



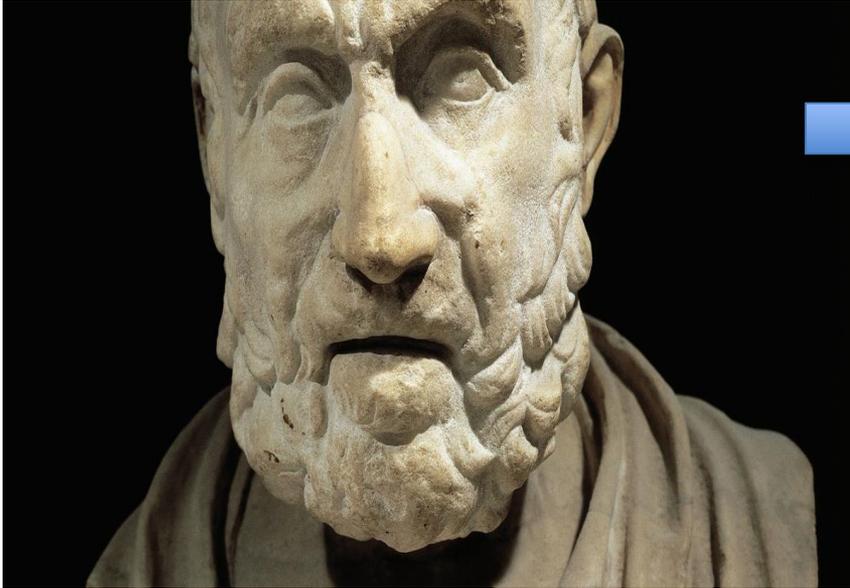
Quelques idées reçues en antibiothérapie. Cassez les mythes !!!!

Pr. Jean Paul Stahl

SPILF

Université Grenoble Alpes

Une évolution normale



La nature humaine



Le dogme

La réévaluation



Les durées d'antibiothérapie

- La durée longue est le reflet de l'anxiété du prescripteur (ou de sa méconnaissance)
- L'évaluation des durées optimales est difficile, et peu de données basées sur l'évidence
- La durée prolongée participe à l'exposition aux antibiotiques et donc à la sélection de résistances dans le microbiote

Un mythe ORL

- Angine à streptocoque:
 - Amoxicilline 6 jours
 - Cefpodoxime 5 jours
 - Cefuroxime 4 jours

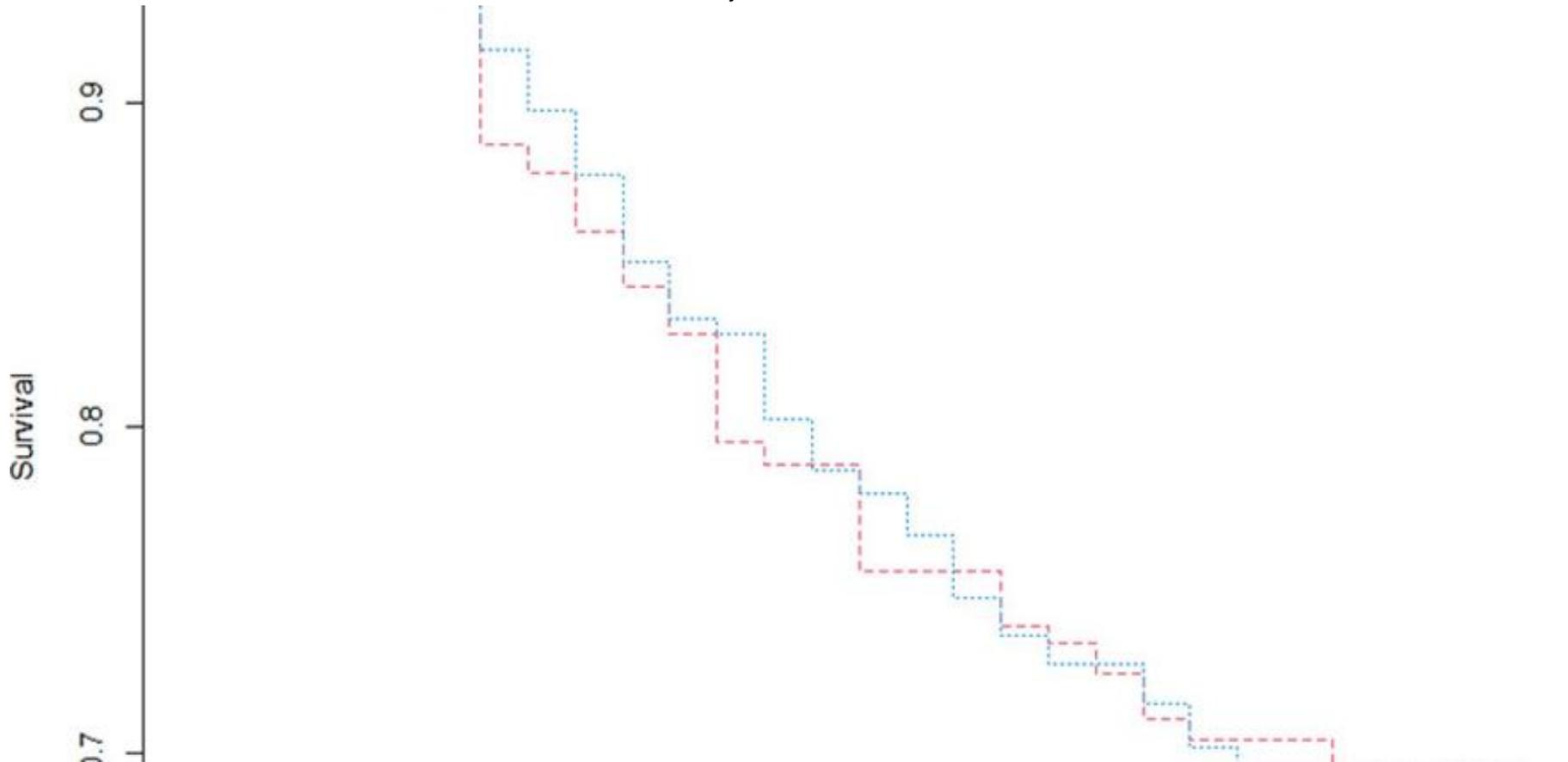
Basé sur le nombre de comprimés dans la boîte soumise à l'enregistrement initial !!!

