Les 2 visages des Antibiotiques : Sauveurs de Vie et Perturbateurs de Microbiote





LES 2 VISAGES DES ANTIBIOTIQUES:

SAUVEURS DE VIE ET PERTURBATEURS DE MICROBIOTE

Une page se tourne. Malgré leur incontestable utilité dans la lutte contre les infections, les antibiotiques, apparus au XX^e siècle, suscitent aujourd'hui de graves préoccupations pour la santé, avec notamment l'émergence de résistances et l'apparition de dysbioses au sein des microbiotes.

Un recours « moins automatique » aux antibiotiques est depuis longtemps demandé. Il ne doit pas pour autant faire oublier qu'au cours des 80 dernières années, leur utilisation généralisée a permis de sauver plusieurs millions de vies. Ils ont été notre principale arme dans la lutte contre les infections bactériennes. Parallèlement aux vaccinations, ils ont fait gagner près de 20 ans d'espérance de vie¹.

"18 personnes sur 1 000 prennent des antibiotiques chaque jour⁵."

DE L'ÈRE DES ANTIBIOTIQUES À L'ÈRE DU MICROBIOTE

Malheureusement, les antibiotiques éliminent non seulement les bactéries pathogènes, mais aussi les bactéries commensales². Le microbiote intestinal est affecté, ainsi que tous les autres microbiotes humains (cutané, pulmonaire, urogénital...) qui protègent l'organisme contre la prolifération de pathogènes.

Bien qu'il reste difficile de définir avec précision un microbiote « sain » ou de fournir une description adéquate de la dysbiose, la science commence à comprendre la manière dont les antibiotiques affectent le fonctionnement de ces



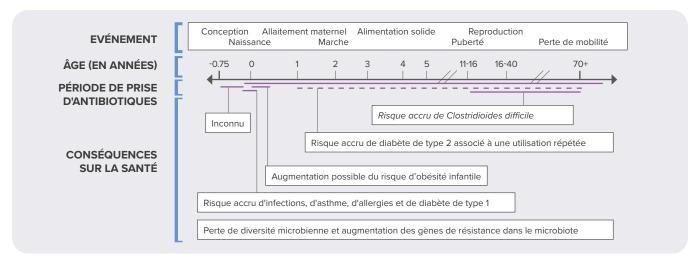
La « dysbiose » n'est pas un phénomène homogène : elle varie en fonction de l'état de santé de chaque individu. Elle est généralement définie comme une altération de la composition et du fonctionnement du microbiote, provoquée par un ensemble de facteurs environnementaux et liés à l'individu, qui perturbent l'écosystème microbien⁴.

écosystèmes et les conséquences de ces changements sur la santé à court et à long terme³ (voir figure 1).

LA RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS, UN PROBLÈME MONDIAL DE SANTÉ PUBLIQUE

En raison d'une utilisation excessive et parfois inadéquate des antibiotiques chez l'homme et les animaux, des bactéries responsables à la fois d'infections bénignes et de possibles infections mortelles leur sont de plus en plus résistantes. En 2015, on estimait que les agents pathogènes résistants aux antibiotiques causaient plus de 50 000 décès annuels en Europe et aux États-Unis³. « La résistance aux antibiotiques est aujourd'hui l'une des plus grandes menaces pour la santé, la sécurité alimentaire et le développement dans le monde », déclarait l'OMS.

FIGURE 1: Conséquences sanitaires liées à une dysbiose du microbiote induite par les antibiotiques (source : adapté de Langdon *et al.*, 2016³)



Les lignes violettes indiquent qu'une seule prise d'antibiotiques dans la période de temps a été corrélée à une conséquence sanitaire ; une ligne violette pointillée indique que plusieurs prises d'antibiotiques dans la période de temps sont nécessaires pour qu'un lien soit observé.

^{1.} WHO https://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2012/11/self-prescription-of-antibiotics-boosts-superbugs-epidemic-in-the-european-region/antibiotic-resistance.
2. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. Science. 2016;352(6285):544-545. 3. Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. Genome Med. 2016;8(1):39. 4. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, et al. Dysbiosis and the immune system. Nat Rev Immunol. 2017;17(4):219-232. 5. World Health Organization. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. Geneva; 2018.

SOMMAIRE

- Microbiote intestinal
 Page 4-5
- Microbiote urogenital
 Page 6-7
 - Microbiote cutané
 Page 8-9
- Microbiote ORL
 Page 10
- Microbiote pulmonaire

 Page 11

DE LA DIARRHÉE AUX MALADIES CHRONIQUES:

LES CONSÉQUENCES BIEN DOCUMENTÉES DE LA DYSBIOSE INTESTINALE DUE AUX ANTIBIOTIQUES

Les traitements antibiotiques semblent parfois se dérouler sans effets secondaires évidents à court terme. Néanmoins, la dysbiose qu'ils provoquent déclenche des diarrhées chez jusqu'à 35 % des patients ; à long terme, les altérations du microbiote induites par les antibiotiques constituent un facteur de risque pour les maladies allergiques, auto-immunes ou métaboliques.

Les antibiotiques constituent un outil puissant dans la lutte contre les infections bactériennes. Cependant, la recherche a également démontré leurs effets néfastes sur les milliards de bactéries commensales qui vivent dans le tractus intestinal. La dysbiose qui en résulte rend le microbiote intestinal moins apte à remplir ses fonctions de protection. À court terme, la dysbiose laisse la porte ouverte aux agents pathogènes opportunistes et à la sélection de bactéries multirésistantes. À long terme, le microbiote intestinal, malgré un certain degré de résilience, peut parfois ne pas se restaurer complètement^{1,2}; ouvrant alors la voie à toute une série de maladies. Des recherches récentes ont ainsi montré que les antibiotiques peuvent altérer la diversité et l'abondance bactériennes du microbiote et que cet impact peut être prolongé (généralement 8 à 12 semaines après l'arrêt des antibiotiques)3,4.

La diarrhée touche jusqu'à 35 % des patients qui prennent des antibiotiques^{3,5,6}.

