

# Antibiothérapie : pourquoi, pour qui, comment ?

K. Razazi  
08 mars 2016

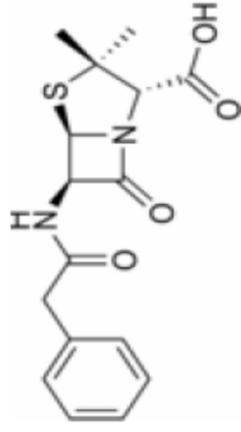
# Historique

1897 : Thèse de Médecine de **E. Duchesne** : "Concurrence vitale" entre **Penicillium** et bactéries



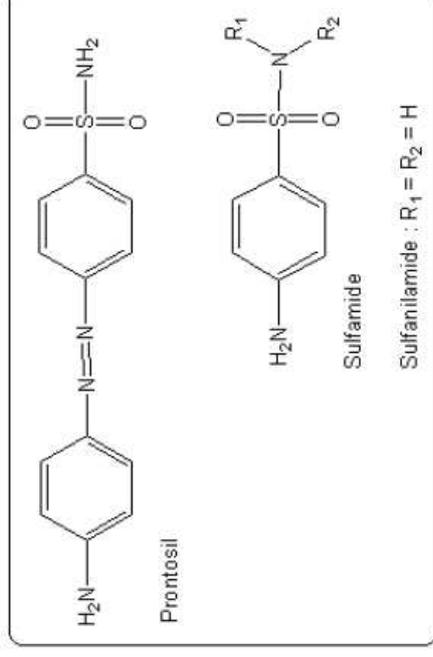


1929 : **Fleming** : Découverte de la pénicilline G



Musée du St. Mary's  
Hospital de Londres

1935-1936 : Naissance des **sulfamides** - Domagk montre qu'un colorant utilisé en teinturerie guérit des souris infectées par des streptocoques et soigne la fièvre puerpérale



1939- 1944 : Découverte de la **streptomycine** suite au criblage de molécules issues de *Streptomyces* (Waksman *et al.*)

# Naissance des antibiotiques

- 1928 découverte de la pénicilline Sir Alexander Fleming
- 1944 streptomycine
- 1952 erythromycine
- 1956 vancomycine
- 1962 quinolone...

# Mécanisme d'action

- Substances capables de détruire les bactéries (antibiotiques bactéricides), ou d'en inhiber la croissance (antibiotiques bactériostatiques)
- Les antibiotiques vont interférer avec le cycle répliatif des bactéries. La plupart des antibiotiques sont donc actifs sur des bactéries en phase de multiplication.
- Les cibles varient selon les antibiotiques:
  - certains inhibent la synthèse de la paroi bactérienne ( $\beta$ -lactamines, glycopeptides, fosfomycine...),
  - la synthèse de l'ADN bactérien (quinolones, sulfamides tels que sulfaméthoxazole),
  - de l'ARN (rifampicine), ou
  - des protéines bactériennes aminosides, macrolides, cyclines, acide fusidique).

# Résistance

- Naturelle
  - Exemple :L'absence d'activité des  $\beta$ -lactamines sur les mycoplasmes, ceux-ci étant dépourvus de paroi. L'absence d'activité des glycopeptides sur les bacilles Gram négatif, ceux-ci étant entourées d'une membrane externe ne permettant pas le passage de molécules volumineuses comme les glycopeptides.
- Acquis
  - Destruction de l'antibiotique par des enzymes
  - Difficulté de l'antibiotique à se lier à sa cible
  - Efflux = l'antibiotique est « pompé » hors de la bactérie dès qu'il y entre
  - Diminution de la perméabilité du « pore » de la paroi bactérienne par lequel l'antibiotique entre dans la bactérie

# Germes

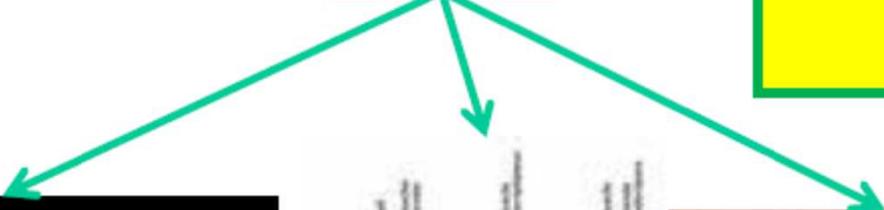
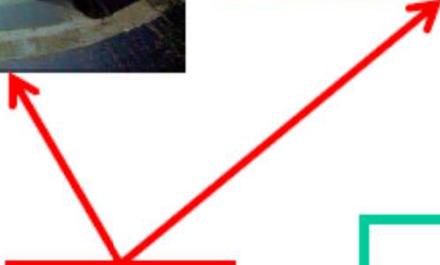
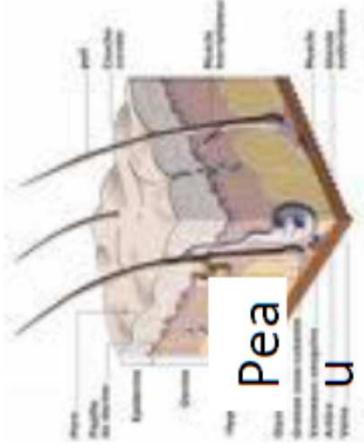
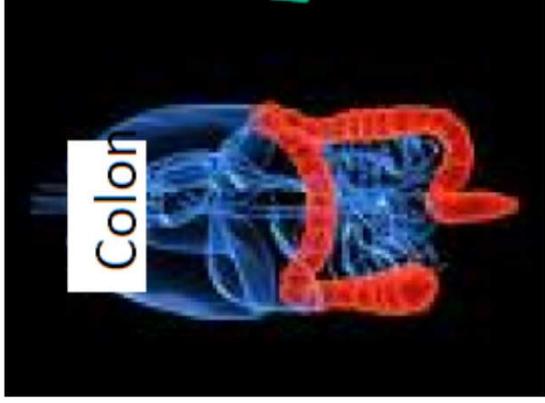
- Cocci et bacille et coloration de gram
  - CG+: staphylocoque et streptocoque
  - CG-: méningocoque, gonocoque
  - BG+: listeria, corynebactérie
  - BGN: entérobactérie, non fermentant (pyo, steno, acineto)
  - anaérobie: clostridium, bactéroïdes