Les associations d'antibiotiques

- Pour une synergie? Elle n'existe que *in vitro* et varie selon les méthodes. Pas de démonstration clinique
- Pour un élargissement du spectre ?
Antibiothérapie probabiliste sujette à déescalade
- Pour la protection de sélection de résistances?
Adapté aux molécules avec résistance par mutation

Single-drug versus combination antimicrobial therapy in critically ill patients with hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia due to Gram-negative pathogens:
a multicenter retrospective cohort study

F. Barbier et al. Critical Care 2024, 28:10



Fièvre Q chronique

- **Le mythe** : association obligatoire avec l'HCQ
- Les faits *in vitro* :
 - ✓ synergie avec doxycycline rapportée par un auteur en 1990, examen direct seul, pas de culture postérieure à l'exposition
 - ✓ infirmée en 2019 (CDC Atlanta)

Fièvre Q chronique

- Les faits cliniques :
 - ✓ une seule étude a comparé 14 patients consécutifs traités de janvier 1987 à Mai 1991
 - ✓ doxycycline + fluoroquinolone vs 21 patients traités par doxycycline et HCQ traités ensuite jusqu'en Décembre 1997.

Fièvre Q chronique

- Différence uniquement sur la fréquence des rechutes, mais pas d'information sur le recrutement des infections du groupe 2: probables retraitements de rechutes du groupe 1
- Aucune différence sur la létalité
- Pas d'évaluation de la durée du traitement

Conclusion

J.P. Stahl et al. Clin. Microb. Infect. 2022, 28:637-639

- Depuis cette étude le dogme est l'association doxycycline + HCQ
- Aucune étude comparative confirmative
- Conclusion: traitement non évalué qui demande des études cliniques aux normes scientifiques

Cyclines

- **Le mythe** : la doxycycline est contre-indiquée en cas de grossesse et chez les enfants < 8 ans
- **Les faits** :
- ✓ L'impact sur la coloration dentaire est négligeable

(Stultz JS, Eiland LS. Doxycycline and tooth discoloration in children: changing of recommendations based on evidence of safety. Ann Pharmacother 2019; 53: 1162–6.)

- ✓ La fréquence des foetopathies n'est pas augmentée
(Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. Paediatr Perinat Epidemiol 2009; 23:18–28).

Antibioprophylaxie

Le mythe :

La clindamycine est l'antibiotique de première ligne pour l'antibioprophylaxie chirurgicale chez les patients allergiques aux pénicillines

Antibioprophylaxie

Les faits :

une allergie vraie à la fois aux pénicillines et à la céfazoline est constatée dans 0,7% des cas

Sousa-Pinto B, et al. Assessment of the frequency of dual allergy to penicillins and cefazolin: a systematic review and meta-analysis. JAMA Surg 2021; 156:e210021

Antibioprophylaxie : conclusion 1

En cas d'allergie à la pénicilline:

- ✓ La céfazoline **ne doit pas être contre-indiquée**
- ✓ Elle reste l'antibiotique de première ligne dans ce cas de figure
- ✓ Elle est supérieure à la vancomycine et à la clindamycine (Norvell et al., Cefazolin vs. Second-line antibiotics for surgical site infection prevention after total joint arthroplasty among patients with a beta-lactam allergydoi:10.1093/ofid/ofad224)

Antibioprophylaxie: conclusion 2

- ✓ Augmentation des résistances à la clindamycine du streptocoque et du staphylocoque, de 24 à 40% pour les streptocoques
- ✓ Les indications de la clindamycine sont rares dans cette indication.

