

S O M M A I R E

AUTEURS

FRANÇOIS JEHL

MONIQUE CHOMARAT

JACQUES TANKOVIC

ALAIN GÉRARD

1

Les antibiotiques : classification, spectre et mécanismes d'action 14

INTRODUCTION 14

CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES 14

LES ANTIBIOTIQUES ACTIFS
SUR LA PAROI BACTÉRIENNE 15

- ◆ Rappels sur la structure des enveloppes bactériennes 15
- ◆ Mécanismes d'action des β -lactamines 20
- ◆ Mécanismes d'action des glycopeptides 24
- ◆ Mécanisme d'action de la fosfomycine 25

LES ANTIBIOTIQUES ACTIFS
SUR LA MEMBRANE CYTOPLASMIQUE 25

- ◆ Mécanisme d'action de la daptomycine 25
- ◆ Mécanisme d'action des polymyxines : colistine, polymyxine B 26

LES ANTIBIOTIQUES ACTIFS
SUR LA SYNTHÈSE DES PROTÉINES OU
DES ACIDES NUCLÉIQUES 26

- ◆ Mécanismes d'action des aminosides 26
- ◆ Mécanismes d'action des quinolones 27
- ◆ Mécanismes d'action du groupe macrolides - lincosamides - streptogramines - kétolidés (MLSK) 27
- ◆ Mécanismes d'action des autres antibiotiques 28

LES ANTIBIOTIQUES ANTITUBERCULEUX 30

- ◆ Les molécules antituberculeuses 30
- ◆ Les molécules antimycobactéries atypiques 30
- ◆ Mécanismes d'action des antituberculeux 31
- ◆ Mécanismes de résistance des mycobactéries 32
- ◆ Épidémiologie 33

2

La résistance des bactéries aux antibiotiques..... 34

GÉNÉRALITÉS 34

LES MÉCANISMES DE RÉSISTANCE ACQUISE 35

LES MÉCANISMES DE RÉSISTANCE PAR GRANDES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES 36

- ➔ Résistance aux β -lactamines 38
- ➔ Résistance aux aminosides 39
- ➔ Résistance aux quinolones 41
- ➔ Résistance aux glycopeptides 42
- ➔ Résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS) 42
- ➔ Résistance aux autres antibiotiques 43

3

Mécanismes de résistance chez les bactéries à Gram positif..... 44

RÉSISTANCE ACQUISE CHEZ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* 44

- ➔ Résistance aux β -lactamines 44
- ➔ Résistance aux aminosides par modification enzymatique 47
- ➔ Résistance aux fluoroquinolones 47
- ➔ Résistance aux macrolides, lincosamides, streptogramines et kétolides 48
- ➔ Résistance aux glycopeptides 49
- ➔ Résistance à la daptomycine 50
- ➔ Résistance au linézolide 50
- ➔ Résistance à la rifampicine 50
- ➔ Résistance à l'acide fusidique 50
- ➔ Résistance aux tétracyclines 50
- ➔ Résistance au triméthoprime-sulfaméthoxazole 51
- ➔ Résistance à la fosfomycine 51

LE PNEUMOCOQUE ET LES STREPTOCOQUES 51

- ➔ Résistance aux β -lactamines 51
- ➔ Résistance aux fluoroquinolones 51
- ➔ Résistance aux macrolides, lincosamides, streptogramines et kétolides 52
- ➔ Résistance au triméthoprime-sulfaméthoxazole 53
- ➔ Épidémiologie 53

LES ENTÉROCOQUES

| | |
|-----------------------------------------------|----|
| → Résistance aux β -lactamines | 53 |
| → Résistance aux aminosides | 53 |
| → Résistance aux MLS | 54 |
| → Résistance au linézolide | 54 |
| → Résistance aux glycopeptides | 54 |
| → Résistance à la daptomycine | 55 |
| → Résistance au triméthoprim-sulfaméthoxazole | 55 |
| → Épidémiologie | 55 |

