

Règles de prescription des Antibiotiques

Pr M. Rais

Introduction :

Les antibiotiques constituent une révolution, et une avancée majeure du XXème siècle dans le domaine médical. depuis la découverte du 1er ATB en 1940 il ya eu un usage vertigineux et abusif des antibiotiques (> 50% des prescriptions) avec développement considérable des résistances bactériennes aboutissant à de véritables impasses thérapeutiques : une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, la sécurité alimentaire et le développement.

La prescription des antibiotiques répond à des règles d'or;-leur respect permet : d'obtenir l'efficacité souhaitée, en évitant l'augmentation des résistances bactériennes, et en minimisant les éventuels effets indésirables.

RAPPELS GENERAUX

1. DEFINITION :

Un antibiotique (du grec anti : « contre », et bios : « la vie ») est une substance naturelle ou synthétique qui détruit ou bloque la croissance des bactéries.

Dans le premier cas, on parle d'antibiotique bactéricide et dans le second cas d'antibiotique bactériostatique.

2. Mécanismes d'action des antibiotiques (sites d'action) :

- **Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne**

- Bêta-lactamines
- Glycopeptides
- Fosfomycine

- **Antibiotiques inhibant la synthèse protéique ou des acides nucléiques**

- Aminosides
- Macrolides, Lincosamides,
- Tetracyclines, Acide fusidique, Rifampicine

3. ANTIBIORESISTANCE :

Une souche bactérienne est dite résistante à un ATB quand elle est capable de se développer en présence d'une concentration élevée d'antibiotique → nbre ATB efficaces se restreint

Résistance naturelle ou intrinsèque: si germe n'appartient pas au spectre de l'ATB (ex: BGN sont naturellement R aux macrolides par imperméabilité membranaire)

Résistance acquise: due à l'emploi abusif ATB: résistance due à l'apparition de germes mutants dus aux traitement ATB lui-même Résultat d'une prise de trop courte durée de l'ATB Ou d'une automédication répétitive

Résistance croisée : dans une même famille (ex R à toutes les pénicillines)

4. CARACTERISTIQUES PHARMACODYNAMIQUES DES ATB

CMI: concentration minimale inhibitrice est la plus faible concentration d'antibiotique qui inhibe toute croissance visible d'une bactérie après 24h d'incubation dans un milieu de croissance spécifique

CMB: concentration minimale bactéricide : est la plus faible concentration permettant de détruire ou de tuer 99,99% des bactéries après 18 à 24 heures de contact avec l'antibiotique.

L'analyse de la CMB et CMI permet de caractériser l'effet de l'antibiotique étudié sur une souche bactérienne donnée:

CMB / CMI proche de 1: bactéricide,

CMB > CMI, l'ATB : bactériostatique.

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.

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 : L'effet post-antibiotique (EPA) correspond au maintien du pouvoir bactériostatique d'un antibiotique alors que sa concentration est inférieure au seuil d'efficacité.

Demi-vie d'élimination : correspond au temps nécessaire pour que, après l'administration d'un antibiotique, sa concentration plasmatique diminue de moitié. La demi-vie est exprimée en unité de temps et peut varier de quelques minutes à plusieurs semaines selon les ATB.

La fraction de l'antibiotique éliminé en fonction du temps dépend donc de sa demi-vie et l'on considère que la quasi-totalité du médicament est éliminée au bout de 5 demi-vie

5. CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES DES ATB

Étude qualitative et quantitative du devenir d'un médicament après son administration dans l'organisme.

- **Absorption** = Biodisponibilité des ATB administrés par voie orale :
variable selon les molécules et guide le choix de la posologie.
Biodisponibilité faible = administration parentérale impérative (aminosides, polypeptides, certaines β lactamines).
Biodisponibilité excellente : taux sériques ou tissulaires PO \approx parentérale (rifamycines, fluorquinolones, sulfamides)
- **Diffusion** = volume de distribution
La diffusion dans l'organisme se définit par le volume de distribution qui peut intéresser préférentiellement certains organes.
Elle 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.
L'accès des ATB est difficile dans le LCS, le cerveau, la prostate et l'oeil.
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.
 - 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.
 - Si insuffisance hépatique : éviter les médicaments à métabolisme hépatique.

REGLES DE PRESCRIPTION DES ATB

L'antibiothérapie est dite:

Curative: lorsqu'elle vise à guérir une infection bactérienne caractérisée cliniquement et/ou bactériologiquement.

Prophylactique (préventive): lorsqu'elle vise à prévenir une infection précise dans des circonstances définies: prévenir une infection postopératoire, endocardite bactérienne, méningite à méningocoque, RAA

Documentée : lorsqu'elle est prescrite sur des résultats bactériologiques précis (germe, antibiogramme).

Probabiliste: lorsqu'elle est prescrite en l'absence ou en l'attente des résultats bactériologiques

La bonne prescription doit répondre aux questions suivantes :

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

L'antibiothérapie n'est indiquée que dans deux situations :

*Une infection bactérienne cliniquement ou bactériologiquement documentée ou probables.

*La prévention d'une infection bactérienne dans des circonstances bien définies :

Antibioprophylaxie.

Il est inutile de le prescrire un ATB devant une virose, une néoplasie ou une maladie de système engendrant une fièvre.

