Impact des antibiotiques sur les microbiotes humains

Jeudi 28 Mars 2019

DESC réanimation médicale

Victoire de Lastours

MCU-PH, Service de Médecine Interne, Hôpital Beaujon

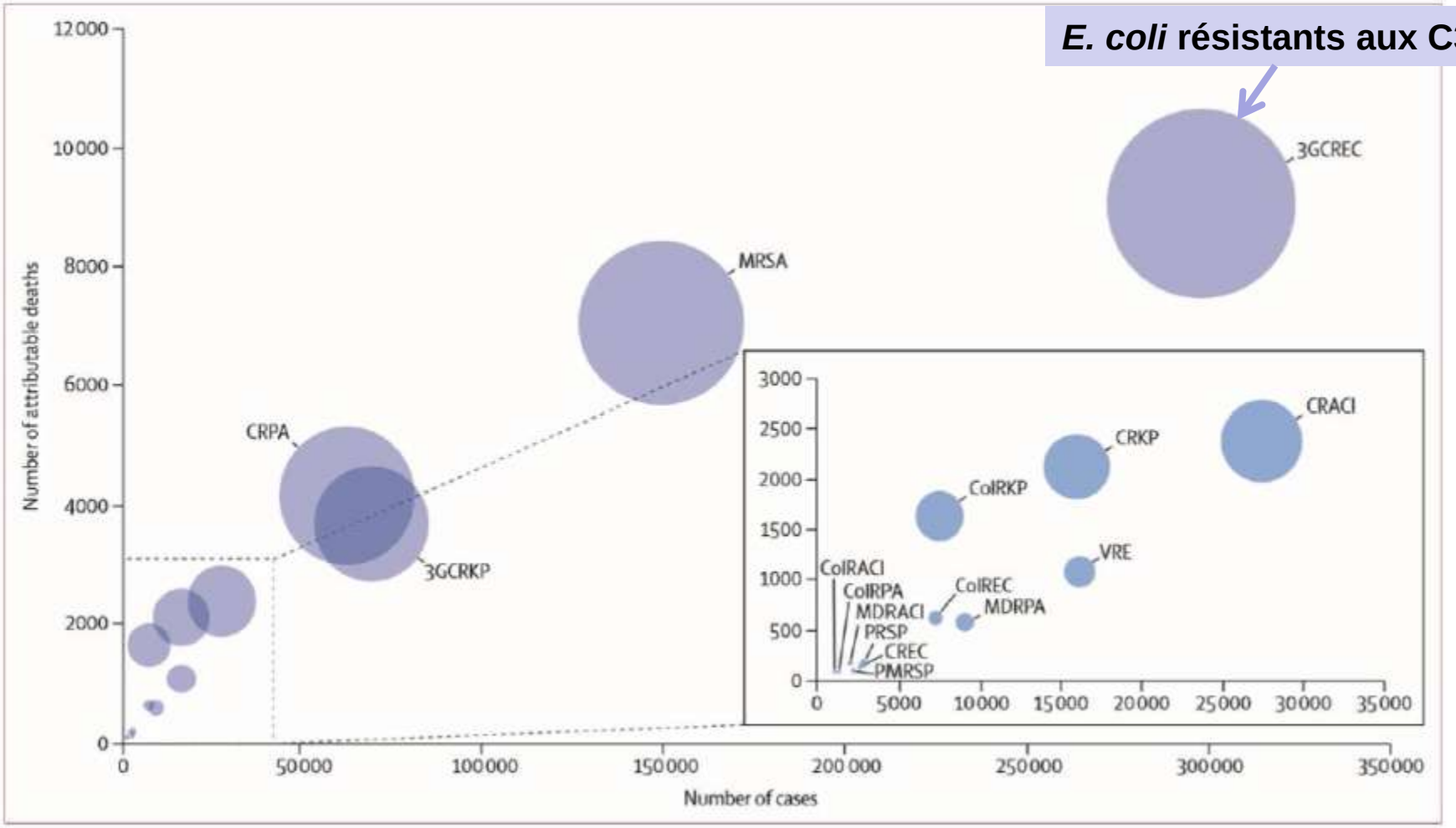
UMR-1137, Infection Antimicrobiens, Modélisation et Evolution (IAME), Inserm + Univ. Paris Diderot

Conflits d’intérêt

Aucun

Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis

Lancet Infect Diseases 2018



Cassini A *et al.*, LID 2018

Escherichia coli

E. coli commensal majeur

- 97% sujets sains porteurs de *E. coli*
- 10^8 CFU /gramme de selles
- chaque jour # 10^{10} *E. coli* / personne excrétés dans l'environnement

E. coli pathogène majeur

Bactériémies (n° 1 communautaires)

5-30% mortalité

Colonisation = première étape vers l'infection

Les *E. coli* responsables d'infections urinaires et digestives proviennent du microbiote intestinal

Le portage de *E. coli* BLSE augmente le risque d'infection urinaires à *E. coli* BLSE

Ruppé, Antimicrob. Agents Chemother. 2013

Schlager, Infect. Immun. 2002

Microbiotes: ensemble des bactéries qui colonisent l'Homme

Staphylocoques à coagulase négative (SCN)
Staphylococcus aureus

Streptocoques oraux, pneumocoques,
S. aureus, entérobactéries

Escherichia coli,
entérobactéries,
anaérobies …

Bactéries à la fois commensales et pathogènes

Turnbaugh, Nature, 2007

Microbiotes et émergence de résistance

Foyer infectieux

1. Une seule espèce
2. Faible nombre de bactéries (10^6-10^8)
3. Un seul mécanisme de résistance
4. Seulement chez les patients infectés.
5. Régimes thérapeutiques adaptés pour limiter l'émergence de résistance

Microbiotes

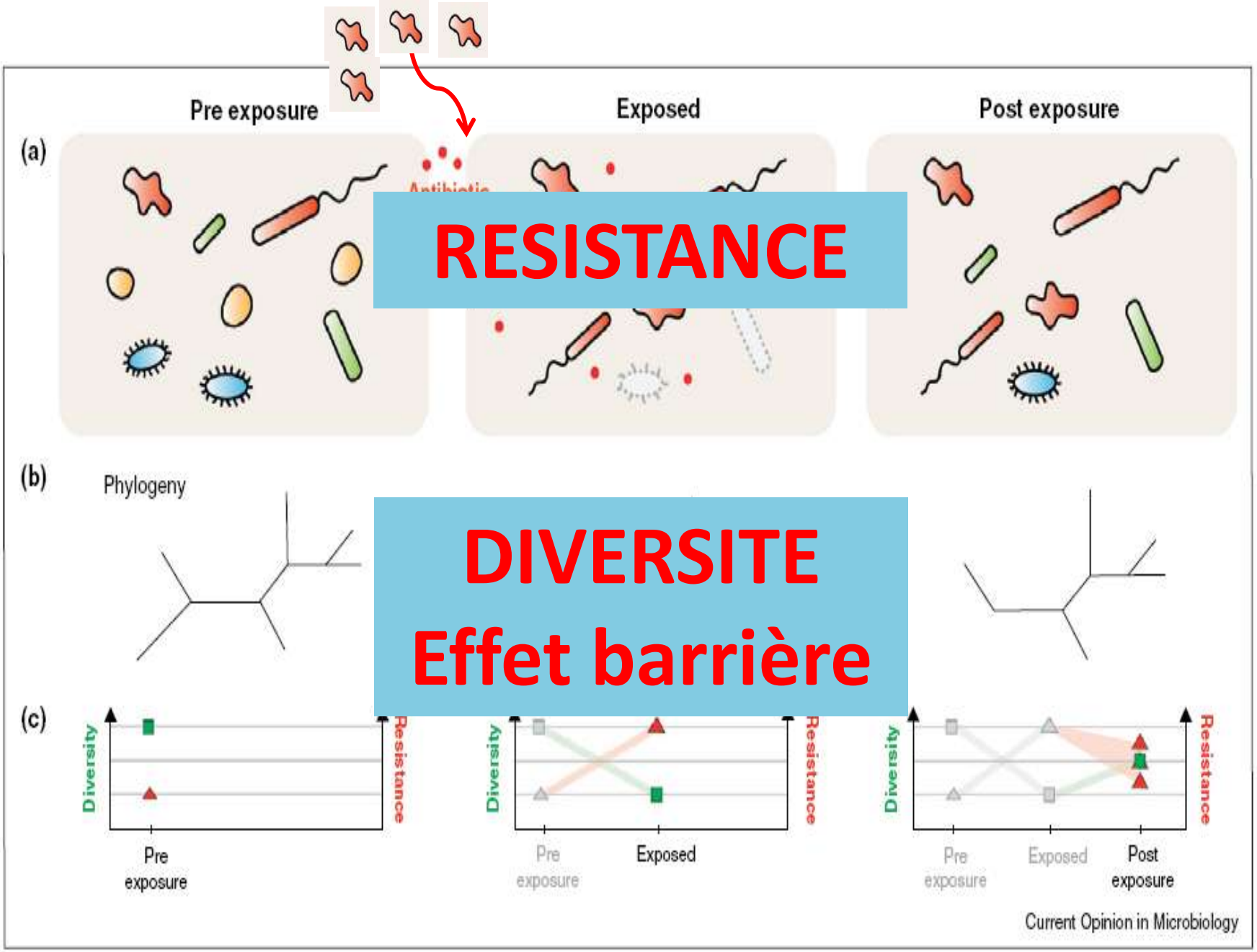
1. # 1000 espèces bactériennes
2. # 10 fois plus de cellules bactériennes (#10^{15}) que de cellules humaines
3. # 100 fois plus de gènes bactériens que de gènes humains

Mécanismes multiples de résistance

= **Multiples échanges génétiques entre bactéries et entre espèces**

4. Tous les sujets recevant un antibiotique

Qin, Nature, 2010
Jernberg, Microbiology, 2010

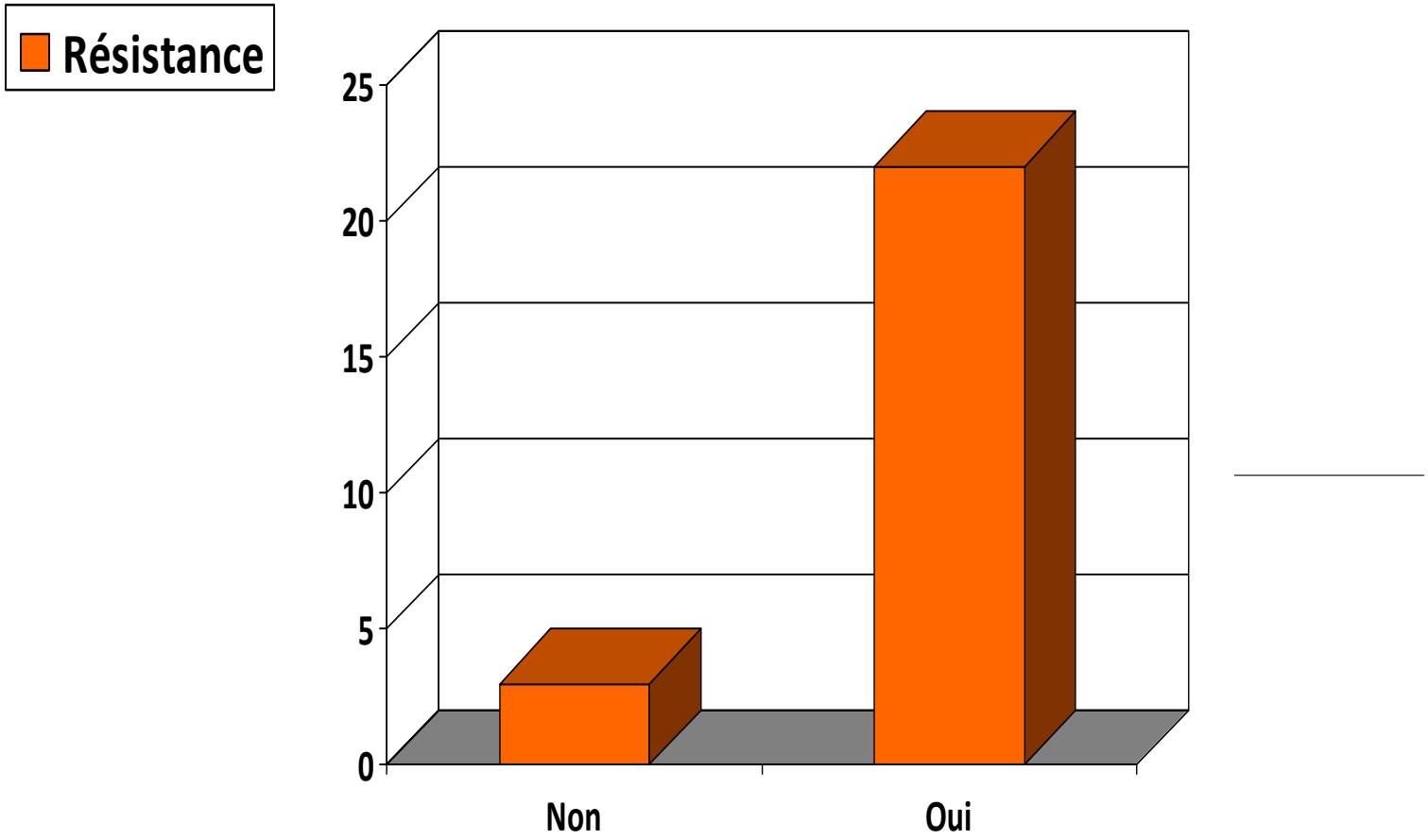


Sommer, Current Op. Microb, 2011

Impact des antibiotiques en termes d’émergence de résistance

Infections urinaires à *Escherichia coli* en ville

Prise de fluoroquinolones dans les 6 derniers mois ?

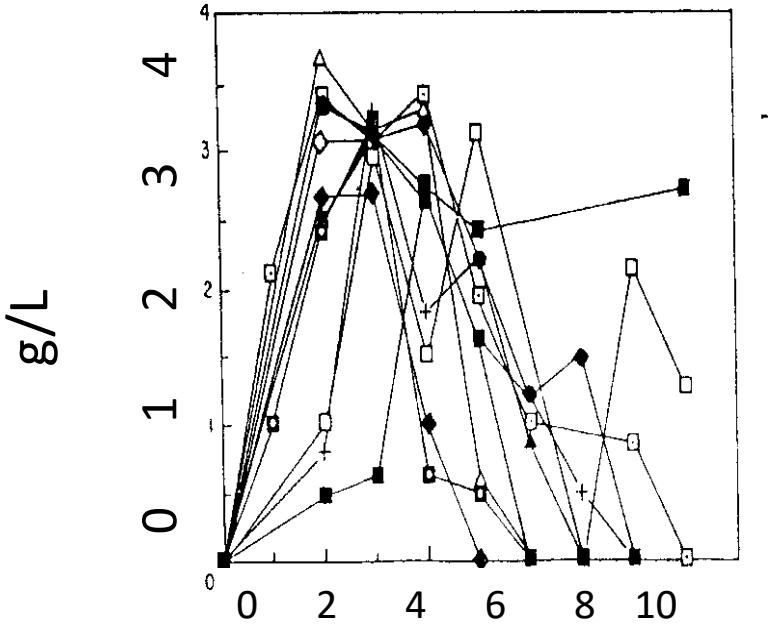


ONERBA 2012

Effets de la ciprofloxacine sur le microbiote intestinal

Selles

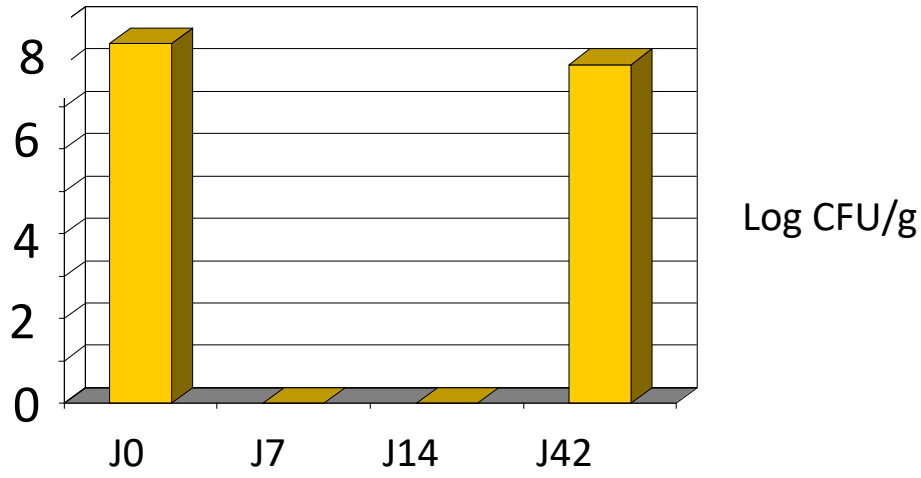
dose : 750 mg dose unique



Jours après une dose unique

Comptes d' *E. coli* sous Cipro (J0-> J14) et après exposition (J42)

48 volontaires sains traités par ciprofloxacine pendant 14 jours



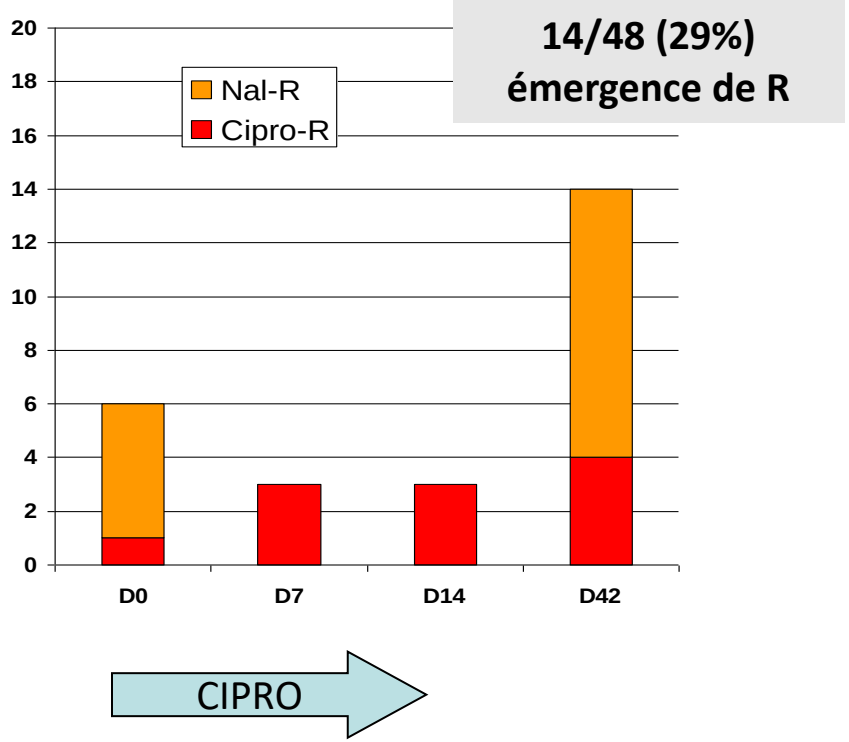
Disparition des entérobactéries chez sujets sains pendant le traitement

