

GENERALITES SUR L'ANTIBIOTHERAPIE



Introduction

- ATB permettent de traiter les infections
- souvent prescrits → 50% consommation médicamenteuse
- Développement considérable.
- Apparition de résistances → découvertes de nouvelles molécules de + en + efficaces. **Mais R+++ ↔ peu de molécules**
- **Actuellement: Ere post ATB → Espoir: PHAGOTHERAPIE?**

- **UTILISATION RATIONNELLE DES ATB REPOSE SUR:**
- La connaissance des produits utilisés
- L'analyse de l'infection à traiter
- La prise en compte du terrain sur lequel elle survient
- L'épidémiologie bactérienne
- L'évolution des résistances

Qu'est ce qu'un antibiotique?

- Substances élaborées par:
 - micro-organismes (champignons ou bactéries) ou substances synthétiques
 - bactériostatiques ou bactéricides à doses faibles.
- Leurs cibles d'activité: structures moléculaires spécifiquement bactériennes.
- Toxicité sélective pour les cellules procaryotes et une toxicité faible pour les cellules eucaryotes



Caractéristiques des ATB



Microbiologiques

- **Activité antibactérienne:**
 - C M I: C M inhibitrice de la croissance bactérienne in vitro
 - C M Bactéricide: laissant 0,01% d'un inoculum bactérien = 10^6
 - Bactérie est sensible si CMI < [C] ATB dans l'organisme obtenues avec posologies usuelles.
 - Si CMI > [C] → Bactérie résistante. Si CMI voisine: Intermédiaire.
 - Antibiogramme par la méthode des disques (sur boîte de pétri) ou par des automates → cette évaluation.
 - Détermination de CMI: parx nécessaire: PSDP et Péni, Staph coagulase (-) et teicoplanine, staph aureus et vancomycine.



Microbiologiques

Espèces bactériennes: classées en 3 catégories / ATB

Sensibles: CMI pour les souches sauvages $< [C]$ critique $<$

Modérément sensibles: CMI souches sauvages situées entre les 2 $[C]$ critiques \rightarrow succès thérapeutique si $[C]$ ATB suffisante au site de l'infection.

Résistantes: CMI $> [C]$ habituellement obtenues in vivo \rightarrow succès TRT = 0

ATB bactéricides: β lact, aminosides, fluorquinolones: CMB \approx CMI \rightarrow à utiliser dans les infections graves ou survenant chez les immunodéprimés.



Microbiologiques

- Bactéricidie est temps dépendante: fx de la durée de l'exposition de la bactérie à l'antibiotique → pénicillines, céfalosporines, fluorquinolones...)
- “ [C] dépendante → aminosides, imipénèmes, f.quinolones (Gr-).
- Effet post ATB: délai de recroissance bactérienne après exposition à l'ATB
- ↪ choix des doses et des intervalles de l'ATB.
- L'activité antibactérienne peut être synergique, antagoniste, indifférente.
- Ex: β lactamines + aminoside: convient au trt des sepsis sévères ou des endocardites.



Microbiologiques

- Résistance bactérienne aux ATB.
- « naturelle ou acquise
- Dépend de: pression de sélection, possibilité de transmission dans un groupe humain (collectivité), capacité de certaines espèces à acquérir un gène de résistance provenant d'une autre espèce.
- Espèces dont la sensibilité a peu diminué: streptocoques A, C, G, brucelles, tréponème pâle, leptospires, *borrelia*.
- Espèces de + en + R: Entérocoques, staphylocoques, entérobactéries (*Proteus*, *klebsiella*, *serratia*, *enterobacter*, *acinetobacter*, *pseudomonas*).
- Pneumocoques: de – en – S à la pénicilline et à l'erythromycine.
- Méningocoques: de – en – sensibles à la pénicilline.
- **ANTIBIOGRAMME OBLIGATOIRE**

