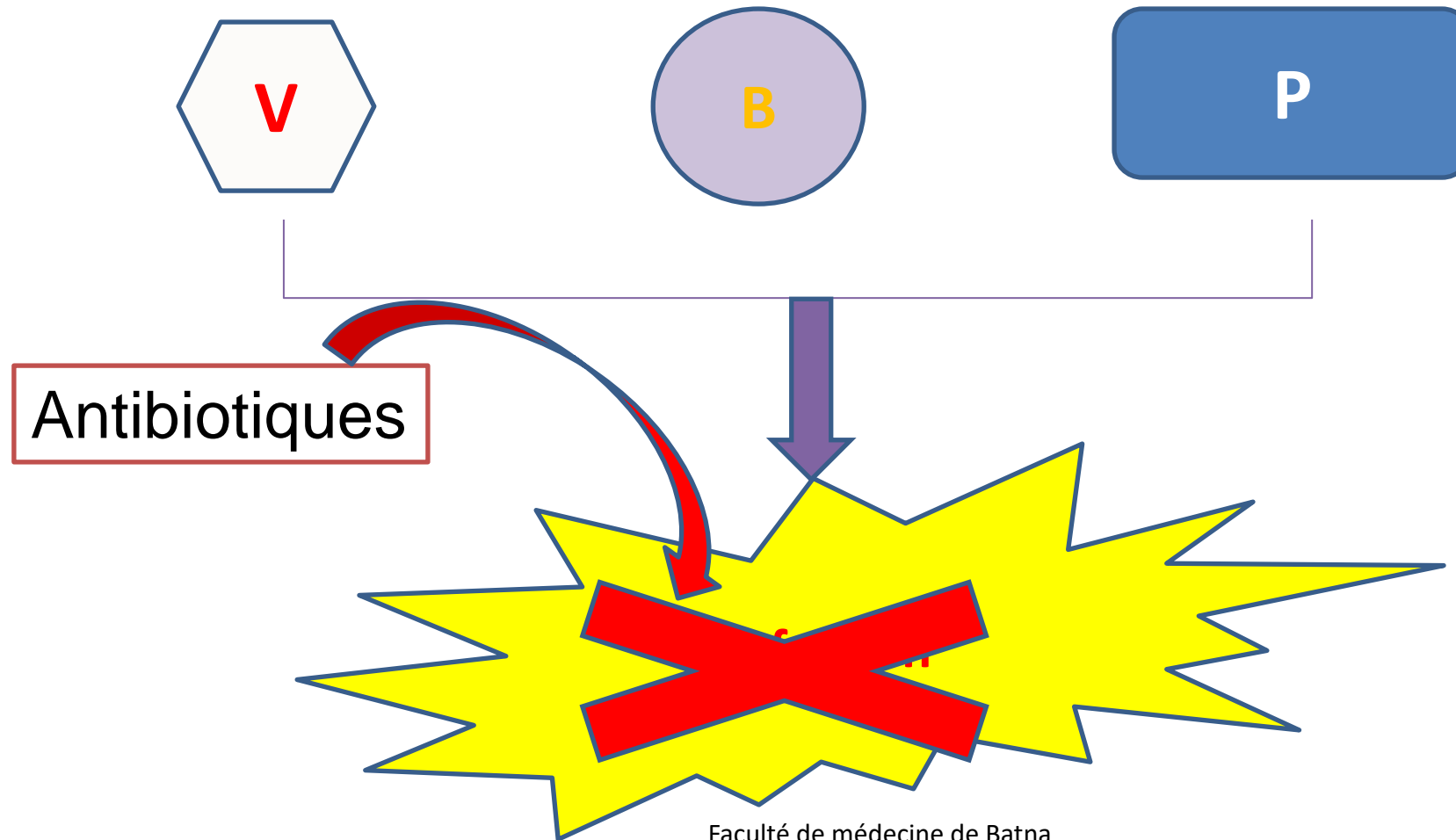


Faculté de médecine -Batna
Cours de Pharmacologie 3^{ème} année
2019-2020

Généralités antibiotiques

Dr Hocine GACEM

Généralités



Histoire

- 1928: Alexander Fleming, un biologiste écossais, découvre l'effet antibiotique de Penicillium.
 - Il a observé que Penicillium notatum, un moule commun, avait détruit des bactéries de staphylocoque dans la culture
 - A. Fleming a reçu prix Nobel
- SA Waksman (1941): un antibiotique est une substance produite par un micro-organisme et a la capacité d'inhiber le développement d'autres micro-organismes et même de les détruire.
- 1946: a commencé la production industrielle d'antibiotiques.

« Merci à la pénicilline ... Il reviendra à la maison ! »