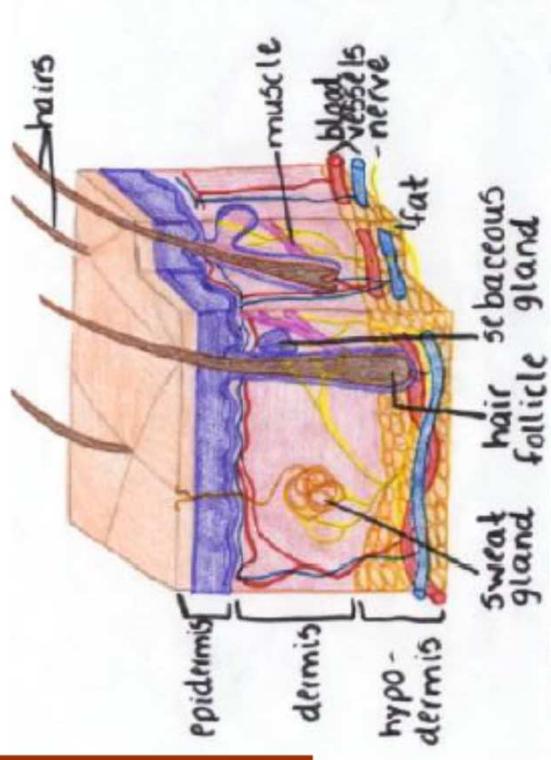
Bactéries pathogènes

Bactéries commensales

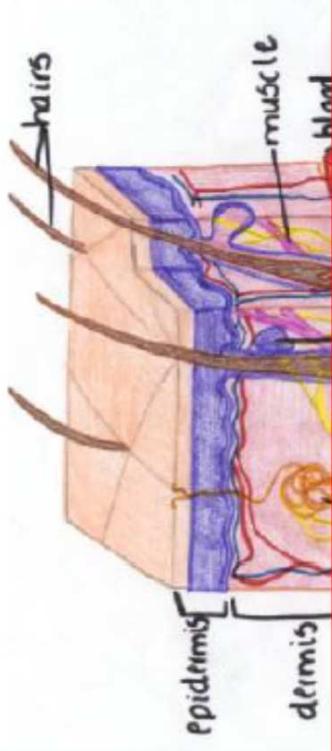
Bactéries opportunistes



# Les trois écosystèmes bactériens principaux de l'homme



## Les trois écosystèmes bactériens principaux de l'homme



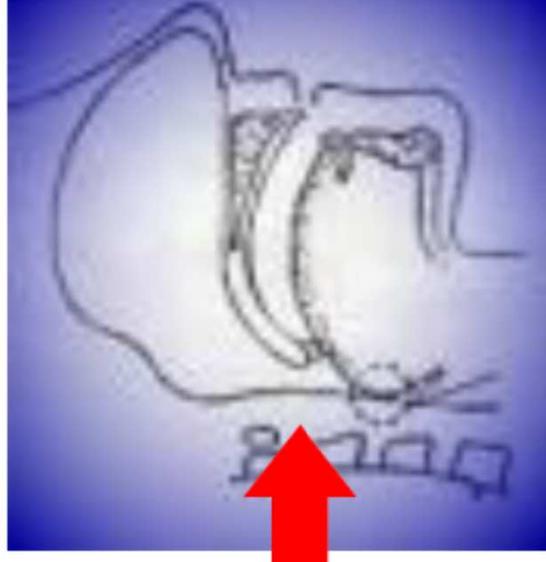
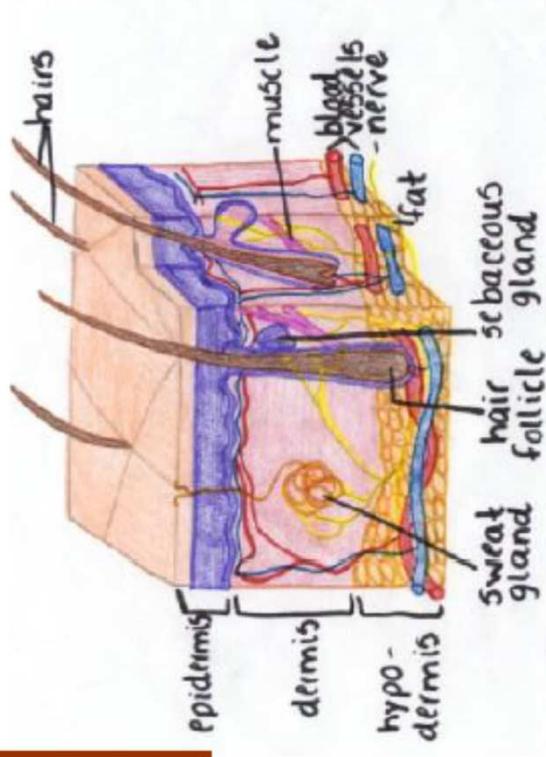
### Flore colique

- ✓  $10^{14}$  CFU
- ✓ Nombreuse espèces (X100)
- ✓ Anaérobies dominantes ( $10^{12}$ - $10^{14}$ )
- ✓ Enterobacteria et enterococci en faible nombre ( $10^8$ - $10^{10}$ )
- ✓ Très stable
- ✓ Résistante à la colonisation.

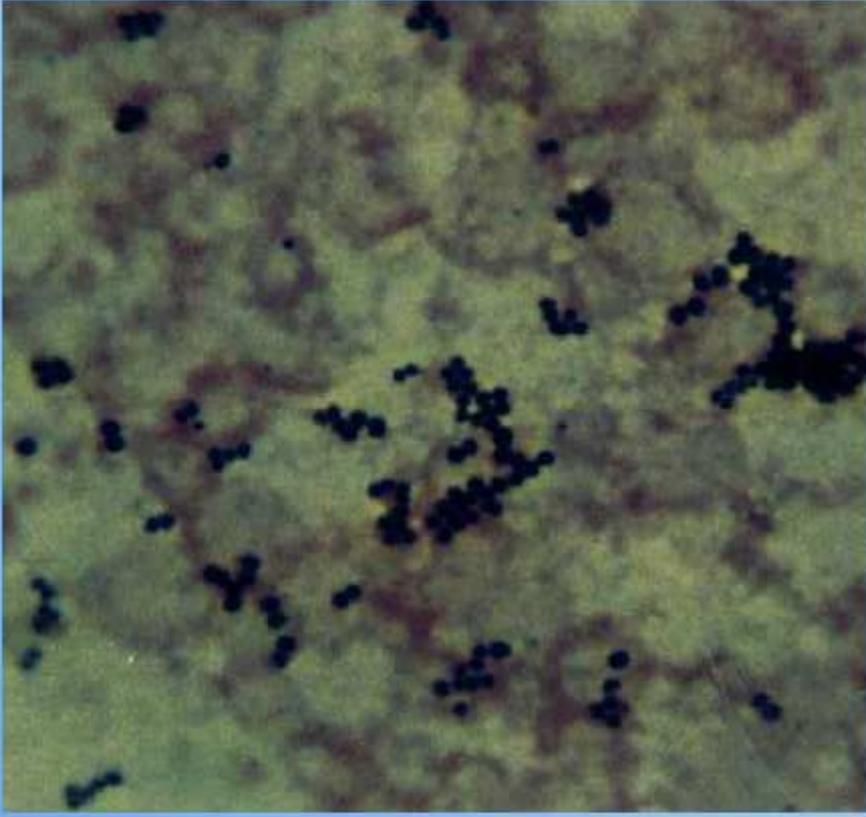
## The three main ecosystems of humans

### Pharyngeal flora

- ✓ Counts ?
- ✓ Number of species ?
- ✓ Anaerobes dominant
- ✓ Viridans group streptococci (VGS)
- ✓ Carriage of *S. pneumoniae*.
- ✓ Intense gene exchange between VGS and *S. pneumoniae*.



Cocci à Gram positif



en amas



en chaînette

# CG+

- Streptocoque ttt amoxicilline
- pneumocoque ttt amox ou C3G  
(pneumocoque de sensibilité diminué)
- Staphycoque doré méthicilline sensible SAMS:
  - Traitement bristopen augmentin
- SARM (nosocomial) Vanco dapto zyvoxid

# BGN

- Entérobactérie

- E. Coli ++++

- Klebsielle, serratia, enterobacter cloacae aerogenes, Citrobacter

Résistance:

- Penicillinase bas/haut niveau → C3G

- Cephalosporinase → tt axepim Tienam

- Betalactamase à spectre élargie BLSE → Tienam

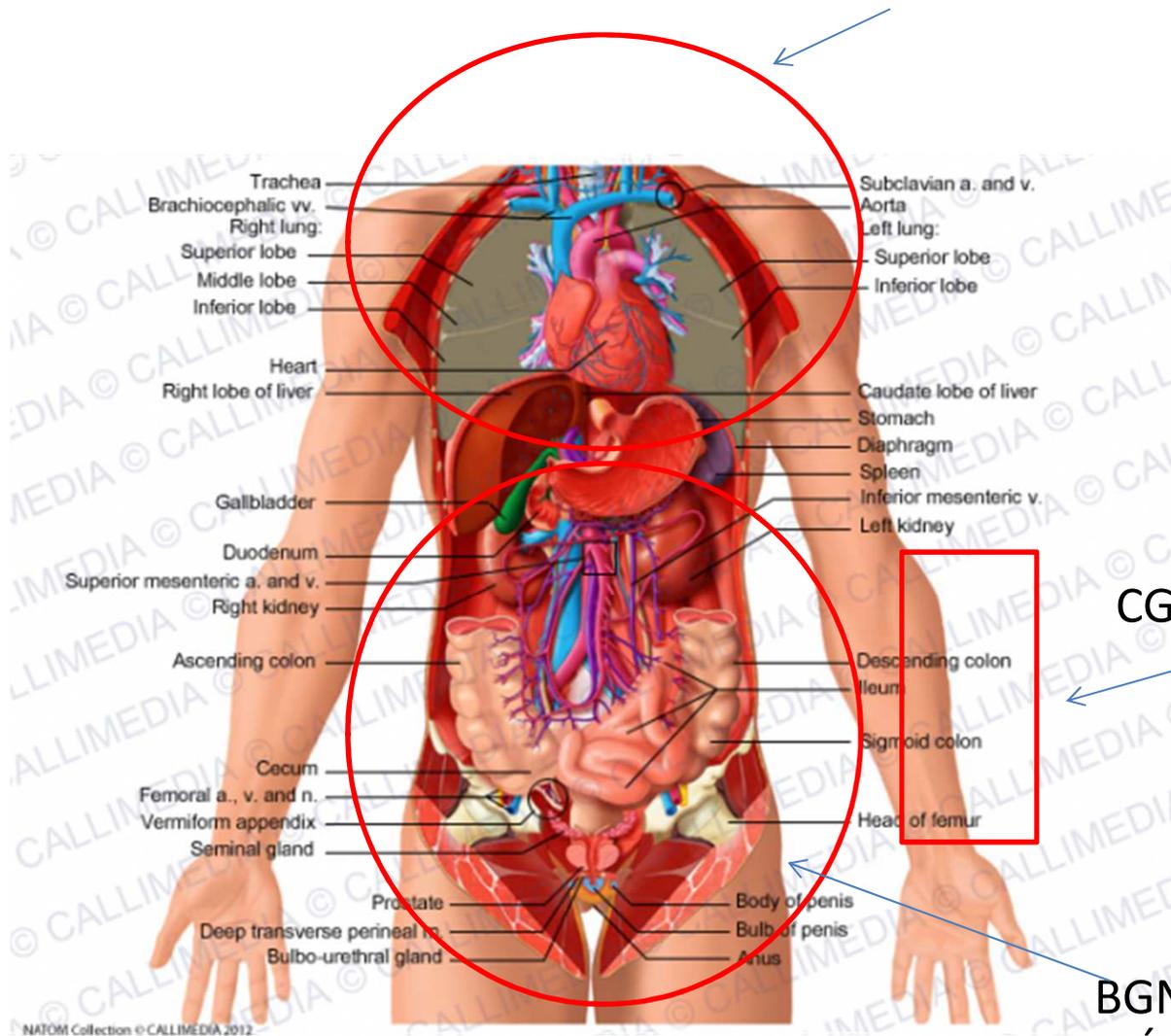
- Carbapenemase → ? Colimycine aminoside

# Pseudomonas aeruginosa

- Ticarcilline
- Piperacilline
- Ceftazidime
- Imipeme
  - Mécanisme de résistance complexe