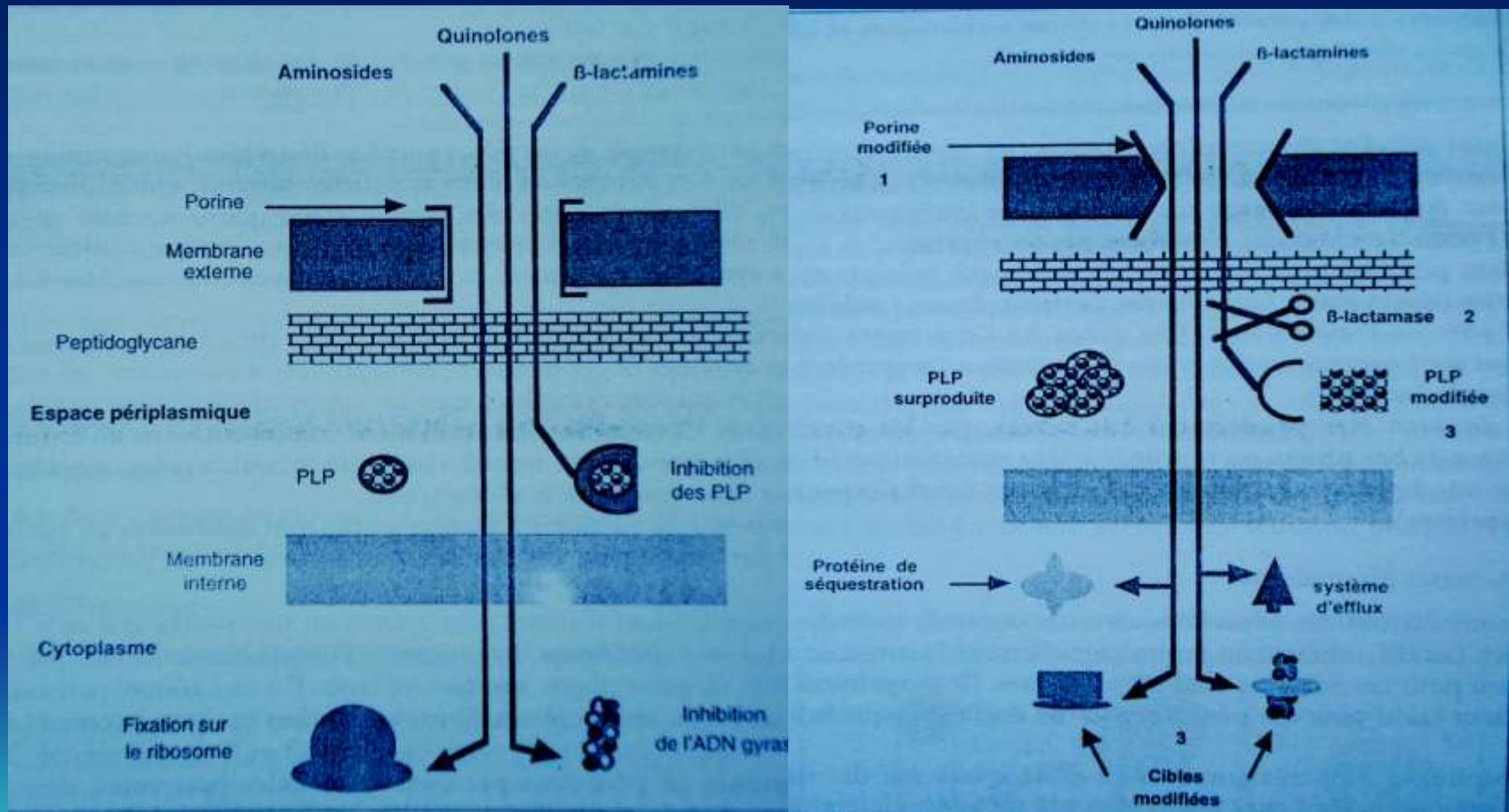


Microbiologiques

- Mécanismes de la résistance.
 - Sécrétion d'une enzyme (β lactamase)
 - Modification de la cible de l'ATB
 - Diminution de la perméabilité membranaire (porines)
 - Mécanisme d'efflux
-
- L'information génétique qui induit la R résulte soit:
 - D'une mutation chromosomique
 - De l'acquisition d'un plasmide ou d'un transposon