(White BP, Siegrist EA. Increasing clindamycin resistance in group A Streptococcus. Lancet Infect Dis 2021; 21:1208–9)

Endocardite

Le mythe : la rifampicine et la gentamicine sont essentielles pour le traitement des **EI sur valve prothétiques** à *S. aureus*

Endocardite

Les faits (1):

il n'y a pas de surmortalité en l'absence de gentamicine

(Ramos-Martínez A, et al. Gentamicin may have no effect on mortality of staphylococcal prosthetic valve endocarditis. J Infect Chemother 2018; 24:555–62)

Endocardite

Les faits (2):

rifampicine et prothèses valvulaires:

pas d'effet additionnel de la rifampicine

Le Bot A, et al. Is rifampin use associated with better outcome in staphylococcal prosthetic valve endocarditis? A multicenter retrospective study. Clin Infect Dis 2021; 72:e249–55.

Ryder JH, et al. Deconstructing the dogma: systematic literature review and meta-analysis of adjunctive gentamicin and rifampin in staphylococcal prosthetic valve endocarditis. Open Forum Infect Dis 2022; 9: ofac583. 58.

Exacerbation de BPCO

L'habitude :

Il faut traiter par antibiotiques toute exacerbation de BPCO due à une infection virale (grippe, RSV)

Exacerbation de BPCO

Les faits :

- ✓ Une surinfection bactérienne survient dans 10 à 40% des cas
- ✓ Seulement 66% de la prescription d'antibiotique est appropriée

S. van Brummelen et al. Antibiotic Prescriptions in Hospitalized Patients with an Exacerbation COPD and a Proven Influenza or RS Virus Infection. Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis. 2022; 17: 1261–1267

Exacerbation de BPCO

Les recommandations pour une antibiothérapie

(Wedzicha JA, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J 2017; 49: 1600791):

- ✓ Evidence clinique et/ou radiologique d'une infection bactérienne
- ✓ BPCO grave : FEV1 < 30%
- ✓ Age élevé
- ✓ Comorbidité grave

Le Mythe: LE traitement de la syphilis est la pénicilline

Les faits: méta analyse (Syphilis Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis Investigating Nonpenicillin Therapeutic Strategies. G.Y.Callado et al.Open Forum Infect. Dis. 2024) :

- ✓ 27 études (10 ECR, 16 études de cohortes rétrospectives, 1 étude prospective) totalisant 6710 patients.
- ✓ stade primaire ou secondaire, **non neurologique**.
- ✓ Traitements :
 - BPB 1,2 ou 2,4 MUI 1 ou 3 injections IM selon le stade de la syphilis
 - Doxycycline 200mg/j pendant 10-14j, Ceftriaxone 1-2g/j pendant 10j, Azithromycine 1 – 2 g 1 dose
- ✓ Aucune différence d'efficacité entre les différents traitements

Allergie aux bêtalactamines

- **Le mythe:** toute allergie à une bêtalactamine contre-indique les autres

Classification de l'hypersensibilité immuno-allergique :

Type d'allergie	Effecteurs	Signes et symptômes	Temps après exposition
Type I Hypersensibilité immédiate	Ig E, mastocyte, Polynucléaire basophile	Urticaire, angioœdème, bronchospasme, anaphylaxie	< 1h jusqu'à 4 h (voire 6h)
Type II Hypersensibilité retardée	Ig G et complément	Cytopénies, Anémie hémolytique,	5-15 jours
Type III	Formation de complexes immuns	Vascularite, glomérulonéphrite etc.....	7-21 jours
Type IV	Médiation cellulaire Lc T	Eczéma	1-21 jours
		Erythème pigmenté fixe	1 à 2 jours
		Exanthème maculo-papuleux	4-14 jours (1jrs si exposition préalable)
		DRESS syndrome ¹	2-6 semaines
		Sd Steven Johnson	4-28 jours
		Epidermolyse nécrosante toxique de Lyell	4-28 jours
		PEAG ²	1-2 jours

¹DRESS syndrome : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

²PEAG : pustulose-exanthématique aiguë généralisée

Stratification du risque d'hypersensibilité aux bêtalactamines-recommandations européennes