2. Faut-il faire un prélèvement bactériologique préalable ?

Le prélèvement est inutile lorsque le diagnostic clinique suffit : (scarlatine, impétigo, érysipèle...)

Le prélèvement est obligatoire lorsque :

-L'infection est sévère

-Les germes présumés responsables sont variés et/ou de sensibilité inconstante aux antibiotiques (bactériémie, endocardite, méningite)

- L'infection est nosocomiale.

3. Quel antibiotique utiliser ?

Le choix initial repose sur 3 critères principaux :

- Diffusion au niveau du site infectieux
- Action sur le germe
- Adaptation au malade

4. QUEL TERRAIN ?

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

- Immunodépression : neutropénie, hémopathie maligne, corticothérapie, traitement immunosuppresseur, éthyliste chronique, âge avancé, diabète,...
- Pathologie sous-jacente susceptible de se décompenser : insuffisance respiratoire, cardiaque
- Les antécédents allergiques du patient seront pris en compte, de même que les pathologies hépatiques ou rénales entraînant une diminution de l'élimination des antibiotiques.

5. Faut-il utiliser une association?

Monothérapie:

Son indication majeure reste l'infection communautaire à germe connu ou probable sensible à l'ATB retenu.

Associations d'ATB: pour

- rechercher un effet synergique,
- éviter 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:

1-Selon le germe: (fort taux de mutation) : mycobactéries, Brucella, Pseudomonas, Enterobacter, Serratia et Staphylocoque

2-Selon le site de l'infection: Site difficilement accessibles ; endocardite, infection neuro- méningée post chirurgicale, infection ostéo articulaire, abdomino-pelvienne non documentée, infection respiratoire grave non documentée.

3-Selon l'Antibiothérapie choisie: Rifampicine, fosfomycine, acide fucidique fluoroquinolones. Les ATB utilisés en association doivent avoir une diffusion comparable au niveau du site pour éviter une fausse association.

4-Selon le terrain sous-jacent: Terrain particulièrement compromis neutropénique, infection nosocomiale....

6. Quelle voie d'administration choisir ?

- Voie veineuse : est la voie d'administration de référence pour les infections graves car elle évite les aléas de l'absorption et permet d'obtenir rapidement des concentrations élevées.
- Voie orale :
 - ✓ infections à priori non 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.
 - ✓ pas d'interactions médicamenteuses.

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

Il est recommandé que l'ATB choisi soit :

- ✓ Aussi efficace que les autres,
- ✓ A spectre plus étroit,
- ✓ moins coûteux,
- ✓ A tolérance au moins identique.

8. Quelle est la durée de traitement ?

Elle est extrêmement variable selon le germe, la localisation et le terrain.

- ✓ L'antibiothérapie doit être interrompue, sans posologie dégressive.
- ✓ Lorsqu'une association comportant un aminoside est utilisée, la durée de l'association est habituellement courte de l'ordre de 2 à 5 jours, sauf en cas d'endocardite
- ✓ Les durées de traitement sont soumises à réévaluation régulière: entre 48 et 72 heures pour la poursuite du traitement.

9. Le recours à la chirurgie est-il nécessaire ?

Le traitement de certaines infections canalaire obstructives tel que l'angiocholite repose sur la levée de l'obstacle couplée à l'antibiothérapie efficace.

-Dans les suppurations localisées, la priorité revient à l'évacuation chirurgicale du pus et à l'antibiothérapie. Parfois une simple ponction guidée par l'imagerie médicale (échographie, scanner).

L'efficacité du traitement se juge sur :

- ✓ Amélioration clinique rapide (T°, signes cliniques) (en particulier l'apyrexie d'où l'intérêt d'éviter les traitement antipyrétique associés)
- ✓ Stérilisation des prélèvements bactériologiques
- ✓ Normalisation des anomalies biologiques leucocytose, CRP, VS, procalcitonine. si efficacité thérapeutique.
- ✓ Disparition des anomalies en imagerie médicale
- ✓ Dosages sériques d'ATB et dans les milieux biologiques: intérêt pour le contrôle de l'efficacité et/ou de la tolérance. Nécessaires pour: aminosides, glycopeptides, fluorquinolones

L'Échec d'une antibiothérapie :

- ✓ Persistance des signes locaux et généraux de l'infection après 48 à 72h
- ✓ l'apparition d'une nouvelle localisation septique ou l'extension locale soit générale (embolies septiques) de l'infection.
- ✓ Persistance de la ou des mêmes bactéries malgré une antibiothérapie jugée initialement adaptée.
- ✓ La rechute : la réapparition, après l'arrêt du traitement, du syndrome infectieux et de la même bactérie.
- ✓ L'absence de rechute est le seul critère absolu de guérison d'une infection.

Causes d'échec de l'antibiothérapie

Cause microbiologique:

Erreur sur le germe en cause
Méconnaissance d'une association de germes
Sélection de mutants résistants
Surinfection par un autre germe

Cause pharmacocinétique:

Posologie insuffisante
Mauvaise absorption, diffusion
Inobservance du traitement
Durée de traitement trop courte
Interactions médicamenteuses

Causes diverses:

Foyer enclos nécessitant un geste chirurgical
Infection sur matériel étranger
Traitement insuffisant de la porte d'entrée