LA DIARRHÉE, L'EFFET INDÉSIRABLE LE PLUS COURANT

Principale conséquence à court terme d'un traitement antibiotique: certains patients subissent une modification de leur transit intestinal, qui se traduit le plus souvent par une diarrhée. L'incidence de la diarrhée associée aux

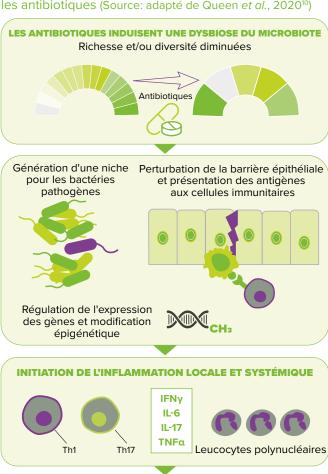


L'AVIS D'UN EXPERT

Les antibiotiques perturbent le microbiote intestinal protecteur, ce qui peut avoir des conséquences imprévues, notamment des diarrhées associées aux antibiotiques (chez jusqu'à 35 % des patients) et le développement de souches d'agents pathogènes résistantes aux antibiotiques qui sont une source de préoccupation mondiale en ce qui concerne l'augmentation des coûts des soins de santé et de la mortalité.

antibiotiques (DAA) dépend de plusieurs facteurs (âge, contexte, type d'antibiotique, etc.) et peut affecter entre 5 et 35 % des patients prenant des antibiotiques^{3,5,6}. Chez les enfants, ce pourcentage peut atteindre jusqu'à 80 %³. La plupart du temps, la diarrhée est purement fonctionnelle, causée par la dysbiose induite par les antibiotiques. Elle est généralement d'intensité légère et s'arrête d'elle-même, après 1 à 5 jours. Les antibiotiques présentant le spectre le plus large d'activité antimicrobienne, comme la clindamycine, les céphalosporines et l'ampicilline/amoxicilline, sont associés à des taux plus élevés d'apparition de diarrhée⁶.

FIGURE 2 : Effets de la dysbiose intestinale induite par les antibiotiques (Source: adapté de Queen *et al.*, 2020¹⁰)



MALADIES

CHRONIQUES

Inflammatoires

Métaboliques

Néoplastiques

Allergiques

Auto-immunes

Infectieuses

^{1.} Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4554-4561. 2. Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. Front Microbiol. 2016;6:1543. 3. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. World J Gastroenterol. 2016;22(11):3078-3104. 4. Kabbani TA, Pallav K, Dowd SE et al. Prospective randomized controlled study on the effects of Saccharomyces boulardii CNCM I-745 and amoxicillin-clavulanate or the combination on the gut microbiota of healthy volunteers. Gut Microbes. 2017;8(1):17-32.

LE CAS PARTICULIER DE LA DIARRHÉE À C. *DIFFICILE*

Dans 10 à 20 % des cas, la diarrhée résulte d'une infection par Clostridioides difficile (anciennement appelé Clostridium difficile) colonisant le microbiote⁶. Ce microorganisme, qui persiste dans l'environnement via des spores, est une bactérie anaérobie obligatoire à Grampositif sporulante. L'infection se produit via l'ingestion de spores. Dans des circonstances spécifiques (par ex., une dysbiose induite par un antibiotique), les spores peuvent germer et les cellules bactériennes végétatives de cet agent pathogène opportuniste peuvent coloniser l'intestin. Dans la phase infectieuse, C. difficile produit 2 toxines qui endommagent les colonocytes et déclenchent une réponse inflammatoire avec des conséquences cliniques allant d'une diarrhée modérée à une colite pseudomembraneuse, un mégacôlon toxique voire la mort.

Les facteurs de risque les plus courants reconnus pour une infection à *C. difficile* (ICD) sont un âge de plus de 65 ans, l'utilisation d'inhibiteurs de pompe à protons, les

Près d'un 1/3 tiers des cas de diarrhées associées aux antibiotiques sont dus à *C. difficile*³.

comorbidités et bien sûr, l'utilisation d'antibiotiques. Cette dernière constitue le facteur de risque modifiable le plus pertinent pour l'ICD. L'association des antibiotiques avec l'ICD a été démontrée dans les hôpitaux et, plus récemment, dans la communauté⁷, où le risque d'infection varie d'un niveau intermédiaire pour les personnes exposées aux pénicillines, à un niveau élevé pour celles exposées aux fluoroquinolones et à un niveau très élevé pour celles qui reçoivent de la clindamycine. Quant aux tétracyclines, elles n'entraînent pas de risque accru⁸. En milieu hospitalier, le risque le plus élevé de développer une ICD a été observé avec les céphalosporines (de 2° à 4° génération),

LA PORTE OUVERTE AUX MALADIES NON TRANSMISSIBLES

La perturbation du microbiote intestinal résultant de l'exposition aux antibiotiques est soupçonnée d'augmenter le risque de plusieurs maladies chroniques, en élevant les réponses inflammatoires locales et systémiques, ce qui entraîne une dérégulation du métabolisme et un affaiblissement de l'homéostasie immunitaire¹⁰ (figure 1).

La période périnatale, caractérisée par le développement du système immunitaire et la maturation du microbiote intestinal, constitue une période particulièrement sensible, au cours de laquelle la dysbiose induite par les antibiotiques se traduit par des effets durables sur la santé, c'est-à-dire un risque accru de maladies plus tard dans la vie, et notamment de maladies inflammatoires de l'intestin (par ex., la maladie de Crohn), de maladies atopiques (par ex., l'asthme) et de maladies métaboliques (par ex., le diabète de type 2, l'obésité).

la clindamycine, les carbapénèmes, les triméthoprime/ sulfonamides, les fluoroquinolones et les associations de pénicilline⁹.

LORSQUE LE MICROBIOTE INTESTINAL DEVIENT UN RÉSERVOIR DE RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Lorsqu'elles sont exposées aux antibiotiques, les communautés microbiennes réagissent à court terme non seulement en modifiant leur composition, mais aussi en évoluant, en optimisant et en disséminant des gènes de résistance aux antibiotiques. Ainsi, le microbiote intestinal humain trop exposé aux antibiotiques est désormais considéré comme un réservoir important de gènes de résistance, tant chez les adultes que chez les enfants². Augmentant la difficulté de la lutte contre les infections bactériennes, la résistance aux antibiotiques est devenue une préoccupation majeure de santé publique.

CAS CLINIQUE de Lynne V. McFarland, PhD

- Une femme de 53 ans a consulté son médecin après trois jours de symptômes des voies respiratoires (toux, mal de gorge et écoulement nasal) accompagnés de fièvre et de fatigue. Elle n'avait aucune comorbidité et était par ailleurs en bonne santé. Son médecin lui a prescrit une analyse d'expectorations et une cure de 10 jours de céfaclor par voie orale (500 mg, deux fois par jour). Les cultures d'expectorations sont revenues négatives pour les agents pathogènes.
- Elle a été admise à l'hôpital au troisième jour de prise des antibiotiques car elle avait développé une diarrhée aiguë (avec six selles liquides par jour et des crampes abdominales) et des symptômes respiratoires non résolus. Les cultures de laboratoire (expectorations et selles) étaient négatives pour les pathogènes. Elle a arrêté ses antibiotiques, mais la diarrhée a continué pendant les deux jours suivants.
- Son médecin lui a prescrit de l'érythromycine (500 mg trois fois par jour) et un probiotique pendant une semaine.
 Ses symptômes respiratoires et sa diarrhée ont disparu en quatre jours et elle est sortie un jour plus tard sans aucune complication.

