



Impact d'une dose unique de fluoroquinolone en antibioprophylaxie des biopsies de prostate sur l'acquisition de *Escherichia coli* résistants au sein du microbiote intestinal

Pauline Arias¹, François Caméléna¹⁻², Tristan Delory³, Manel Mérimèche¹, Jean-Michel Molina³, François Desgranchamps⁴, Erick Denamur²⁻⁵, Matthieu Lafaurie³, Béatrice Berçot¹⁻².

1. APHP, Hôpital St Louis, Unité de Bactériologie, Paris, France, 2. Université Paris Diderot, équipe IAME, UMR 1137, Sorbonne Paris Cité, Paris, France.
3. APHP, Hôpital St Louis, Service de Maladies Infectieuses, 4. APHP, Hôpital St Louis, Service d'Urologie, 5. APHP, Hôpital Bichat, Laboratoire de Génétique Moléculaire, Paris, France.

Florilège digestif-COM-09
CO-052
17 Décembre 2018

Antibioprophylaxie des infections urinaires post biopsie de prostate

- Infection urinaires post biopsie de prostate (IU-PBP): principalement dues à *E. coli*.
Gardiner BJ., *et al.* 2014. Clin Infect Dis
- Recommandations de l'Association Française d'Urologie : dose unique de ciprofloxacine 500mg ou d'ofloxacine 400mg. Bruyère F., *et al.* 2010. Prog Urol
- Augmentation du taux d'IU-PBP malgré l'administration de l'antibioprophylaxie.
 - Notamment à *E. coli* résistants aux FQ ou producteur de BLSE.
Roberts, *et al.* 2016. Urology

Résistances chez *E.coli*

- Augmentation de la résistance aux fluoroquinolones (FQ). [ECDC, Surveillance report 2015](#)
- Augmentation de la résistance aux Céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G), diffusion des bêta lactamases à spectre étendu (BLSE). [ECDC, Surveillance report 2015](#)
- Le portage fécal de souches de *E. coli* résistantes aux FQ est un facteur de risque significativement associé au risque d'échec de l'antibioprophylaxie par FQ.

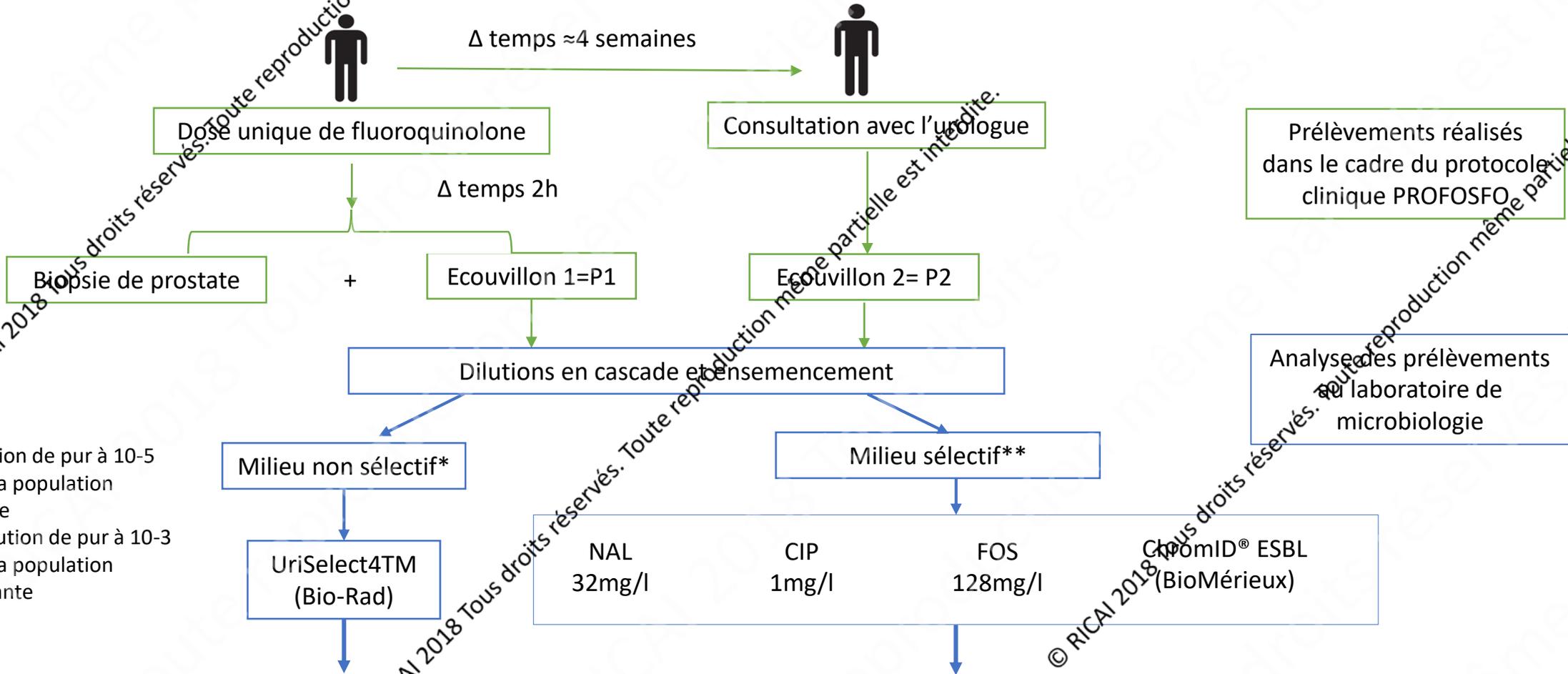
Wagenlehner F., et al. 2011. Eur urol; Teillan A., et al. 2015. Lancet infect dis; Liss M., et al. 2014. J Urology

