

Rôles de l'antibiothérapie

Julio Aires, Marie-José Butel

Points forts

- Les antibiotiques restent des molécules indispensables pour le traitement fiable des infections bactériennes.
- Le début de la vie est une période critique pour la maturation des fonctions intestinales : l'altération du microbiote pendant cette période, même si elle est transitoire, peut avoir des effets profonds.
- Les conséquences de la modification de l'équilibre du microbiote peuvent être une augmentation du risque de développer ultérieurement certaines pathologies et l'émergence de bactéries résistantes.
- Les caractéristiques des antibiotiques (classe, données pharmacologiques, dosage, posologie, voie d'administration) influencent leur rôle envers le microbiote intestinal.
- Les antibiotiques ont un impact de manière connexe sur le microbiote intestinal.
- Les antibiotiques modifient la composition, la charge et la diversité bactériennes intestinales.
- Les antibiotiques à large spectre prescrits sur une durée prolongée affectent durablement la composition du microbiote intestinal.
- Une utilisation plus judicieuse des antibiotiques dans la pratique clinique est nécessaire.
- Des thérapeutiques alternatives pour un accompagnement lors de la prise en charge des patients et pour atténuer les troubles liés à l'altération du microbiote intestinal sont explorées.

Substances organiques naturelles ou synthétiques, les antibiotiques se définissent par leur capacité à limiter ou empêcher la multiplication des bactéries pathogènes. Depuis l'utilisation historique du sulfanilamide puis de la pénicilline chez l'homme au cours de la première moitié du xx^e siècle, les preuves de l'efficacité des antibiotiques dans le

traitement des maladies infectieuses ont été largement établies. L'utilisation des antibiotiques a permis de faire reculer significativement la mortalité liée aux maladies infectieuses. Ces dernières années, un certain nombre d'études ont montré que la surconsommation, l'utilisation prolongée, un mauvais dosage, ou encore les propriétés pharmacologiques des antibiotiques peuvent avoir des conséquences imprévues et indésirables sur le microbiote intestinal.

D'après le concept de l'origine développementale de la santé et de maladies (DOHaD), la période des 1 000 premiers jours de vie (démarquant de la conception aux deux premières années de vie après la naissance) est déterminante pour le développement de l'enfant et la santé de l'adulte qu'il deviendra. Dans ce chapitre nous nous intéresserons à l'étude de l'impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal pendant la période périnatale et au cours des premières années de vie, fenêtre considérée aujourd'hui comme d'intérêt prioritaire pour la construction du capital santé d'un individu. En particulier, nous illustrerons le rôle des antibiotiques en matière de dysbiose à court et long terme avec ses conséquences pour la santé.

Facteurs liés aux molécules antibiotiques

Le succès de l'antibiothérapie, qu'elle soit curative ou prophylactique, repose sur les paramètres microbiologiques, ainsi que sur les caractéristiques pharmacologiques (pharmacocinétique, pharmacodynamie) et cliniques des antibiotiques définissant les modalités pratiques de la mise en

