



**AER**  
ACTUALITÉS EN RÉANIMATION

**HCL**  
HOSPICES CIVILS  
DE LYON



# Principes de l'antibiothérapie

---

Florent VALOUR

Service des maladies infectieuses et tropicales  
Hospices Civils de Lyon

Université Claude Bernard Lyon 1  
Centre international de recherche en infectiologie (CIRI) – INSERM U1111

[florent.valour@chu-lyon.fr](mailto:florent.valour@chu-lyon.fr)

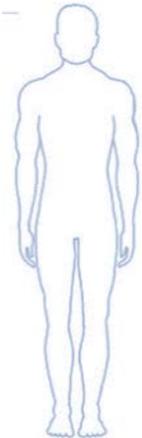
# Introduction

---

**Antibiothérapie = thérapeutique complexe**

> 20 classes, > 100 molécules

mal connue



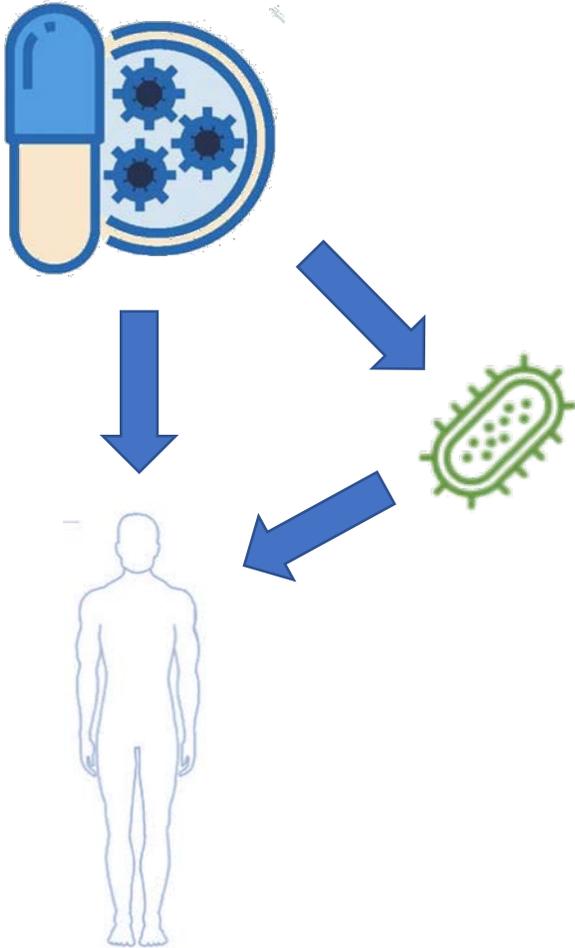
# Introduction

---

## Antibiothérapie = thérapeutique complexe

> 20 classes, > 100 molécules

mal connue



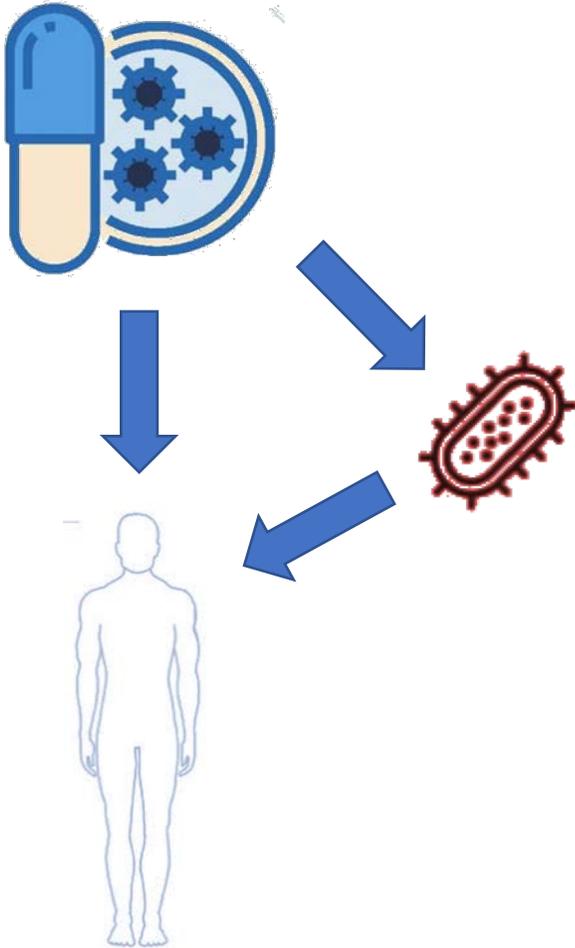
# Introduction

---

## Antibiothérapie = thérapeutique complexe

> 20 classes, > 100 molécules

mal connue



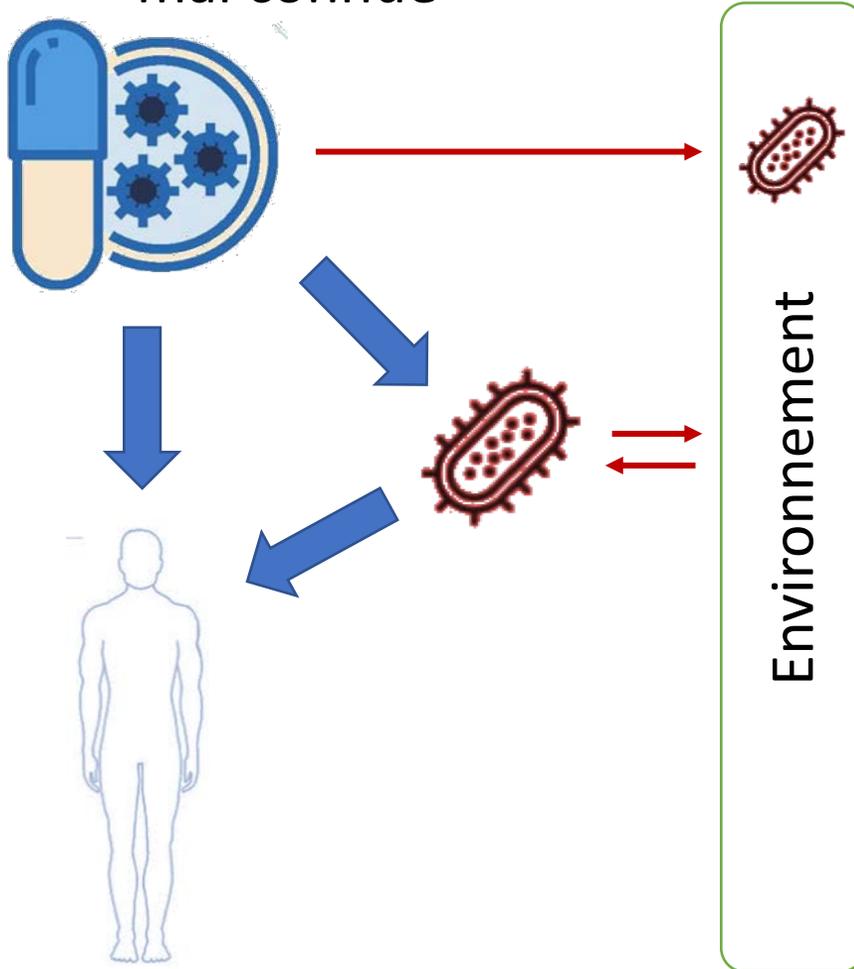
# Introduction

---

## Antibiothérapie = thérapeutique complexe

> 20 classes, > 100 molécules

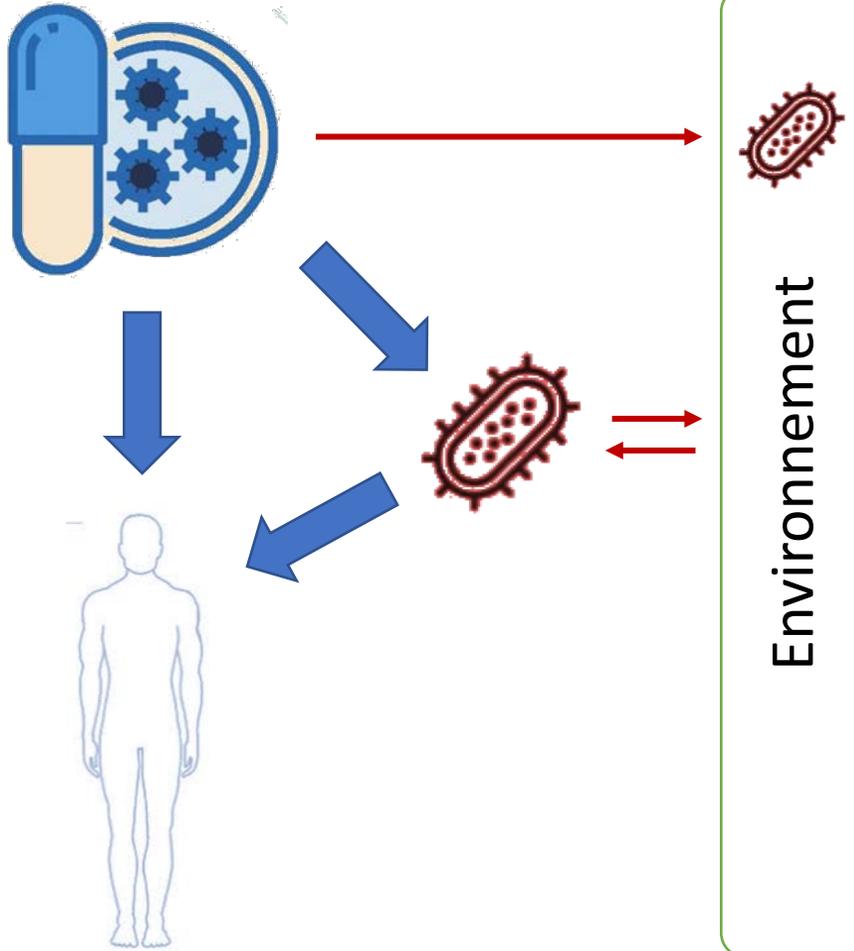
mal connue



# Introduction

**Antibiothérapie = thérapeutique complexe**

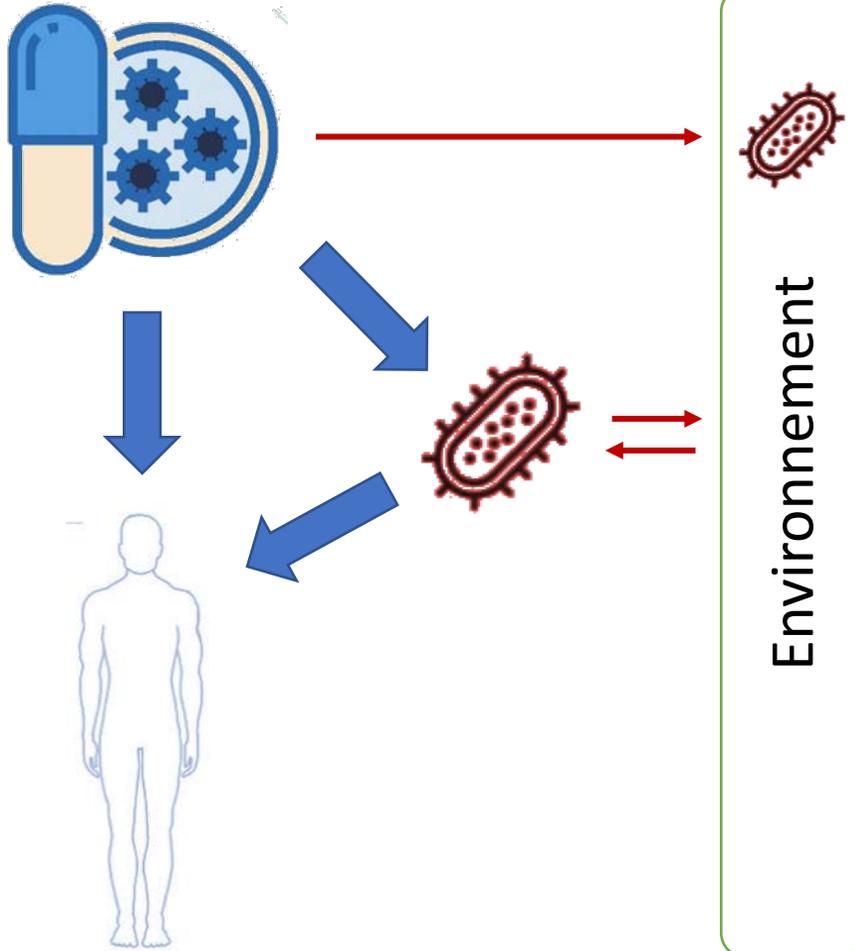
> 20 classes, > 100 molécules  
mal connue