Ex: Mécanismes de R bactérienne



Microbiologiques

- En clinique: 80 à 90% des R acquises → plasmidiques BGN, Staph.
 - R transférable d'une bactérie à une autre (espèce = ou ≠)
 - Concerne plusieurs ATB: β lact, aminosides, cyclines, phénicolés, sulf
 - Epargne: polypeptides, quinolones, rifamycines, fosfomycine, nitrofuranes.
- Mutation chromosomique: moindre importance
 - Concerne un seul ATB
 - Non transférable
 - Taux de mutation très variable d'un ATB à un autre:
 - Très ↑ pour: quinolones, rifamycines, fosfomycine, acide fucidique
 - Ces ATB ne doivent pas être utilisés en monothérapie.



Microbiologiques

Quel que soit le mécanisme de la R

- Les souches R peuvent être sélectionnées par l'usage large d'antibiotiques qui vont détruire la flore sensible.
- Ceci est particulièrement +++ en collectivité: hôpital, crèche, maison de retraite.
- Les infections nosocomiales sont souvent dues à des germes multiR



Caractéristiques pharmacocinétiques des ATB

Absorption:

- Biodisponibilité
- ATB per os: variable selon les molécules et guide le choix de la posologie.
- Si biodisponibilité faible: administration parentérale impérative → effet systémique (aminosides, polypeptides, certaines β lactamines).
- Si biodisponibilité excellente: taux sériques ou tissulaires \approx os / parentérale (rifamycines, fluorquinolones, sulfamides)
- Si biodisponibilité moyenne: \uparrow doses (β lactamines, ciprofloxacine)
- Parx: absorption digestive \downarrow par la prise d'aliments (cef orales, fosfomycine trometanol) ou par la prise d'antiacides à base de cations divalents: Ca, Al, Mn (tetracyclines, fluorquinilones).



Caractéristiques pharmacocinétiques des ATB

- Diffusion = volume de distribution:
- La diffusion dans l'organisme se définit par le volume de distribution qui peut intéresser préférentiellement certains organes Ex: Les aminosides ont un volume de distribution faible excepté dans le rein.
- La diffusion est modérée pour les β lactamines, les aminosides, les glycopeptides, bonne pour les cyclines, fluorquinolones, les macrolides, la fosfomycine, les C3G parentérales, l'acide fusidique.
- Les sites d'accès difficiles pour pour les ATB sont le LCR, le cerveau, la prostate, et les milieux oculaires.
- Endocardites: seules des [C] sériques très \uparrow permettent aux ATB de diffuser dans les végétations.



Caractéristiques pharmacocinétiques des ATB

- La demi-vie:
- Habituellement utilisée pour déterminer l'intervalle des doses.
- **ATB temps dépendants** dépourvus d'effet post ATB: le respect de l'intervalle est important. Parx la perfusion continue s'impose (β lactamines \rightarrow BGN, glycopeptides \rightarrow BGP).
- **ATB dose dépendants** ayant un effet post ATB: peuvent être administrés à intervalles plus espacés (aminosides: toutes les 24h)



Caractéristiques pharmacocinétiques/ ATB

- **Elimination:** → 2 voies essentielles
- Urinaire et/ou Biliaire
- S/F métabolisée ou non.
- **Si insuffisance rénale:** évaluation de la clearance de créatinine*.
- Utiliser des ATB à métabolisme hépatique sinon à élimination rénale en adaptant les doses selon la cl de la créatinine.
- Exemple:- dose normale: macrolides, doxycycline, péfloxacine
- - modérément réduite: β lactamines, cipro, sulfamides
- - fortement réduite: aminosides, glycopeptides, ofloxacine

*Formule
Cockroft

$$Cl_{Cr} = \frac{140 - \hat{\text{âge}}}{[Cr]} \times \text{poids} \times k$$

- Cl_{Cr} : estimation de la clairance de la créatinine en mL/min ;
- $[Cr]$: créatininémie en $\mu\text{mol/L}$;
- Âge : âge en année ;
- Poids : masse corporelle en kg ;
- k : coefficient qui vaut 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme.