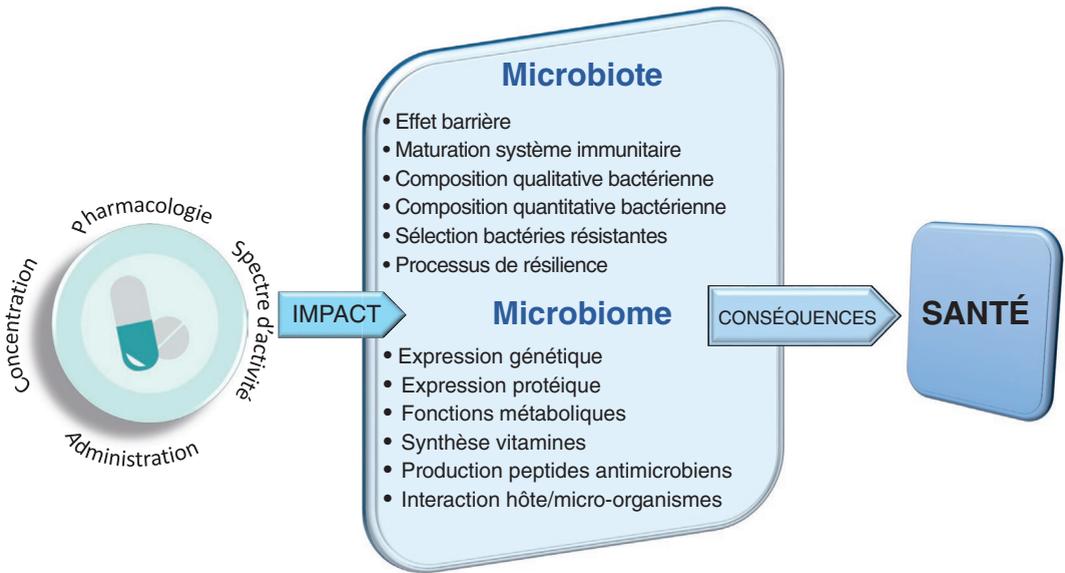


Figure 7.1. Impact et conséquences des antibiotiques.

œuvre du traitement (monothérapie ou association, posologie, modalités d'administration, durée du traitement) [1] (figure 7.1). Le rôle des antibiotiques sur la colonisation intestinale a été corrélé au spectre de l'antibiotique, à la durée de l'hospitalisation, au faible âge gestationnel et au faible poids de naissance [2]. Lors d'une administration orale, un antibiotique peut modifier directement le microbiote intestinal lorsqu'il atteint la lumière intestinale. Les administrations systémiques agissent indirectement sur le microbiote intestinal : les antibiotiques circulants peuvent subir des modifications au niveau du foie pour ensuite, selon les molécules, être concentrés et excrétés dans la bile puis l'intestin (cycle entérohépatique) ou éliminés par voie urinaire. Les molécules hydrophiles (β -lactamines, aminoglycosides, glycopeptides) sont principalement éliminées par les mécanismes rénaux. En revanche, les mécanismes de clairance hépatique concernent les molécules à caractères lipophiles (fluoroquinolones, glycyliclones, lincosamides, macrolides, métronidazole, streptogramines, tétracyclines). Une fois dans la lumière intestinale, les antibiotiques facilement absorbés, entraîneront une concentration locale finale faible, réduisant ainsi l'exposition du microbiote. En revanche, les antibiotiques mal

absorbés présenteront des concentrations élevées sur toute la longueur du tractus intestinal avec un impact plus important sur le microbiote [1].

Dans une étude systématique de la littérature évaluant les effets des antibiotiques sur le microbiote intestinal [3], les antibiotiques aux effets les plus durables sont le métronidazole et la clarithromycine (quatre ans), la clindamycine (deux ans) ou encore la ciprofloxacine (un an). L'augmentation des populations bactériennes appartenant aux *Enterobacteriaceae* a été associée à l'utilisation de certaines familles d'antibiotiques comme les glycopeptides, les macrolides, les kétolides, les quinolones, ou plus spécifiquement avec certains représentants de familles comme l'amoxicilline, l'amoxicilline/clavulanate, les céphalosporines, la fosfomycine, la clindamycine, ou la tigécycline.

Les antibiotiques peuvent altérer indirectement le microbiote intestinal par des effets collatéraux. La symbiose et la codépendance sont universelles parmi les différents groupes bactériens représentant le microbiote intestinal. Dans des conditions physiologiques normales, il existe une homéostasie intestinale où les métabolites secondaires produits par certaines espèces du microbiote peuvent servir de nutriments. Par exemple, certaines souches de bifidobactéries sont capables d'utiliser

les fructo-oligosaccharides et l'amidon pour produire du lactate et de l'acétate, molécules utilisées comme substrats par certaines bactéries anaérobies elle-même impliquées dans la production de butyrate. Les acides biliaires conjugués quant à eux peuvent inhiber la croissance des bactéries. La déconjugaison des acides biliaires est effectuée par les lactobacilles, les bifidobactéries, les bactéries des genres *Clostridium* et *Bacteroides*. Les acides biliaires déconjugés peuvent être utilisés localement par certaines bactéries. Ces deux exemples illustrent le fait que la perte de populations spécifiques peut altérer la production de métabolites qui à son tour affecte la croissance d'autres membres du microbiote avec pour conséquences une modification de l'homéostasie intestinale. De la même manière, la production de métabolites s'accumulant dans l'intestin peut se révéler toxique et favoriser le développement d'espèces spécifiques.