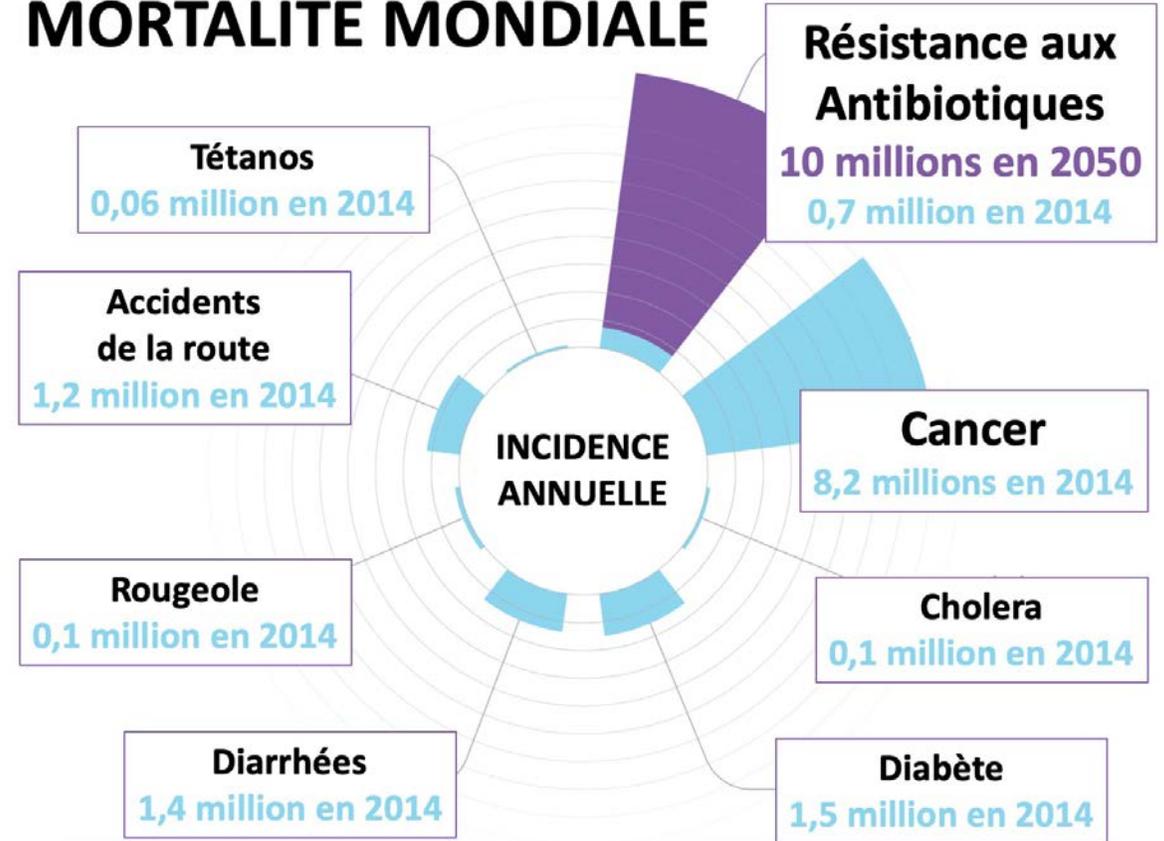
# Introduction

**Antibiothérapie = thérapeutique complexe**

> 20 classes, > 100 molécules  
mal connue



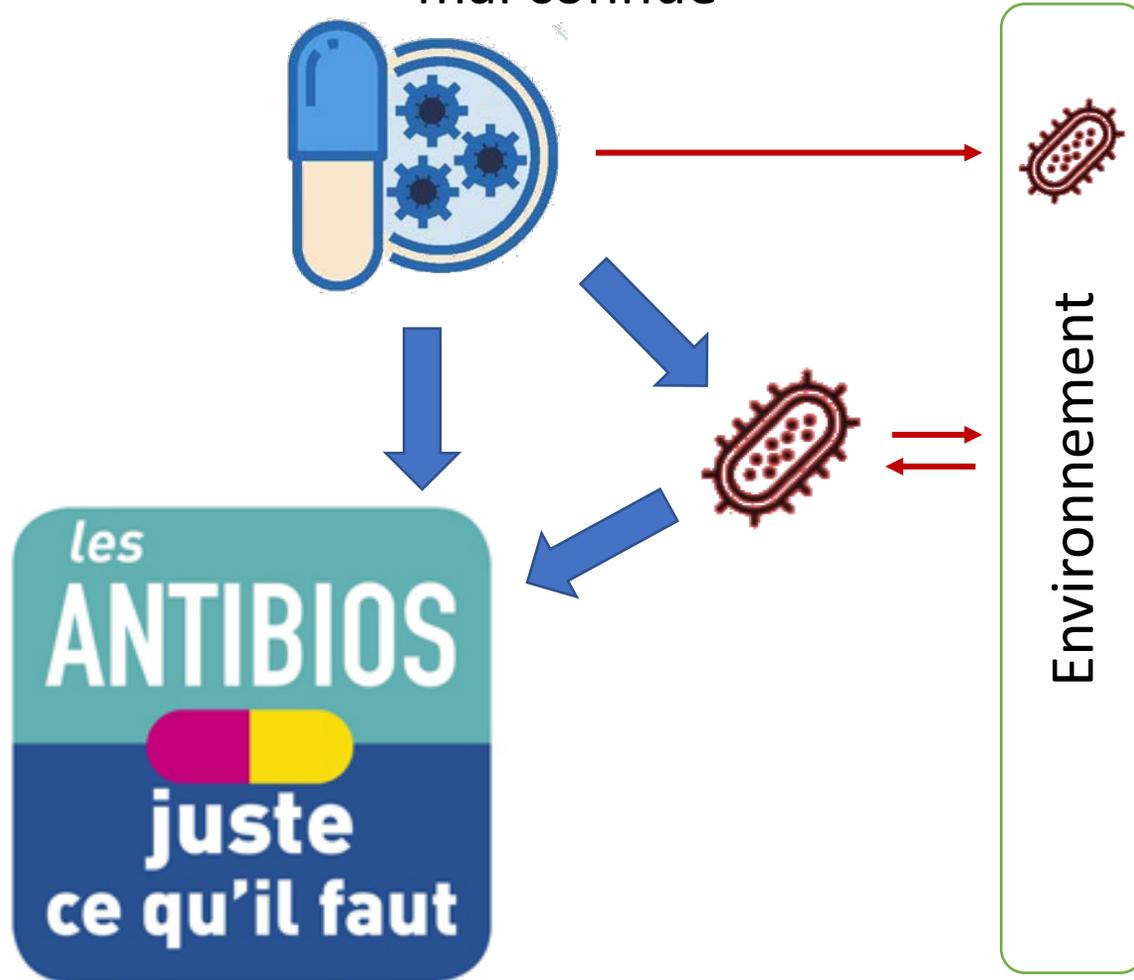
## MORTALITE MONDIALE



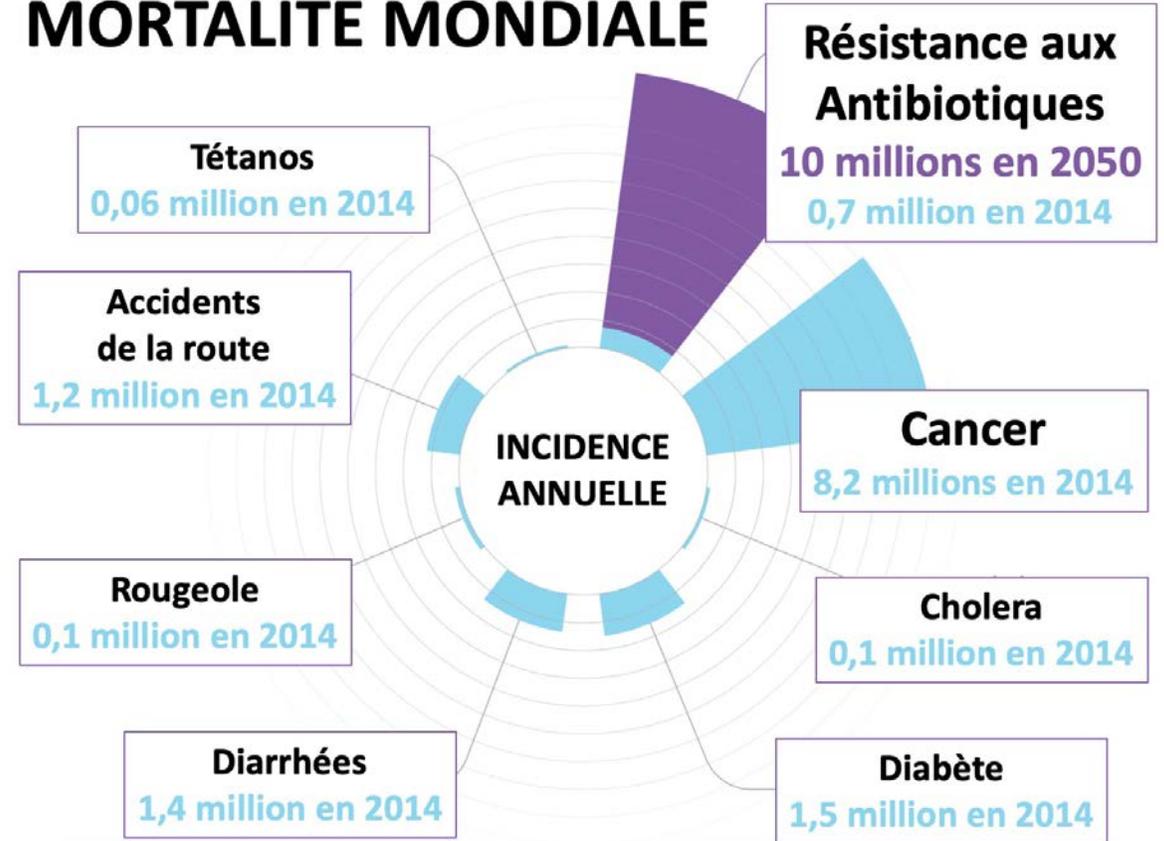
# Introduction

**Antibiothérapie = thérapeutique complexe**

> 20 classes, > 100 molécules  
mal connue



## MORTALITE MONDIALE

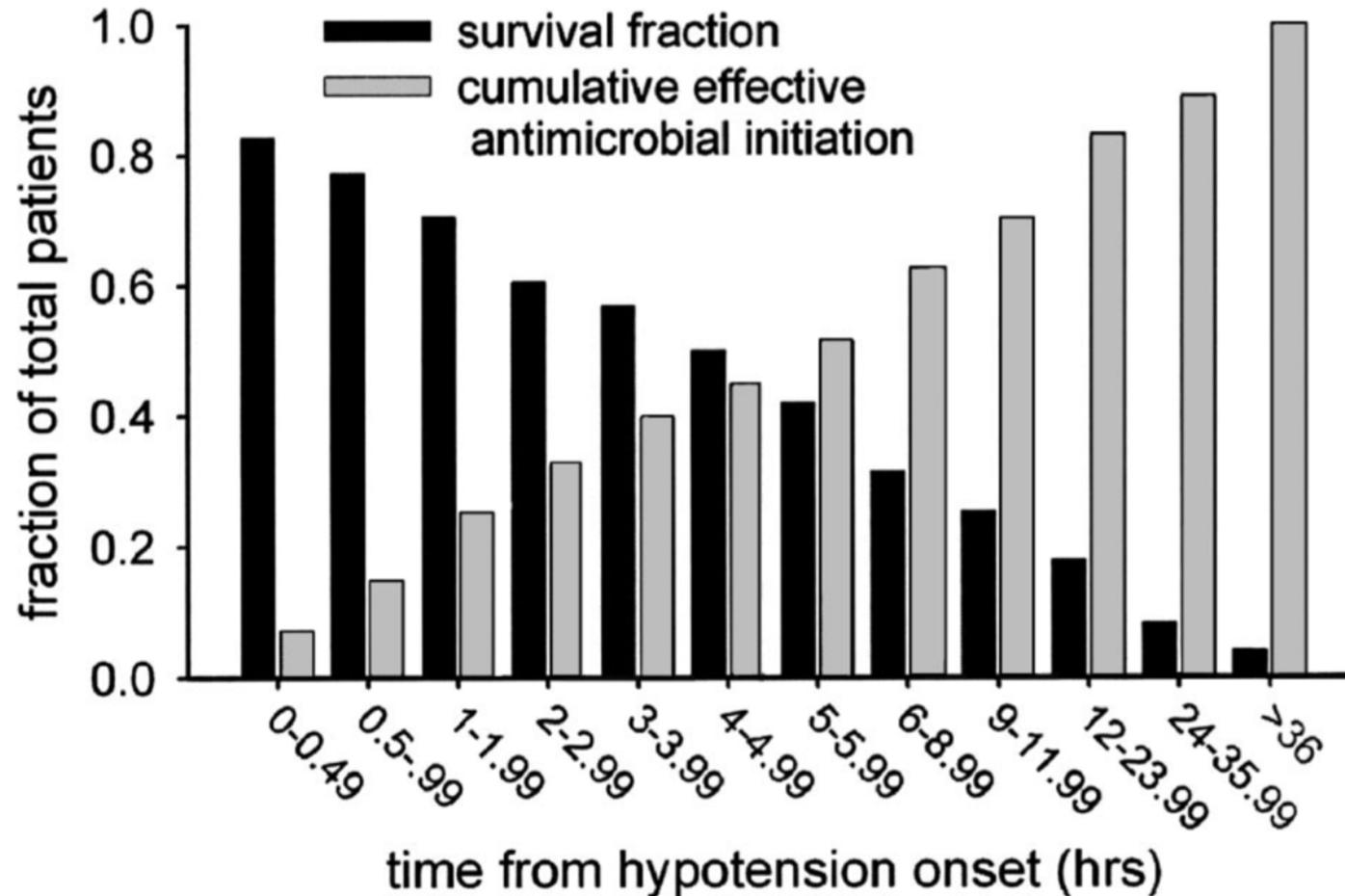


# Antibiothérapie probabiliste : timing

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

Etude rétrospective de cohorte entre 1989 et 2004  
n=2731

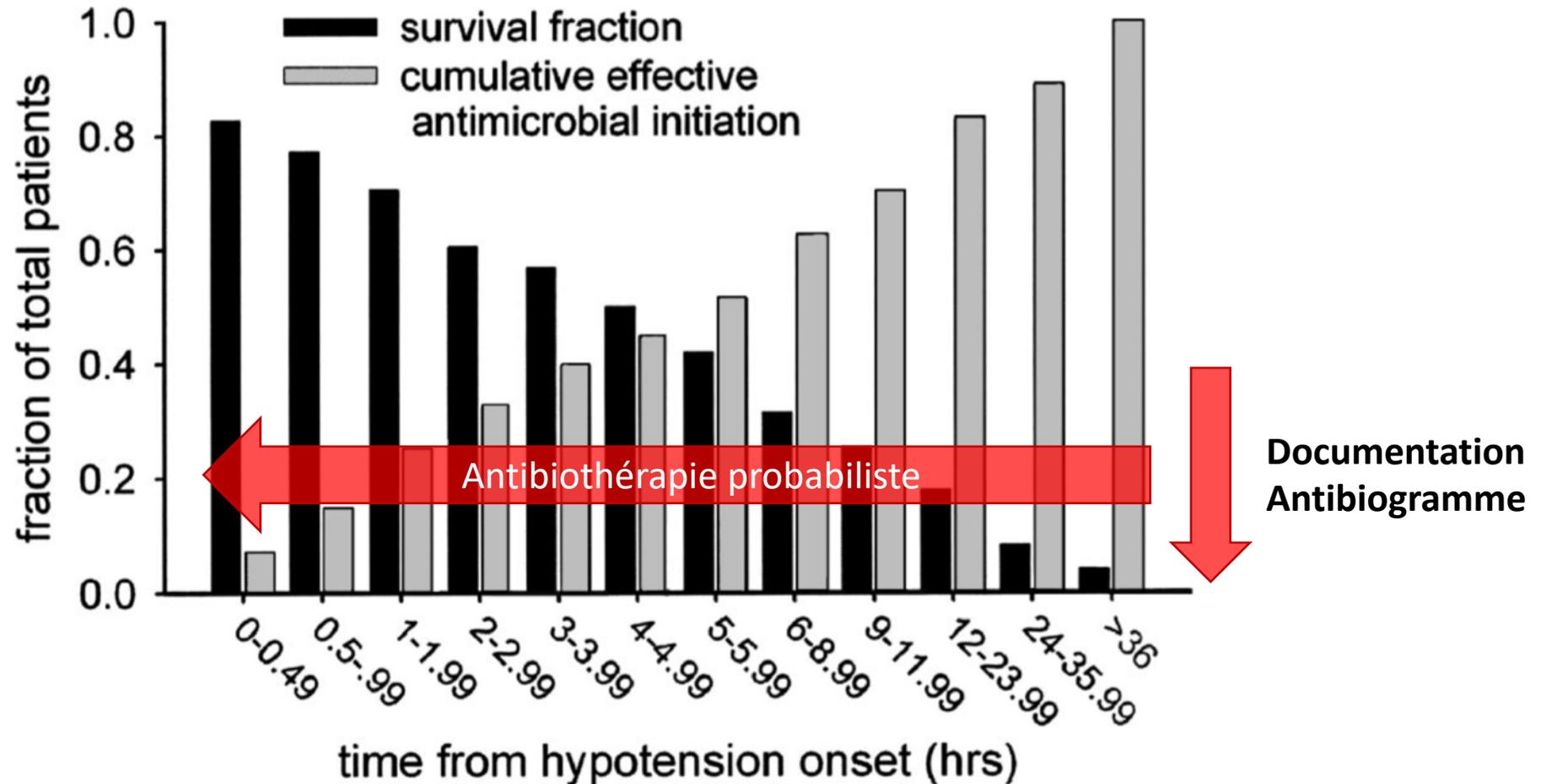


# Antibiothérapie probabiliste : timing

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

Etude rétrospective de cohorte entre 1989 et 2004  
n=2731



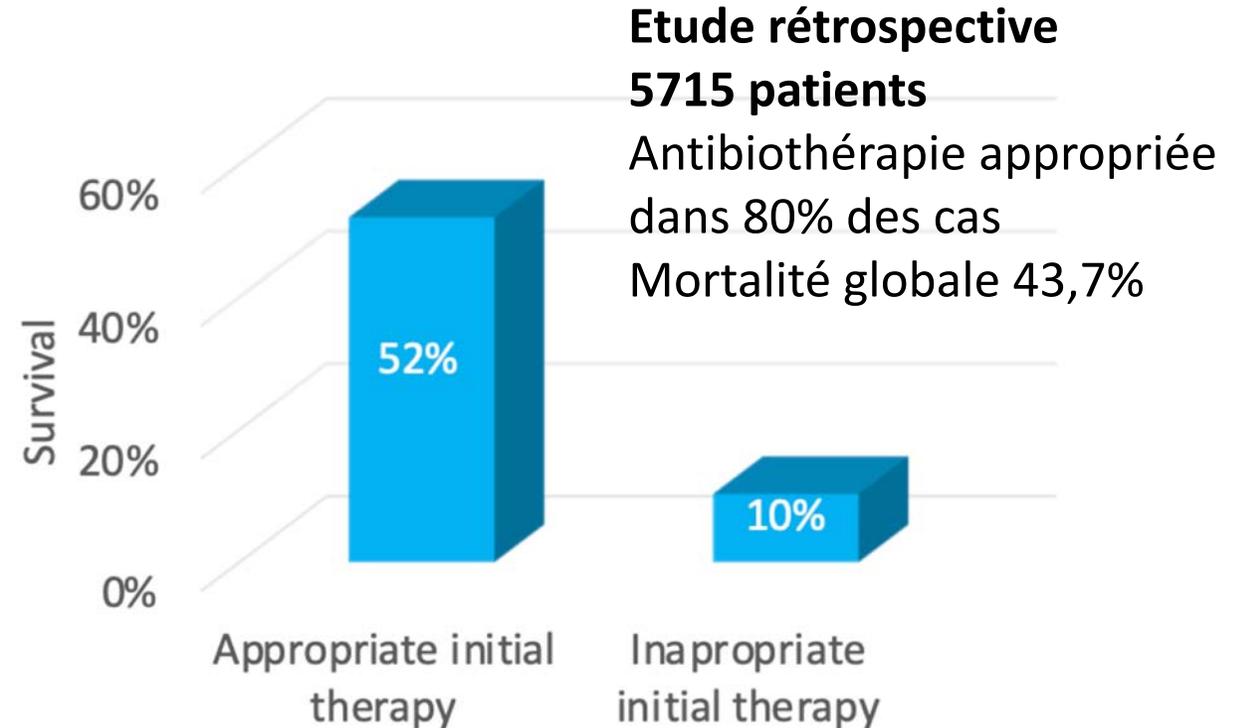
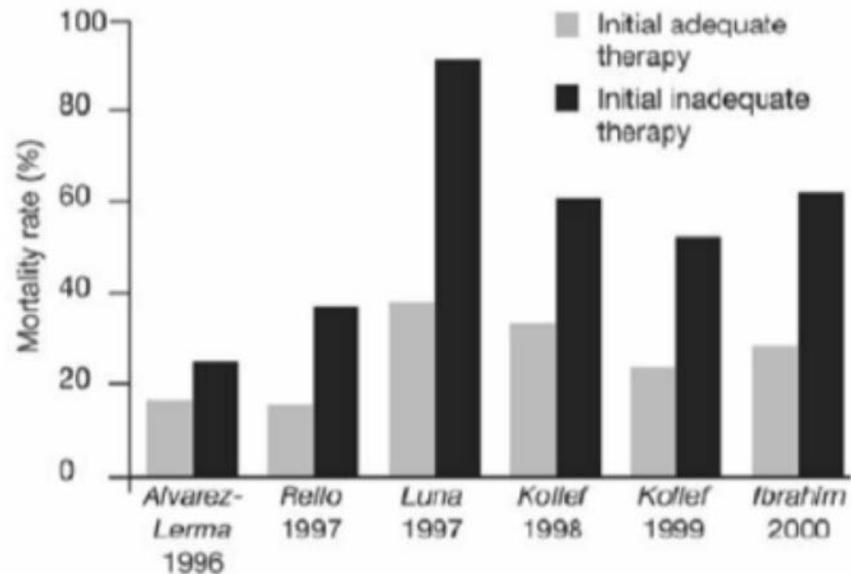
# Antibiothérapie probabiliste : importance du bon choix

**Antibiothérapie probabiliste inappropriée**

=

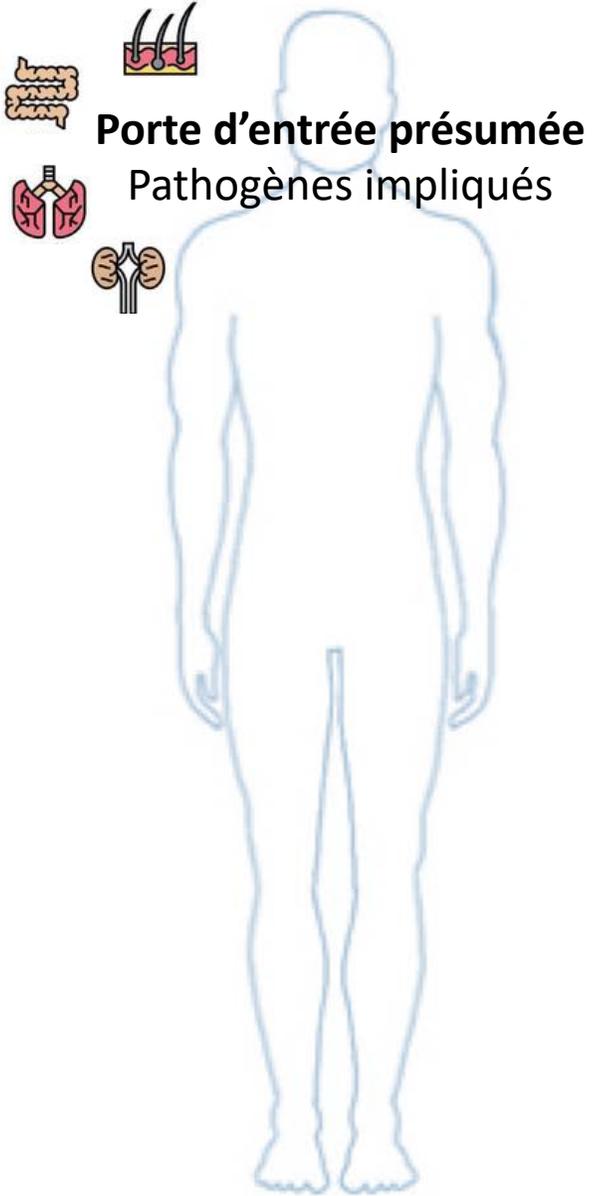
**Facteur de risque de mortalité**

Mortality rate associated with initial inadequate therapy for critically ill intensive care unit patients with serious infections

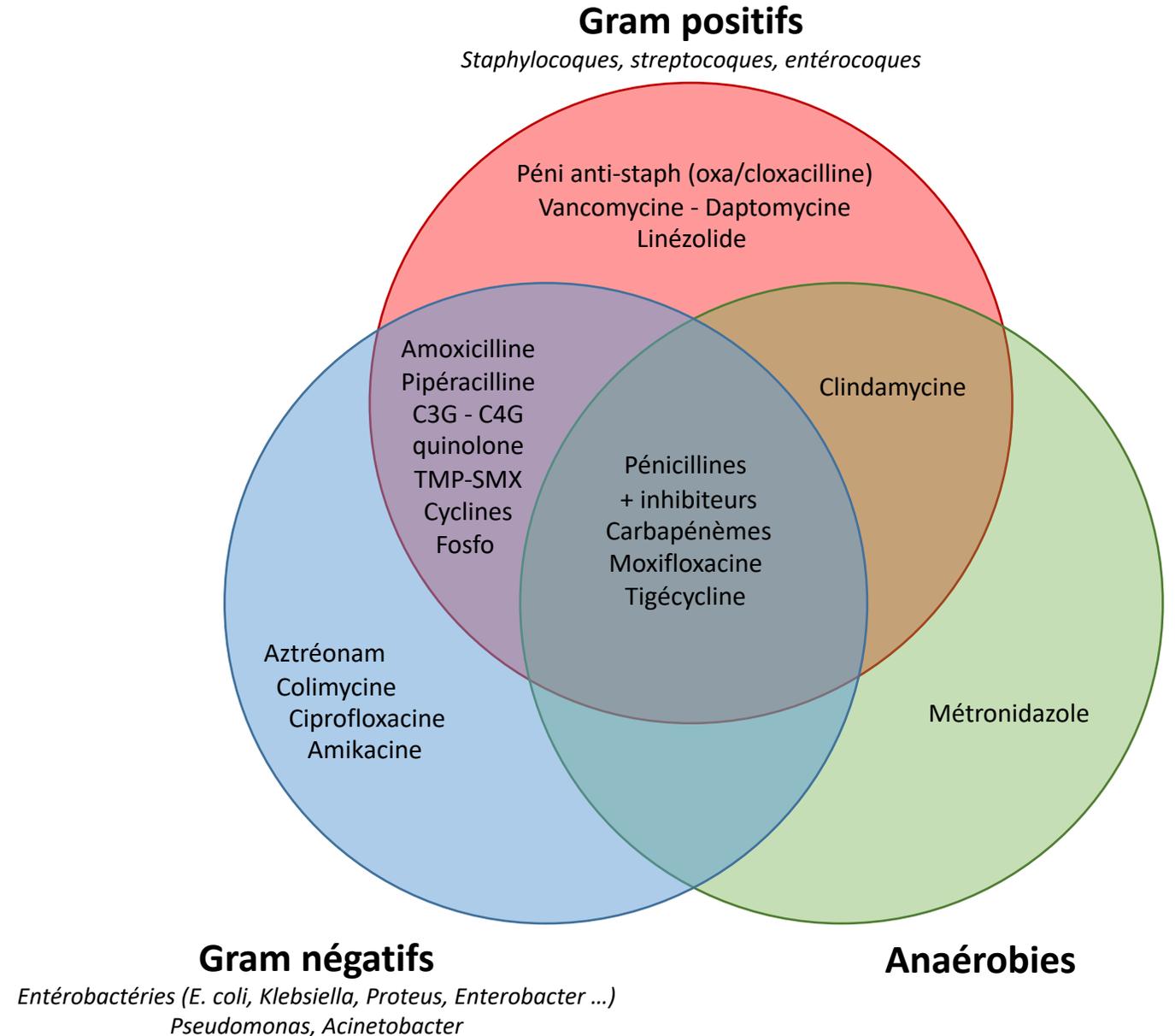
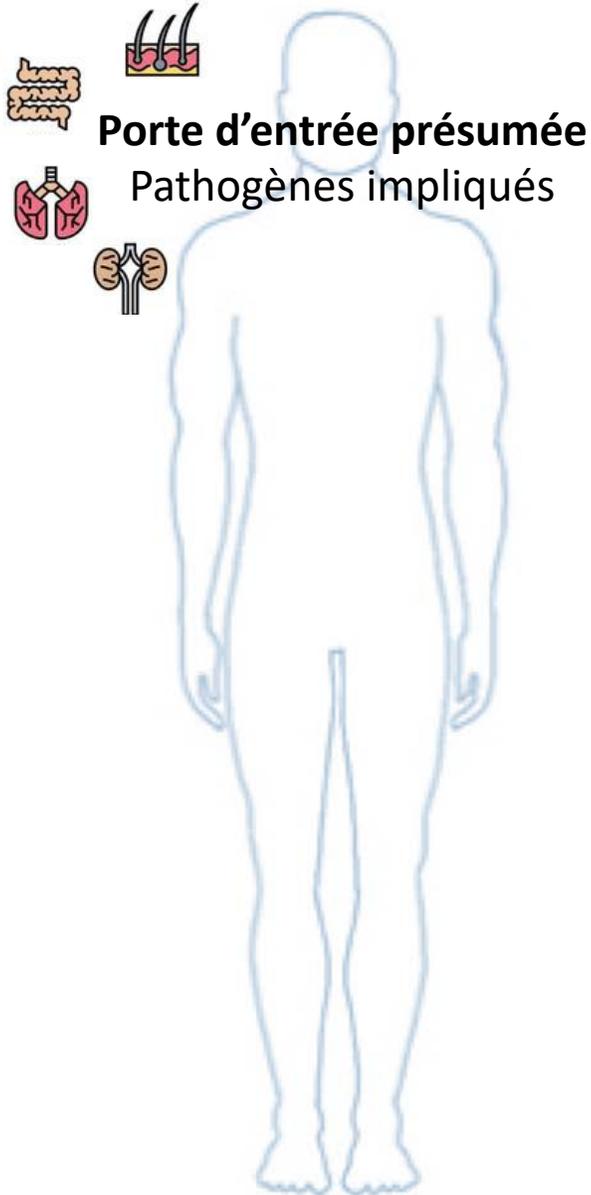


# Antibiothérapie probabiliste : critères de choix

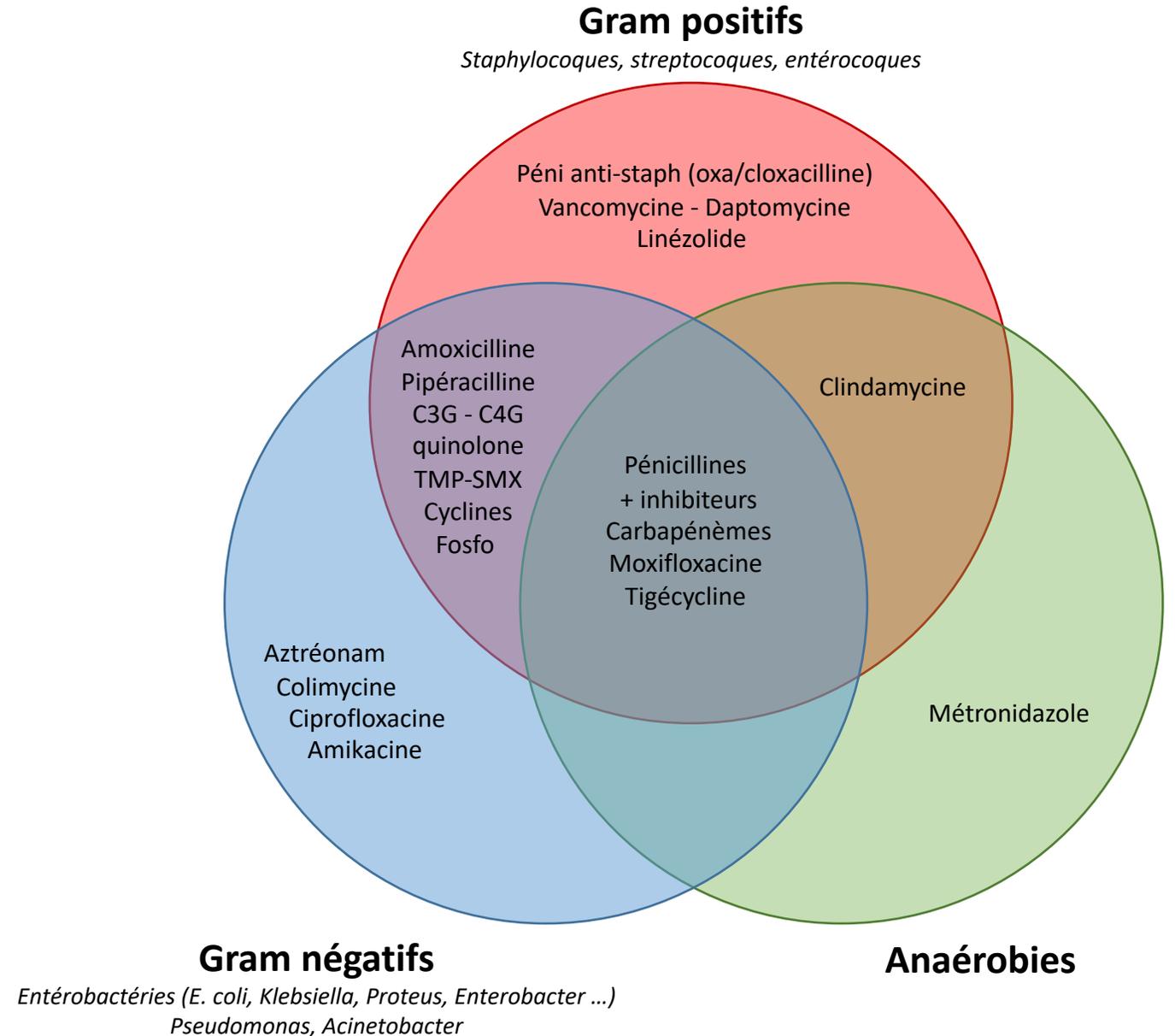
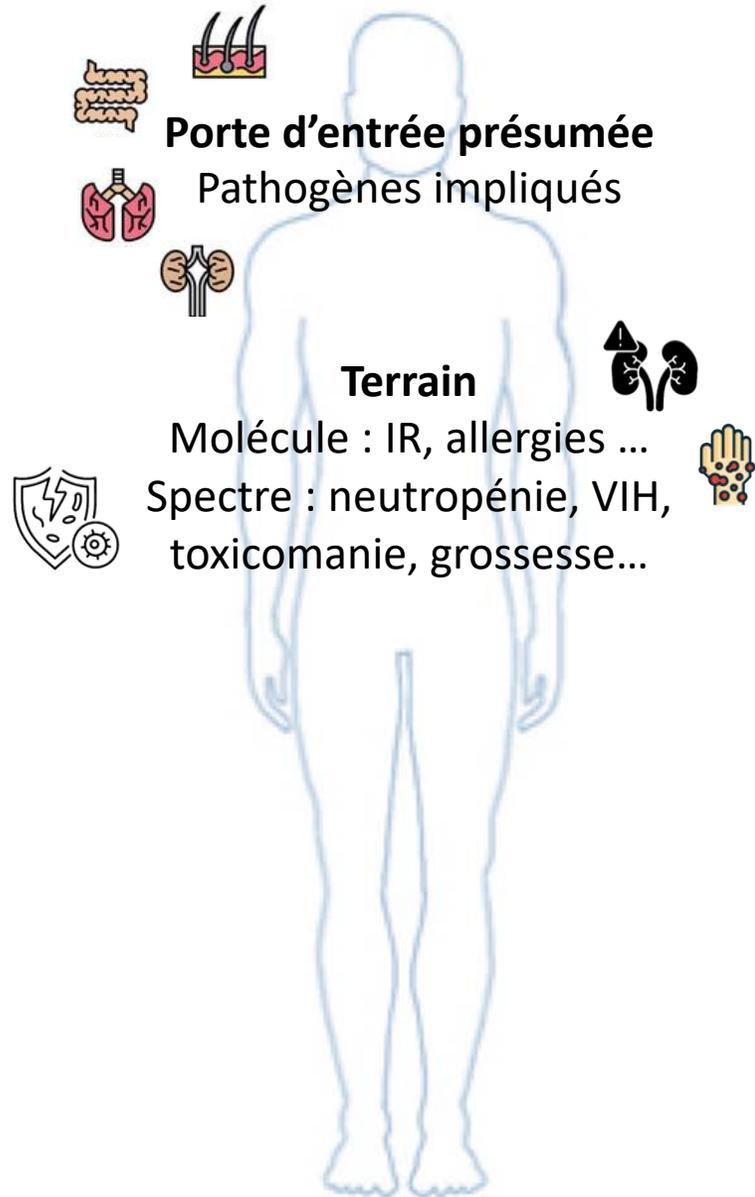
---



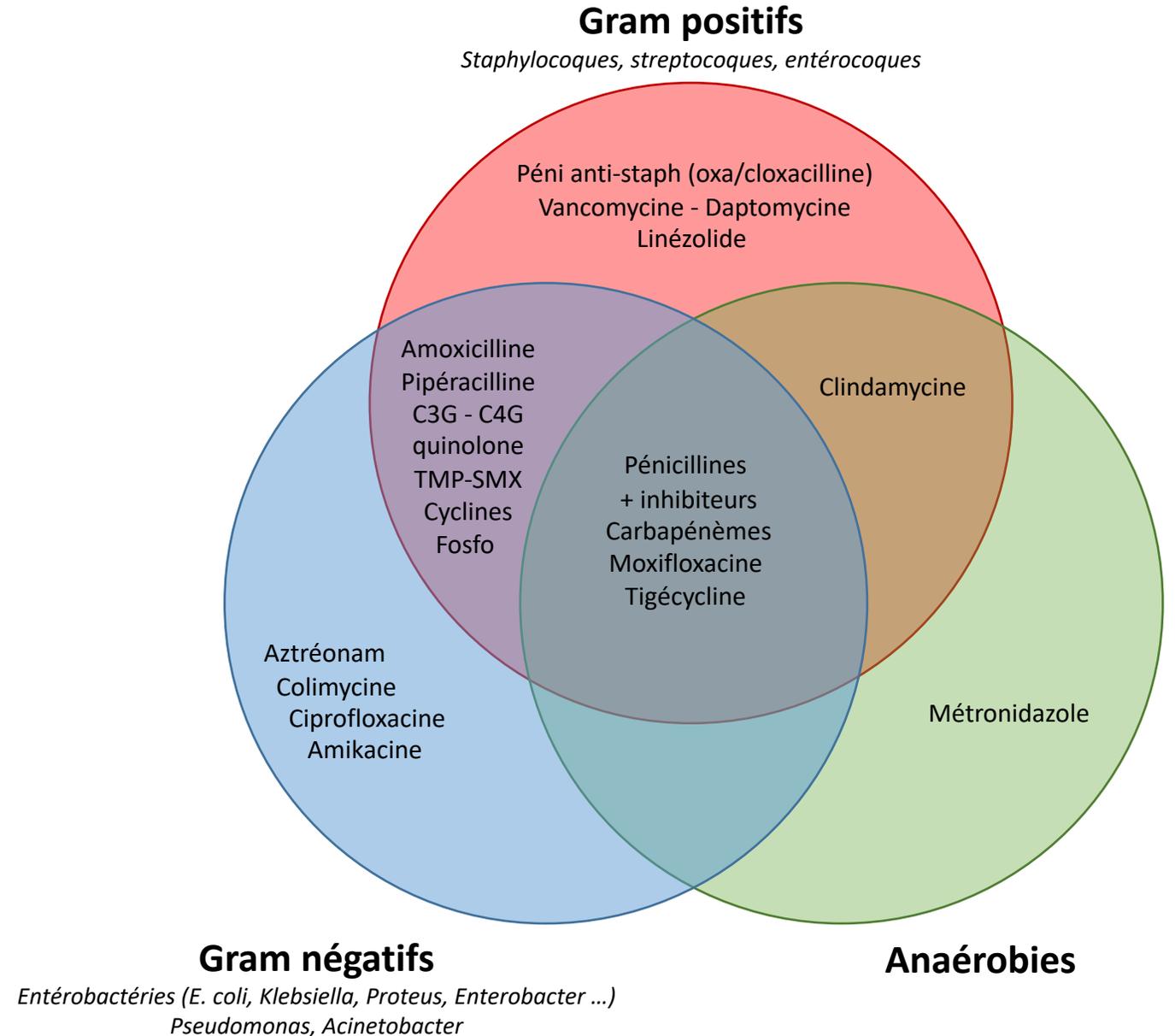
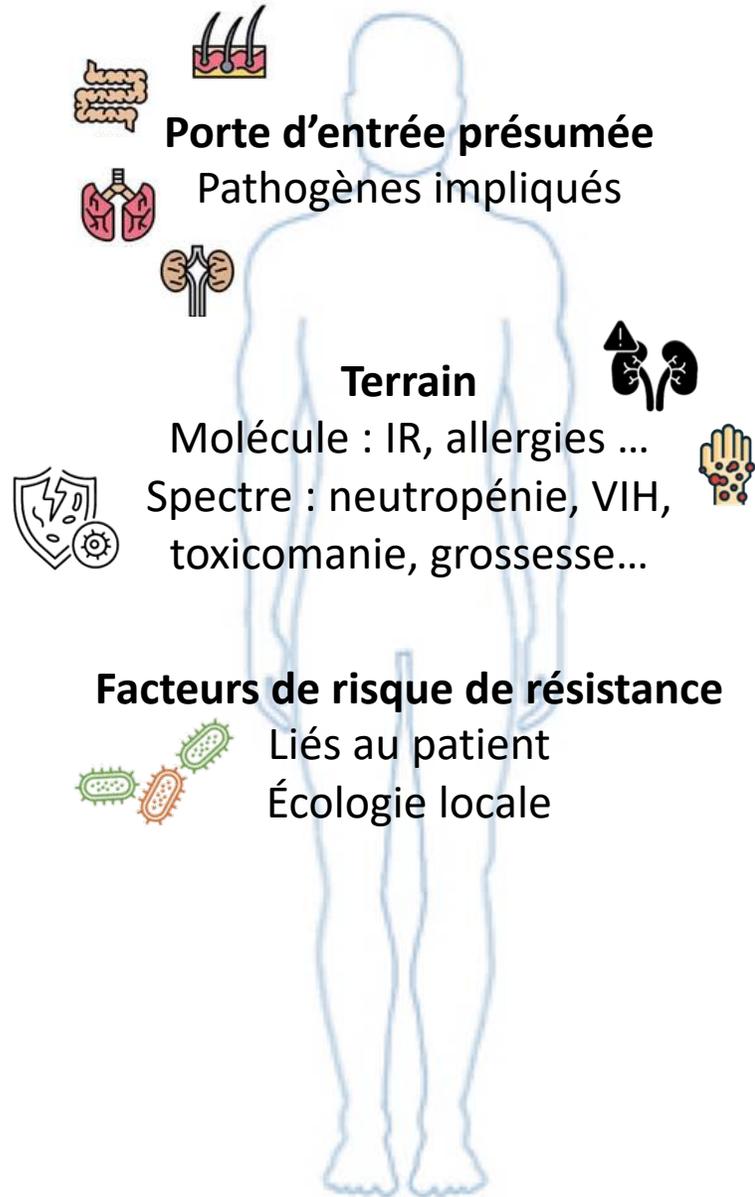
# Antibiothérapie probabiliste : critères de choix