4

Mécanismes de résistance chez les bactéries à Gram négatif 56

ENTÉROBACTÉRIES 56

| | |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| → Résistance aux β -lactamines par production de β -lactamases | 56 |
| → Résistance aux β -lactamines par défaut d'accumulation | 59 |
| → Phénotypes de résistance des entérobactéries aux β -lactamines | 60 |
| → Résistance aux aminosides | 63 |
| → Résistance aux quinolones | 65 |

PSEUDOMONAS AERUGINOSA 66

| | |
|--------------------------------------|----|
| → Résistance aux β -lactamines | 66 |
| → Résistance aux aminosides | 68 |
| → Résistance aux fluoroquinolones | 69 |
| → Résistance aux polymyxines | 69 |

ACINETOBACTER SPP. 70

| | |
|---------------------------------------|----|
| → Résistance aux β -lactamines | 70 |
| → Résistance aux aminosides | 71 |
| → Résistance aux autres antibiotiques | 71 |

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA 72

BURKHOLDERIA CEPACIA 72

AEROMONAS SPP. 73

HAEMOPHILUS INFLUENZAE 73

| | |
|---------------------------------------|----|
| → Résistance aux β -lactamines | 73 |
| → Résistance aux autres antibiotiques | 74 |

NEISSERIA MENINGITIDIS, NEISSERIA GONORRHOEAE ET MORAXELLA CATARRHALIS 74

| | |
|---------------------------------------|----|
| → Résistance aux β -lactamines | 74 |
| → Résistance aux autres antibiotiques | 75 |

CAMPYLOBACTER ET HELICOBACTER 75

| | |
|------------------------------|----|
| → <i>Campylobacter</i> | 75 |
| → <i>Helicobacter pylori</i> | 76 |

5

L'antibiogramme des bactéries anaérobies..... 78

QUELQUES RAPPELS SUR LES BACTÉRIES ANAÉROBIES 78

L'ANTIBIOGRAMME DES BACTÉRIES ANAÉROBIES..... 79

- Préparation de l'inoculum 79
- L'antibiogramme 79
- Les résistances naturelles 80
- Quels antibiotiques tester ? 80
- Considérations particulières par genre ou espèce 80

6

Pharmacodynamie des antibiotiques :
aspects fondamentaux et pratiques 84

LES PRINCIPAUX PARAMÈTRES PHARMACODYNAMIQUES 84

- Temps pendant lequel les concentrations sériques sont supérieures à la CMI 85
- Aires sous les courbes rapportées à la CMI (ASC/CMI) 85
- Le quotient inhibiteur (QI) 86
- La concentration préventive de l'apparition des mutations : CPM 86
- Paramètres dérivés de la CPM 87

LA PHARMACODYNAMIE DES AMINOGLYCOSIDES 88

- La bactéricidie dynamique 88
- L'effet post-antibiotique (EPA) 88
- Résistance adaptative 90
- Paramètres pharmacodynamiques clefs des aminosides 90

LA PHARMACODYNAMIE DES β -LACTAMINES 91

- Bases de la pharmacodynamie des β -lactamines 91
- Perfusion continue en routine 95
- Efficacité de la perfusion continue 95

LA PHARMACODYNAMIE DES FLUOROQUINOLONES 95

- Bases de la pharmacodynamie des fluoroquinolones 95
- Les seuils à atteindre en terme d'efficacité 96
- Les objectifs à atteindre en terme de prévention de l'émergence de résistance 97

LA PHARMACODYNAMIE DES GLYCOPEPTIDES 98

- Bases de la pharmacodynamie des glycopeptides 98
- Les objectifs à atteindre en termes d'efficacité et de prévention de la résistance 99
- La PK/PD comme un des critères de choix des glycopeptides 99