Ainsi, la plupart des antibiotiques jouent le rôle de perturbateur direct ou indirect sur le microbiote intestinal en créant la plupart du temps une dysbiose, soit par la perte de diversité, l'augmentation de la proportion de bactéries pathogènes, un déséquilibre de la proportion des bactéries commensales, une modification de l'homéostasie intestinale ou un déséquilibre local des activités biologiques (figure 7.1). L'impact sur le microbiote résultant de la combinaison de différents antibiotiques reste difficile à interpréter.

Antibiothérapie périnatale

La période périnatale représente chez l'être humain la première fenêtre d'exposition potentielle aux antibiotiques. Le nourrisson est soumis à une fréquence élevée de l'utilisation des antibiotiques : dans les pays industrialisés, plus de 50 % des enfants se sont vu prescrire un antibiotique au cours de leur première année de vie [4]. En néonatalogie, le caractère aléatoire de certains marqueurs cliniques et une symptomatologie souvent peu évocatrice d'infection, rendent difficile l'établissement d'un diagnostic fiable. La conséquence est une antibiothérapie précoce, probabiliste et souvent à large spectre. En France, malgré l'existence de recommandations [5], une hétérogénéité dans la prise en charge des suspicions d'infections

néonatales existe en matière de prescriptions, de schémas posologiques et de doses journalières.

Lorsque l'antibiothérapie néonatale est précoce, celle-ci diminue la biodiversité du microbiote du nouveau-né avec une diminution des genres considérés comme bénéfiques, tels les bifidobactéries et les lactobacilles ou une diminution de l'abondance des *Clostridiales* (incluant les *Lachnospiraceae*) et des *Ruminococci*. Dans une étude comparant des nouveau-nés non traités et ceux traités pendant moins de 3 jours, 5 jours ou plus de 5 jours, le traitement antibiotique a modifié le profil bactérien, mais sans impact sur la diversité [6]. Le traitement de courte durée était associé au retour à un profil similaire (délai de 3 semaines) du nouveau-né non traité et les modifications du profil persistaient après 6 semaines de vie en cas de traitement de 5 jours ou plus. Une diminution de la diversité bactérienne a été associée à une antibiothérapie prolongée [7], avec des modifications pendant les 2-3 premières années de vie, affectant les groupes bactériens (tels que les *Lachnospiraceae*) producteurs de butyrate, métabolite intervenant dans la maturation de la muqueuse intestinale. Les antibiothérapies au cours de la première année de vie ont été associées à une diminution de la diversité microbienne à l'âge de 3 ans [8].

Nouveau-nés prématurés

Les nouveau-nés grands prématurés ou de très faible poids de naissance sont à haut risque de dysbioses après une antibiothérapie. D'une part, ils reçoivent de manière plus fréquente un traitement probabiliste à large spectre à la naissance et, d'autre part, ils ont une cinétique de colonisation bactérienne retardée avec un microbiote intestinal pouvant être très réduit en nombre d'espèces bactériennes. Comme chez les nouveau-nés à terme, l'antibiothérapie précoce a pour conséquence une diminution de la diversité bactérienne. L'équilibre bactérien est modifié avec une augmentation d'entérobactéries et une diminution de groupes bactériens potentiellement bénéfiques.

Antibiothérapie maternelle

L'antibioprophylaxie perpartum, administrée dans le cadre de la prévention de l'infection néonatale à streptocoque du groupe B, est une

pratique consensuelle ayant prouvé son efficacité dans la diminution de son incidence. Dans les pays industrialisés, environ 30 % des femmes reçoivent cette antibioprofylaxie ce qui en fait la principale cause d'exposition périnatale aux antibiotiques [4]. Les enfants nés de mères ayant reçu une antibiothérapie perpartum étaient moins colonisés par des bactéries considérées comme bénéfiques (bifidobactéries et lactobacilles) et plus fréquemment colonisés notamment par les *Proteobacteria* (dont les entérobactéries) [9]. L'effet de ces perturbations, précoces dans le temps, est visible au cours des premiers mois de vie [10]. Cet impact sur l'établissement du microbiote souligne l'importance de l'usage rationnel de cette antibioprofylaxie perpartum en la restreignant aux situations pour lesquelles un bénéfice est démontré. L'utilisation des antibiotiques recommandés et en privilégiant les molécules à spectre étroit fait sens afin de minimiser les effets collatéraux. L'allaitement, lorsqu'il est possible, peut également minimiser les effets négatifs de cette antibioprofylaxie sur le microbiote intestinal [10].