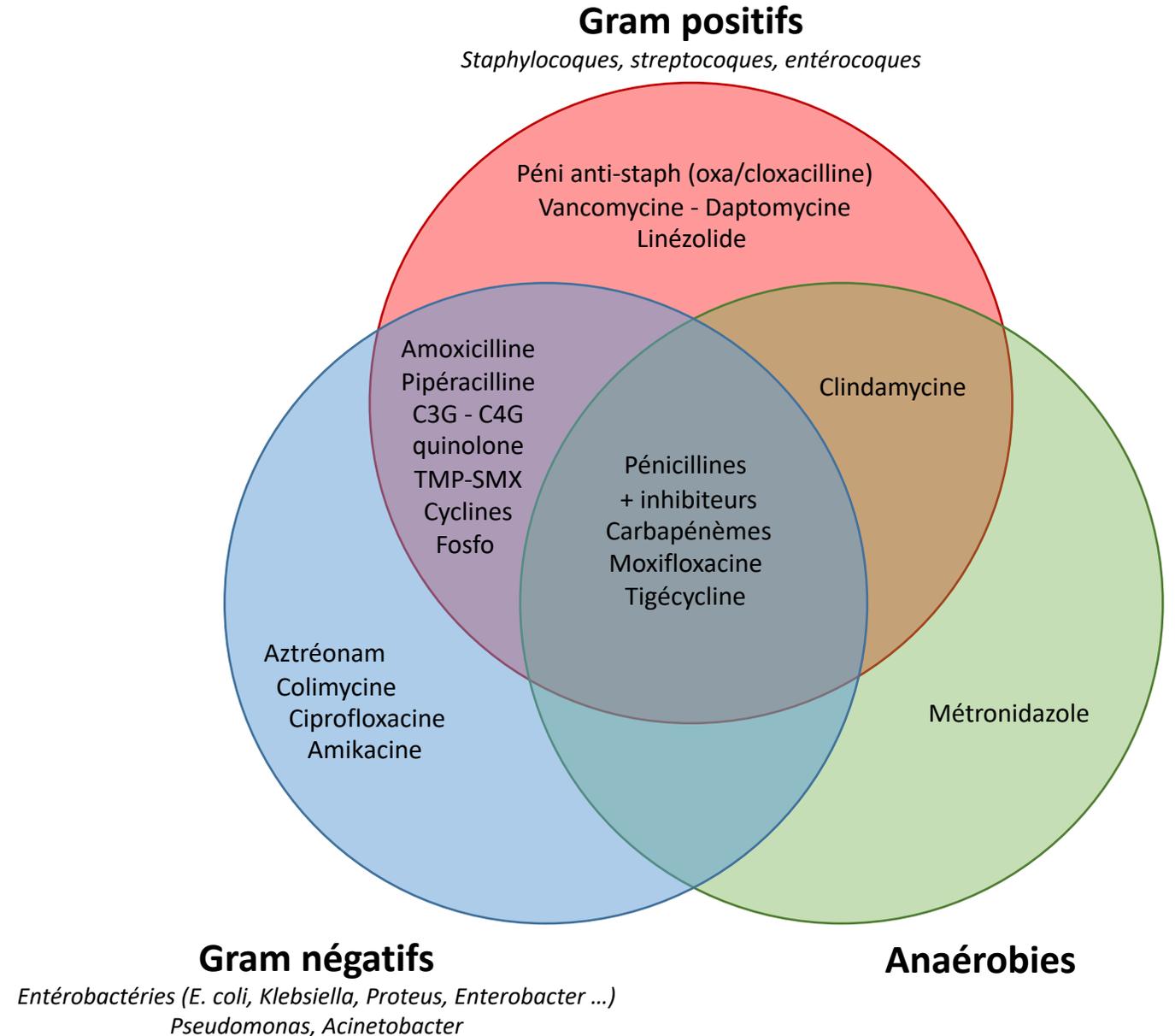
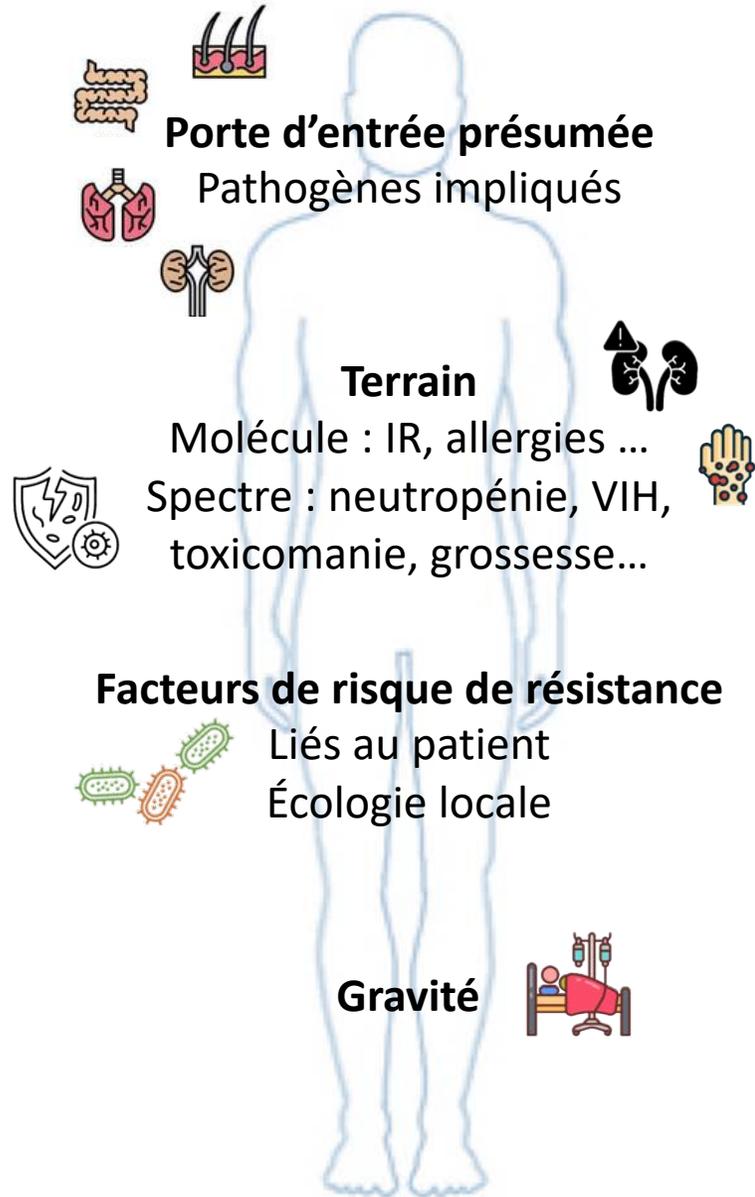
# Antibiothérapie probabiliste : critères de choix



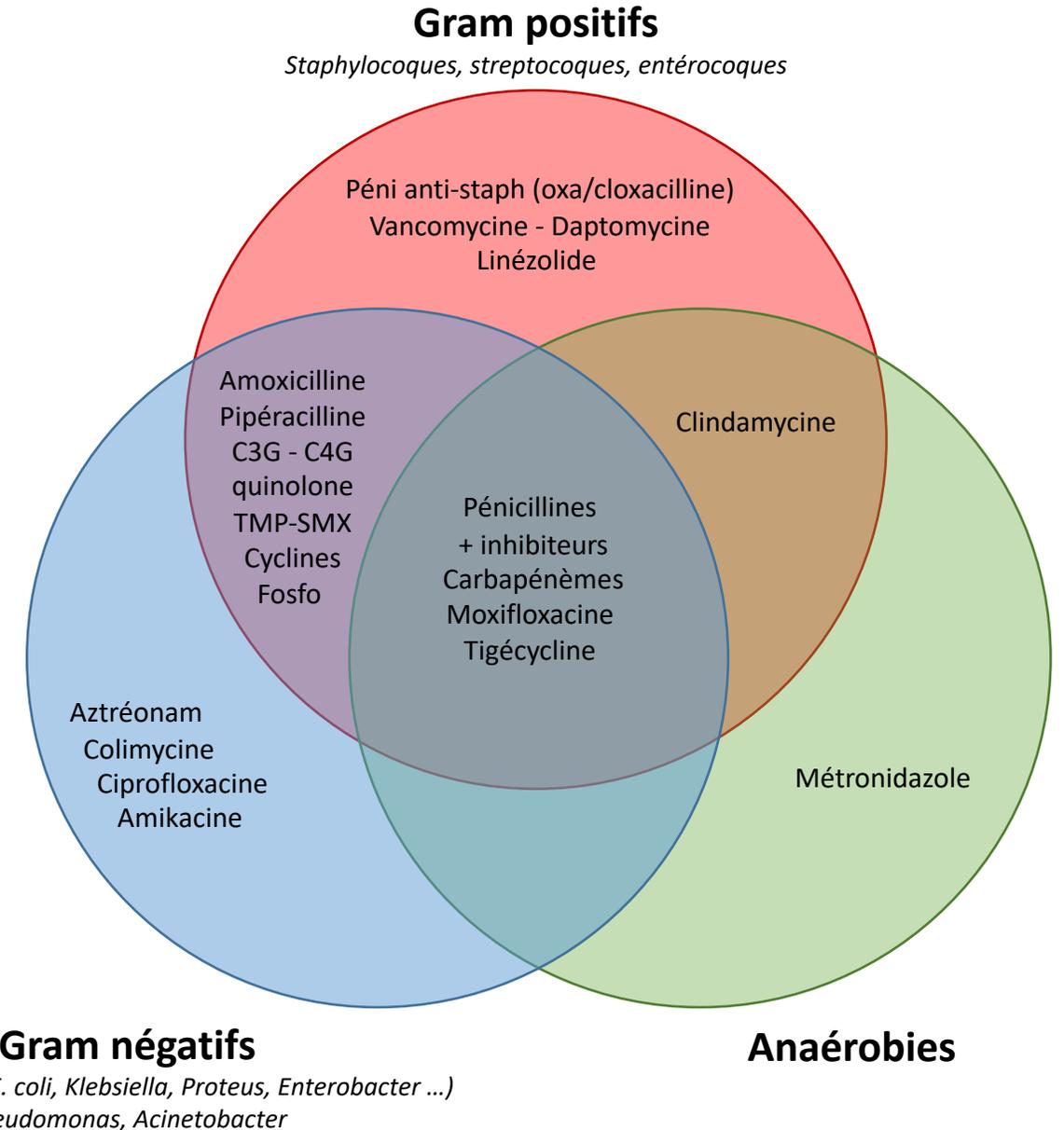
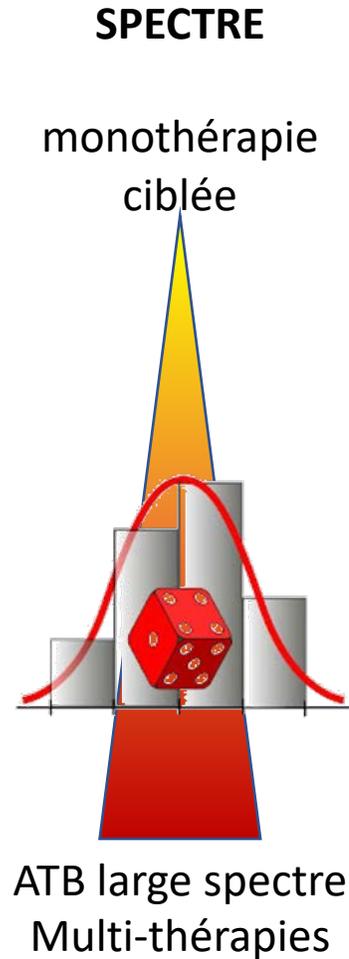
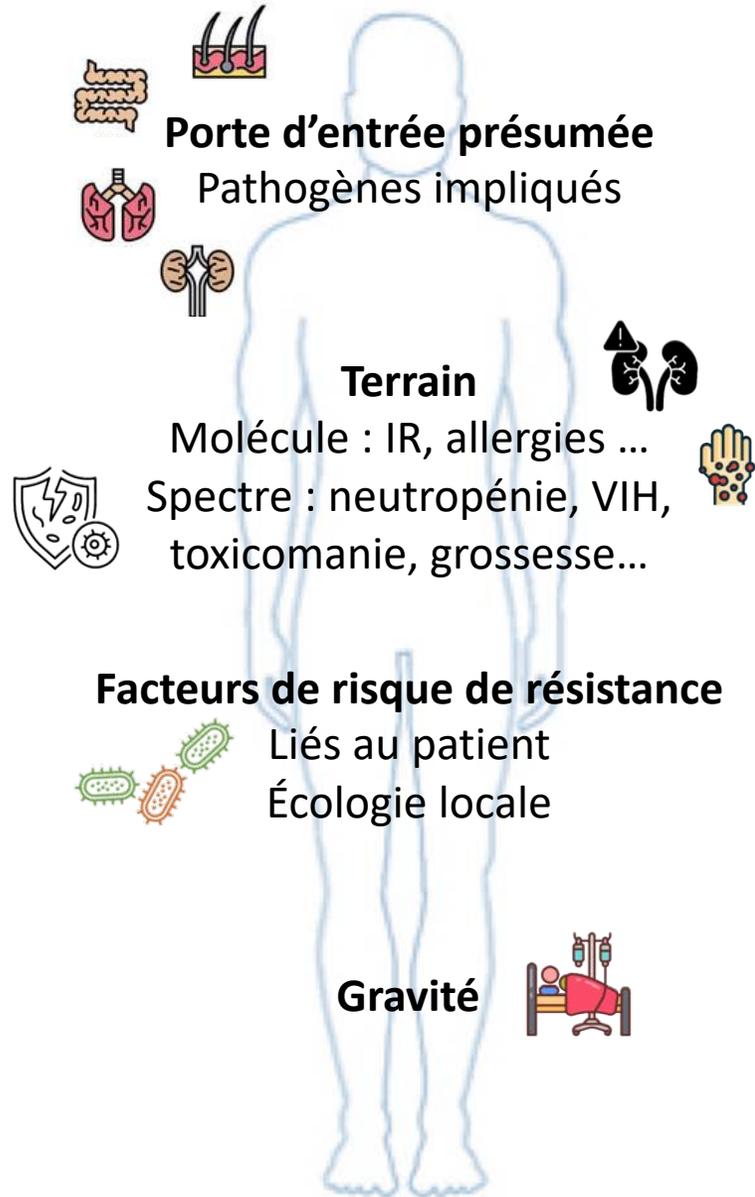
# Antibiothérapie probabiliste : critères de choix



# Antibiothérapie probabiliste : critères de choix



# Antibiothérapie probabiliste : critères de choix



# Antibiothérapie probabiliste : critères de choix

---



Exemple : **pyélonéphrite aiguë**



**Entérobactéries**

- *E. coli*
- *Klebsiella spp.*

> 90%



**Bétalactamine**

Amoxicilline

Pipéracilline

Amox + ac. clav

Pipé + tazobactam

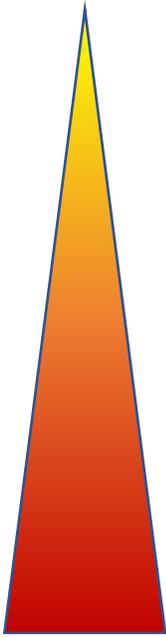
C1G

C2G

C3G

Aztréonam

Carbapénèmes



# Antibiothérapie probabiliste : critères de choix



Exemple : **pyélonéphrite aiguë**



## Entérobactéries

- *E. coli*
- *Klebsiella spp.*

> 90%



**Bétalactamine**

*résistances naturelles*

*E. coli*      *K. pneumoniae*

Pase

Amoxicilline

S

R

Pipéracilline

S

R

Amox + ac. clav

S

S

Pipé + tazobactam

S

S

C1G

S

S

C2G

S

S

C3G

S

S

Aztréonam

S

S

Carbapénèmes

S

S

# Antibiothérapie probabiliste : critères de choix



Exemple : **pyélonéphrite aiguë**



## Entérobactéries

- *E. coli*
- *Klebsiella spp.*

> 90% → **Bétalactamine**

	résistances naturelles		résistances acquises		
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	Pase > 50%	Pase HN > 40%	BLSE
Amoxicilline	S	R	R	R	R
Pipéracilline	S	R	R	R	R
Amox + ac. clav	S	S	S	R	R
Pipé + tazobactam	S	S	S	R	I/R
C1G	S	S	S	S	R
C2G	S	S	S	S	R
C3G	S	S	S	S	R
Aztréonam	S	S	S	S	I/R
Carbapénèmes	S	S	S	S	S

# Antibiothérapie probabiliste : critères de choix



Exemple : **pyélonéphrite aiguë**



## Entérobactéries

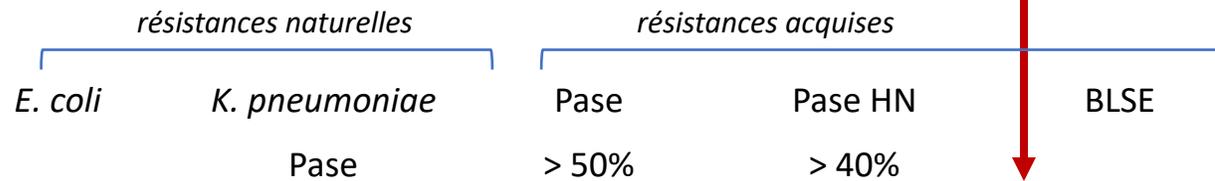
- *E. coli*
- *Klebsiella spp.*

> 90%

→ **Bétalactamine**

## Facteurs de risque de BLSE

- Colonisation connue à BLSE
- Hospitalisation dans les 3 mois
- ATB large spectre dans les 3 mois
- Vie en institution



	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	P.ase	P.ase HN	BLSE
		P.ase	> 50%	> 40%	
Amoxicilline	S	R	R	R	R
Pipéracilline	S	R	R	R	R
Amox + ac. clav	S	S	S	R	R
Pipé + tazobactam	S	S	S	R	I/R
C1G	S	S	S	S	R
C2G	S	S	S	S	R
C3G	S	S	S	S	R
Aztréonam	S	S	S	S	I/R
Carbapénèmes	S	S	S	S	S

# Antibiothérapie probabiliste : critères de choix



Exemple : **pyélonéphrite aiguë**



## Entérobactéries

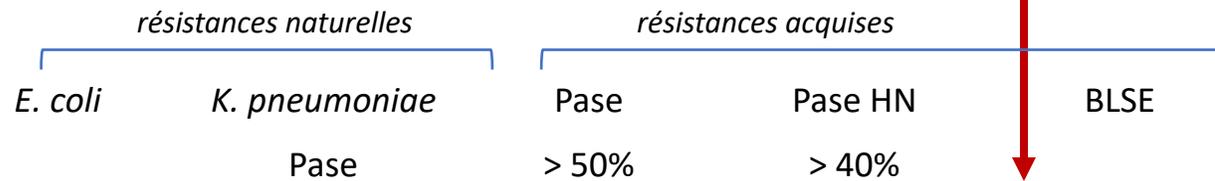
- *E. coli*
- *Klebsiella spp.*

> 90%

→ **Bétalactamine**

## Facteurs de risque de BLSE

- Colonisation connue à BLSE
- Hospitalisation dans les 3 mois
- ATB large spectre dans les 3 mois
- Vie en institution



	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	Pase	Pase HN	BLSE
		Pase	> 50%	> 40%	
Amoxicilline	S	R	R	R	R
Pipéracilline	S	R	R	R	R
Amox + ac. clav	S	S	S	R	R
Pipé + tazobactam	S	S	S	R	I/R
C1G	S	S	S	S	R
C2G	S	S	S	S	R
C3G	S	S	S	S	R
Aztréonam	S	S	S	S	I/R
Carbapénèmes	S	S	S	S	S

**PNA sans signe de gravité (H)**

→ C3G

**PNA + sepsis**

→ C3G + AMK

**PNA + choc + FR BLSE**

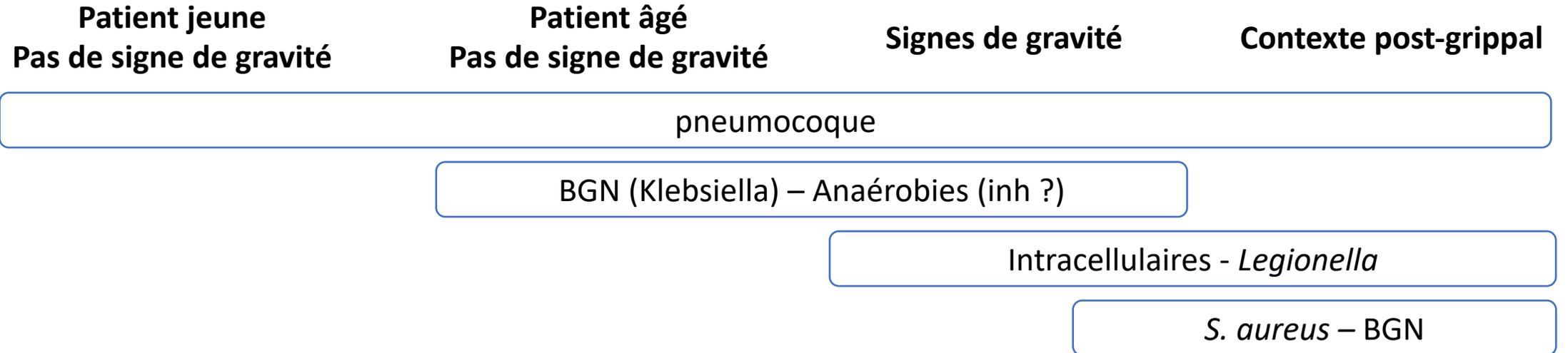
→ Carbapénème + AMK

# Antibiothérapie probabiliste : critères de choix

---



Exemple : pneumopathie communautaire



# Antibiothérapie probabiliste : critères de choix



Exemple : pneumopathie communautaire

**Patient jeune**  
**Pas de signe de gravité**

**Patient âgé**  
**Pas de signe de gravité**

**Signes de gravité**

**Contexte post-grippal**

pneumocoque

BGN (Klebsiella) – Anaérobies (inh ?)

Intracellulaires - *Legionella*

*S. aureus* – BGN

C3G

amoxicilline

amoxicilline

ac. clavulanique

C3G

macrolide

macrolide

anti-staph anti-toxinique  
(clindamycine, linézolide)

# Antibiothérapie probabiliste : critères de choix



Exemple : pneumopathie communautaire

**Patient jeune**  
Pas de signe de gravité

**Patient âgé**  
Pas de signe de gravité

**Signes de gravité**

**Contexte post-grippal**

pneumocoque

BGN (Klebsiella) – Anaérobies (inh ?)

Intracellulaires - *Legionella*

*S. aureus* – BGN

amoxicilline

amoxicilline

ac. clavulanique

C3G

macrolide

C3G

macrolide

anti-staph anti-toxinique  
(clindamycine, linézolide)



VIH → pneumocystose

Neutropénique, IRCO → *Pseudomonas* (aspergillose ?)