CONCLUSION 100

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Antibiogramme en pratique | 102 |
| CATÉGORISATION CLINIQUE DES ANTIBIOTIQUES | 102 |
| ➔ Notion de concentrations critiques (ou concentrations moyennes pondérées) | 102 |
| ➔ Souche sensible, intermédiaire ou résistante | 103 |
| ➔ Spectre d'activité d'un antibiotique (normes européennes) | 103 |
| QUAND PRATIQUER UN ANTIBIOGRAMME ? | 104 |
| ➔ Antibiogramme utile - Antibiogramme inutile | 104 |
| COMMENT FAIRE UN ANTIBIOGRAMME ? | 107 |
| ➔ Choix des méthodes | 107 |
| ➔ Principales causes d'erreurs | 108 |
| ANTIBIOGRAMME ET RÉPONSE AU CLINICIEN | 108 |
| L'ANTIBIOGRAMME EN MILIEU GÉLOSÉ | 109 |
| ➔ Recommandations techniques | 109 |
| ➔ <i>Enterobacteriaceae</i> , bacilles à Gram négatif non fermentaires, <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp. | 109 |
| ➔ <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus</i> spp. | 109 |
| ➔ <i>Neisseria meningitidis</i> | 109 |
| ➔ <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 110 |
| ➔ <i>Haemophilus influenzae</i> | 110 |
| ➔ <i>Campylobacter</i> | 110 |
| ➔ <i>Helicobacter</i> | 110 |
| ➔ Anaérobies | 111 |
| ➔ Synthèse | 111 |
| ANTIBIOGRAMME AUTOMATISÉ | 111 |
| ANTIBIOGRAMME DES MYCOBACTÉRIES | 112 |
| ➔ Les méthodes phénotypiques | 112 |
| ➔ Les méthodes génotypiques | 113 |
| ➔ Résistance des mycobactéries atypiques | 114 |
| CONTRÔLES DE QUALITÉ | 115 |
| ➔ Le contrôle interne | 115 |
| ➔ Le contrôle externe | 116 |
| DÉTECTION DE CERTAINS MÉCANISMES DE RÉSISTANCE DIFFICILES À METTRE EN ÉVIDENCE PAR L'ANTIBIOGRAMME | 116 |
| ➔ β -lactamases | 116 |
| ➔ Résistance à la méticilline des staphylocoques | 118 |
| ➔ Résistance aux glycopeptides des entérocoques | 118 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| MEILLEURE ÉVALUATION DU NIVEAU DE SENSIBILITÉ DE LA SOUCHE À CERTAINS ANTIBIOTIQUES PAR LA RÉALISATION DE CMI..... | 118 |
| → Manque de fiabilité de l'antibiogramme par diffusion en gélose | 118 |
| → Nécessité d'obtention d'un résultat plus précis que celui donné par l'antibiogramme | 119 |
| → Nécessité de réaliser les CMI des antibiotiques utilisés en thérapeutique..... | 119 |
| ÉTUDE D'ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES..... | 119 |
| DÉTECTION RAPIDE DU PORTAGE DE BACTÉRIES MULTIRÉSISTANTES..... | 119 |

8

| | |
|---------------------|-----|
| Cas cliniques | 120 |
|---------------------|-----|

9

| | |
|--------------|-----|
| Annexes..... | 150 |
|--------------|-----|

| | |
|--------------------------------------------------|-----|
| CRITÈRES DE PRESCRIPTION D'UN ANTIBIOTIQUE | 150 |
|--------------------------------------------------|-----|

| | |
|------------------------------------------|-----|
| CRITÈRES DE GRAVITÉ D'UNE INFECTION..... | 151 |
|------------------------------------------|-----|

| | |
|--------------------------------------------------|-----|
| ANTIBIOTHÉRAPIE DES PRINCIPALES INFECTIONS | 152 |
|--------------------------------------------------|-----|

| | |
|----------------------------------------------------------------------|-----|
| LISTE DES ANTIBIOTIQUES PAR DÉNOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE..... | 160 |
|----------------------------------------------------------------------|-----|