



Antibiotiques

Pr Hocine GACEM

Généralités (2)

■ Moyens d'optimisation d'une ATB

•Rationalisation de la prescription :

- Ordonnances nominatives
- Choisir plutôt d'encadrer les ATB à haut risque écologique
- Probablement pas efficace seul

•Indication justifiée: critères clinicobiologiques

•Prise en compte de l'écologie locale: du service ou de l'établissement

•Prélèvements avant traitement ATB FNS, CRP, PCT, Bilan rénal/ hépatique....

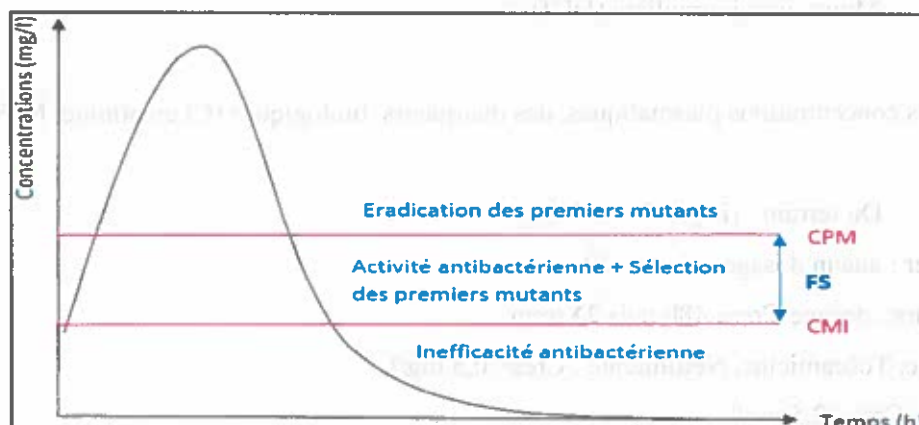
•Choix de la molécule, dose, durée: (guidelines: SPILF, IDSA, SRLF...)

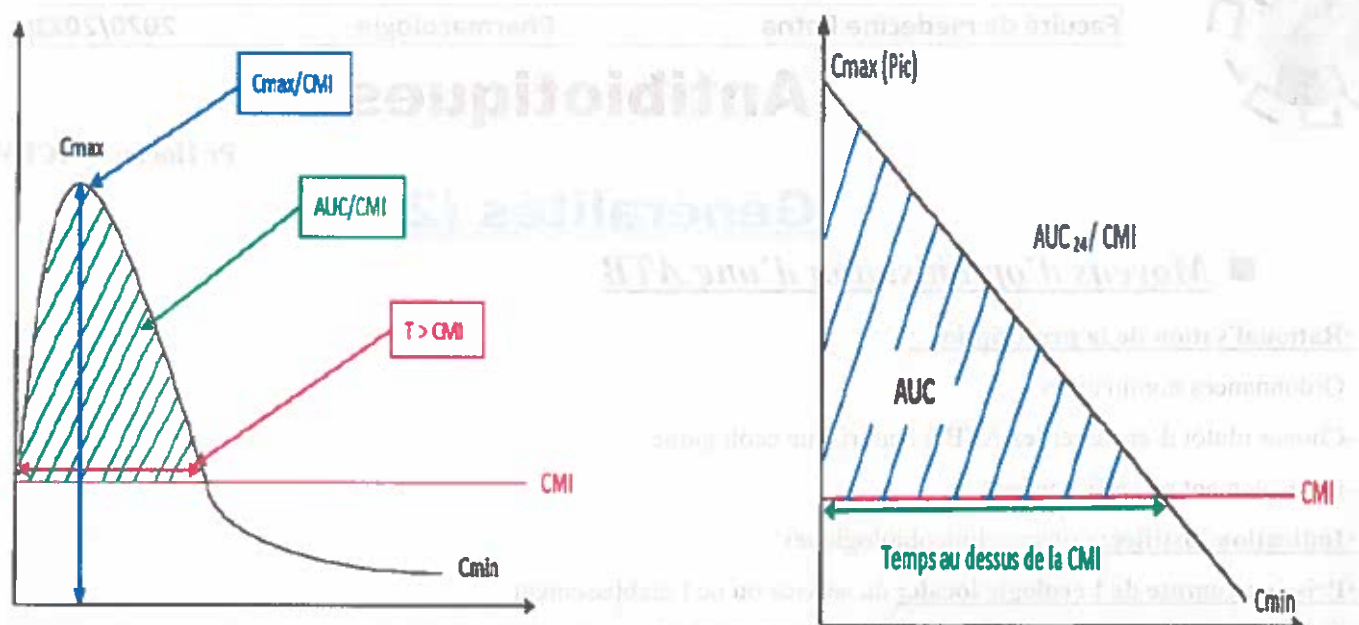
Classification des β -lactamines en fonction de leur spectre et de leur potentiel promoteur de résistance