^{5.} Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002;346:334-9. 6. Theriot CM, Young VB. Interactions Between the Gastrointestinal Microbiome and Clostridium difficile. Annu Rev Microbiol. 2015;69:445-461. 7. Kuntz JL, Chrischilles EA, Pendergast JF et al. Incidence of and risk factors for community-associated Clostridium difficile infection: a nested case-control study. BMC Infect Dis. 2011;11:194. 8. Brown KA, Khanafer N, Daneman N et al. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated Clostridium difficile infection. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(5):2326-2332. 9. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection: update of systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2014;69(4):881-891. 10. Queen J, Zhang J, Sears CL. Oral antibiotic use and chronic disease: long-term health impact beyond antimicrobial resistance and Clostridioides difficile. Gut Microbes. 2020;11(4):1092-1103.

MICROBIOTE UROGÉNITAL : LE SPECTRE DES MYCOSES OU DES INFECTIONS URINAIRES APRÈS CHAQUE TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

Un cercle vicieux. Les infections du tractus vaginal telles que la candidose vulvovaginale apparaissent souvent après une antibiothérapie, et parfois après l'administration d'antibiotiques couramment utilisés pour traiter ces mêmes infections. La situation n'est pas meilleure pour les infections des voies urinaires : les antibiotiques généralement utilisés pour les traiter sont devenus un facteur de risque de leur apparition.

Historiquement, jusqu'à des travaux scientifiques récents. l'urine était considérée comme stérile. Comparé à d'autres microbiotes, cet écosystème possède une faible biomasse¹. Bien qu'un consensus concernant la composition précise de cet écosystème reste à établir, une centaine d'espèces ont été identifiées à partir de 4 principaux phyla (Protéobactéries, Firmicutes, Actinobactéries et Bacteroidetes)². Et bien que le rôle du microbiote urinaire fasse actuellement l'objet d'un débat, il est clair qu'une diversité réduite semble être un facteur de risque pour les infections urinaires. A l'inverse du microbiote urinaire, le microbiote vaginal gagne à avoir une faible diversité et à être largement dominé par les lactobacilles³. Malgré une variabilité très importante chez les femmes, 5 types de flores vaginales (ou CST en anglais) ont été décrits : 4 dominées par une ou plusieurs espèces du genre Lactobacillus (L. crispatus, L. gasseri, L. iners ou L. jensenii) et une polymicrobienne⁴. **Dans les deux cas, une dysbiose** consécutive à un traitement antibiotique peut augmenter le risque d'infection⁵.

UN SPECTRE DE CHAMPIGNONS POUR CHAQUE TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

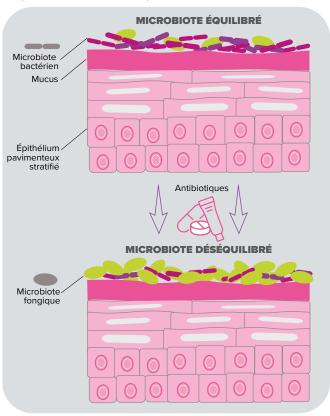
C'est ce que redoutent de nombreuses femmes traitées aux antibiotiques : développer une candidose vulvovaginale post-antibiotique. Cette anxiété est plus que justifiée : la thérapie antibactérienne, qu'elle soit systémique ou appliquée localement (vagin), est considérée comme l'un des principaux facteurs qui contribuent à la candidose vulvovaginale. Cette infection peut être associée à une perturbation du microbiote vaginal ainsi qu'à la prolifération de la levure *Candida* (*C. albicans* dans la majorité des cas). Les signes cliniques les plus courants de cette infection sont le prurit vulvaire, une sensation de brûlure

accompagnée de douleurs ou d'irritations vaginales qui peuvent déboucher sur une dyspareunie ou une dysurie⁶.

LE CERCLE VICIEUX DE LA VAGINOSE BACTÉRIENNE

Bien que son étiologie reste incertaine, une dysbiose induite par les antibiotiques pourrait participer au

FIGURE 3 : Prolifération des levures induite par l'exposition aux antibiotiques







L'AVIS D'UN EXPERT

Les infections urinaires sont étroitement liées aux déséquilibres de l'un des trois microbiotes suivants : le microbiote urinaire, puisque l'urine n'est pas stérile ; le microbiote vaginal, avec lequel le microbiote urinaire partage de nombreuses similitudes ; et le microbiote intestinal, d'où proviennent les agents pathogènes impliqués dans les infections urinaires (par exemple *E. coli*, qui passe de l'anus au vestibule vulvaire puis à la vessie);

^{1.} Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, et al. Advances in Understanding the Human Urinary Microbiome and Its Potential Role in Urinary Tract Infection. mBio. 2020 Apr 28;11(2):e00218-20.

2. Morand A, Cornu F, Dufour JC, et al. Human Bacterial Repertoire of the Urinary Tract: a Potential Paradigm Shift. J Clin Microbiol. 2019 Feb 27;57(3). pii: e00675-18.

3. Gupta S, Kakkar V, Bhushan I. et al. Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. Microb Pathog. 2019 Aug 23;136:103696.

4. Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, et al. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. Am J Obstet Gynecol. 2019;220(4):324-335.

5. Shukla A, Sobel JD. Vulvovaginitis Caused by Candida Species Following Antibiotic Exposure. Curr Infect Dis Rep. 2019 Nov 9;21(11):44.

développement ultérieur d'une vaginose bactérienne

(VB), l'infection vaginale la plus courante : les lactobacilles dominants sont supplantés par une flore polymicrobienne dérivée de nombreux genres bactériens (Gardnerella, Atopobium, Prevotella, etc.). Un cercle vicieux pourrait s'enclencher : si les antibiotiques peuvent être utilisés pour traiter la VB, ils font également partie, avec les antécédents sexuels, les douches vaginales, l'utilisation de contraceptifs, l'âge, le stade du cycle menstruel, le tabagisme, etc., des nombreux facteurs de risque associés à ce type d'infection⁷.

Après un traitement antibiotique, 10 à 30 % des femmes développent une candidose vulvo-vaginale⁵.