Les microbiotes vaginal et fécal ont un impact sur l'établissement du microbiote chez le nouveau-né dans la transmission verticale des micro-organismes. De fait, les antibiothérapies au cours de la grossesse – en particulier les prescriptions en fin de grossesse en raison d'une rupture prématurée des membranes – peuvent modifier ce microbiote et donc l'établissement bactérien chez l'enfant à naître.

Chez l'adulte, les antibiotiques occasionnent des modifications temporaires du microbiote intestinal. Si la plupart des antibiothérapies n'entraînent pas d'effets indésirables immédiats évidents, la diarrhée constitue la complication la plus fréquemment associée aux antibiotiques.

La plupart des diarrhées induites par les antibiotiques sont d'intensité légère et spontanément résolutive. Un retour au profil antérieur du microbiote est possible grâce à sa redondance fonctionnelle, phénomène appelé résilience.

Les facteurs liés à l'hôte comme l'âge, le mode de vie et la composition du microbiote influencent l'impact des antibiotiques.

Antibiotiques : impact à court terme

Les perturbations périnatales lors de la mise en place du microbiote peuvent entraîner des modifications suffisamment importantes pour empêcher la résilience et perturber la mise en place de ses fonctions essentielles dont les conséquences ultérieures seront en lien avec cette dysbiose (figure 7.1).

À court terme, la diminution de la diversité phylogénétique du microbiote intestinal suite à un traitement antibiotique a été corrélée à une augmentation de la fréquence de survenue de sepsis en raison de la perturbation des fonctions de barrière du microbiote commensal, en favorisant la dominance de bactéries à potentialité pathogène. Chez le grand prématuré, un traitement antibiotique prolongé majore le risque de développer une entérocolite ulcéronécrosante [11], pathologie dramatique dans cette population et dont un des facteurs de risques majeurs est une dysbiose intestinale [12].

Antibiothérapie : impact à long terme

Asthme

Des études de cohortes d'enfants ont rapporté une association entre l'exposition aux antibiotiques en périodes pré- et postnatales et une augmentation du risque de développer un asthme dans la petite enfance [13–15]. La colonisation séquentielle du tube digestif pendant la période néonatale a une influence sur la stimulation des lymphocytes naïfs afin d'établir l'équilibre des T-helper. Le déséquilibre des sous-populations T-helper représente un facteur de risque de maladie allergique en cas d'orientation Th2 ou de maladie inflammatoire chronique en cas d'orientation Th1. Le risque de voir survenir un asthme après une antibiothérapie prénatale, périnatale ou durant la première année de vie est régulièrement retrouvé [16,17].

Allergie

Une méta-analyse portant sur 22 études a mis en évidence une relation entre l'exposition aux

antibiotiques pendant les deux premières années de vie et le risque ultérieur d'eczéma ou de rhume des foins et pour trois de ces études, une augmentation du risque de survenue d'une allergie alimentaire [18]. En revanche, aucune association n'a été retrouvée avec des mesures objectives d'atopie telles que les tests cutanés et le niveau des IgE spécifiques.

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Une méta-analyse sur 11 études a recherché un lien entre l'accumulation d'expositions aux antibiotiques et le risque ultérieur de MICI : le risque était significatif pour la survenue d'une maladie de Crohn, mais non pour la rectocolite hémorragique [19]. Chez l'enfant, ce lien était plus élevé dans le cas d'une maladie de Crohn. Le risque d'apparition d'un Crohn pédiatrique fait suite à des antibiothérapies successives [20]. L'étude d'une cohorte suédoise a montré un lien entre l'antibiothérapie au cours de la grossesse, particulièrement au cours du troisième trimestre, et l'augmentation du risque de Crohn infantile, lien non retrouvé pour la rectocolite hémorragique [21].