Rang	Molécules antibiotiques	Taux de réponses similaires *	Nombre de rounds pour atteindre le consensus #
1	Amoxicilline	100	2
2	Amoxicilline + acide clavulanique	88	3
3	C3G Ureido /carboxy-pénicillines	81	3
4	Pipéracilline + Tazobactam Ticarcilline + acide clavulanique C4G, C3G antipseudomonales	71	4
5	Ertapénème	81	3
6	Imipénème Méropénème Doripénème	85	2

•Rythme et modalité d'administration (Pk/Pd)

ATB à bactéricidie [C]-dépendants	ATB à bactéricidie [T]-dépendants
Aminosides	Glycopeptides
FQ sur BGN	FQ sur BGP
Bêtalactamines sur CG+	Bêtalactamines sur BGN
Fosfomycine sur BGN	Macrolides
Métronidazole sur les anaérobies	Sulfamides
	Tétracyclines





Paramètres étudiés	Bactéricidie concentration-dépendante	Bactéricidie temps-dépendante
Efficacité maximale	Concentration la plus élevée possible	Concentration supérieure au seuil d'efficacité
Vitesse de bactéricidie	Rapide (d'autant plus que la concentration est élevée)	Lente (et indépendante de la concentration)
Effet post-antibiotique (EPA)	Prolongé in vivo (1 à 4 h in vitro)	Absent ou court, sauf exception
Recroissance bactérienne secondaire	Retardée par l'existence d'un EPA	Effective dès que la concentration descend sous le seuil d'efficacité
Schéma posologique à favoriser	Administration rapide de fortes doses (si la tolérance le permet)	Maintien de concentrations efficaces (ex : perfusion continue)
Intervalle d'administration	Allongé, par rapport à celui suggéré a priori par la demi-vie d'élimination	Etabli selon le seuil d'efficacité, la dose et la demi-vie d'élimination
Critères d'efficacité <ul style="list-style-type: none"> • pharmacocinétique • PK-PD 	C_{max} , C_{res} QI, AUC	C_{res} Δt supra CMI
Adaptation de posologie	Priorité à l'allongement de l'intervalle	Priorité à la diminution de la dose

❖ Paramètres Pk/Pd

Aminosides:

- $QI_{max} \geq 8-10$ Tobramycine > 40 mg/L Amikacine > 80 mg/L
Mono-dose journalière (DUJ)
- $AUC \geq 100-250$
- **Toxicité** → suivi des concentrations plasmatiques, des marqueurs biologiques (CI créatinine, NFS, CPK...)