MICROBIOTE URINAIRE : UN CAS D'ÉCOLE DE RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Les infections des voies urinaires (IVU) touchent chaque année des millions d'hommes (taux d'incidence annuel de 3 % aux États-Unis) et de femmes (10 %)⁸. Les IVU récurrentes contribuent largement à cette incidence : malgré un traitement antibiotique adapté, plus de 30 % des femmes connaîtront une nouvelle infection dans les 12 mois qui suivent⁸. Les IVU sont de plus en plus difficiles à traiter en raison de la propagation rapide de résistances parmi les organismes Gram-négatif, notamment l'UPEC (Escherichia coli uropathogène) qui est à l'origine d'environ 80 % des IVU⁸. Paradoxalement, les antibiotiques à large spectre utilisés pour traiter les infections urinaires d'origine communautaire et

INFECTIONS URINAIRES : QUE FAUT-IL PRESCRIRE ?

Selon la mise à jour de 2017 des directives cliniques allemandes sur la prise en charge des infections urinaires non compliquées chez les patients adultes⁹:

- « Pour le traitement de la cystite aiguë non compliquée, la fosfomycine-tométamol, la nitrofurantoïne, la nitroxoline, le pivmecillinam et le triméthoprime (en fonction du taux de résistance local) sont tous recommandés de la même manière. Le cotrimoxazole, les fluoroquinolones et les céphalosporines ne sont pas recommandés comme antibiotiques de premier choix, en raison des doutes quant à la possibilité d'un impact défavorable sur le microbiote.
- Pour les infections urinaires non compliquées présentant des symptômes légers à modérés, au lieu d'antibiotiques, un traitement symptomatique seul peut être envisagé, selon la préférence du patient, après discussion sur les éventuels événements et effets indésirables.
- Des options principalement non antibiotiques sont recommandées pour la prophylaxie des infections urinaires récurrentes. »

nocosomiales sont devenus un facteur de risque de leur apparition⁸. On soupçonne des mécanismes impliquant à la fois l'intestin et le microbiote vaginal : dans l'intestin, le réservoir ultime de l'UPEC, l'exposition aux antibiotiques augmente l'inflammation et favorise la prolifération d'*E. coli*; dans le vagin, ils diminuent la colonisation par les espèces de *Lactobacillus* qui limitent l'invasion vaginale de l'UPEC et l'ascension bactérienne consécutive depuis le vagin vers les voies urinaires. C'est la raison pour laquelle les experts recommandent aujourd'hui de les utiliser avec prudence et de mettre au point des traitements épargnant les microbiotes⁸.

CAS CLINIQUE par Dr. Jean-Marc Bohbot, MD, PhD

- Solène, 18 ans, consulte pour une candidose vulvo-vaginale récurrente (2 épisodes par mois). Depuis environ 3 mois, elle présente régulièrement des leucorrhées blanches abondantes et un prurit vulvo-vaginal intense. Ces épisodes ont un impact très négatif sur sa vie quotidienne, sans parler de sa vie sexuelle.
- Un prélèvement vaginal a confirmé la présence de *Candida albicans* avec un microbiote vaginal qualifié de flore intermédiaire (score de Nugent de 6). Solène a un partenaire régulier qui ne présente aucun symptôme. Elle n'est pas diabétique. La candidose est apparue quelques semaines après avoir commencé un traitement antibiotique quotidien (cyclines) contre l'acné. Ces antibiotiques favorisent la dysbiose vaginale et facilitent le développement de champignons.
- Après consultation avec le dermatologue, les cyclines orales ont été remplacées par un traitement local ; la candidose a disparu en deux semaines.

En cas d'acné, l'utilisation des antibiotiques doit être limitée ou doit être accompagnée de cures probiotiques pour préserver l'équilibre du microbiote vaginal.

^{6.} Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. Crit Rev Microbiol. 2016 Nov;42(6):905-27. 7. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019 Dec 24;245:143-148. 8. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. Nat Rev Microbiol. 2020;18(4):211-226. 9. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, et al. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Univary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. Urol Int. 2018;10(0)(3):271-278.

MALADIES DE LA PEAU : LES EFFETS À DOUBLE TRANCHANT DES ANTIBIOTIQUES

Les effets des antibiotiques sur le microbiote de la peau ont été étudiés principalement dans le cadre du traitement de l'acné. Perturbation du microbiote, résistance bactérienne et risque d'infections supplémentaires touchant la peau ou d'autres parties du corps constituent les principaux effets indésirables liés à leur utilisation.

S'il a longtemps été majoritairement perçu comme une source d'infection, le microbiote de la peau est aujourd'hui largement considéré comme un facteur important de santé et de bien-être¹. **En favorisant les réponses et les défenses immunitaires,** il joue un rôle clé dans la réparation des tissus et les fonctions barrière en inhibant la colonisation ou l'infection par des agents pathogènes opportunistes².

À CHAQUE SITE CUTANÉ, SON PROPRE MICROBIOTE

Le microbiote de la peau abrite des millions de bactéries, ainsi que des champignons et des virus en plus faible abondance. Corynebacterium, Cutibacterium (anciennement connu sous le nom de Propionibacterium), Staphylococcus, Micrococcus, Actinomyces, Streptococcus et Prevotella sont les genres de bactéries les plus fréquemment rencontrés sur la peau humaine³. Toutefois, l'abondance relative des différents taxons bactériens dépend fortement du microenvironnement local du site cutané considéré, et notamment de ses caractéristiques physiologiques, à savoir s'il est sébacé, humide ou sec. Ainsi, les espèces lipophiles du genre Cutibacterium dominent les sites

sébacés, tandis que les espèces des genres *Staphylococcus* et *Corynebacterium* s'avèrent particulièrement abondantes dans les zones humides⁴.

DE LA PHYSIOLOGIE À LA PATHOLOGIE : LE RÔLE AMBIVALENT DE C. ACNES

La bactérie anaérobie aérotolérante *C. acnes* est l'une des espèces bactériennes les plus abondantes dans le microbiote de la peau. Elle est impliquée dans l'acné, maladie inflammatoire chronique de la peau à la pathogenèse complexe⁵.

Contrairement à ce que l'on pensait auparavant, des études récentes indiquent que l'hyperprolifération cutanée de C. acnes n'est pas le seul facteur impliqué dans le développement de l'acné⁶. En réalité, une perte de l'équilibre entre les différentes souches de C. acnes, associée à une dysbiose du microbiote de la peau, constituerait le facteur déclenchant⁶. De plus, les interactions entre S. epidermidis et C. acnes revêtent une importance capitale dans la régulation de l'homéostasie de la peau : S. epidermidis inhibe la croissance de C. acnes et l'inflammation de la peau. En retour, C. acnes, en sécrétant de l'acide propionique qui participe, entre autres, au maintien du pH acide des follicules pilo-sébacés, inhibe le développement de S. epidermidis. Des données suggèrent également que Malassezia, le champignon cutané le plus abondant, jouerait un rôle dans l'acné réfractaire en mobilisant les cellules immunitaires, mais son implication mérite d'être étudiée plus en détail6.