# Infection communautaire

CG+: streptocoque, pneumocoque, staph

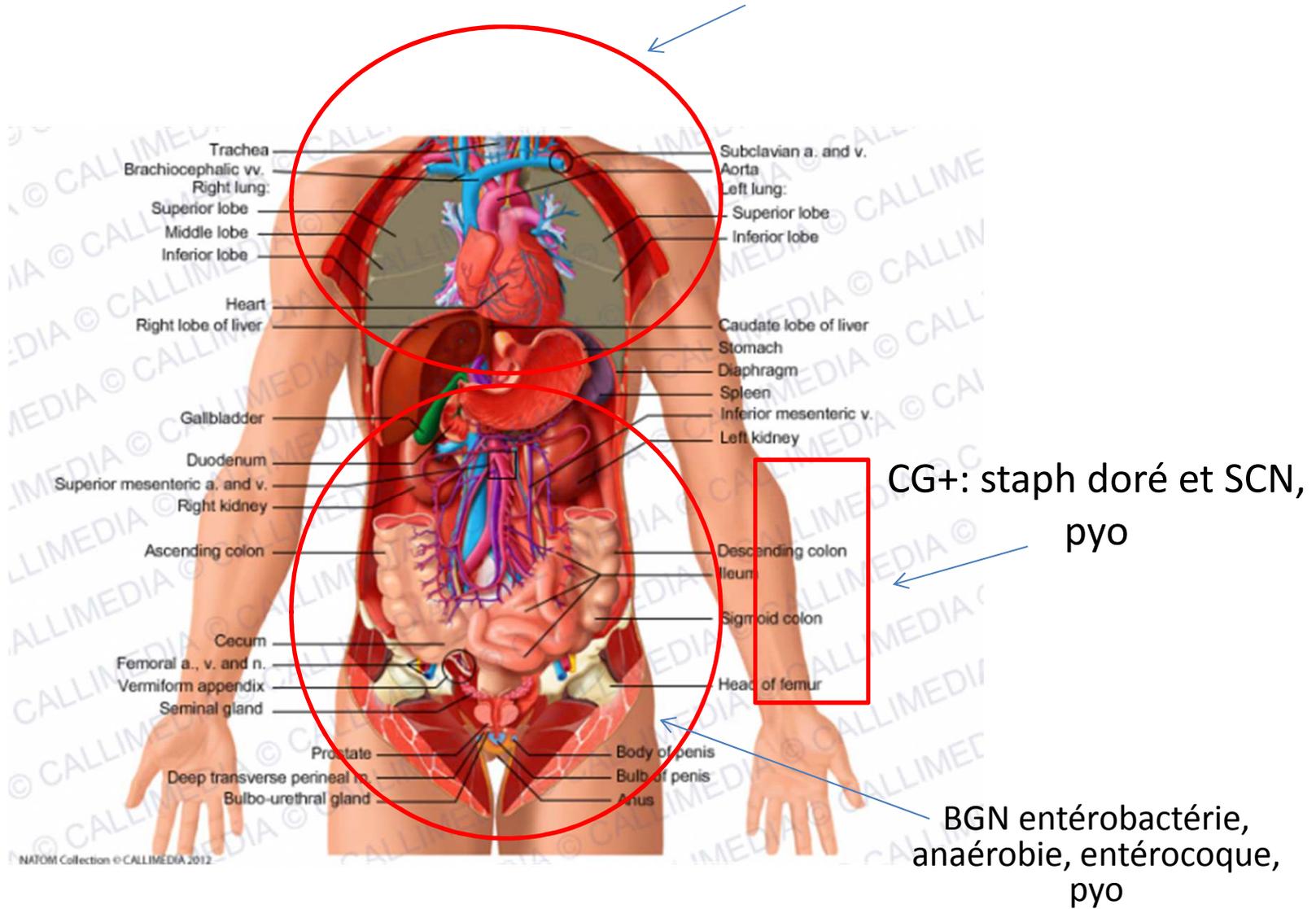


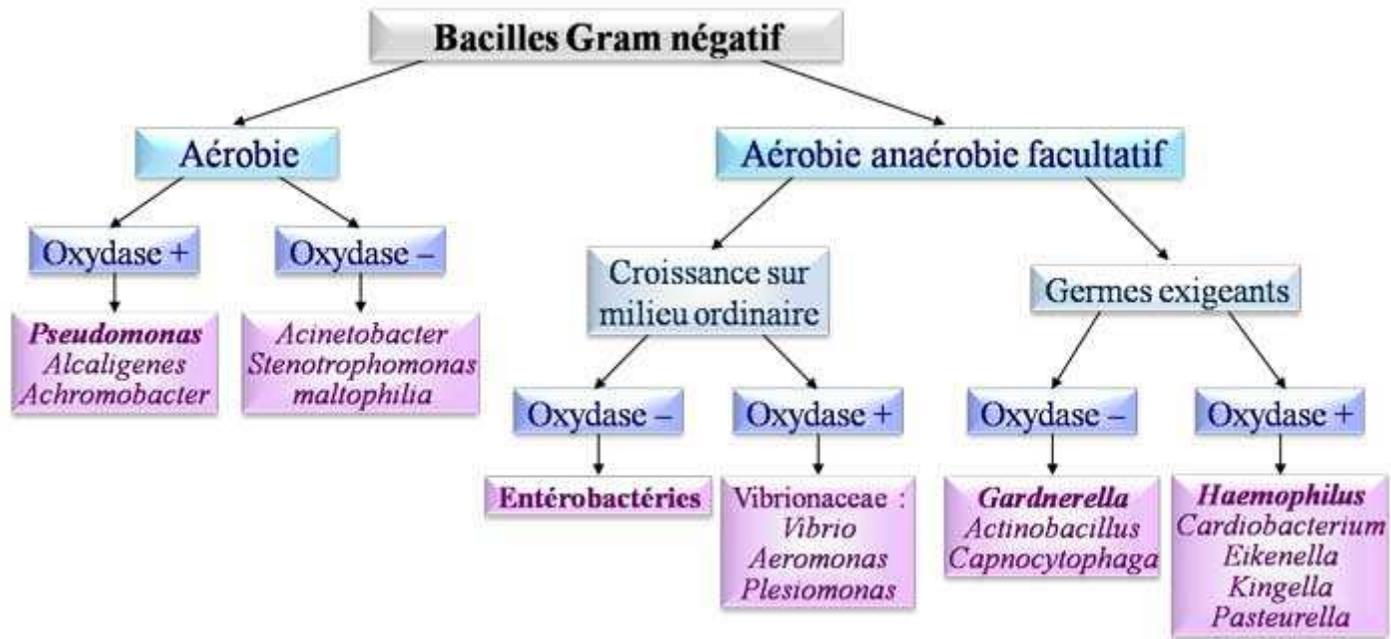
CG+: staph doré et SCN

BGN entérobactérie, anaérobie, entérocoque

# Infection nosocomiale

Entérobactérie pyo





# Classe d'antibiotique

- FAMILLES DES B-LACTAMINES
  - Pénicillines
  - Céphalosporines
  - Carbapénems

# Pénicilline

- **Mode d'action:**

Bactéricide : Détruit la paroi bactérienne en inhibant sa synthèse (doit se lier au PBP de la paroi bactérienne pour pouvoir agir)

- Pénicilline (naturelle) IV / PO Ampicilline / Amoxicilline (aminopenicillines)IV/PO
- Ureidopénicilline activité antipyo ticarcilline/ piperacilline
- Pénicillines résistantes aux B-lactamases
  - Pénicilline M: Oxacilline/ cloxacilline bristopen
  - Inhibiteur : Ac clavulanique augmentin/ tazocilline/ clavantin

# Cephalosporine

- Mode d'action: Bactéricide : Détruit la paroi bactérienne en inhibant sa synthèse
  - C1G Céfazolin
  - C2G
  - C3G
    - Cefotaxime/ceftriaxone entérobactérie pneumocoq
    - Ceftazidime
  - C4G axepim

# Carbapénème

- Mode d'action : Bactéricide : Détruit la paroi bactérienne en inhibant sa synthèse
- Action très large: entérobactérie BLSE, Pyo, CG+

# Aminoside

- Mode d'action: Bactéricide : Détruit la bactérie en se liant au ribosome bactérien et en inhibant la synthèse des protéines
- Effet synergique
- Plutôt genta pour CG+
- Plutôt amiklin pour BGN et nosocomial
- Efficacité lié au pic de concentration à passer sur 30minutes: anntibiotique concentration dépendant
- Effets secondaires (ototoxicité, insuffisance rénale) lié au résiduel: réinjection selon résiduel

- Macrolide (rovamycine, erythromycine, zithromax): action sur les germes intracellulaires (mycoplasme chlamydia légionnelle)
- Fluoroquinolone: action large staph entérobactérie+++ (ciflox action sur le pyo)
- Flagyl: action antianaérobie, action contre le clostridium difficile action anti-parasitaire

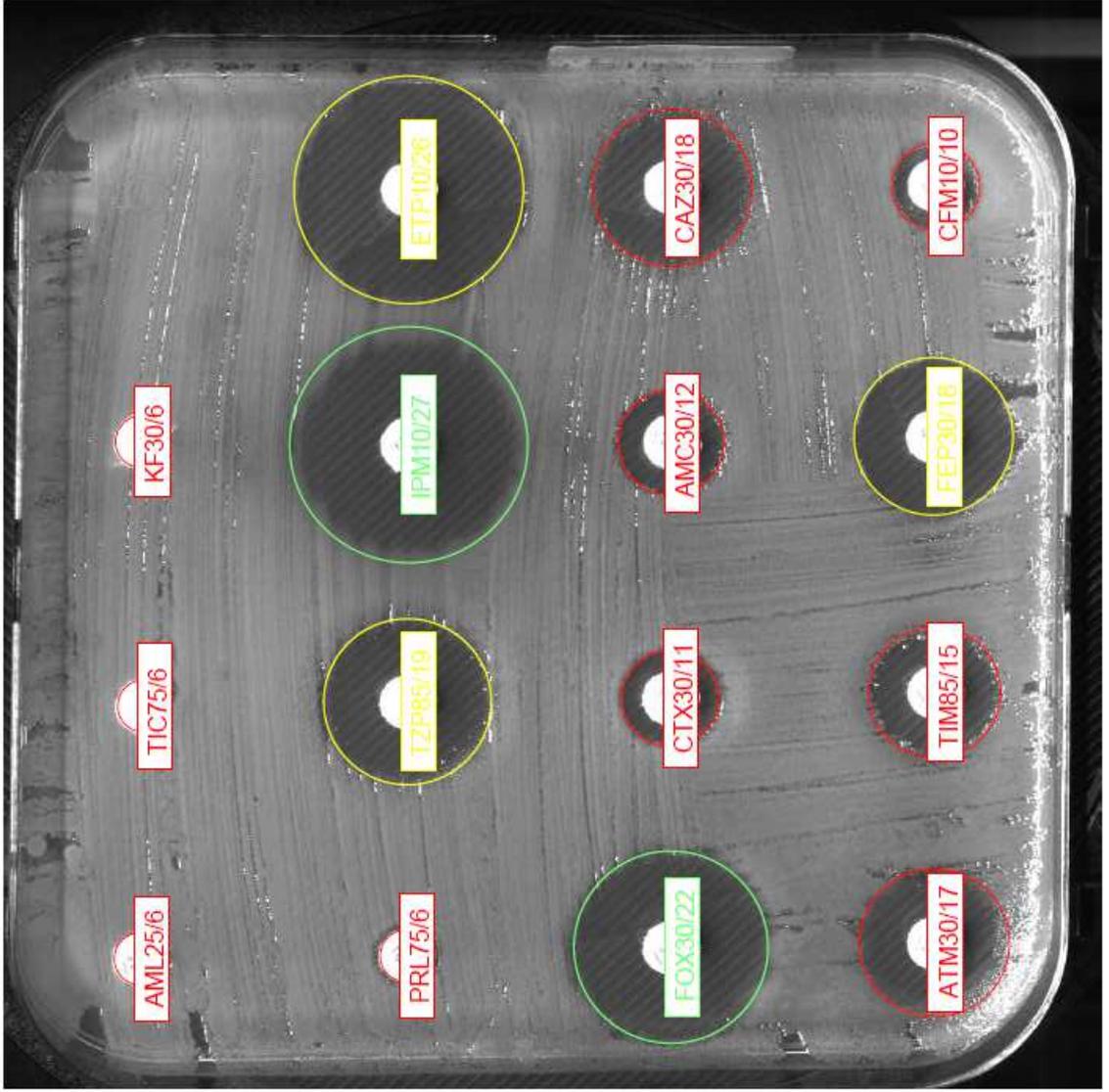
- Clindamycine: action antitoxinique (fasciite nécrosante...)
- Vancomycine: action contre le Staphylocoque résistant à la méthicilline, entérocoque faecium
- Daptomycine: action anti SARM
- Linesolide: zyvoxid action contre le SARM
- Bactrim action sur staph , enterobactérie pneumocystii