Dépend :

De l'ATB

Du terrain : risque de surdosage

- Si traitement < 3 jour : aucun dosage même si IR
- Si traitement > 5 jours : dosage C_{res} à 48h puis 2X/sem
 - Gentamicine, Tobramicine, Nétilmicine : $C_{res} < 0,5$ mg/L
 - Amikacine : $C_{res} < 2,5$ mg/L

Avantage de la DUJ des AG

La DUJ est porteuse de nbx avantages potentiels subio-cliniques:

Chute rapide de l'inoculum bactérien

↳ Risque de sélection de mutants R

Rétablit l'activité du partenaire associé

Améliore la diffusion tissulaire

AG et obésité

• La dose en mg/kg doit être calculée en fonction du poids corrigé:

Poids corrigé = poids idéal $1 + 0.43 \times$ surcharge pondérale

(Surcharge pondérale = poids total - poids idéal)

• Formule de Lorentz (poids idéal exprimé en kg):

- Femme = Taille (cm) - 100 - [Taille (cm) - 150] / 2
- Homme = Taille (cm) - 100 - [Taille (cm) - 150] /

• Conditions de l'utilisation de cette formule:

- âge supérieur à 18 ans;
- taille entre 140 et 220 cm.

Bêtalactamines: $T > CMI$

Couples ATB/Bactérie	$T > CMI$ requis pour une activité bactéricide
C3G / Entérobactéries	70
C3G / Staphylococcus aureus	40
C3G / pneumocoques	40
Amoxicilline / pneumocoques	50

F. Jehl, RFL, 2011

$Q_{res} \geq 4-10$

$T \geq 4-10 \times CMI = 100\%$

$AUIC \geq 250$ pour prévenir émergence de résistance

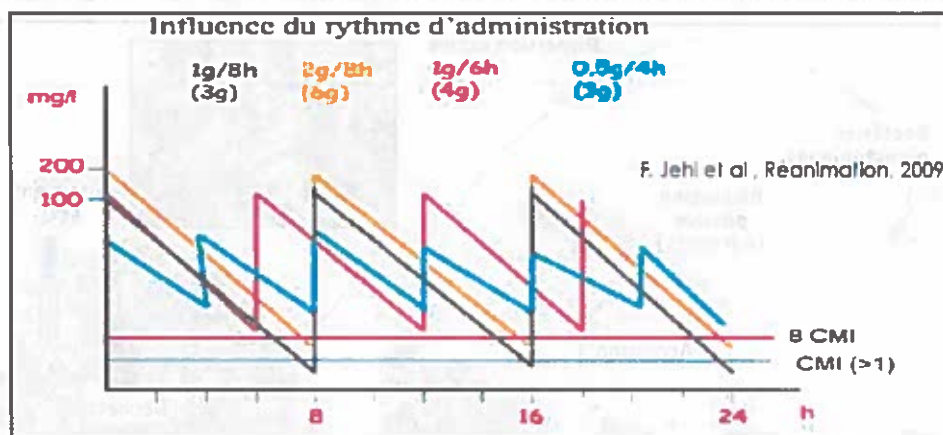


Schéma posologique β -lactamines

Fluoroquinolones:

$AUIC \geq 30$ pour les bactéries à Gram positif

$AUIC \geq 125-250$ pour les bactéries à Gram négatif

$Q_{max} \geq 10-12$ pour éviter sélection de résistance

Glycopeptides:

QIres $\geq 8 \times \text{CMI AUIC} \geq 250-500$

-Si $\text{CMI} \leq 1 \text{ mg/L}$

Teico 400 mg ou vanco 3 x 500 mg

-Si $1 < \text{CMI} \leq 2 \text{ mg/L}$

Teico 800 mg ou vanco en perfusion continue

■ ATB en prophylaxie

- Antécédents
- Prévenir les surinfections
- Prévenir l'extension d'une infection localisée
- Chirurgie/ acte invasif

■ Source de la variabilité de la réponse

• Résistance bactérienne

• Effet inoculum:

Si $I > 10^8 \text{ cfu/ml}$ (élevé): suppuration par ex \rightarrow CMI

(β -lactamines et des glycopeptides)

• État métabolique:

Habituellement: bactéricidie maximale: si germes en phase de croissance rapide.