Pecquet, J. Antimicrob. Chem 1990

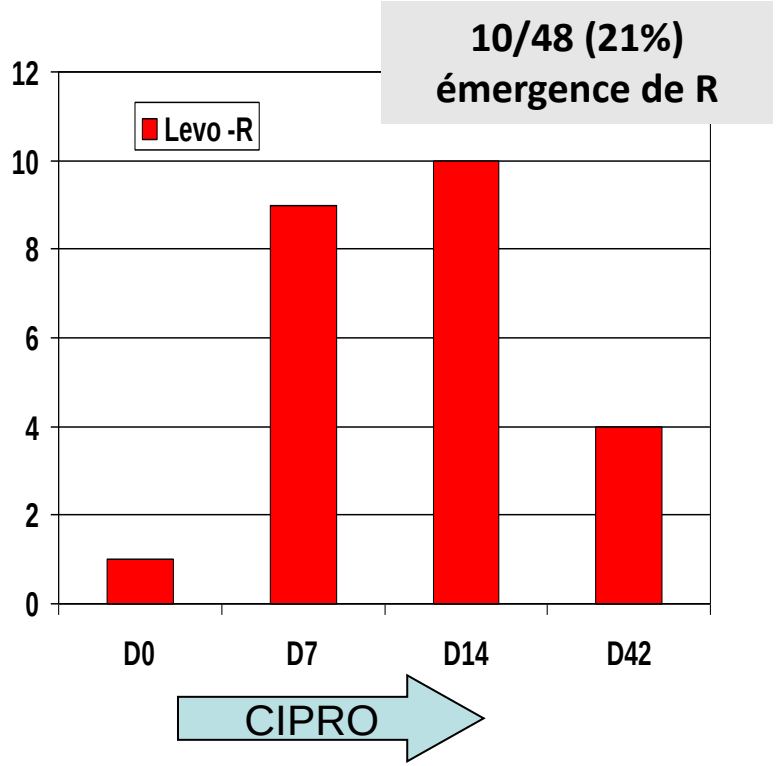
Fantin, J. Infect Dis 2009

L'émergence de résistance lors d'un traitement par ciprofloxacine est fréquent

N° subjects with FQ-R *E. coli* in feces



Nb sujets avec souches levo-R dans l'oropharynx

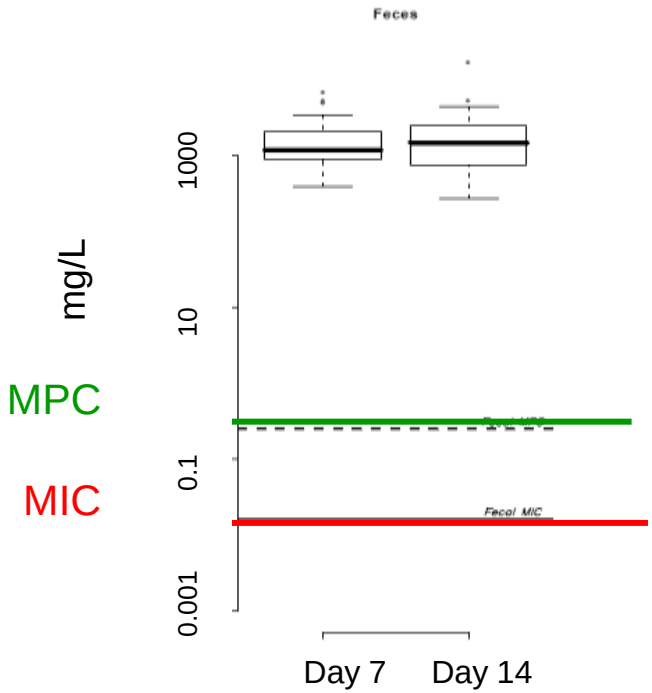


Cinétique d'émergence de résistance différente dans les selles et la gorge

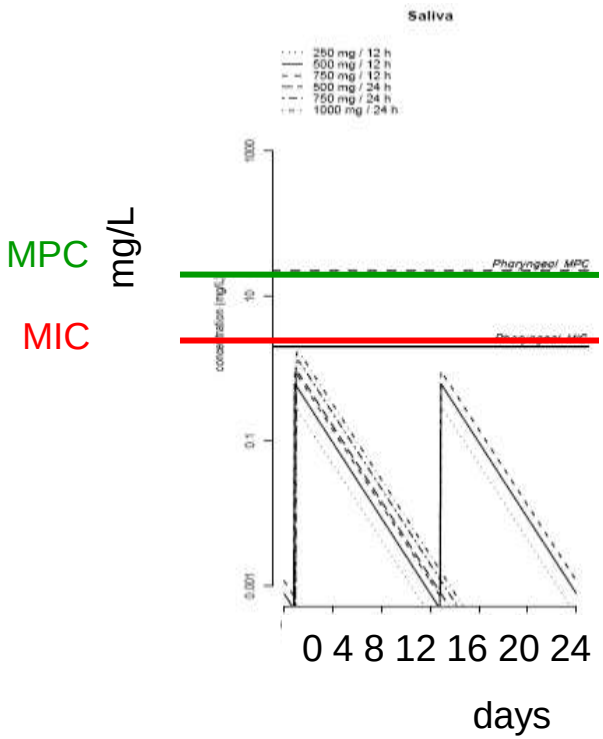
Résistance croisée entre les fluoroquinolones

Fantin, J Infect Dis, 2009

Stool



Saliva



MPC: Mutant Prevention Concentration
MIC: Minimal Inhibitory Concentration

Emergence of FQ resistance during treatment is

- frequent
- a class effect
- dependent on local pharmacokinetics
- Not preventable by dosage optimization

Fantin, J Infect Dis, 2009

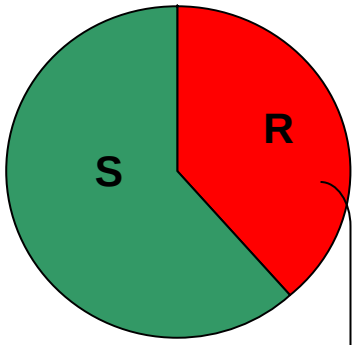
Emergence de résistance aux FQ sous traitement, staphylocoques nasaux

Proportion de patients colonisés avec SCN cipro-R

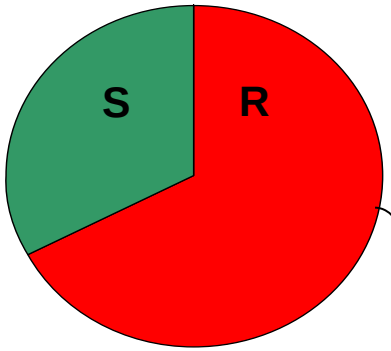
Ville, n=62

Hôpital, n=49

Avant traitement par FQ



n=24/62 (39%) SCN cipro-R

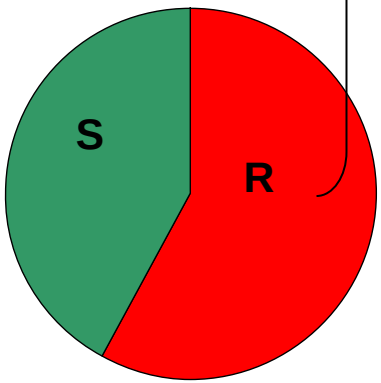


n=33/49(67%) SCN cipro-R

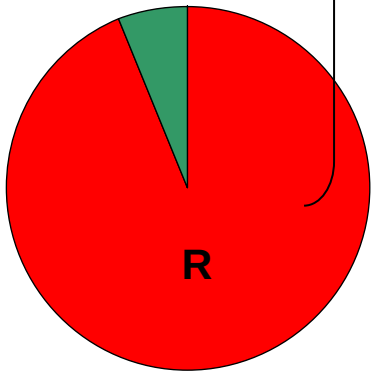
33/40 (83%) souches méti-R

42/48 (87%) souches méti-R

Après traitement par FQ



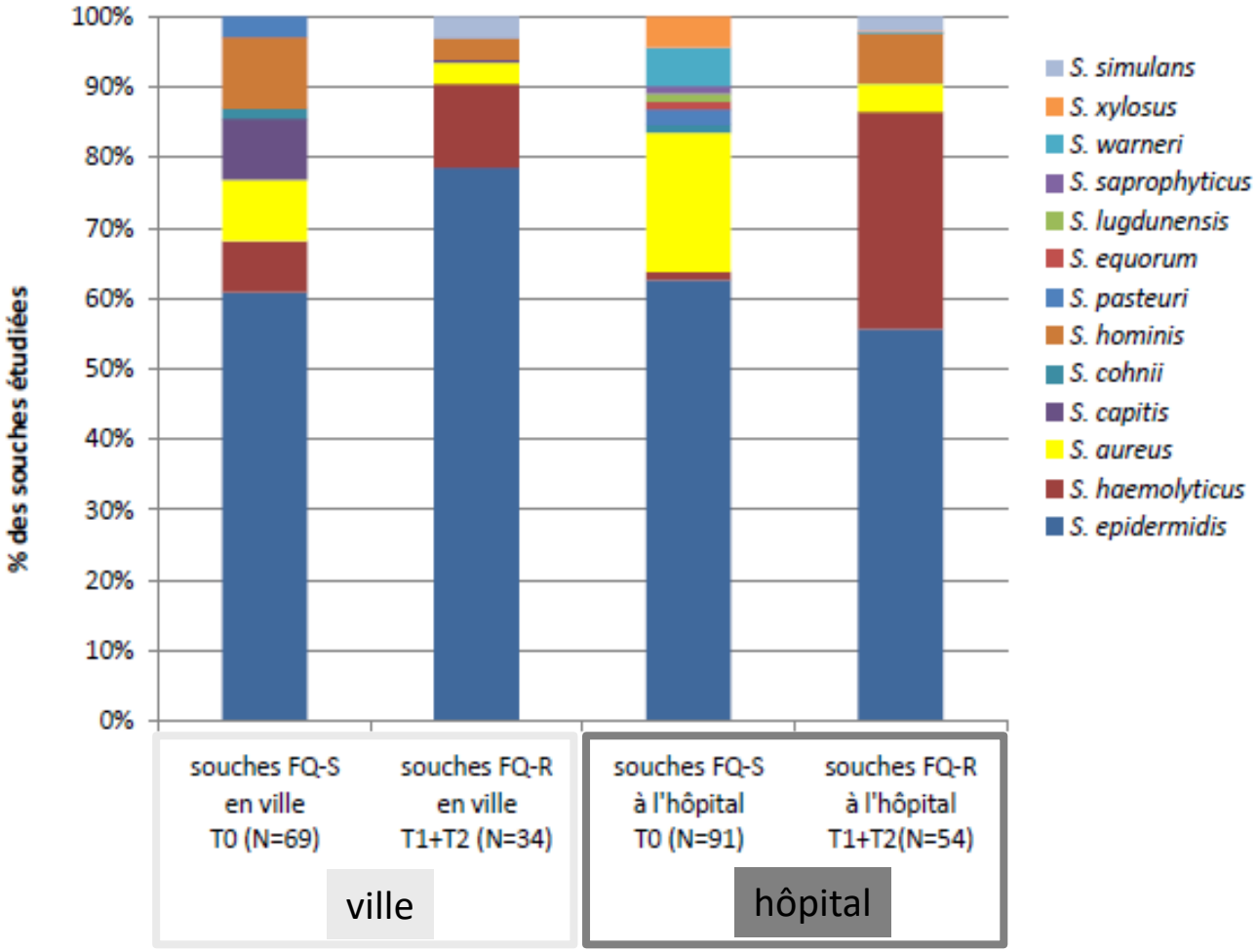
n=16/38 FQ-R



n=15/16 FQ-R

de Lastours + Munier , Int. J. Antimicrob. Ag. 2015

Perte de diversité des espèces : les staphylocoques cutanés



Absence de sélection de souches résistantes parmi les souches initialement présentes

Munier AL, Int. J. Antimicrob. Ag. 2015

Perte de diversité des espèces : les entérocoques intestinaux

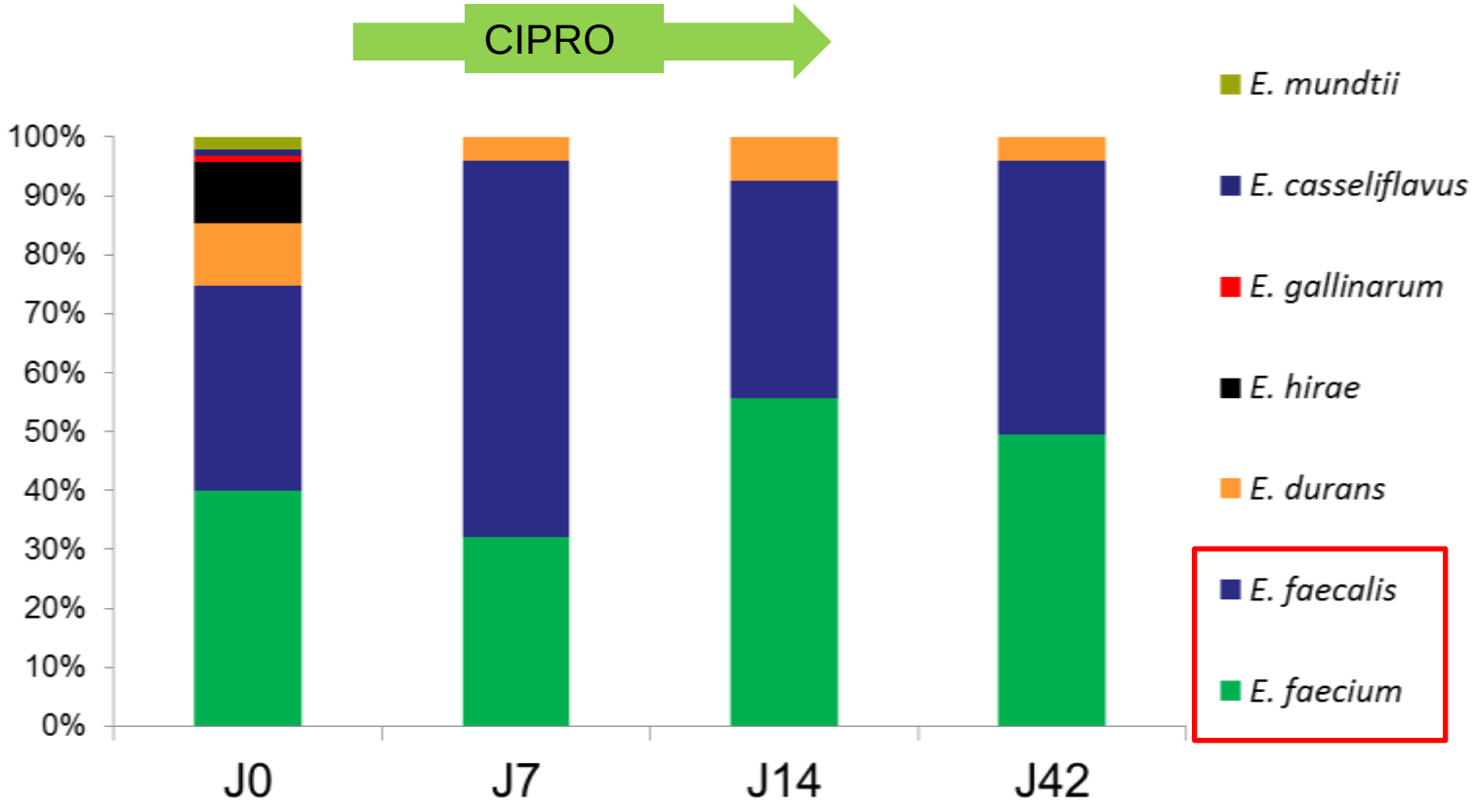


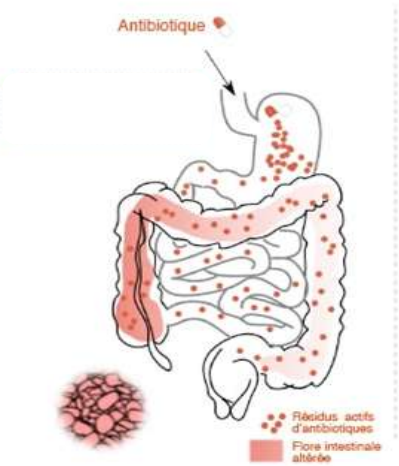
Figure 4. Proportion of enterococcal species by day of collection

- Loss of diversity of enterococcal species in favor of *E. faecium* and *E. faecalis*
- Not reversed after end of treatment