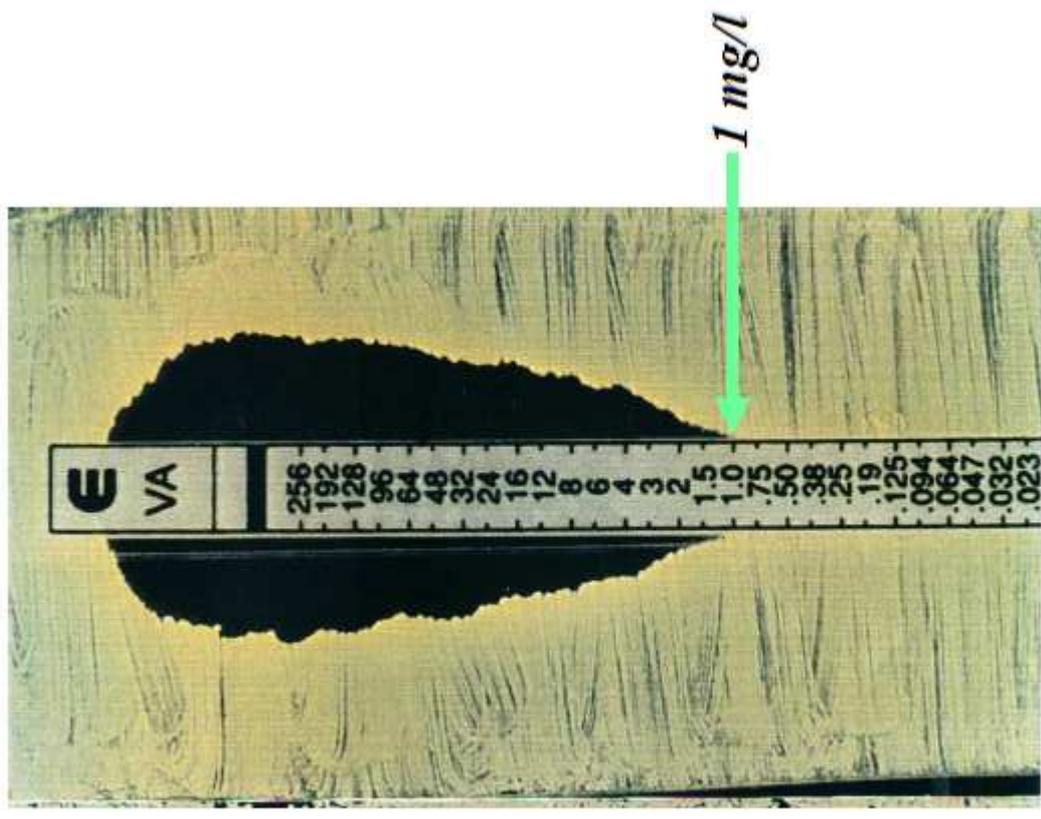
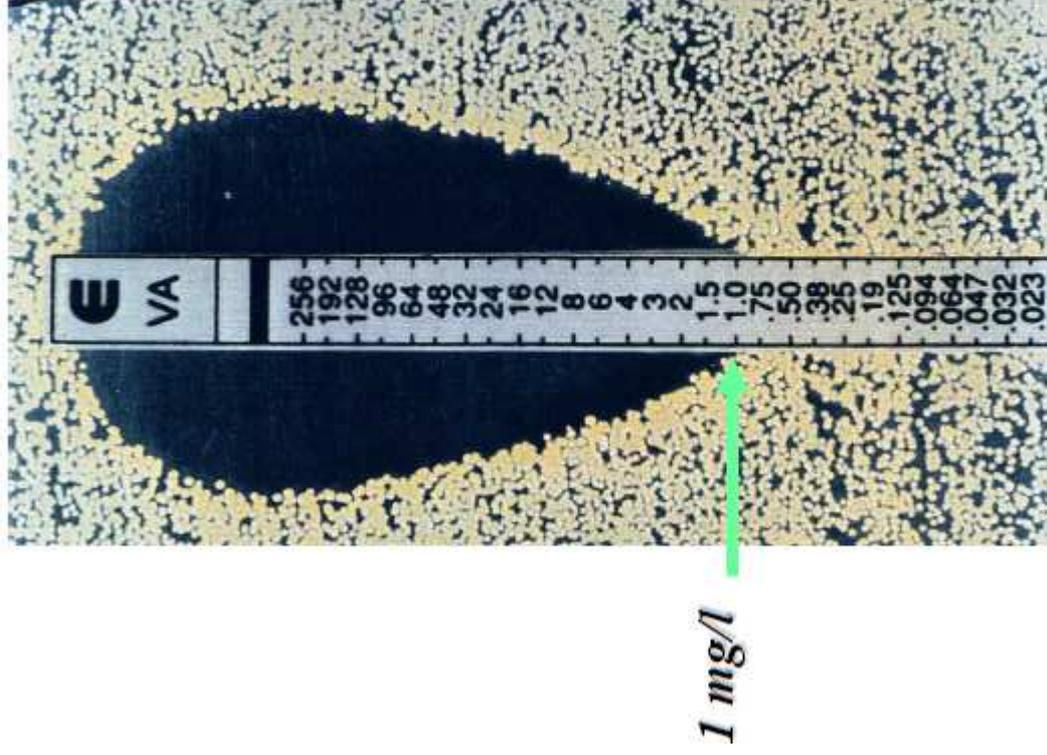
Comment

# Activité antibactérienne (sur une souche donnée)

- Évaluée in vitro par la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'antibiotique, c'est-à-dire la concentration la plus basse permettant d'inhiber la croissance bactérienne.
- Le classement en sensible ou résistant dépend de la possibilité d'atteindre aisément la CMI dans l'organisme après administration
- Antibiogramme : ensemble des résultats décrivant le comportement d'une souche face aux antibiotiques

<b>Souche sensible</b>	<b>Souche intermédiaire</b>	<b>Souche résistant</b>
CMI inférieure aux concentrations de l'antibiotique obtenues dans l'organisme avec des posologies usuelles	CMI voisine des concentrations de l'antibiotique obtenues dans l'organisme avec des posologies usuelles	CMI supérieure aux concentrations de l'antibiotique obtenues dans l'organisme avec des posologies usuelles