PROF. BRIGITTE DRÉNO, MD, PHD

Cheffe du service de dermato-cancérologie Cheffe de l'unité BPF (bonnes pratiques de fabrication) de thérapie cellulaire et génétique du CHU de Nantes (France) Vice-doyenne de la faculté de médecine de Nantes



L'AVIS D'UN EXPERT

Les antibiotiques tuent les bactéries sensibles de la peau (telles que *Cutibacterium acnes*), et en même temps provoquent des « trous » dans le microbiote, que les bactéries résistantes vont remplir. Il en résulte une dysbiose cutanée et la surexpression des bactéries multirésistantes. 60 % des patients traités pour l'acné présentent ainsi des souches de *C. acnes* résistantes aux macrolides, et 90 % des souches de *Staphylococcus epidermidis* également résistantes aux macrolides.

L'utilisation d'antibiotiques peut également avoir des conséquences en chirurgie orthopédique, où de nombreuses souches de *C. acnes* résistantes aux macrolides sont également observées. Lors d'une opération (une prothèse de hanche, par exemple), il existe un risque de provoquer un abcès. Celui-ci sera d'autant plus difficile à traiter que cette bactérie sécrète des biofilms qui adhèrent à la prothèse. Il est donc essentiel, si l'on veut éviter de favoriser le développement de bactéries résistantes, de limiter autant que possible l'utilisation d'antibiotiques topiques (durée maximale de 8 jours).

LE TRAITEMENT DE L'ACNÉ, SOURCE IMPORTANTE DE RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Bien qu'ils soient couramment utilisés pour traiter l'acné, les antibiotiques topiques et oraux se révèlent problématiques à plusieurs égards.

LES ANTIBIOTIQUES DANS LA DERMATITE ATOPIQUE : AMIS OU ENNEMIS ?

Dans la dermatite atopique (DA), les patients présentent une dysbiose du microbiote de la peau caractérisée par une prolifération de *Staphylococcus aureus*, qui jouerait un rôle décisif dans la manifestation de la DA¹⁴. Bien que les traitements antibiotiques n'aient pas démontré leur efficacité dans la prise en charge de la DA¹⁵, qu'ils soient susceptibles d'induire des résistances bactériennes et d'avoir un impact délétère sur les bactéries commensales cutanées^{14,16}, ils restent néanmoins couramment utilisés.

^{1.} Egert M, Simmering R, Riedel CU. The Association of the Skin Microbiota With Health, Immunity, and Disease. Clin Pharmacol Ther. 2017;102(1):62-69. 2. Flowers L, Grice EA. The Skin Microbiota Balancing Risk and Reward. Cell Host Microbe. 2020;28(2):190-200. 3. Ederveen THA, Smits JPH, Boekhorst J, et al. Skin microbiota in health and disease: From sequencing to biology. J Dermatol. 2020;47(10):1110-1118. 4. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. Nat Rev Microbiol. 2018;16(3):143-155. 5. Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. Lancet Infect Dis. 2016;16(3):e23-e33. 6. Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, et al. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. Am J Clin Dermatol. 2020 Sep 10. 7. Park SY, Kim HS, Lee SH, et al. Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Acne: Impact of Systemic Antibiotics. J Clin Med. 2020;9(1):168. 8. Karadag AS, Aslan Kayıran M, Wu CY, et al. Antibiotic resistance in acne: changes, consequences and concerns. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;10:1111/jdv:16686. 9. Xu H, Li H. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. Am J Clin Dermatol. 2019;20(3):335-344.

Une première préoccupation exprimée par les experts à leur sujet est la perturbation du microbiote cutané, bien que les données précises sur le sujet restent rares. Dans cette optique, une récente étude longitudinale a comparé le microbiote des joues de 20 patients souffrant d'acné avant et après six semaines de traitement oral à la doxycycline. Dans cette étude, l'exposition aux antibiotiques était associée à une augmentation de la diversité bactérienne; selon les auteurs, cela pourrait être dû à une diminution de la colonisation par *C. acnes*, ce qui ce qui laisserait alors la place nécessaire à d'autres bactéries pour se développer⁷.

Les dermatologues prescrivent plus d'antibiotiques que tout autre spécialiste. Deux tiers de ces prescriptions ciblent l'acné⁸.

Toutefois, la principale préoccupation relative à l'utilisation d'antibiotiques pour le traitement de l'acné concerne le développement de résistances bactériennes. Mises en évidence pour la première fois dans les années 70, elles constituent une préoccupation majeure en dermatologie depuis les années 808. Les résistances observées chez C. acnes sont de loin les plus documentées : les données les plus récentes indiquent que les taux de résistance atteignent plus de 50 % pour l'érythromycine dans certains pays, 82-100 % pour l'azithromycine et 90 % pour la clindamycine. Quant aux tétracyclines, bien qu'elles soient encore largement efficaces contre la majorité des souches de C. acnes, leurs taux de résistance augmentent, allant de 2 % à 30 % selon les régions9. Et la résistance aux antibiotiques ne se limite pas à C. acnes : alors que les antibiotiques topiques utilisés par les patients atteints d'acné (en particulier en monothérapie) augmentent l'émergence de bactéries cutanées résistantes telles que S. epidermidis, les antibiotiques oraux ont quant à eux été associés à l'émergence accrue de souches de S. pyogenes résistantes aux antibiotiques dans la flore oropharyngée^{10,8}. En outre, des augmentations des taux d'infections des voies respiratoires supérieures et de pharyngites ont été Stratégies de la « Global Alliance » pour améliorer les résultats dans le domaine de l'acné afin de réduire la résistance aux antibiotiques de la bactérie Cutibacterium acnes et bien d'autres⁵.

TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE

 Combiner un traitement rétinoïde topique avec un antimicrobien (oral ou topique).

Si l'ajout d'un antibiotique est nécessaire :

- Le limiter à de courtes périodes ; l'interrompre lorsque l'amélioration est faible ou nulle.
- Idéalement, les antibiotiques oraux devraient être utilisés pendant 3 mois.
- Co-prescrire un produit contenant du peroxyde de benzoyle ou l'utiliser comme produit de nettoyage.
- · Ne pas utiliser en monothérapie.
- Éviter l'utilisation simultanée d'antibiotiques oraux et topiques.
- Ne pas changer d'antibiotiques sans justification adéquate.