Si insuffisance hépatique: éviter les médicaments à métabolisme hépatique.

Adaptation de posologie si surpoids

Principales formules d'estimation du poids et de la surface corporelle utilisées en pratique clinique et lors d'études pharmacocinétiques (1).

Variable	Formules
Indice de masse corporelle (IMC) [kg/m ²]	$IMC = TBW / (taille [m])^2$
Surface corporelle (BSA) [m ²]	$BSA = TBW^{0,425} \times taille [cm]^{0,725} \times 0,007184$
Poids idéal (IBW) [kg]	$IBW = K + 2,3 \times [(taille [cm] / 2,54) - 60]$ K = 50 (homme) ou 45,5 (femme)
Masse maigre (LBW) [kg]	$LBW = 1,1 \times TBW - 0,0128 \times IMC$ (homme) $LBW = 1,07 \times TBW - 0,0148 \times IMC$ (femme)
Poids normal prédit (PNWT) [kg]	$PNWT = 1,57 \times TBW - 0,0183 \times IMC \times TBW - 10,5$ (homme) $PNWT = 1,75 \times TBW - 0,0242 \times IMC \times TBW - 12,6$ (femme)

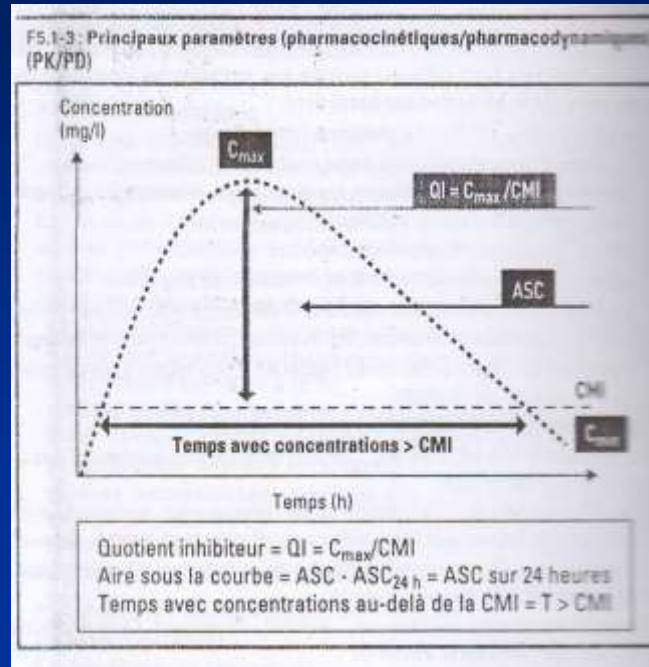
TBW: Total Body Weight, poids total du patient (kg).

Résumé des formules de calcul du poids pour la prescription d'antibiotiques chez le patient en surpoids.

Classe d'antibiotiques	Poids à prendre en compte pour le calcul de la posologie chez le patient en surpoids
Aminosides	$ABW = IBW + 0,4 \times (TBW - IBW)$
Glycopeptides	TBW
β-lactamines	$ABW = IBW + 0,3 \times (TBW - IBW)$
Fluoroquinolones	$ABW = IBW + 0,45 \times (TBW - IBW)$

ABW: Adjusted Body Weight, formule du poids ajusté; IBW: Ideal Body Weight, poids idéal; TBW: Total Body Weight, poids total du patient.

Paramètres Pharmacocinétique / Pharmacodynamique PK/PD



4. Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD)

Les paramètres PK/PD permettent de définir les règles d'utilisation optimale d'un antibiotique pour une bactérie donnée en un site d'infection donné, en étudiant la relation efficacité en fonction du temps. Ils intègrent les caractéristiques microbiologiques (CMI), pharmacocinétiques (concentrations antibiotiques en fonction du temps) et pharmacodynamiques (bactéricidie en fonction des concentrations antibiotiques) (F5.1-3). Ces paramètres prédictifs d'efficacité peuvent varier pour un même antibiotique selon la bactérie considérée et/ou le site de l'infection.

