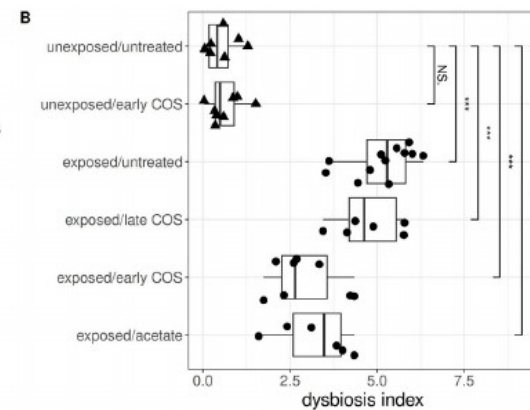


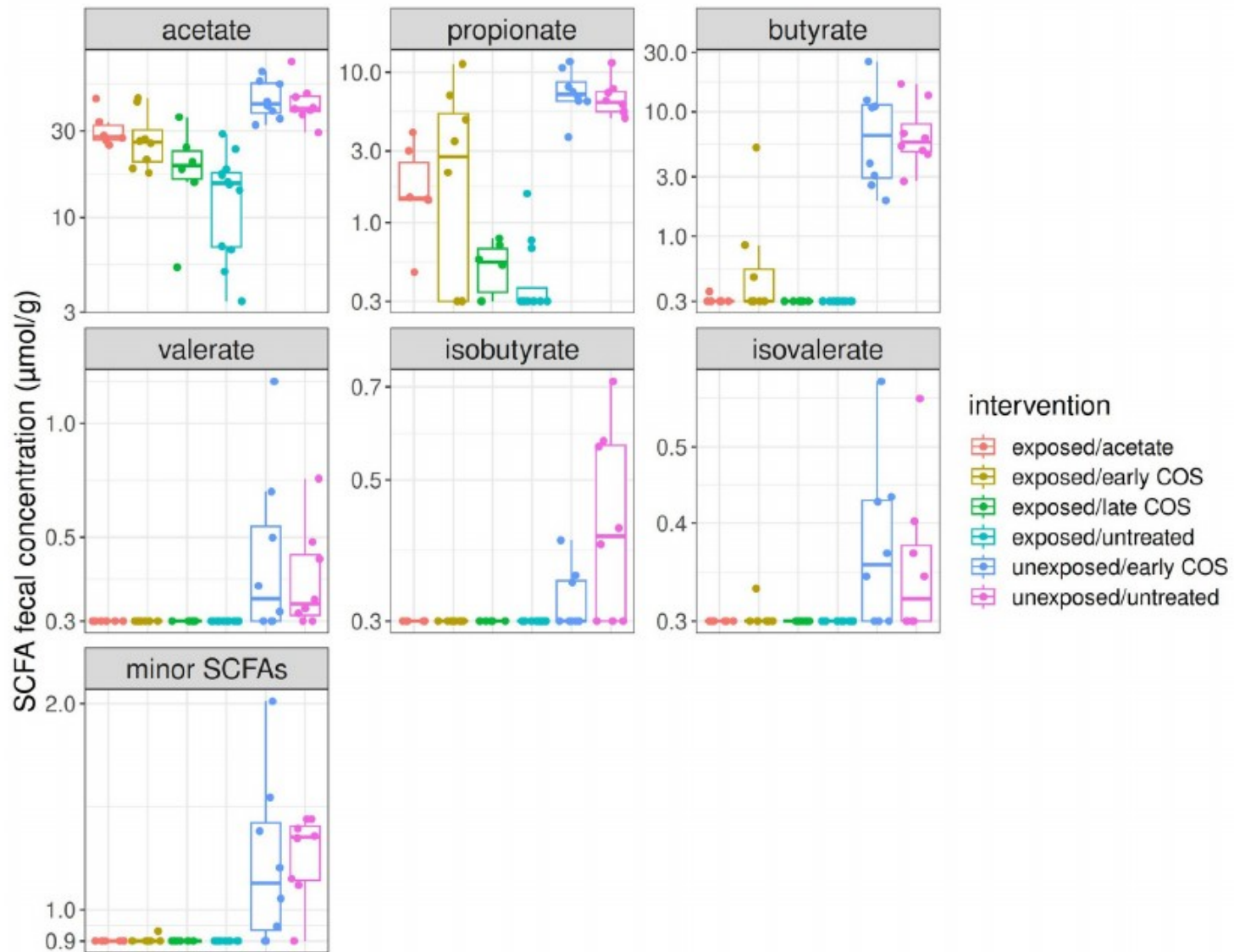
Among untreated mice, amoxicillin was undetected in 4 among 18 mice (22%) exposed to amoxicillin