Etude microbiologique

- **Evaluer l'impact de l'antibioprophylaxie par dose unique de FQ sur l'émergence de résistances aux FQ et/ou aux C3G dans les populations de *E. coli* au sein du microbiote intestinal.**
- Dans le cadre d'une étude clinique pilote, observationnelle, monocentrique, avant la mise en œuvre d'un essai randomisé comparant la fosfomycine aux FQ en antibioprophylaxie des biopsies de prostate à l'Hôpital Saint Louis (Paris).

Méthode

Mars 2017 Jour de la biopsie de prostate Jour de la visite post-biopsie Septembre 2018



*Dilution de pur à 10⁻⁵ pour la population globale

** Dilution de pur à 10⁻³ pour la population résistante

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Méthode

Dénombrement de la population globale d'*E. coli* sur milieu non sélectif

Dénombrement des souches d'*E. coli* résistantes sur milieu sélectif

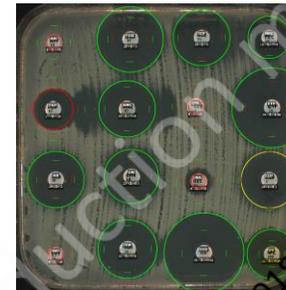
Collection de souches résistantes congelées à -80°

Abondance fécale relative

Antibiogramme*+ CMI
CIP/NAL/CTX/FOS
des souches d'*E. coli* résistantes

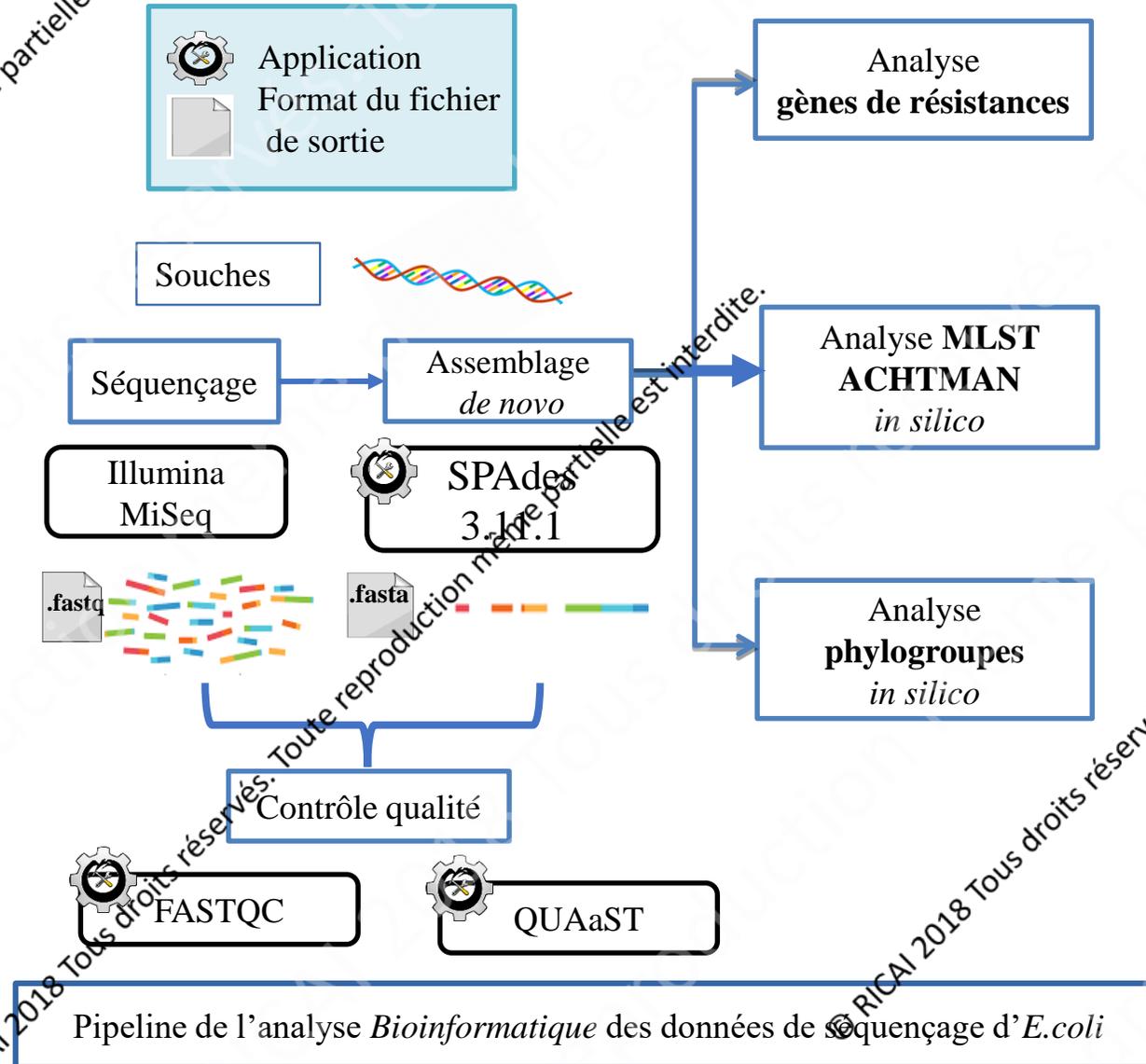
Next Generation Sequencing

*AM,AMC,FOX,CTX,
FEP, TZP, ETP, TEM,
NAL,CIP, SXT, GM,
AN, MEC, FT, FOS



Extraction de l'ADN (kit Promega)
Préparation des bibliothèques et séquençage complet sur le système MiSeq (illumina)

Méthode



Pipeline de l'analyse Bioinformatique des données de séquençage d'*E. coli*

Description de la population

- Ecouvillons P1 et P2 recueillis chez 100 patients

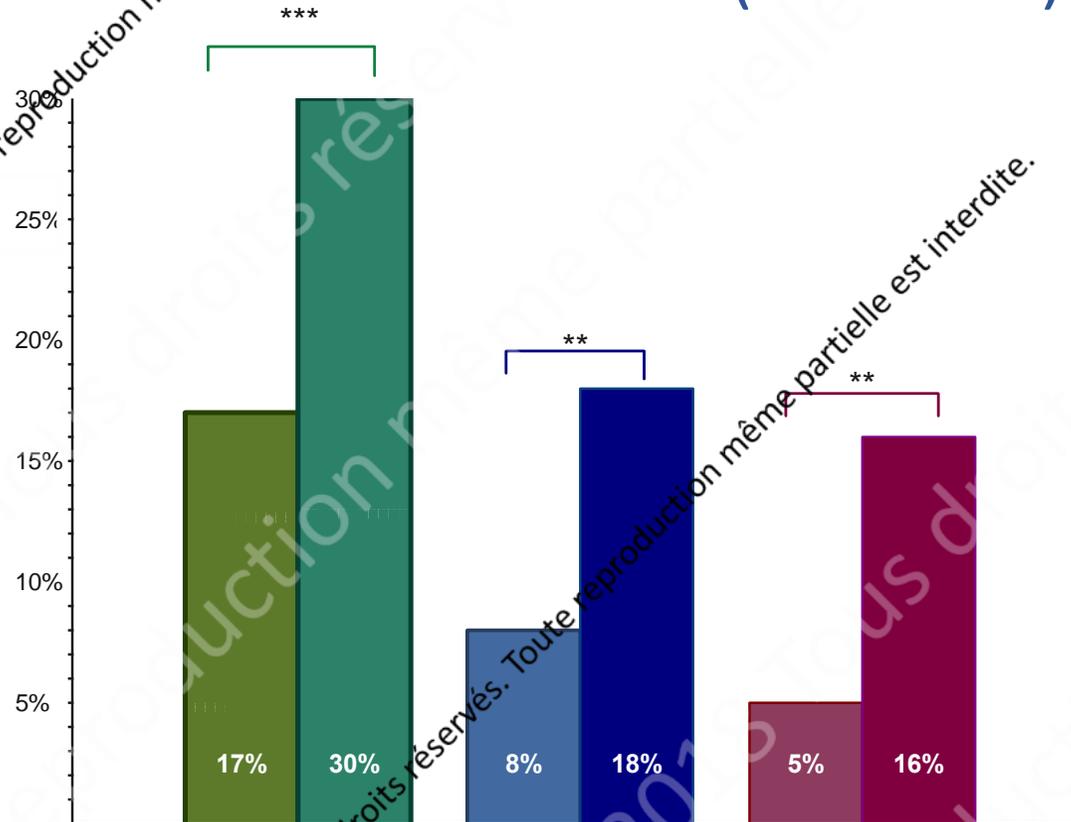
Dose unique de FQ:

- 86 Ciprofloxacine,
- 8 Ofloxacine,
- 6 Lévofloxacine

| | |
|-----------------------------------|--|
| Nombre d'IU suspectées | 13 |
| Nombre d'IU documentées par ECBU | 1 K. Oxytoca 4 négatifs, 8 Pas d'ECBU |
| Antibiothérapie post biopsie (10) | OFX: 3, CIP:1 C3G : 2, AMC: 2, AMX:1,PR: 1 |

Résultats

Prévalence et incidence (N=100)



* Différence statistiquement significative Wilcoxon paired test
 *p<0,033, **p<0,002, ***p<0,0001

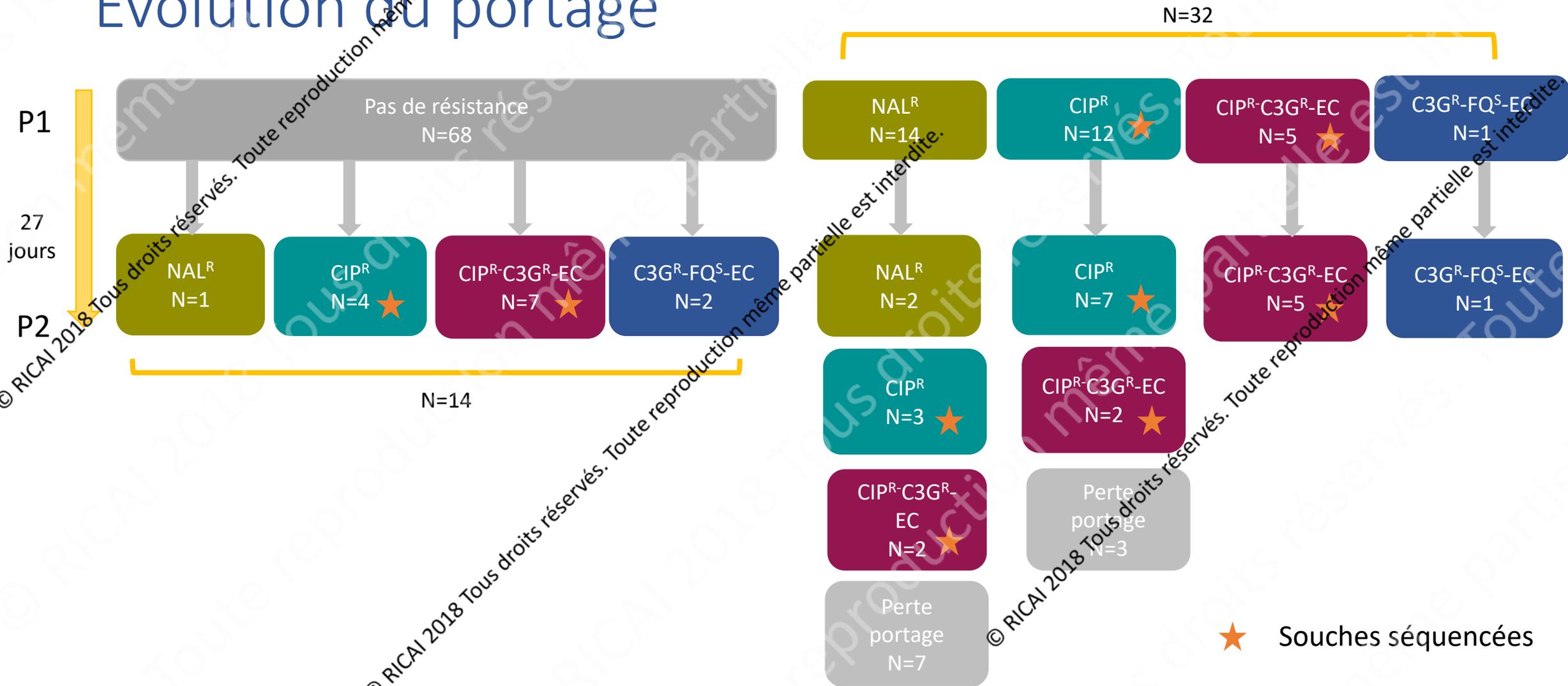
- CIP^R-EC P1 avant antibioprophyllaxie
- CIP^R-EC P2 après antibioprophyllaxie
- C3G^R-CIP^R-EC P1 après antibioprophyllaxie
- C3G^R-CIP^R-EC P2 après antibioprophyllaxie
- BLSE P1 avant antibioprophyllaxie
- BLSE P2 après antibioprophyllaxie