TRAITEMENT D'ENTRETIEN

- Utiliser des rétinoïdes topiques, avec ajout de peroxyde de benzoyle si nécessaire
- Éviter les antibiotiques

Traduit de Walsh et al., 2016⁵

rapportées en lien avec le traitement antibiotique de l'acné^{11,12}.

UN APPEL À UNE UTILISATION LIMITÉE DES ANTIBIOTIQUES POUR L'ACNÉ

Les conséquences potentielles de la résistance aux antibiotiques déclenchée par le traitement de l'acné sont nombreuses : échec du traitement de l'acné lui-même (voir Cas clinique), infection (locale ou systémique) par des agents pathogènes opportunistes et diffusion de la résistance au sein de la population⁸.

Malgré cela, les niveaux de prescription d'antibiotiques pour l'acné restent élevés, et pour des durées plus longues que celles recommandées dans les directives¹³. Dans ce contexte de préoccupation croissante, les experts préconisent une utilisation plus limitée des antibiotiques pour le traitement de l'acné¹³. Une stratégie a notamment été proposée à cet égard par un groupe international d'experts en dermatologie, la *Global Alliance to Improve Outcomes in Acne (voir encadré ci-dessous)*.

CAS CLINIQUE de Prof. Brigitte Dréno, MD, PhD

- Un adolescent consulte son dermatologue pour une acné faciale (front, menton et joues). Il reçoit un traitement topique à base d'érythromycine.
- 4 à 5 semaines après le début du traitement, une nouvelle prolifération de papules et de pustules apparaît sur son visage. Il retourne voir son médecin, qui lui prescrit de l'érythromycine par voie orale.
- Un mois plus tard, le patient retourne voir son dermatologue car son acné s'éest étendue à son cou (impétigo profus). Le médecin fait un prélèvement sur l'une des pustules pour un test de culture bactérienne.
- Le test de culture revient positif à *Staphylococcus*, et l'antibiogramme indique une résistance aux macrolides. Le médecin prescrit du peroxyde de benzoyle, qui conduit à une rémission en moins de 10 jours.

10. Del Rosso JQ, Gallo RL, Thiboutot D, et al. Status Report from the Scientific Panel on Antibiotic Use in Dermatology of the American Acne and Rosacea Society: Part 2: Perspectives on Antibiotic Use and the Microbiome and Review of Microbiologic Effects of Selected Specific Therapeutic Agents Commonly Used by Dermatologists. J Clin Aesthet Dermatol. 2016;9(5):11-17. 11. Margolis DJ, Fanelli M, Kupperman E, et al. Association of pharyngitis with oral antibiotic use for the treatment of acne: a cross-sectional and prospective cohort study. Arch Dermatol. 2012;148(3):326-332. 12. Margolis DJ, Bowe WP, Hoffstad O, et al. Antibiotic treatment of acne may be associated with upper respiratory tract infections. Arch Dermatol. 2005;141(9):1132-1136. 13. Barbieri JS, Spaccarelli N, Margolis DJ, et al. Approaches to limit systemic antibiotic use in acne: Systemic alternatives, emerging topical therapies, dietary modification, and laser and light-based treatments. J Am Acad Dermatol. 2019;80(2):538-549. 14. Wan P, Chen J. A Calm, Dispassionate Look at Skin Microbiota in Atopic Dermatitis: An Integrative Literature Review. Dermatol Ther (Heidelb). 2020;10(1):53-61. 15. George SM, Karanovic S, Harrison DA et al. Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of eczema. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Oct 29;2019(10):CD003871. 16. Seite S, Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015;8:479-483.

MICROBIOTE ORL: QUAND LES ANTIBIOTIQUES

MENACENT NOTRE PREMIÈRE LIGNE DE DÉFENSE

En perturbant le microbiote des oreilles, du nez et de la gorge (microbiote dit ORL), les antibiotiques peuvent laisser la voie libre à des pathogènes opportunistes impliqués dans les infections auriculaires et respiratoires. Leurs effets seraient particulièrement contre-productifs en cas d'otite moyenne aiguë.

Ce que l'on appelle communément le microbiote « ORL » (Oto pour les oreilles, Rhino pour le nez et Laryngo pour la gorge) désigne en réalité plusieurs microbiotes. Les antibiotiques sont susceptibles d'agir distinctement sur ces différents microbiotes qui vont de celui présent dans la cavité buccale jusqu'à celui du pharynx, en passant par ceux des sinus et de l'oreille moyenne. Ce chapitre est principalement consacré aux effets des antibiotiques sur le microbiote des voies aériennes supérieures (VAS), qui constitue un excellent cas d'école : alors qu'il apparaît comme l'un des garants de la santé auriculaire, ce microbiote est menacé par les antibiotiques justement prescrits à cette fin, notamment en cas d'otite moyenne aiguë (OMA).

"L'incidence de l'otite moyenne aiguë est multipliée par 2,6 dans les 7 jours suivant l'administration d'antibiotiques pour des infections des voies aériennes supérieures." Pr. Teissier, MD, PhD

LE MICROBIOTE DES VAS, UN ALLIÉ DE LA SANTÉ AURICULAIRE ?

Le microbiote des VAS est colonisé dès la naissance par différentes bactéries commensales (Dolosigranulum Corynebacterium, Staphylococcus, Moraxella, Streptococcus).

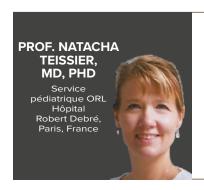
Une abondance relative plus élevée de certaines espèces commensales (*Dolosigranulum spp.* et *Corynebacterium spp.*) ainsi qu'une plus grande diversité du microbiote nasopharyngé¹ sont associées à une incidence plus faible de la colonisation par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis*^{2,3}, trois otopathogènes impliqués dans les OMA.

TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE : BEAUCOUP DE RISQUES POUR PEU DE BÉNÉFICES

Or, l'exposition aux antibiotiques affecte le microbiote des VAS en diminuant l'abondance des espèces protectrices et en augmentant l'abondance des bactéries Gram-négatives (Burkholderia spp., Enterobacteriaceae, Comamonadaceae, Bradyrhizobiaceae)^{4,5}, ainsi que celle de S. pneumoniae, H. influenzae et M. catarrhalis⁵. En cas de traitement antibiotique, si ces bactéries ont acquis une résistance elles ont alors la possibilité de se multiplier au point de devenir pathogènes⁶ (alors qu'elles ne parviendraient pas à rivaliser avec les autres sinon.)