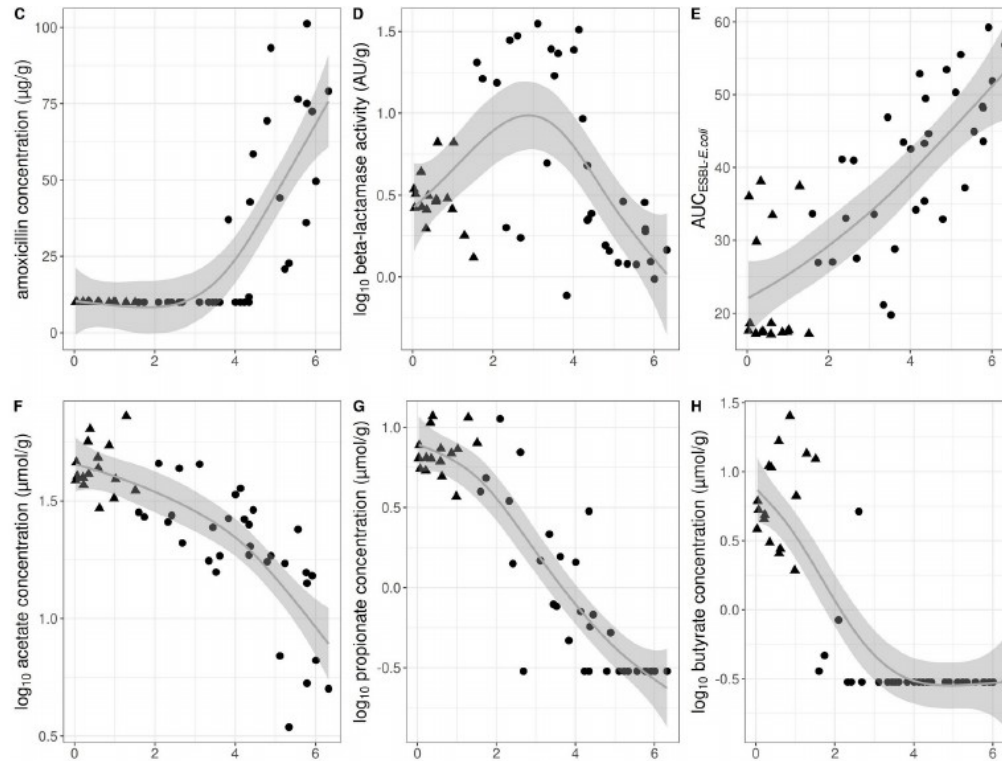
intervention

- exposed/acetate
- exposed/early COS
- exposed/late COS
- exposed/untreated
- unexposed/early COS
- unexposed/untreated





