

Critères de choix des antibiotiques et principes d'une antibiothérapie

2024-2025 - DIU pathologies infectieuses :
Prévention, vaccination, traitement

Prof. Alban LE MONNIER

Université Paris-Saclay

Département D4 Sémiologie - Biologie Médicale

Institut Micalis, UMR 1319 Université Paris Saclay,
INRAE, AgroParisTech, Bactéries Pathogènes et Santé

alban.le-monnier@universite-paris-saclay.fr

Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph

Service de Microbiologie Clinique

Plateforme de de dosages des anti-infectieux

alemonnier@ghpsj.fr

Plan du cours

- Contexte et rappels sur les antibiotiques critiques
- Critères de choix des antibiotiques
 - *Cliniques et épidémiologiques*
 - *Microbiologiques*
 - *Pharmacocinétique et pharmacodynamique*
 - *Effets indésirables et contre-indications*
 - *Médico-économique*
- Stratégies et conditions d'administration
- Surveillance et suivi thérapeutique
- Antibioprophylaxie
- Sensibilisation du grand public au bon usage des antibiotiques

Rappel des enjeux



LES ANTIBIOTIQUES
C'EST PAS AUTOMATIQUE

- Consommation des AIB corréliée à l'augmentation de la résistance,
- Pas de nouveaux antibiotiques en développement,
- Emergence de bactéries multirésistantes (BMR/BHRe),
- DANS et HORS Europe



LES
ANTIBIOTIQUES
UTILISÉS À TORT
ILS DEVIENDRONT
MOINS FORTS



REVENGE
OF THE
MICROBES

Plan
national
d'alerte sur les
antibiotiques
2011-2016

Journée Européenne
d'Information
sur les Antibiotiques



#AntibioticResistance



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

*Tous les professionnels de santé, y compris les
gestionnaires, ont leur part de responsabilité,
et donc un rôle dans le bon usage des
antibiotiques à l'hôpital*

Les antibiotiques considérés comme critiques

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) établit 3 listes de produits considérés comme « critiques » :

- les classes d'antibiotiques particulièrement génératrices de résistances bactériennes
amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines, fluoroquinolones, témocilline
- les antibiotiques définis comme étant de « dernier recours » (à usage hospitalier) :
daptomycine, glycopeptides, linézolide, tédizolide, colistine injectable, pénèmes, phénicolés, tigécycline
- Les antibiotiques à dispensation contrôlée :
Cette liste globalise les deux précédentes



Types d'antibiothérapie

Curative

- **Probabiliste** (80%) : pari bactériologique et microbiologique, peut-on attendre ou pas (rapide et large)
- **Orientée**
- **Documentée** ou **adaptée** ou **ciblée**

Antibioprophylaxie

- Indications
- Durées





Azithromycine
Pfizer
250 mg
5 comprimés pelliculés

Izilox
7 comprimés pelliculés

MONO ZECLAR
CLARITHROMYCINE 500 mg
10 comprimés pelliculés à libération prolongée

Zithromax
AZITHROMYCINE
40 mg/ml Enfants
Poudre pour suspension buvable
1500 mg / 37,5 ml

Amoxicilline
Winthrop
500 mg
12 comprimés

Amoxicilline / Acide clavulanique
Winthrop
100 mg / 12,5 mg/ml
30 comprimés
112 comprimés

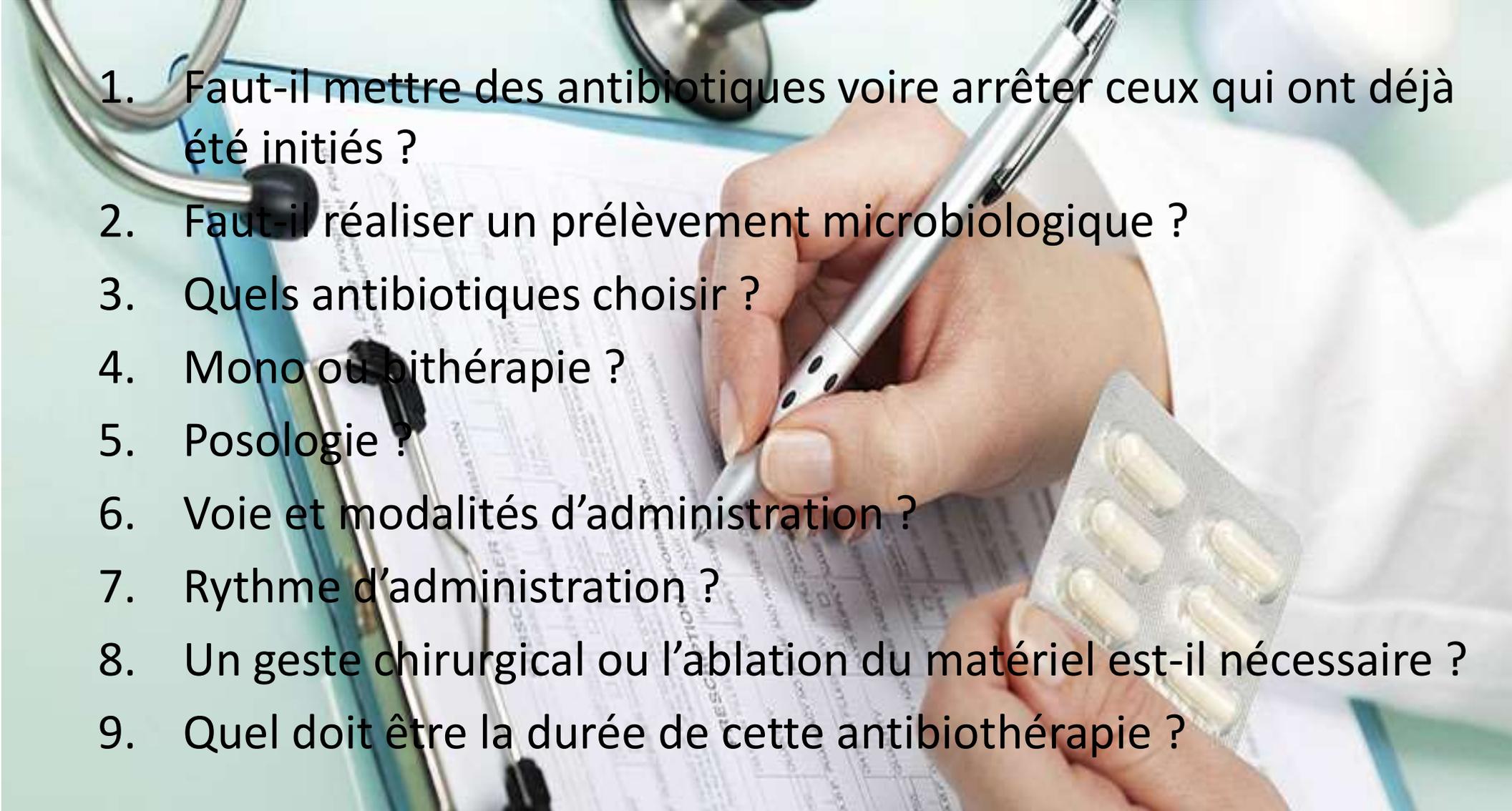
Josacine
Josamycine
500 mg / 5 ml
Granulés pour suspension buvable
Voie orale
1 flacon = 240 doses - kg
Enfant de 10 à 40 kg
astellas

Céfuroxime
Winthrop
250 mg
8 comprimés entiers
1 comprimé à avaler de suite (à l'eau)

ZENTIVA
Clodoxime
va
ts et Nourrissons
40 mg/ml
100 ml
Granulés pour suspension buvable
1 Flacon de 100 ml = 300 doses productions
sanofi aventis

enfant
ZECLAR
CLARITHROMYCINE 25 mg/ml
100 ml = 332 doses - kg
Voie ORALE

Les 9 questions à se poser ...

- 
1. Faut-il mettre des antibiotiques voire arrêter ceux qui ont déjà été initiés ?
 2. Faut-il réaliser un prélèvement microbiologique ?
 3. Quels antibiotiques choisir ?
 4. Mono ou bithérapie ?
 5. Posologie ?
 6. Voie et modalités d'administration ?
 7. Rythme d'administration ?
 8. Un geste chirurgical ou l'ablation du matériel est-il nécessaire ?
 9. Quel doit être la durée de cette antibiothérapie ?

Critères du choix de l'antibiotique

Principes en infectiologie



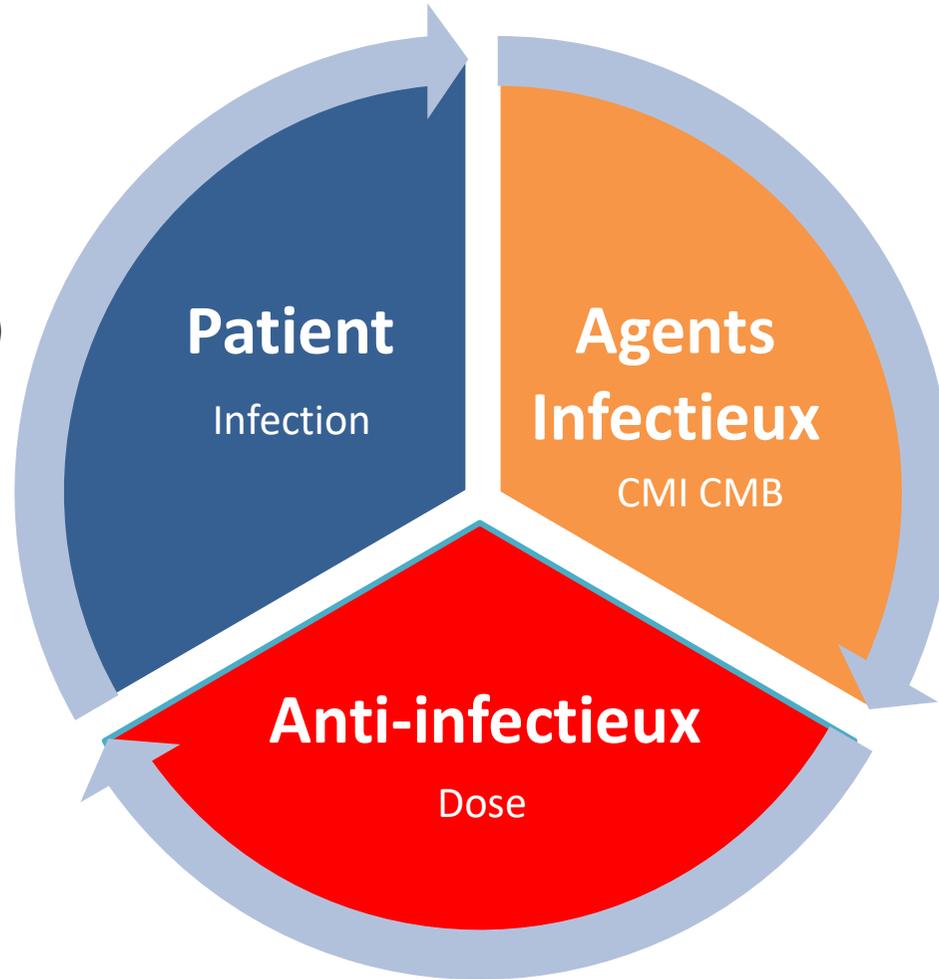
Variabilité PK
interindividuelle
Poids, Clairance, VD
Procédures (EER, ECMO, ...)
Type d'infection (sepsis)
Observance
Effets indésirables
Toxicité

=> **Clinical cure**

Pharmacocinétique
(ADME)