# Antibiothérapie ciblée : critères de choix

---

Pathogène identifié – ATB de référence

ATB de référence = le + efficace à moins large spectre

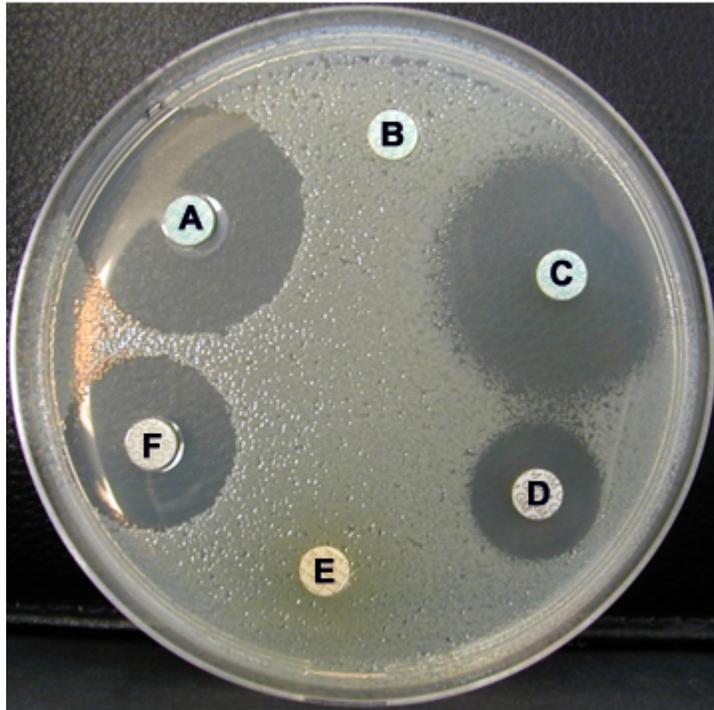
# Antibiothérapie ciblée : critères de choix

Pathogène identifié – ATB de référence

ATB de référence = le + efficace à moins large spectre

Sensibilité réelle : ATBg et CMI

S – I – R



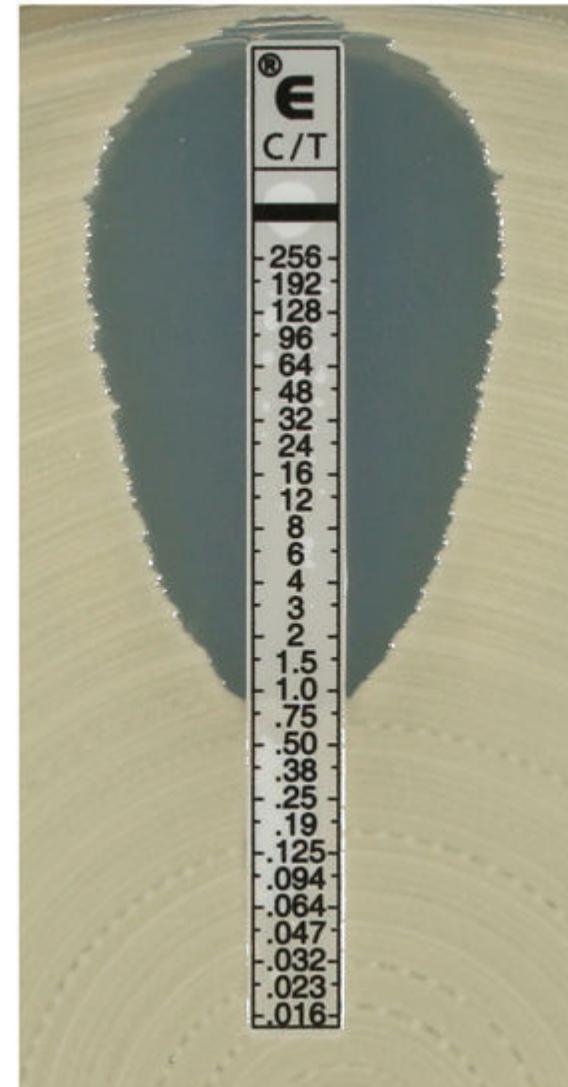
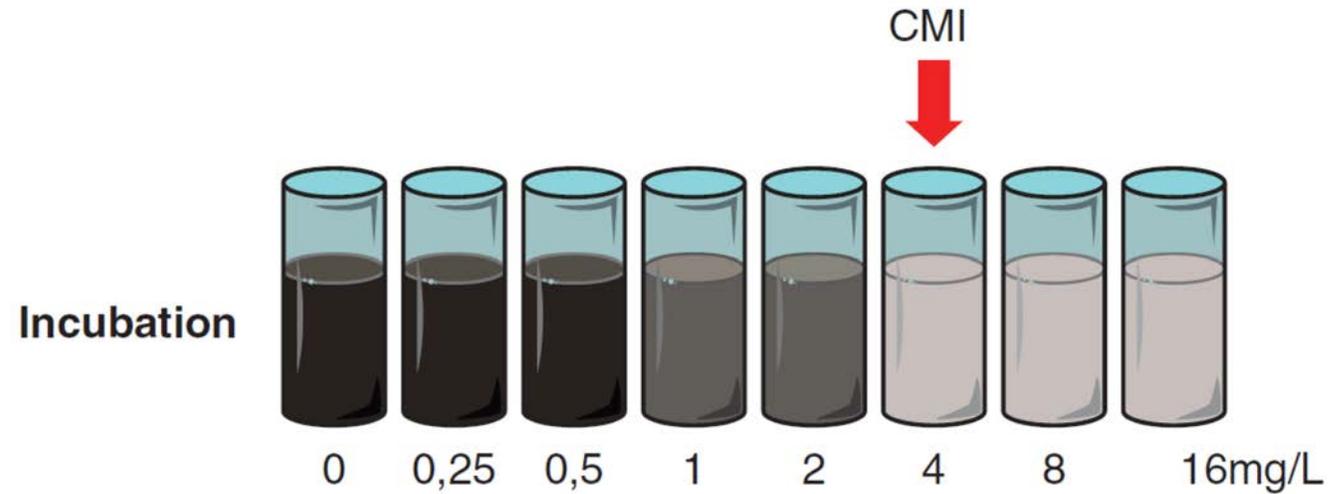
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
	CMI (mg/l)	E-test (mg/l)
Amoxicilline	R	
Amoxicilline + Ac.Clavulanique	S	
Ticarcilline	R	
Pipéracilline + Tazobactam	S	
Céfotaxime	S	
Ceftazidime	S	
Céfépime	S	
Ertapénème	S	
Imipénème	S	
Tobramycine	S	
Gentamicine	S	
Amikacine	S	
Ciprofloxacine	S	
Lévofloxacine	S	
Cotrimoxazole	S	

# Antibiothérapie ciblée : critères de choix

Pathogène identifié – ATB de référence

ATB de référence = le + efficace à moins large spectre

Sensibilité réelle : ATBg et CMI



# Antibiothérapie ciblée : critères de choix

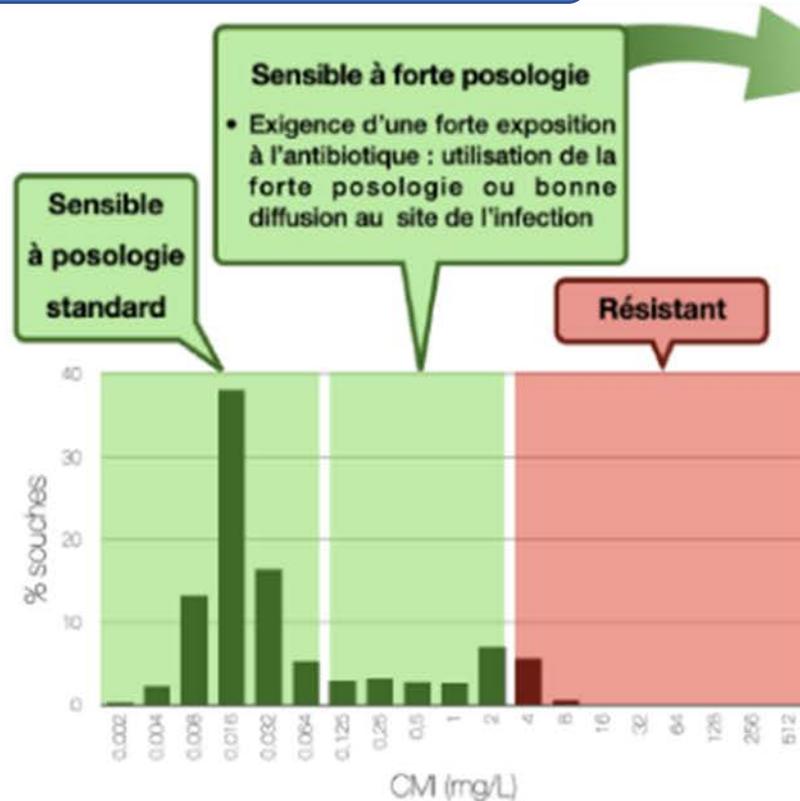
Pathogène identifié – ATB de référence

ATB de référence = le + efficace à moins large spectre

Sensibilité réelle : ATBg et CMI

## Bornes S-I-R / concentrations critiques

- Distribution usuelles des souches
- Prise en compte des paramètres PK



## Efficacité de l'antibiotique si :

- Utilisation de fortes posologies (majoration des doses unitaires, augmentation du nombre de prises, modification de la voie d'administration i.v. vs orale ...)
- Utilisation de la posologie standard, mais diffusion naturellement importante de la molécule utilisée sur le site infectieux (ex :  $\beta$ -lactamines dans les urines)

# Antibiothérapie ciblée : critères de choix

---

Pathogène identifié – ATB de référence

ATB de référence = le + efficace à moins large spectre

Sensibilité réelle : ATBg et CMI

Paramètres patient



# Antibiothérapie ciblée : critères de choix

Pathogène identifié – ATB de référence

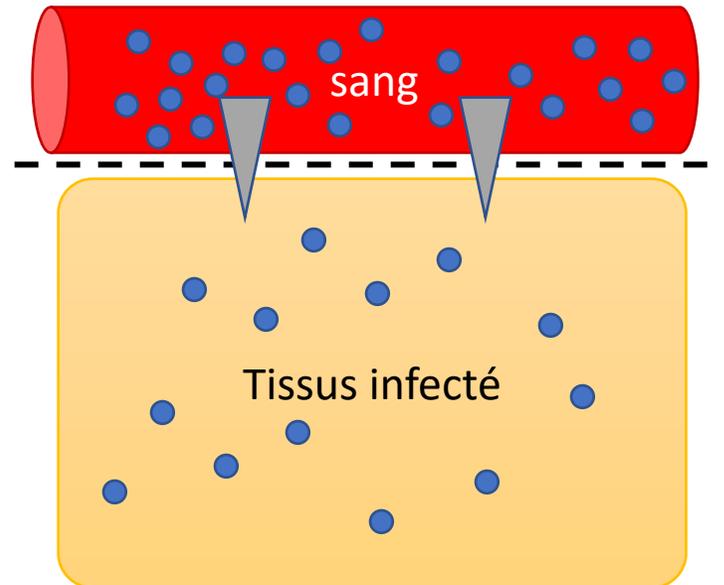
ATB de référence = le + efficace à moins large spectre

Sensibilité réelle : ATBg et CMI

Paramètres patient



Diffusion au site infecté

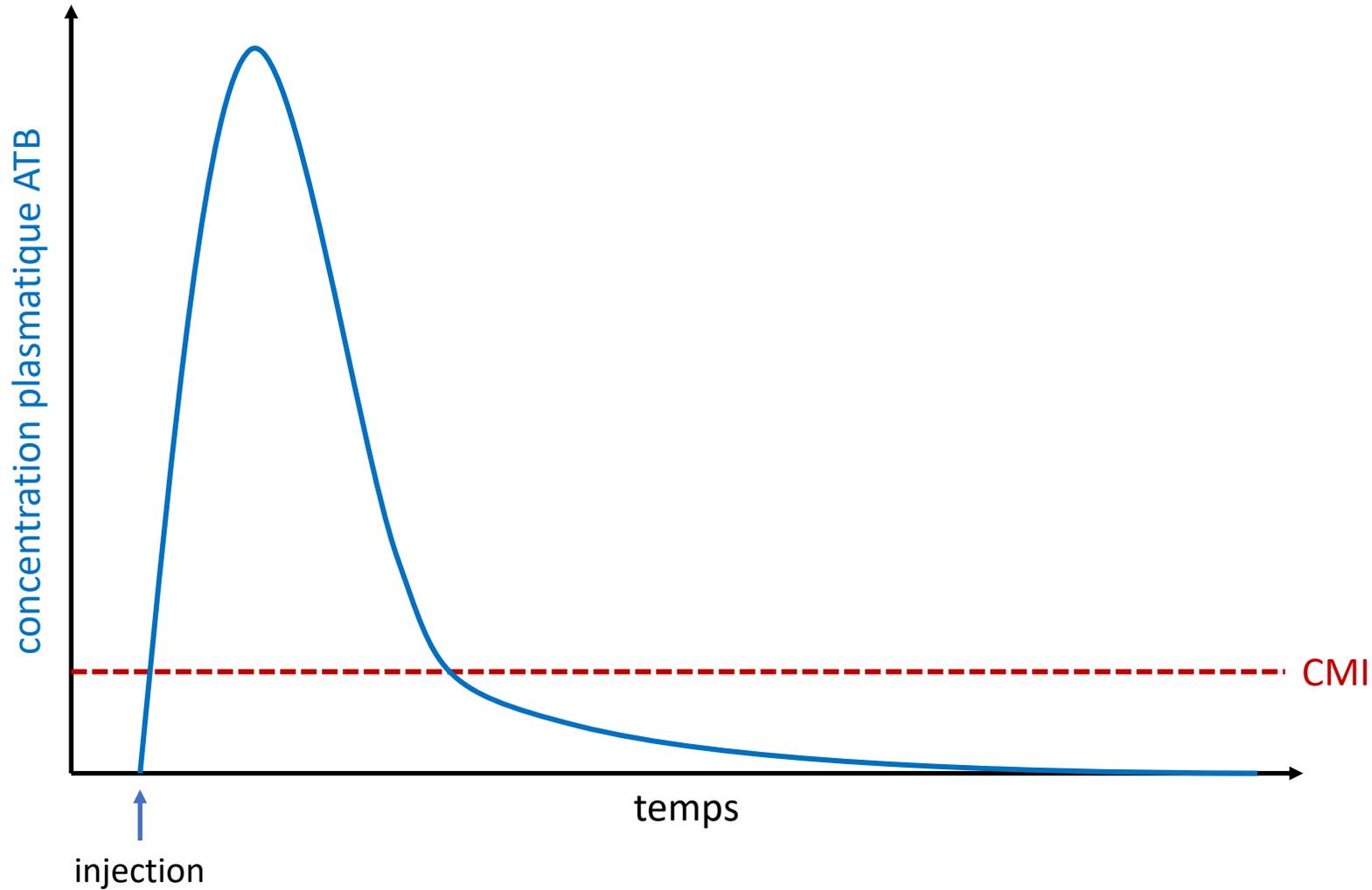


Concentration  
Liaison protéique  
Taille

Barrière sang/tissus  
Composition tissu (ex : lipophilie)  
Efflux

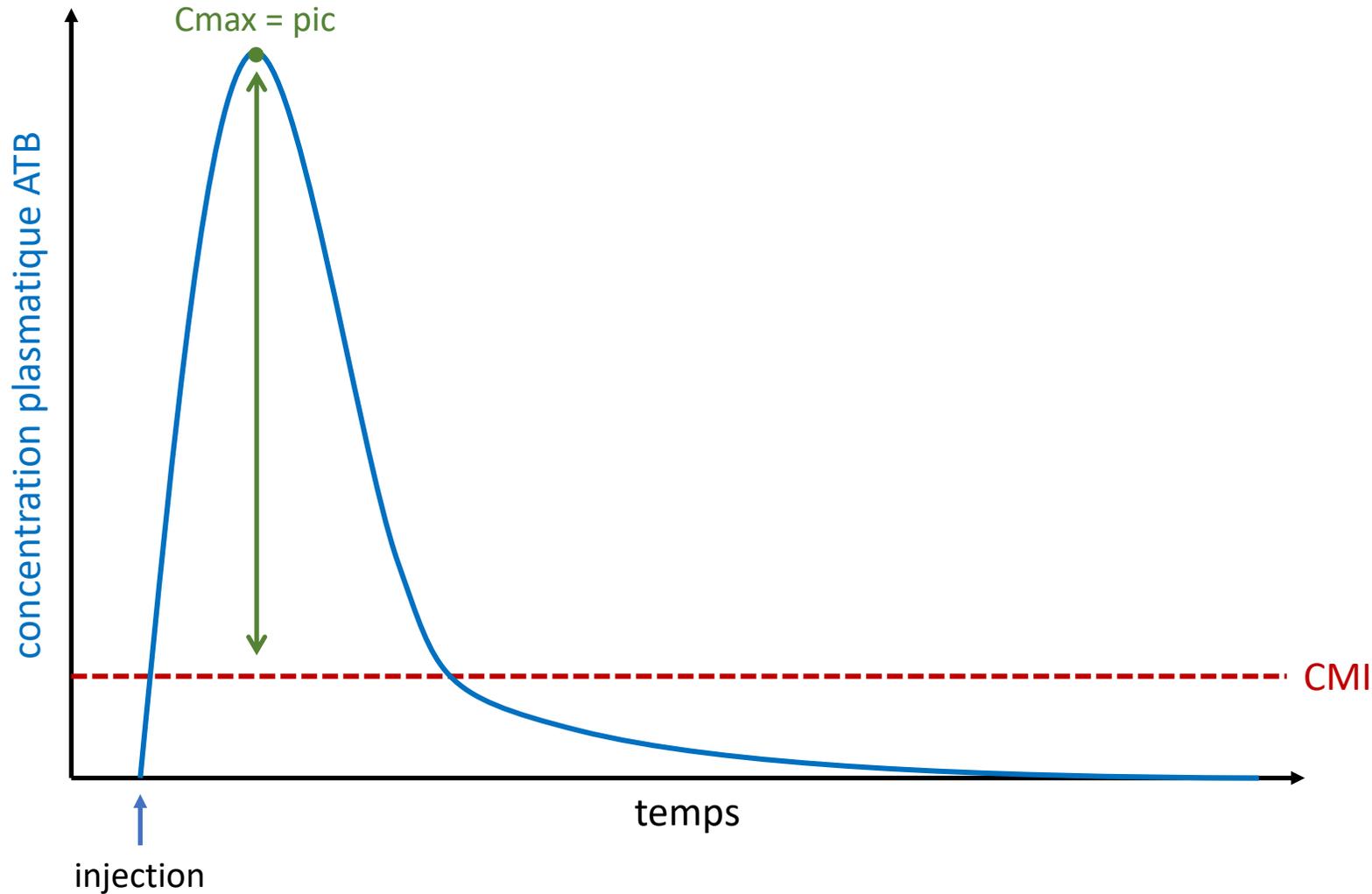
# Optimisation posologique : principes pharmacocinétiques

---



**Paramètres d'efficacité  
pharmacocinétiques**

# Optimisation posologique : principes pharmacocinétiques



## Paramètres d'efficacité pharmacocinétiques

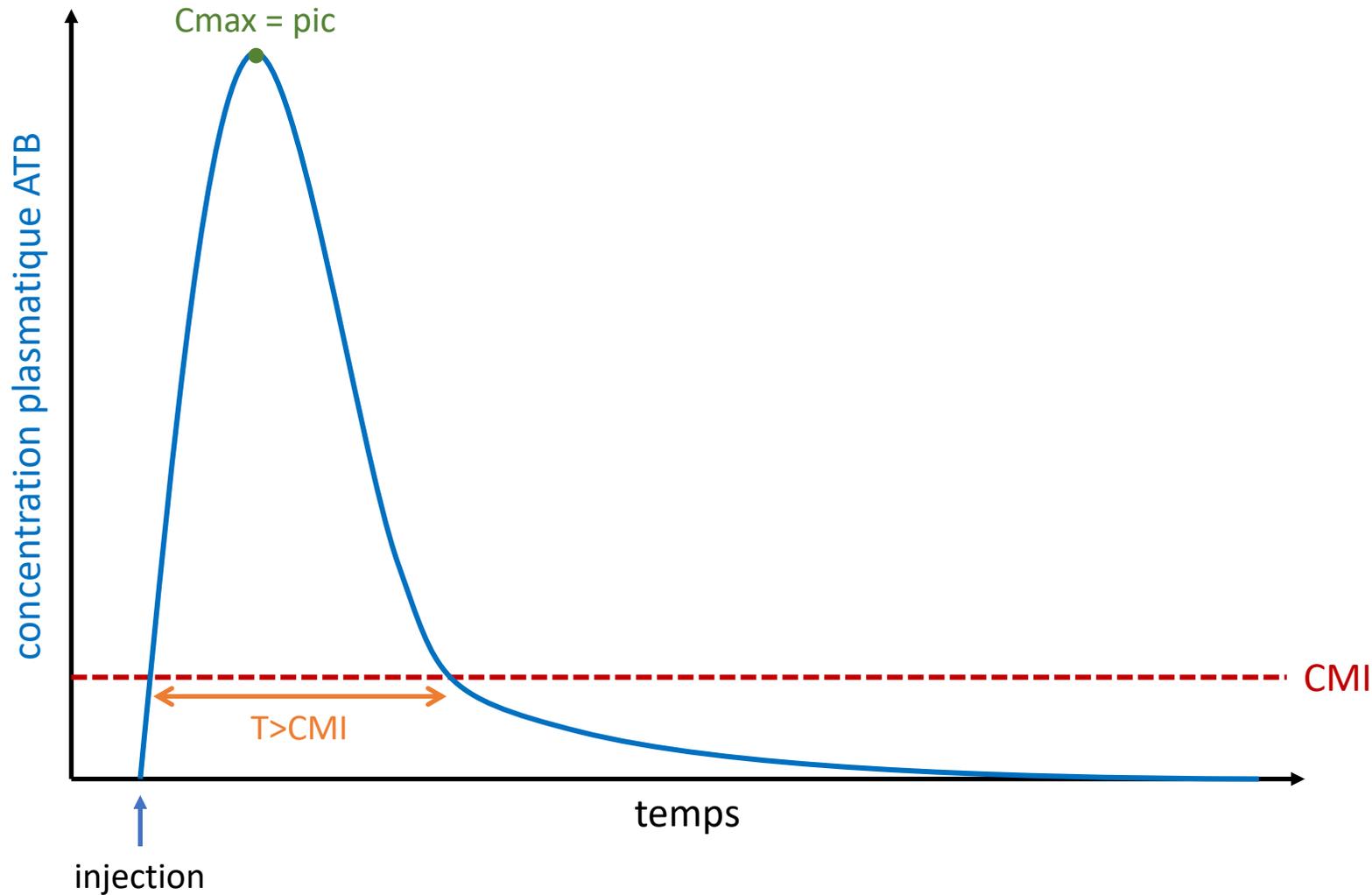
### C<sub>max</sub> / CMI

Aminosides (amikacine, gentamicine)

Fluoroquinolones

Daptomycine

# Optimisation posologique : principes pharmacocinétiques



## Paramètres d'efficacité pharmacocinétiques

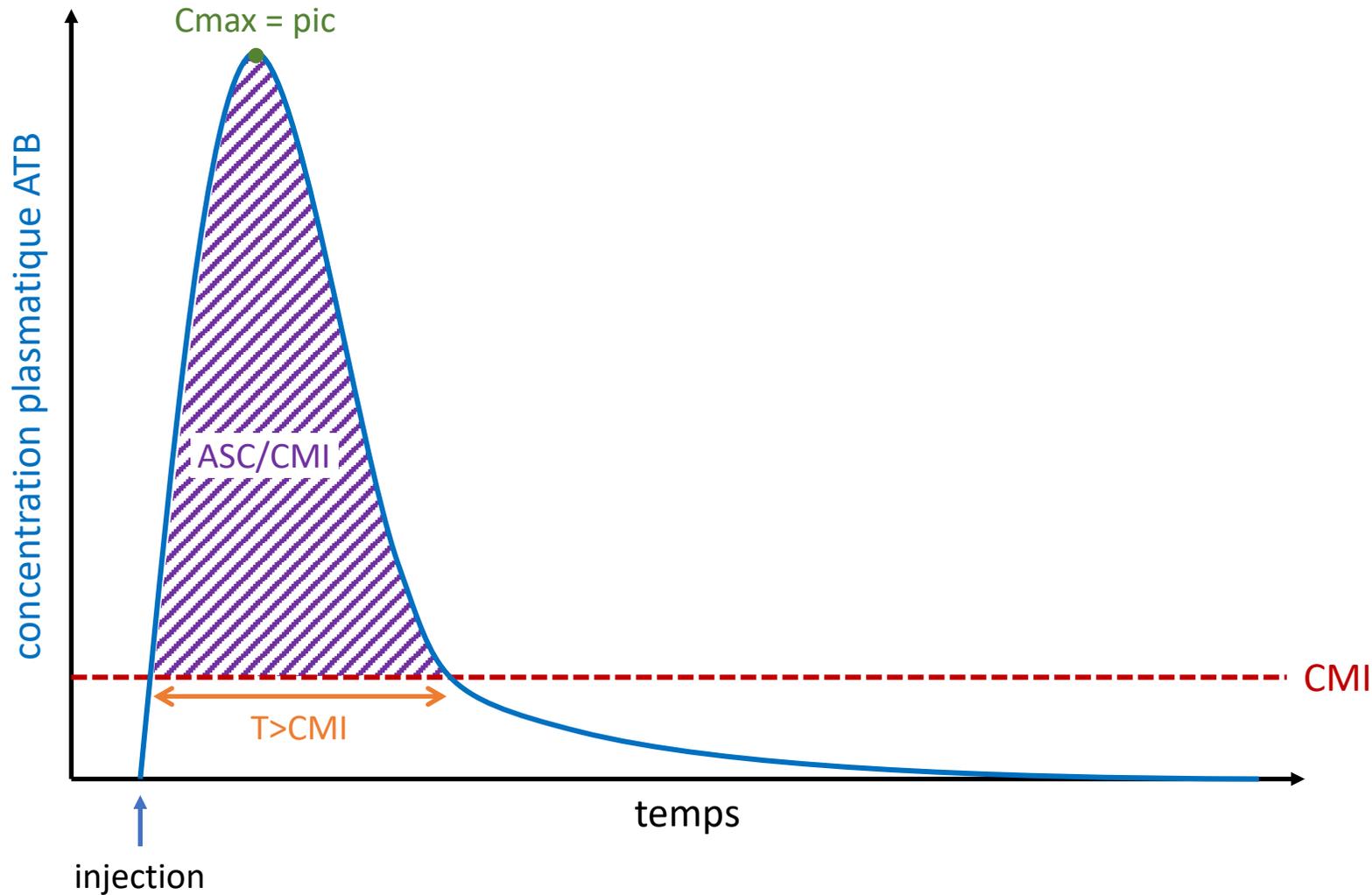
### $C_{max} / CMI$

Aminosides (amikacine, gentamicine)  
Fluoroquinolones  
Daptomycine

### Temps $>$ CMI

Béta-lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes)  
Linézolide

# Optimisation posologique : principes pharmacocinétiques



## Paramètres d'efficacité pharmacocinétiques

### $C_{max} / \text{CMI}$

Aminosides (amikacine, gentamicine)  
Fluoroquinolones  
Daptomycine

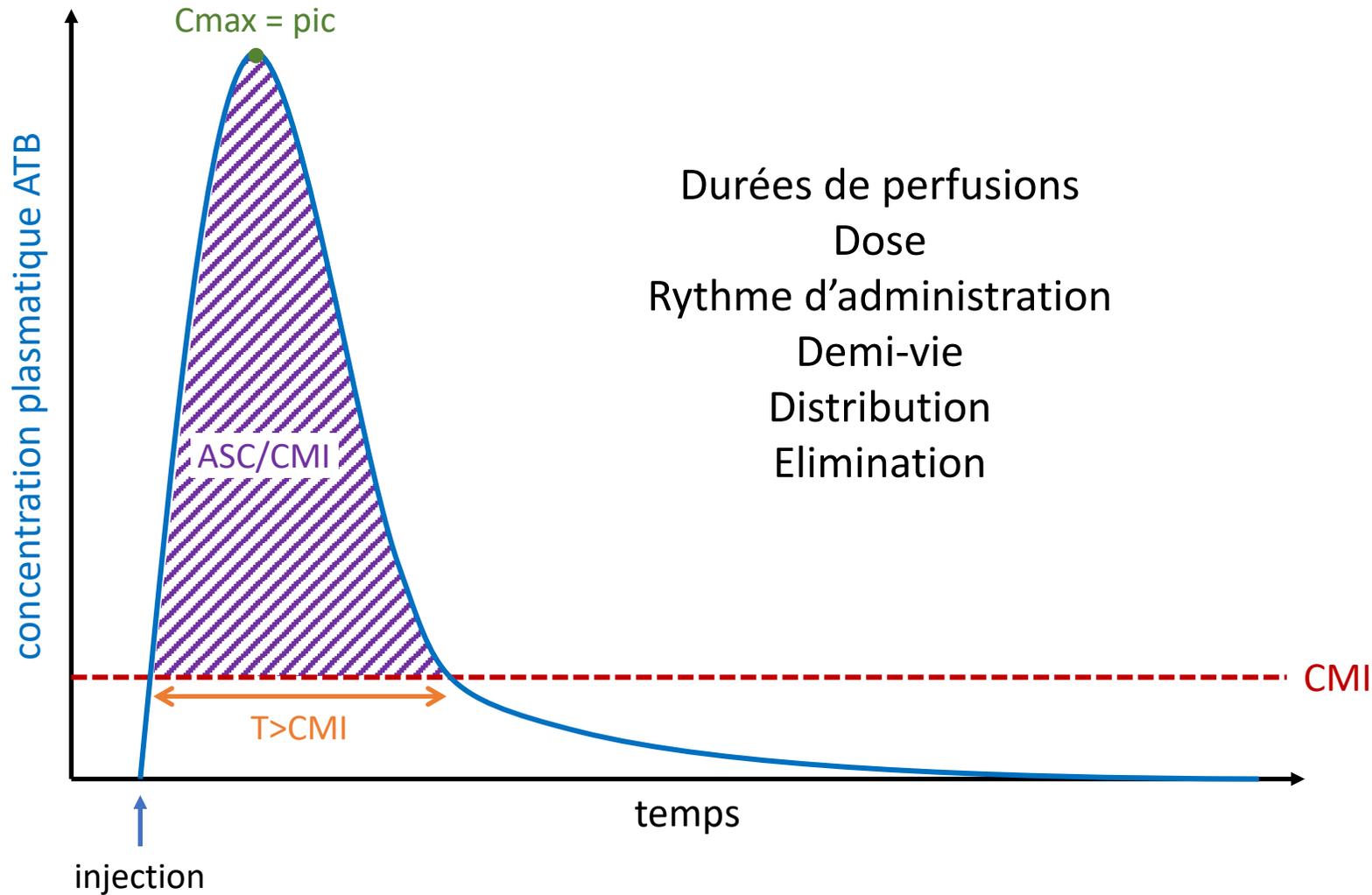
### Temps > CMI

Béta-lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes)  
Linézolide

### AUC/CMI

Glycopeptides  
Fluoroquinolones  
Colimycine  
Linézolide  
Daptomycine

# Optimisation posologique : principes pharmacocinétiques



Durées de perfusions  
Dose  
Rythme d'administration  
Demi-vie  
Distribution  
Elimination