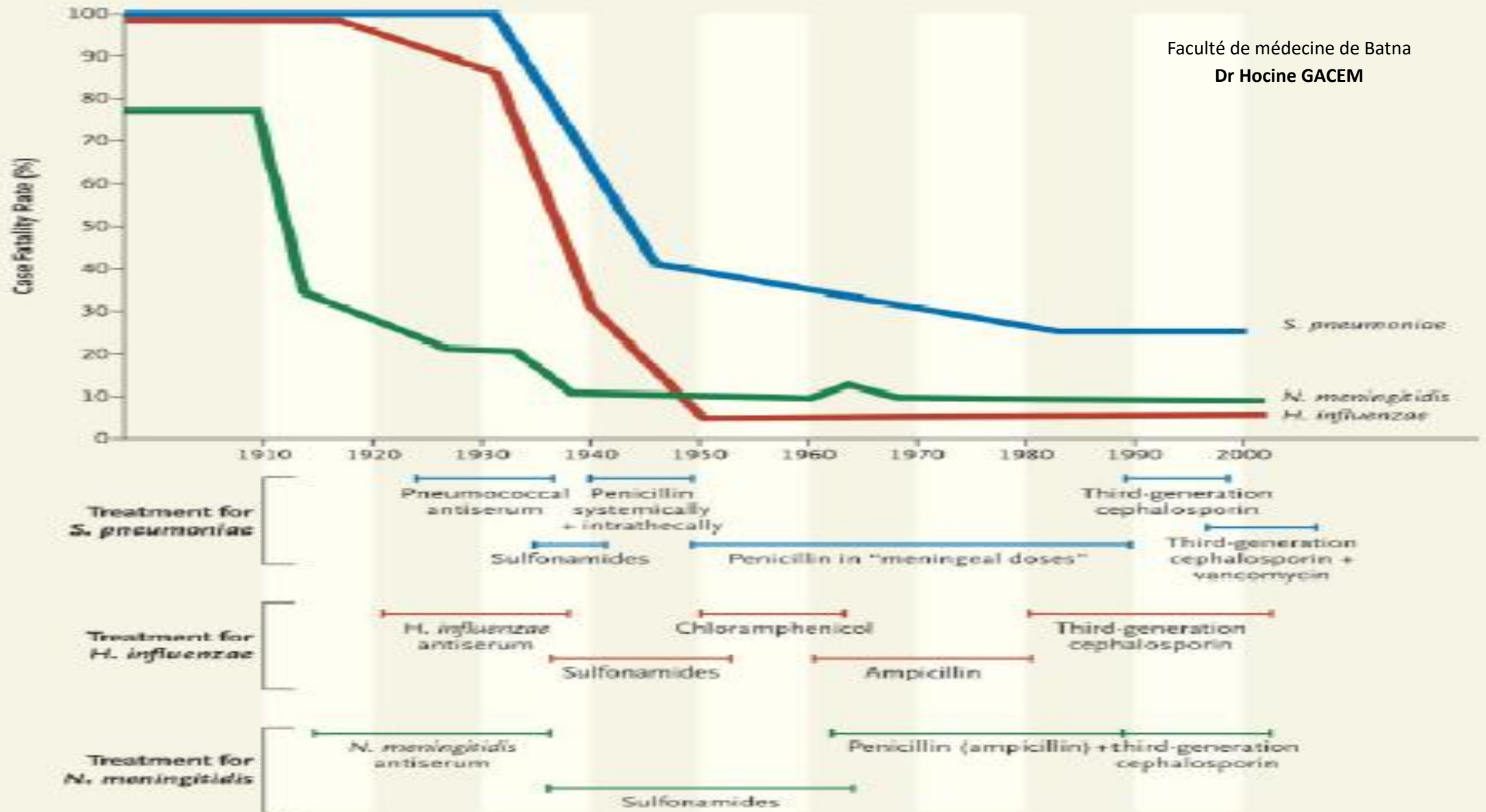


Figure. Mortality Rates Associated with Community-Acquired Bacterial Meningitis over the Past 90 Years.

Les antibiotiques

A l'origine, le terme antibiotique ne s'appliquait qu'à des **molécules produites par des microorganismes** (bactéries, levures, actinomycètes) qui **suppriment la croissance ou détruisent d'autres microorganismes.**

Depuis, le terme s'est généralisé aux antimicrobiens chimiques.

Role des ATB: diminuer les quantités de bactéries présentes au niveau du site infectieux afin de permettre au système immunitaire d'assurer son rôle.

Classification des ATB

Famille:

1-Squelette chimique commun

2-Propriétés communes:

- Mécanisme d'action
- Résistance
- Cinétique +/-
- Effets indésirables

Classification des ATB

Spectre:

Micro-organismes sensibles à 1 M

Gram+/Gram-

Bacille/Coques

Aérobic/Anaérobic

Large/étroit

Pharmacodynamie:

Nature de l'effet:

(**Bacteri**)cide/ostatique

Bactériostatique vs bactéricide

- **Bactériostatique:** inhibent la prolifération bactérienne des microbes
- **Bactéricide:** signifie une substance possédant la capacité de tuer des bactéries. Il peut conduire à la libération de toxines microbiennes, des contenus conduisant à la maladie ultérieure et réponses inflammatoires.

- **Bactéricides:**

- bêtalactamines (pénicillines; céphalosporines; carbapénèmes; monobactames);
- glycopeptides (vancomycine) ou polypeptides (bacitracine)
- polymyxine;
- aminosides;
- kétolides;
- quinolones;
- rifampicine;
- isoniazide.

- **Bactériostatique:**

- tétracyclines;
- Phénicoles;
- macrolides *;
- lincosamides *;
- sulfonamides,
- triméthoprim.