=> **Concentration au site
de l'infection**

Infection - inflammation - immunité



Type d'agents
infectieux,
CMI, effet inoculum,
résistance aux
antibiotiques

=> **Microbiological cure**

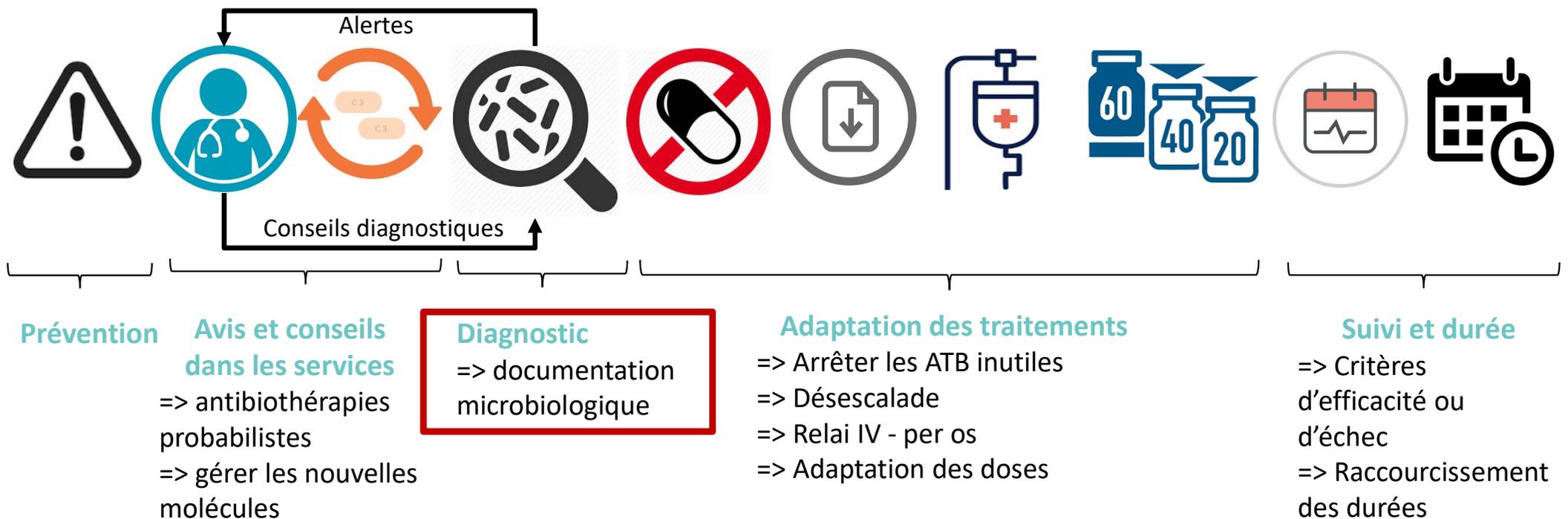
Pharmacodynamie



Incompatibilités physico-chimiques
Interactions médicamenteuses
Voie et rythme d'administration

Antibio-gouvernance et bon usage des Antibiotiques

Une position centrale pour les référents antibiotiques



=> Interactions importantes entre les référents ATB, les pharmaciens et les microbiologistes

Critères de choix d'un antibiotique

- **Critères cliniques et épidémiologiques** : présomption de la bactérie responsable et traitement probabiliste selon type d'infection, porte d'entrée, terrain des patients et recommandations;
- Critères **bactériologiques** : identification de la bactérie et évaluation de la sensibilité par l'antibiogramme ;
- Critères **pharmacocinétiques** : l'antibiotique doit être présent au site infecté sous forme active et à une concentration supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) ;
- Critère de **tolérance** : toxicité et effets indésirables ;
- Critère de **risque écologique** : risques écologiques collectifs (sélection de populations résistantes) et individuels (modification de la flore) ;
- Critère de **confort** ;
- Critère **médico-économique** ...

Critères cliniques et épidémiologiques



- **Données épidémiologiques** des étiologies infectieuses et des résistances acquises (au niveau international, national, régional, établissement et service) ;
- **Recommandations** par spécialités (société savantes) et en infectiologie ;
- **Consensus** de la profession ...



INFECTIOLOGIE.com

ACCÈS MEMBRES

Recherche



Infectiologie ▾ Groupes de travail ▾ Documents ▾ Formation ▾ Congrès et Réunions ▾

SPILF

SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE
DE LANGUE FRANÇAISE

CMIT

COLLÈGE DES UNIVERSITAIRES
DE MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES

SNMInf

SYNDICAT NATIONAL
DES MÉDECINS INFECTIOLOGUES

FFI

FÉDÉRATION FRANÇAISE
D'INFECTIOLOGIE

ACTUALITÉS

Groupe bon usage des anti-infectieux

A l'occasion de la journée européenne d'information sur les antibiotiques du 18 novembre, nous avons le plaisir de vous informer de la création du groupe bon usage des antibiotiques de la SPILF. Devant l'accélération inquiétante de l'antibiorésistance, la SPILF a souhaité rendre plus visibles ses actions dans le domaine du bon usage des antibiotiques et a mis en place ce nouveau groupe de

Actualités



18.11.16

Programme interministériel de maîtrise de l'antibiorésistance

Annnonce du programme L'antibiorésistance ...

10.11.16

Vaccination anti-grippale de la femme enceinte

Communiqué de presse conjoint SPILF-CNGOF-CNOSF ...

13.10.16

MMI Octobre 2016

Médecine et maladies infectieuses Vol 46 - ...

JNI 18^{èmes} Journées Nationales d'Infectiologie
du mercredi 21 au vendredi 23 juin 2017

Journée Nationale de Formation des Infirmier(ère)s en Infectiologie
jeudi 22 juin 2017

Saint-Malo et la région Bretagne Palais du Grand Large

ACCÈS RAPIDE

L'Antibiothérapie

POUR

LES NULS[®]



S Alfandari
novembre 2015

NOUVELLE RECHERCHE

SOURCES

ACTUALITÉ

À PROPOS

CONTACT

+ Les lettres d'actualité de Mequal, Antibiolor et de la SPILF sont dans l'onglet Actualités! +



RECHERCHE ANTIBIOTIQUE

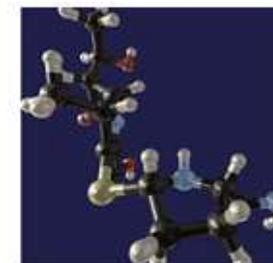
Domaine anatomique

Choisissez ...

Pathologie

Choisissez ...

CHERCHER



Modifications récentes

Diverticulite aiguë - 08 octobre 2015

Otite moyenne aiguë - 14 juillet 2015

Cystite - 14 juillet 2015



En préambule

ANTIBIOCLIC est un outil **indépendant** d'aide à la décision thérapeutique en antibiothérapie, **pour un bon usage des antibiotiques**.

Ce site est **à usage des professionnels de santé**.

Son contenu suit les dernières **recommandations françaises en vigueur**.

Le contenu du site **ne se substitue pas à la responsabilité de prescription du médecin**.



Critères de choix selon le type de patient

Tendance à la complexification

- **Anamnèse** (profession, voyage, animaux, vie en collectivité, antécédent d'hospitalisation ou d'antibiothérapie, ...) ;
- **Comorbidités** (âge, immunodépression, pathologie chronique, fragilité ou altération de l'état général, ...) ;
- **Facteurs de risque associés** (matériel étranger, grossesse, enfants, ...) ;
- **Signes de gravité** (présentation clinique : méningite, sepsis sévère ou choc septique => critères de choix différents) ;
- **Contre-indications absolues ou relatives** (grossesse, allaitement interactions médicamenteuses, insuffisances rénale et hépatique, allergies)
...

Place de la chirurgie

Tout foyer infectieux fermé est à risque d'échec :
taille de l'inoculum, mauvaise diffusion de l'antibiotique

- toute **collection** doit faire envisager son **évacuation** chirurgicale ;
- toute infection canalaire **obstructive** doit faire envisager la **levée** de l'obstacle ;
- toute infection sur **matériel** implanté doit faire envisager le **retrait** du matériel.

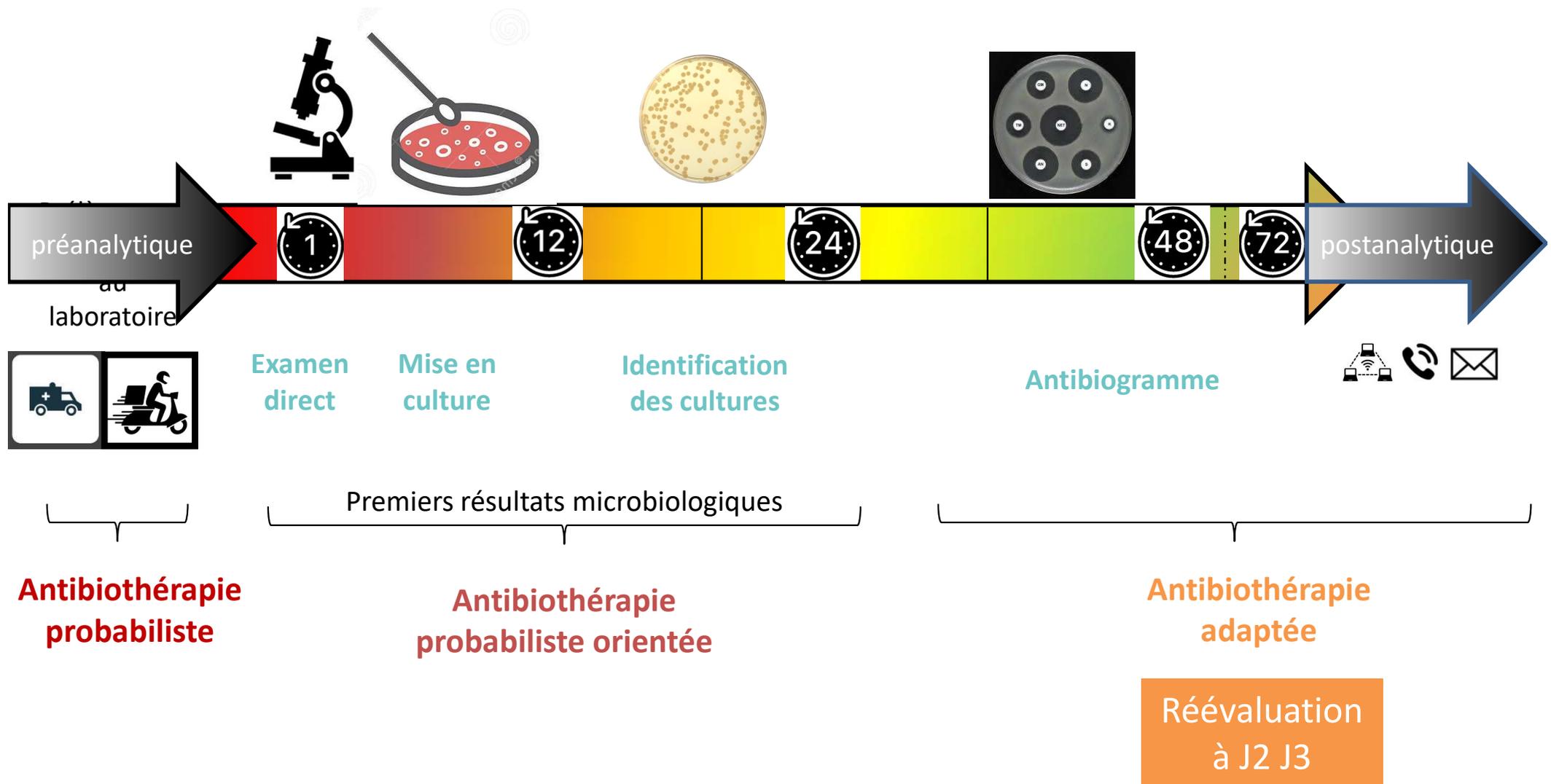
Critères de choix d'un antibiotique

- **Critères cliniques et épidémiologiques** : présomption de la bactérie responsable et traitement probabiliste selon type d'infection, porte d'entrée, terrain des patients et recommandations;
- Critères **bactériologiques** : identification de la bactérie et évaluation de la sensibilité par l'antibiogramme ;
- Critères **pharmacocinétiques** : l'antibiotique doit être présent au site infecté sous forme active et à une concentration supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) ;
- Critère de **tolérance** : toxicité et effets indésirables ;
- Critère de **risque écologique** : risques écologiques collectifs (sélection de populations résistantes) et individuels (modification de la flore) ;
- Critère de **confort** ;
- Critère **médico-économique** ...

