

## REGLES DE PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES

### I INTRODUCTION

La prescription des ATB est usuelle (50% des prescriptions) mais pas toujours aisée. Depuis la découverte du 1<sup>er</sup> ATB en 1940, il y'a eu un développement considérable des ATB mais parallèlement une évolution considérable de bactéries résistantes (véritable problème de santé publique). Le bon usage des antibiotiques permet de limiter la sélection et l'émergence de bactéries résistantes ; il obéit à des règles d'or de prescription :

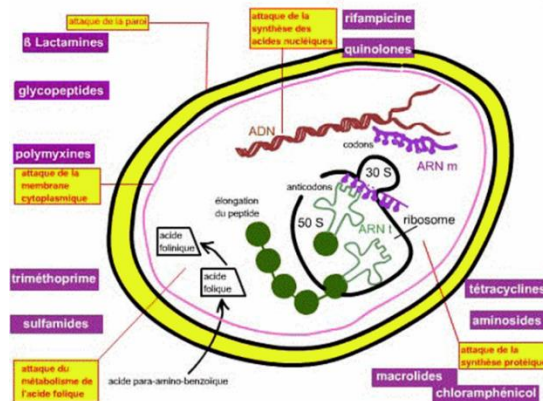
- Avoir une forte suspicion d'infection bactérienne
  - o La fièvre ne suffit pas
  - o Il y a des virus qui donnent de la fièvre
  - o Il y a des bactéries qui contaminent sans infecter
  - o Il y'a des fièvres non infectieuses
- Connaître le rationnel du choix de l'ATB et des associations
  - o Identification de l'infection et du germe en cause
  - o Connaissance du produit utilisé
  - o Appréciation du terrain

### II RAPPELS GENERAUX

1. DEFINITION : le mot ATB vient du grec anti: «contre» et bios: «la vie».

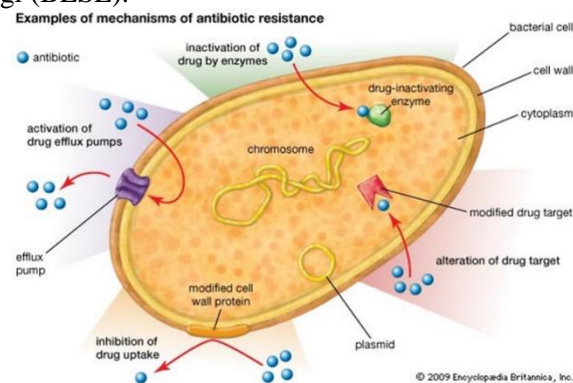
Substance naturelle (produite surtout par des par des micro-organismes) ou synthétique, ayant la propriété d'empêcher la croissance des micro-organismes ou de les détruire. Leur rôle est de diminuer la quantité de bactéries présentes sur le site infectieux afin de permettre aux défenses immunitaires d'assurer leur rôle.

2. SITES D'ACTION DES ATB



3. ANTIBIORESISTANCE

Une bactérie est multi résistante (BMR) lorsque, du fait de résistances naturelles et/ou acquises, elle n'est sensible qu'à un petit nombre de familles et sous-familles d'antibiotiques». Les BMR les plus fréquentes à l'hôpital sont le *S. aureus* résistant à la méthicilline et les entérobactéries sécrétrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi (BLSE).



Les facteurs favorisant la sélection des résistances acquises sont dus à la prescription inappropriée :

- mauvaises indications (30 % à 50 % des prescriptions)
- monothérapie (certains antibiotiques)
- inadéquation posologie et mode d'administration
- durée inappropriée
- usage excessif
- multitude des prescripteurs ...

#### 4. CARACTERISTIQUES PHARMACODYNAMIQUES DES ATB

**CMI** (concentration minimale inhibitrice) : c'est le paramètre de mesure de l'activité in vitro. C'est la plus faible quantité d'ATB permettant d'inhiber (bactériostase) totalement la multiplication bactérienne, après 18 à 24 heures de contact à 37 °. Elle doit être systématiquement déterminée pour certains germes : Pneumocoque, staph...