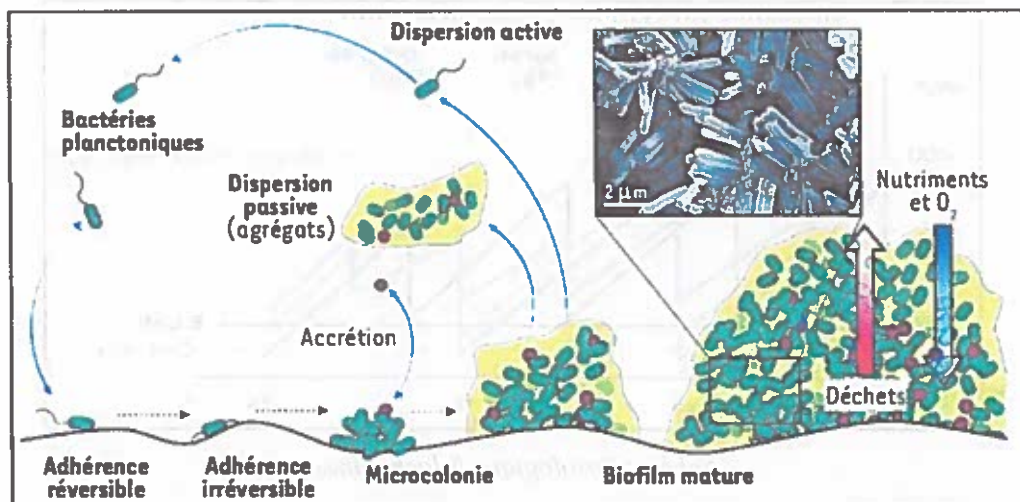
Si ressources nutritives localement insuffisantes \rightarrow croissance bactérienne se ralentit \approx parfois l'état stationnaire

\rightarrow \searrow efficacité des ATB "temps-dépendants";

• L'adhésion bactérienne :

Provoquée par la synthèse du glycocalix ou "slime", exopolysaccharide formant une coque autour des bactéries, ce qui les protège de la phagocytose et de la pénétration ATB puisque les concentrations efficaces s'avèrent très largement supérieures aux CMI habituelles.

Ce phénomène est très fréquent lors des infections sur corps étrangers (prothèses, valves cardiaques artificielles,...), la relative inefficacité des ATB imposant alors très souvent un geste chirurgical associé;



• L'acidose et l'anaérobiose du tissu infecté :

$\searrow \text{pH}$ et/ou $\text{pO}_2 \rightarrow \nearrow$ significativement les CMI des AG, des FQ et des M.

Ces conditions défavorables expliquent souvent les échecs des traitements des infections ostéoarticulaires ;

•Les inhibiteurs endogènes :

La purulence des expectorations ou des abcès contient de nombreux produits de dégradation cellulaire (fragments d'acides nucléiques, ions divalents Calcium, Magnésium, ...) qui peuvent fixer et inactiver AG et polymyxines, et à un degré moindre les FQ.

■ Causes de l'échec de l'antibiothérapie

- Utilisation à tort
- Mauvais dosage/durée insuffisante
- Oubli de drainage
- Manques d'informations

■ Règles d'une antibiothérapie

- Prélèvements préalables
- Traitement initialement probabiliste
 - Basé sur les résultats rapides de l'examen direct
 - Tenant compte des résistances potentielles
 - Tenant compte de l'écologie du service
- Désescalade lors du rendu bactériologique -vers une molécule à spectre étroit
- Relais IV/Per os

■ Les bon réflexes

Faire prélèvements avant

Réévaluation 24/72H.....7j ...10j/14j

Désescalade

Switch IV/Per os

■ Effets indésirables

Toxicité rénale et auditive Index thérapeutique étroit

Toxicité corrélée à la durée traitement (> 5-7 jours)

■ Rénale

- Toxicité liée à la C_{min}
- Toxicité indépendante de la C_{max}
- Évolution généralement favorable des IRA induites par les aminosides