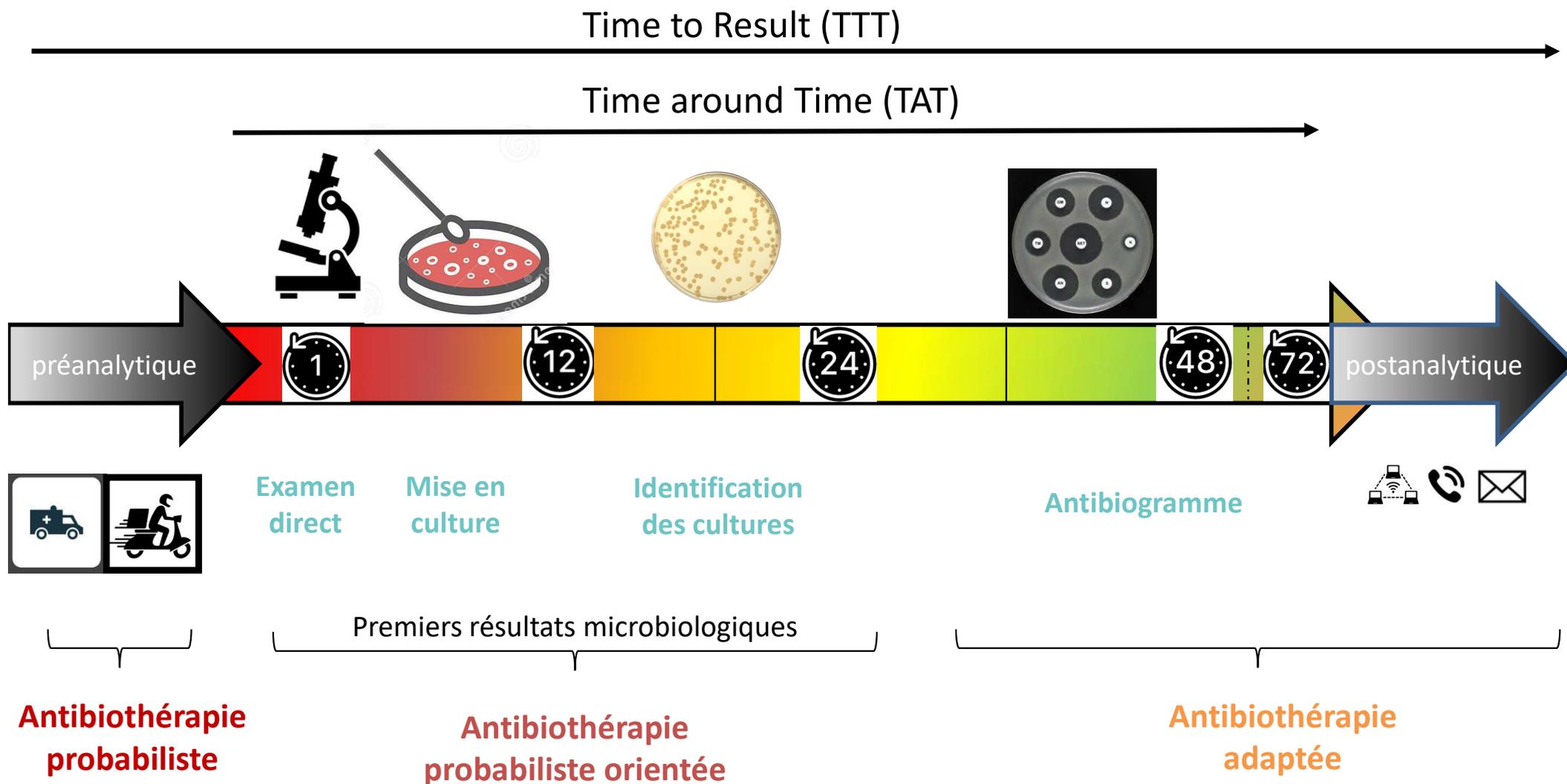
Faut-il faire un prélèvement bactériologique avant l'antibiothérapie ?

- **TOUJOURS** dès lors que l'infection est sévère, ou que les bactéries impliquées peuvent être nombreuses ou de sensibilité inconstante >> méningite, endocardite...
- SAUF lorsque le **diagnostic clinique** est facile >> scarlatine, impétigo, érysipèle, cystite simple...
- SAUF lorsque **l'urgence est absolue** :
purpura fébrile, méningite sans accès hospitalier < 90 minutes

Séquences du diagnostic bactériologique conventionnel



Comment faire plus vite ?



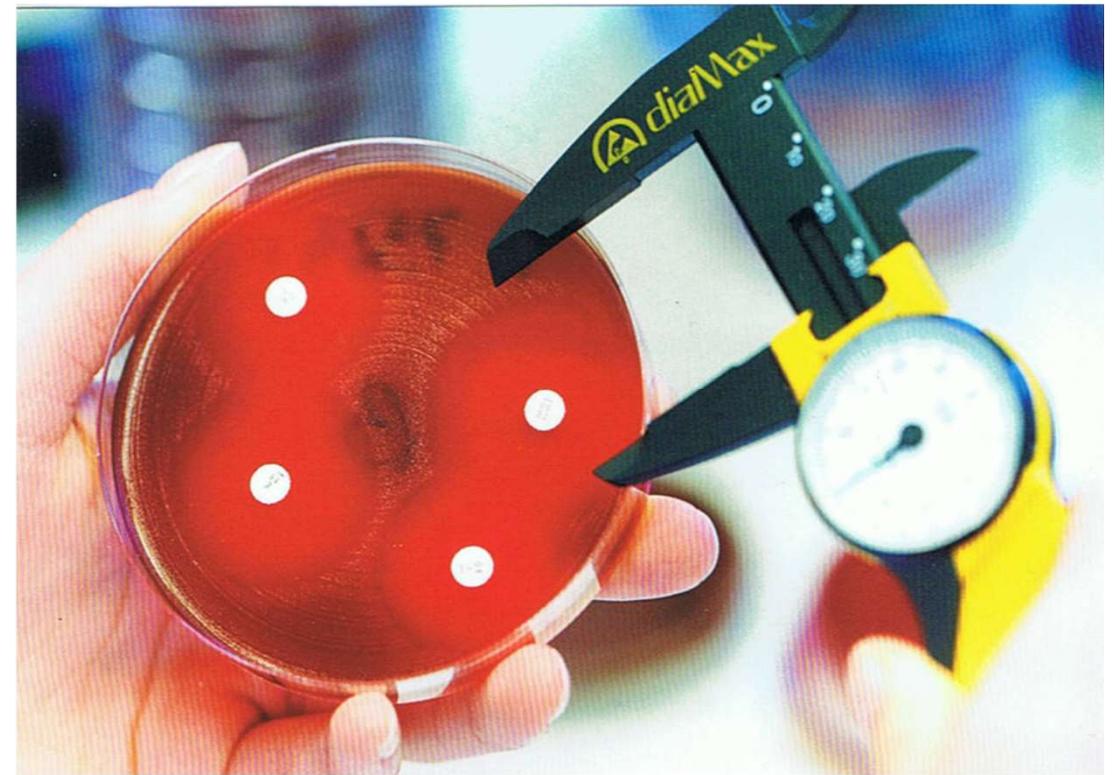


Détermination de la sensibilité aux antibiotiques

Antibiogramme

Objectifs

- Confirmer le diagnostic d'espèce ou de genre par la mise en évidence des résistances naturelles attendues
- Mettre en évidence mes les résistances acquises par la bactérie



Spectres d'activité et recommandations

Spectre étroit ou large

Le spectre de l'antibiotique sur les différentes espèces bactériennes est un élément essentiel à prendre en compte lors de l'initiation d'une antibiothérapie.

Il est régulièrement mis à jour et publié dans le Résumé des Caractéristiques du Produit des antibiotiques, que l'on peut retrouver sur les sites :

www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

www.ca-sfm.org

www.eucast.org

sfm
Société Française
de Microbiologie

EUCAST EUROPEAN COMMITTEE
ON ANTIMICROBIAL
SUSCEPTIBILITY TESTING
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

**Comité de l'antibiogramme
de la
Société Française
de Microbiologie**

Recommandations 2016
V.1.0 Février

Coordonnateur :
François JEHL
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
Tél : 03 69 55 14 54 (Hôp) ;
03 68 85 37 81 (Fac.)
E-mail : jehf@unistra.fr ;
francois.jehf@chru-strasbourg.fr

Secrétaire :
Gérard LINA
CHU de Lyon
Tél : 04 78 86 44 93 (Hôp) ;
04 78 11 86 57 (Fac.)
E-mail : gerard.lina@univ-lyon1.fr

Membres :
Richard BONNET, Jean-Pierre BRU, François CARON,
Christian CATTOEN, Vincent CATTOIR, Hubert CHARDON,
Patrice COURVALIN, Luc DUBREUIL, Vincent JARLIER,
Agnès LEFORT, Audrey MERENS,
Marie-Hélène NICOLAS-CHANOINE, Patrick PLESIAI,
Marie-Cécile PLOY, Claude-James SOUSSY,
Emmanuelle VARON, Philippe WEBER.

Catégorisation des profils de sensibilité aux antibiotiques

Habituellement sensible :

composée de souches sensibles ou modérément sensibles à l'antibiotique. Le taux de résistance ne dépasse pas 10%. La réalisation d'un antibiogramme n'est pas nécessaire.

La présence d'un signe \$ signifie que l'espèce est naturellement intermédiaire (en l'absence d'un mécanisme de résistance). Ces souches forment un ensemble hétérogène pour lequel les résultats obtenus in vitro ne sont pas prédictifs d'un succès thérapeutique.

Inconstamment sensible :

le taux de résistance dépasse 10% chez des espèces naturellement sensibles, qui font l'objet d'une information sous forme de pourcentage indiquant la fréquence de résistance acquise connue. La sensibilité est donc imprévisible en l'absence d'antibiogramme.

*La présence d'un signe * signifie qu'il y a une prévalence de la résistance > 50% pour cette espèce dans au moins un pays européen.*

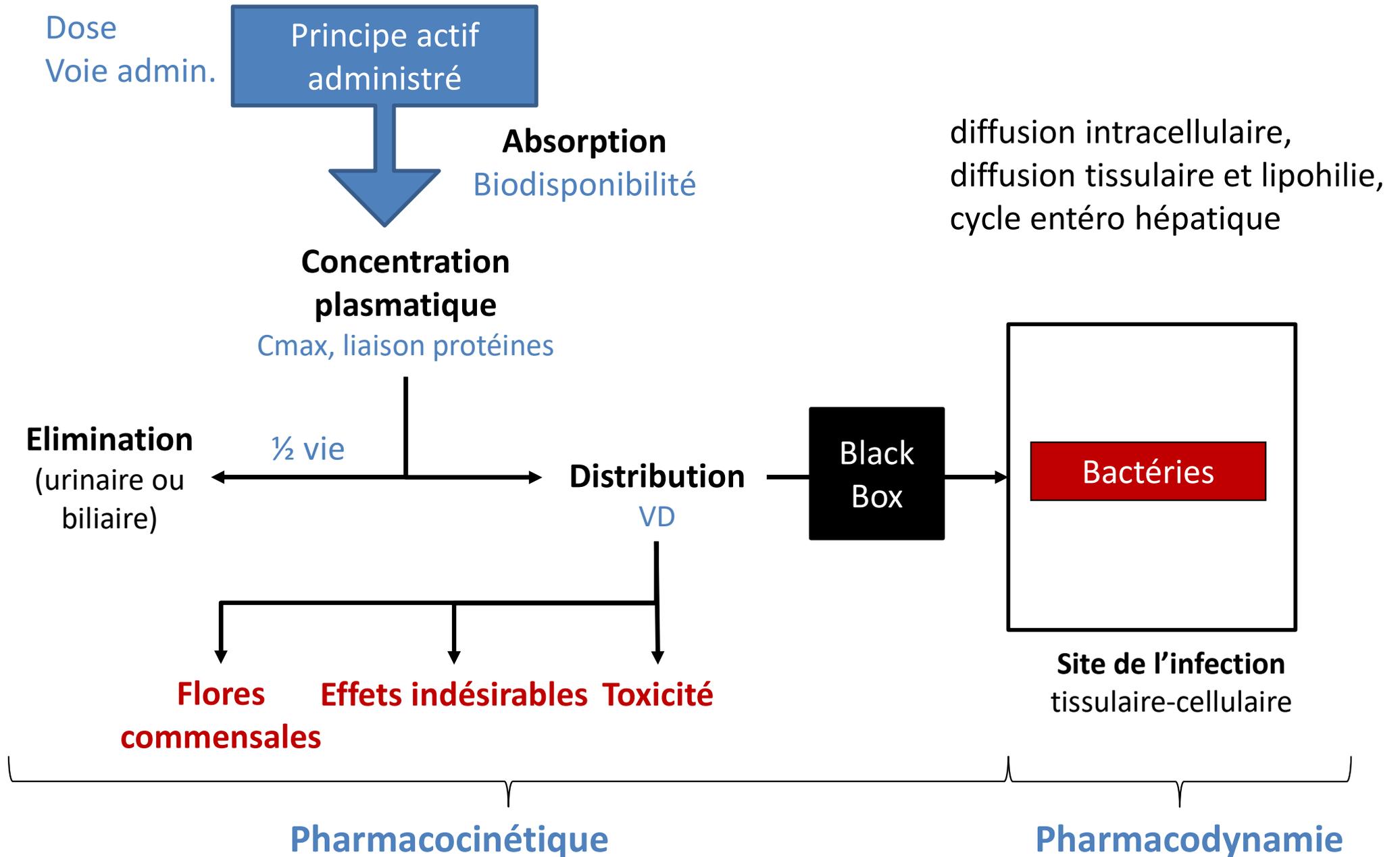
Naturellement résistante :

présente une résistance naturelle de haut niveau. Il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique quels que soient le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée (CMI > C).

