

Antibiotiques et Antibiothérapie

Introduction

Définition:

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.

But d'une antibiothérapie

L'antibiotique devient nécessaire pour contrôler une infection lorsque les mécanismes naturels de défense sont dépassés et notamment la capacité des phagocytes à éliminer les bactéries

But d'une antibiothérapie

Pour un antibiotique bactériostatique:

- Contrôler la taille de l'inoculum bactérien pour permettre l'éradication des pathogènes par les mécanismes naturels de défense

Pour un antibiotique bactéricide:

- assurer l'éradication du germe pathogène, les seuls à pouvoir être utilisés en cas d'immunosuppression

Historique

Le premier ATB fut découvert en 1928 par **ALEXANDRE FLEMMING** (qui s'aperçut que certaines de ses cultures bactériennes dans des boîtes oubliées avaient été contaminées par les expériences de son voisin de pailleuse étudiant le champignon Penicillium notatum et que celui-ci inhibait leur reproduction.

Au fil des années d'autres ATB sont apparues et ont constitués une **véritable révolution thérapeutique**.

Leur utilisation massive depuis pratiquement un siècle a amené les bactéries à s'y adapter en développant **des résistances**.

Mécanismes d'action des antibiotiques

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

Classification des ATB

La classification par famille regroupe les ATB par leur structure chimique leur mode d'action leur spectre antibactérien leur pharmacocinétique et leurs effets secondaires

Familles d'antibiotiques

Bêtalactamines: pénicillines / céphalosporines

Aminosides

Phéniicolés

Cyclines

Macrolides & apparentés

Polypeptides

Sulfamides

Quinolones

Fosfomycine

Acide fusidique.

Rifamycine

Nitro-imidazoles

Dérivés des nitrofuranes

Oxazolidones.

Caractéristiques essentielles des antibiotiques

ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE

CMI: la concentration minimale d'antibiotique permettant d'inhiber totalement la multiplication bactérienne .

CMB: la concentration minimale bactéricide, qui 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 \gg CMI, l'ATB : bactériostatique.

Résistance bactérienne aux ATB

Mécanismes de la résistance :

- Sécrétion d'une enzyme conduisant à l'inactivation de l'antibiotique (ex. bêtalactamase).
- Modification de la cible (ex. modification de la protéine de liaison aux pénicillines pour *S.pneumoniae* et *S. aureus*).
- Diminution de la perméabilité membranaire

Résistance bactérienne aux ATB

Types de résistance :

A. Résistance naturelle : certaines souches sont naturellement résistantes à certains antibiotiques (ex : *Listéria monocytogenes* ou entérocoque et céphalosporines de troisième génération, anaérobies et aminosides, BGN et glycopeptides..)

B. Résistance acquise : souches qui en condition naturelle sont sensibles à l'antibiotique mais qui ont acquis des mécanismes de résistance à cet antibiotique.

Résistance bactérienne aux ATB

La résistance plasmidique: 80 à 90 % des résistances acquises sont d'origine plasmidique. Elle est transférable d'une bactérie à l'autre (même espèce ou espèces différentes) et concerne souvent plusieurs familles d'antibiotiques.

Ce mécanisme explique la diffusion très rapide de germes multirésistants en milieu hospitalier (transmission manuportée).

La mutation chromosomique : Le taux de mutation est très variable en fonction de la bactérie et de la famille antibiotique. Elle ne s'exerce en général que vis-à-vis d'un seul antibiotique et n'est, en principe, pas transférable d'une bactérie à l'autre .

La pression de sélection des antibiotiques joue là un rôle majeur dans la sélection des bactéries résistantes. En conséquence, ces antibiotiques ne doivent pas être utilisés en monothérapie sur ces bactéries.

Données pharmacocinétiques/pharmacodynamique :

1 Pharmacocinétiques :

La pharmacocinétique étudie les effets de l'organisme sur l'antibiotique

*Absorption :

La biodisponibilité des antibiotiques administrés par voie orale est très variable :

- ***biodisponibilité nulle ou très faible*** : aminosides, glycopeptides,...
- **biodisponibilité excellente** : rifampicine, sulfamides, métronidazole,.....
- **pour certains antibiotiques l'absorption est diminuée** par :
 - * prise d'aliments (certains céphalosporines orales)
 - * prise concomitante d'antiacides à base de cations divalents (tétracyclines, fluoroquinolones,...).

Données pharmacocinétiques/pharmacodynamique :

***Diffusion :** les sites les plus difficiles d'accès pour les antibiotiques sont le LCR, le cerveau, l'os, la prostate, l'œil.

***Demi-vie sérique :** elle est habituellement utilisée pour déterminer l'intervalle des doses. Certains antibiotiques dont l'activité est concentration dépendante peuvent être administrés à intervalles plus espacés (par exemple en 1 fois/jour pour les aminosides).

***Elimination :** deux voies essentielles d'élimination : urinaire et biliaire

En cas d'insuffisance rénale : ajuster la posologie en fonction de la clairance de la créatinine

En cas d'insuffisance hépatocellulaire : éviter les antibiotiques à métabolisme hépatique.

Données pharmacocinétiques/pharmacodynamique :

2 pharmacodynamique :

La pharmacodynamie correspond à l'étude des effets de l'antibiotique sur les bactéries (efficacité) :

Activité concentration - dépendante :

- L'activité de l'antibiotique est dépendante de la concentration maximale obtenue après administration de l'antibiotique (ex : aminosides et fluoroquinolones sur les BGN).