## Paramètres d'efficacité pharmacocinétiques

### C<sub>max</sub> / CMI

Aminosides (amikacine, gentamicine)  
Fluoroquinolones  
Daptomycine

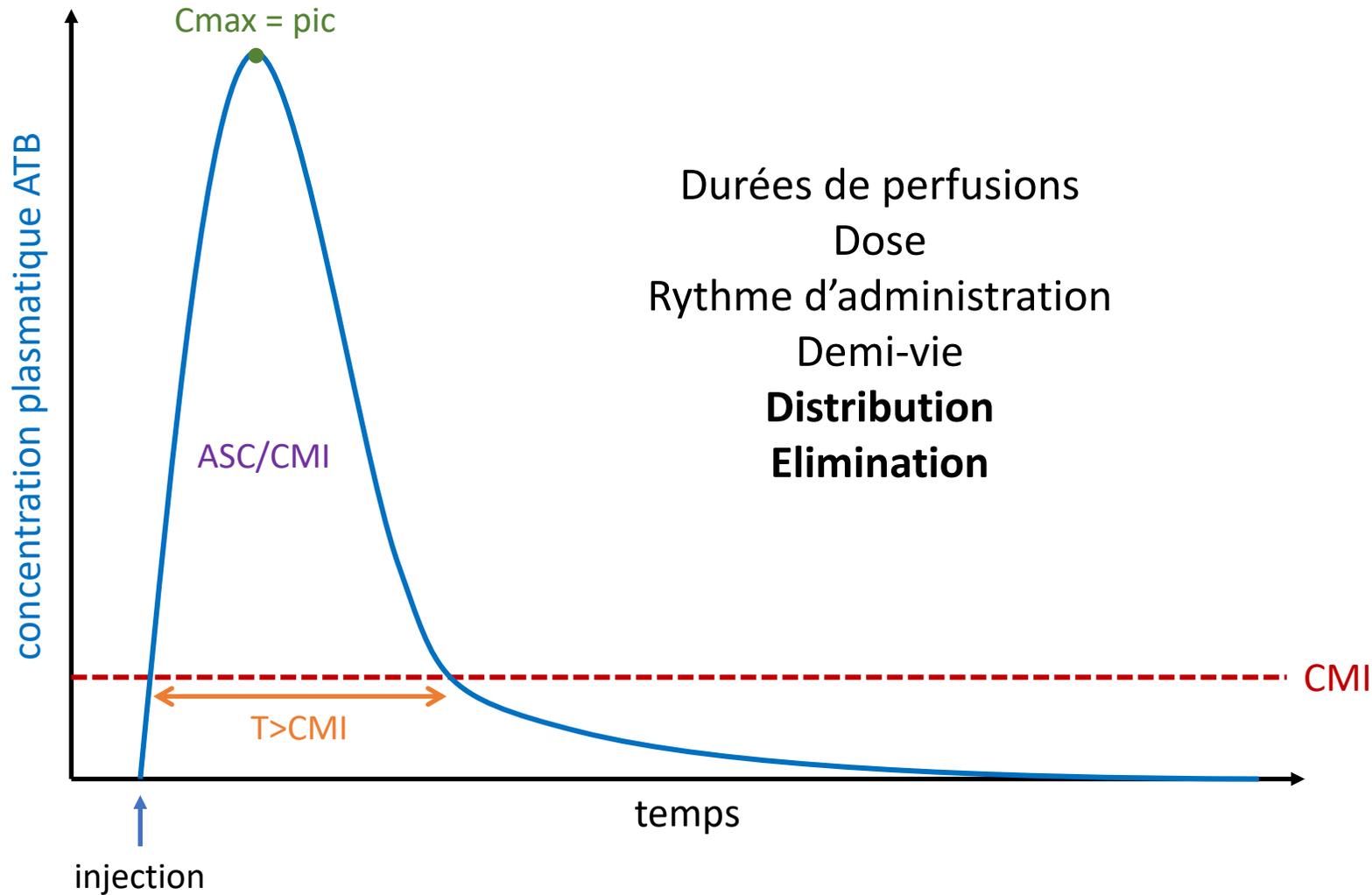
### Temps > CMI

Béta-lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes)  
Linézolide

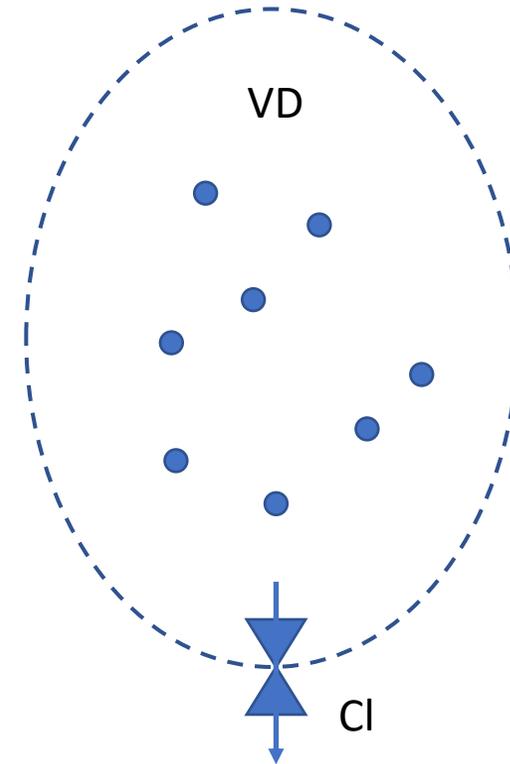
### AUC/CMI

Glycopeptides  
Fluoroquinolones  
Colimycine  
Linézolide  
Daptomycine

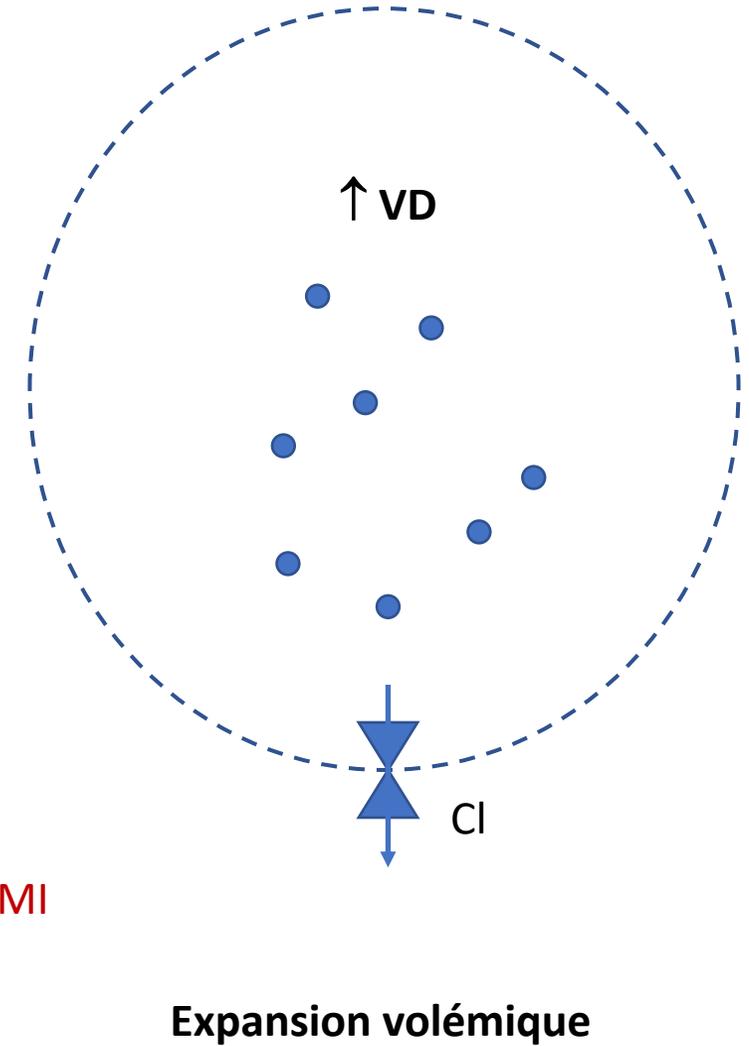
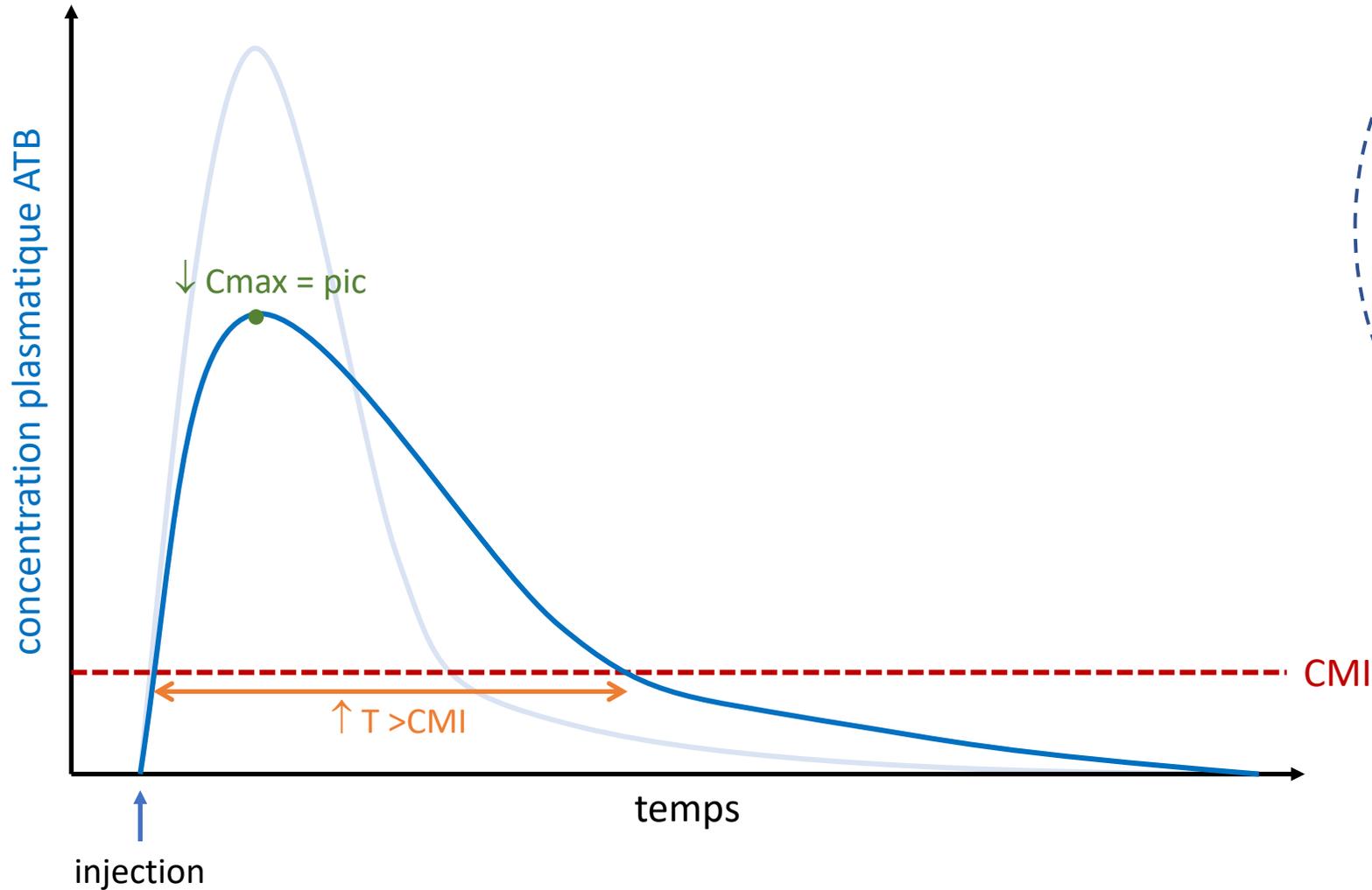
# Optimisation posologique : particularités de la réanimation



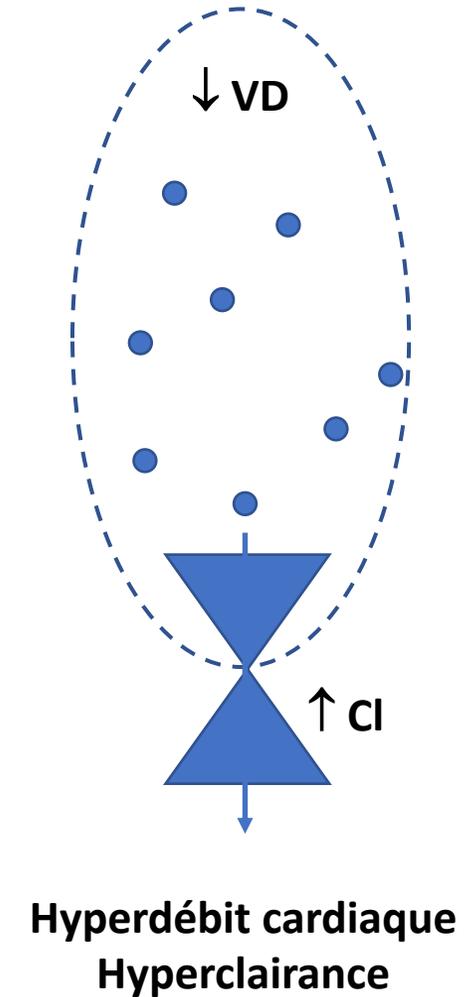
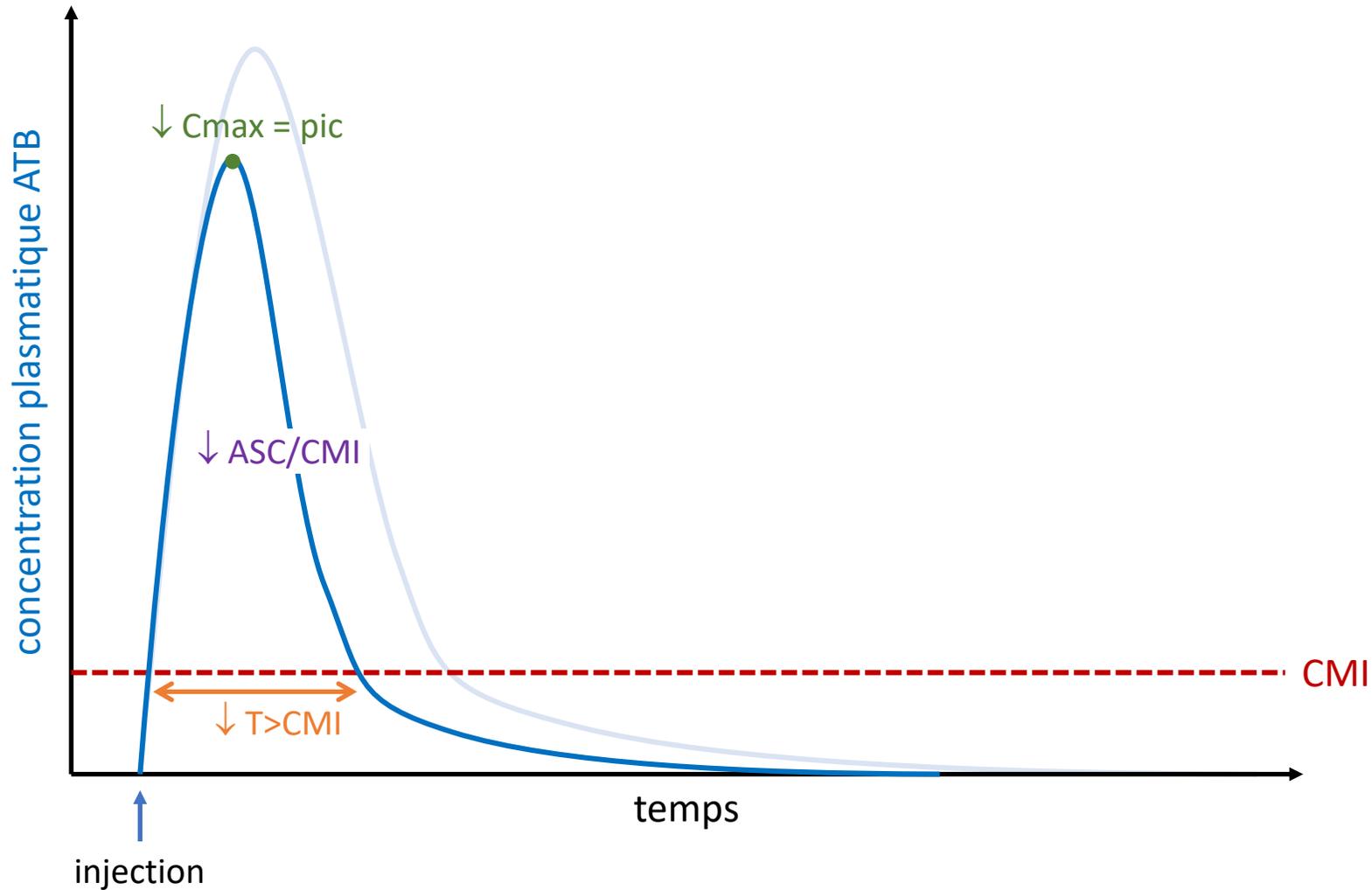
Durées de perfusions  
Dose  
Rythme d'administration  
Demi-vie  
**Distribution**  
**Elimination**



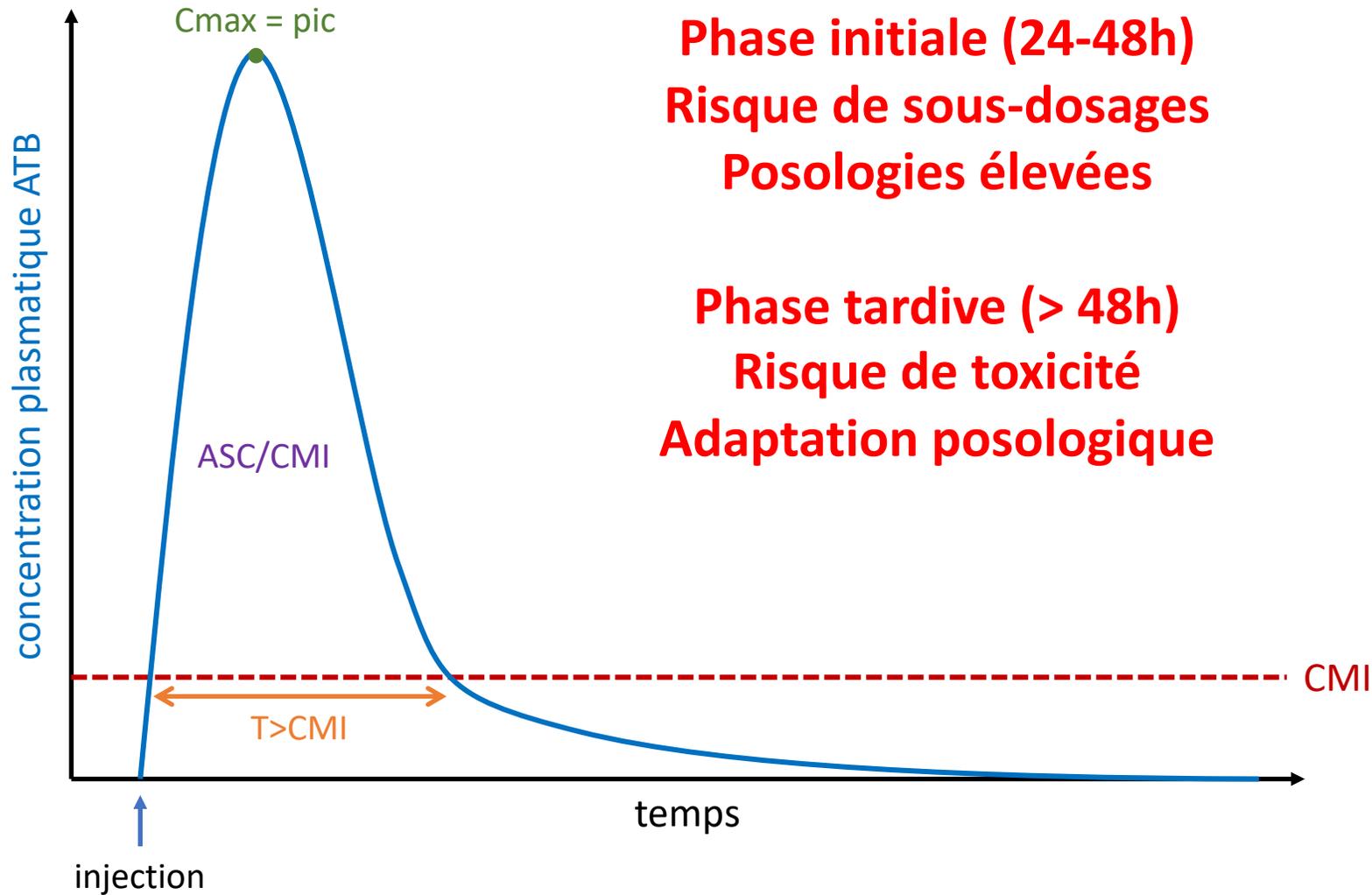
# Optimisation posologique : particularités de la réanimation