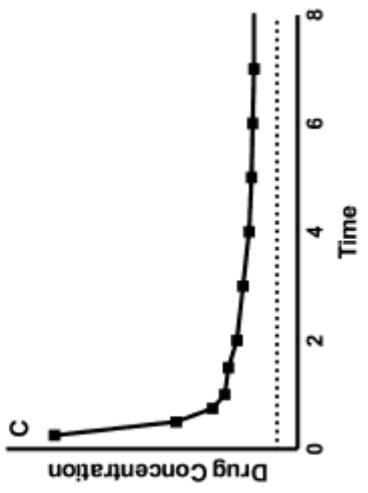
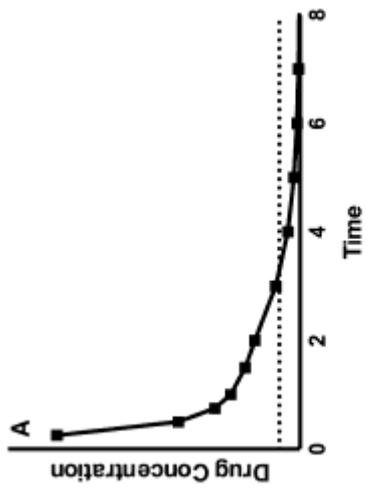
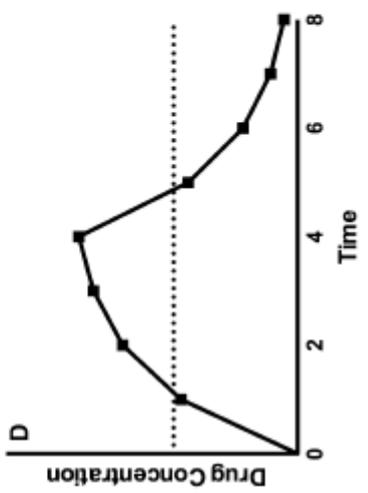
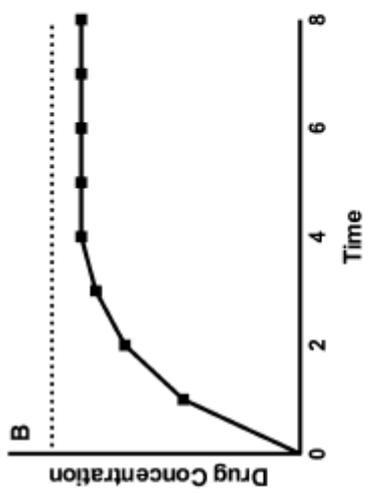




*S. aureus* : Sensibilité aux glycopeptides (1)

# Pharmacocinétique

- L'objectif est d'obtenir une concentration d'antibiotique suffisante rapidement dans le site d'infection (Bétalactamine résiduel 4-5 fois la CMI, aminoside pic 8 fois la CMI)
- La concentration dans le site de l'infection des antibiotiques dépend:
  - de l'absorption: PO/IV
  - de la diffusion du site (difficile passage dans l'os, très bonne diffusion dans les urines, pas de passage d'Ac clavulanique dans la prostate)
  - De la dose d'antibiotique administrée
  - De la façon d'administrer l'antibiotique perfusion prolongée ou IVL
  - Du volume de distribution: patient obèse, choc septique
  - De l'élimination de l'antibiotique: fonction rénale



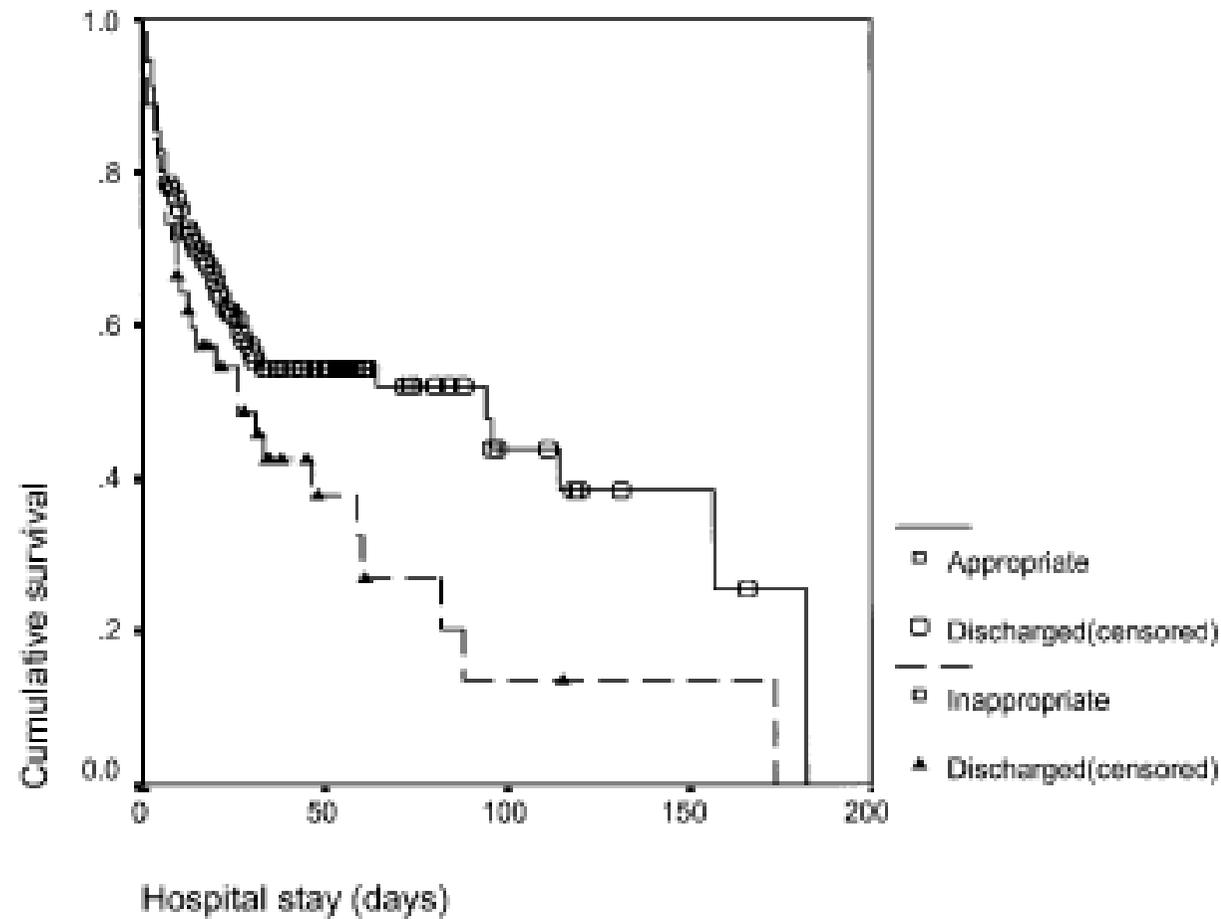
# Protocole d'administration

Antibiotiques (DCI)	Dose de charge					Autres doses			
	INDICATION		DILUTION	TEMPS		DILUTION	TEMPS		en SE
	Choc/sepsis sévère seulement	Toujours		DL	Autre		4 h à débiter immédiatement après dose de charge	Autre	
Amiklin® (Amikacine)	X		25mg/kg dans 50ml de sérum physiologique		30 min	dose dans 50ml de sérum physiologique		30 min	X
Augmentin® (Amoxicilline-Ac clavulanique)	X		Flacon de 2g dans 100ml de sérum physiologique (Attention un flacon de 2g est différent de 2 flacons de 1g)	X		Flacon d'1 ou 2g dans 100ml de sérum physiologique		1h	
Axepim® (Céfépime)		X	2g dans 100ml de sérum physiologique	X		2g dans 50ml de G5% ou de sérum physiologique	X		X
Bactrim® (Sulfaméthoxazole-Trimetoprimé)	Pas de dose de charge					1 ampoule dans 75ml de G5% ou sérum physiologique soit 3 ampoules dans 225ml		1h	
Bristopen® (Oxacilline)	X		2g dans 100ml de sérum physiologique	X		1g dans 100ml de G5% ou sérum physiologique		1h	
Ciflox® (Ciprofloxacine)	X		400mg Déjà conditionné (800mg sur 2h si Pyo)		1h	Déjà conditionné (400mg dans 200ml)		1h	
Claforan® (Céfotaxime)	X		2g dans 100ml de sérum physiologique	X		1g dans 100ml de G5% ou de sérum physiologique		1h	
Clamoxyl® (Amoxicilline)	X		2g dans 100ml de sérum physiologique	X		1ou 2 g dans 100ml de sérum physiologique		1h	
	Dose de charge					Autres doses			
	INDICATION		DILUTION	TEMPS		DILUTION	TEMPS		en SE