Modalités d'utilisation des ATB



Quand faut-il prescrire un ATB?

- **Infections bactériennes**
- Infections virales: n'ont aucun effet, ne préviennent pas la surinfection et sélectionnent des bactéries R.
- Si état fébrile bien supporté: **ne pas prescrire les ATB en urgence.**
- L'antibiothérapie **curative** → infection caractérisée cliniquement ou bactériologiquement.
- Peut être prescrite de façon **probabiliste** en attendant les résultats bactériologiques ou sur des critères cliniques uniquement.
- **Adaptée** quand elle est documentée.
- **Prophylactique** → prévient une infection précise dans des circonstances définies: infection post opératoire, endocardite, MCS, RAA..



Prélèvement bactériologique préalable?

Indispensable en cas d'infection sévère:

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.

Superflu: si dgc évident → scarlatine, impétigo, érysipèle

Et que la sensibilité des bactéries responsables aux ATB usuels est régulièrement documentée.

Ce sont des situations de- en – fréquentes du fait de **l'extension des résistances.**



Quel ATB utiliser?

- Choix initial → plusieurs critères:
- Foyer infectieux:
- Nécessité: [C] efficaces au niveau du foyer.
- Connaissance des propriétés pharmacocinétiques des ≠ ATB: +++
- Si foyer purulent (abcès): drainage chirurgical, ponction → ↓ inoculum
- Germe: évoqué → critères: clinique, porte d'entrée, terrain, contagé.
- Si malgré antibiothérapie à dose adaptée / 48h – 72h : persistance fièvre
→ bactérie responsable hors du spectre de l'ATB.



Quel ATB utiliser?

- Si infection sévère ou terrain fragile: **TRT probabiliste** après prélèvements
- Basé sur la connaissance de la sensibilité usuelle des germes habituellement en cause dans ce type d'infection.
- **Trt initial sera modifié** en fx de l'identification bactérienne et / ou de l'antibiogramme.
- **Il est recommandé d'utiliser une antibiothérapie:**
 - - aussi efficace,
 - -à spectre plus étroit,
 - -moins coûteuse,
 - -tolérance au moins identique

Le malade:

Choisir: -**Tolérance** dans les infections bénignes

- **Efficacité** dans les infections sévères (présentation ou terrain)

Le risque consenti de l'antibiothérapie: le plus faible si malade fragile

- Immunodépression: neutropénie, hémopathie maligne, corticothérapie, Trt immunosuppresseur, éthyliste chronique, âge avancé, diabète.

- pathologie sous-jacente susceptible de décompenser: insuffisance respiratoire, cardiaque.

Choix → ATB bactéricides, à large spectre ou des associations d'antibiotiques pour élargir le spectre.

Prendre en compte les atcd allergiques, les pathologies hépatiques ou rénales et/ou une augmentation du volume de distribution: grossesse, ascite, œdème.



Faut il utiliser une association d'antibiotiques?

- **Monothérapie:** suffisante → plupart infections courantes
- **Associations d'ATB** → rechercher un effet synergique, limiter les risques d'émergence de mutants résistants, élargir le spectre d'action (Inf polymicrobienne, inf 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
- Selon le site de l'infection: endocardite, infection neuro méningée post chirurgicale, ostéo articulaire, abdomino pelvienne non documentée, infection respiratoire grave non documentée.
- Selon terrain sous-jacent: voir supra.
- Selon l'ATB: Rifampicine, fosfomycine, acide fucidique, fluorquinolone prescrits dans les inf nosocomiales ou ostéoarticulaires chroniques.
- **ATB → diffusion comparable pour éviter une fausse association.**



Chirurgie nécessaire?

- Pathologies infectieuses canalaies obstructives (voies biliaires, voies urinaires)
→ Trt: Levée de l'obstacle + Antibiothérapie.
- Suppurations localisées ou diffuses: priorité à la ponction guidée évacuatrice.
L'antibiothérapie → traiter les bactéries associées et à accélérer la guérison: abcès du cerveau, rein, foie.