- * Selon la dose peut être bactéricide pour certains organismes

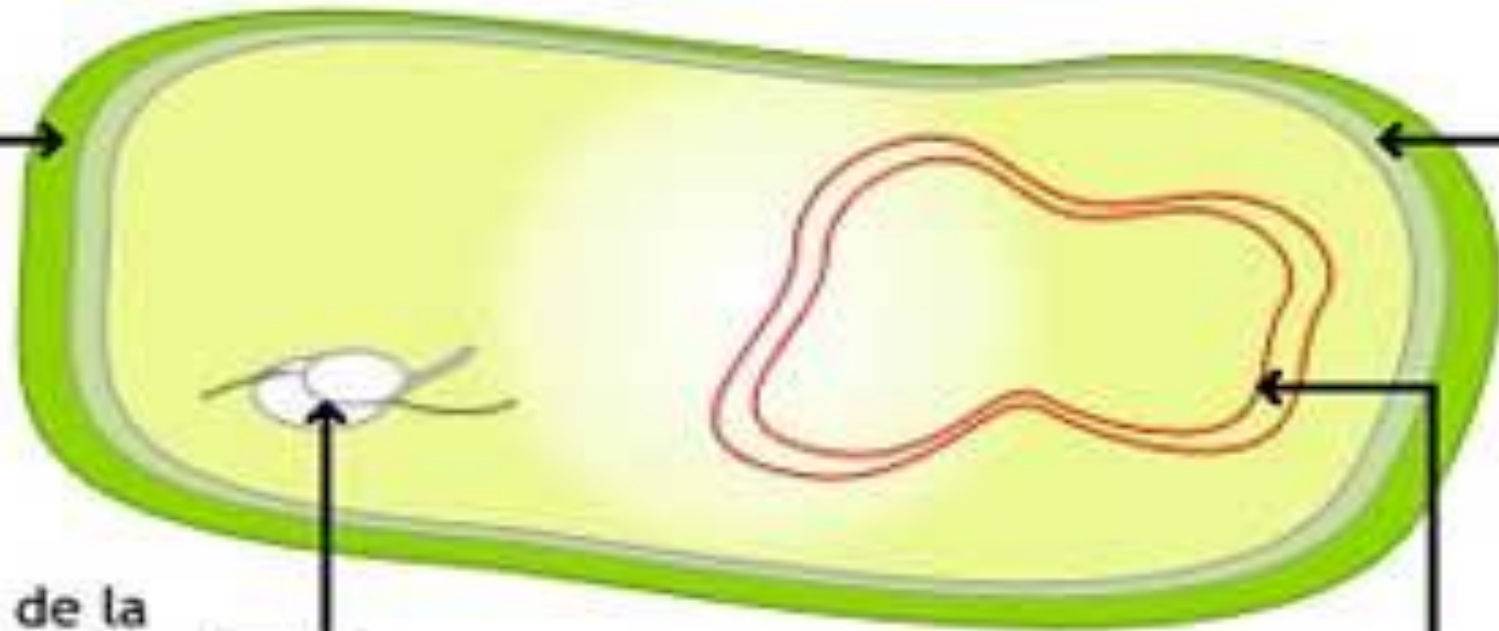
Mécanismes d'action

1- Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne

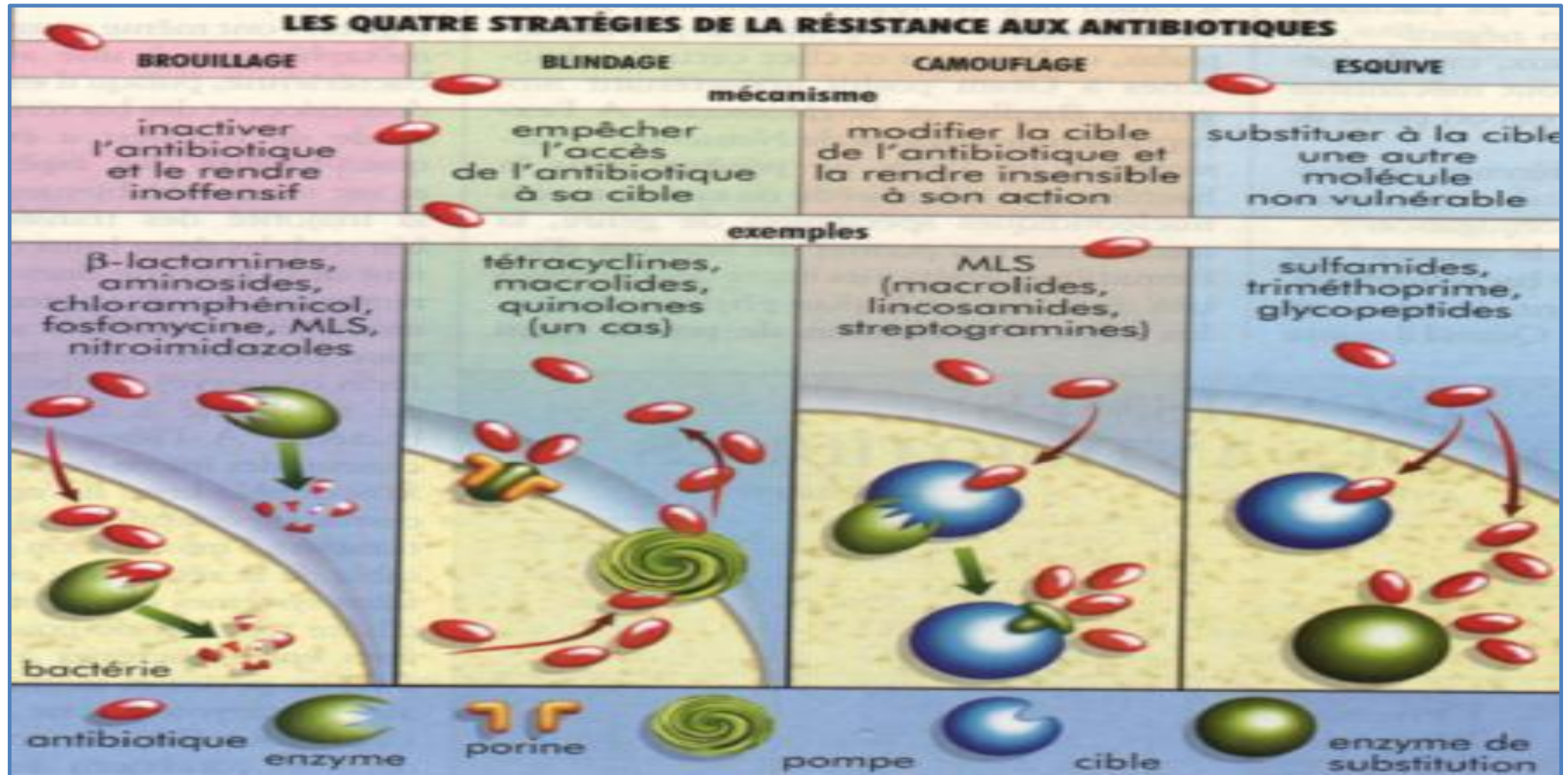
2- Inhibition de la synthèse de la membrane cytoplasmique

3- Inhibition de la synthèse protéique

4- Inhibition de la synthèse de l'ADN



Mécanismes de Résistance



État des lieux de la résistance

- 1- Mécanismes de la résistance
- 2- Mondialisation
- 3- Inégalités géographiques
- 4- Evolution vers la multirésistance
- 5- Apparition de BMR communautaires

Mécanismes de la résistance

- Résistances naturelles
 - Propriété intrinsèque de la bactérie
- Résistances acquises
 - modifications (mutations) ponctuelles : 10^{-6} à 10^{-9}
 - acquisition de matériel génétique
 - transmissible à la descendance +/- entourage
 - sélection de bactéries résistantes
 - résistances sur lesquelles on peut agir

Les résistances une évolution permanente

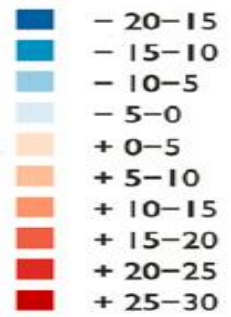
- o En Europe, 25.000 patients décèderaient chaque année d'une infection à BMR qui n'a pas pu être traitée *
- o Aucune prescription n'est sans risque / Toute prescription d'ATB joue un rôle sur la résistance
- o Il s'agit d'un enjeu de santé publique majeur: les résistances bactériennes sont l'affaire de tous