| | CIP ^R -EC | BLSE-EC | C3G ^R -CIP ^R -EC |
|---------------------------|---------------------------|--------------|---|
| | CIP^R-EC | BLSE | CIP^R-C3G^R-EC |
| Taux d'acquisition | 19,3% | 11,7% | 9,5% |

Augmentation de la prévalence des souches résistantes de haut niveau aux FQ (CIP^R) et des souches co-résistantes CIP^R-C3G^R

Résultats

Evolution du portage



Co-résistances

| | P1 N=17 | | P2 N=30 | | |
|-----|------------|------------|------------|------------|---------------|
| | N | % | N | % | |
| TZP | 0 | 0% | 2 | 7% | |
| FOX | 1 | 6% | 1 | 3% | |
| EP | 2 | 12% | 9 | 30% | |
| AMC | 7 | 41% | 14 | 47% | |
| CTX | 3 | 18% | 11 | 37% | ** p=0,078 |
| GM | 2 | 12% | 4 | 13% | |
| MEC | 5 | 29% | 9 | 30% | |
| SXT | 8 | 47% | 21 | 70% | ** p=0,039 |
| AM | 15 | 88% | 29 | 97% | |
| TEM | 1 | 6% | 3 | 10% | |

Tendance à l'augmentation des co-résistances entre P1 et P2

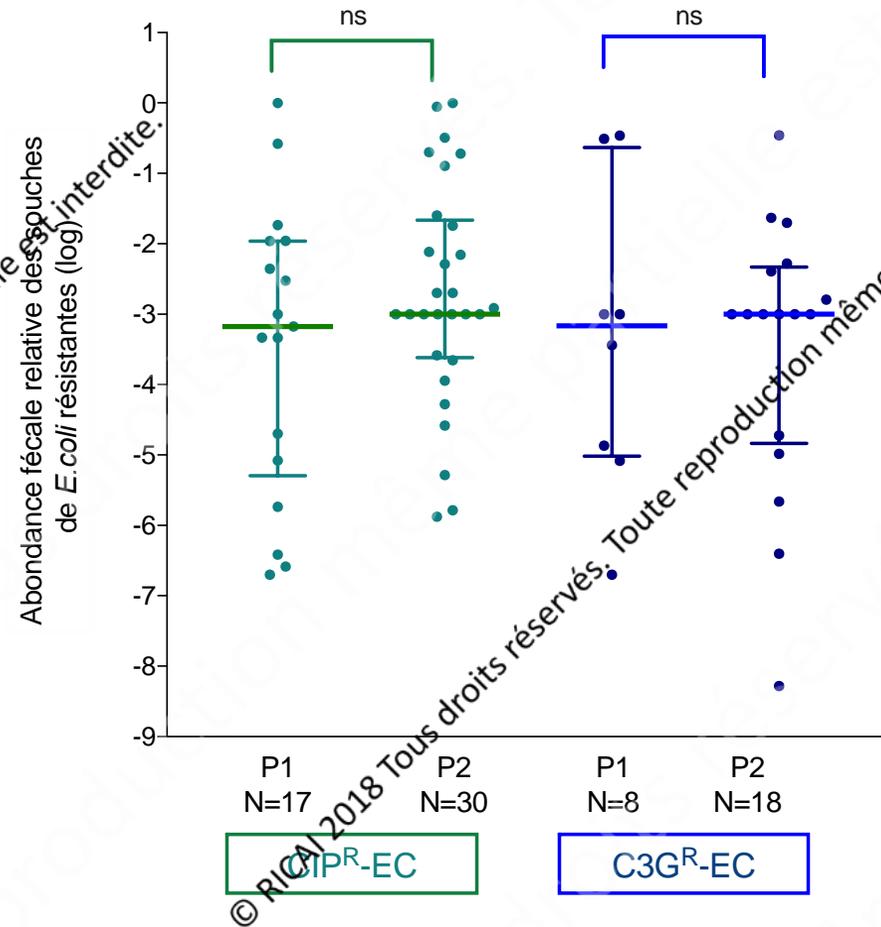
- Notamment pour les C3G et le SXT

Aucune résistance retrouvée pour:

- Ertapenem
- Amikacine
- Témocilline
- Fosfomycine

Colonisation fécale

- Abondance fécale relative **CIP^R-EC** :
 - Médiane P1=0,067%
 - Médiane P2 =0,1%
- Abondance fécale relative **C3G^R-EC**.
 - Médiane P1= 0,068%
 - Médiane P2 =0,1%



Résultats

Analyse génotypique des souches résistantes de haut niveau aux FQ

- A ce jour: résultats disponibles pour 30/49 souches CIP^R-EC isolées.
- 18 souches issues de 9 patients porteurs de résistance sur le 1^{er} et le 2^{ème} prélèvement (P1+/P2+)
- 12 souches issues de patients ayant acquis le portage sur le 2nd prélèvement (P1-/P2+)

Résultats

Patients P1+/P2+ CIP^R-EC