Patients à haut risque d'hypersensibilité immuno-allergique ¹	
Réactions immédiates	Anaphylaxis Hypotension Œdème laryngé Bronchospasme Urticaire et/ou angio-oedème Erythème généralisé
Réactions retardées	Sd Steven Johnson Sd Lyell DRESS syndrome Erythème pigmenté fixe bulleux Dermatose à IgA linéaire Exanthème maculo-papuleux sévère Vascularite, maladie sérique Cytopénie, hépatite, néphrite Maladie auto immune médicamenteuse

Le haut risque, indépendamment de la réaction d'hypersensibilité présentée

- Comorbidités : pathologie cardio vasculaire, pulmonaire, rénale et mastocytose systémique
- Femmes enceintes
- Traitement par bêtabloquants

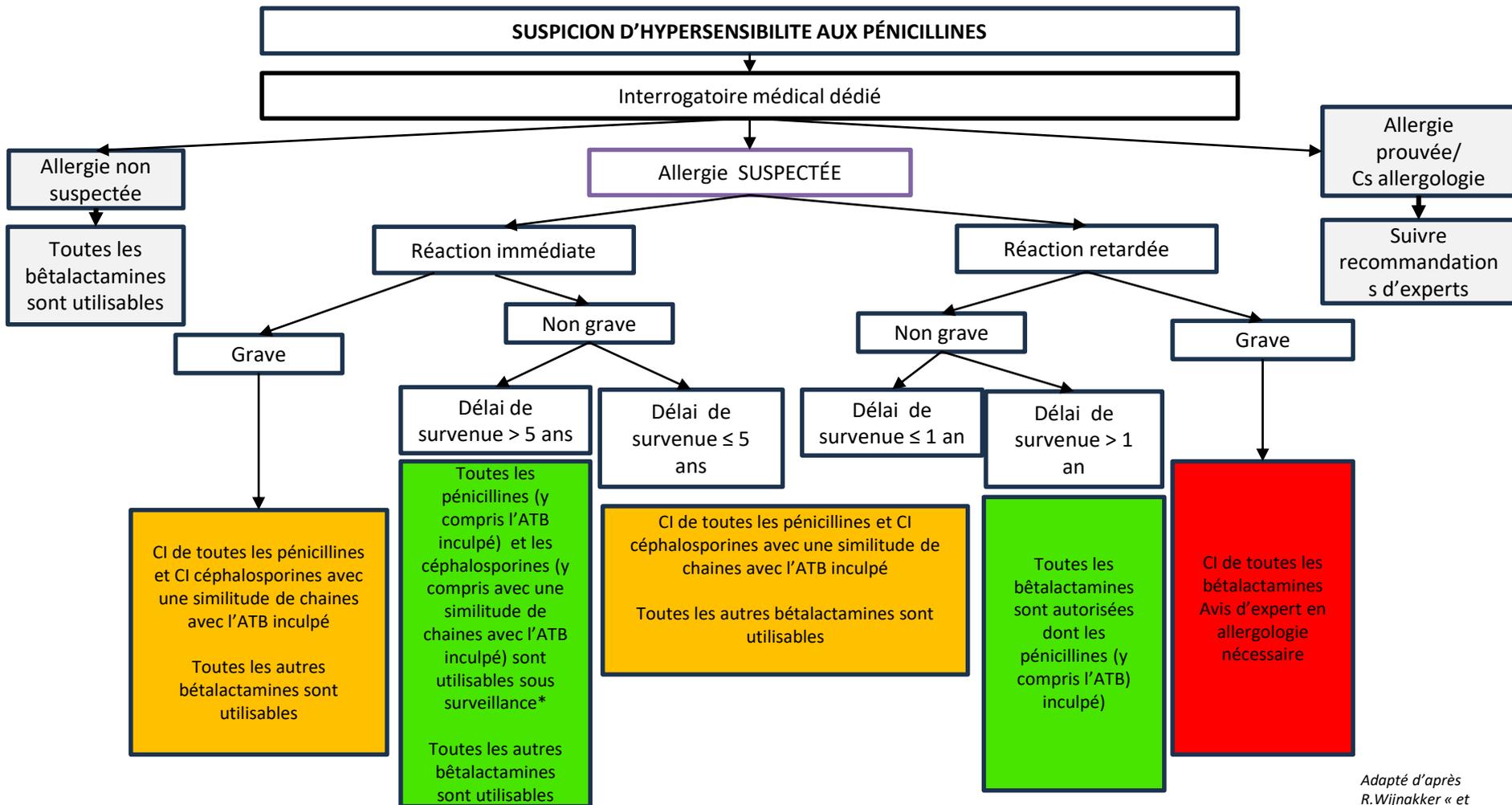
Recommandations de prise en charge des patients suspects d'hypersensibilité aux bêtalactamines?