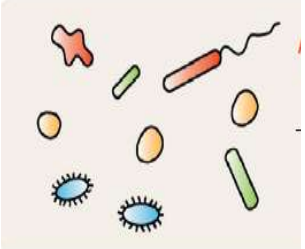
de Lastours, J Antimicrob. Chem 2018

L'impact écologique des antibiotiques dépend

Concentrations locales d'antibiotiques



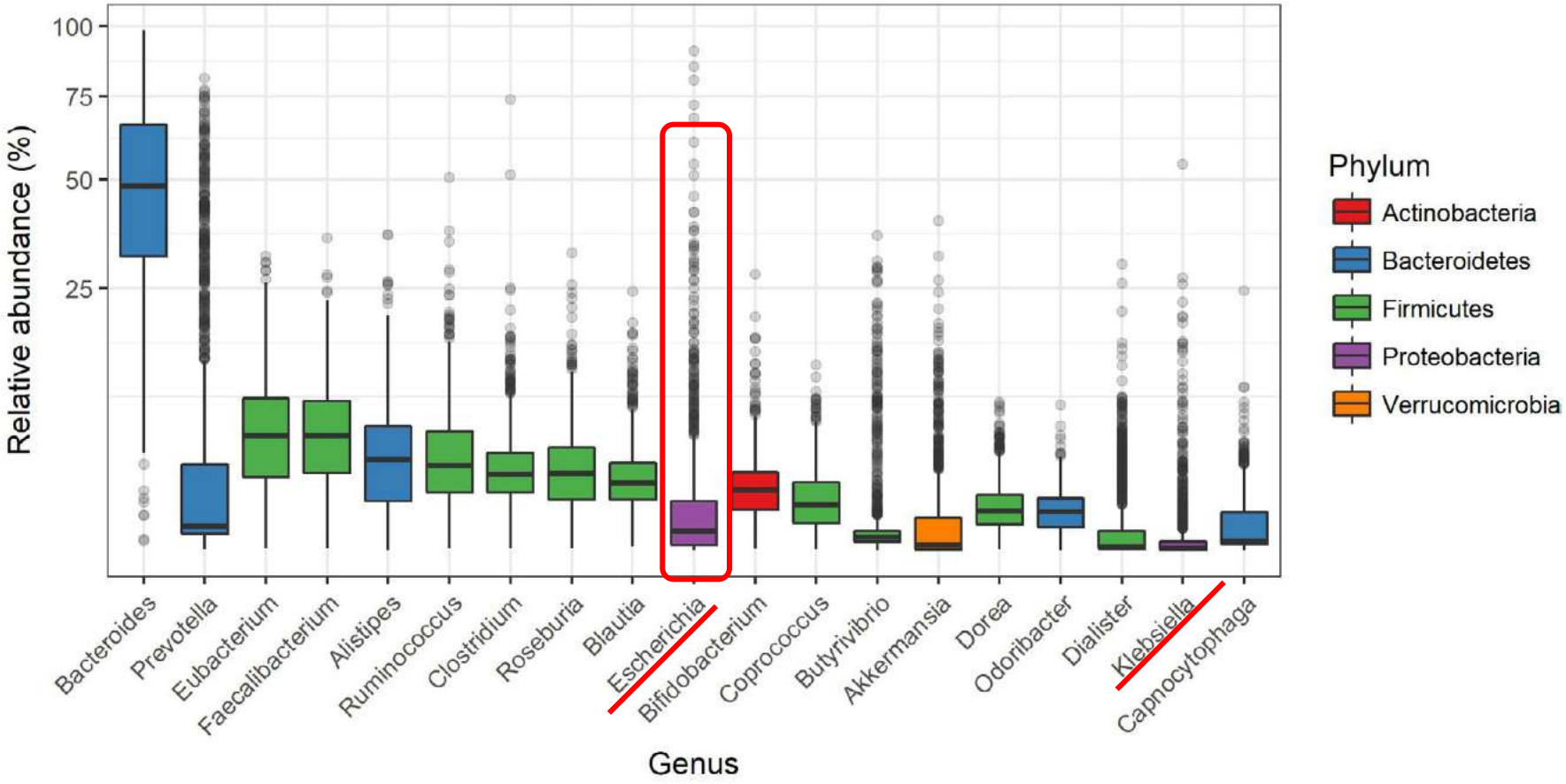
Du spectre d'activité



Des souches présentes et des niveaux des CMI

Du microbiote chez un même sujet

Impact des antibiotiques en termes de perte de l'effet barrière

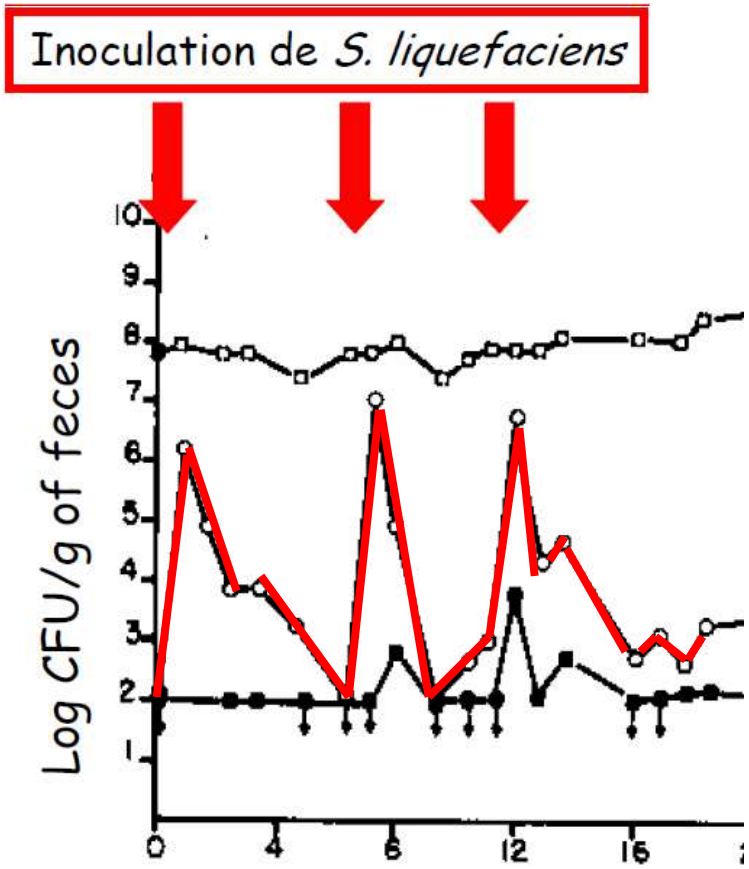


Espèces présentes dans le microbiote intestinal et leurs abondances relatives

Woerther IJAA 2018

Rôle de barrière à la colonisation

Souris gnotoxéniques, colonisées avec microbiote humain. Tentative de colonisation intestinale par *Serratia liquefaciens* multi-résistante (○). *E. coli* (□) et transconjugants (■)

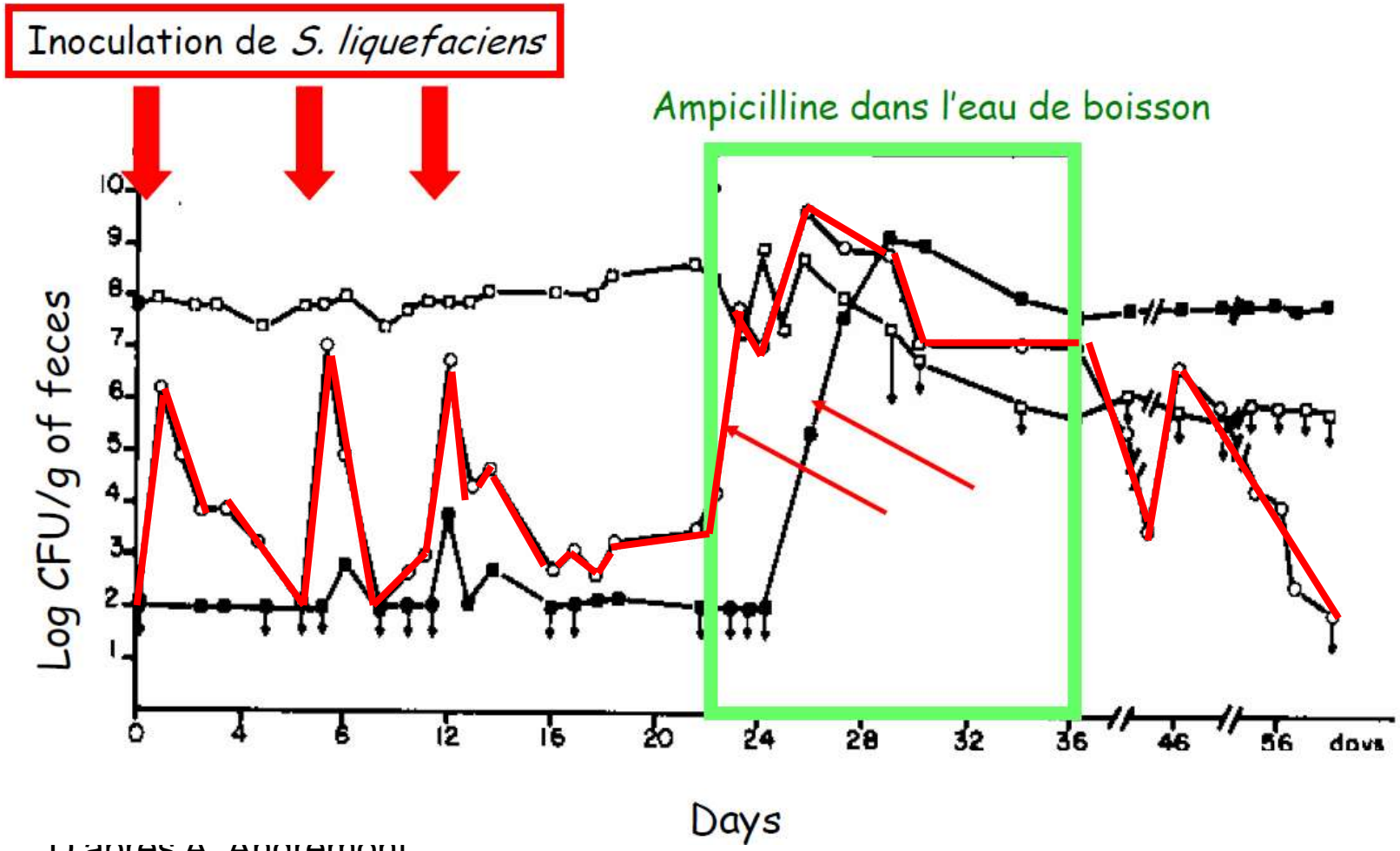


D'après A. Andremont

Duval-Yflah, IAI 1980

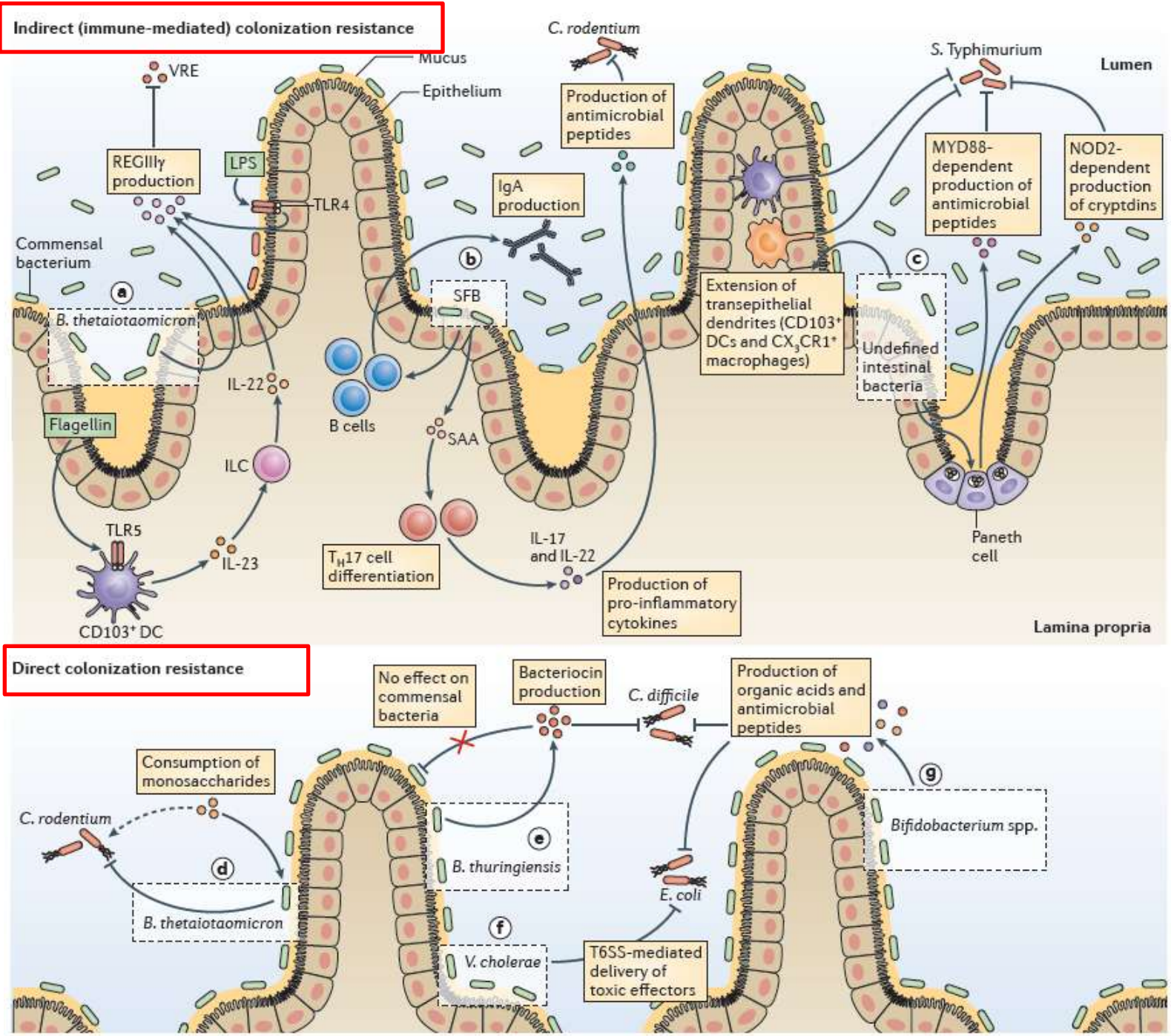
Rôle de barrière à la colonisation

Souris gnotoxéniques, colonisées avec microbiote humain. Tentative de colonisation intestinale par *Serratia liquefaciens* multi-résistante (○). *E. coli* (□) et transconjugants (■)



D'après A. Andremont

Duval-Yflah, IAI 1980



Indirect

Activation du système immunitaire

Direct

- Production bacteriocines)
- compétition pour nutriments

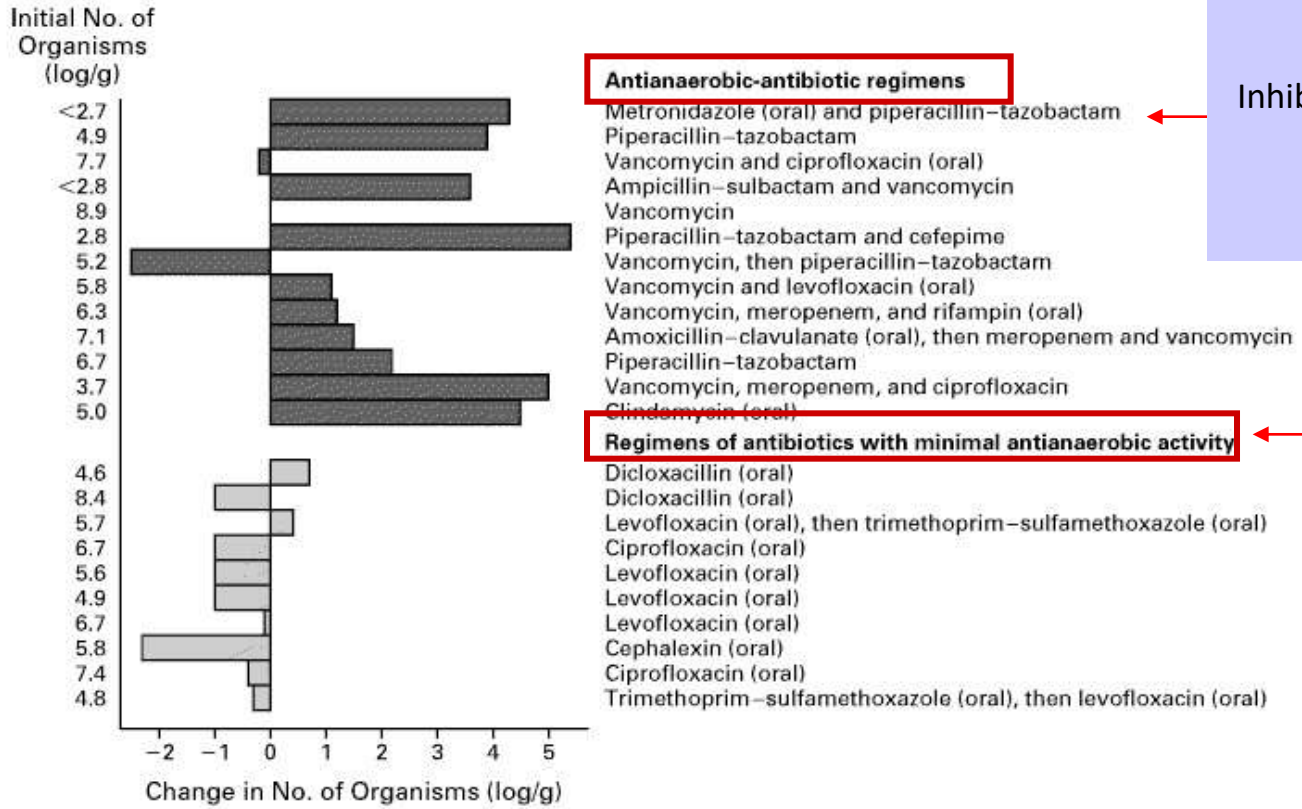
Buffie, Nature Immunol. 2013

Perte de l'effet « barrière » et bactéries résistantes

51 patients colonisés avec entérocoques résistants à la vancomycine

N=13

N=10



Vancomycine

Inhibiteurs β-lactamases

Penems

Clindamycine

Bactrim

FQ

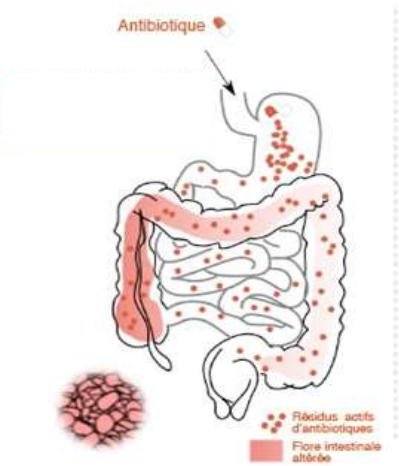
Oxacillin

Effect on the density of Vancomycin-Resistant Enterococci in Stool of Therapy

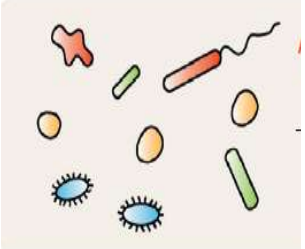
Donskey CJ et al. N Engl J Med 2000

L'impact écologique des antibiotiques dépend

Concentrations locales d'antibiotiques



Du spectre d'activité



Des souches présentes et des niveaux des CMI

De la capacité de résistance à la colonisation du microbiote

Du microbiote chez un même sujet

Que peut-on faire ?