# Optimisation posologique : particularités de la réanimation

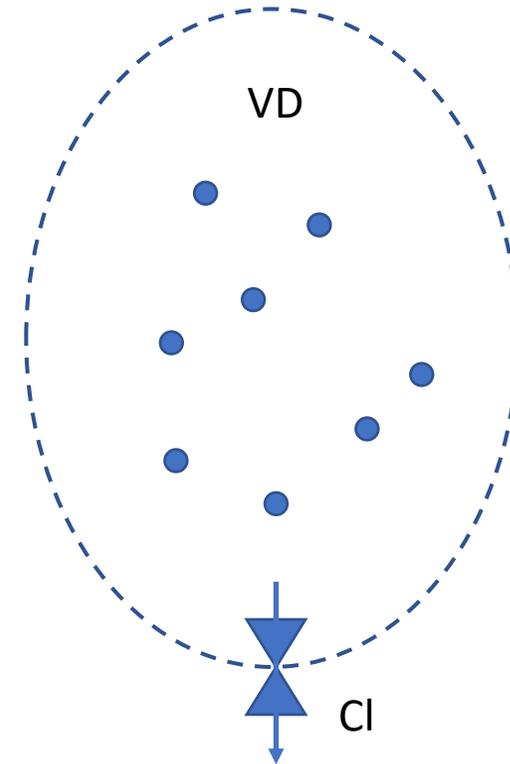


# Optimisation posologique : particularités de la réanimation

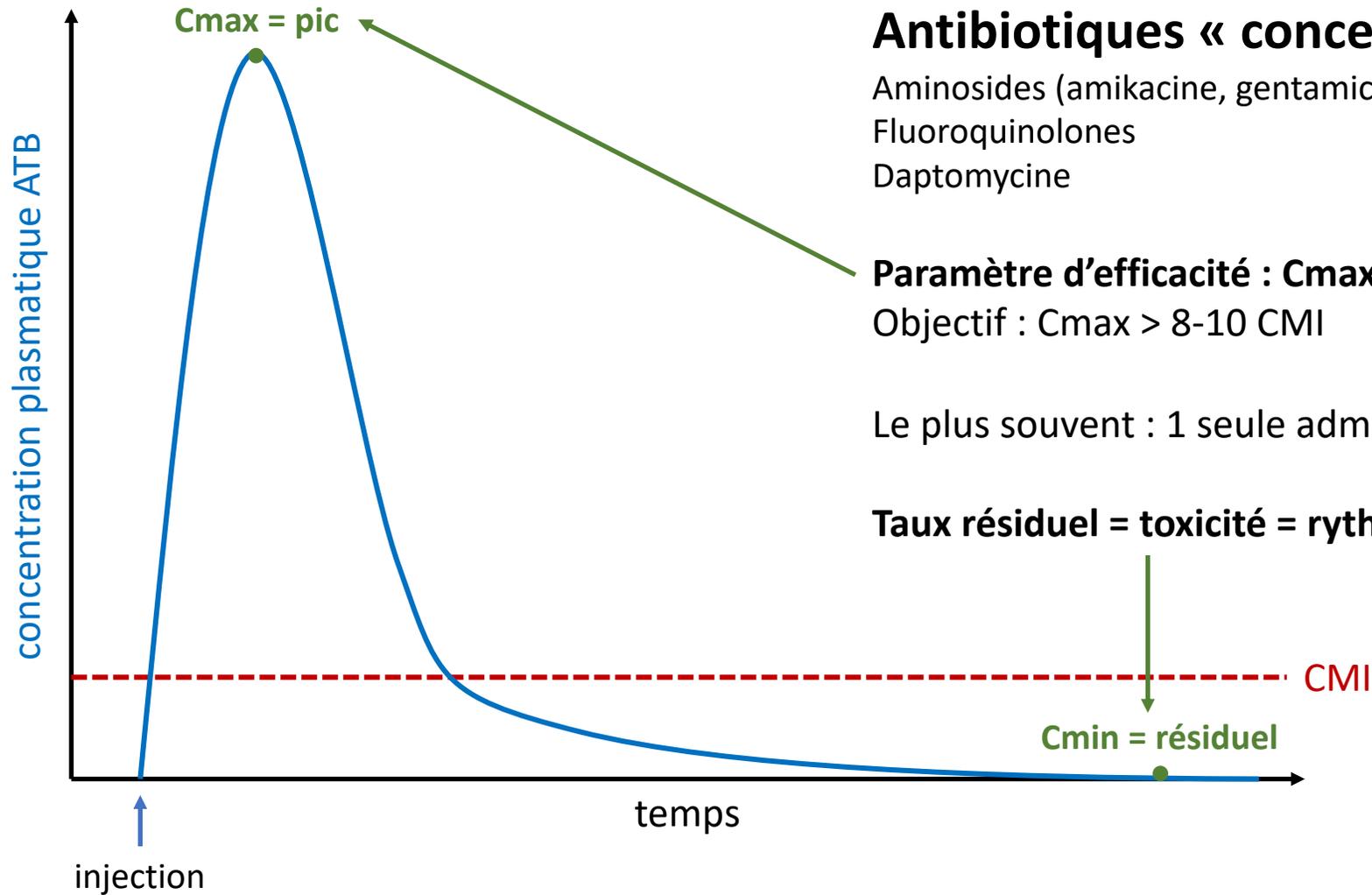


**Phase initiale (24-48h)**  
**Risque de sous-dosages**  
**Posologies élevées**

**Phase tardive (> 48h)**  
**Risque de toxicité**  
**Adaptation posologique**



# Optimisation posologique : principes pharmacocinétiques



## Antibiotiques « concentration-dépendants »

Aminosides (amikacine, gentamicine)  
Fluoroquinolones  
Daptomycine

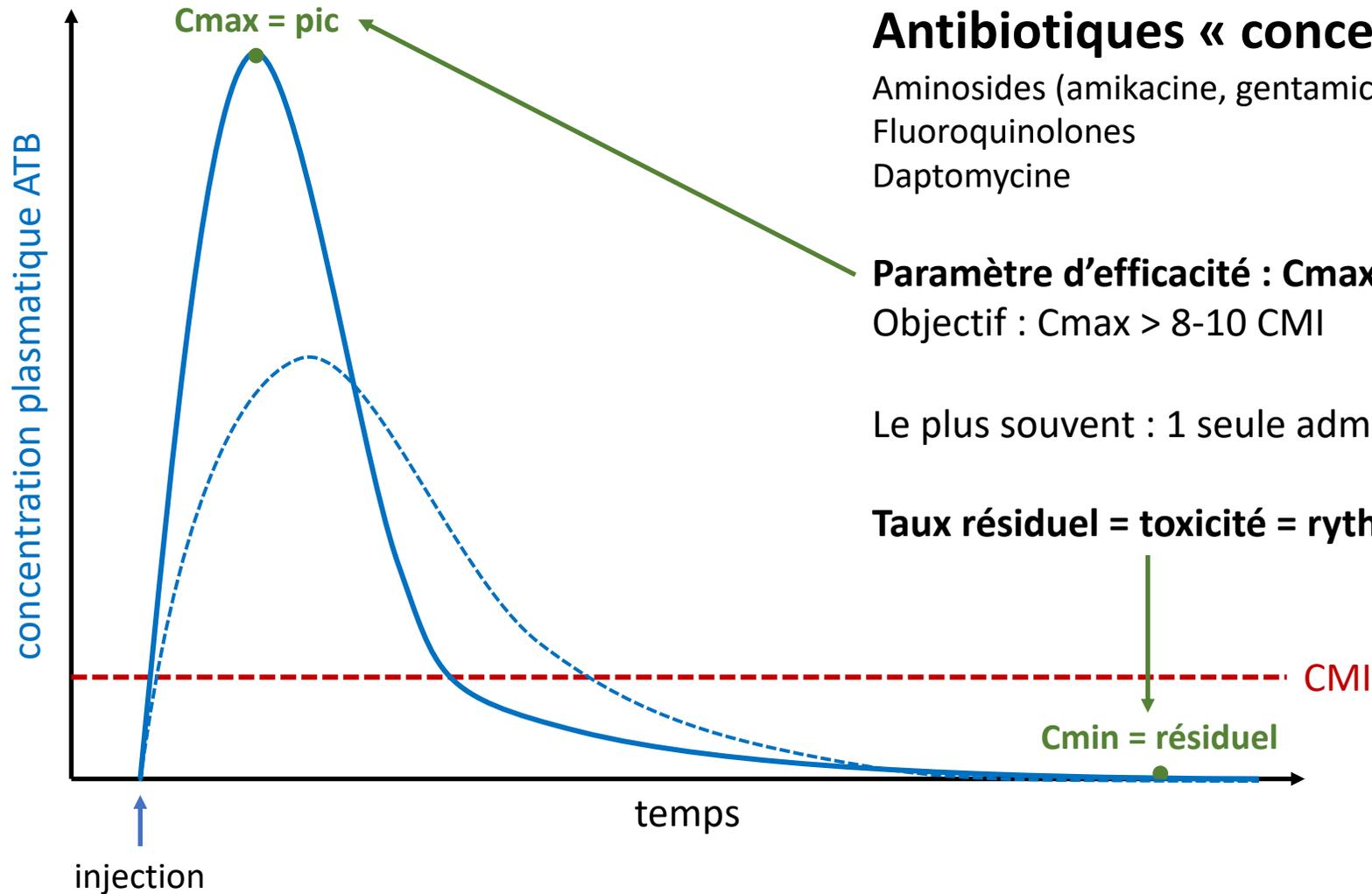
**Paramètre d'efficacité : Cmax (taux pic)**

Objectif :  $C_{max} > 8-10 \text{ CMI}$

Le plus souvent : 1 seule administration par jour

**Taux résiduel = toxicité = rythme d'administration**

# Optimisation posologique : principes pharmacocinétiques



## Antibiotiques « concentration-dépendants »

Aminosides (amikacine, gentamicine)  
Fluoroquinolones  
Daptomycine

**Paramètre d'efficacité : Cmax (taux pic)**

Objectif :  $C_{max} > 8-10 \text{ CMI}$

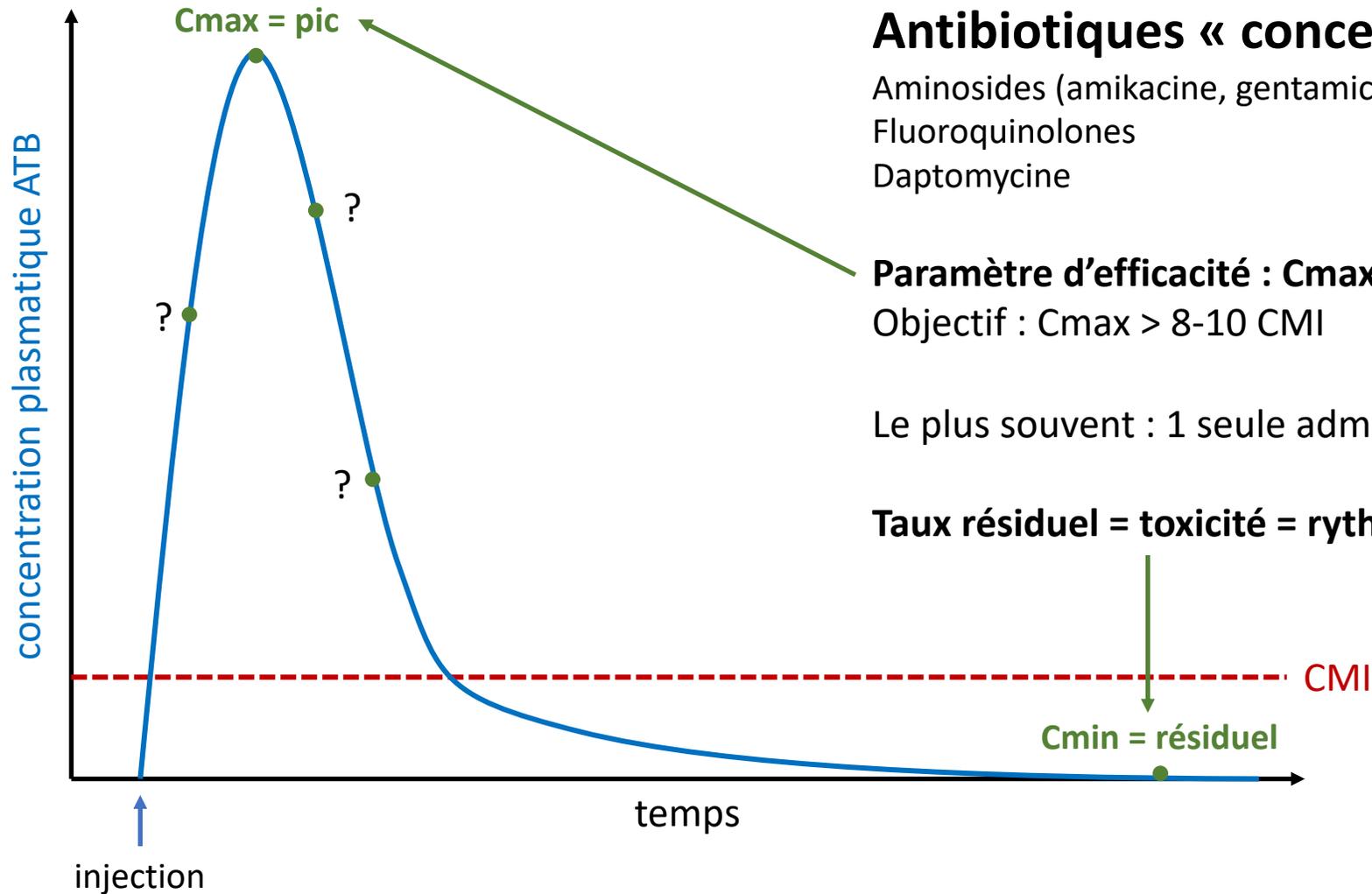
Le plus souvent : 1 seule administration par jour

**Taux résiduel = toxicité = rythme d'administration**



Vitesse de perfusion

# Optimisation posologique : principes pharmacocinétiques



## Antibiotiques « concentration-dépendants »

Aminosides (amikacine, gentamicine)  
Fluoroquinolones  
Daptomycine

**Paramètre d'efficacité : Cmax (taux pic)**

Objectif :  $C_{max} > 8-10 \text{ CMI}$

Le plus souvent : 1 seule administration par jour

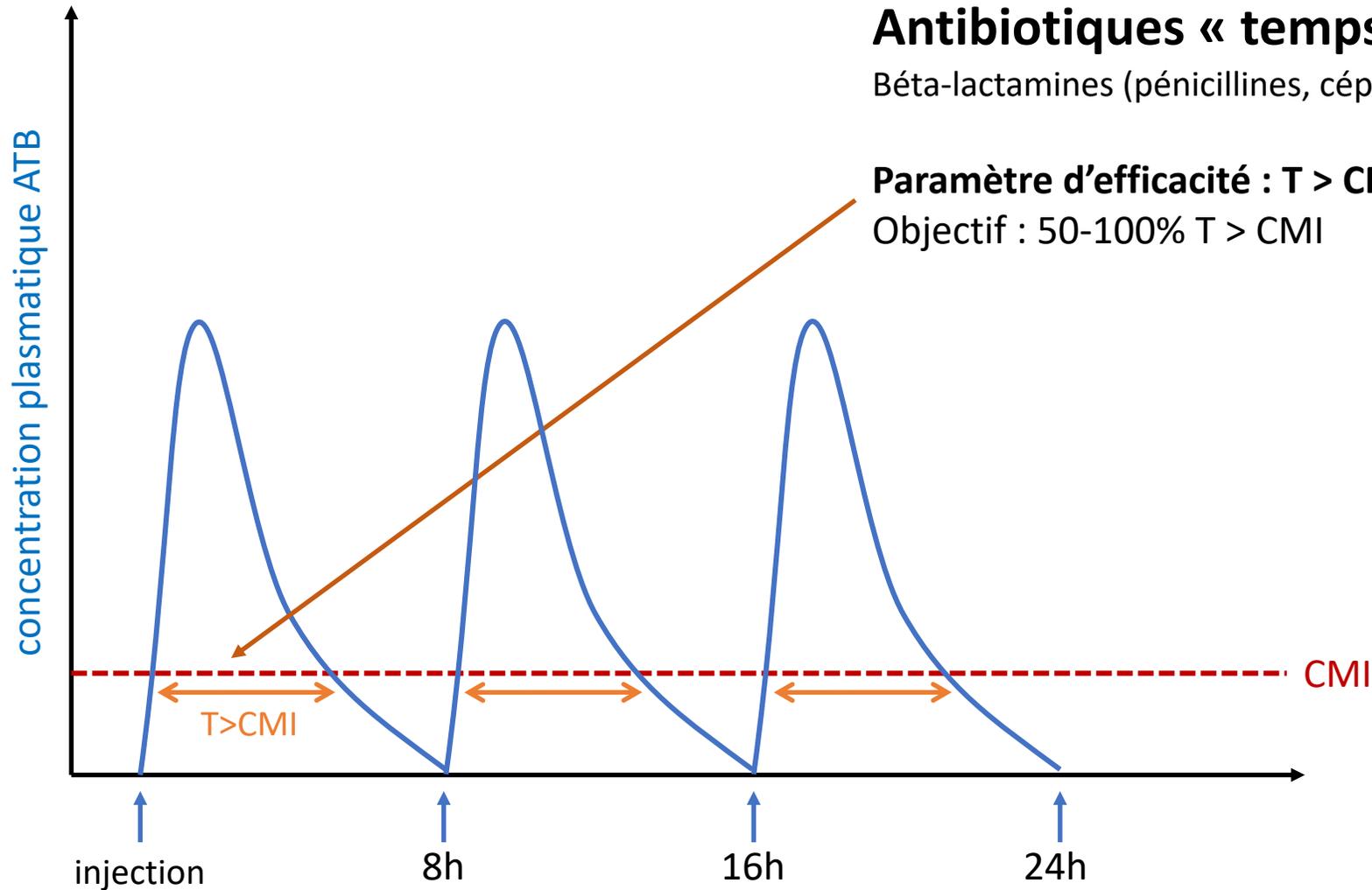
**Taux résiduel = toxicité = rythme d'administration**



Vitesse de perfusion  
Timing du dosage

Ex : aminosides  
30 min après la fin de perf.

# Optimisation posologique : principes pharmacocinétiques



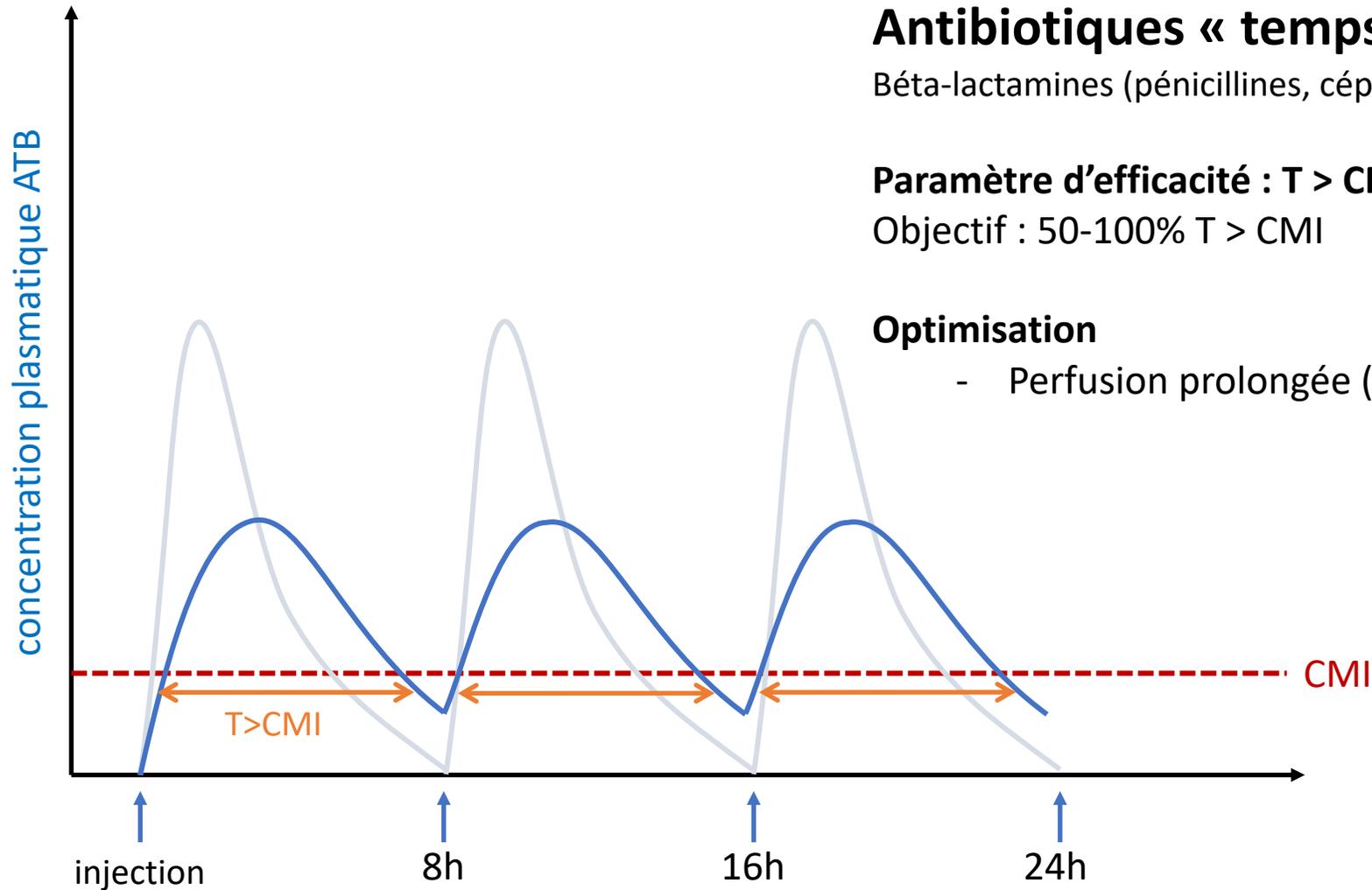
## Antibiotiques « temps-dépendants »

Béta-lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes)

Paramètre d'efficacité :  $T > CMI$

Objectif : 50-100%  $T > CMI$

# Optimisation posologique : principes pharmacocinétiques



## Antibiotiques « temps-dépendants »

Béta-lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes)

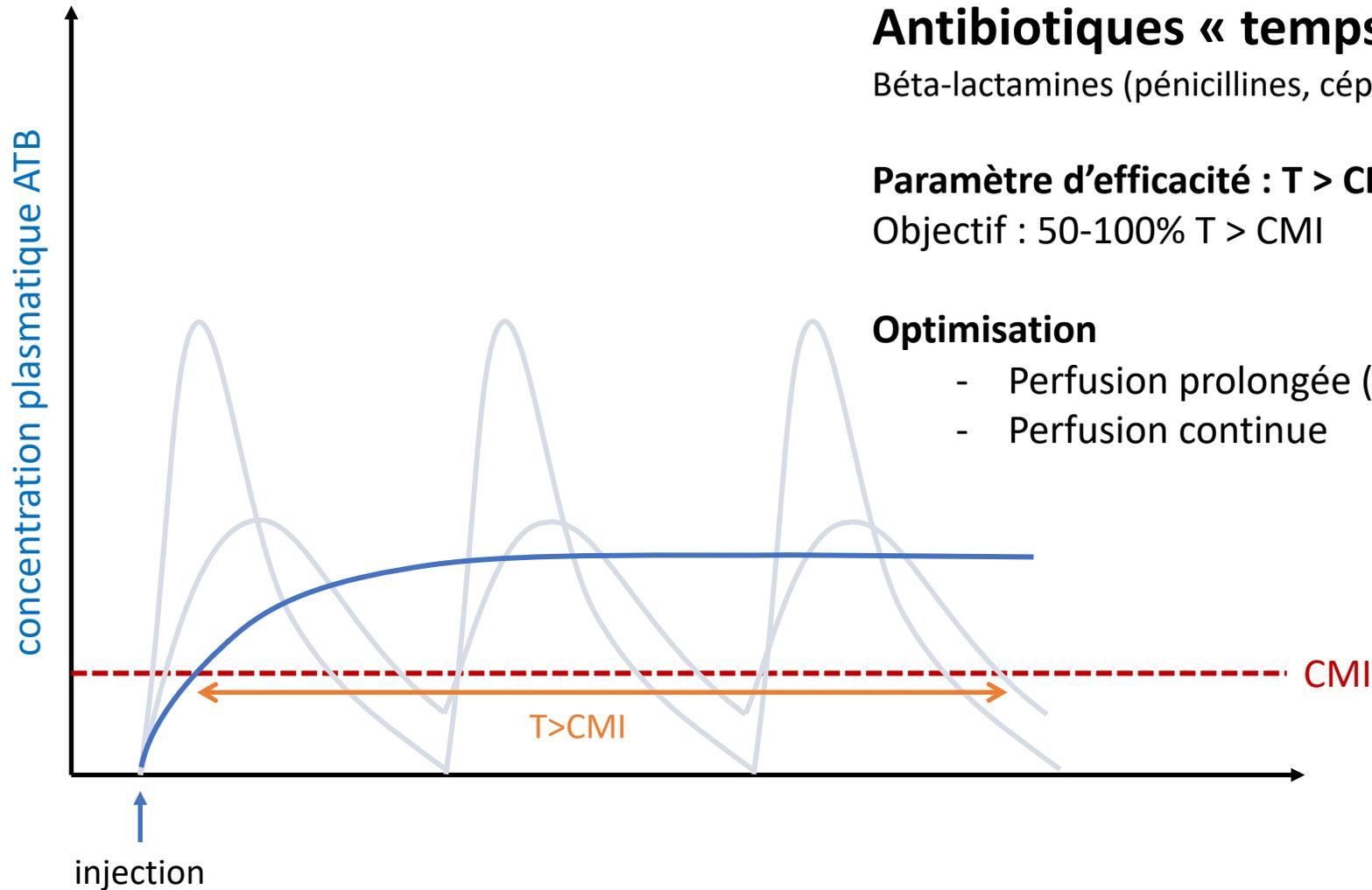
**Paramètre d'efficacité :  $T > CMI$**

Objectif : 50-100%  $T > CMI$

### Optimisation

- Perfusion prolongée (4h *versus* 1h)

# Optimisation posologique : principes pharmacocinétiques



## Antibiotiques « temps-dépendants »

Béta-lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes)

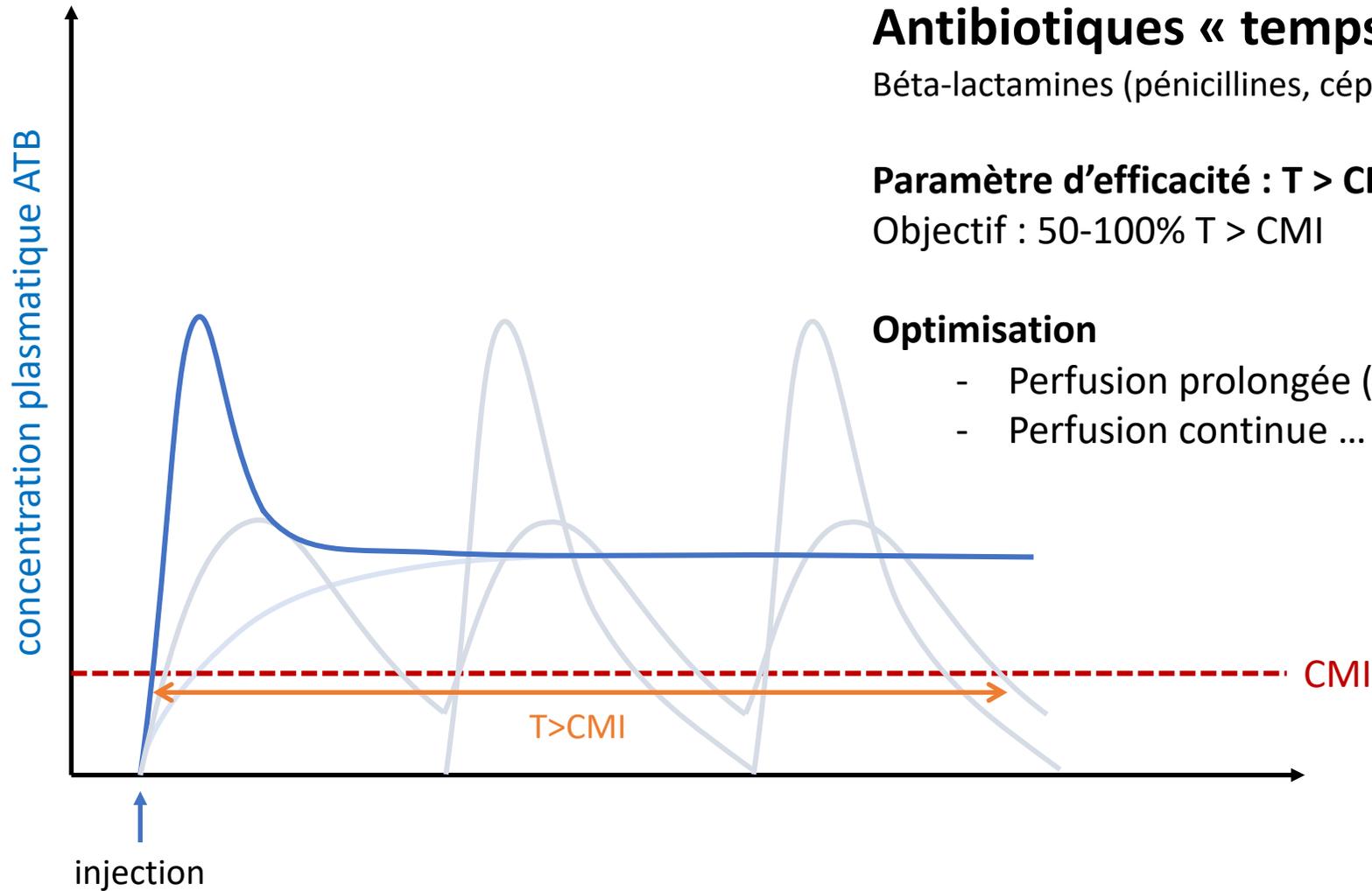
**Paramètre d'efficacité :  $T > CMI$**

Objectif : 50-100%  $T > CMI$

### Optimisation

- Perfusion prolongée (4h *versus* 1h)
- Perfusion continue

# Optimisation posologique : principes pharmacocinétiques



## Antibiotiques « temps-dépendants »

Béta-lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes)

**Paramètre d'efficacité :  $T > CMI$**

Objectif : 50-100%  $T > CMI$

### Optimisation

- Perfusion prolongée (4h *versus* 1h)
- Perfusion continue ... avec dose de charge !