Critères de choix d'un antibiotique

- **Critères cliniques et épidémiologiques** : présomption de la bactérie responsable et traitement probabiliste selon type d'infection, porte d'entrée, terrain des patients et recommandations;
- Critères **bactériologiques** : identification de la bactérie et évaluation de la sensibilité par l'antibiogramme ;
- Critères **pharmacocinétiques** : l'antibiotique doit être présent au site infecté sous forme active et à une concentration supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) ;
- Critère de **tolérance** : toxicité et effets indésirables ;
- Critère de **risque écologique** : risques écologiques collectifs (sélection de populations résistantes) et individuels (modification de la flore) ;
- Critère de **confort** ;
- Critère **médico-économique** ...

L'approche PK/PD pour les antibiotiques



Critères de choix pharmacocinétique

- Biodisponibilité orale (forme galénique disponible) ;
- Liaisons aux protéines plasmatiques (dénutrition) ;
- Variations interindividuelles (suivi thérapeutique pharmacologique) ;
- Diffusion tissulaire et cellulaire (LCR, parenchyme cérébral, os, œil, prostate, ...) et volume de distribution (enfant, obésité, 3^e secteur, patients de réanimation; germes intracellulaires,) ;
- Métabolisme (métabolite actif ?) ;
- Voie (urinaire ou biliaire) et forme d'élimination épuration extrarénale, ECMO) ...

Les indicateurs d'efficacité PK/PD

concentrations

C max

ASC

Paramètres PK/PD corrélés
avec l'activité *in vivo* des ATB

C_{max}/CMI

ASC 24h/CMI

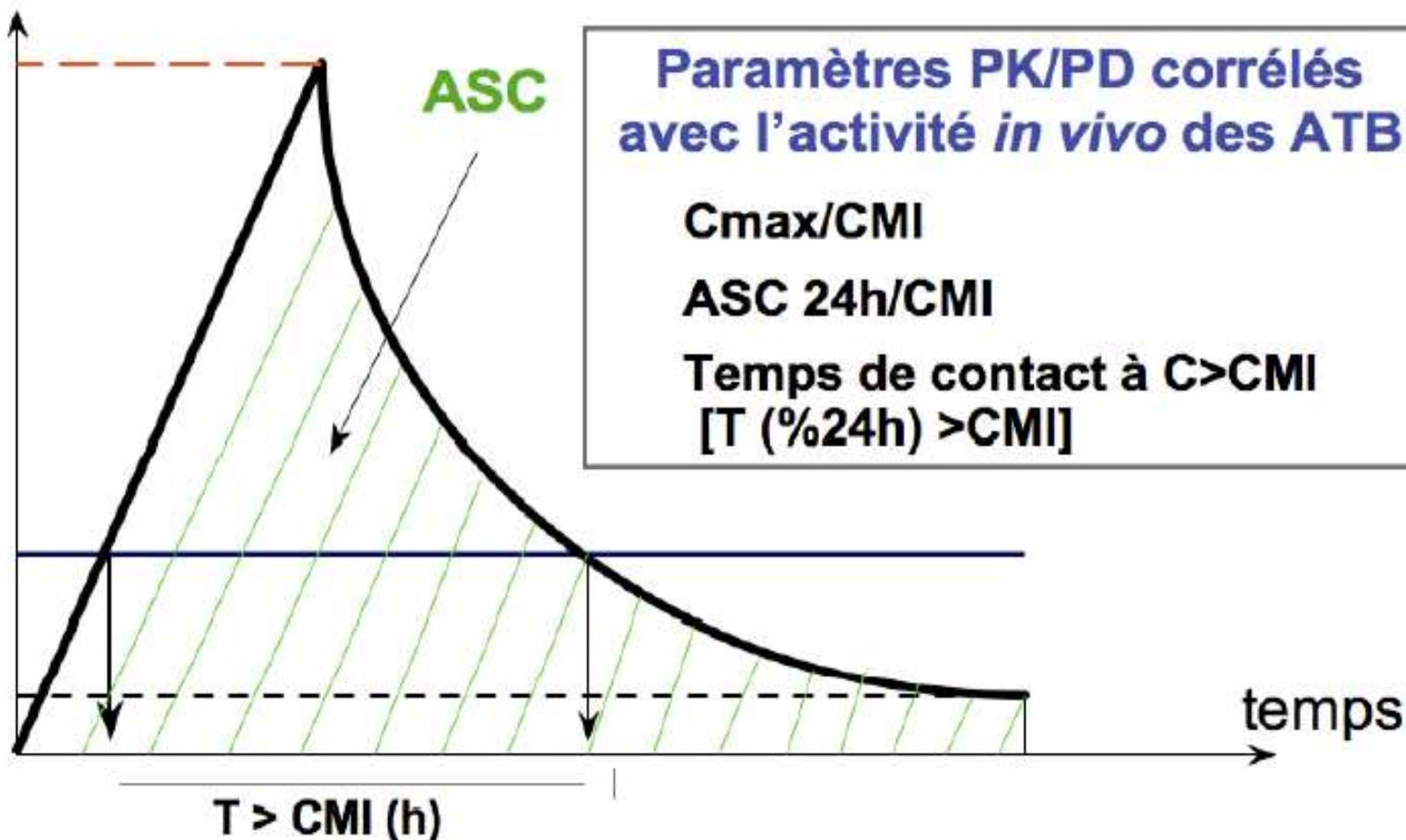
Temps de contact à C > CMI
[T (%24h) > CMI]

CMI

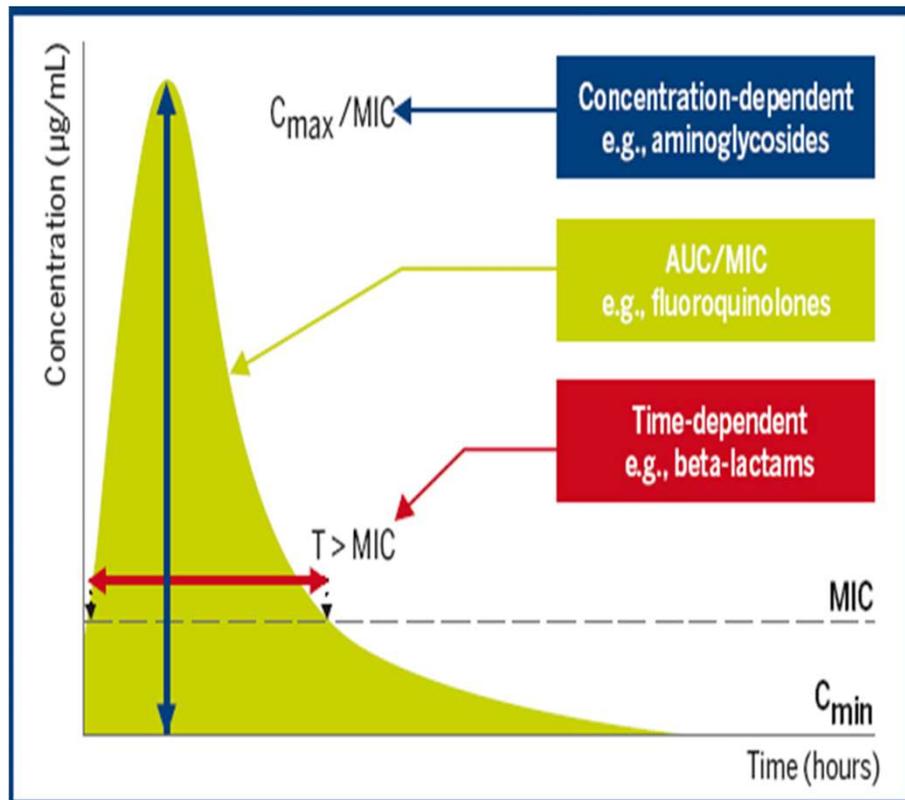
Cmin

temps

T > CMI (h)



Catégorisation des antibiotiques selon leurs caractéristiques pharmacodynamiques



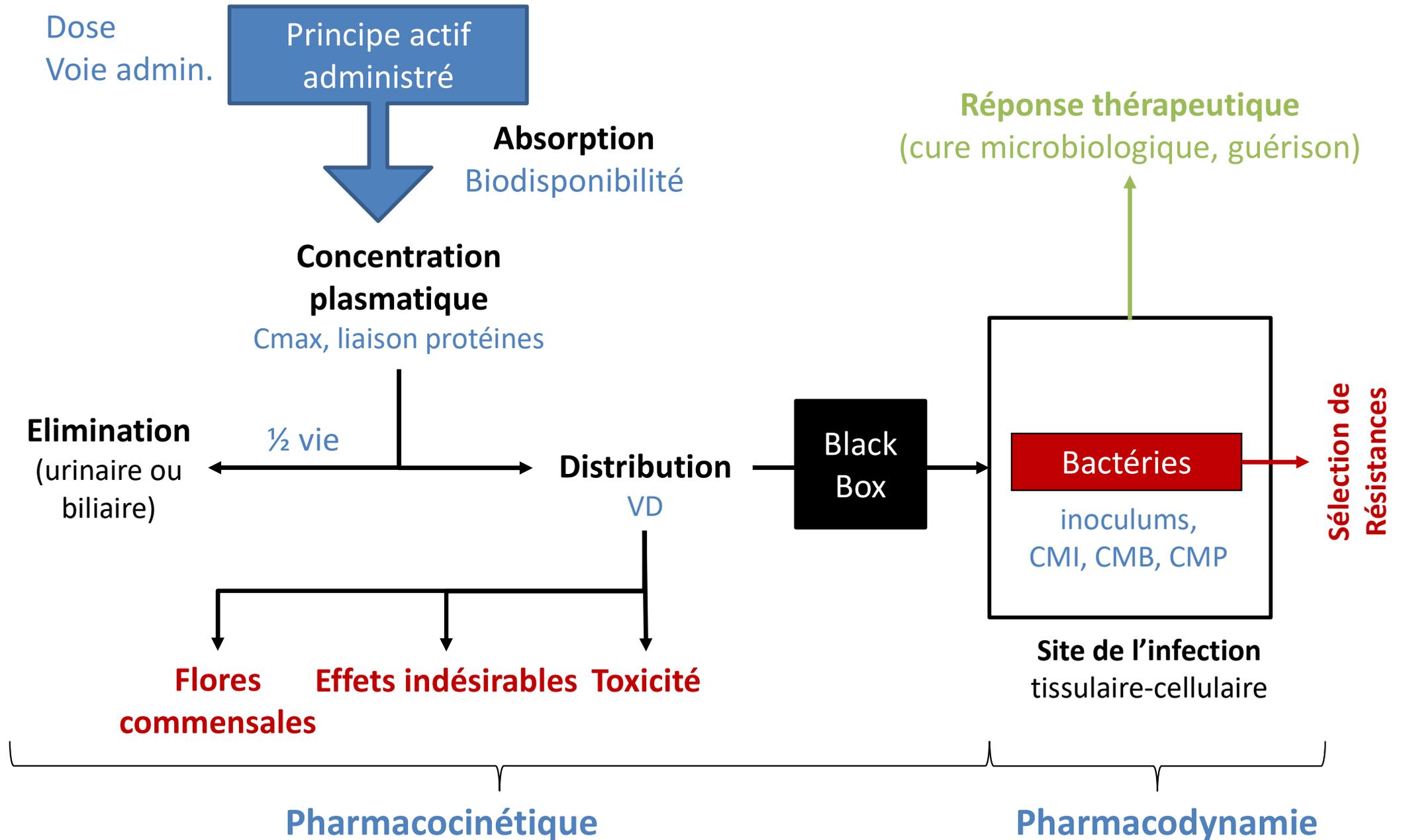
| | | | |
|-------------------------|--|--|--|
| Antibiotics | Beta-lactams Carbapenems Linezolid Erythromycin Clarithromycin Lincosamides | Aminoglycosides Metronidazole Fluoroquinolones Telithromycin Quinupristin/ dalfopristin | Fluoroquinolones Aminoglycosides Azithromycin Tetracyclines Glycopeptides Tigecycline Quinupristin/ dalfopristin Linezolid |
| PD kill characteristics | Time-dependent | Concentration-dependent | Concentration-dependent with time-dependence |
| Optimal PD index | $T > MIC$ | C_{max} / MIC | AUC_{0-24} / MIC |