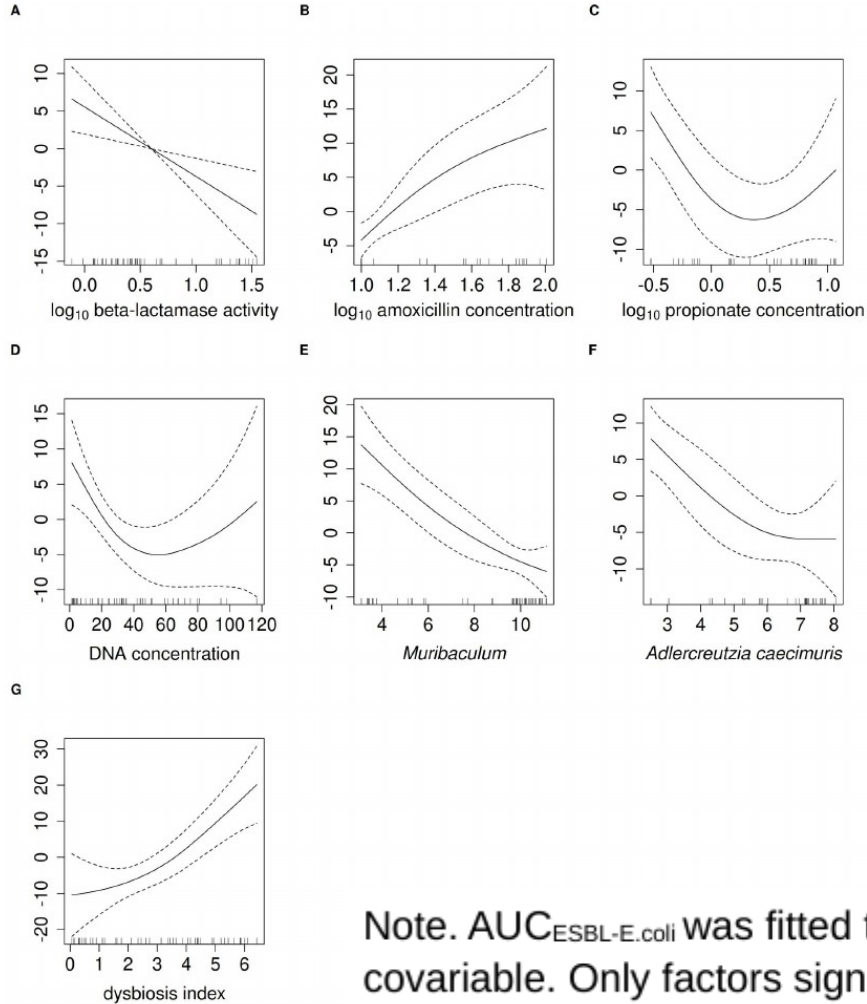
Relation entre dysbiosis index et caractéristiques des fécès



(B) Dysbiosis index according to the intervention group. Associations between dysbiosis index and fecal amoxicillin concentration (C), beta-lactamase activity (D), area under the ESBL-*E. coli* titer curve in $\text{day} \cdot \log_{10}\text{CFU} \cdot \text{g}^{-1}$ (E) and SFCA (F, G and H). For subfigures C, D, E, F, G, H, x-axis shows the dysbiosis

Triangles = mice not exposed to amoxicillin ; round = mice exposed to amoxicillin

Facteurs prédictifs de l'AUC *ESBL-E. coli*



Note. $AUC_{ESBL-E.coli}$ was fitted through general additive models with intervention added as a covariable. Only factors significantly associated with $AUC_{ESBL-E.coli}$ are displayed.

Conclusion de cette étude

- La dysbiose peut être évaluée par
 - une combinaison d'une dizaine de qPCR (probablement moins d'ailleurs)
 - Le dosage d'AGCC
- Une dysbiose élevée est associée à une concentration élevée d'amoxicilline et à une activité beta-lactamase faible
 - Associations fortuites ou lien de causalité ? À explorer
 - 22 % (IC95 %, 7 %-48%) des souris exposées à l'amox et non traitées ont une forte activité beta-lactamase et une faible concentration d'amoxicilline
- Le degré de dysbiose en fin de traitement antibiotique est prédictive du niveau de colonisation ultérieur par l'E. coli BLSE
 - Comme la concentration d'amoxicilline et l'activité beta-lactamase
 - Comme la concentration fécale de propionate
 - Comme les titres de *Muribaculum* et *Adlercreutzia caecimuris*

Conclusions de ces travaux et perspectives

- L'amoxicilline perturbe profondément le microbiote et favorise la colonisation digestive par E. coli BLSE
 - Ceci questionne entre autres le bénéfice de remplacer la ciprofloxacine par l'amoxicilline (désescalade) dans les pyélonéphrites
- L'effet « dysbiosant » de l'amoxicilline chez la souris dépend de l'individu : il semble limité chez une souris sur 5
- Perspective n°1 : chez les individus traités par amoxicilline, identifier ceux qui sont à risque de dysbiose marquée et d'acquisition d'une colonisation EBLSE à haut niveau
 - Avant le traitement ?
 - Pendant le traitement ?
 - Quels marqueurs utiliser :
 - séquençage haut débit ??
 - quelques qPCR bien choisies ?
 - La concentration fécale d'amoxicilline en cours de traitement ?
 - L'activité beta-lactamase en cours de traitement ?
 - Le dosage de propionate ou d'autres AGCC ?
 - Une combinaison de tout cela ?
- Perspective n°2 : chez les individus traités par antibiotiques, donner un traitement pour prévenir la dysbiose induite par l'antibiotique
 - Chez tous les patients traités ?
 - Seulement chez les patients identifiés comme étant à risque de dysbiose ?