# Suivi et dommages collatéraux

## Efficacité

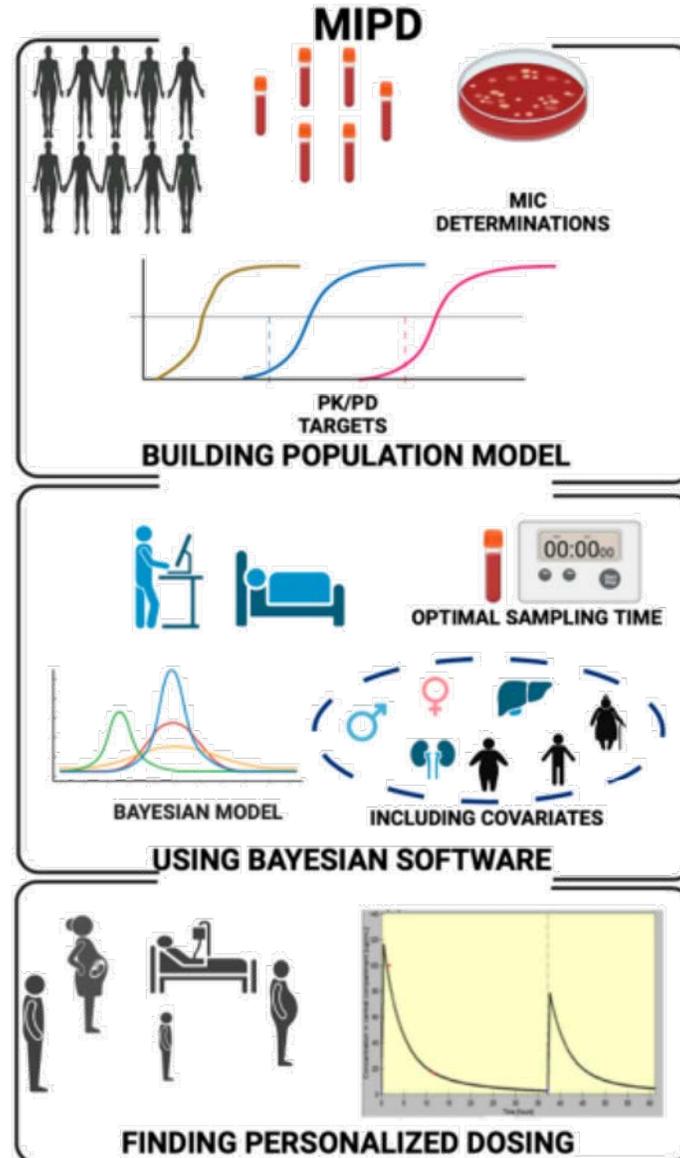
Clinique +++  
Microbiologique  
Marqueurs ?

### Evolutivité de l'infection ?

- Porte d'entrée identifiée et traitée ?
- Localisations secondaires identifiées et traitées ?
- EI éliminée ?

### Antibiothérapie adaptée ?

- Antibiogramme
- Posologie
- Diffusion au site infecté
- Rythme d'administration



## Tolérance

ATB = 1<sup>e</sup> classe médicamenteuse responsable d'effets secondaires

**5-35%**

Allergie  
Insuffisance rénale  
Cytolyse hépatique  
Troubles neurologiques

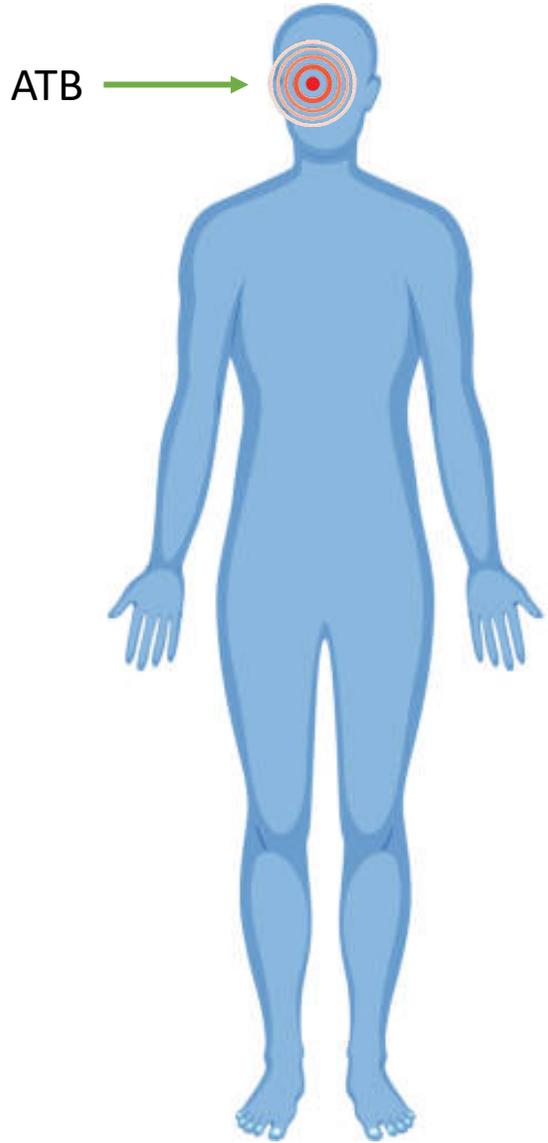
Certains plus spécifiques

- Hématologique (linézolide)
- Pneumopathie EO (daptomycine)
- Rhabdomyolyse (daptomycine)

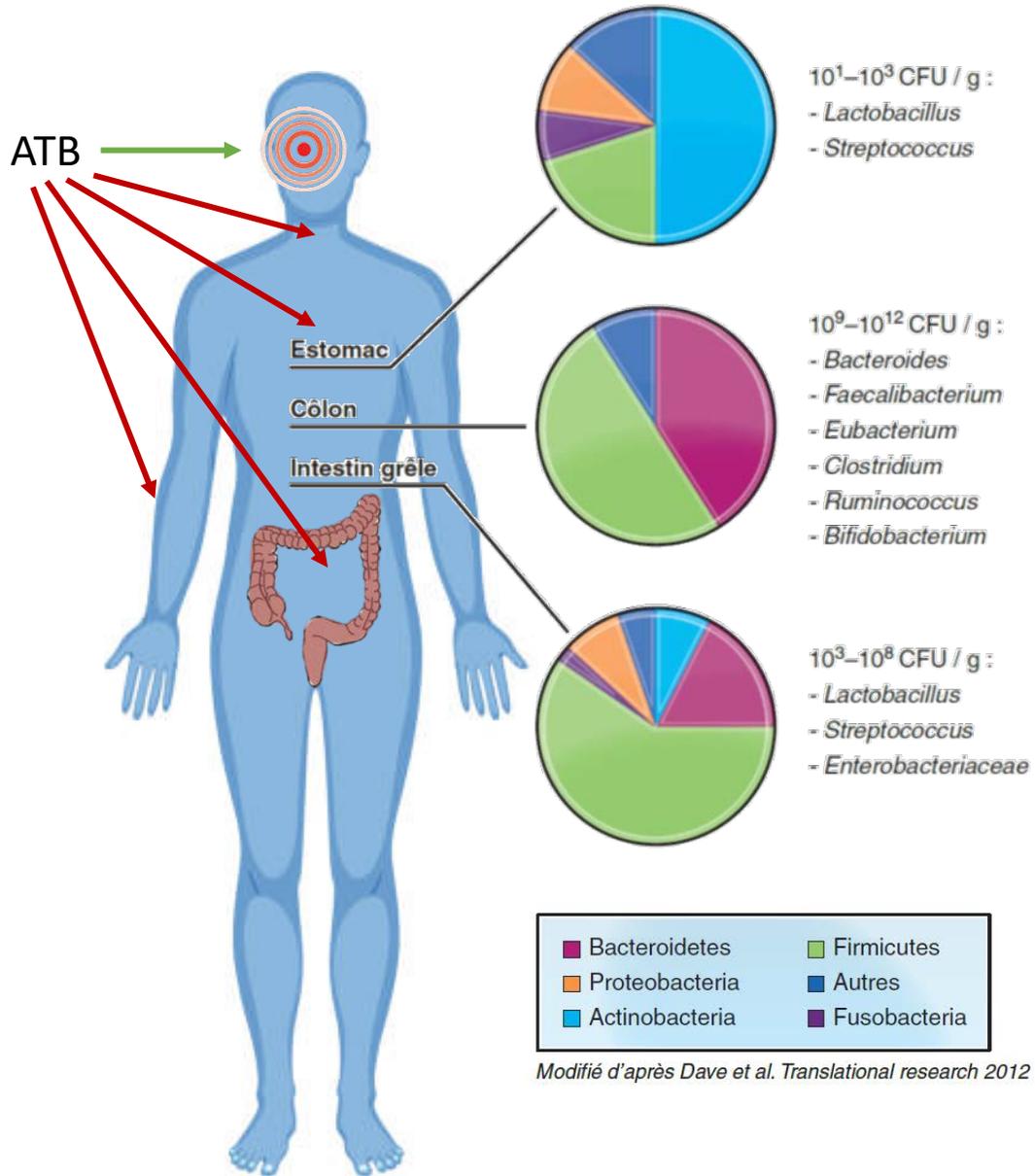
Monitoring clinique et biologique ++

# Dommmages collatéraux

---



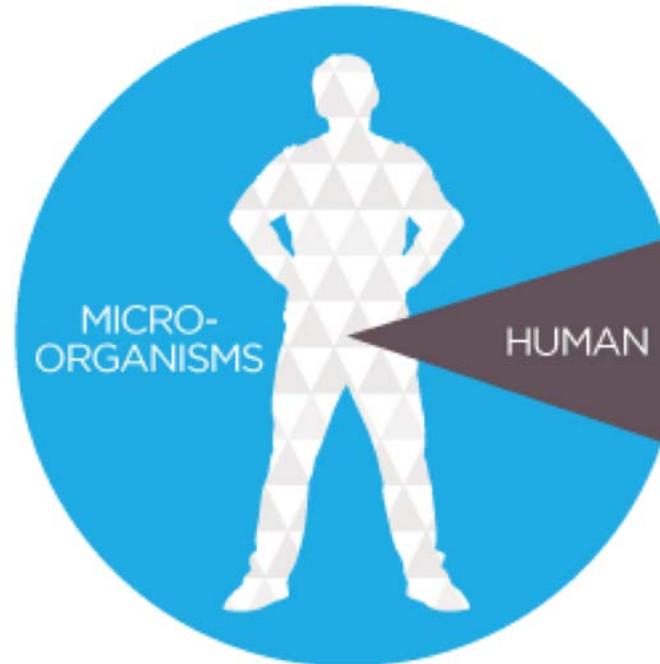
# Dommmages collatéraux



Modifié d'après Dave et al. Translational research 2012

## Impact sur le microbiote

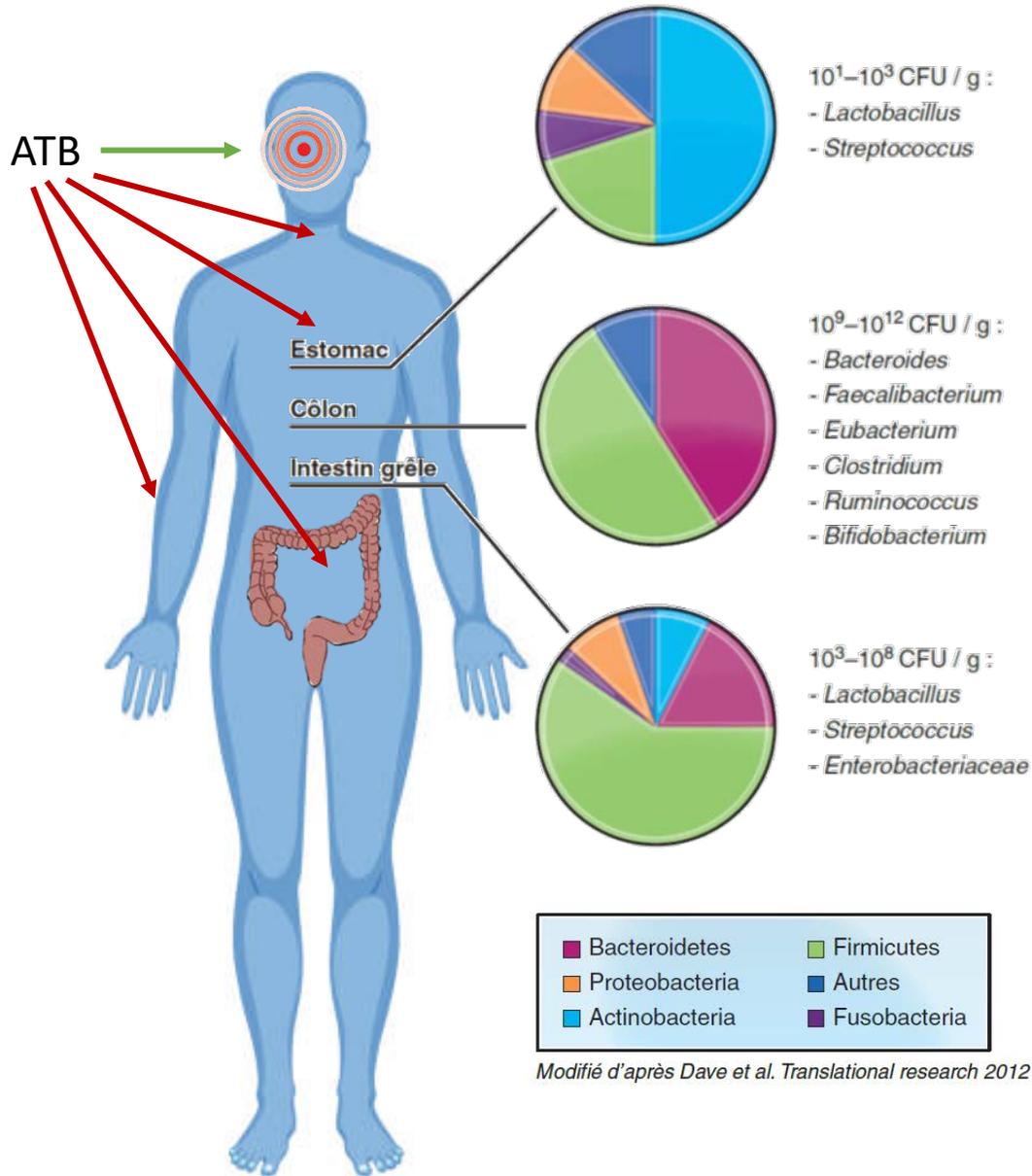
10 bactéries pour chaque cellule humaine surtout intestinal (2 kg de bactéries !!)



**We're Only 10% Human**

<http://welladjusted.co/blog/2013/08/07/>

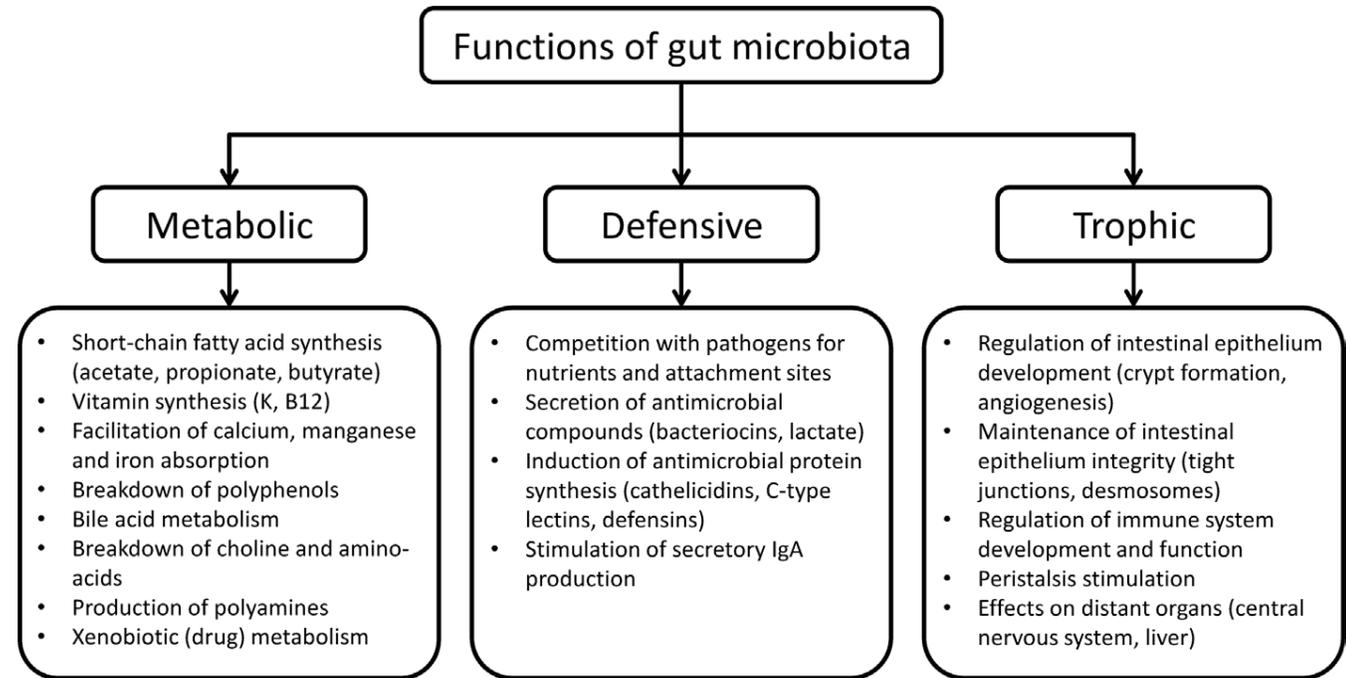
# Dommages collatéraux



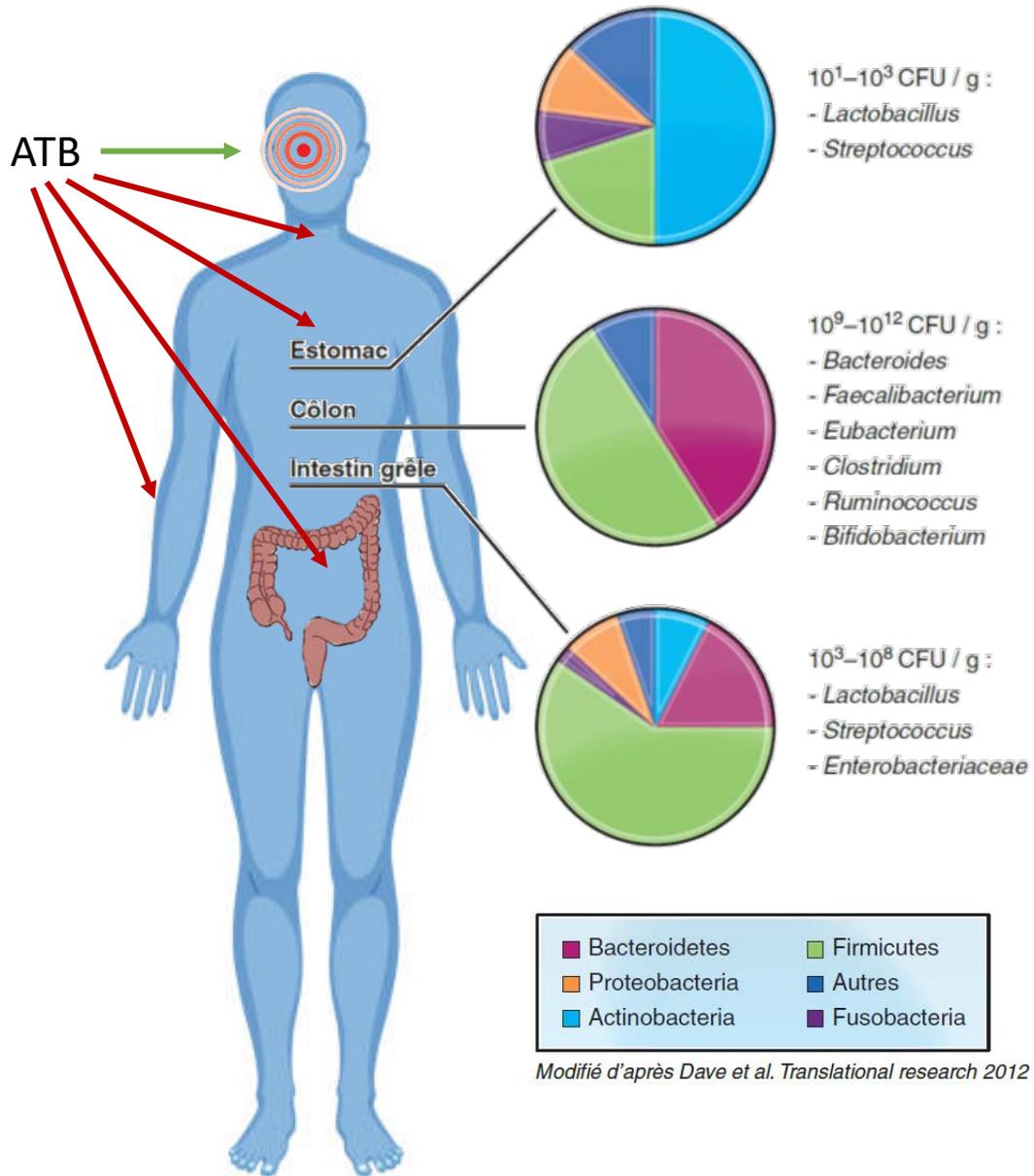
## Impact sur le microbiote

10 bactéries pour chaque cellule humaine surtout intestinal (2 kg de bactéries !!)

### 1. Impact sur les fonctions physiologiques du microbiote



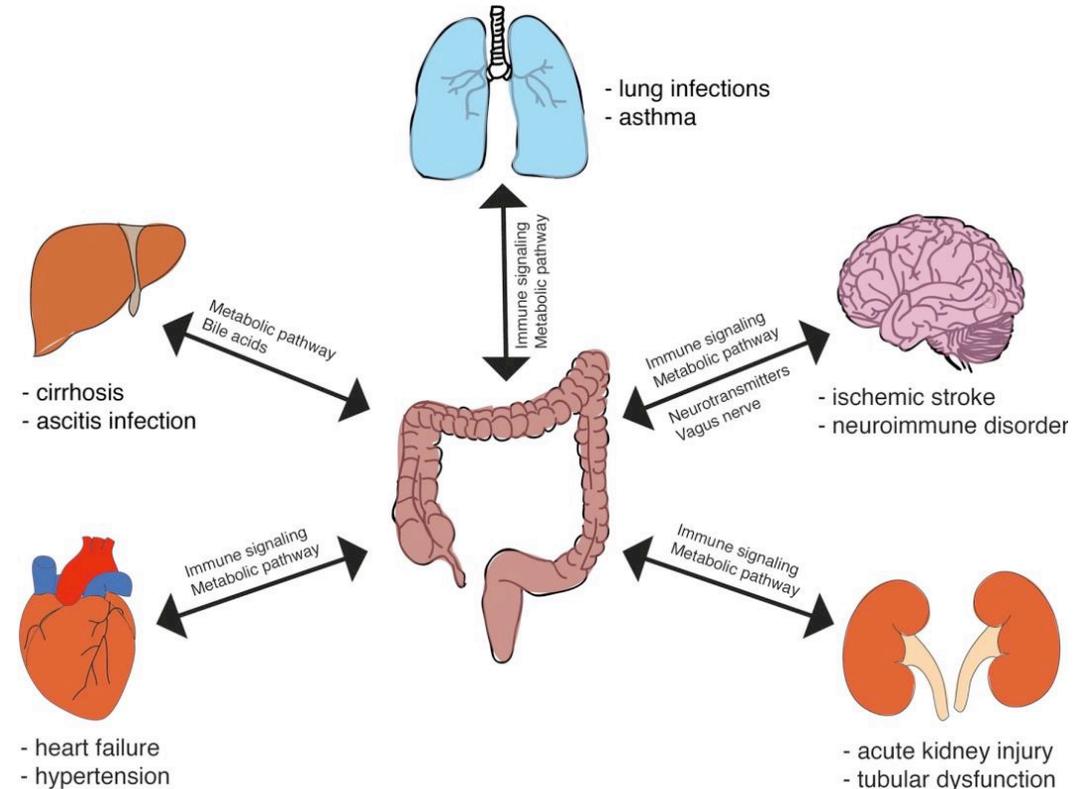
# Dommages collatéraux



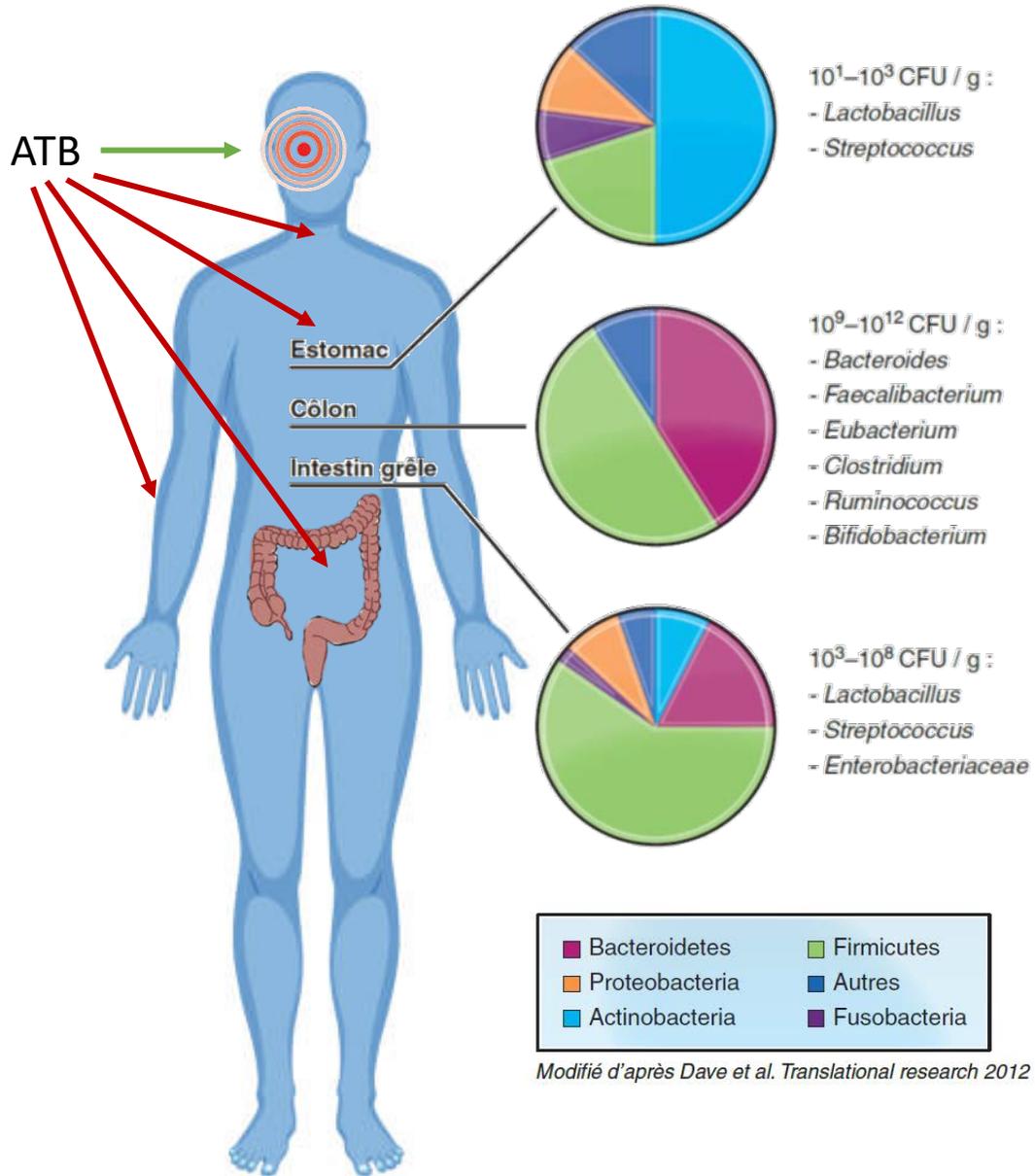
## Impact sur le microbiote

10 bactéries pour chaque cellule humaine surtout intestinal (2 kg de bactéries !!)