The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guideline for the approach to suspected antibiotic allergy

Roos Wijnakker ^{1,15,*}, Maurits S. van Maaren ², Lonneke G.M. Bode ³, Maja Bulatovic ⁴, Bart J.C. Hendriks ⁵, Masja C.M. Loogman ⁶, Suzanne P.M. Lutgens ⁷, Ananja Middel ⁸, Chris M.G. Nieuwhof ⁹, Eveline E. Roelofsen ¹⁰, Jan W. Schoones ¹¹, Kim C.E. [Clinical Microbiology and Infection 29 \(2023\) 863–875](#) Aline B. Sprikkelman ¹³, Lieke M.M. de Vrankrijker ¹⁴, Mark G.J. de Boer ¹⁵

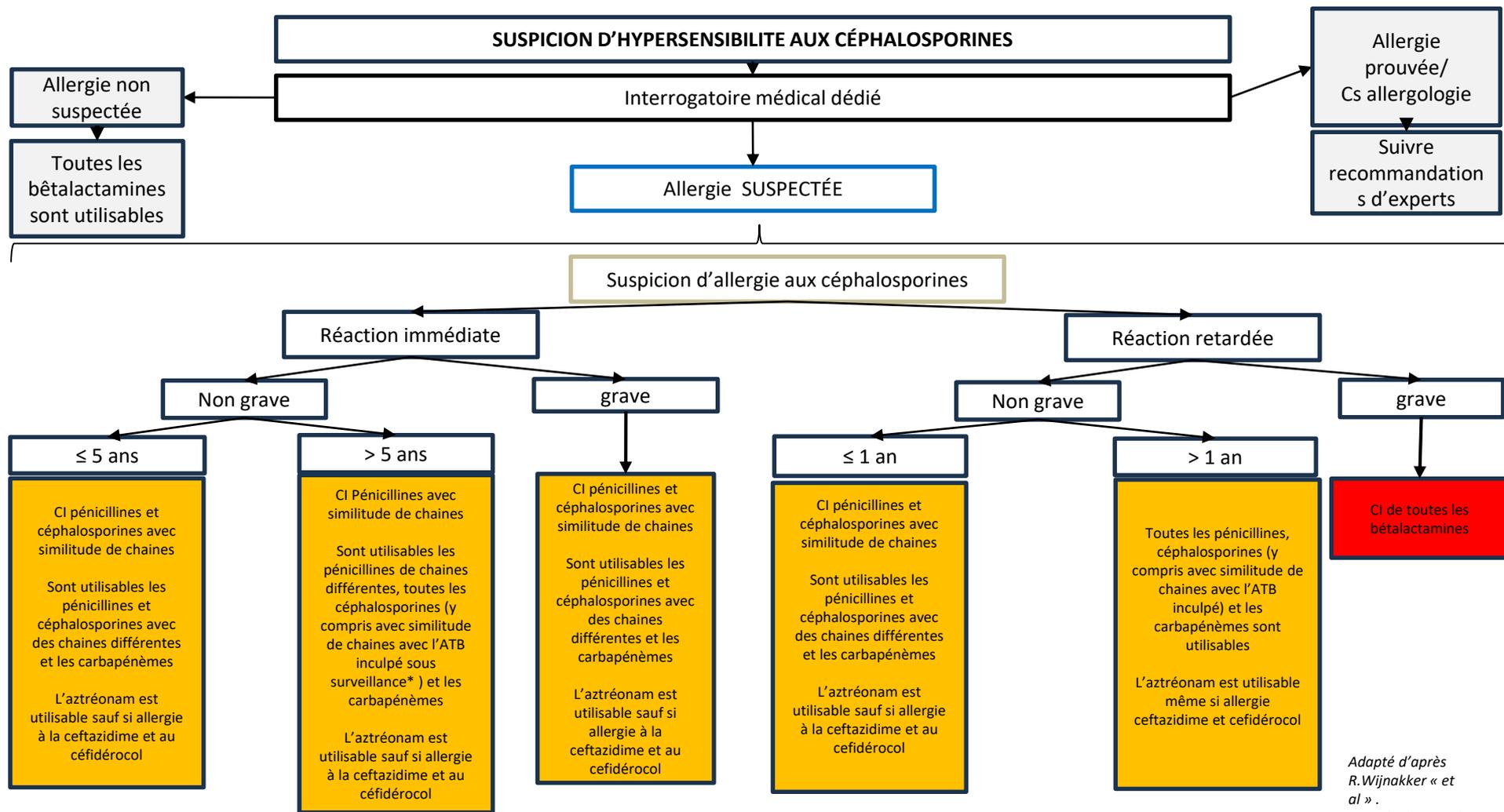
Recommandations d'experts pour la pratique clinique dont les algorithmes prennent en compte :

- La présentation clinique
- La gravité de la symptomatologie clinique
- Le délai de survenue entre la réaction d'hypersensibilité et la réexposition
- La structure pharmacologique des bêtalactamines avec une évaluation du risque d'allergie croisée.