En outre, on considère qu'il est peu probable que les antibiotiques confèrent un quelconque avantage dans la plupart des cas d'OMA pédiatrique (le principal motif de prescription d'antibiotiques aux enfants⁷) et d'autres infections des VAS (maux de gorge ou rhumes)^{7,8}, en raison de la nature souvent non bactérienne de ces affections : de 60 à 90 % des enfants atteints d'une OMA guérissent sans antibiotiques^{9,10}.

Enfin, les antibiotiques conduisent à une dysbiose du microbiote intestinal qui peut se traduire par des effets secondaires tels que la diarrhée associée aux antibiotiques^{3,11} (voir la section p.4 sur le microbiote intestinal).





L'AVIS D'UN EXPERT

Dans une flore vierge de tout traitement antibiotique, il existe un équilibre harmonieux entre les différentes bactéries commensales. La perturbation de cet équilibre par les antibiotiques peut favoriser la prolifération de certaines bactéries, susceptibles de devenir pathogènes. En particulier, la prise répétée d'antibiotiques favorise la sélection de bactéries multi-résistantes qui ne peuvent plus être contrôlées par la flore commensale, ce qui entraîne des complications infectieuses plus fréquentes. Il semble donc essentiel de préserver la flore native et son équilibre naturel en limitant l'utilisation des antibiotiques aux situations où ils sont strictement nécessaires.

1. Xu Q, Gill S, Xu L, et al. Comparative Analysis of Microbiome in Nasopharynx and Middle Ear in Young Children With Acute Otitis Media. Front Genet. 2019;10:1176. 2. Laufer AS, Metlay JP, Gent JF, et al. Microbial communities of the upper respiratory tract and otitis media in children. Bio. 2011;2(1):e00245-10. 3. Petitigrew MM, Laufer AS, Gent JF, et al. Upper respiratory tract microbial communities, acute otitis media pathogens, and antibiotic use in healthy and sick children. Appl Environ Microbiol. 2012;78(17):6262-6270. 4. Prevaes SM, de Winter-de Groot KM, Janssens HM, et al. Development of the Nasopharyngeal Microbiota in Infants with Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193(5):504-15. 5. Teo SM, Mok D, Pham K, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. Cell Host Microbe. 2015;17(5):704-715. 6. Rogers GB, Shaw D, Marsh RL, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. Cell Host Microbe. 2015;17(5):704-715. 6. Rogers GB, Shaw D, Marsh RL, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. Cell Host Microbe. 2015;17(5):704-715. 6. Rogers GB, Shaw D, Marsh RL, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. Cell Host Microbe. 2015;17(5):704-715. 6. Rogers GB, Shaw D, Marsh RL, et al. Respiratory microbiota: addressing clinical questions, informing clinical practice. Thorax. 2015;70(1):74-81. 7. Mather MW, Drinnan M, Perry JD et al. A systematic review and meta-analysis of antimicrobial resistance in paediatric acute otitis media. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2019;123:102-109. 8. Easton G, Saxena S. Antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in children: how can we improve? London J Prim Care (Abingdon). 2010;3(1):37-41. 9. Massa HM, Crips AW, Lemman D. Otitis media: vir

RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES:

LE MICROBIOTE PULMONAIRE PAIE UN LOURD TRIBUT

Les antibiotiques à large spectre utilisés pour traiter les infections pulmonaires sont considérés comme l'un des principaux facteurs responsables de la hausse générale de la résistance aux antibiotiques.

Historiquement, les poumons des personnes en bonne santé étaient considérés comme stériles et la description du microbiote des VRI (voies respiratoires inférieures, du larynx aux alvéoles des poumons¹) est récente^{2,3}. Avec les communautés virales et fongiques, six phyla bactériens dominent un microbiote pulmonaire sain : les Firmicutes, Bacteroidetes, Fusobacteria, Proteobacteria, Acidobacteria, et Actinobacteria^{1,2,4}.

"Dans les populations occidentales, le traitement des infections pulmonaires est un des principaux facteurs de résistance aux antibiotiques4."

UNE PERTE DE DIVERSITÉ DANS LE MICROBIOTE PULMONAIRE

Une dysbiose microbienne est observée dans une série de troubles respiratoires, notamment les infections pulmonaires, l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et la mucoviscidose^{5,6}. Mais seules quelques études ont exploré les effets directs des antibiotiques sur le microbiote pulmonaire. Des recherches récentes ont montré que le traitement par l'azithromycine diminuait la diversité bactérienne chez les patients souffrant d'asthme persistant non contrôlé¹ ; cependant, les avantages cliniques restent encore controversés^{1,7,8}. Chez les patients atteints de BPCO,

L'AXE INTESTIN-POUMONS

intestinale induite par les antibiotiques au début de la vie peut être un facteur de risque pour une rhinite allergique et un asthme ultérieurs^{1,12}.

le traitement à l'azithromycine réduit la diversité alpha¹; chez ceux souffrant de mucoviscidose, les antibiotiques semblent être les principaux responsables de la perte de diversité du microbiote des voies respiratoires⁵.

LE FLÉAU DES ANTIBIOTIQUES À LARGE SPECTRE

Bien que l'on sache que le mésusage des antibiotiques conduit à l'émergence et de la sélection de bactéries résistantes, la prophylaxie antibiotique, sans diagnostic microbien, est encore largement utilisée pour traiter les infections pulmonaires4. Sur les 12 « agents pathogènes prioritaires » résistants aux antibiotiques répertoriés par l'OMS, 4 affectent les poumons : P. aeruginosa, S. pneumoniae, H. influenzae et S. aureus^{4,9}. La communauté scientifique s'accorde à dire que la gestion des infections pulmonaires doit être améliorée pour minimiser la résistance aux antimicrobiens^{4,10,11}.

Promouvoir la recherche, sensibiliser



L'Alliance mondiale contre les affections respiratoires chroniques (GARD), lancée par l'OMS en 2006 pour aider à lutter contre les maladies respiratoires chroniques, affirme : « Une utilisation plus intelligente des antibiotiques pourrait réduire l'énorme problème de la résistance aux médicaments antimicrobiens. Les médecins du monde entier sont aujourd'hui confrontés à des situations dans lesquelles les patients infectés ne peuvent être traités de manière adéquate parce que la bactérie responsable est totalement résistante aux antibiotiques disponibles »11.