Adapté de Roberts and Lipman Crit Care Med 2009

| Action antibactérienne | Famille d'antibiotique | Antibiotique | Indice PK-PD corrélé avec l'action antibactérienne |
|--|-------------------------------------|--|--|
| Concentration-dépendante, avec EPA significatif | Aminoglycosides | Streptomycine, Neomycine, Gentamicine, Amikacine, Tobramycine | C_{max}/MIC |
| | Fluoroquinolones | Enrofloxacin, Danofloxacin, Marbofloxacin, Difloxacin, Ibafoxacin | AUC/MIC C_{max}/MIC |
| | Nitroimidazoles | Metronidazole | AUC/MIC C_{max}/MIC |
| | Polymyxines | Colistine | AUC/MIC |
| Temps-dépendante, avec ou sans EPA | Penicillines | Benzylpenicilline, Cloxacilline, Ampicilline, Amoxicilline, Carbenicilline | $T > MIC$ |
| | Cephalosporines | Ceftiofur, Cefalexine, Cefapirine | $T > MIC$ |
| | Macrolides & triamilides | Tilvalosine, Tylosine, Erythromycine, Tilmicosine, Tulathromycine | $T > MIC$ or (AUC/MIC) |
| | Lincosamides | Clindamycine | $T > MIC$ |
| | Phenicolés | Chloramphenicol, Florphenicol | $T > MIC$ |
| | Sulfonamides | Sulfadoxine, Sulfadiazine | $T > MIC$ |
| | Diaminopyrimidines | Trimethoprim | $T > MIC$ |
| A la fois Temps- et Concentration-dépendante | Tetracyclines | Oxytetracycline, Chlortetracycline, Doxycycline | AUC/MIC |
| | Ketolides | Azithromycine, Clarithromycine | AUC/MIC |
| | Glycopeptides | Vancomycine | AUC/MIC |

EPA = Effet post-antibiotique

L'approche PK/PD pour les antibiotiques



Critères de choix pharmacodynamique

- Cible et spectre d'action ;
- Action bactéricide/ bactériostatique ;
- Action temps dépendant ou concentration dépendante ;
- Type de pathogène attendu et résistances naturelles associées ;
- Résistances acquises attendues (CMI, CMB, CMP)

Effet bactériostatique vs. effet bactéricide

Antibiotique bactériostatique

inhibe la croissance des bactéries sans les tuer ou en ne diminuant pas l'inoculum bactérien de manière significative aux doses thérapeutiques

=> Utilisation

- dans les infections sans critère de gravité
- chez le sujet immunocompétent

Antibiotique bactéricide

Permet une réduction de l'inoculum bactérien de 4 log

=> 99,99% de mortalité

=> 0,01% de survivants par rapport à l'inoculum de départ

=> Utilisation indispensable (lorsque c'est possible) pour :

- les infections sévères (méningites, endocardites, pneumopathies nosocomiales)
- les infections chez l'immunodéprimé

Vitesse de bactéricidie

Activité d'un ATB in vivo peut dépendre de 2 paramètres :

Le temps

La concentration

Activité influencée
par le temps
= ATB temps dépendant

Activité influencée
par la concentration
= ATB concentration dépendant



La concentration en ATB au niveau
du site infecté doit être $>$ CMI
aussi longtemps que possible
Ex : β -lactamines, glycopeptides,
macrolides



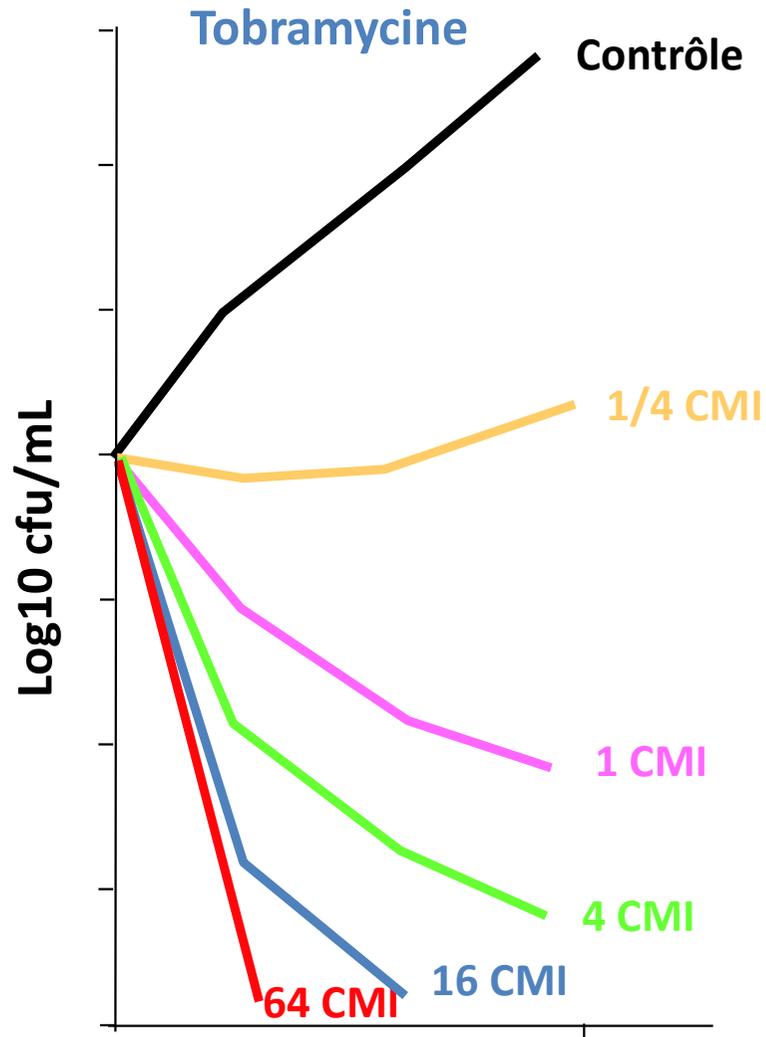
La concentration maximale en ATB (pic)
au niveau du site infecté doit être
La plus élevée possible
Ex : aminosides, quinolones

Fractionner la dose journalière

Dose unique journalière

Bactéricidie concentration-dépendante

Exemples : Aminosides, Fluoro-Quinolones



- Effet proportionnel à la concentration d'antibiotique
- Jusqu'à une concentration au-delà de laquelle il n'y a plus d'accroissement de la létalité

Objectifs en pratique

atteindre des concentrations élevées

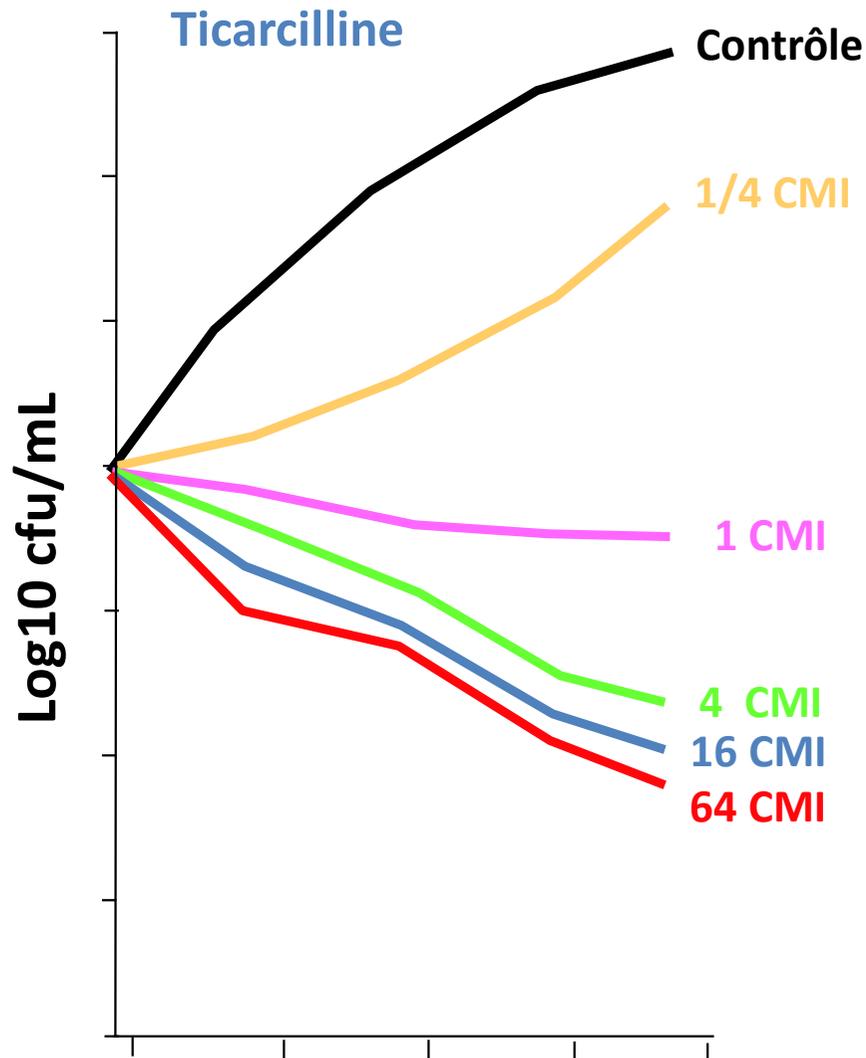
⇒ administrer de fortes doses

⇒ DUJ avec les aminosides

Dosage de la concentration C_{max} au PIC

Bactéricidie temps-dépendante

Exemples : β -lactamines, Glycopeptides



- Effet de type « tout ou rien »
- activité maximale à partir du moment où l' ATB dépasse une certaine concentration

Objectifs en pratique :

- ne pas descendre en dessous de cette concentration
- importance des administrations à rythme régulier

Dosage de la concentration en RESIDUELLE

Recherche d'un effet post-antibiotique

- Maintien d'une inhibition durable de la (re)croissance bactérienne alors que l'ATB a été éliminé de l'organisme ou que seules de faibles traces subsistent dans le milieu à une concentration $<$ au seuil d'efficacité ;
- Effet lié à la lenteur de l'efflux de l'antibiotique après son transfert dans le cytoplasme de la bactérie ;
- Les bactéries exposées à l'antibiotique sont plus sensibles à la phagocytose, alors qu'il n'y a plus de concentration d'antibiotique bactéricide ;
- Aminosides, fluoroquinolones

Critères de choix d'un antibiotique

- **Critères cliniques et épidémiologiques** : présomption de la bactérie responsable et traitement probabiliste selon type d'infection, porte d'entrée, terrain des patients et recommandations;
- Critères **bactériologiques** : identification de la bactérie et évaluation de la sensibilité par l'antibiogramme ;
- Critères **pharmacocinétiques** : l'antibiotique doit être présent au site infecté sous forme active et à une concentration supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) ;
- Critère de **tolérance** : toxicité et effets indésirables ;
- Critère de **risque écologique** : risques écologiques collectifs (sélection de populations résistantes) et individuels (modification de la flore) ;
- Critère de **confort** ;
- Critère **médico-économique** ...