**CMB** (concentration minimale bactéricide) : c'est la plus faible concentration d'ATB permettant de détruire (bactéricidie) 99,9 % des bactéries après 18 à 24 heures de contact avec l'antibiotique.

D'autres paramètres sont indispensables pour le clinicien :

- ATB temps dépendant : quand l'activité bactérienne déterminée pendant la phase précoce est très influencée par le temps d'action. Le respect de l'intervalle est important. Parfois la perfusion continue s'impose (Glycopeptides → BGP).
- ATB concentration dépendant : l'activité bactérienne déterminée pendant la phase précoce est fonction de la concentration. Avec ces ATB, on cherche en clinique à obtenir des pics de concentration élevés. Ils peuvent être administrés à intervalles plus espacés (aminosides : toutes les 12 à 24 h)

Ces données se complètent par :

- Effet post ATB : la suppression de la croissance bactérienne, après une exposition limitée des bactéries à un ATB. Ce terme implique que l'effet est dû à l'exposition préalable des bactéries à l'ATB et non à la persistance de celui-ci à une concentration inhibitrice
- Demi-vie d'élimination : c'est le temps nécessaire à l'élimination d'un ATB présent dans l'organisme. L'élimination d'un ATB est totale après 7 à 10 fois le temps de sa demi-vie.

#### 5. CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES DES ATB

- Absorption = Biodisponibilité des ATB administrés par voie orale :
  - o variable selon les molécules et guide le choix de la posologie.
  - o Si biodisponibilité faible = administration parentérale impérative (aminosides, polypeptides, certaines  $\beta$ lactamines).
  - o Si biodisponibilité excellente : taux sériques ou tissulaires  $PO \approx$  parentérale (rifamycines, fluorquinolones, sulfamides)
  - o Si biodisponibilité moyenne :  $\uparrow$  doses ( $\beta$ lactamines, ciprofloxacine)
  - o Parfois : absorption digestive  $\downarrow$  par la prise d'aliments (cefalosporines orales, fosfomycine trometanol) ou par la prise d'antiacides à base de cations divalents :  $Ca^{+2}$ ,  $Al$ ,  $Mn$  (tetracyclines, fluorquinolones).
- Diffusion = volume de distribution
  - o La diffusion dans l'organisme se définit par le volume de distribution qui peut intéresser préférentiellement certains organes.
  - o Elle est modérée pour les  $\beta$  lactamines, les aminosides, les glycopeptides, bonne pour les cyclines, fluorquinolones, les macrolides, la fosfomycine, les C3G parentérales, l'acide fusidique.
  - o Les difficiles accès pour les ATB sont le LCS, le cerveau, la prostate et l'œil.
  - o Endocardites : seules des concentrations sériques très élevées permettent aux ATB de diffuser dans les végétations.
- Elimination : 2 voies essentielles : Urinaire et/ou Biliaire, sous forme métabolisée ou non.
  - o Si insuffisance rénale : évaluation de la clearance de créatinine. Utiliser des ATB à métabolisme hépatique sinon adapter les doses selon la clairance de la créatinine.
  - o Si insuffisance hépatique : éviter les médicaments à métabolisme hépatique.

- Caractéristiques pharmacocinétiques / pharmacodynamique (PK/PD)

Permettent de définir les règles d'utilisation d'un ATB pour une bactérie donnée en un site d'infection donné, en étudiant la relation de concentration en fonction du temps. Ils intègrent la CMI, la concentration en ATB en fonction du temps et la bactéricidie en fonction de la concentration

### III REGLES DE PRESCRIPTION DES ATB

Les indications thérapeutiques des ATB sont de 2 types :

- Curative : envers une infection évolutive :
  - Probaliste : l'état clinique présume un diagnostic et oblige un traitement immédiat.
  - Ciblée : infection documentée bactériologiquement ou cliniquement.
- Préventive : chez des personnes immunodéprimées, endocardite, MCS, RAA, avant ou après une intervention chirurgicale,...