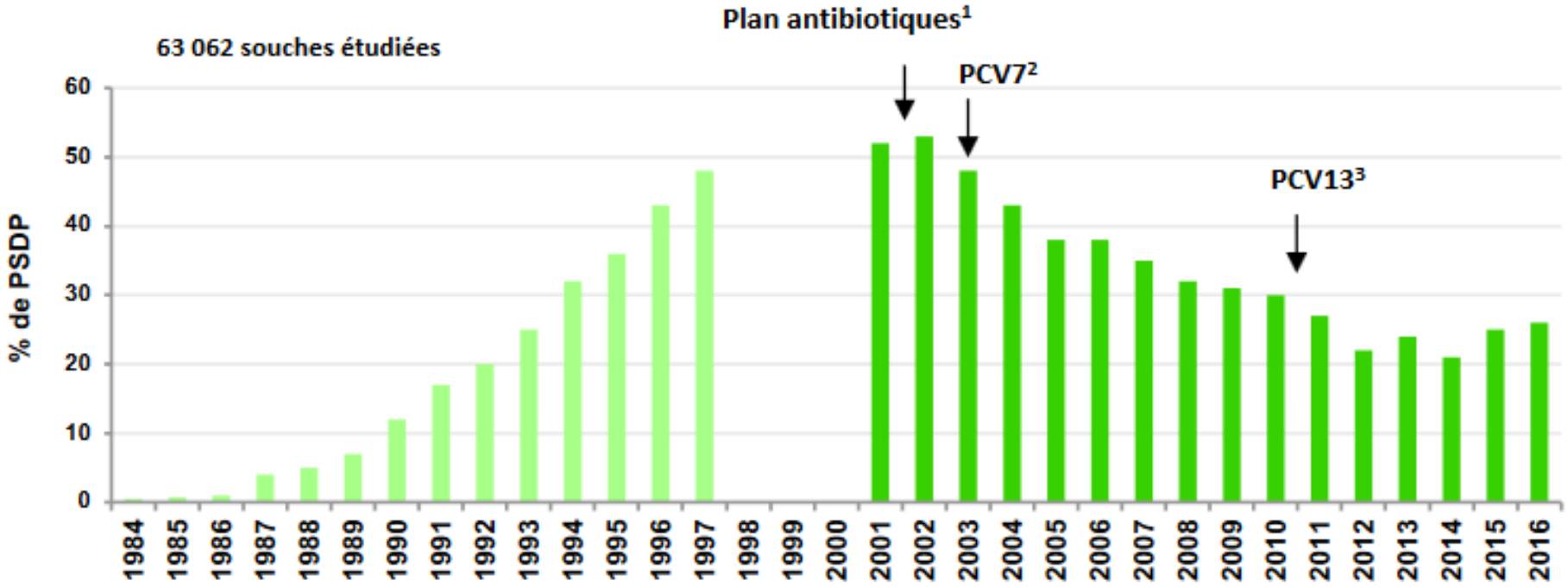
Ne pas prescrire

Mieux prescrire

Innover

Limiter la dissémination

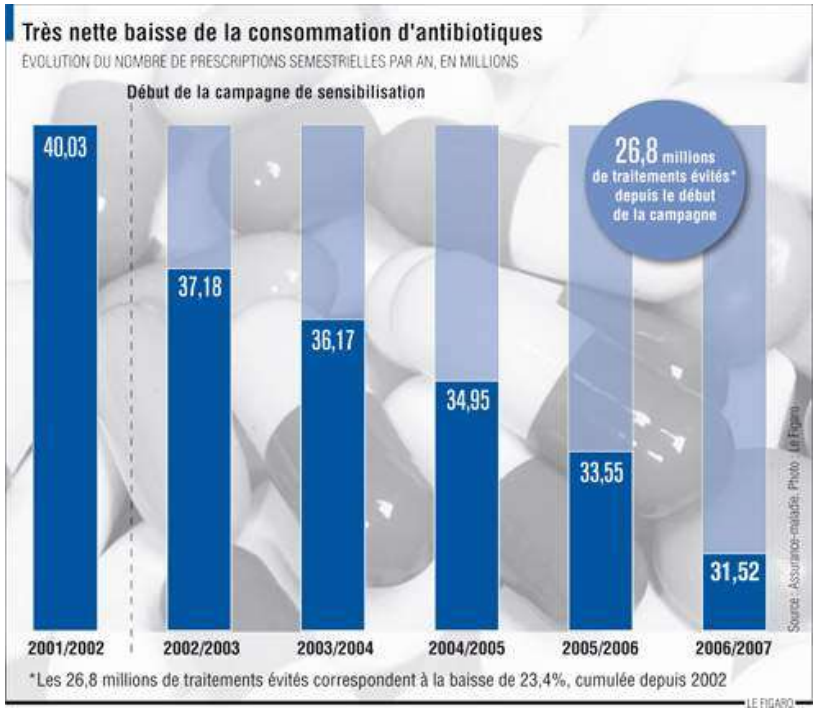
Vaccination



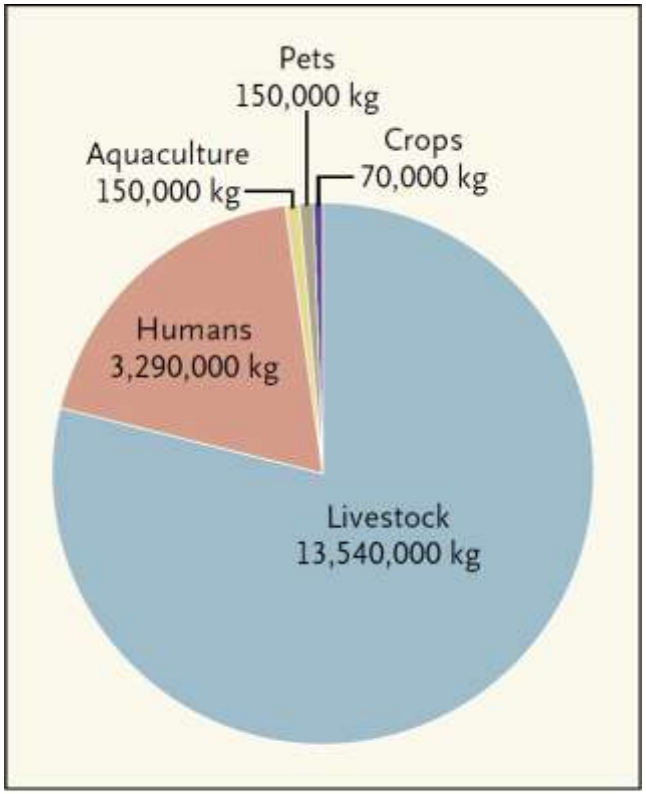
Données CNRP 2017

Ne pas prescrire

= mieux diagnostiquer



Limiter les antibiotiques à la médecine humaine

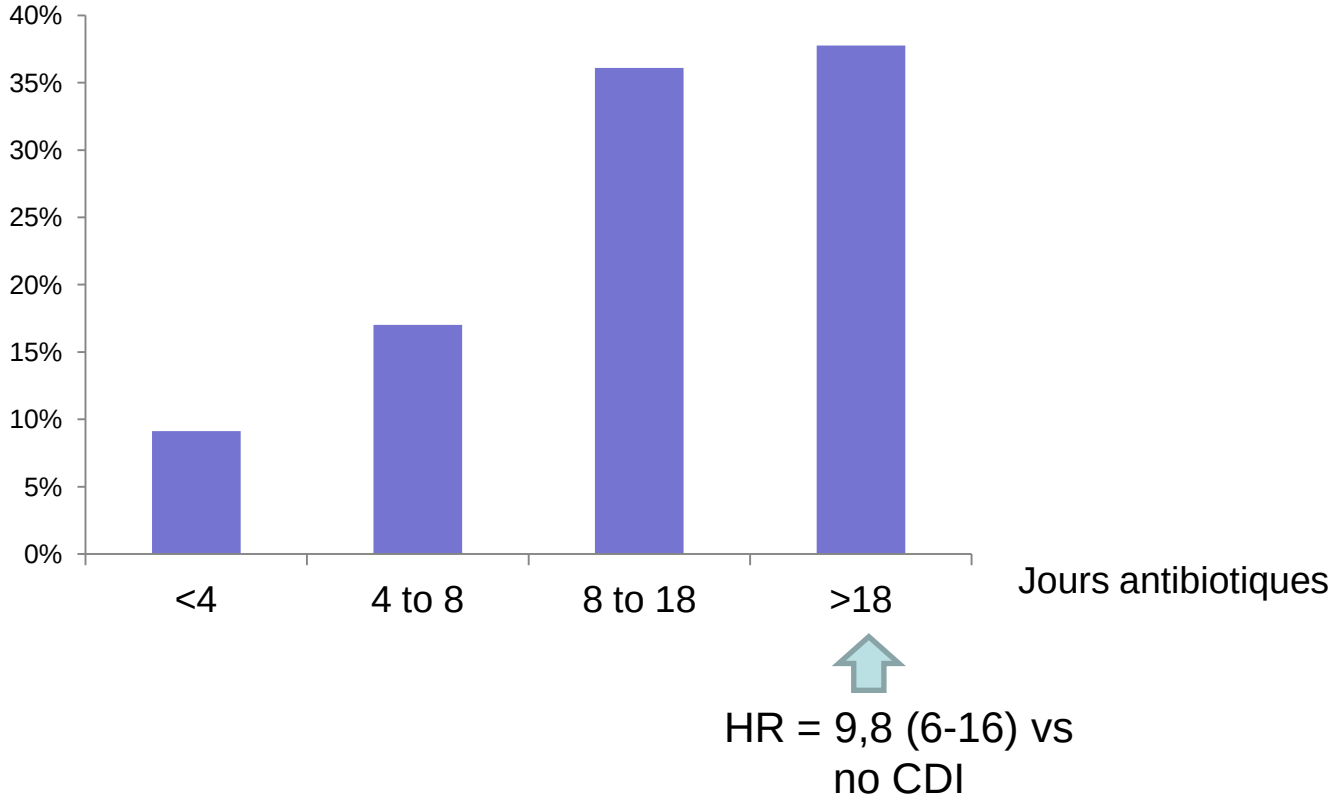


Estimated Annual Antibiotic Use in the United States.

NEJM 2013

Mieux prescrire: Diminuer les durées du traitement ?

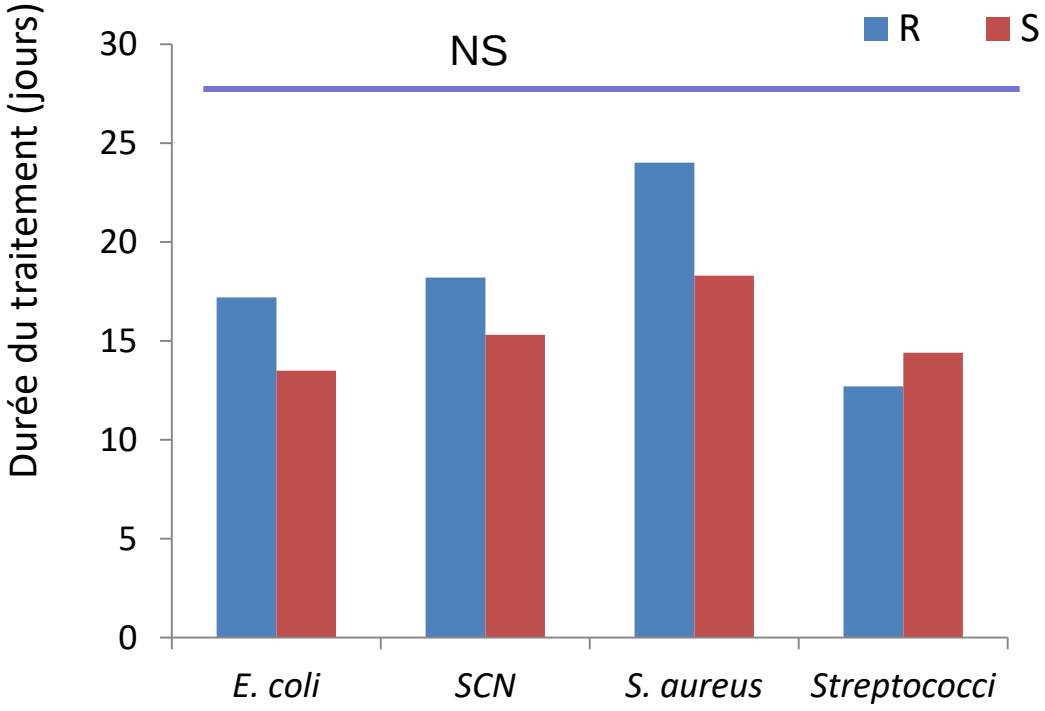
Incidence des diarrhées à *C. difficile* en H en fonction de la durée totale antibiotiques reçus



Stevens, Clin Infect Dis 2011

Diminuer les durées du traitement ?

451 patients suivis prospectivement après un traitement par FQ en hospitalisation. Recherche de souches FQ-R dans les différents microbiotes

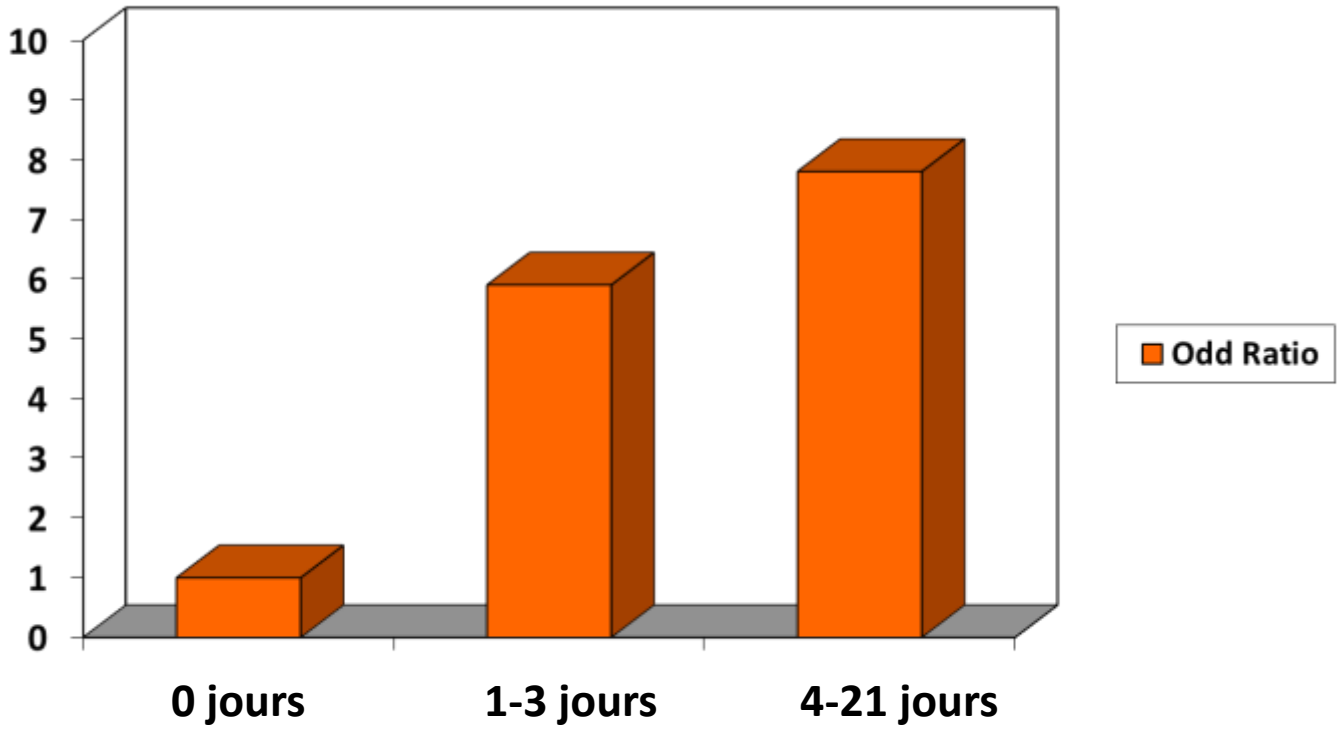


- Etude PROSTASHORT en cours

de Lastours, J. Antimicrob. Chem 2014

Mieux prescrire

Bien cibler même le traitement « empirique »

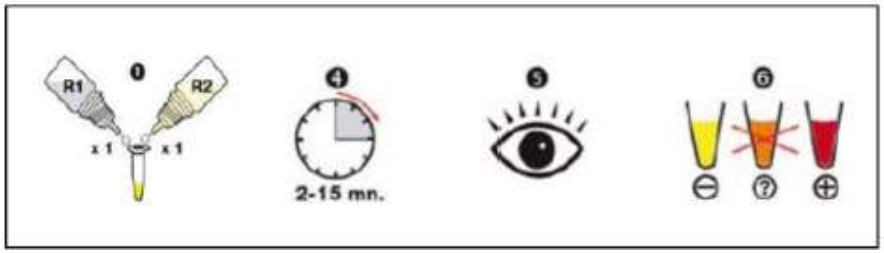


Colonisation intestinale par des BGN résistants à l'imipenem selon la durée d'exposition aux carbapénèmes en réanimation

Armand-Lefevre, AAC 2013

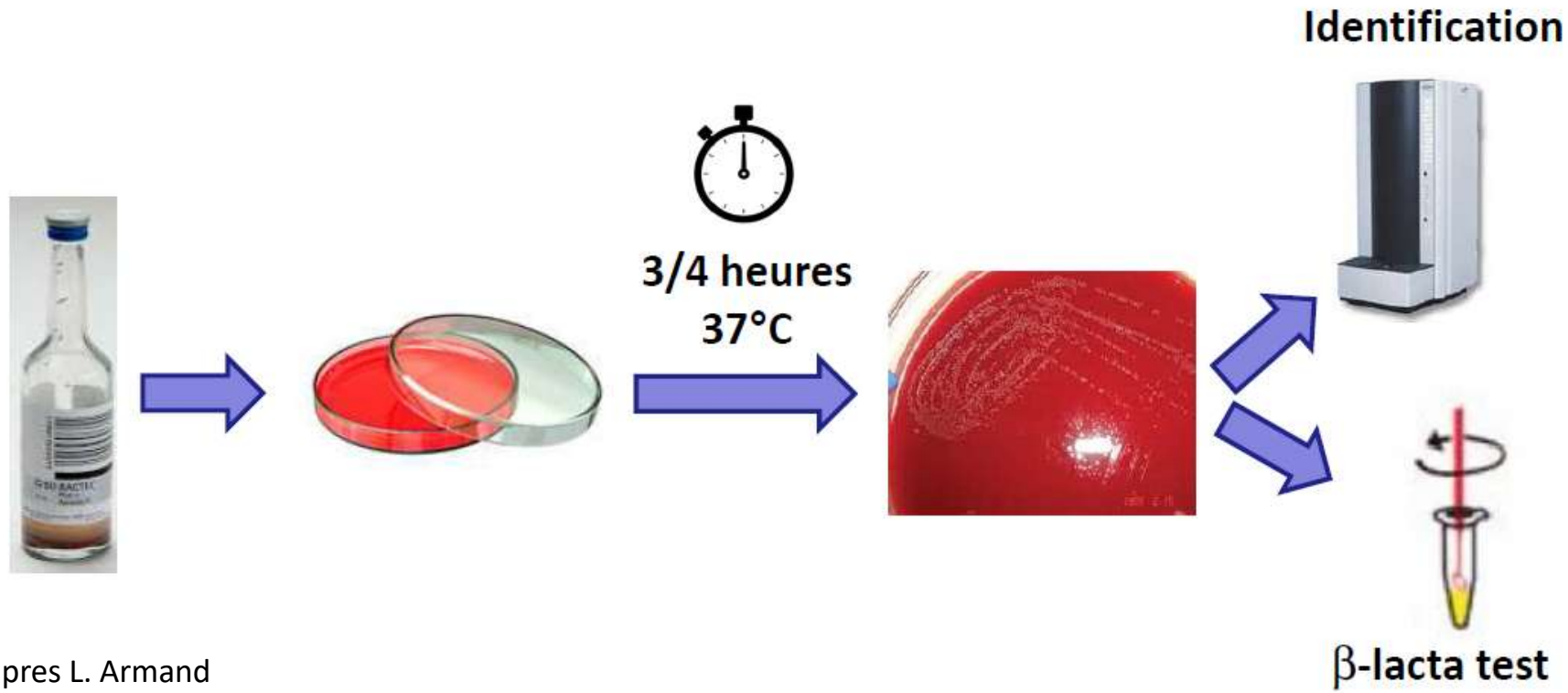
Mieux prescrire

Diagnostic de résistance + rapide



Ex: β-lactatest

« désescalade »



D'apres L. Armand

Mieux prescrire: hiérarchiser les antibiotiques selon leur impact sur le microbiote ?