À signaler, dans le champ des affections digestives, l'association significative de la naissance par césarienne programmée avec la survenue ultérieure d'une maladie coeliaque [22]. Certaines souches bactériennes isolées de l'intestin grêle de ces patients atteints d'une maladie coeliaque ont des activités protéolytiques vis-à-vis du gluten conduisant à la libération de peptides participant à une réaction auto-immune [23]. Des espèces bactériennes du microbiote normal, telles que les *Lactobacillus*, sont capables d'hydrolyser ces peptides, atténuant la réaction immunitaire anormale.

Obésité

Chez l'enfant, plusieurs études ont montré une association entre une exposition aux antibiotiques pendant la première année de vie et obésité [24]. L'étude de cohortes, des revues et méta-analyses ont mis en évidence l'association entre exposition précoce et/ou répétée aux antibiotiques et une augmentation du risque de surpoids ou d'obésité, même si cette augmentation est parfois relative-

ment faible [24]. Chez des souriceaux, les effets du traitement antibiotique semblent dépendre des doses administrées et de la période d'exposition [25] : les antibiotiques pouvaient conduire à une insuffisance pondérale par modification en profondeur du microbiote intestinal ou à un surpoids par le développement d'une dysbiose sélective. Les effets protecteurs de l'allaitement maternel contre les infections et le surpoids semblent diminués voire complètement éliminés par une antibiothérapie précoce [26].

Antibiothérapie : micro-organismes résistants

Le microbiote intestinal de l'enfant constitue un réservoir potentiel de gènes de résistance aux antibiotiques transférables ou non [27]. L'abondance des gènes de résistance est corrélée aux pratiques d'utilisation des antibiotiques. Les antibiotiques, même administrés sur une courte durée, sont responsables de la colonisation par des micro-organismes résistants [28]. Comme chez l'adulte, il existe un résistome intestinal chez les enfants ayant reçu des antibiotiques, mais aussi chez les nourrissons naïfs en matière de traitements. Des gènes de résistance ont été identifiés dans des prélèvements fécaux de nouveau-nés âgés d'une semaine, mais aussi dans du méconium, du colostrum et du lait maternel [27]. Des profils similaires en gènes de résistance ont été trouvés entre mères et enfants, suggérant un partage des gènes [27]. Il a été suggéré que l'acquisition des gènes de résistance était indépendante de l'exposition de l'enfant aux antibiotiques et en lien avec les bactéries de la mère et de l'environnement [29].

Chez le nouveau-né prématuré, l'antibioprophylaxie perpartum a été reliée à l'augmentation des infections à des bactéries résistantes à l'ampicilline [30].

Conclusion

L'antibiothérapie reste une approche thérapeutique indispensable dans le traitement fiable des infections bactériennes. Toutefois, les nouvelles connaissances issues des techniques de

séquençage à haut débit appliquées à l'étude du microbiote intestinal montrent que l'antibiothérapie peut affecter de manière significative l'équilibre de cet écosystème complexe. Les dysbioses observées chez le nouveau-né sont des statuts prédisposant à des implications sur la santé à court et à long terme de l'individu en devenir. Les paramètres associés à l'utilisation des antibiotiques n'ont été que rarement étudiés, rendant difficile de qualifier et quantifier de manière exacte leur impact. Ces relations antibiotiques-dysbiose-santé conduisent à une réflexion nationale et internationale sur l'utilisation plus judicieuse des antibiotiques dans la pratique clinique. De nouvelles approches thérapeutiques plus ciblées favorisant l'établissement d'un profil bactérien bénéfique et/ou préservant le microbiote natif sont nécessaires. Les différentes approches ayant pour objectif d'éviter ou de limiter la dysbiose incluent la diminution de la prescription d'antibiotiques, la phagothérapie¹, les thérapies modulant le microbiote (probiotiques, prébiotiques, transplantation fécale), le développement de vaccins, l'utilisation de molécules immunomodulatrices ou encore de peptides antimicrobiens.