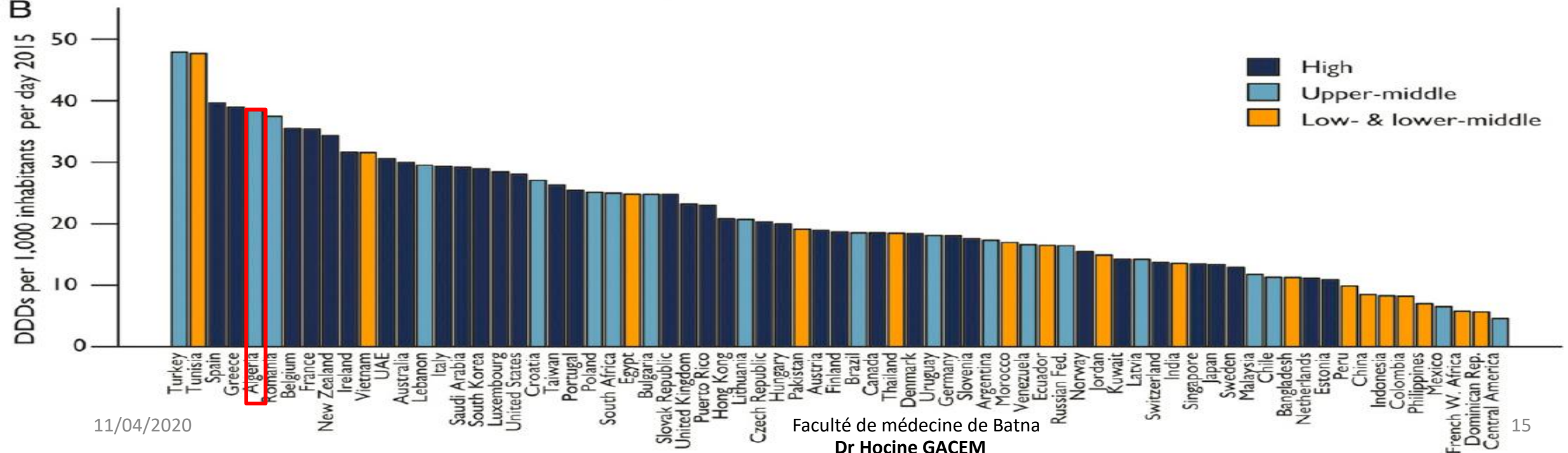
Les antibiotiques : un bien durable qu'il faut épargner

A

Change in DDDs per 1000 inhabitants per day (2000–2015)



B



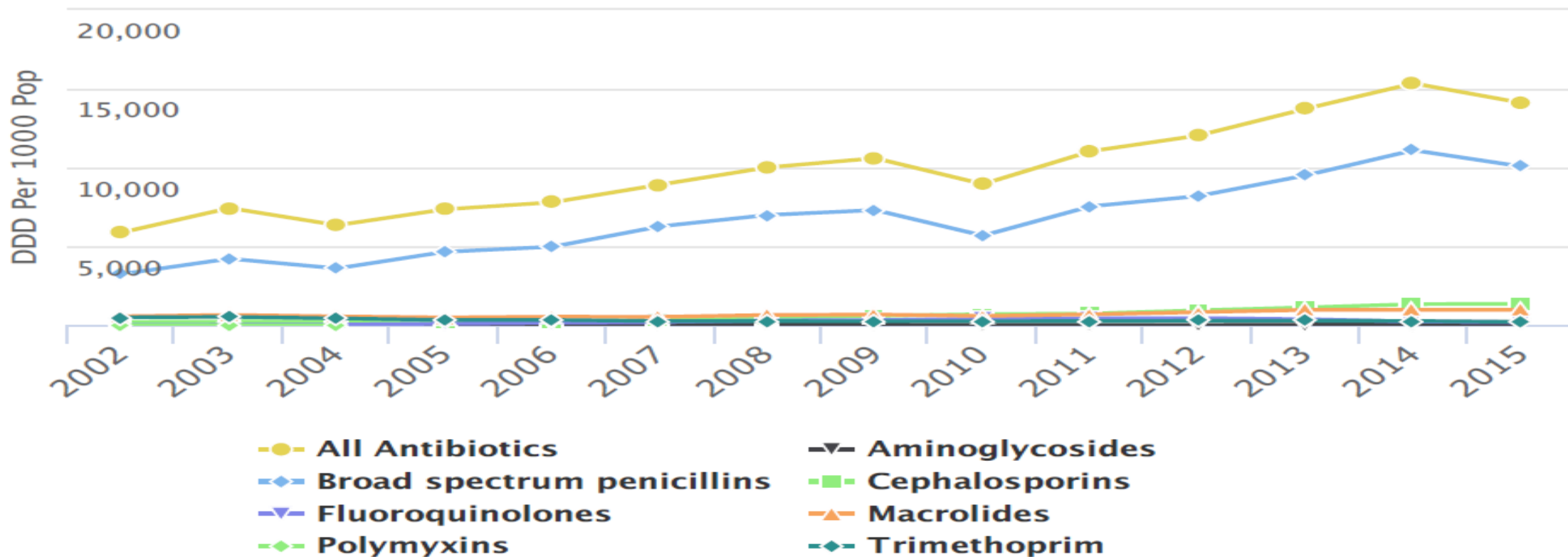
11/04/2020

Faculté de médecine de Batna
Dr Hocine GACEM

Consommation d'ATB en Algérie

Antibiotic Use in Algeria

Source: IQVIA



Center for Disease Dynamics, Economics & Policy (cddep.org)