La bonne prescription doit répondre aux questions suivantes :

#### 1. S'AGIT-IL D'UNE INFECTION BACTERIENNE ?

L'ATB ne doit être prescrit qu'en cas d'infection bactérienne. Ce diagnostic repose sur :

- Anamnèse rigoureuse
- Examen clinique soigneux
- Examens complémentaires bien choisis :
  - Prélèvements microbiologiques : Hémoculture, ECBU, pus....
  - Radio pulmonaire, échographie,...
  - Hémogramme, CRP ...
  - Antigène urinaire
  - Test de diagnostic rapide...

Si l'état fébrile est bien supporté : ne pas prescrire l'ATB en urgence ⇒ une enquête étiologique est indispensable.

Parfois un traitement de première intention (probabiliste) s'impose en urgence : Signes de sepsis sévère, purpura, méningite bactérienne avant identification du germe ou terrain d'immunodépression (ex neutropénie). L'antibiothérapie probabiliste basée sur :

- Tableau clinique (porte d'entrée et signes d'appel)
- L'appréciation du terrain,
- Le caractère communautaire ou nosocomial
- L'écologie des services
- L'ATCD microbiologiques

#### 2. QUELLE EST LA BACTERIE RESPONSABLE ?

Toute fièvre ou toute suspicion d'infection bactérienne nécessite une tentative de documentation bactériologique. Le prélèvement bactériologique est :

- Indispensable en cas d'infection sévère. Dans ce cas, les bactéries responsables sont variées et/ou de sensibilité inconstante aux ATB : endocardites, méningite, suppurations diverses de l'immunodéprimé, tuberculose, infections nosocomiales, malades porteurs de matériel étranger, fièvre typhoïde,...
- Superflu : si le diagnostic est évident : scarlatine, impétigo, érysipèle et que la sensibilité des bactéries responsables aux ATB usuels est régulièrement documentée. Ce sont des situations de moins en moins fréquentes.

Les prélèvements à réaliser sont : Hémocultures, prélèvements au niveau de la porte d'entrée et/ou localisations secondaires (ponction des liquides biologiques ou d'abcès, biopsie tissulaire avec culture bactériologique et mycobactériologique, examen anatomopathologique et colorations spécifiques).

Les prélèvements sont d'autant plus nécessaires qu'il s'agisse d'un organe fermé ou d'un liquide biologique stérile (LCS, liquide des séreuses, urine, abcès ...).

L'identification d'une bactérie = Antibiogramme

Les autres moyens diagnostiques : Sérologie, PCR,...

### 3. QUEL EST LE SITE DE L'INFECTION ?

L'ATB doit atteindre une concentration  $>$  CMI du germe : (Connaitre la diffusion de l'ATB). Plusieurs facteurs conditionnent cette pénétration :

- Siège de l'infection (la diffusion de l'ATB diffère selon les tissus)
- Etat anatomique du foyer infecté : (enkystement, ischémie ...)

### 4. QUEL LE TERRAIN ?

Avant de prescrire un ATB, il est important de connaître les risques spécifiques aux malades :

- Immunodépression : neutropénie, hémopathie maligne, corticothérapie, traitement immunosuppresseur, éthyilisme chronique, âge avancé, diabète,...
- Pathologie sous-jacentes susceptible de décompenser : insuffisance respiratoire, cardiaque
- Prendre en compte les ATCD allergiques, les pathologies hépatiques ou rénales et/ou une augmentation du volume de distribution : grossesse, ascite, œdème.

Le risque consenti de l'antibiothérapie doit être le plus faible si le malade est fragile ; le choix va généralement vers ATB bactéricides, à large spectre ou des associations d'ATB pour élargir le spectre.

### 5. QUEL EST LE COUT ET SPECTRE DE L'ATB CHOISI ?

Il est recommandé que l'ATB choisi soit :

- aussi efficace que les autres,
- à spectre plus étroit,
- moins coûteux,
- à tolérance au moins identique

### 6. COMMENT PRESCRIRE L'ATB ?

La prescription repose essentiellement sur la connaissance des caractéristiques pharmacocinétiques des ATB et les caractéristiques de l'infection.