Références

- [1] Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota - a systematic review. *J Infect* 2019;79:471–89.
- [2] Campeotto F, Waligora-Dupriet AJ, Doucet-Populaire F, et al. Establishment of the intestinal microflora in neonates. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:533–42.
- [3] Silveira GGOS, Torres MDT, Ribeiro CFA, et al. Effects of Antibiotic Treatment on Gut Microbiota and How to Overcome Its Negative Impacts on Human Health. *ACS Infect Dis* 2020;6:2544–59.
- [4] Nogacka AM, Salazar N, Arbolea S, et al. Early microbiota, antibiotics and health. *Cell Mol Life Sci* 2018;75:83–91.
- [5] SFN SFP. Prise en charge du nouveau-né à risque d'infection néonatale bactérienne précoce (INBP). Saint-Denis-La Plaine: Haute Autorité de santé; 2017.
- [6] Zwiittink RD, Renes IB, van Lingen RA, et al. Association between duration of intravenous antibiotic administration and early-life microbiota development in late-preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37:475–83.
- [7] Fjalstad JW, Esaiassen E, Juvet LK, et al. Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:569–80.
- [8] Yassour M, Vatanen T, Siljander H, et al. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. *Sci Transl Med* 2016;8. 343ra81.
- [9] Arbolea S, Sanchez B, Milani C, et al. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J Pediatr* 2015;166:538–44.
- [10] Azad MB, Konya T, Persaud RR, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG* 2016;123:983–93.
- [11] Cantey JB, Pyle AK, Wozniak PS, et al. Early Antibiotic Exposure and Adverse Outcomes in Preterm, Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr* 2018;203:62–7.
- [12] Rozé JC, Ancel PY, Lepage P, et al. Nutritional strategies and gut microbiota composition as risk factors for necrotizing enterocolitis in very-preterm infants. *Am J Clin Nutr* 2017;106:821–30.
- [13] Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, et al. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy* 2015;45:137–45.
- [14] Murk W, Risnes KR, Bracken MB. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. *Pediatrics* 2011;127:1125–38.
- [15] Pitter G, Ludvigsson JF, Romor P, et al. Antibiotic exposure in the first year of life and later treated asthma, a population based birth cohort study of 143,000 children. *Eur J Epidemiol* 2016;31:85–94.
- [16] Kusel MM, de KN, Holt PG, et al. Antibiotic use in the first year of life and risk of atopic disease in early childhood. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1921–8.
- [17] Örtqvist AK, Lundholm C, Kieler H, et al. Antibiotics in fetal and early life and subsequent childhood asthma: nationwide population based study with sibling analysis. *BMJ* 2014;349:g6979.
- [18] Ahmadizar F, Vijverberg SJH, Arets HGM, et al. Early-life antibiotic exposure increases the risk of developing allergic symptoms later in life: A meta-analysis. *Allergy* 2018;73:971–86.
- [19] Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1728–38.
- [20] Hviid A, Svanstrom H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut* 2011;60:49–54.
- [21] Örtqvist AK, Lundholm C, Halfvarson J, et al. Fetal and early life antibiotics exposure and very early onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gut* 2019;68:218–25.

1. Phagothérapie : traitement s'appuyant sur l'activité bactéricide de virus bactériens appelés bactériophages.

- [22] Mårild K, Ye W, Lebwohl B, et al. Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case-control study. *BMC Gastroenterol* 2013;13:109.
- [23] Caminero A, Galipeau HJ, McCarville JL, et al. Duodenal Bacteria From Patients With Celiac Disease and Healthy Subjects Distinctly Affect Gluten Breakdown and Immunogenicity. *Gastroenterology* 2016;151:670–83.
- [24] Baron R, Taye M, Besseling-van der Vaart I, et al. The relationship of prenatal and infant antibiotic exposure with childhood overweight and obesity: a systematic review. *J Dev Orig Health Dis* 2019;1–15.
- [25] Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut* 2016;65:1906–15.
- [26] Korpela K, Salonen A, Virta LJ, et al. Association of Early-Life Antibiotic Use and Protective Effects of Breastfeeding: Role of the Intestinal Microbiota. *JAMA Pediatr* 2016;170:750–7.
- [27] Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol* 2015;6:1543.
- [28] Gasparrini AJ, Crofts TS, Gibson MK, et al. Antibiotic perturbation of the preterm infant gut microbiome and resistome. *Gut Microbes* 2016;7:443–9.
- [29] Gibson MK, Wang B, Ahmadi S, et al. Developmental dynamics of the preterm infant gut microbiota and antibiotic resistome. *Nat Microbiol* 2016;1:16024.
- [30] Bizzarro MJ, Gallagher PG. Antibiotic-resistant organisms in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol* 2007;31:26–32.