Activité temps - dépendante :

- L'activité de l'antibiotique est dépendante du temps passé avec une concentration supérieure à la CMI de la bactérie (ex. pénicillines, céphalosporines, glycopeptides et fluoroquinolones sur les staphylocoques).

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 précises dans des circonstances définies: prévenir une infection postopératoire, endocardite bactérienne, méningite à méningocoque, RAA

L'antibiothérapie est dite:

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

Modalités d'utilisation des antibiotiques

Quand faut-il prescrire un ATB?

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 devant une virose, une néoplasie ou une maladie de système engendrant une fièvre. Mais au cours des viroses respiratoires chez les nourrissons, les personnes âgées et les bronchitiques chroniques la prescription d'un antibiotique est licite pour prévenir une surinfection bactérienne.

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

Quel antibiotique utiliser ?

Le choix initial repose sur **3 critères** principaux

Action sur le **germe**

Diffusion au niveau du **site** infectieux

Adaptation au **malade**

Le foyer infectieux

L'ATB doit diffuser au niveau du site

Il est nécessaire:

- d'obtenir des concentrations efficaces et sous forme active au niveau du foyer.
- de connaître des propriétés pharmacocinétiques de chaque antibiotique CMB, CMI

Le germe

Il peut être évoqué sur un certain nombre d'arguments : la clinique, la porte d'entrée, le terrain, le contage, Le lieu de contamination.

En cas d'infection sévère ou de terrain fragile: débiter un traitement probabiliste après les prélèvements; Il est fondé sur la connaissance de la sensibilité usuelle du ou des germes habituellement en cause dans le type d'infection. Le traitement initial sera éventuellement modifié en fonction de l'antibiogramme.

Le Patient

Infections bénignes : privilégier la tolérance

Infections sévères : efficacité

Si le patient est fragile:

soit du fait d'une immunodépression

soit du fait d'une pathologie sous-jacente susceptible de décompensée

On privilégie alors des associations d'antibiotiques bcide à spectre large

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.

Faut-il utiliser une association

Monothérapie: suffisante → plupart des infections courantes

Associations d'ATB : pour

- rechercher un effet synergique,
- éviter les risques d'émergence de mutants résistants
- élargir le spectre antibactérien d'action (trt d'urgence des infections graves non documentées)

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 spp, Enterobacter spp, Serratia sp et Staphylocoque (pour Rifampicine, acide fusidique et fluoroquinolones)

Faut-il utiliser une association

2-Selon le site de l'infection:

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, fluoroquinolone, quand ils sont prescrits dans les infections nosocomiales ou ostéoarticulaires chroniques.

ATB utilisés en association doivent avoir une diffusion comparable au niveau du site pour éviter une fausse association.

4-Selon le terrain sous-jacent: patient neutropénique ,infection nosocomiale....

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 éguidée par l'imagerie médicale (échographie, scanner).

Posologie et rythme d'administration

Quelle posologie prescrire ?

- Pour les aminosides, glycopeptides, tétracyclines et macrolides, la posologie est indépendante du niveau de gravité de l'infection.
- Pour les β lactamines et les fluoroquinolones, la posologie est adaptée à la gravité de l'infection et à la sensibilité présumée du germe car leur efficacité « temps dépendante ».
- Une forte dose initiale dite « dose de charge » peut être indiquée pour les aminosides, car leur efficacité est « concentration dépendante ».

Posologie et rythme d'administration

Quelle voie d'administration choisir ?

Le choix de la voie d'administration est conditionné par plusieurs facteurs : disponibilité de la présentation de l'antibiotique, l'urgence thérapeutique, la nature du site infectieux, les traitements associés (les anticoagulants),

Voie intraveineuse : 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 intramusculaire : doit être le plus souvent évitée, elle nécessite une hémostase correcte, l'absence d'anti coagulation et une asepsie rigoureuse. Ce mode d'administration convient aux antibiotiques à demi vie longue nécessitant un faible nombre d'injection tels que les aminosides, ceftriaxone, tecoplanine.

Posologie et rythme d'administration

Voie orale : est indiquée si l'infection n'est pas sévère et si la biodisponibilité est bonne. C'est aussi la voie préférée dans les infections nécessitant un traitement prolongé (tuberculose, brucellose)
Elle est souvent la voie de relais pour la voie intraveineuse, elle oblige à veiller à l'absence de vomissements.

Voie locale : Les indications d'administration locale d'antibiotiques sont très limitées : otites externes, infections des yeux, de la peau, du vagin. Dans les méningites tuberculeuses l'injection intrathécale d'aminosides peut être réalisée.

Durée de traitement

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

L'antibiothérapie doit être interrompue **brutalement**, 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 en fonction des **essais cliniques** sur les nouvelles molécules.

Comment surveiller le traitement?

L'efficacité du traitement se juge sur:

- Amélioration clinique rapide (T°, signes cliniques) (en particulier **l'apyrexie d'ou 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

En cas d'efficacité du traitement:

Modifier si cela est possible une antibiothérapie par une autre tout aussi efficace mais à spectre plus **étroit** et **moins coûteuse** et dont la tolérance est au moins **identique**

Si le Trt est probabiliste il sera éventuellement modifié en fonction de l'identification bactérienne et de l'antibiogramme

L'échec d'une antibiothérapie

L' échec d'une antibiothérapie :

la persistance des signes locaux et généraux de l'infection après 48 à 72 heures.

l'apparition d'une nouvelle localisation septique ou l'extension locale soit générale (embolies septiques) de l'infection.

la 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