| Patients | CMI | | Résistance chromosomique | | | | | | | | | | | | | | | | PMQR | | | | |
|----------|-----|-----|--------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|-------------------|-----|------------|----------------|----|---|------|------------------|-------------------|------|----------|
| | P1 | P2 | ParC | | | | GyrA | | | | ParE | | | | Qnr B19 | Co-Résistances | | | ST | Phylo- groupe | Résistance C3G | | |
| | CIP | CTX | S 80 I | S 57 T | E 84 V | E 84 K | S 83 L | D 87 Y | D 87 N | D 87 H | I 529 L | L 416 F | aac(6')- Ib-cr | C3G | | SXT | GM | | | | | | |
| 10 | ● | ● | 0,75 | >32 | + | + | - | - | + | - | - | - | - | - | 3 | - | - | + | + | + | 5150 | F | CTX-M-27 |
| 9 | ● | ● | >32 | >32 | + | - | + | - | + | - | + | - | - | 5 | - | + | + | + | - | - | 131 | B2 | CTX-M-15 |
| 11 | ● | ● | 1,5 | 16 | + | - | - | - | + | - | + | - | - | 4 | - | - | + | + | - | - | 93 | A | CTX-M-14 |
| 8 | ● | ● | >32 | >32 | + | - | - | - | + | + | - | - | - | 3 | - | - | + | - | - | - | 485 | F | CTX-M-27 |
| | | | 12 | >32 | - | - | - | - | + | + | - | - | - | - | 2 | - | - | + | + | - | - | 5229 | B1 |
| 2 | ● | ● | >32 | 0,014 | - | - | - | + | + | + | - | - | + | 4 | - | - | - | - | - | - | 156 | B1 | - |
| 3 | ● | ● | 4 | 0,047 | + | - | - | - | - | + | - | - | - | 3 | - | - | - | - | - | - | 59 | F | - |
| 1 | ● | ● | 6 | 0,094 | + | - | - | - | + | - | + | - | - | 3 | - | - | - | - | - | - | 539 | B1 | - |
| 12* | ● | ● | 8 | >32 | + | - | - | - | + | - | + | - | - | 3 | - | - | - | - | + | - | 10 | A | CTX-M-15 |
| 4 | ● | ● | >32 | 0,064 | + | - | - | - | + | - | + | - | - | 3 | - | - | - | - | - | - | 1193 | B2 | - |