Critères de choix pratiques et sécuritaires

Tolérance et effets indésirables

Effets indésirables dont coût écologique à l'échelle individuelle autant que collective

- Allergies
- Rupture tendon d'Achille
- Interférence avec croissance
- Néphrotoxicité
- Ototoxicité
- Malformations fœtales

Propriétés physicochimiques et interactions

- Stabilité des solutions
- Incompatibilités
- Interactions médicamenteuses

STABILIS
Dernière mise à jour : 13/11/2016

Rechercher

Stabilité et compatibilité des médicaments
Bienvenue dans Stabilis.
Si vous désirez recevoir la newsletter trimestrielle, indiquez votre adresse email.
Lettre d'actualité :

Pour toute question ou remarque, contactez : infostab@stabilis.org

Base de données

| | |
|-----------------------------|------|
| Références bibliographies : | 2104 |
| Molécules : | 746 |
| Classes pharmacologiques : | 40 |
| Stabilités en solution : | 4572 |
| Stabilités en mélange : | 982 |
| Incompatibilités : | 2776 |
| Noms commerciaux : | 1937 |

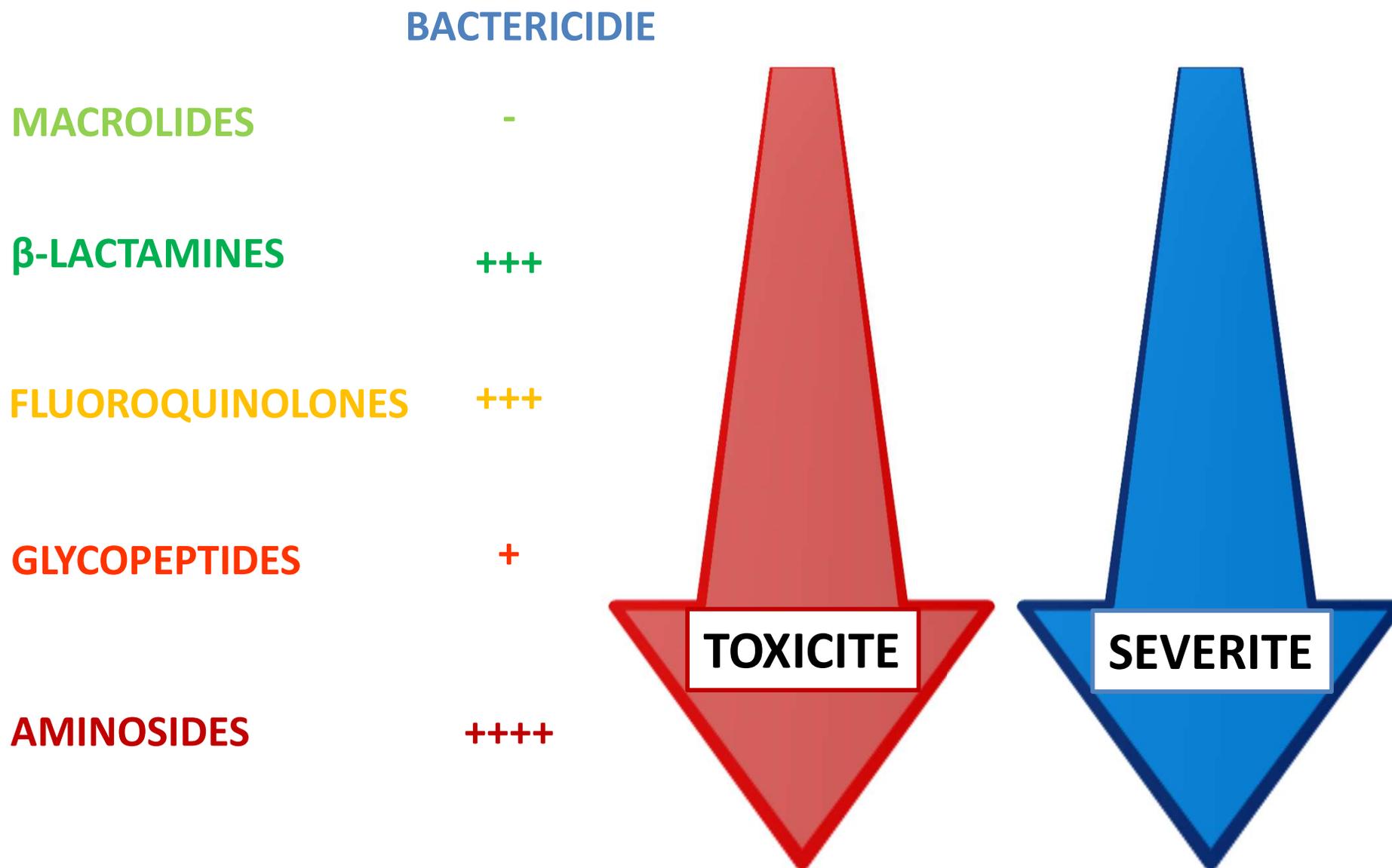
Nouveautés - Molécules

| | | |
|--|--------------------------------|------------|
| | Nitroglycérine | 09/11/2016 |
| | Nifedipine | 09/11/2016 |
| | Rosentan monohydrate | 03/11/2016 |
| | Nivolumab | 24/08/2016 |
| | Tranexamic acid | 24/08/2016 |
| | 8-methoxypsoralen | 04/08/2016 |
| | Valproic acid | 03/07/2016 |
| | Betamethasone sodium phosphate | 05/06/2016 |

Nouveautés - Références bibliographies

| | | |
|------|---|------------|
| 3993 | Stability of Extemporaneously Compounded Amlodipine Besylate Oral Suspensions Can J Hosp Pharm | 31/08/2016 |
| 3986 | Design and stability study of an oral solution of amlodipine besylate for pediatric patients. Eur J Pharm Sci | 03/08/2016 |

Balance bénéfice/risque



Infection bénigne >> privilégier la tolérance / Infection grave >> privilégier l'efficacité

Précautions d'emploi

Certains états ou situations physiopathologiques particulières imposent le respect de précautions d'emploi spécifiques

- **sujet insuffisant rénal (IR) :**

aminosides, glycopeptides, polymyxines, fluoroquinolones et à un degré moindre, quelques β -lactamines nécessitent une adaptation de posologie, dès que la clairance de la créatinine s'abaisse au dessous de 50 ml/min ;

- **sujet insuffisant hépatique (IH) :**

Aminosides (index thérapeutique étroit), isoniazide, pyrazinamide, téicoplanine et nitrofurantoïne (risque de cytolyse), sulfamides, macrolides, fluoroquinolones et rifampicine (risque de cholestase), figurent parmi les antibiotiques à surveiller ;

- **patient de réanimation, patient polytraumatisé, grand brûlé :**

toutes situations où les perturbations hémodynamiques induisent une augmentation du volume de distribution des antibiotiques hydrosolubles (ex : aminosides, β -lactamines, glycopeptides). Il faut, très souvent, augmenter les doses du fait, soit des déficits d'apport (moindre débit de perfusion sanguine), soit de la forte dilution locale liée aux œdèmes;

Précautions d'emploi

○ grossesse :

une infection maternelle pendant la grossesse pose, notamment, la question du risque foetal. β -lactamines et macrolides sont utilisés en première intention. Aminoglycosides, glycopeptides, fluoroquinolones s'utiliseront avec forte prudence. Cyclines, phénicolés et sulfamides sont, a priori, contre-indiqués ;

○ allaitement :

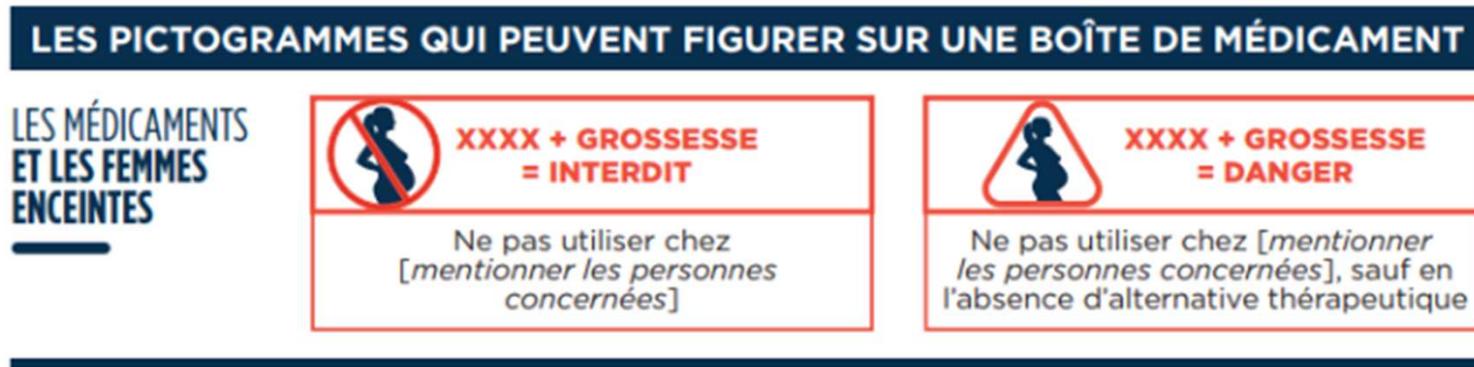
seules les β -lactamines offrent une sécurité suffisante. Les autres classes méritent réflexion mais classiquement, phénicolés, cyclines, sulfamides, fluoroquinolones, glycopeptides et lincosamides sont contre-indiqués ;

○ polythérapie :

les interactions médicamenteuses au cours des traitements anti-infectieux concernent la majorité des classes antibiotiques. Parmi les plus pertinentes, citons la moindre biodisponibilité des tétracyclines, fluoroquinolones et de la rifampicine en présence des cations métalliques des pansements gastriques (Fe^{2+} , Zn^{2+} , Al^{3+} , Mg^{2+} , Ca^{2+}), la majoration des effets anticoagulants (coumarine) et hypoglycémiant (tolbutamide) en présence de sulfamides, et les nombreuses interactions impliquant macrolides, fluoroquinolones et antifongique azolés, en raison de leur potentiel inhibiteur des CYP hépatiques.

Précautions d'emploi chez la femme enceinte

Médicament et grossesse : le pictogramme "femme enceinte«
décret est entré en vigueur le 17 octobre 2017



- Pour reconnaître facilement les médicaments tératogènes ou foetotoxiques,
- Il impose la présence d'un pictogramme "femme enceinte" sur les boîtes de ces médicaments.
- Sa signalétique est :
 - **Soit une interdiction** (panneau rond) : autrement dit ce médicament **ne doit pas être utilisé pendant la grossesse**.
 - **Soit un danger** (panneau triangulaire) : autrement dit ce médicament **doit être utilisé uniquement s'il n'y a pas d'autres médicaments** disponibles.

Précautions d'emploi chez la femme enceinte

- **Les médicaments formellement contre-indiqués** : ils ne doivent jamais être utilisés au cours de la grossesse.
- **Les médicaments à ne pas utiliser** sauf si la situation clinique rend le traitement indispensable.
- **Les médicaments déconseillés**
- **Les médicaments à éviter par précaution**
- **Les médicaments envisageables** (si nécessaire)
- **Les médicaments autorisés**

Précautions d'emploi chez la femme enceinte

Pas de contre-indication

- Bêta-lactamines
- Groupe MLS
- Fosfomycine

Contre-indiqués au premier trimestre

- Rifampicine
- Métronidazole
- Cotrimoxazole

Contre-indiqués sauf indication majeure

- Glycopeptides
- Aminosides

Contre-indiqués

- Tétracyclines
- Fluoroquinolones



Critères de choix d'un antibiotique

- **Critères cliniques et épidémiologiques** : présomption de la bactérie responsable et traitement probabiliste selon type d'infection, porte d'entrée, terrain des patients et recommandations;
- Critères **bactériologiques** : identification de la bactérie et évaluation de la sensibilité par l'antibiogramme ;
- Critères **pharmacocinétiques** : l'antibiotique doit être présent au site infecté sous forme active et à une concentration supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) ;
- Critère de **tolérance** : toxicité et effets indésirables ;
- Critère de **risque écologique** : risques écologiques collectifs (sélection de populations résistantes) et individuels (modification de la flore) ;
- Critère de **confort** ;
- Critère **médico-économique** ...