### 1. Impact sur les fonctions physiologiques du microbiote



# Dommmages collatéraux

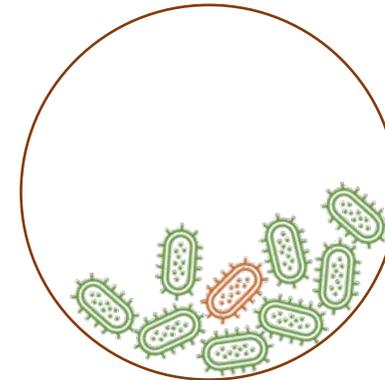


Modifié d'après Dave et al. Translational research 2012

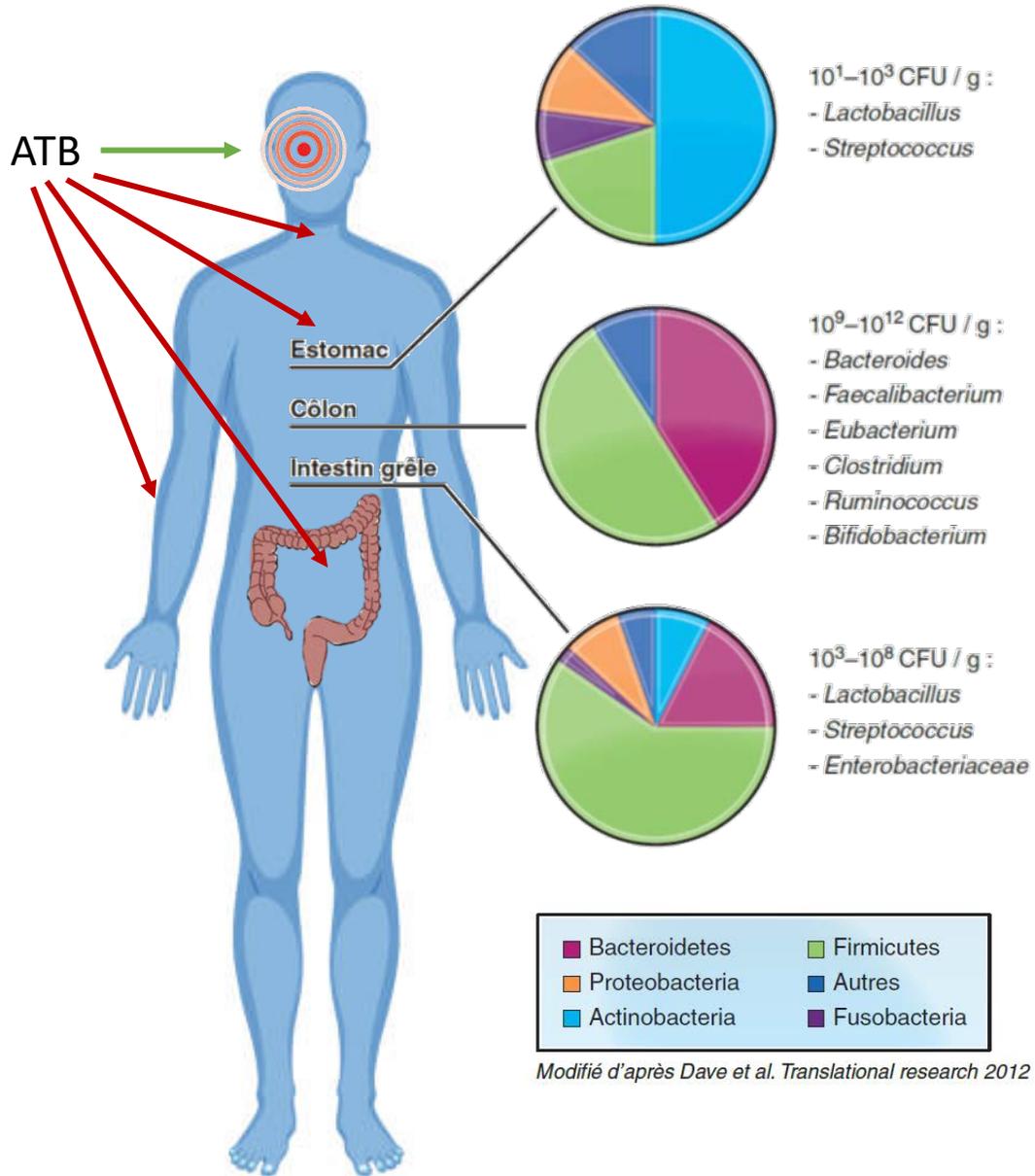
## Impact sur le microbiote

10 bactéries pour chaque cellule humaine surtout intestinal (2 kg de bactéries !!)

1. Impact sur les fonctions physiologiques du microbiote
2. Sélection de résistance



# Dommmages collatéraux

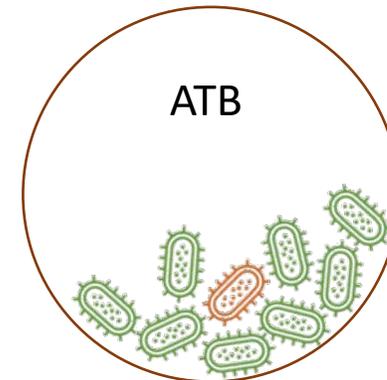


Modifié d'après Dave et al. Translational research 2012

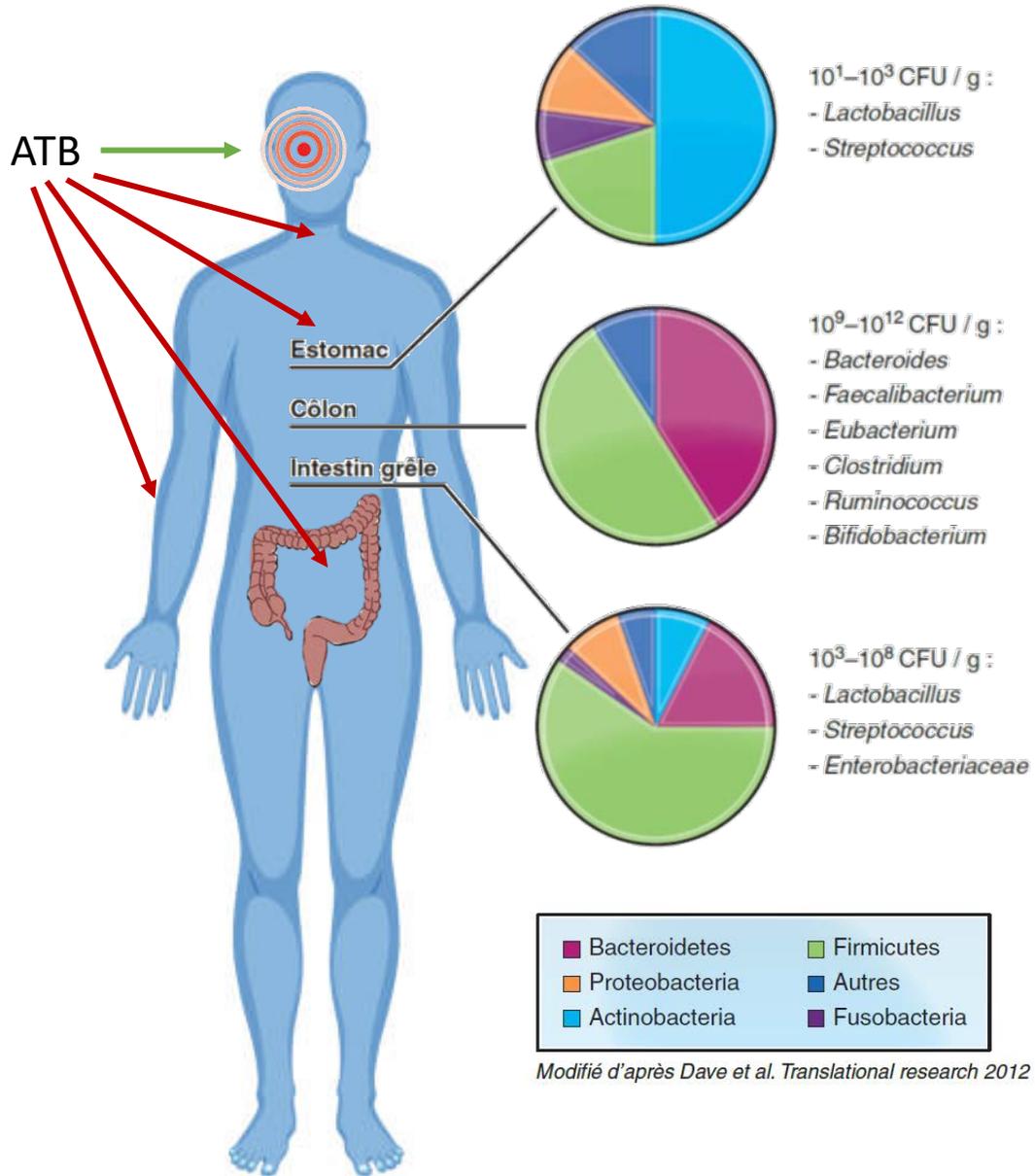
## Impact sur le microbiote

10 bactéries pour chaque cellule humaine surtout intestinal (2 kg de bactéries !!)

1. Impact sur les fonctions physiologiques du microbiote
2. Sélection de résistance



# Dommages collatéraux

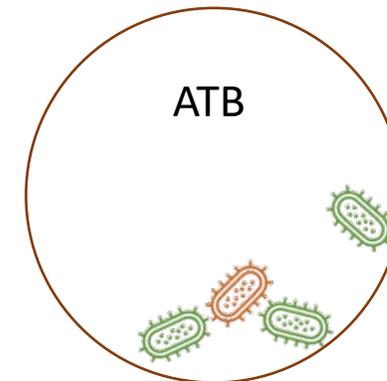


Modifié d'après Dave et al. Translational research 2012

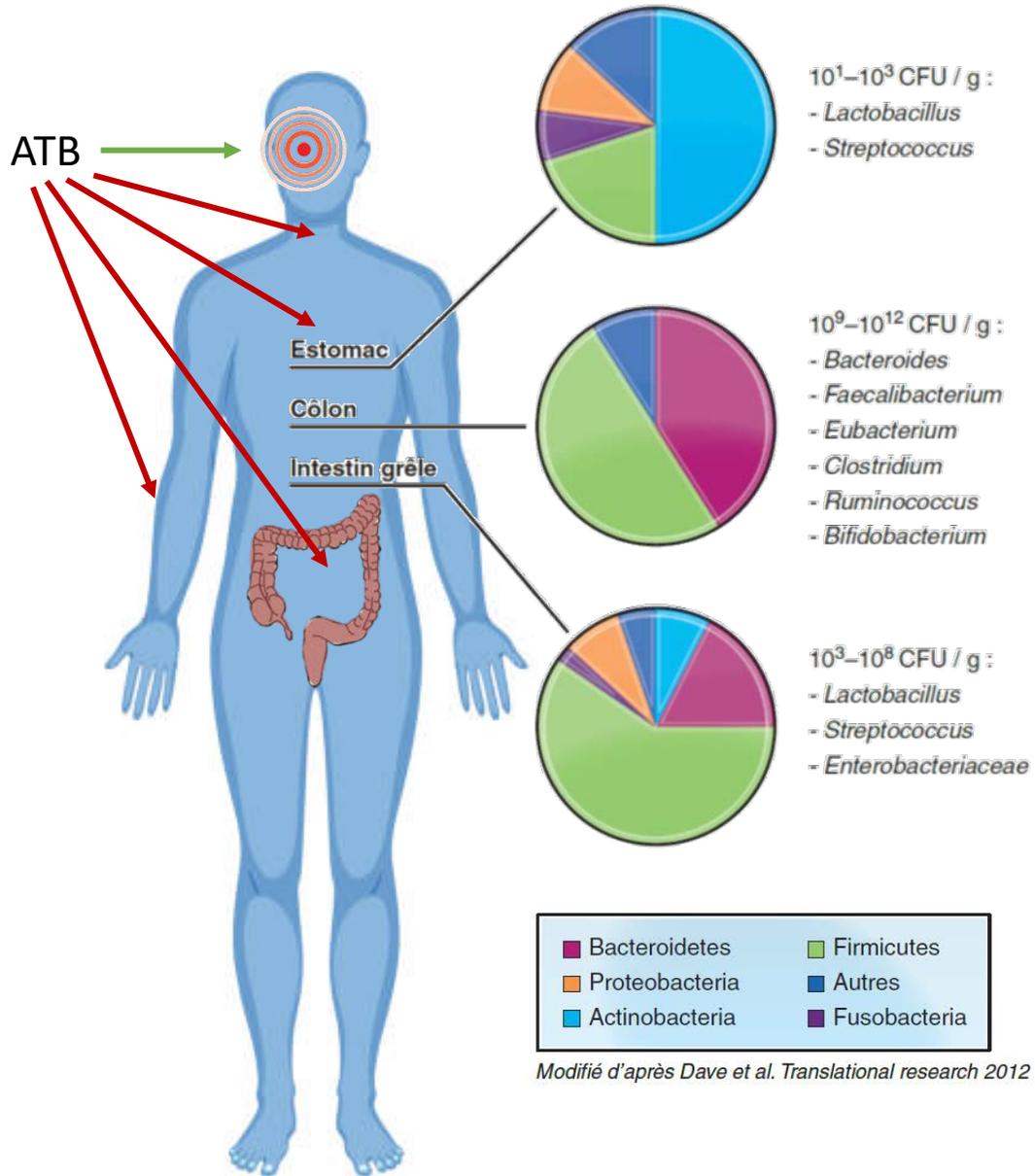
## Impact sur le microbiote

10 bactéries pour chaque cellule humaine surtout intestinal (2 kg de bactéries !!)

1. Impact sur les fonctions physiologiques du microbiote
2. Sélection de résistance



# Dommmages collatéraux

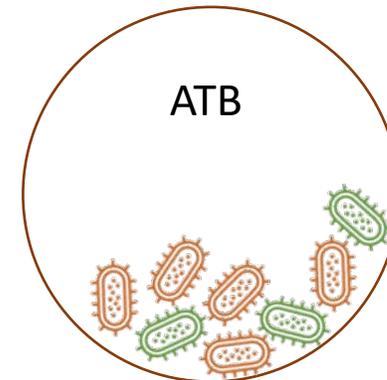


Modifié d'après Dave et al. Translational research 2012

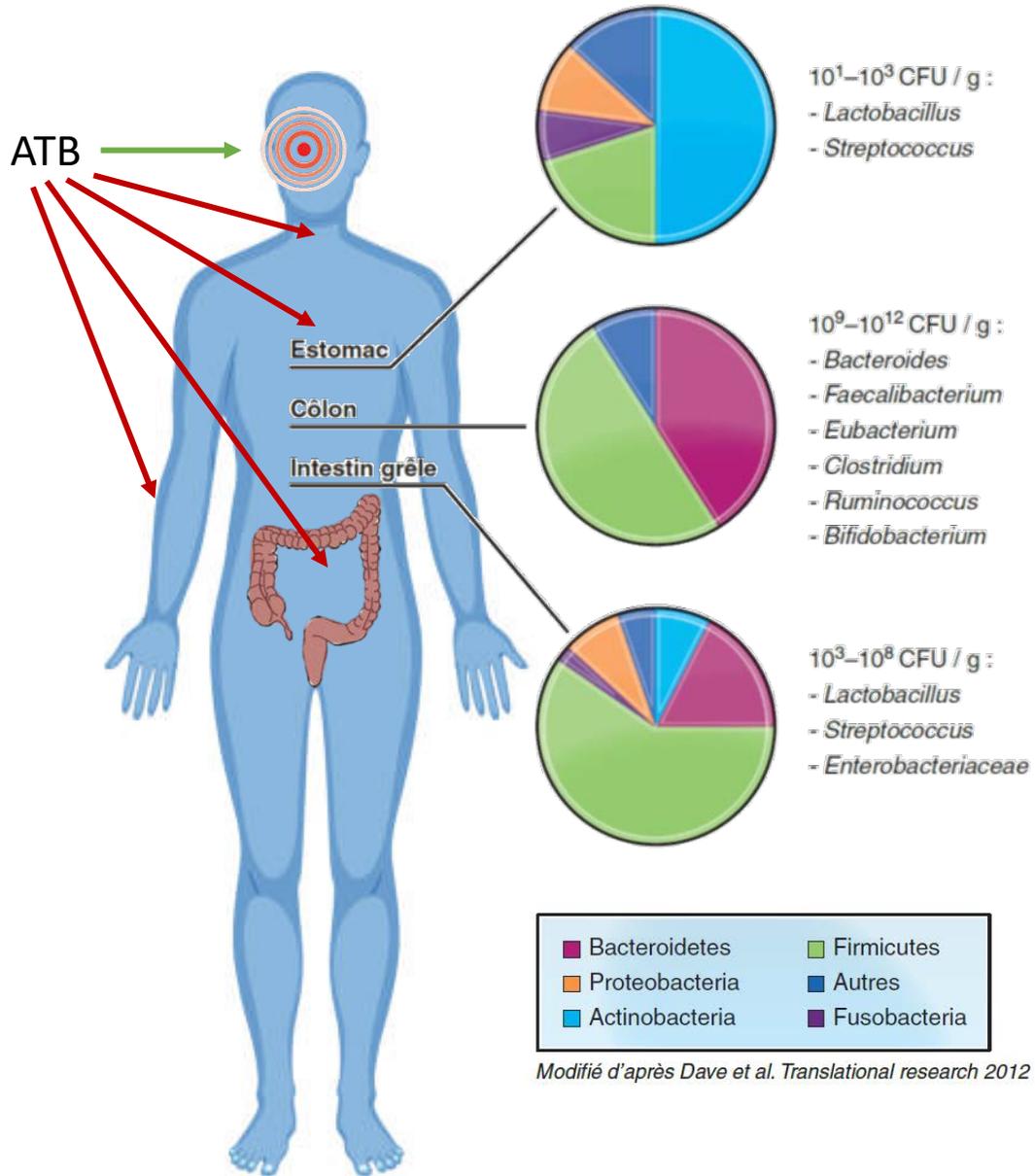
## Impact sur le microbiote

10 bactéries pour chaque cellule humaine surtout intestinal (2 kg de bactéries !!)

1. Impact sur les fonctions physiologiques du microbiote
2. Sélection de résistance



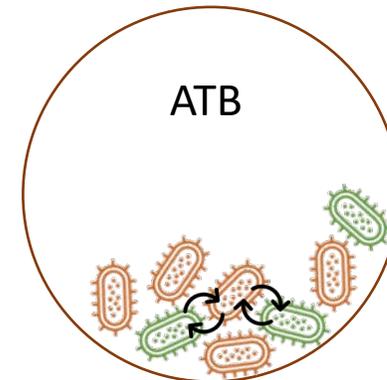
# Dommmages collatéraux



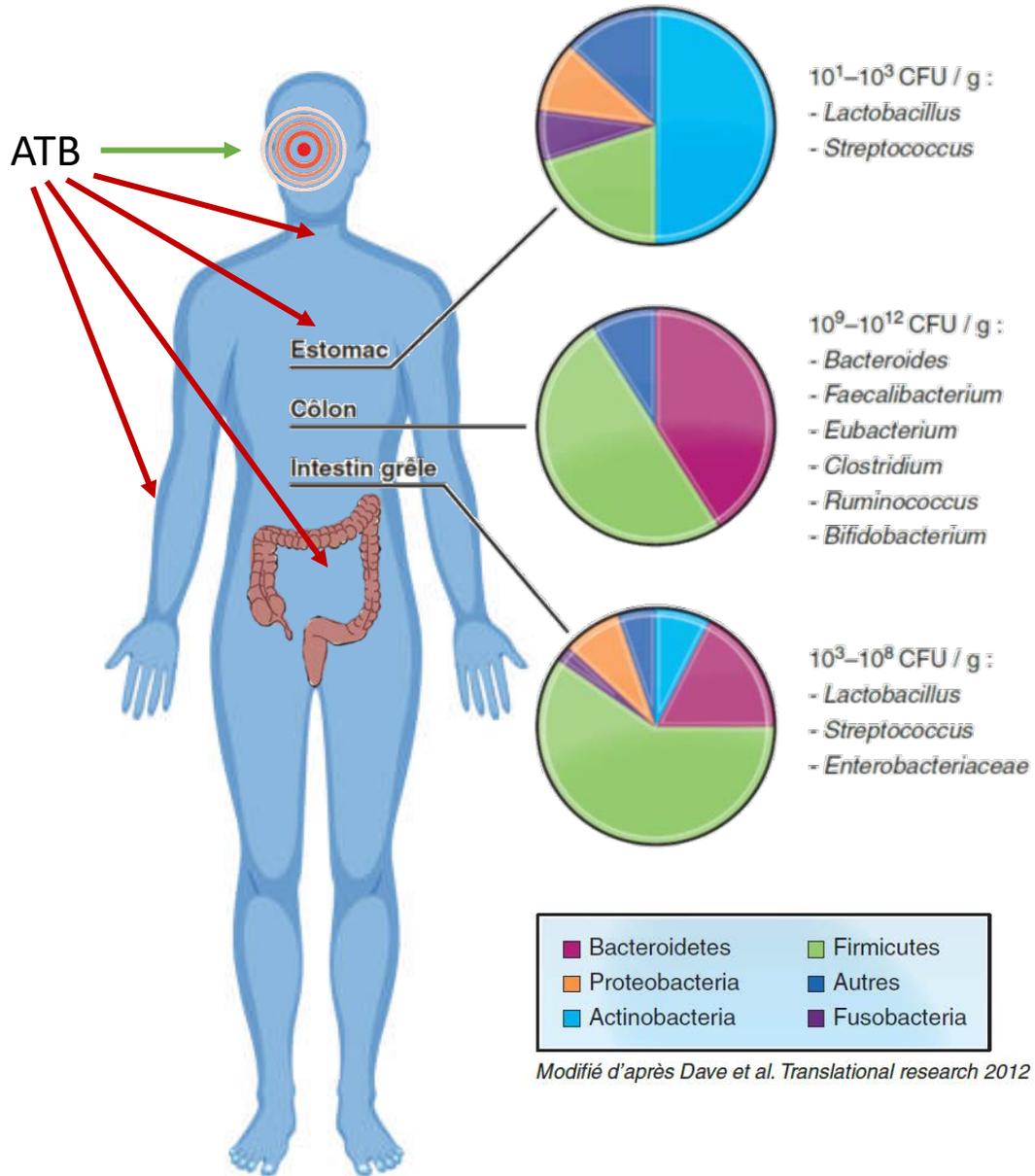
## Impact sur le microbiote

10 bactéries pour chaque cellule humaine surtout intestinal (2 kg de bactéries !!)

1. Impact sur les fonctions physiologiques du microbiote
2. Sélection de résistance



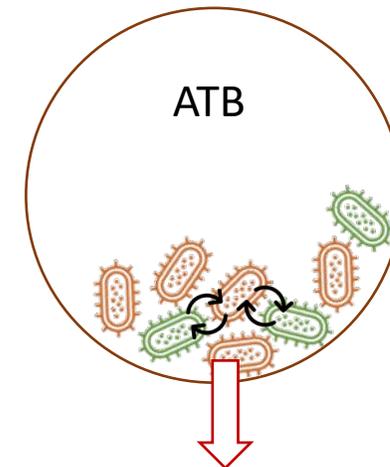
# Dommmages collatéraux



## Impact sur le microbiote

10 bactéries pour chaque cellule humaine surtout intestinal (2 kg de bactéries !!)

1. Impact sur les fonctions physiologiques du microbiote
2. Sélection de résistance



Echec clinique – Rechute  
Colonisation/infection à BMR (*C. difficile*)  
Diffusion environnementale

# Une thérapie complexe ...