Antibiotiques et risque de diarrhée à *Clostridium difficile*

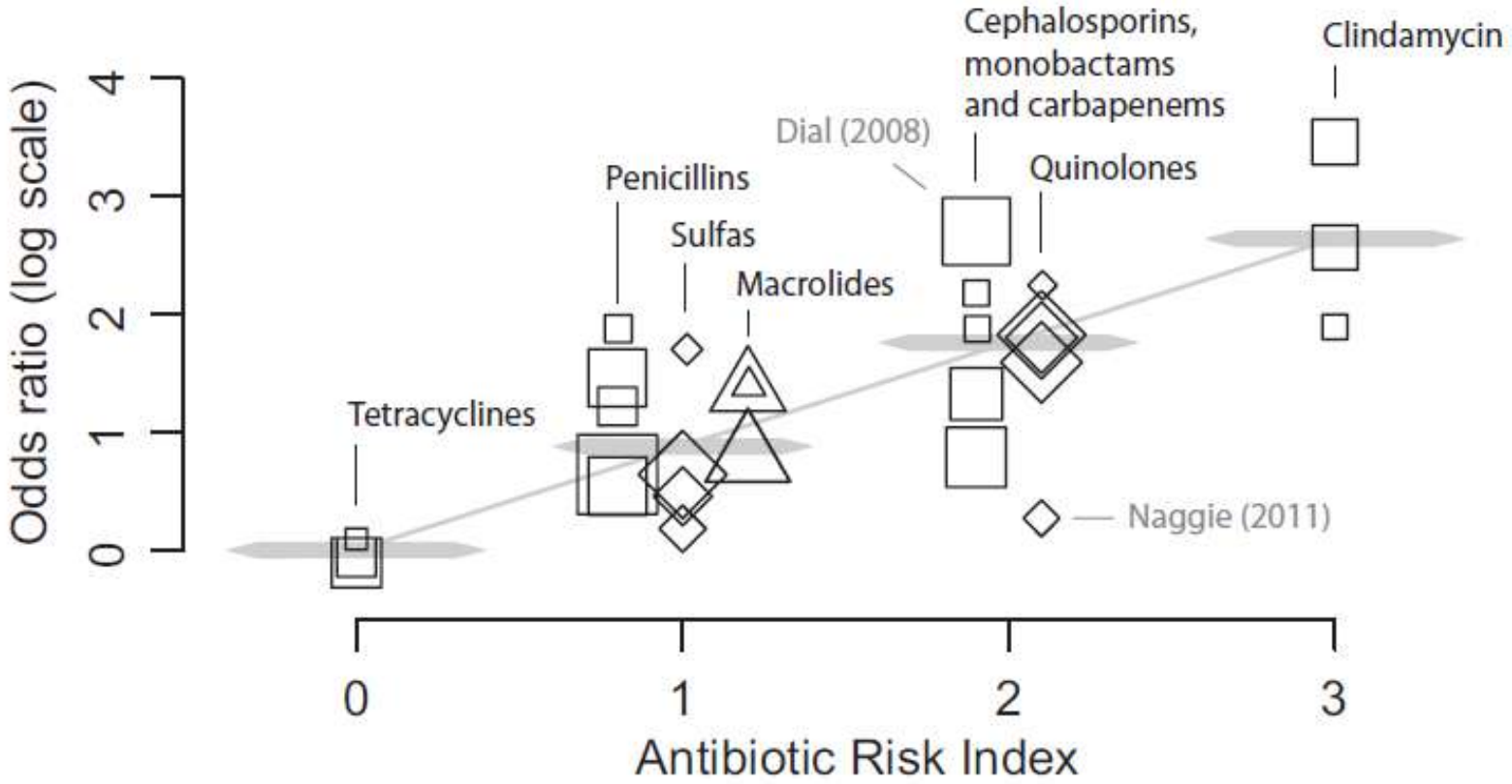


FIG 3 Linear association between a 4-point antibiotic risk index and community-associated CDI risks.

Brown AAC 2013

Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis

Claudia Slimings[1]* and Thomas V. Riley[1,2]

15938 patients, 13 études cas-contrôle, 1 cohorte.

Classe d'antibiotique	OR	IC95%
Céphalosporines 3ème génération	3,2	1,8-5,7
Clindamycine	2,86	2,04-4,02
Céphalosporines 2ème génération	2,23	1,3-3,52
Céphalosporines 4ème génération	2,14	1,3-3,52
Penems	1,84	1,26-2,68
Cotrimoxazole	1,78	1,04-3,05
Fluoroquinolones	1,66	1,17-1,35
Combinaisons penicillines	1,45	1,05-2,02

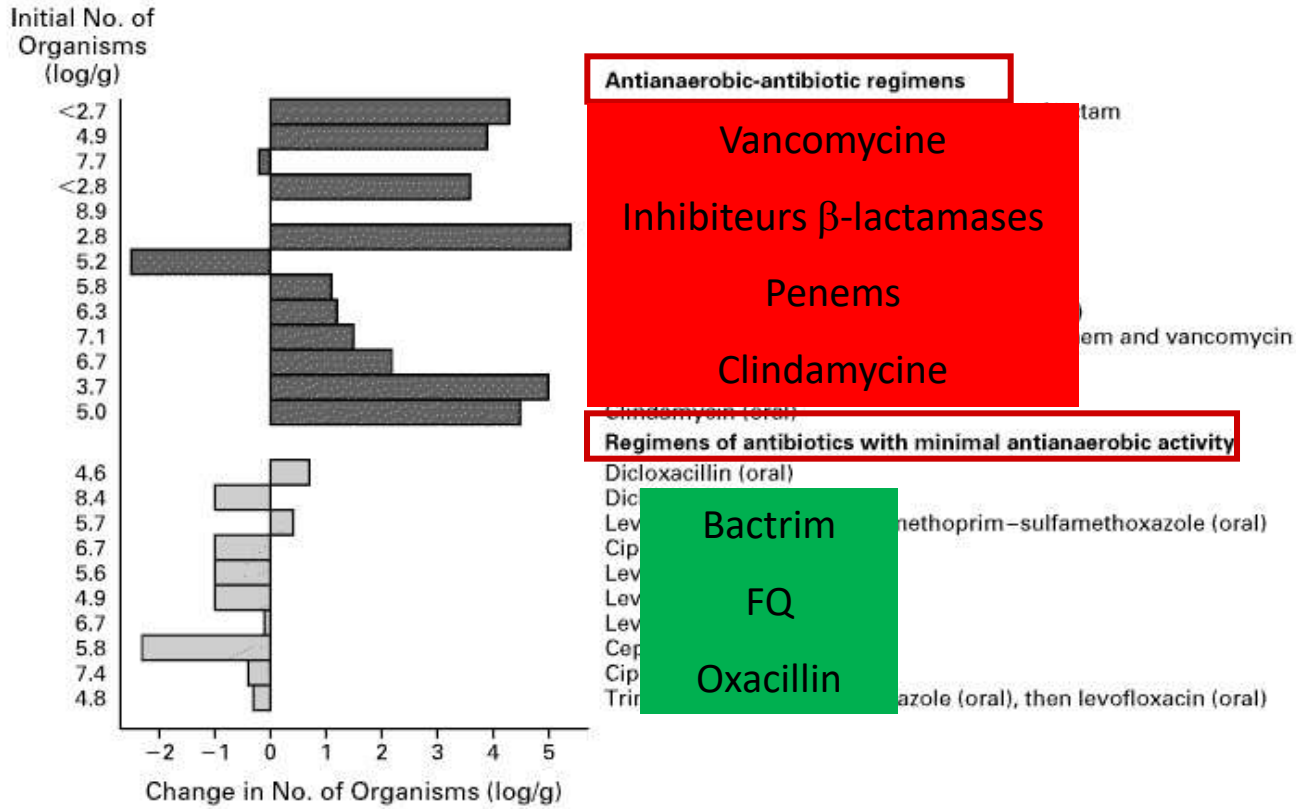
Slimings, JAC 2014

Utiliser les molécules avec un minimum d'effet sur les anaérobies ?

51 patients colonisés avec entérocoques résistants à la vancomycine

N=13

N=10

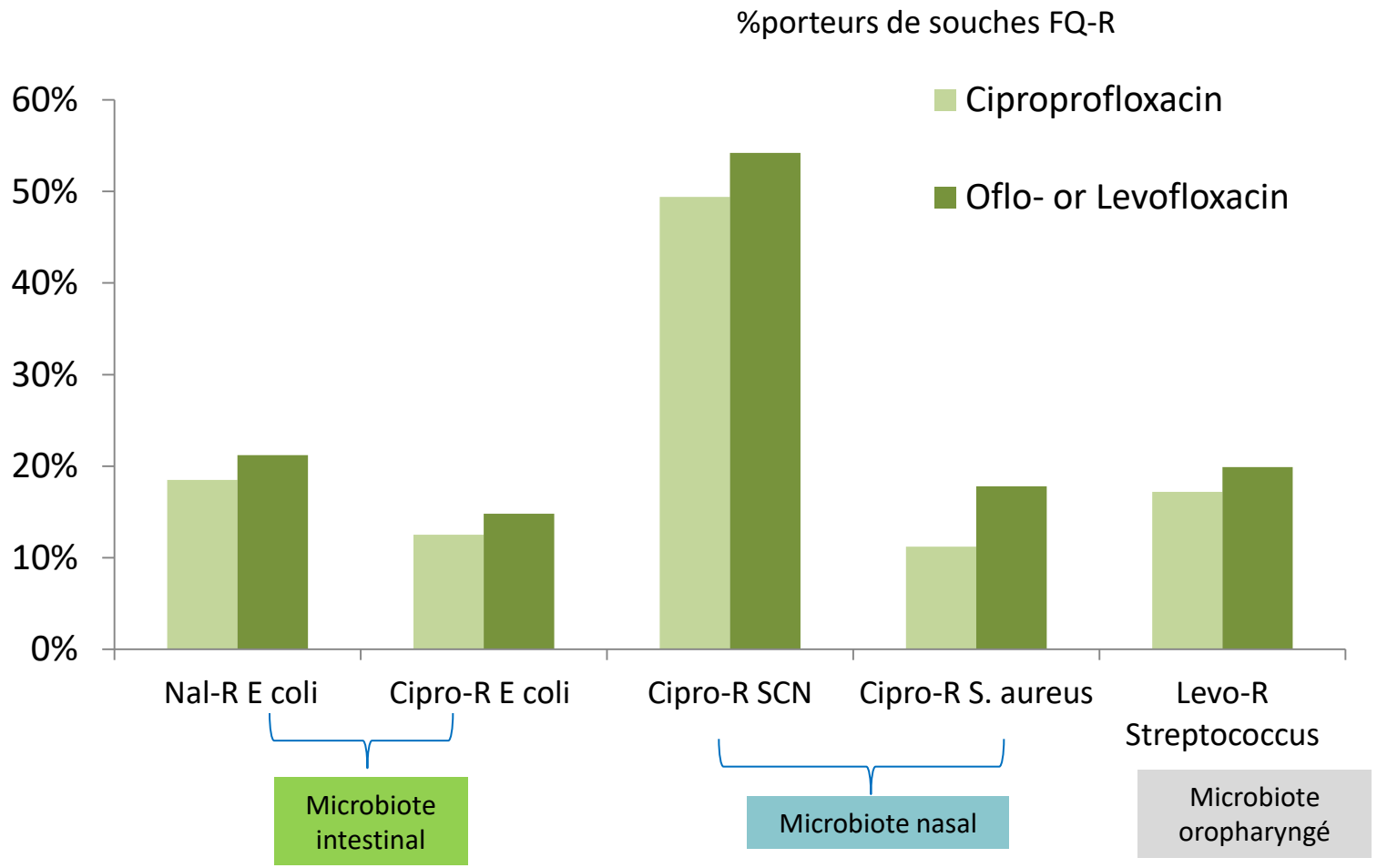


Effect on the density of Vancomycin-Resistant Enterococci in Stool of Therapy

Donskey CJ et al. N Engl J Med 2000

Utiliser une fluoroquinolone moins sélectionnante ?

Emergence de résistance aux FQ dans microbiotes n= 451



Nal-R: resistant to nalidixic acid

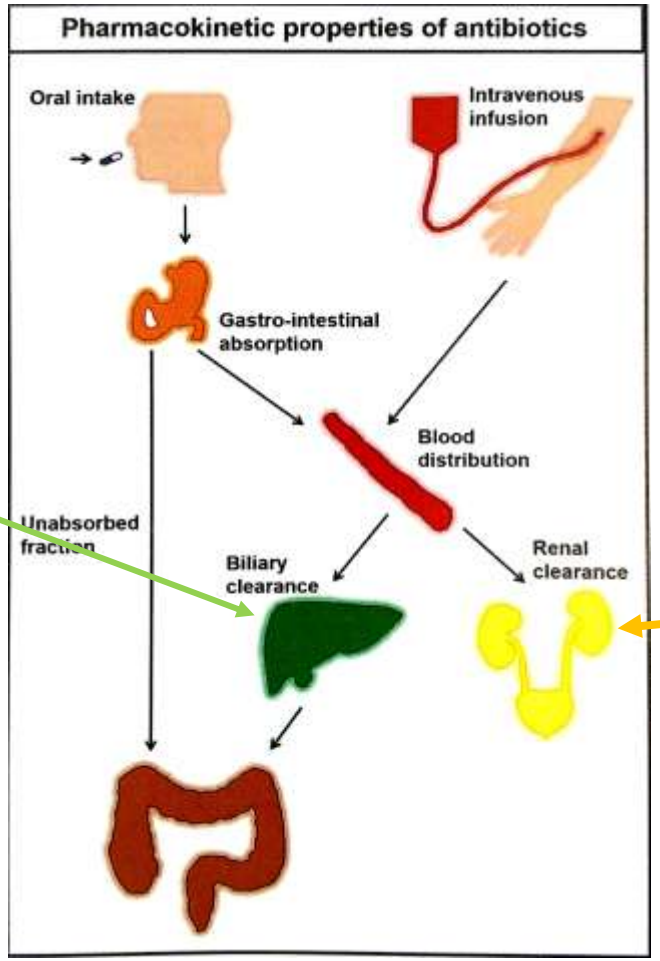
Cipro-R: resistant to ciprofloxacin

de Lastours, J. Antimicrob. Chem 2014

Utiliser molécules à excrétion biliaire limitée?

Ceftriaxone

10% excrétion biliaire



Cefotaxime

<1% d'excrétion biliaire

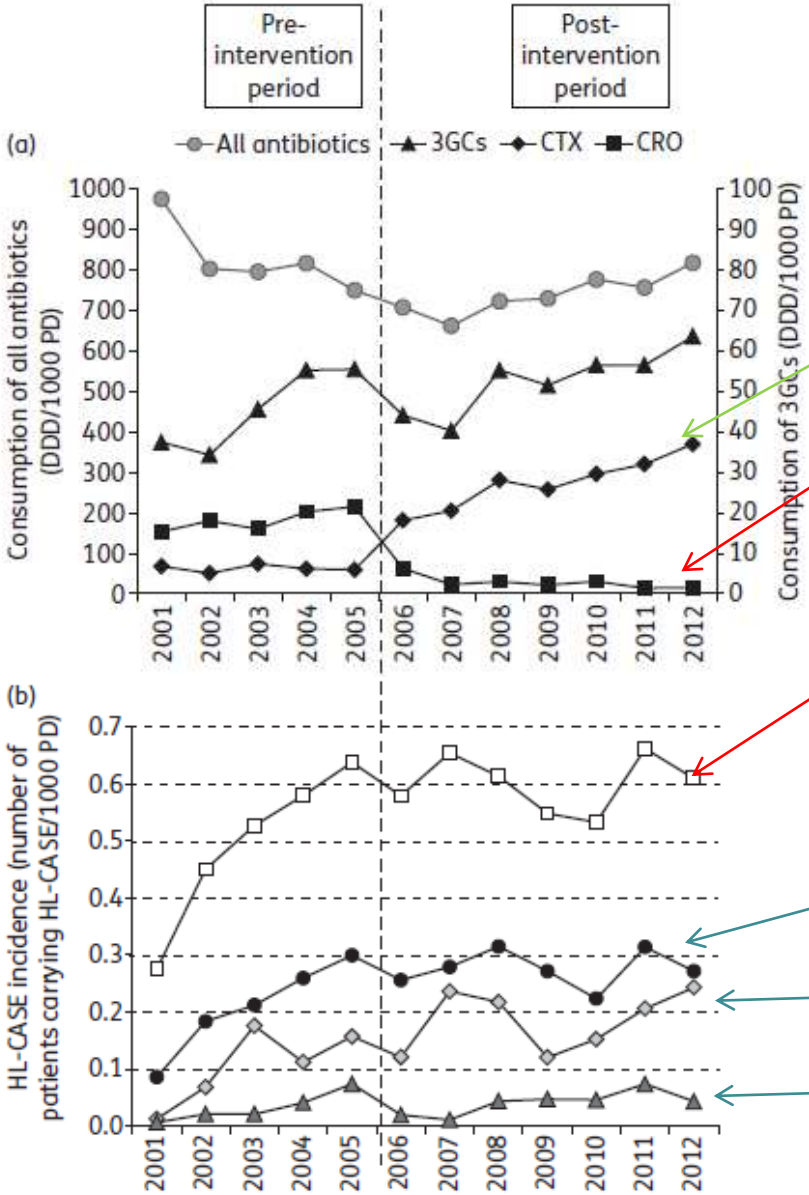
- Risque de sélection

- de souches C3G-R

- d'entérobactéries hyperproductrices de Amp-C (hCASE)

Vignoli. J Hosp Infect 2006
Grohs, J. antimicrob. Chem 2014

Ceftriaxone vs cefotaxime ?