# Pourquoi

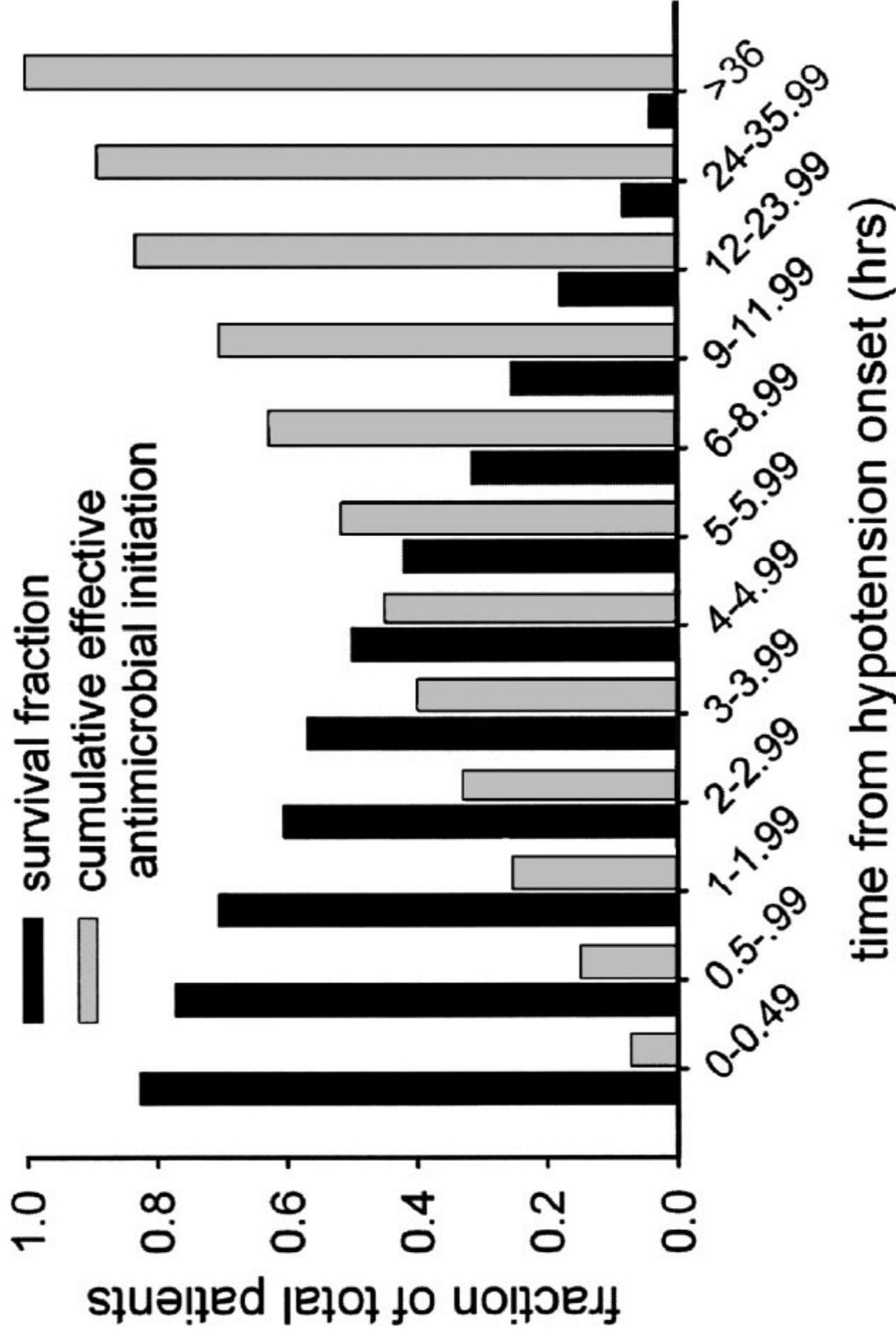
Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis\*

Jose Garnacho-Montero, MD, PhD; Jose Luis Garcia-Garmendia, MD, PhD; Ana Barrero-Almodovar, MD; Francisco J. Jimenez-Jimenez, MD, PhD; Carmen Perez-Paredes, MD; Carlos Ortiz-Leyba, MD, PhD



# Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock\*

Anand Kumar, MD; Daniel Roberts, MD; Kenneth E. Wood, DO; Bruce Light, MD; Joseph E. Parrillo, MD; Satendra Sharma, MD; Robert Suppes, BSc; Daniel Feinstein, MD; Sergio Zanotti, MD; Leo Taiberg, MD; David Gurka, MD; Aseem Kumar, PhD; Mary Cheang, MSc



# Délai de l'initiation Antibiotique

- choc septique: Le plus tôt possible <1heure
- Méningite:< 1heure avant scanner ou< 3h
- Neutropénie, fasciite:< 1heure
- Pneumonie communautaire non grave: < 4heure

# Intérêt de la bithérapie

- en début de traitement (Souvent <3jours)
- Synergie
- Élargir le spectre
- Pseudomonas, choc septique, neutropénique

# Les antibiotiques, c'est pas automatique même en réa

Intensive Care Med (2011) 37:796–800  
DOI 10.1007/s00134-011-2189-1

ORIGINAL

E. Cuquemelle  
F. Soulis  
D. Villers  
F. Roche-Campo  
C. Ara Somohano  
M. Fartoukh  
A. Kouatchet

## Can procalcitonin help identify associated bacterial infection in patients with severe influenza pneumonia? A multicentre study

**LES ANTIBIOTIQUES C'EST PAS AUTOMATIQUE**

ACCUEIL | MON ENFANT EST SOUVENT MALADE | LES SYMPTÔMES ET MALADIES | LES ANTIBIOTIQUES | TÉLÉCHARGEMENTS

**Les antibiotiques, c'est pas automatique !**  
Bienvenue sur ce site qui va vous permettre de répondre à vos interrogations et vous donner des repères sur les comportements appropriés.

**Rhinopharyngites, angines, bronchites : aider son corps à se défendre, ça s'apprend.**

Chaque hiver, nos petits sont très souvent malades. Les rendez-vous chez le médecin et les traitements antibiotiques s'enchaînent.

On se demande « pourquoi est-il sans arrêt malade ? Comment faire face à ce cortège de rhumes ? » Si l'antibiotique peut être un remède très efficace, il est bien souvent inutile pour traiter les maladies courantes de nos enfants.

De plus, consommé à mauvais escient et en trop grande quantité, il perd progressivement son efficacité, face à des bactéries qui apprennent à résister à son action.

**Le saviez-vous ?**  
Les enfants sont les premiers consommateurs d'antibiotiques en France.

**Glossaire**  
L'ABC des maladies de la vie courante.

**Quiz**  
Testez vos connaissances sur les antibiotiques et petites maladies de nos enfants.



Contacts | Mentions légales | Crédits

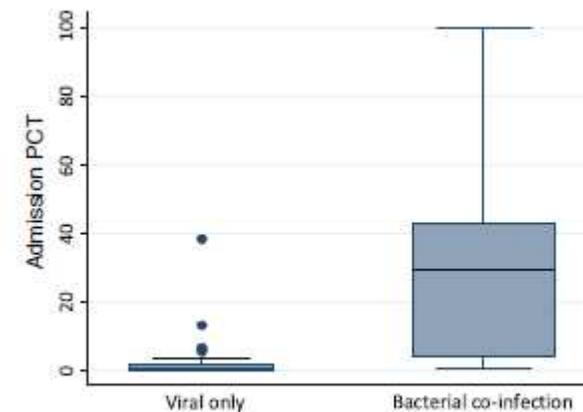


Fig. 1 PCT levels on ICU admission in 52 patients having isolated viral or mixed bacterial and viral pneumonia