Critères de choix médico-économiques

Coût des antibiotiques

- Commercialisation de génériques,
- Stratégie de promotion et de formation par l'industrie pharmaceutique

Analyse bénéfico-risque

- Evaluation de la stratégie globale en intégrant les bénéfices indirects (baisse des DMS, comorbidités, complications, récurrences, ...)

Politique locale de bon usage

- Recommandation locale de maîtrise des prescriptions et d'épargne de certaines classes
- Antibiotiques à dispensation nominative et restreinte (rôles conjoints du référent antibiotique, du microbiologiste et du pharmacien),
- Réévaluation à J2-J3,
- Désescalade et adaptation ...

**Stratégie et
modalités
d'administration**

Modalités d'administration

- Formes galéniques disponibles,
- Biodisponibilités,
- Voie (passage digestif et BD),
- Perfusions lente, IVSE, perfusion continue
- Rythme d'administration : DUJ, BID, TID,
- Posologie : dose optimale concentration suffisante au site actif, inactivation potentielle (pH, anaérobiose),
- Dose de charge,
- Durée du traitement,
- Interférences avec alimentation ou autres médicaments (Ex Inducteurs) ...

Voies et rythme d'administration

La voie IV est indiquée devant :

- Une infection grave,
- Les antibiotiques non disponibles PO (aminoside, glycopeptide...),
- La présence de troubles digestifs,
- Une faible biodisponibilité digestive

La voie orale est indiquée devant :

- Une infection peu sévère,
- Bonne biodisponibilité de l'ATB (FQ +++),
- Bactérie très sensible à l'ATB,

Rythme d'administration

- Dose unique journalière versus fractionnement des doses
- Perfusion continue

Posologie et doses de charges

- Dose de charge et dose d'entretien,
- Doses élevée (ex infection sévères),
- Dose pondérale (mg/kg) pour les enfants,
- Pour les adultes tendance à l'adaptation dose après STP pour infections chronique ou durée de traitement prolongées

Association versus monothérapie

Objectifs des associations d'ATB

- Synergie d'action : bactéricidie accrue,
- Elargissement du spectre : pathogène inconnu ou profil de résistances naturelles et acquises non prévisibles,
- Eviter la sélection de mutants résistants.

Indications majeures des associations

- Selon la ou les bactéries suspectées,
- Selon le site de l'infection : endocardite, infection ostéo-articulaire, abdominopelvienne non documentée, respiratoire grave non documentée, ...
- Selon le terrain : état critique, neutropénie, infection nosocomiale, ...

Délai d'instauration de l'antibiothérapie

Paradoxe de la pratique quotidienne

- Traitement rapide de tout état faible sans réflexion préalable,
- Retard de traitement dans les situations d'extrême urgence.

Globalement trois cas de figure

- Antibiothérapie immédiate ou tout au moins dans l'heure,
- Antibiothérapie retardée de quelques heures voire de quelques jours en l'absence de signes de gravité, de terrain immunodéficitaire ou de grande comorbidité susceptible de décompensation,
- Antibiothérapie avec documentation bactériologique obligatoire: ostéite, infection récidivante, ...

Durée de traitement

Très courte: Antibioprophylaxie chirurgicale, Cystite, urétrite

Courte(24-48H): cholécystite, appendicite, péritonite précoce, procédure en milieu contaminé ou sale

Moyenne: 5-10j pour la plupart des infections jusqu'à 15 j: méningite à pneumocoque, endocardite à streptocoque (CMI < 0,1mg/l), infection de pancréatite, pyélonéphrite

Longue: 3 semaines à quelques mois. Sites difficiles d'accès: os, endocarde, prostate, parties molles. Germes particuliers: BK, germes intracellulaires.

Suivi et surveillance

Surveillance de l'efficacité

La surveillance d'un traitement antibiotique vise à s'assurer de son efficacité et de sa tolérance

Au plan clinique

- amélioration des symptômes initiaux,
- baisse de la fièvre
- Effets attendus dans les 72 heures suivant l'instauration du traitement => échec

Au plan biologique

- normalisation des paramètres sensibles aux états infectieux (CRP, PCT, VS, NFS, sérologie, ...)
- contrôle bactériologique (négativation des prélèvements) dans certains cas au cours du traitement (témoin d'efficacité) ou à distance du traitement (témoin de l'absence de rechute)
- surveillance microbiologique : objectiver l'émergence d'une résistance bactérienne

Adaptation des doses

Réévaluation systématique à 48-72h

- Evolution clinique,
- Sur les résultats de l'Antibiogramme
- Modification molécule ou désescalade,
- Adaptation des doses,
- Arrêt.

Relai par voie orale (VO)

Suivi thérapeutique pharmacologique (individualisé)(STPi)

Principe : adaptation des posologies en fonction des dosages sérique (Pic, taux et résiduel) ou autre liquide biologique (ex : LCR)

Indications : observance, toxicité, efficacité

Quelles indications du recours au STPi ?



Patients

- Perturbation de paramètres PK (réanimation, comorbidités, IR, IH, obésité, âge, brûlés, ..)
- Recours à EER ou ECMO
- Interactions médicamenteuses
- Suspicion de toxicité
- Doute sur l'observance
- Echec thérapeutique inexplicable

Antibiotique

- Variabilité élevée des concentrations observées
- Faible index thérapeutique
- Élément pour un effet concentration dépendant (effet ou toxicité)
- Réponse thérapeutique pas évidente

Bactéries

- Bactéries difficiles à traiter
- Bactéries multirésistantes
- BGN non fermentant
- CMI élevée

CHAMP 4 - Suivi thérapeutique pharmacologique des bêta-lactamines

Question 2.

Quelles sont les **cibles thérapeutiques** pour les concentrations plasmatiques mesurées ?

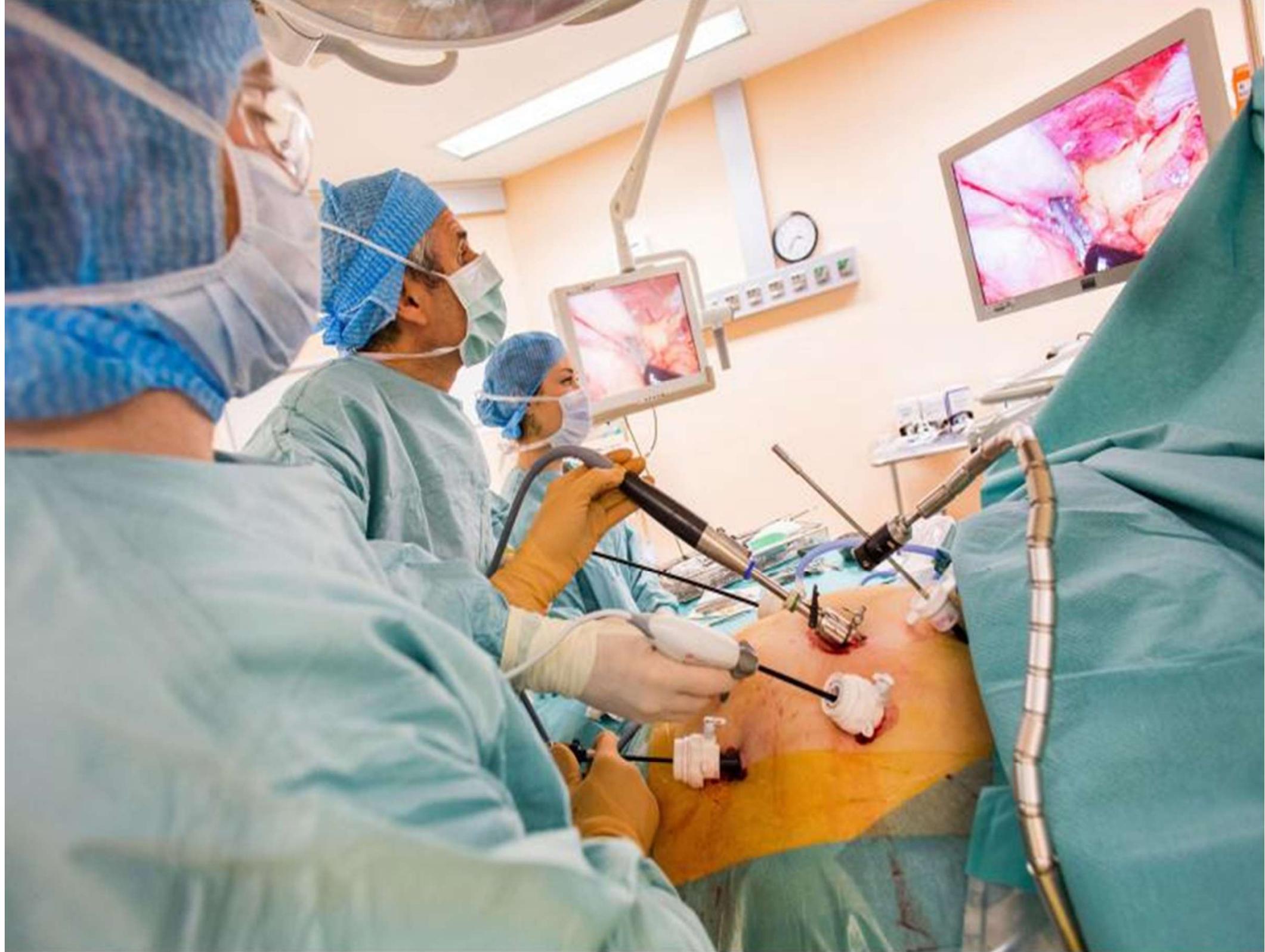
R4.6. Les experts suggèrent de considérer comme **cibles thérapeutiques** les concentrations plasmatiques indiquées dans le tableau ci-dessous.



Table 2 Target trough total (Cmin) or free (fCmin) plasma concentration following intermittent administration and target total (Css) or free (fCss) steady-state plasma concentration following continuous administration for the main beta-lactam antibiotics

| | Free fraction (%) | Recommended target concentrations [#] | | MIC threshold [£] [130] | Ref. |
|--------------|-------------------|---|---|--|--------------|
| | | Documented infection | Non-documented infection | | |
| Amoxicillin | ≈ 80% | fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 80 mg/L | Cmin 40–80* mg/L [§] Css 40–80 mg/L | 8 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>) | [131] |
| Cefazolin | ≈ 15–20% | fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 80 mg/L | Cmin 40–80 mg/L [§] Css 40–80 mg/L | 2 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>) | [132] |
| Cefepime | 80% | fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin < 20 mg/L Css < 35 mg/L | Cmin 5–20 mg/L Css 5–35 mg/L | 1 mg/L (<i>Enterobacteriaceae</i>) ^{§§} | [21, 72, 73] |
| Cefotaxime | ≈ 60–80% | fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 60 mg/L | Cmin 25–60 mg/L Css 25–60 mg/L | 4 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>) | [133] |
| Ceftazidime | ≈ 90% | fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 80 mg/L | Cmin 35–80 mg/L [§] Css 35–80 mg/L | 8 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>) | [77] |
| Ceftriaxone | ≈ 10% | fCmin ≥ 4× MIC Cmin < 100 mg/L | Cmin 20–100 mg/L | 0.5 mg/L (ECOFF <i>E. cloacae</i>) | [129] |
| Cloxacillin | ≈ 10% | fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin ou Css < 50 mg/L | Cmin 20–50 mg/L [§] Css 20–50 mg/L | 0.5 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>) | [131] |
| Ertapenem | ≈ 10% | fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Cmin < 10 mg/L | Cmin 5–10 mg/L | 0.125 mg/L (<i>H. influenzae</i>) ^{§§§} | [117, 134] |
| Imipenem | ≈ 80% | fCmin ≥ 4× MIC Cmin < 5 mg/L | Cmin 2.5–5 mg/L | 0.5 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>) | [135] |
| Meropenem | ≈ 100% | fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Cmin ou Css < 16 mg/L | Cmin 8–16 mg/L [§] Css 8–16 mg/L | 2 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>) | [136] |
| Piperacillin | ≈ 80% | fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Css < 160 mg/L | Css 80–160 mg/L | 16 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>) | [75] |

Antibioprophylaxie



L'antibioprophylaxie



- L'antibioprophylaxie (ou antibiothérapie préventive) consiste en l'administration d'un antibiotique afin d'empêcher le développement d'une infection précise dans des circonstances déterminées ;
- Elle s'oppose à l'antibiothérapie curative qui est destinée à traiter une infection déjà installée ;
- L'antibioprophylaxie s'adresse à un patient particulier, a priori indemne de toute infection, mais devant subir un geste médical ou chirurgical indispensable qui, chez lui, présente un haut risque infectieux local ou général ;
- L'antibioprophylaxie s'adresse à un risque déterminé et vise certaines bactéries, bien identifiées, qui peuvent provoquer une infection dans certaines situations ;
- L'antibioprophylaxie, par nature probabiliste, doit précéder ce geste médical ou chirurgical et elle ne peut être que de courte durée.