* surveillance en milieu hospitalier au sein d'une équipe expérimentée pour prise en charge thérapeutique sans délai d'une réaction d'hypersensibilité immuno-allergique

Adapté d'après R.Wijnakker « et al ». Microbiology and infection. 2023



Adapté d'après R. Wijnakker « et al ». Microbiology and infection. 2023

* surveillance en milieu hospitalier au sein d'une équipe expérimentée pour prise en charge thérapeutique sans délai d'une réaction d'hypersensibilité immuno-allergique

Tableau 3 : Allergie croisée entre les bêta-lactamines, d'après R.Wijnakker « et al » . Microbiology and infection. 2023

	Amoxicilline	Pénicilline G	Pénicilline v	Flucloxacilline	Pipéracilline	Céfalexine	Céfazoline	Céfalotine	Céfuroxime	Céfaclor	Céfamandole	Ceftriaxone	Céfotaxime	Ceftazidime	Céfépime	Céfidérol	Ceftaroline	Ceftolozane	Méropénème	Imipénème	Ertapénème	Aztréonam	
Amoxicilline	■					■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Pénicilline G		■				■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Pénicilline v			■			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Flucloxacilline				■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Pipéracilline					■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Céfalexine	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Céfazoline	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Céfalotine	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Céfuroxime	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Céfaclor	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Céfamandole	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ceftriaxone	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Céfotaxime	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ceftazidime	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Céfépime	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Céfidérol	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ceftaroline	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ceftolozane	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Méropénème	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Imipénème	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ertapénème	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Aztréonam	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Légende	Allergie possible via les PPL (penicilloyl polylysine = déterminant majeur des pénicillines)																						
	■ Risque d'allergie croisée via la chaîne R1																						
	■ Risque d'allergie croisée via la chaîne R1 ou R2																						
	■ Pas de risque d'allergie croisée																						

Risques d'hypersensibilité croisées entre les bêta-lactamines en fonction de leur homologie structurale

Cephalosporins	Penicillins							
	Penicillin G	Penicillin V	Ampicillin	Amoxicillin	Cloxacillin	Piperacillin	Ticarcillin	
1 st	Cefadroxil	0,371	0,220	0,618	1,000	0,179	0,060	0,333
	Cephalexin	0,592	0,333	1,000	0,618	0,208	0,043	0,371
	Cefazolin	0,176	0,110	0,099	0,088	0,078	0,032	0,088
	Cefradine	0,344	0,200	0,517	0,371	0,155	0,082	0,263
	Cephalothin	0,563	0,321	0,337	0,295	0,154	0,035	0,268
	Cefatrizine	0,371	0,220	0,618	1,000	0,179	0,060	0,333
	Cephaloridine	0,563	0,321	0,337	0,295	0,154	0,035	0,268
2 nd	Cefaclor	0,592	0,333	1,000	0,618	0,208	0,043	0,371
	Cefoxitin	0,330	0,245	0,211	0,180	0,148	0,043	0,180
	Cefprozil	0,371	0,220	0,618	1,000	0,179	0,060	0,333
	Cefuroxime	0,304	0,220	0,274	0,248	0,320	0,044	0,228
	Cefamandole	0,592	0,333	0,714	0,485	0,208	0,043	0,412
3 rd	Cefixime	0,110	0,110	0,098	0,157	0,219	0,084	0,138
	Cefotaxime	0,141	0,090	0,138	0,142	0,249	0,049	0,182
	Ceftazidime	0,092	0,087	0,092	0,142	0,198	0,064	0,127
	Ceftriaxone	0,141	0,090	0,138	0,142	0,249	0,049	0,182
	Cefpodoxime	0,141	0,090	0,138	0,142	0,249	0,049	0,182
	Cefdinir	0,147	0,083	0,143	0,156	0,207	0,047	0,238
4 th	Ceftibuten	0,167	0,127	0,148	0,165	0,237	0,079	0,165
	Cefepime	0,141	0,090	0,138	0,142	0,249	0,049	0,182