Relation consommation résistance

Haut niveau de résistance

Faible consommation d'antibiotiques

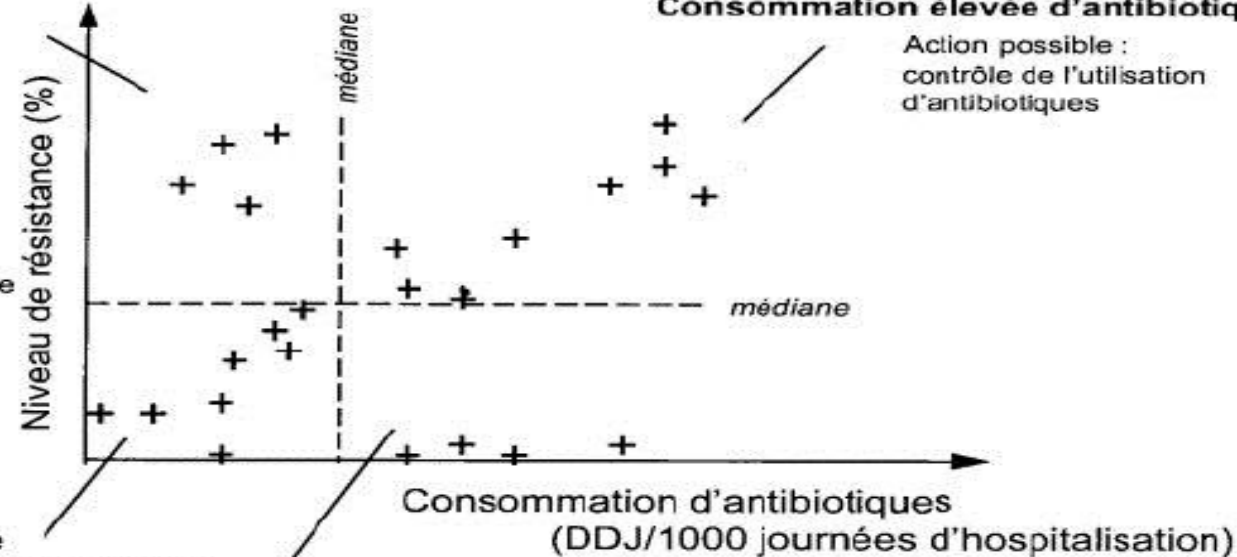
Actions possibles :

- prévention de la transmission croisée
- détection des patients colonisés à l'admission
- adaptation des posologies (doses trop faibles)
- contrôle de l'utilisation d'autres antibiotiques que celui (ou ceux) mentionné(s) en abscisse (re-examiner aussi la pertinence du choix de ce dernier)

Haut niveau de résistance

Consommation élevée d'antibiotiques

Action possible :
contrôle de l'utilisation d'antibiotiques



Bas niveau de résistance

Faible consommation d'antibiotiques

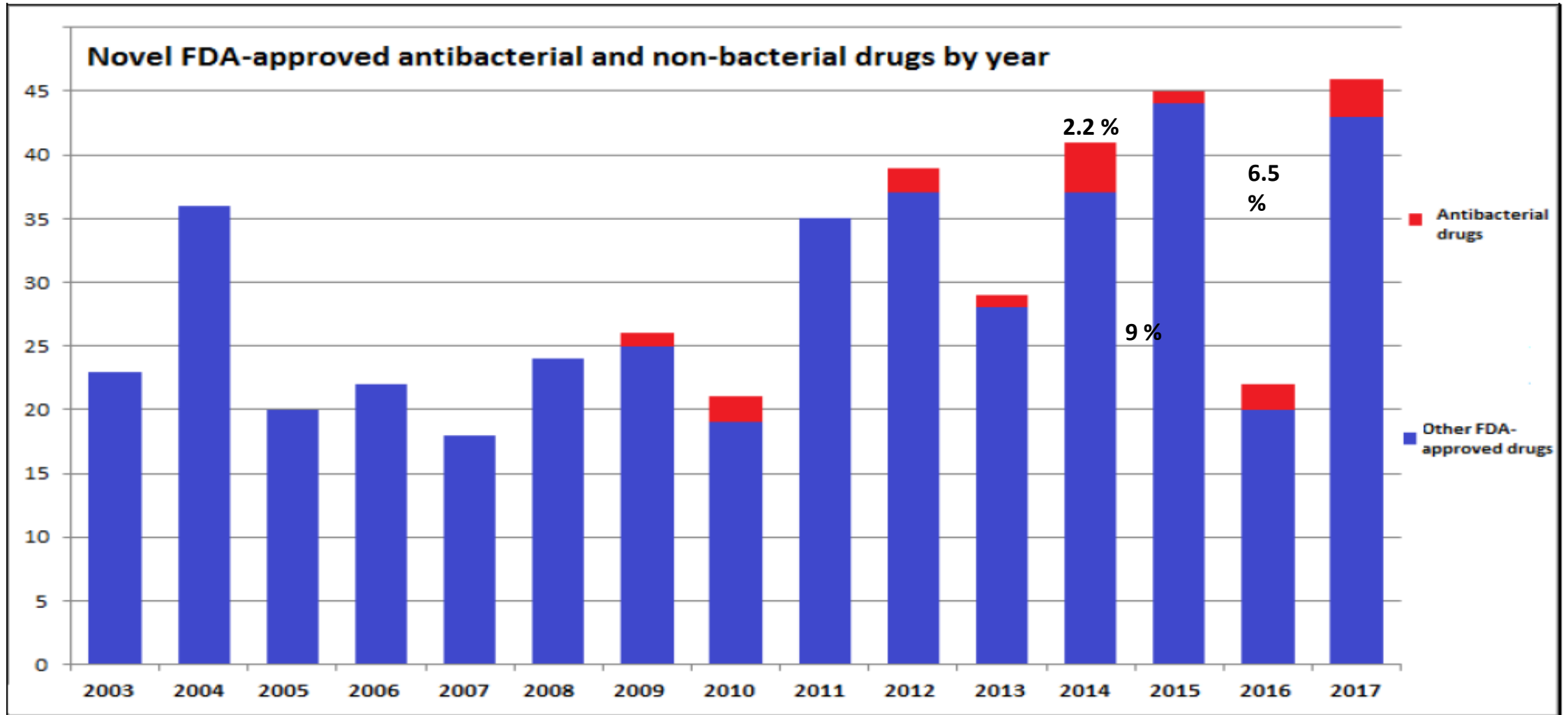
Situation satisfaisante

Bas niveau de résistance

Consommation d'antibiotiques relativement élevée

Action possible : amélioration de la détection de cette bactérie résistante au laboratoire
Explication possible : cette bactérie résistante n'a pas encore été introduite dans l'hôpital

Développement de nouveaux ATB



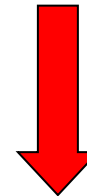
Requiem pour les antibiotiques



**WHO: Prepare for 'End of
Medicine as We Know It'**

Mar 16, 2012 9:30 AM CDT

Dr Margaret Chan (OMS, 2012)
La médecine moderne menacée
dans son ensemble
(oncologie, greffes, prothèses, etc.)