Comment prescrire l'antibiothérapie?

- **Infections sans critères de gravité:**
 - Possibilité de prescrire une dose fixe: Aminosides, glycopeptides, fluorquinolones.
 - Cas graves: dosages sériques → adapter posologie / la sensibilité du germe et éviter les effets toxiques du surdosage.
 - Dose de charge initiale (forte):
 - parfois utilisée pour les aminosides → efficacité : dose dépendante.
 - ATB à demi-vie longue pour obtenir rapidement un état d'équilibre: teicoplanine, azythromycine.



Voie d'administration

- **Voie veineuse:** voie de référence
- Infections graves → rapidement des concentrations ↑.
- Préservation du capital veineux en cas de trt prolongé.
- **Voie orale:** infections peu sévères, trt de relais si évolution favorable et absence de troubles digestifs.
- Choix: molécules ayant mêmes critères de sensibilité + biodisponibilité proche de celle obtenue par voie parentérale pour éviter rechute.
- Fluorquinolones parentérales et per os: répondent à cet impératif.
- Indispensable: pas d'interférence médicamenteuse + 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.



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: elle doit être courte: 2 à 5 jours.

Sauf en cas d'endocardite.

- Durées habituelles de quelques infections non compliquées:

- | | |
|------------------------------|--------------------|
| • Angine à streptocoque | Pénicilline V: 10j |
| • # récidivante | C3G per os: 5j |
| • Pneumonie à pneumocoque | 10j |
| • M C S | C3G IV: 5 à 7j |
| • Pyélonéphrite aigue simple | 10 à 14j |
| • Endocrdite primitive: | 30 à 45j |
| • Brucellose | 45j. |

Surveillance du TRT

- **Efficacité se juge sur:**
- Amélioration clinique rapide +
- Stérilisation des prélèvements bactériologiques
- Négativation de CRP + rapide que VS si efficacité thérapeutique.
- **Dosages sériques d'ATB et dans les milieux biologiques:**
- → **Interêt** pour le contrôle de l'efficacité et/ou de la tolérance.
- **Nécessaires pour:** aminosides, glycopeptides, fluorquinolones.



Fièvre persistante s / ATB

- **Echec d'une antibiothérapie:**
- **Persistence:** signes locaux et généraux de l'infection après 48 à 72h
- Apparition d'une nouvelle localisation septique
- Extension locale ou générale de l'infection (emboles septiques)
- Persistence de la ou des mêmes bactéries malgré une antibiothérapie jugée initialement adaptée.
- **Rechute:** Réapparition après l'arrêt du trt du Sd infectieux et de la même bactérie.
- **Absence de rechute:** seul critère absolu de guérison d'une infection.



Echec d'une antibithérapie probabiliste

- Peut 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
- **Etiologie non infectieuse.**



Echec d'une antibiothérapie documentée

- **Echec bactériologique**: si bactérie sensible in vitro, envisager un défaut de bactéricidie (S / I / R) → n'évalue que l'effet bactériostatique des ATB.

Bactérie a acquis un mécanisme de R: densité bactérienne élevée, présence d'un corps étranger, ATB induisent rapidement des R: acide fusidique, fosfomycine, rifampicine, fluorquinolones.

- **Échec pharmacologique**: modifications de la biodisponibilité, la distribution, et l'élimination des ATB.

Voie orale: évoquer un défaut d'observance ou d'absorption

Intéraction chimique ou médicamenteuse ex vivo

→ β lact + aminosides, dénaturation des β lact dans solutés glucosés

In vivo: inactivation des fluorquinilones par les métaux

Posologie insuffisante: tissus d'accès difficile méninges, oeil, prostate..



Echec d'une antibiothérapie documentée

➤ **Echec de stratégie:**

Peut être dû à un foyer clos (PE ou localisation 2°) même si l'antibiothérapie est adaptée.

Doit faire envisager un trt associé: ponction ou drainage chirurgical

Matériel étranger (prothèse) → trt prolongé sinon

Ablation.