Picard M, J Allergy Clin Immunol Pract 2019

Adapté d'après R.Wijnakker « et al » . Microbiology and infection. 2023

Vers l'infini et au-delà



J. Indian Inst. Sci.
A Multidisciplinary Reviews Journal
ISSN: 0970-4140 Coden-IJISAD
© The Author(s) 2023.



Medical Astro-Microbiology: Current Role and Future Challenges

*Francesca McDonagh¹, Martin Cormican^{1,2}, Dearbháile Morris¹, Liam Burke¹,
Nitin Kumar Singh³, Kasthuri Venkateswaran³ and Georgios Miliotis^{1*}*

- Voyages dans l'espace et colonies extra-terrestres (ET)
 - Lune 2026/ Mars 2050/ Enceladus ?
- Contamination par des pathogènes ET peu vraisemblable à ce jour
- Changements/évolution des pathogènes habituels et de l'hôte humain dans l'environnement d'un voyage spatial
 - Déjà démontré (*Herpesviridae*)
 - Conséquences ?
 - Lieu d'évaluation: International Space Station (ISS), *in vitro* microgravité



Spaceflight

Space-related stressors:

Cosmic radiation

UV radiation

Microgravity

Medical astro-microbiology implications:

Hypervirulence

HGT of ARGs

Latent viral reactivation

Martian settlements

Radiation

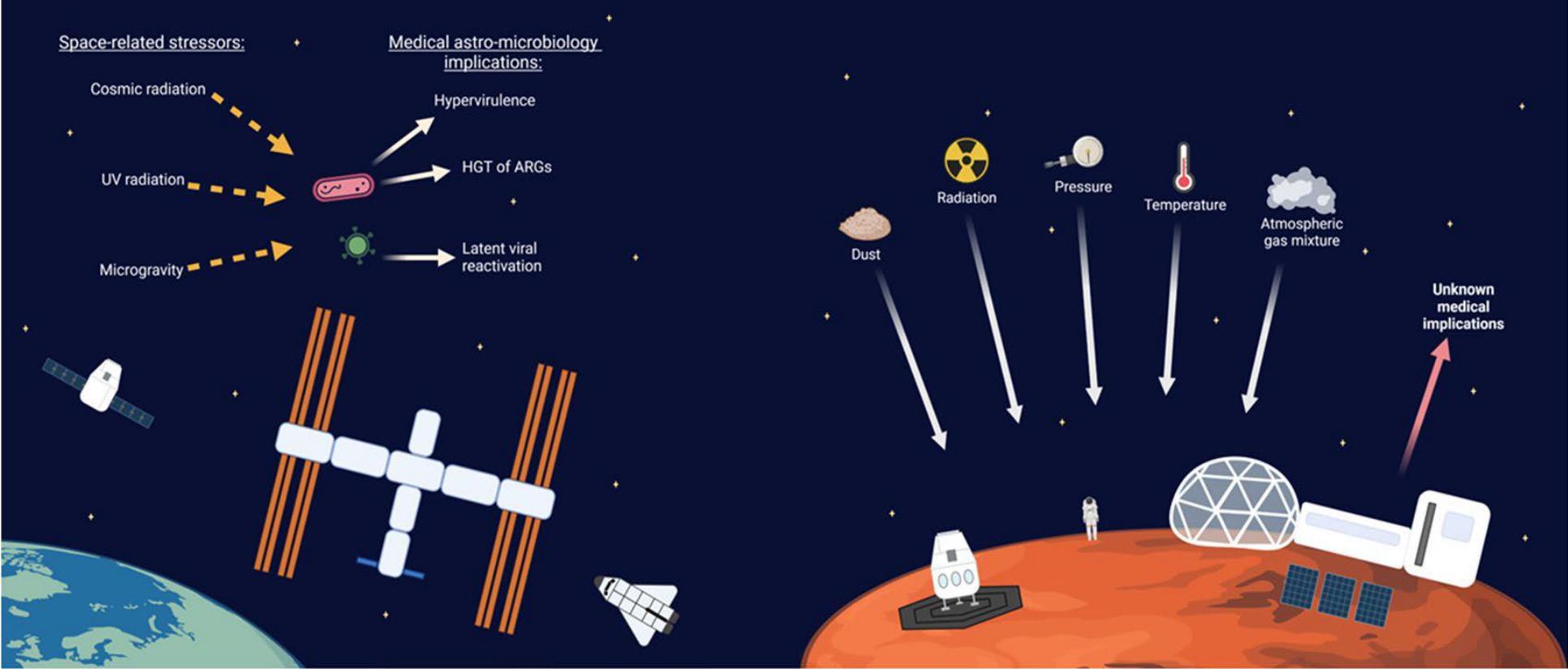
Pressure

Temperature

Atmospheric gas mixture

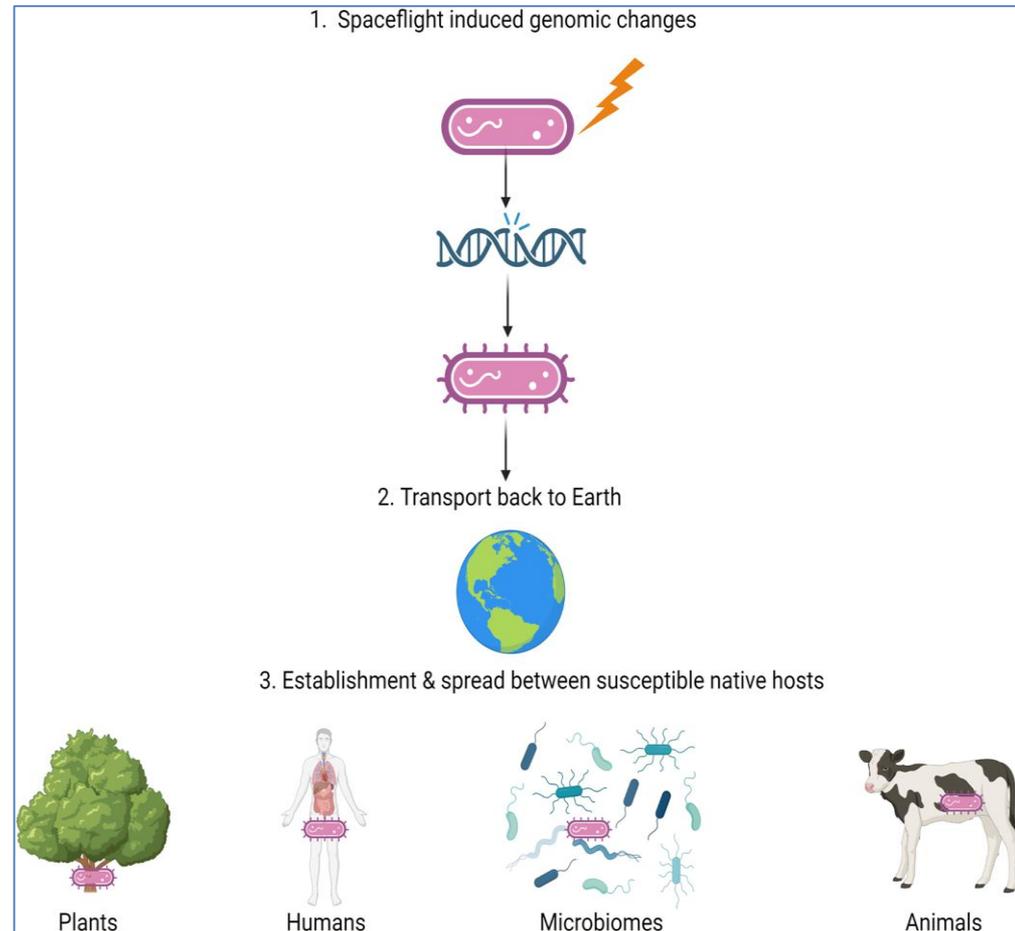
Dust

Unknown medical implications



Changements attendus

- Hôte humain
 - Immunité
 - Confinement
 - Régime alimentaire
 - Microgravité et aérosols
- Pathogènes
 - Radiations
 - Confinement