Il faut sauver les antibiotiques

Propriétés idéales d'un ATB

- **Activité sélective**
- **Effet bactéricide******
- **Pas de résistance**
- **Efficacité inchangée par les liquides physiologiques**
- **Bonnes concentrations dans les sites infectieux**
- **Temps de contact suffisant**

Décision d'antibiothérapie

- **Nécessité de l'ATB**
- **Interrogatoire complet**
- **Connaissance des agents pathogènes fréquents/saison**
- **Connaissances bactériologiques et pharmacologiques**
- **Notions sur le coût des ATB**

Décision d'antibiothérapie

- Infection ? Bactérienne ?
- Marqueurs biologiques :
 - Leucocytes, CRP : sensibles, peu spécifiques
 - PCT : plus spécifique, seuil à 0,25 ng/ml
 - Reinhart K, IJAA 2010, Soni NJ, AHRQ 2012
 - Bouadma L, et al. *Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial.* Lancet 2010 ;375 :463-74.

Antibiothérapie probabiliste

- **Choix dépend :**

- 1. **Type d'infection** : localisation, PK/PD

- 2. **Bactérie(s) suspectée(s)** : Type d'infection, Epidémiologie nationale + locale + ATCD du patient (BMR, ATB)

- 3. **Terrain** : ID, grossesse, Nné, âge, allergie, IAM

- Recommandations, consensus mais à adapter au patient

- **Que si nécessaire** : savoir attendre résultats microbiologiques lorsque la situation le permet

- **Adaptation possible en fonction de l'examen direct**

Associations d'ATB

- Bactérie devient facilement résistante en cours de TRT
- Pour élargir le spectre?
 - l'idéal, examen direct rapide
 - donc non... sauf si grave et/ ou FDR de SARM
- Infections à plusieurs germes
- Synergie (vitesse de bactéricidie)
 - essentiellement pour un couple comprenant un aminoside
 - intérêt démontré dans les infections endovasculaires
 - Intérêt théorique dans le choc septique
- Infections sévères d'étiologie inconnues

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

Moyens d'optimisation d'une ATB

- **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...)

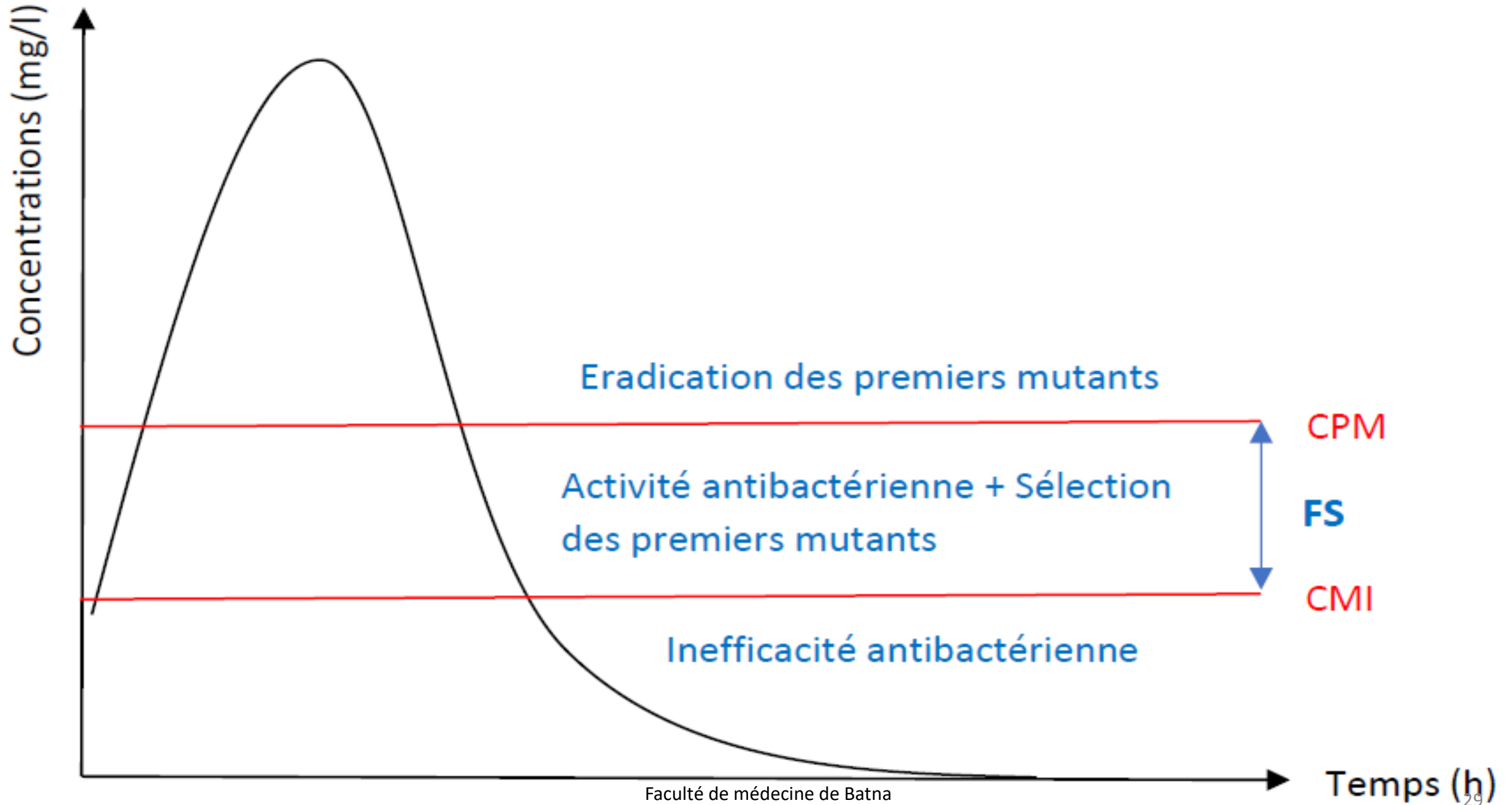
Classification des β -lactamines en fonction de leur spectre et de leur potentiel promoteur de résistance