# Consommation des antibiotiques en ville

## Europe – 2002

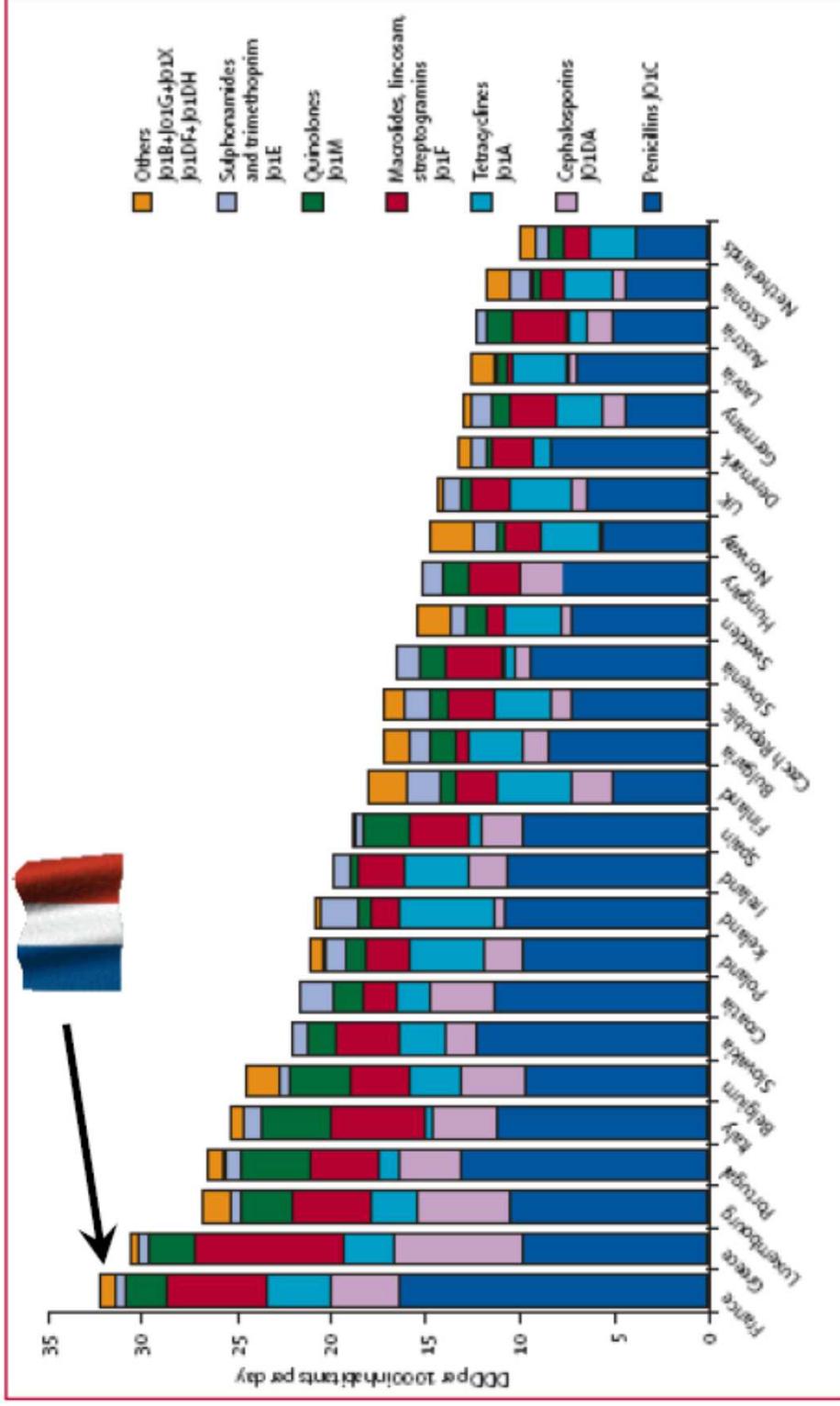
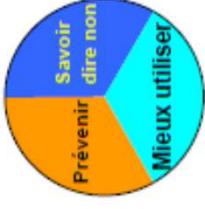
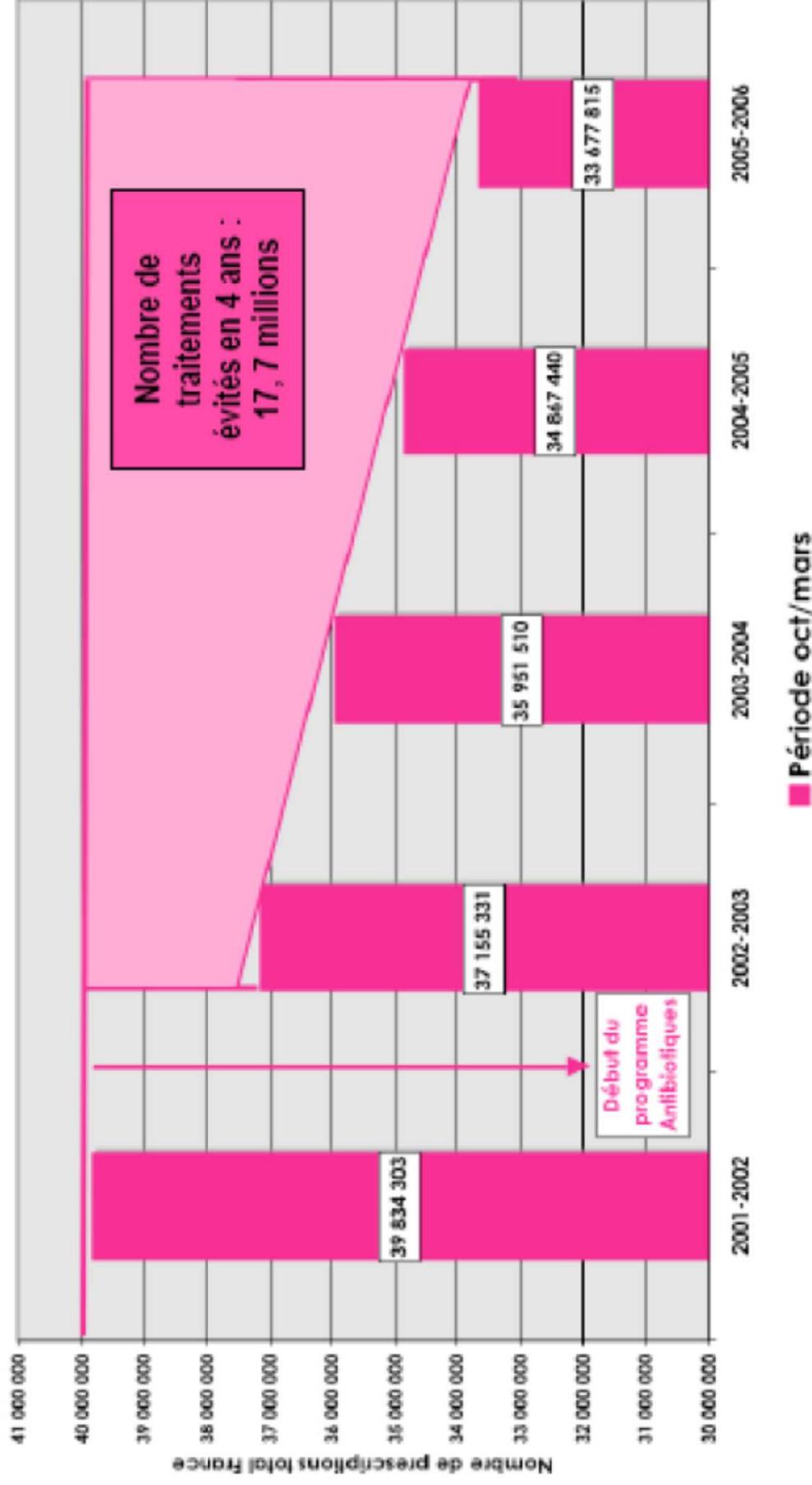


Figure 1: Total outpatient antibiotic use in 26 European countries in 2002

ESAC Goossens et al., Lancet 2005

Graphique 2 : Evolution du nombre de prescriptions semestrielles par an



# Après récupération des examens bactériologiques

- Adaptation avec réduction du spectre et arrêt de certain ATB= désescalade
- Durée: selon le site et l'évolution+/- PCT; 7j pour la plupart des infections