Toxicité rénale et auditive plus rare chez le nourrisson et l'enfant

■ Cochléovestibulaire

- Pas de preuve d'une corrélation à la C_{max}
- Atteinte initiale vestibulaire, réversible, puis atteinte cochléaire irréversible, non appareillable

Réactions allergiques mineures, résolutive à l'arrêt du ttt

❖ Aminosides

Toxicité neuromusculaire:

Réduction de la libération d'AChet de la sensibilité des RC nicotiniques de la JNM

❖ Polypeptides

- Allergies
- Nausées, vomissements
- Accidents nephrotoxiques
- Accidents neurologiques (ptose, diplopie, ataxie et blocage musculaire)
- Administration IM douloureuse

❖ Bêtalactamines

- **Troubles neuro-psychiques**: céphalées, confusion, convulsion. Ces troubles sont dépendants des concentrations tissulaires et plasmatiques en antibiotique (prudence chez l'insuffisant rénal)
- **Hypersensibilité** se traduisant par des rashes, de l'urticaire, de la fièvre, et dans des cas plus rares, par un bronchospasme, une vascularite, voire des réactions anaphylactiques pouvant être mortelles. Des cas très rares de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés avec les pénicillines. Les réactions allergiques constituent un effet de classe. Il existe aussi des réactions allergiques croisées entre les sous-familles de bêta lactamines. Un érythème maculopapulaire est retrouvé de façon plus fréquente avec les Pénicillines A (voir le tableau des contre-indications).
- **Troubles digestifs** (nausées, vomissements, diarrhées). Ces effets digestifs sont plus marqués avec les bêta lactamines à large spectre et un dysmicrobisme intestinal peut conduire à l'apparition de surinfections à Candida (en particulier avec l'association amoxicilline –acide clavulanique), et de colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile* avec l'imipénem.
- **Atteintes hépatiques**
- **Troubles de la coagulation et un effet antabuse** sont retrouvés avec les molécules comportant le radical méthylthio-tétrazole (céfamandole, céfotétan, céfopérazone).

❖ Glycopeptides

- Intolérance locale : Vanco (nécrose, phlébite)
- Hypersensibilité
- **Collapsus tensionnel** avec arrêt cardiaque (inrapide)
- Néphrotoxicité réversible (vanco***)
- Ototoxicité peu réversible
- Neutropénie réversible (vanco***)
- Hépatotoxicité (teico)

❖ Phénicolés

Le thiophénicol a une toxicité hématologique, pouvant toucher les 3 lignées et qui est réversible à l'arrêt du traitement.

❖ Tétracyclines

Les tétracyclines et la tigécycline sont généralement bien tolérées

-**Peau**: action photosensibilisante (exposition au soleil).

-**Dents**: liaison irréversible : coloration gris-jaunâtre persistante.

-**Digestif**: en PO : ulcération, essentiellement de l'œsophage, diarrhées...

-**Rarement** : molécules de 1ère génération : désordres hépatiques (dégénérescence graisseuse) et rénaux (augmentation de l'urémie).

-**En IV** : thrombophlébite au site d'injection

-**NB**: La doxycycline présente dans l'ensemble un moindre risque d'œsophagite, de thrombophlébite et d'insuffisance rénale que la tétracycline.

❖ Fluoroquinolones

• **Troubles neuro-psychiques**:

Confusion chez personne âgé ++

Convulsions : risque augmenté si association aux AINS.

• **Phototoxicité**

• **Tendinopathies** :

Risque de rupture tendon d'Achille,

Pefloxaciné ++

Sujets âgés, corticothérapie, traitements prolongés.

• **Hépatotoxicité** :

Insuffisance hépato-cellulaire : RARE ++++

Cholestase anictérique.

→ surveillance bio si tt prolongé (os).

• **Allongement intervalle QT, torsade de pointe**

Éviter association avec tt bradycardisants ou allongeant QT

Attention hypokaliémie!!

Moxifloxaciné: CI si risque.

• **Cristallurie**