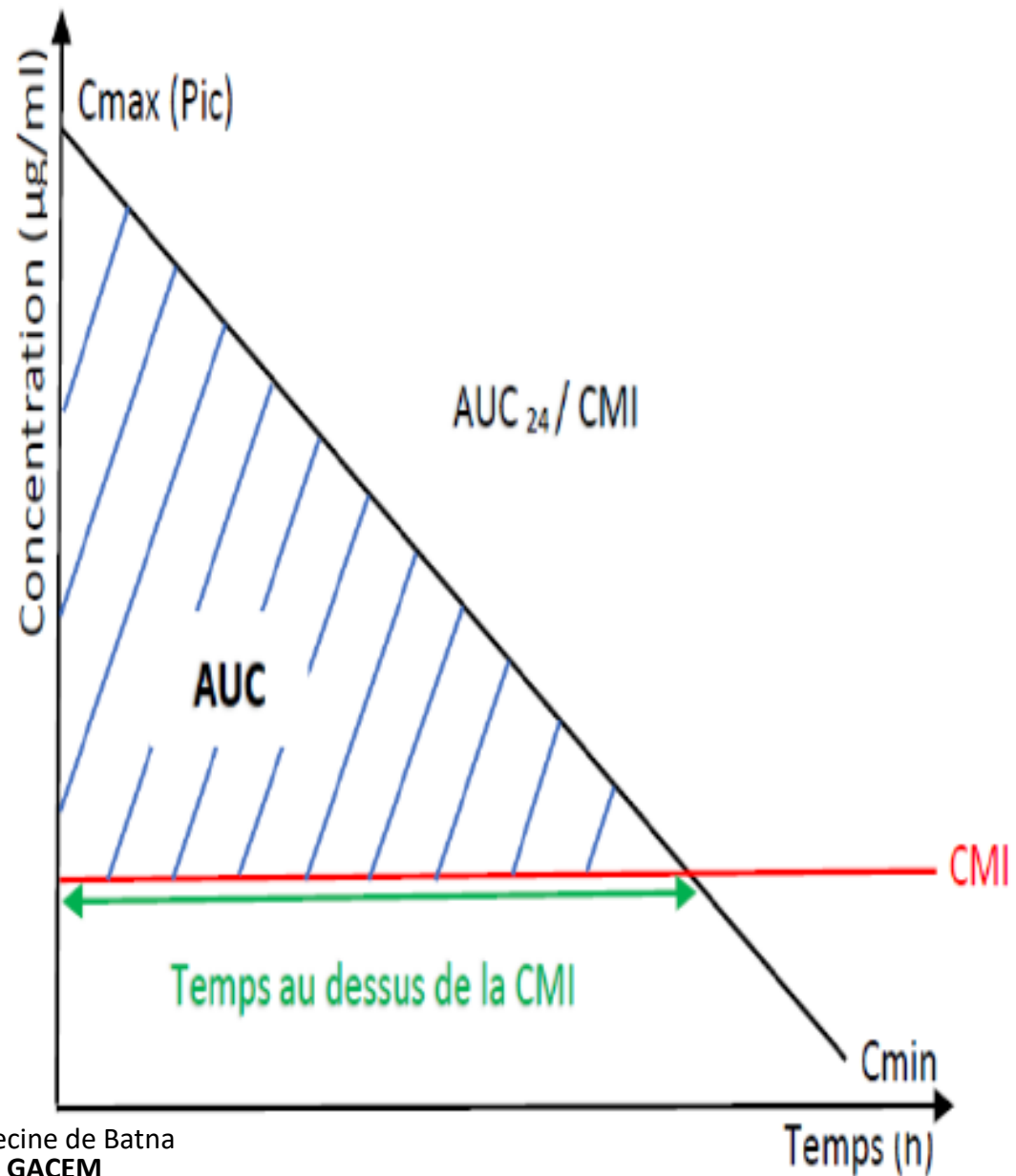
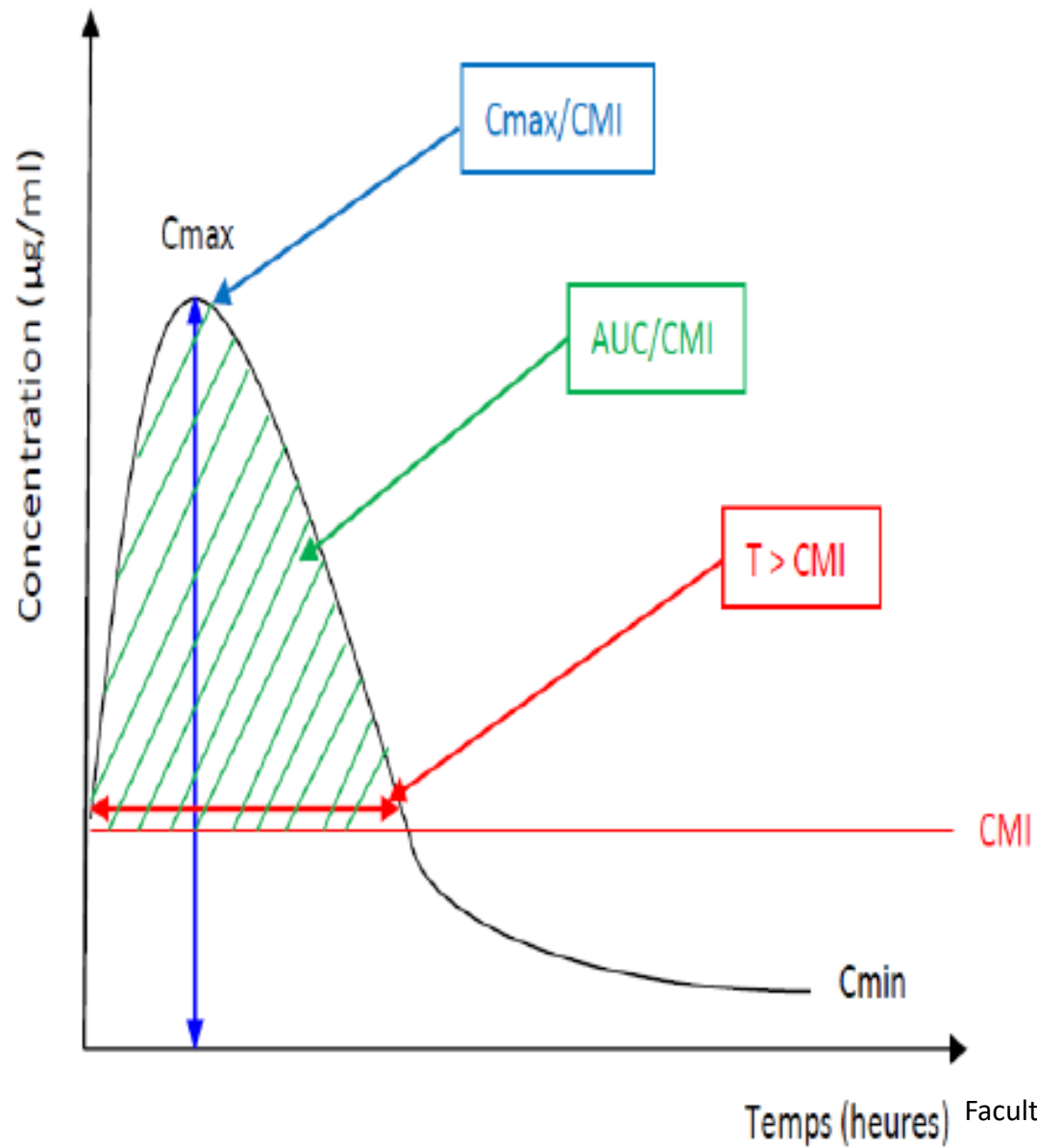
Rang	Molécules antibiotiques	Taux de réponses similaires *	Nombre de rounds pour atteindre le consensus #
1	Amoxicilline	100	2
2	Amoxicilline + acide clavulanique	88	3
3	C3G Ureido /carboxy-pénicillines	81	3
4	Pipéracilline + Tazobactam Ticarcilline + acide clavulanique C4G, C3G antipseudomonales	71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