Des données existantes

Table 2: Summary of bacterial pathogens with known medical astro-microbiology association.

Medical astro-microbiology bacterial pathogens of interest					
Species	Space related observation	Biofilm forming	Transmission	Clinical importance	References
<i>Salmonella typhimurium</i>	Enhanced virulence	Yes	Direct contact	Gastrointestinal infections	128
<i>Staphylococcus warneri</i>	Enhanced virulence	Yes	Direct contact	Rare opportunistic pathogen (UTI)	
<i>Serratia marcescens</i>	Enhanced virulence	Yes	Direct contact	Broad (urinary tract infections, wound infections, respiratory infections)	19
<i>Enterobacter bugandensis</i>	Multidrug resistance	Yes	Direct contact	Severe neonatal and immunocompromised patient infections (sepsis)	118
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Drug resistance, metabolic importance	Yes	Direct contact	Broad (pneumonia, bloodstream infections, meningitis)	18
<i>Kalamiella piersonii</i>	Persistence, multidrug resistance, hypervirulence	Yes	Unknown	Broad (wound infection, sepsis, meningitis)	112, 129
<i>Bacillus spp.</i>	Spore forming, persistence, carbapenem resistance, virulence	Yes	Direct contact	Foodborne illness, gastrointestinal infections	103



Conclusions

- Les dogmes sont faits pour être réévalués
- Une recommandation doit être réévaluée régulièrement
- Le fondement du raisonnement scientifique est le doute argumenté

Merci pour votre attention