- Souche CIP^R-C3GR-EC
- Souche CIP^R-EC P2

- Souche CIP^R-C3G^R-EC 2^{ème} souche

* 10 non documentée traitée par Ofloxacine

Persistance de la colonisation sans augmentation du niveau de résistance avant et après l'antibioprophylaxie

Résultats

Patients P1-/P2+ CIP^R-EC

| Patient | | CMI | | | ParC | | GyrA | | | | PMQR <i>qnr</i> S1 | Co-résistance | | | ST | Phylo- groupe | Résistance C3G | |
|---------|---|------|-----|-------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------------------|---------------|-----|----|----|------------------|-------------------|----------|
| | | NAL | CIP | CTX | S 80 I | A 108 V | S 83 L | D 87 Y | D 87 N | D 87 H | | C3G | SXT | GM | | | | |
| 28 | ● | 128 | 1,5 | >32 | - | - | | + | - | - | 1 | + | + | + | - | 504 | B2 | CTX-M-15 |
| 29 | ● | >256 | 8 | >32 | + | - | + | - | + | | 3 | - | + | + | - | 38 | D | CTX-M-15 |
| 32 | ● | >256 | >32 | 16 | + | - | + | - | + | | 3 | - | + | + | - | 10 | A | CTX-M-14 |
| 33 | ● | >256 | >32 | 2 | + | + | + | - | - | | 4 | - | + | + | + | 10 | A | SHV-12 |
| 18 | ● | >256 | 4 | 0,47 | + | - | + | - | - | + | 3 | - | - | + | - | 69 | D | - |
| 23 | ● | >256 | 4 | 0,06 | + | - | + | - | - | + | 3 | - | - | + | - | 69 | D | - |
| 24 | ● | >256 | >32 | 0,06 | + | - | + | - | + | - | 3 | - | - | + | - | 1589 | B1 | - |
| 25 | ● | >256 | >32 | 0,064 | + | - | + | - | + | - | 3 | - | - | - | - | 1193 | B2 | - |
| 26 | ● | >256 | >32 | 0,094 | + | - | + | - | + | - | 3 | - | - | + | - | 1196 | B1 | - |
| 27 | ● | >256 | >32 | >32 | + | - | + | - | + | - | 3 | - | - | - | - | 617 | A | CTX-M-15 |
| 31 | ● | >256 | 8 | >32 | + | - | + | - | + | - | 3 | - | - | + | - | 10 | A | CTX-M-15 |
| 32 | ● | >256 | >32 | >32 | + | - | + | - | + | - | 3 | - | - | - | - | 131 | B2 | CTX-M-27 |

- Souche CIP^R-C3GR-EC
- Souche CIP^R-EC P2

Impact d'une dose unique de FQ :

- Augmentation significative du taux de portage intestinal de souches de *E. coli* FQ^R-EC.
- Résistance significativement associée à une co-résistance aux C3G par la production de BLSE et au cotrimoxazole.
- La résistance aux C3G était principalement lié à la présence de CTX-M.