Moyens d'optimisation d'une ATB

- 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 Pk/Pd

- **Aminosides:**

- $QI_{max} \geq 8-10$ Tobramycine > 40 mg/L
Amikacine > 80 mg/L
Monodose journalière (DUJ)
- $AUIC \geq 100-250$

Toxicité des antibiotiques

- **Toxicité** → suivi des concentrations plasmatiques, des marqueurs biologiques (Cl créatinine, NFS, CPK...)
- **Dépend :**
 - De l'ATB
 - Du terrain : risque de surdosage

Toxicité des antibiotiques

- **Aminosides:**

- Si traitement < 3 jour : aucun dosage même si IR
- Si traitement > 5 jours : dosage C_{res} à 48h puis 2X/sem

Gentamicine, Tobramicine, Nétilmicine : $C_{res} < 0,5 \text{ mg/L}$

Amikacine : $C_{res} < 2,5 \text{ mg/L}$

Avantage de la DUJ des AG

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

Chute rapide de l'inoculum bactérien

↓ Risque de sélection de mutants R

Réstaure 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 + 0.43 x 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] / 4
- **Conditions de l'utilisation de cette formule :**
âge supérieur à 18 ans ;
taille entre 140 et 220 cm.

Paramètres Pk/Pd

- 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

Paramètres Pk/Pd

- **Bêtalactamines:**

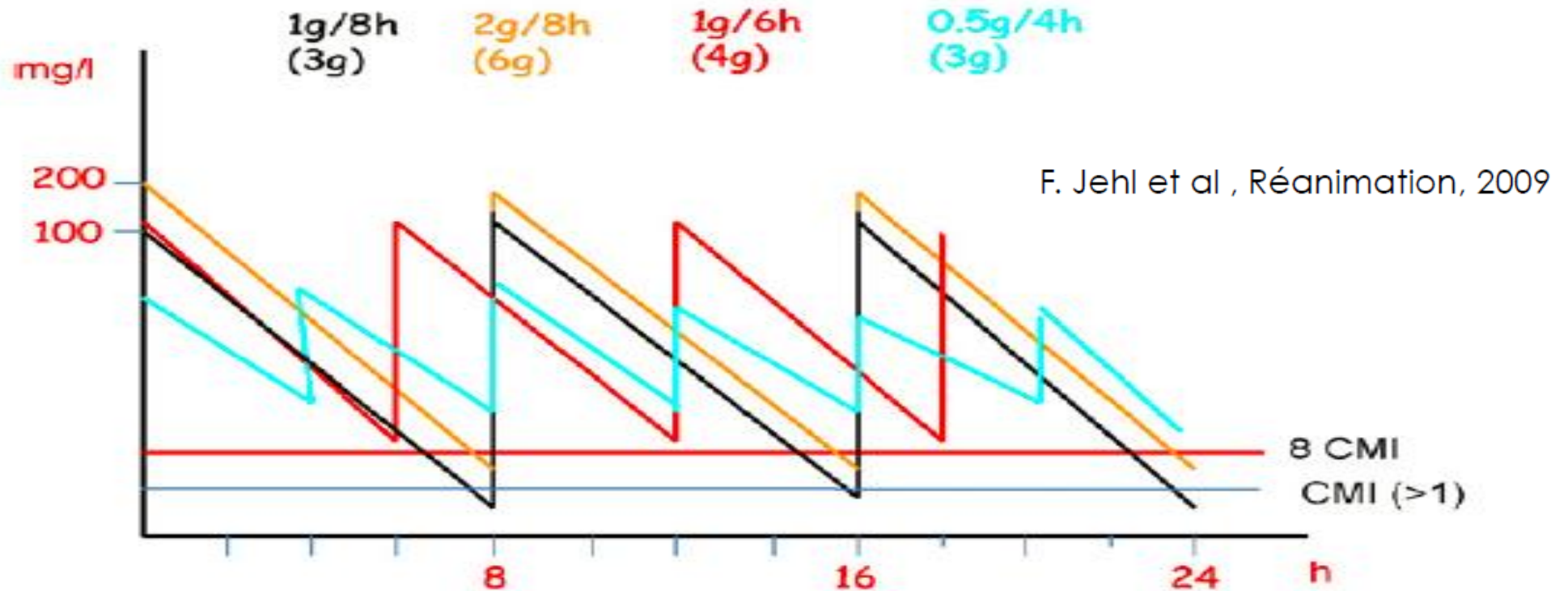
$$QI_{res} \geq 4-10$$

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

AUIC ≥ 250 pour prévenir émergence de
résistance

Schéma posologique β -lactamines

Influence du rythme d'administration



Paramètres Pk/Pd

- **Fluoroquinolones:**

AUIC \geq 30 pour les bactéries à Gram positif

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

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

Paramètres Pk/Pd

- **Glycopeptides:**

$Q_{\text{Ires}} \geq 8 \times \text{CMI}$

$\text{AUC} \geq 250-500$

- 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

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