- Monothérapie ou association d'ATB :
  - o Monothérapie :
    - Suffisante pour plupart des infections courantes.
    - Son indication majeure reste l'infection communautaire à germe connu ou probable sensible à l'ATB retenu et pour lequel l'expérience clinique cautionne la monothérapie
  - o Associations d'ATB a pour but :
    - rechercher un effet synergique,
    - limiter les risques d'émergence de mutants résistants,
    - élargir le spectre d'action (Infection polymicrobienne, infection non documentée avec une grande diversité de germes potentiellement en cause).

De ces trois arguments, isolés ou associés, découlent les indications d'une association d'ATB.

- Selon le germe : Mycobactérie, brucella, pseudomonas, BGN multiR
  - Site difficilement accessible : endocardite, infection neuro méningée post chirurgicale, ostéo articulaire, abdomino pelvienne non documentée, infection respiratoire grave...
  - Terrain particulièrement compromis
  - Selon l'ATB : Rifampicine, fosfomycine, acide fucidique, fluorquinolone
- Voie d'administration
    - o Voie veineuse : voie de référence dans les Infections graves : obtenir rapidement des concentrations élevées.
    - o Voie orale :
      - infections peu sévères,
      - traitement de relais : évolution favorable et absence de vomissements.
      - Préservation du capital veineux en cas de traitement prolongé.
      - Choisir des molécules ayant mêmes critères de sensibilité et une biodisponibilité proche de celle obtenue par voie parentérale pour éviter rechute.
      - Indispensable : pas d'interférences médicamenteuses + observance.

- Voie IM : ATB à demi-vie longue en l'absence de troubles de la coagulation.
- Applications locales : indications limitées : otites externes, infections des yeux, peau, vagin.
- Posologie
  - La posologie est fixe pour les ATB concentration dépendant tels que les aminosides, les cyclines et les macrolides
  - La posologie est adaptée à la gravité de l'infection, au germe, au terrain et la toxicité du produit pour les ATB temps dépendant (B lactamines)
  - L'espace des prises : un intervalle de 4 fois la  $\frac{1}{2}$  vie doit être observé entre chaque dose pour les ATB dont l'activité anti bactérienne est tps dépendant.
- Durée de traitement
  - Très variable : selon le germe, la localisation et le terrain.
  - L'antibiothérapie doit être interrompue brutalement sans doses dégressives.
  - Si association avec un aminoside, ce dernier doit avoir une courte durée : 2 à 5 jours (Sauf quelques situation, ex : endocardite infectieuse).
  - Durées habituelles de quelques infections non compliquées : MCS (5 à 7j) ; PNA (7 à 14j) ; Endocardite primitive (30 à 45j) ; Tuberculose (6 mois)...

#### 7. COMMENT SURVEILLER L'ANTIBIOTHERAPIE ?

L'efficacité d'un ATB se juge sur :

- Disparition de la fièvre et amélioration clinique rapide
- Stérilisation des prélèvements bactériologiques
- Négativation de la CRP + diminution de la VS.
- Dosages sériques d'ATB et dans les milieux biologiques : il a un intérêt pour le contrôle de l'efficacité et/ou de la tolérance. Il est nécessaire pour les aminosides, glycopeptides, FQ, ...

Toutefois, il est à rappeler que l'absence de rechute est le seul critère absolu de guérison d'une infection.

Echec d'une antibiothérapie se présente par :

- Persistance des signes locaux et généraux de l'infection après 48 à 72h
- Extension locale ou générale de l'infection (autres localisations)
- Persistance de la ou des mêmes bactéries malgré une antibiothérapie jugée initialement adaptée.

Echec d'une antibiothérapie probabiliste s'expliquer par :

- Un pari bactériologique exact mais défaut de sensibilité de la bactérie (s) en cause.
- Un pari bactériologique inexact : Bactérie d'une autre espèce
- Autre étiologie : virale, parasitaire, mycosique ou étiologie non infectieuse.

Echec d'une antibiothérapie documentée

- Défaut d'observance
- Interactions chimiques ou médicamenteuses
- Posologie insuffisante,
- Tissus d'accès difficile (méninges, œil, prostate).
- Persistance d'un foyer clos (porte d'entrée ou localisation 2°) et doit faire envisager une ponction ou drainage chirurgical ou l'ablation d'un matériel étranger (prothèse).
- La bactérie a acquis un mécanisme de résistance