Cefotaxime

Ceftriaxone

Entérobactéries avec ampC chromosomique inductible

E. cloacae

E. coli

Autres EB (KP, *Proteus…)*

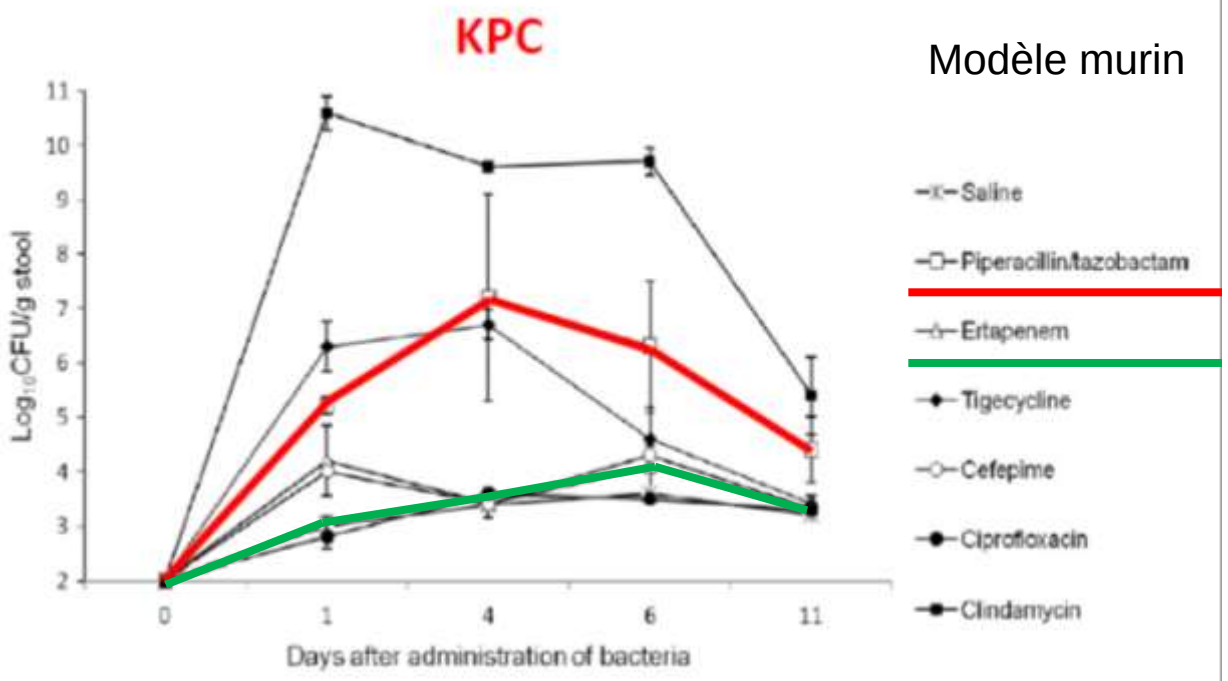
Essai CEREMI en cours (CIC Bichat)

Grohs, J. Antimicrob Chem. 2014

Utiliser molécules à « spectre moins large » ?

Imipenem
Spectre : très large (Gram +, Gram -, anaérobies)
Excrétion urinaire quasi exclusive
Concentrations fécales faibles

PIP/TAZO
Spectre : très large (Gram +, Gram -, anaérobies)
Excrétion biliaire importante
Concentrations fécales élevées
Sélection de MDR démontrée



Modèle murin

Putlz, AAC 2007

Ertapenem vs PIP/TAZO

Essai randomisé infections intra abdominales

PIPE/TAZO 4 g x 3/jour vs Ertapenem 1g/jour pendant 4-14 j

N=264 patients

TABLE 2. Frequency of assessable patients with resistant gram-negative bacilli isolated from rectal swabs at different time points during the study by treatment group[a]

Isolate	No. of assessable patients in treatment group and at time point indicated (%)[b]			
	Ertapenem		Piperacillin-tazobactam	
	Baseline	End of therapy	Baseline	End of therapy
Piperacillin-tazobactam-resistant *Enterobacteriaceae*	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	9 (7.4)
Ertapenem-resistant *Enterobacteriaceae*	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
ESBL-producing *E. coli* or *Klebsiella* species	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Imipenem-resistant *P. aeruginosa*	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Piperacillin-tazobactam-resistant *P. aeruginosa*	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

P<0,005

[a] Assessable patients include those patients who received at least one dose of therapy and had adequate specimens for gram-negative bacilli collected at both baseline and the end of therapy. There were 122 patients assessable for resistant gram-negative target organisms in each treatment group.

[b] The number of assessable patients with resistant gram-negative target organisms is given.

Stevens, Clin. Infect. Dis 2011

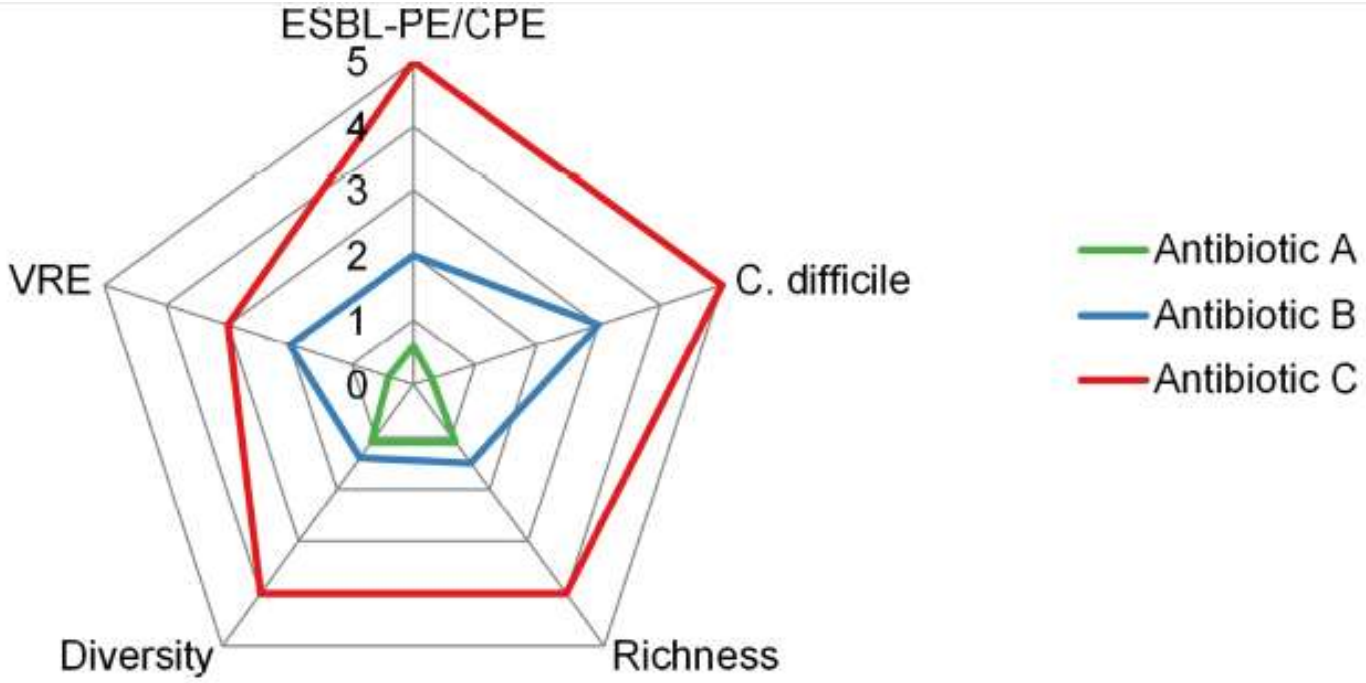
Facteurs de risque d'émergence d'entérobacteries résistantes aux carbapénèmes

Country and study period	Study design and patient population	Antibiotic-related predictors	Antibiotic-unrelated predictors	Reference
Israel, 2003-2006	Single-center retrospective stud with carbapenem-resistant *Kleb* patients colonized with carbape *Klebsiella pneumoniae*, 59 non- overall: 18%)	• Any antimicrobial exposure (aOR, 4.4, 95% CI, 1.0-19.2) • Fluoroquinolone exposure (aOR, 7.2, 95% CI, 1.1-49.4)	onal status 4, 95% CI, 4.0-58.6) sson 4, 95% CI, 1.5-201.9) ital LOS day, 1.08, 95% CI, 1.00-1.17)	[60]
USA, 2006-2008	Two-hospital prospective obser patients infected and/or colonize *Klebsiella pneumoniae*, 863 pa colonized with carbapenem-sus *pneumoniae* (ICU patients, over	• Fluoroquinolone exposure (aOR, 3.39, 95% CI, 1.50- 7.66) • Extended-spectrum cephalosporin exposure (aOR, 2.55, 95% CI, 1.18-5.52)	ess 1, 95% CI, 2.25-8.25)	[55]
Greece, 2009-2011	Single-center prospective obser admission: 52 patients colonize *Klebsiella pneumoniae*, 353 no	• Carbapenem exposure (aOR 5.2; 95% CI 1.0-26.2) • BL-BLI exposure (aOR 6.7, 95% CI, 1.4-32.9)	CU stay 5, 95% CI, 1.8-86.8) 95% CI, 1.2-31.9) ital LOS , 95% CI, 1.1-1.4)	[58]
Israel, 2008-2012	Single-center matched case-con with index patients colonized w *Enterobacteriaceae*: 53 patients 106 controls (ICU patients, over	• Cephalosporin exposure (aOR, 0.2, 95% CI, 0.1-06) • Vancomycin exposure (aOR, 11.55, 95% CI, 1.15-115.57)	th index patients ≥3 ays , 95% CI, 2.0-48.9) l ventilation , 95% CI, 1.4-11.9) r infection with other MDRO , 95% CI, 1.0-7.1)	[56]
China, 2011-2012	Single-center prospective obser patients colonized with carbape *Enterobacteriaceae*, 283 non-ca overall: ND)	• None	dmission , 95% CI, 5.52-611.13) ges , 95% CI, 8.48-248.38) cedures 95% CI, 1.99-34.69)	[59]
France, 2012	Six-hospitals matched case-con infected and/or colonized with c *Klebsiella pneumoniae* or *Enter* (carbapenemase-producing strai OXA-48), 110 controls infected carbapenem-susceptible *K. pneu*	• Penicillin exposure (aOR, 4.64, 95% CI, 1.53-14.08) • Glycopeptide exposure (OR, 5.16, 95% CI, 1.38-19.35)	95% CI 1.01-1.06) r infection 95% CI, 3.04-21.39) infection 95% CI, 2.00-12.54)	[62]
Singapore, 2011-2013	Single-center matched case-con infected and/or colonized with c producing *Enterobacteriaceae*, patients, overall: 15%)	• Any antibiotic use (aOR, 0.20, 95% CI, 0.65-0.62)	central line catheter 95% CI, 1.17-8.33)	[57]
Spain, 2013-2014	Single-center prospective obser patients colonized with carbape *Enterobacteriaceae*, 200 non-ca overall: 8%)		ay y, 1.02, 95% CI, 1.01-1.03) spital stay 95% CI, 1.73-20.08)	[61]

1 seule étude/8 : utilisation de carbapénèmes

Woerther, IJAA 2018

Etudier les antibiotiques selon leur degré d'impact sur les microbiotes

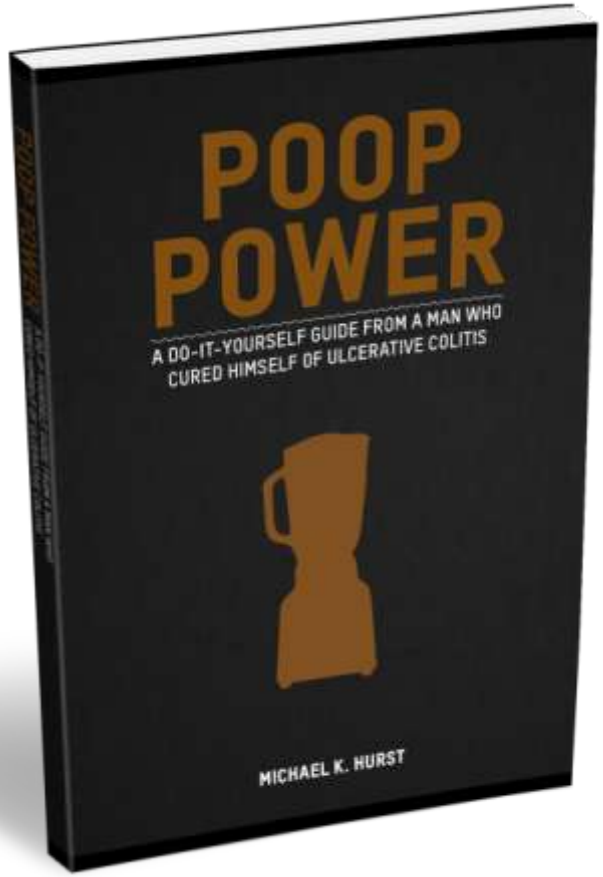


Ranking antibiotics according to their impact on the intestinal microbiota

Ruppé, Clin Microb. Infection, 2017

Innovation

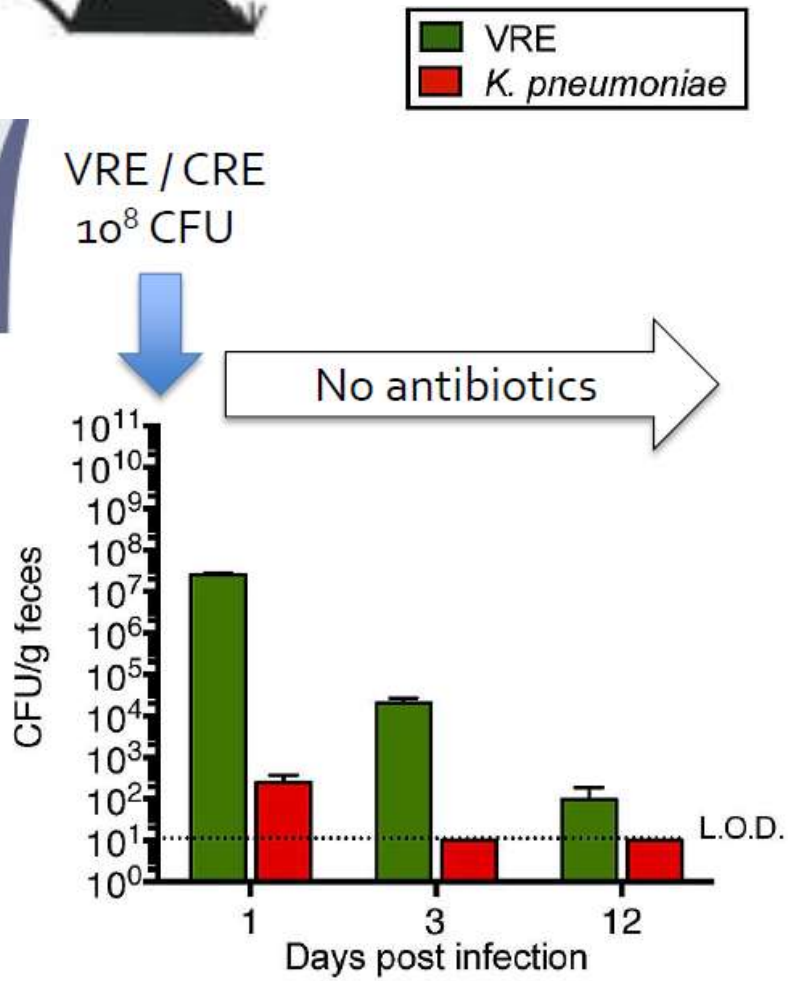
Restaurer l'effet barrière ?