PARTIE II : Antibioprophylaxie

| | | |
|-------------|---|----|
| Chapitre I | Principes de l'antibioprophylaxie en Chirurgie Générale | 61 |
| | >digestive | 62 |
| | >gynécologique | 64 |
| | >orthopédique | 65 |
| | >thoracique | 66 |
| | >endocrinienne | 66 |
| | >urologique | 67 |
| | >vasculaire | 69 |
| Chapitre II | Antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse | 70 |

Autres situations

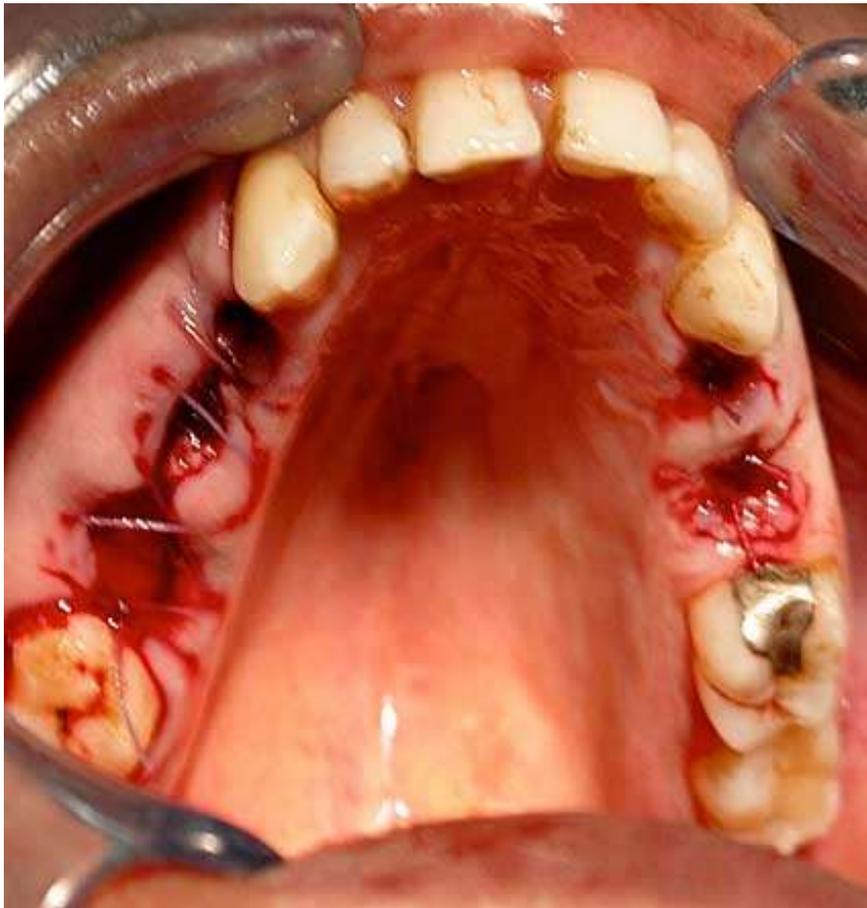
- après contact avec un agent infectieux (on parle alors d'antibioprophylaxie post-exposition) :
 - prise en charge de plaies souillées, de morsures...
 - prévention pour les personnes ayant été en contact avec une personne atteinte de méningite à méningocoque
- en prévision d'un risque déterminé :
 - traitement préventif de la tuberculose chez des patients infectés par le VIH
 - transmission verticale en perpartum de la mère à son nouveau-né de Streptocoque du groupe B

Principes de l'antibioprophylaxie

- permet de réduire le risque d'infection de plus de 50% ;
- son utilisation a été évaluée en fonction du type de chaque intervention et du bénéfice - risque (toxicité, allergie, modification de l'écosystème bactérien, ...) ;
- les molécules de choix sont celles à longue demi-vie, relativement anciennes dans ce contexte (cefoxitine, vancomycine, céfazoline, gentamicine, ...) ;
- la durée d'administration, dans la majorité des cas, ne dépasse pas 24 heures après la fin du geste ...

Antibioprophylaxie et soins dentaires

recommandée selon le risque infectieux du patient et l'acte invasif pratiqué



Objectifs :

- limiter un risque d'endocardite infectieuse
- limiter un risque d'infection locale et son extension éventuelle ;
- recommandée, chez le patient à haut risque d'endocardite infectieuse, pour tout acte dentaire impliquant une manipulation de la gencive (par ex. le détartrage) ou de la région périapicale de la dent et en cas d'effraction de la muqueuse orale (exceptée l'anesthésie locale ou locorégionale) ;
- consiste en une prise unique dans l'heure qui précède l'acte
(amoxicilline: 2 g chez l'adulte, 50 mg/kg chez l'enfant (sans dépasser la dose adulte);
> en cas d'allergie ou d'intolérance aux β -lactamines,
clindamycine: 600 mg chez l'adulte, 20 mg.kg chez l'enfant à partir de 6 ans (sans dépasser la dose adulte)

BON USAGE

***Plan de prévention de
l'antibiorésistance***

Axes des plans internationaux et français

1. Informer à l'aide de campagnes massives d'information et former les professionnels concernés ;
2. Surveiller les résistances chez l'Homme et l'animal ;
3. Prévenir la dissémination des infections et des micro-organismes résistants par des mesures d'hygiène efficaces ;
4. Optimiser l'usage des médicaments antimicrobiens en santé humaine et animale ;
5. Promouvoir le développement de nouveaux médicaments, tests de diagnostic rapide et des vaccins.

Consommation d'antibiotiques : tous responsables !



Patients



Professionnels
de santé



Pouvoirs
publics

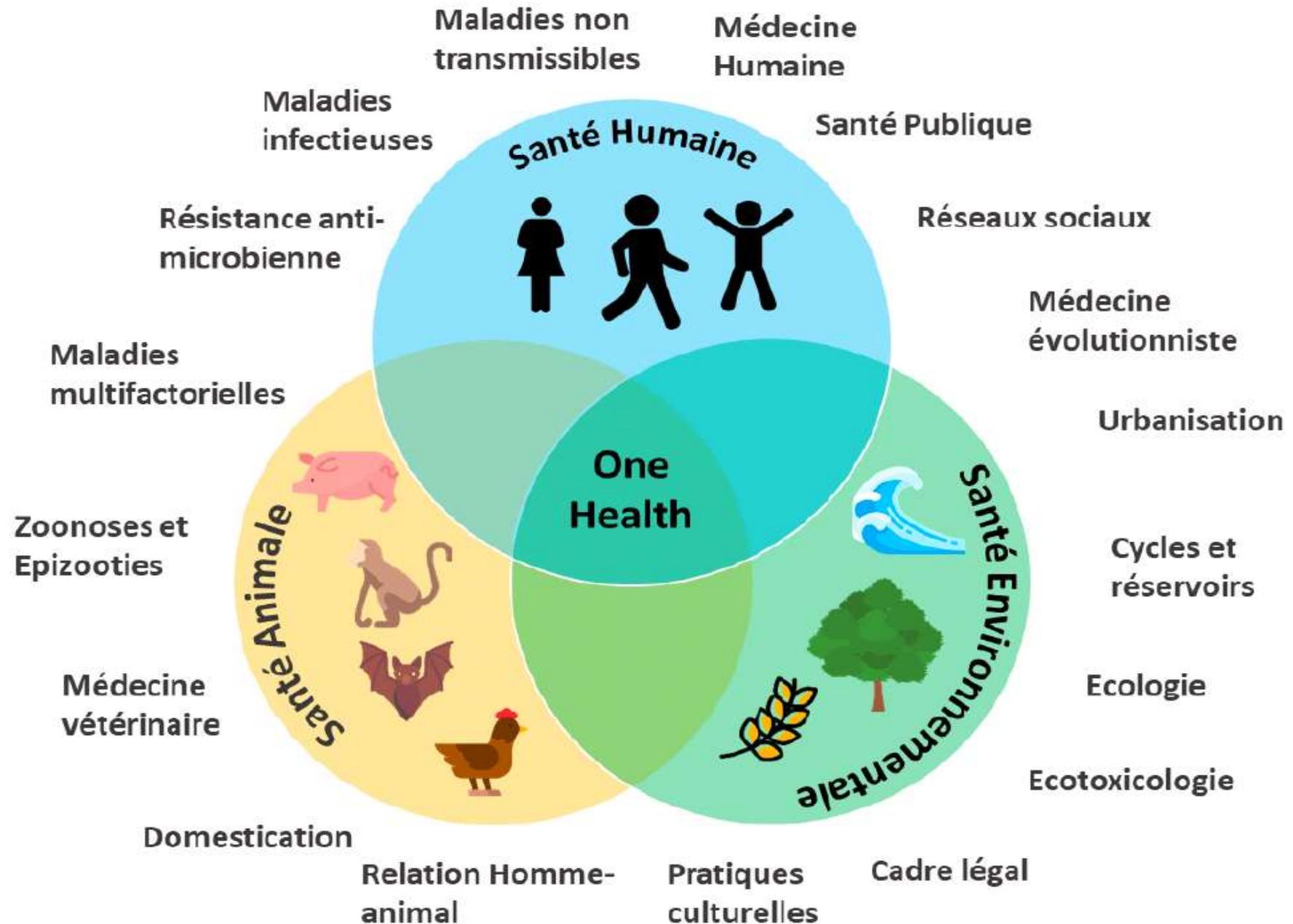


Entreprises
du médicament



SANOFI

Approche One Health



Sensibilisation du grand public au bon usage des *antibiotiques*

Pour que les antibiotiques
soient efficaces



**RESPECTER
LES DOSES
PRESCRITES**



**RESPECTER LA DURÉE
DU TRAITEMENT :
IL NE DOIT PAS ÊTRE
INTERROMPU SANS AVIS**



**NE PAS RÉUTILISER
LES ANTIBIOTIQUES
D'UN TRAITEMENT
PRÉCÉDENT**

Les antibiotiques :

5 règles d'or pour préserver leur efficacité

L'efficacité des antibiotiques dépend du **bon suivi de la prescription** faite par votre médecin. Voici **5 règles d'or** pour contribuer à préserver l'efficacité des antibiotiques :

1. Veiller à bien respecter la dose et la durée d'un traitement antibiotique ;
2. Ne pas arrêter un traitement prématurément. Même si l'état s'améliore, l'antibiotique doit être pris jusqu'au bout ;
3. Ne pas donner son traitement à quelqu'un d'autre. Un antibiotique est spécifique à chaque personne ;
4. Ne pas réutiliser un antibiotique plus tard, une fois le traitement terminé ;
5. En cas de doutes ou d'effets indésirables, demander conseil à son médecin ou son pharmacien.

Règles de bonnes pratiques: Résumé des grands principes

- L'antibiothérapie ne s'adresse qu'aux **infections bactériennes** documentées ou fortement probables ;
- L'antibiothérapie s'adresse à un **site infectieux donné** qu'il faut s'efforcer d'identifier car toutes les infections ne peuvent être traitées de la même façon même à germes identiques ;
- L'antibiothérapie doit faire partie d'une prise en charge intégrée ;
- Une infection bactérienne authentique peut ne pas justifier une antibiothérapie ;
- Le choix de l'antibiotique doit obéir à plusieurs critères dont le plus important est Concordance avec les **recommandations locales**, et à défaut celles des **sociétés savantes** ;
- Les **prélèvements à visée bactériologique** peuvent être d'un intérêt capital voire crucial ;
- L'antibiothérapie doit être **évaluée** de façon périodique ;
- **Monothérapie, spectre étroit et voie orale** doivent être la règle ...