Recherche d'une alternative aux FQ

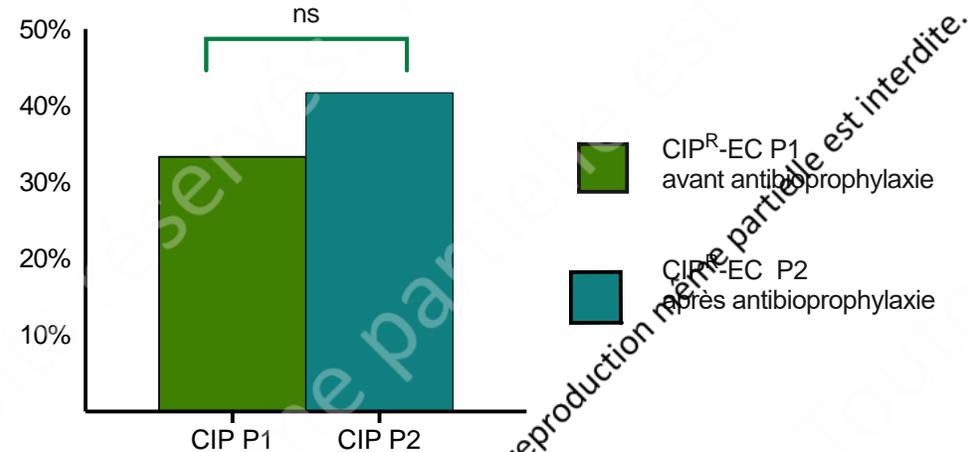
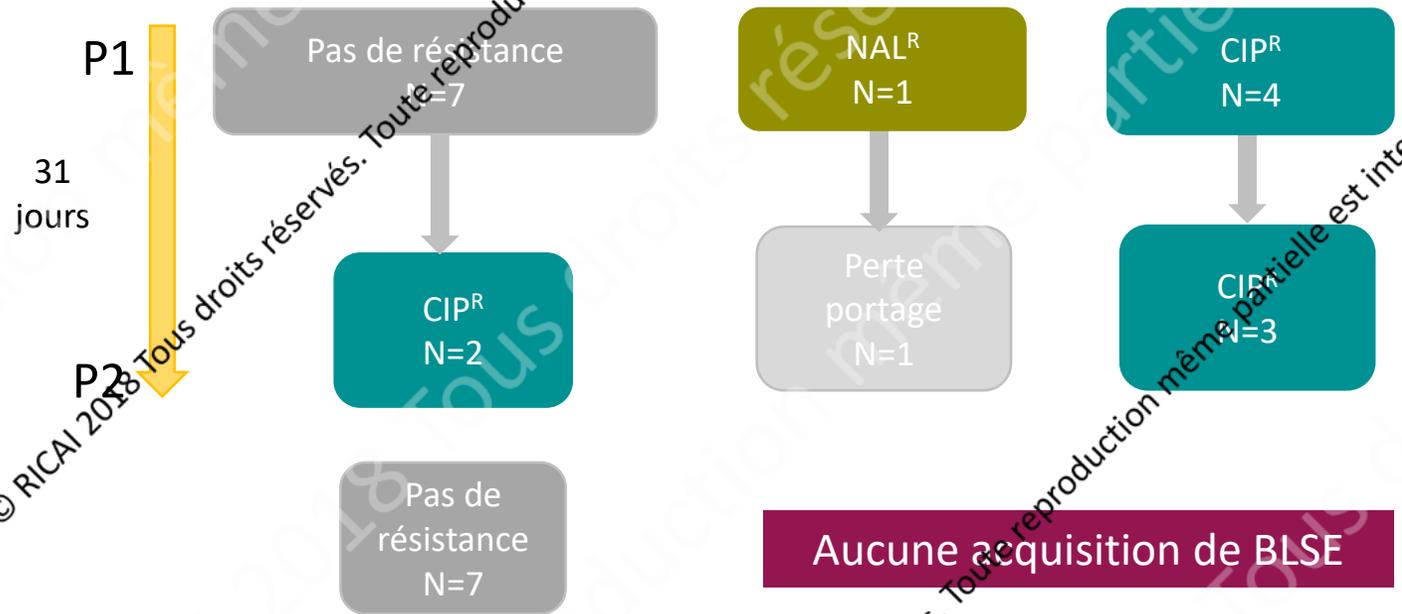
- Objectif: molécule ayant une efficacité clinique comparable et un moindre impact écologique. Carignan A., et al. Eur Urol. 2012

➔ La fosfomycine semble avoir une efficacité clinique satisfaisante mais son impact sur le microbiote intestinal a été peu évalué.

Cai T., et al. World J Urol. 2012; Volkan S., et al. Can Urol Assoc J. 2015; Ongun S., et al. Urol Int. 2012; Lista F., et al. Actas Urol Esp. 2014

Perspectives

Antibioprophylaxie: Fosfomycine 3g, dose unique



La poursuite des inclusions de patients recevant de la fosfomycine permettra de comparer l'impact sur le microbiote intestinal de ces deux molécules.

Pas d'augmentation de la prévalence du portage de souches CIP^R-EC avant et après antibioprophylaxie par fosfomycine.

Remerciements

- Laboratoire de Microbiologie
Hôpital Saint Louis - Pr. B. Berçot
- Service de Maladies Infectieuses et Tropicales -
Hôpital Saint Louis- Pr. J.-M.Molina
- Service d'Urologie
Hôpital Saint Louis- Pr. F. Desgranchamps

Hôpitaux Universitaires
SAINT-LOUIS
LARIBOISIÈRE
FERNAND-WIDAL



Infection • Antimicrobials • Modelling • Evolution