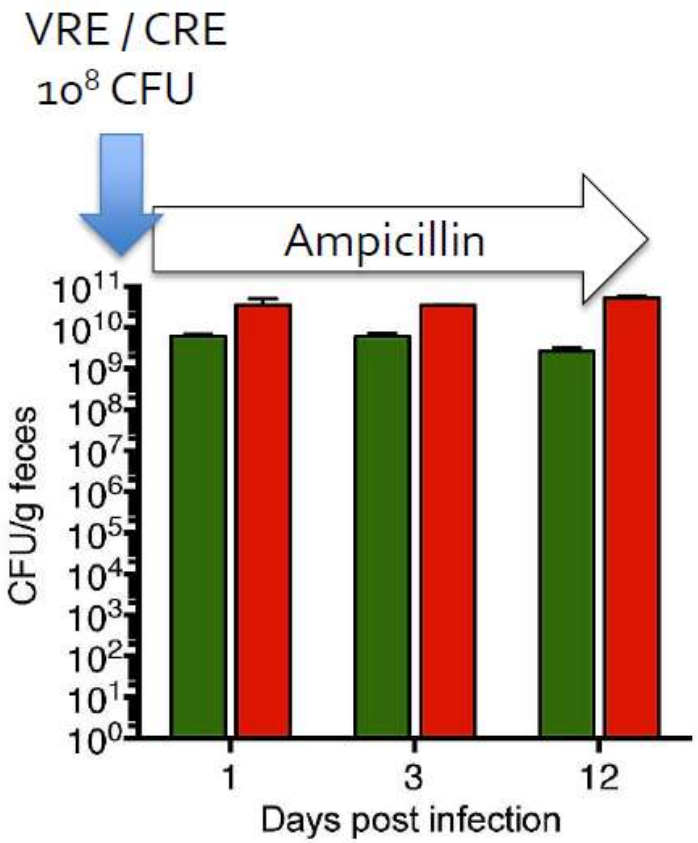


The POWER of POOP

promoting safe, accessible fecal microbiota transplant
for all who need it

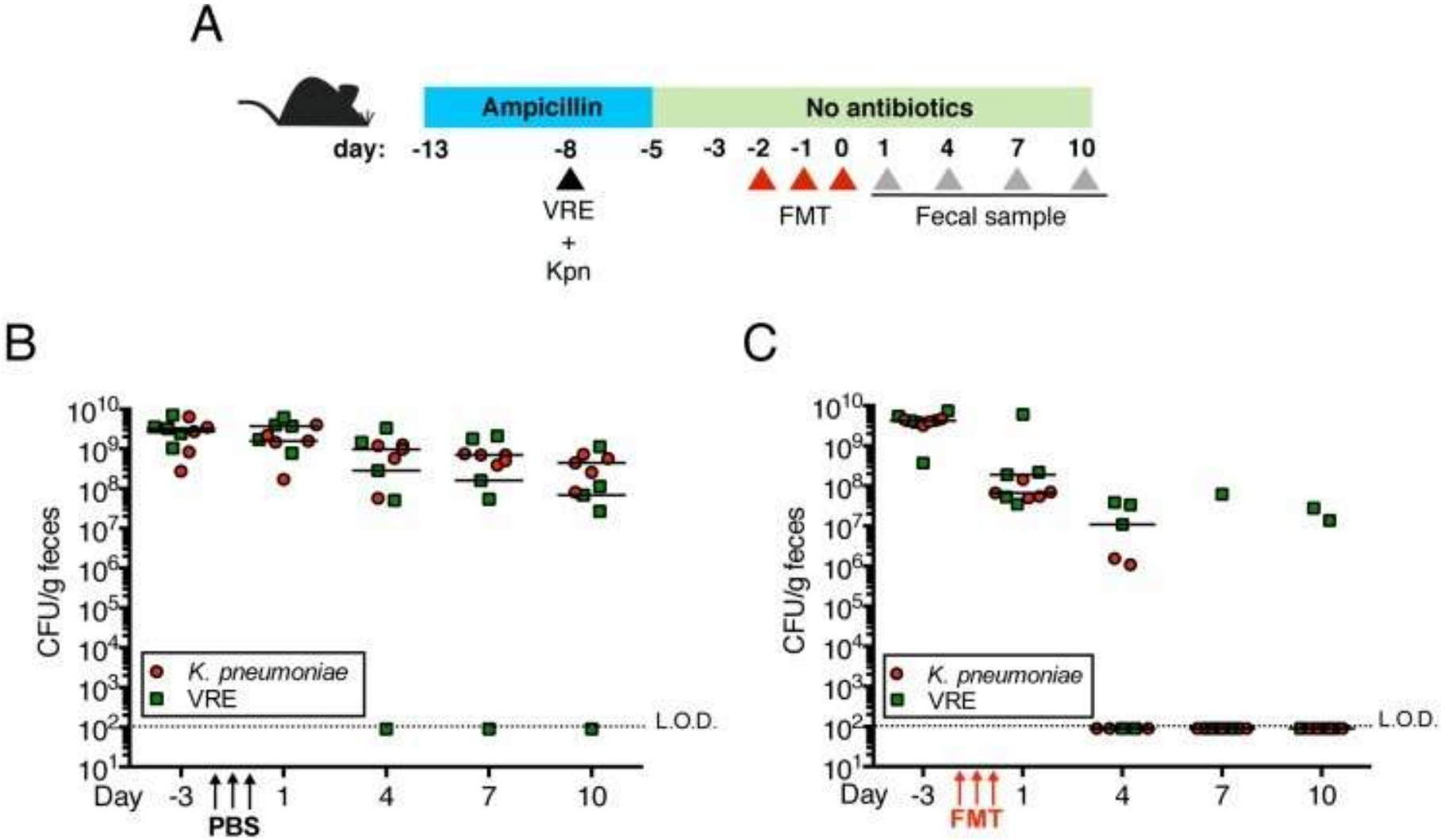
Rôle de barrière à la colonisation





PLOS | PATHOGENS

Caballero, Plos Pathogens, 2015



PLOS | PATHOGENS

Caballero, Plos Pathogens, 2015

JCM

CASE REPORT

Fecal Microbiota Transplantation and Successful Resolution of Multidrug-Resistant-Organism Colonization

Nancy F. Crum-Cianflone,[a,b] Eva Sullivan,[c] Gonzalo Ballon-Landa[a]

We report a case in which fecal microbiota transplantation (FMT) utilized fo
eradicated colonization with several multidrug-resistant organisms (MDRO
MDRO carriage and should be further investigated as a potential measure to
beyond *C. difficile*.

CASE REPORT

INTESTINAL RESEARCH

ISSN 1598-9100(Print) • ISSN 2288-1956(Online)
http://dx.doi.org/10.5217/ir.2015.13.1.80
Intest Res 2015;13(1):80-84

Refractory *Clostridium difficile* Infection Cured With Fecal Microbiota Transplantation in Vancomycin-Resistant Enterococcus Colonized Patient

Mi-Ok Jang, Jun Hwan An, Sook-In Jung, Kyung-Hwa Park

Faecal microbiota transplantation for stool decolonization of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*

CrossMark

1805

USE OF STOOL TRANSPLANT TO CLEAR FECAL COLONIZATION WITH CARBAPENEM-RESISTANT *ENTEROBACTERACIAE* (CRE): PROOF OF CONCEPT

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

IDSA Infectious Diseases Society of America

hivma hiv medicine association

Fecal Microbial Transplants Reduce Antibiotic-resistant Genes in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection

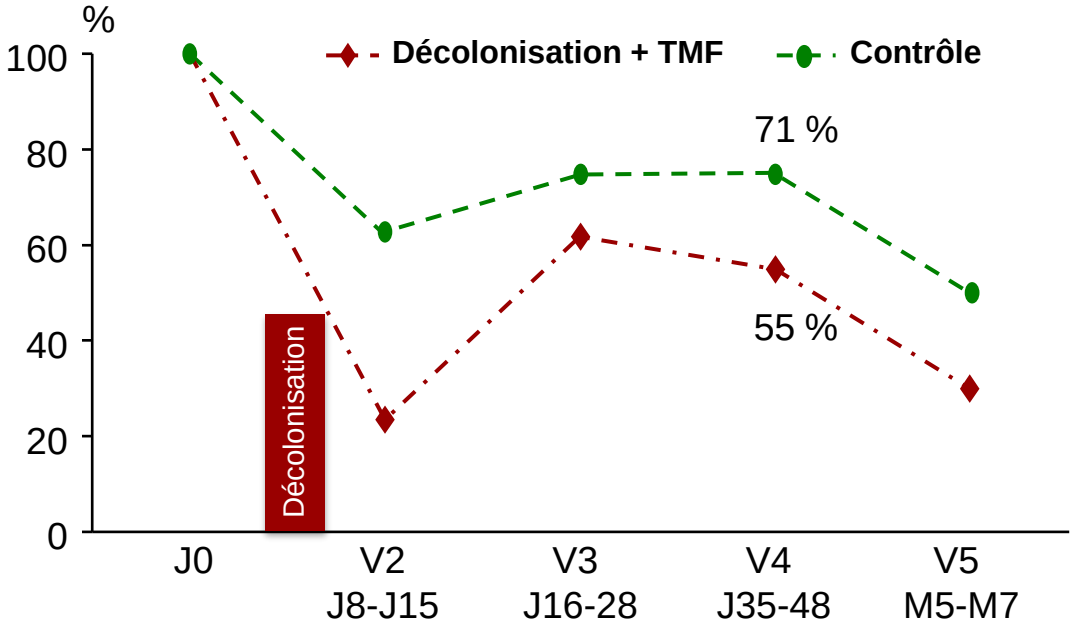
R-GNOSIS

Resistance of Gram-Negative Organisms:

Studying Intervention Strategies

Objectif : décolonisation de patients porteurs d'entérobactéries – BLSE et Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)

	Contrôle (n = 17)	Décolonisation + TMF (n = 22)
Femme	53 %	50 %
Age médian, années	65	65
Porteur d'E-BLSE	88 %	100 %
Porteurs d'EPC	29 %	27 %
Hospitalisés à l'inclusion	53 %	41 %



OR = 2,0 (IC 95 % : 0,5 - 7,6)

FP7, Commission Européenne, H2020

Huttner B, CMI 2019

Projet 'FeCeS'

Fecal transplantation to Eradicate Colonizing Emergent Superbugs

- Essai contrôlé randomisé en double aveugle contre placebo utilisant gélules de FMT
- **Objectif principal :** determiner si la FMT est efficace pour décoloniser les patients porteurs d'enterobactéries BLSE ou CRE à J30 (+/-10j)

Critères inclusion receveurs

- 18 ans, consentement signé
- porteur de E-BLSE ou E-CRE
- Capables d'avaler 50 gélules en 2 jours

Critères de non inclusion

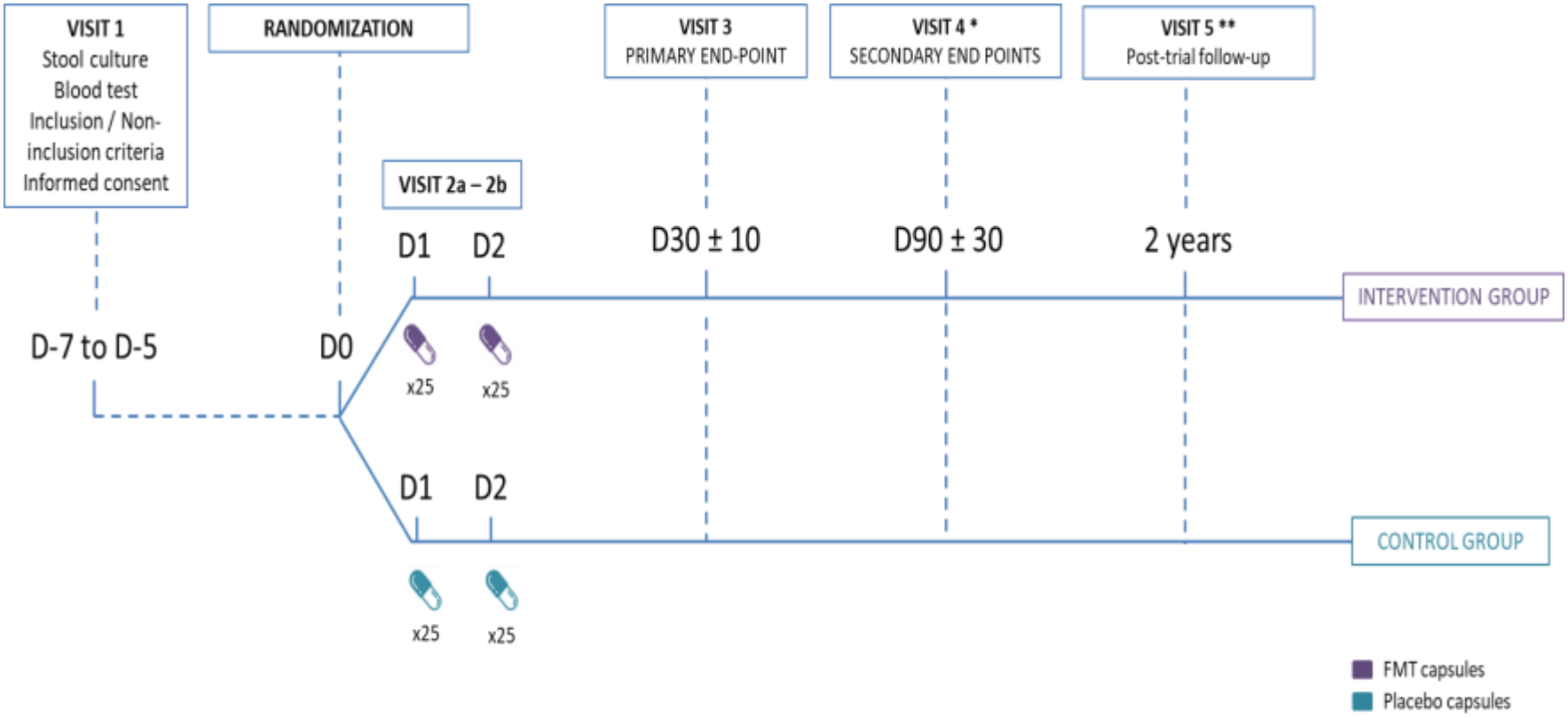
- Antibiotiques en cours le jour de l'inclusion (sf prophylaxie > 3 mois/ans)
- Patients en réanimation

Objectifs secondaires :

- Sécurité et tolérance de la TMF
- Prévention des infections à E-BLSE ou E-CPE
- Prévention de la transmission de BMR/BHR
- durée de portage
- Réduction de la durée des précautions d'isolement
- Réduction de la consommation d'antibiotiques
- Description des modifications du microbiote intestinal

Design de l'étude

- 82 patients nécessaires dans chaque groupe (risque α 5%, puissance 90%)
- 214 total à inclure sur 9 centres de l'APHP



* Phone visit + stool sent by post
** By phone, e-mail or mail

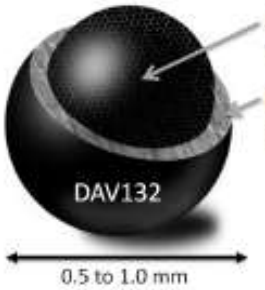
Budget : 850.000E

Inactiver les résidus d'antibiotiques dans le colon

Objectifs :

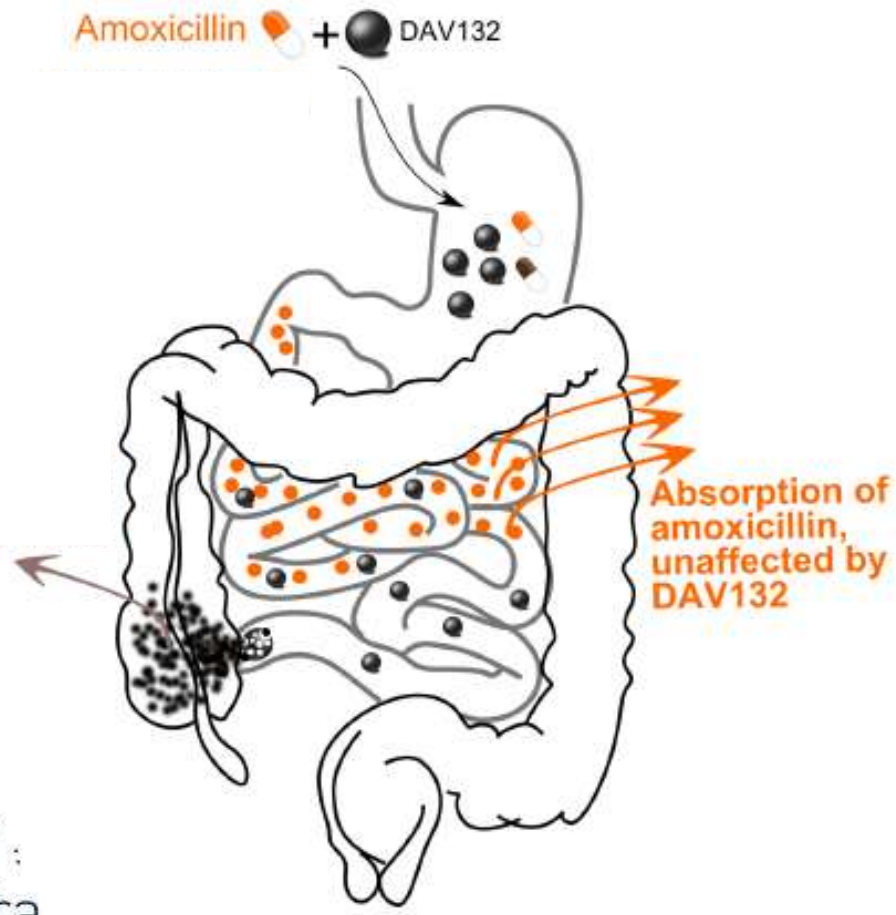
Inactiver les résidus antibiotiques qui impactent les microbiotes par adsorption

Sans toucher à la PK sérique



Adsorbent, specifically selected to adsorb a wide range of antibiotics

External coating with pH-dependent enteric polymer



DaVolterra

Chez le volontaire sain:

- concentrations fécales effondrées
- plasmatiques conservées

Modèle d'infection à *C. difficile* chez le hamster

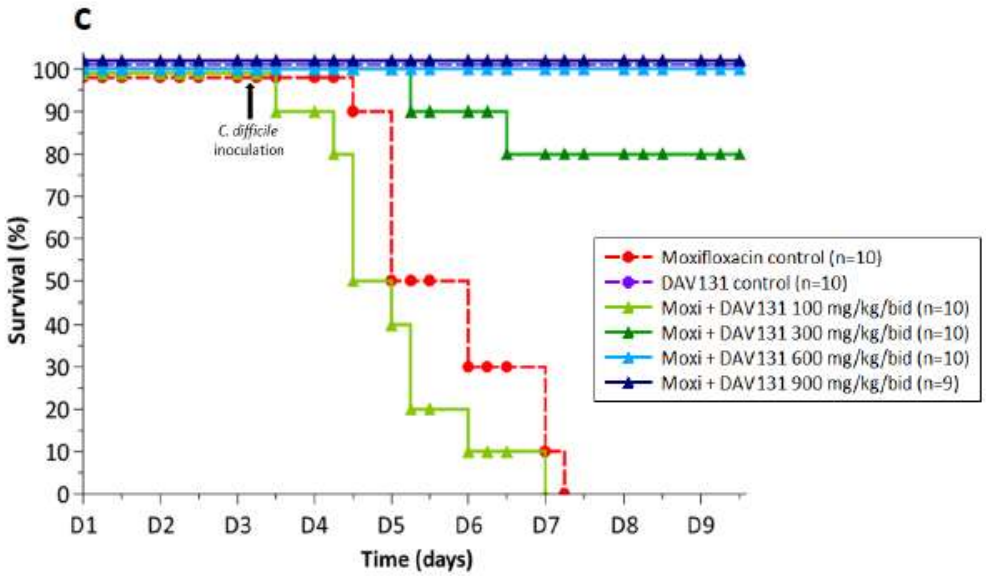


Figure 1: Free MOX fecal concentration (mean ± SD) over D1-D16 (LOQ 40 ng/g; MOX MIC for Enterobacteriaceae 0.5 µg/mL)