Au niveau européen, l'ERS (Société respiratoire européenne) s'emploie à promouvoir la recherche scientifique, à fournir un accès aux ressources et à sensibiliser le public et les décideurs politiques. « Notre mission est de promouvoir la santé pulmonaire afin de soulager la souffrance provoquée par les maladies et de faire évoluer les normes de la médecine respiratoire au niveau mondial. La science, l'éducation et la sensibilisation sont au cœur de tout ce que nous faisons. » Sa dernière monographie, « Le microbiote pulmonaire » 13, passe en revue les différentes composantes du microbiote respiratoire (virus, champignons et bactéries), examine son développement depuis les premières années, étudie la façon dont les maladies (asthme, maladie pulmonaire obstructive chronique, cancer...) apparaissent et discute des nouveaux développements et des nouvelles thérapies.

1. Hufnagl K, Pali-Schöll I, Roth-Walter F, et al. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. Semin Immunopathol. 2020;42(1):75-93. 2. Barcik W, Boutin RCT, Sokolowska M, et al. The Role of Lung and Gut Microbiota in the Pathology of Asthma. Immunity. 2020;52(2):241-255. 3. Mathieu E, Escribano-Vazquez U, Descamps D, et al. Paradigms of Lung Microbiota Functions in Health and Disease, Particularly, in Asthma. Front Physiol. 2018;9:1168. Published 2018 Aug 21. 4. Cookson WOCM, Cox MJ, Moffatt MF. New opportunities for managing acute and chronic lung infections. Nat Rev Microbiol. 2018;16(2):111-120. 5. Zhao J, Schloss PD, Kalikin LM, et al. Decade-long bacterial community dynamics in cystic fibrosis airways. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(15):5809-5814. **6.** Chung KF, Huffnagle GB, Huang YJ. The lung microbiome in obstructive airways disease: potential pathogenetic roles. In: Cox MJ, Ege MJ, von Mutius E, eds. The Lung Microbiome 2019 (ERS Monograph). Sheffield, European. **7.** Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Efficacy of azithromycin in severe asthma from the AMAZES randomised trial. *ERJ Open Res.* 2019;5(4):00056-2019. Published 2019 Dec 23. **8.** Chung KF. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: A target for prevention and treatment?. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1071-1081. 9. WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 25february 2017. 10. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009 Thorax 2009;64:iii1-iii55. 11. Forum of International Respiratory Societies. The Global Impact of Respiratory Second Edition. Sheffield, European Respiratory Society, 2017. 12. Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The Gut-Lung Axis in Respiratory Disease. Ann Am Thorac Soc. 2015;12 Suppl 2:S150-S156. 13. The Lung Microbiome. Edited by Cox MJ, Ege MJ, and von Mutius E. 2019. Monograph of European Respiratory Society.

POINTS CLÉS

QUE FAUT-IL RETENIR?

Unanimement reconnus comme l'un des progrès les plus importants du XX^e siècle, les antibiotiques ont sauvé des millions de vies. Mais ils peuvent également avoir un impact délétère sur les microbiotes :

- une dysbiose induite par les antibiotiques, associée à des conséquences sanitaires à court et à long terme;
- la multiplication de réservoirs de gènes et d'organismes de résistance spécifiques à l'hôte, suite à une utilisation abusive ou excessive des antibiotiques.

Il en ressort que les antibiotiques doivent être administrés avec précaution et que leur utilisation doit être plus rationnelle.

La dysbiose induite par les antibiotiques peut affecter tous les microbiotes humains :

le microbiote intestinal: la diarrhée, principal effet secondaire à court terme après la prise d'antibiotiques, se produit chez jusqu'à 35 % des patients traités^{1,2,3};

le microbiote urogénital: après un traitement antibiotique, entre 10 et 30 % des femmes développent une candidose vulvo-vaginale⁴;

le microbiote cutané : 60 % des patients traités pour l'acné hébergent des souches de Cutibacterium acnes résistantes aux macrolides

le microbiote ORL (oreille, nez, gorge): les antibiotiques administrés pour les infections des voies aériennes supérieures multiplient par 2,6 l'incidence de l'otite moyenne aiguë;

le microbiote pulmonaire: les antibiotiques à large spectre utilisés pour traiter les infections pulmonaires sont considérés comme l'un des principaux facteurs responsables des résistances aux antibiotiques.

QUE FAIRE?

Pour prévenir la dysbiose :

- adopter une alimentation plus diversifiée, riche en fibres: l'alimentation a une influence considérable sur la composition du microbiote intestinal⁵;
- l'utilisation de probiotiques⁶: lorsqu'ils sont administrés en quantités suffisantes, ces microorganismes vivants (levures ou bactéries) confèrent un avantage certain pour la santé de l'hôte⁷;
- utilisation de prébiotiques: substrat utilisé de manière sélective par les micro-organismes de l'hôte, conférant un avantage pour la santé⁸.

Pour promouvoir la reconstruction et la fonctionnalité du microbiote dysbiotique :

- l'utilisation de probiotiques⁶ (levures ou bactéries) peut être utile ;
- la transplantation de microbiote fécal pour traiter uniquement les infections récurrentes à Clostridioides difficile⁹.

Pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens :

- explorer la thérapie par les phages¹⁰: les bactériophages, prédateurs naturels des bactéries, étaient utilisés pour traiter les infections bactériennes avant l'avènement des antibiotiques;
- étudier le système CRISPR/Cas9¹¹: ces « ciseaux moléculaires » pourraient être utilisés pour mettre en œuvre des corrections de gènes;
- envisager des thérapies basées sur les nanomatériaux¹²: les propriétés physiques de certains nanomatériaux leur confèrent la capacité de cibler les biofilms.

1. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. World J Gastroenterol. 2016;22(11):3078-3104. 2. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002;346:334-9. 3. Theriot CM, Young VB. Interactions Between the Gastrointestinal Microbiome and Clostridium difficile. Annu Rev Microbiol. 2015;69:445-461. 4. Shukla A, Sobel JD. Vulvovaginitis Caused by Candida Species Following Antibiotic Exposure. Curr Infect Dis Rep. 2019 Nov 9;21(11):44. 5. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA et al. Dysbiosis and the immune system. Nat Rev Immunol. 2017;17(4):219-232. 6. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and Prebiotics. 2017 7. FAO. Probiotics in Food: Health and Nutritional Properties and Guidelines for Evaluation (Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, 2006) 8. https://isappscience.org/for-scientists/resources/prebiotics/9. Cammarota G, laniro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. Gut 2017; 66: 569-80. 10. Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. Genome Med. 2016;8(1):39. 11. Gholizadeh P, Köse S, Dao S, et al., How CRISPR-Cas System Could Be Used to Combat Antimicrobial Resistance. Infect Drug Resist. 2020 Apr 20;13:1111-1121. 12. Makabenta JMV, Nabawy A, Li CH et al. Nanomaterial-based therapeutics for antibiotic-resistant bacterial infections. Nat Rev Microbiol. 2020 Aug 19.