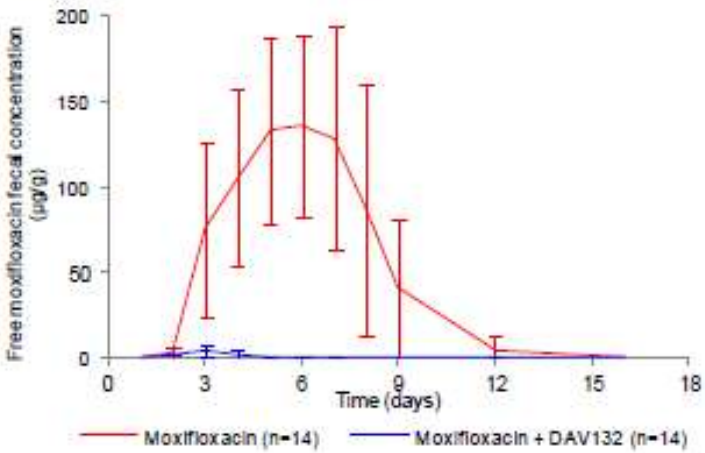
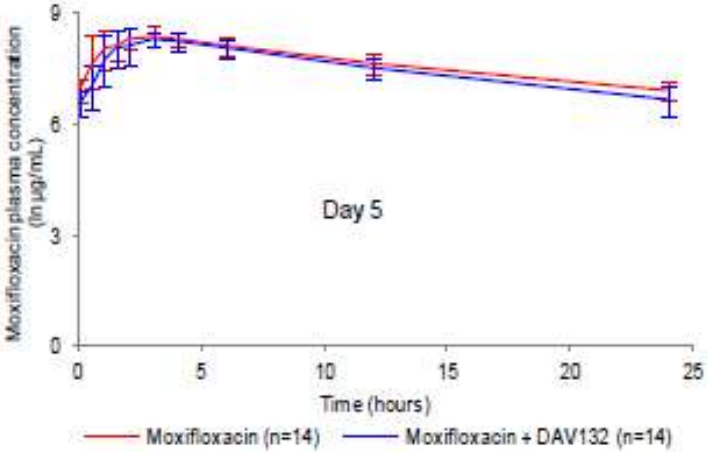
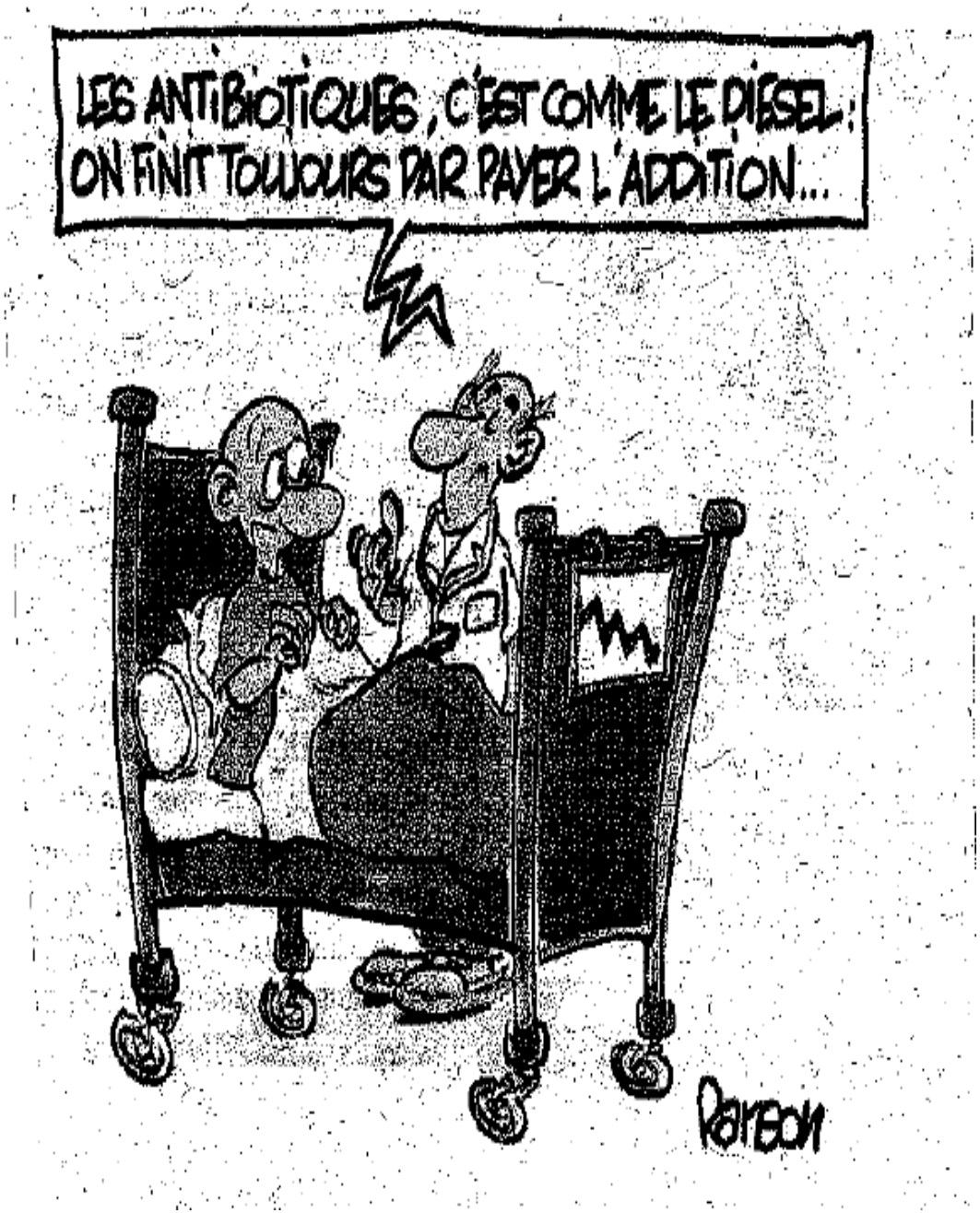


Figure 2: MOX plasma concentration (mean Log ± SD) over 24h on D5 (LOQ 10 ng/ml)



DaVolterra

De Gunzburg, J Infect. Dis 2017


LES ANTIBIOTIQUES, C'EST COMME LE DIESEL : ON FINIT TOUJOURS PAR PAYER L'ADDITION...
PAYBON

Colonisation fécale

Conséquences écologiques

- Dissémination : chaque jour # 10^{10} *E. coli* / personne excrétés dans l'environnement
- Plus l'abondance relative de *E. coli*-R est élevé, plus le portage est prolongé

Infections

- Colonisation = première étape vers l'infection
- Les *E. coli* responsables d'infections urinaires et digestives proviennent du microbiote intestinal
- Le portage de *E. coli* BLSE augmente le risque d'infection urinaires à *E. coli* BLSE

Schlager, Infect. Immun. 2002
Ruppé, Antimicrob. Agents Chemother. 2013
Ruppé, Clin Infect. Dis, 2015

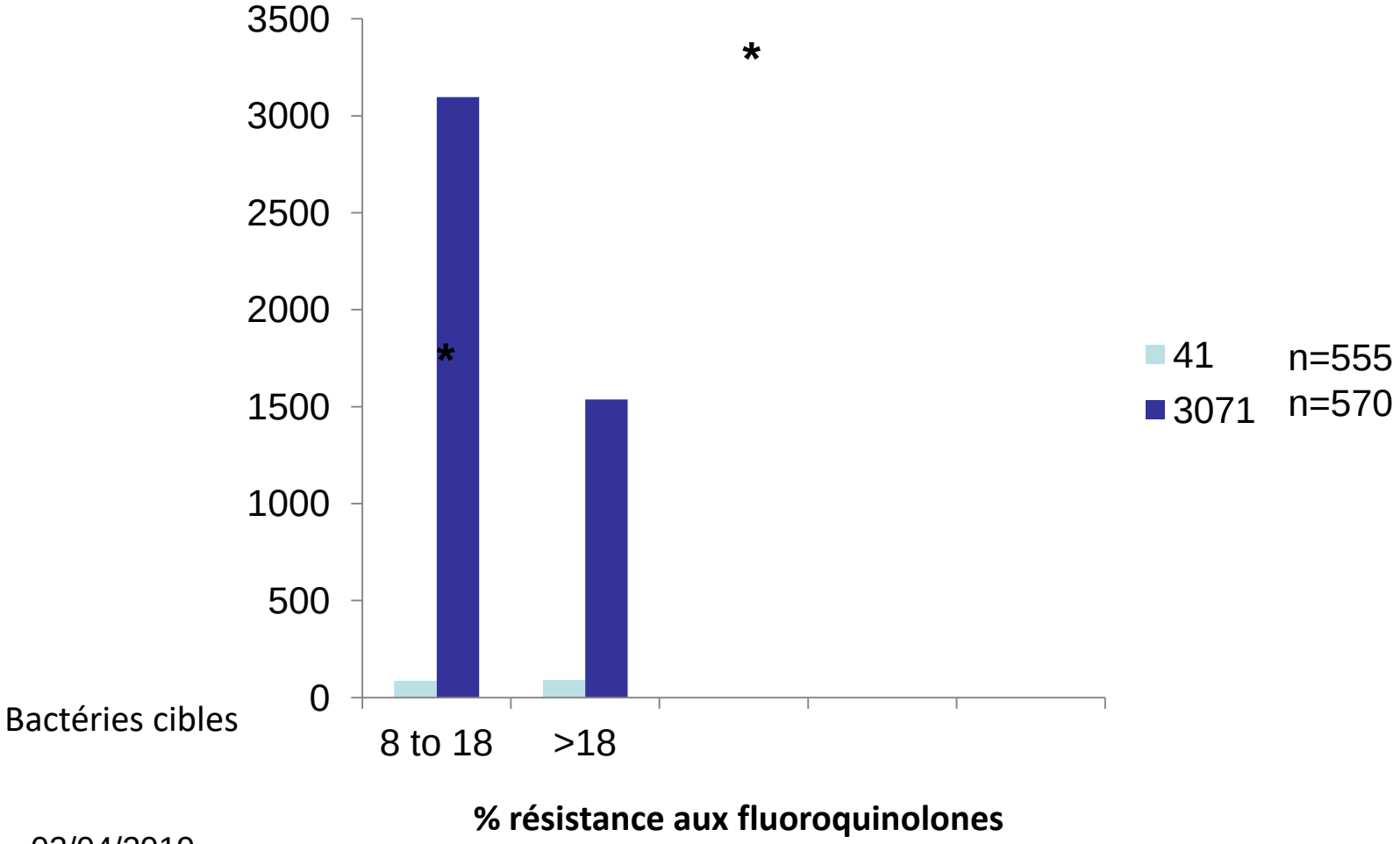
Mécanismes impliqués dans la résistance bactérienne

Mécanismes	Foyer infectieux	Microbiote
Pression de sélection		
• Sélection de mutants résistants spontanés	+++	+
• Sélection d'espèces résistantes	+/-	+++
• Transfert horizontal de gènes	+/-	+++
Diminution de la résistance à la colonisation	0	+++
Bactéries concernées	Espèce responsable infection	Toutes les espèces présentes

Quid des fluoroquinolones en Clinique?

Prévalence élevée de portage de souches FQ-R à l'hôpital

555 et 570 patients prélevés à l'admission en 2007 et 2011
(Hôpitaux Saint-Louis et Beaujon)



de Lastours, Antimicrob. Agent. Chem 2010
de Lastours, J. Antimicrob. Chem. 2014

Le portage de souches résistantes aux FQ dans les microbiotes est élevé

555 patients prélevés à l'admission dans des services de médecine

Bactérie cible	Facteurs de risque de R.
SCoN	• âge
S.aureus	• âge • ATCD de traitement par FQ
Streptocoques oraux	Aucun facteur de risque identifié
E. coli	portage de bactéries multi-résistantes

Probabilité de porter des souches résistantes dans les 3 microbiotes à la fois: 0,9%
Chaque microbiote se comporte de façon indépendante

de Lastours, Antimicrob. Agent. Chem 201

Les facteurs liés à l'hôte surpassent les facteurs liés au traitement par FQ ou à l'hospitalisation

Analyse multivariée

E. coli	Résistants	Sensibles	OR [CI 95%]	p-value
Sexe masculin, n (%)	34 (64.2)	49 (46.7)	2.4 [1.2-5.0]	**0.016**
Immunodépression, n (%)	41 (77.4)	67 (63.4)	2.7 [1.2-6.0]	**0.021**

Immunodépression = suggère perte de l'effet barrière du microbiote intestinal

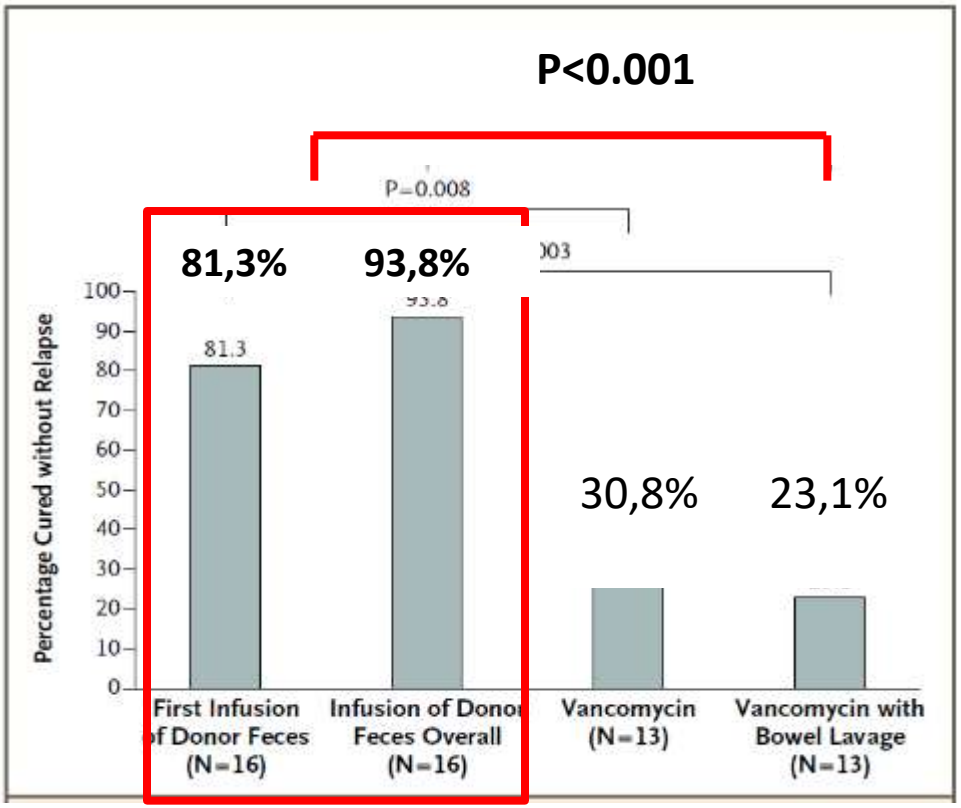
de Lastours, J. Antimicrob. Chemother. 201

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 31, 2013 VOL. 368 NO. 5

Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*

n= 43 patients



N=13/16 N=2/3

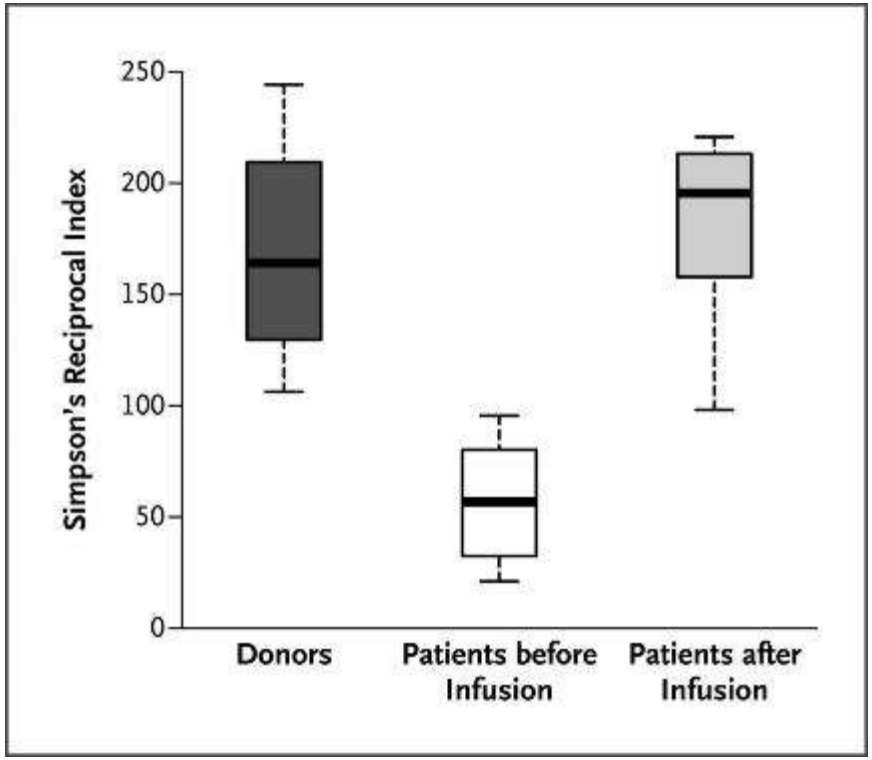
Étude arrêtée précocement: patients dans le bras vancomycine pénalisés

Critère de jugement principal

Absence de diarrhée à CD et/ou de rechute à S10

Van Nood, N Engl J Med 2013

Remplacement du microbiote du receveur par celui du donneur, sur le plan **quantitatif** comme **qualitatif**



Van Nood, N Engl J Med 2013