

# FMC ANTIBIOTHÉRAPIE

David Boutoille (PH)

Maladies Infectieuses et Tropicales

CHU de Nantes

# Question

2

- Savez-vous ce que signifient :
- Une CMI ?
- Un antibiogramme ?

# A- BASES FONDAMENTALES

# BASES FONDAMENTALES

## 1 - LA CMI



# CMI

5

- Concentration Minimale Inhibitrice.
- Concentration minimale d'antibiotique permettant d'inhiber totalement la multiplication bactérienne, après 18 h à 24 h de contact à 37°C.
- Détermination *in vitro*.
- Variable +++ : détermine l'activité d'un antibiotique donné sur une bactérie donnée (varie d'une bactérie à une autre au sein de la même espèce, et peut varier au cours du temps chez la même bactérie).

# CMI (2)

6

- Pas forcément déterminée à chaque fois, sauf pour certaines bactéries dans des infections difficiles (p.ex. endocardites à streptocoques ou entérocoques).
- Le plus souvent, on dispose de l'antibiogramme (bactérie classée en « sensible », « intermédiaire » ou « résistante », en fonction de l'antibiogramme).

# BASES FONDAMENTALES

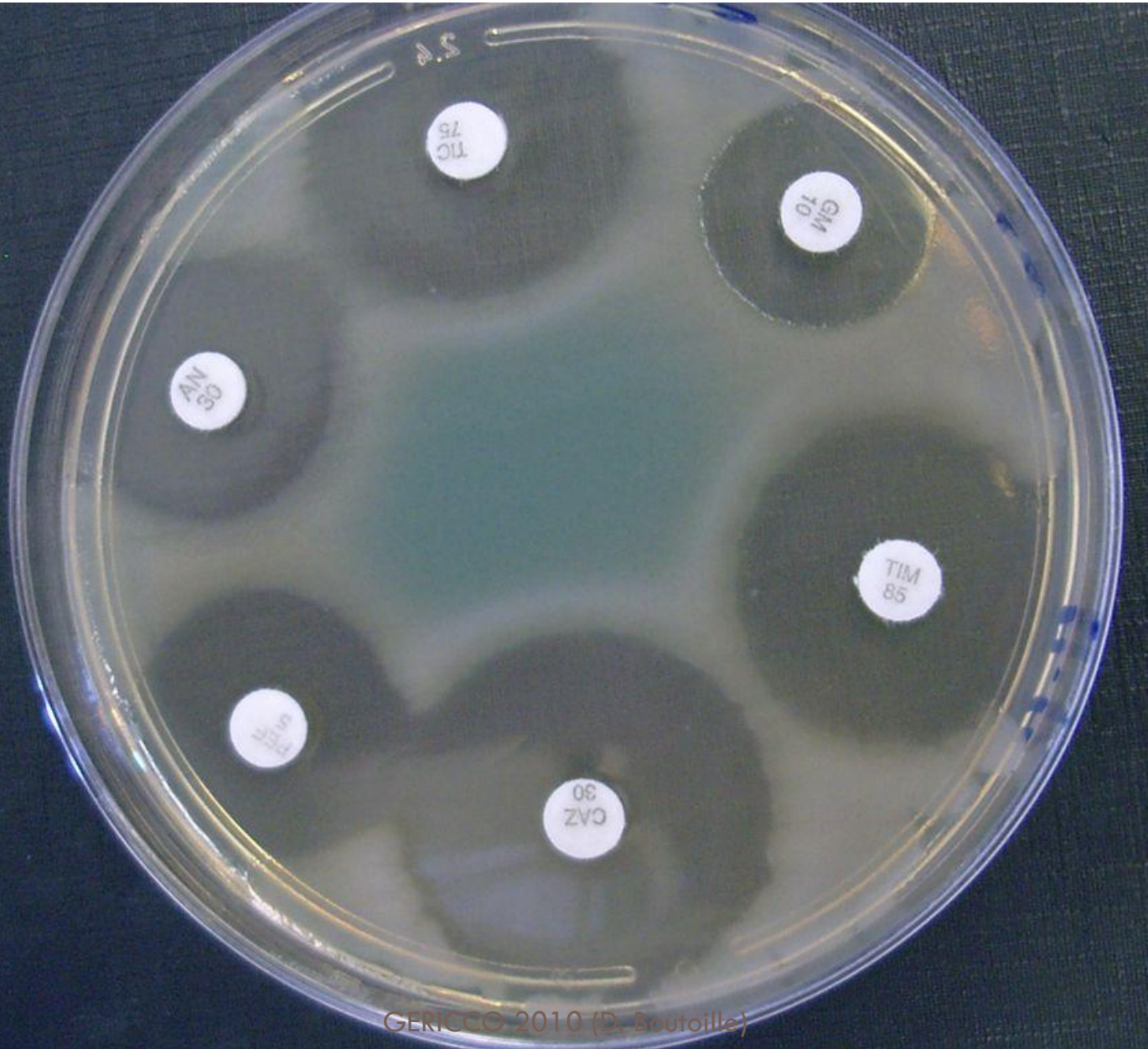
## 2- ANTIBIOGRAMME

# Antibiogramme

8

- **Principe :**
- Disques imprégnés d'antibiotiques posés sur une boîte de Petri recouverte d'une culture bactérienne.
  
- On détermine l'activité de l'antibiotique en fonction du diamètre de la zone d'inhibition bactérienne obtenue autour du disque en 24 heures.

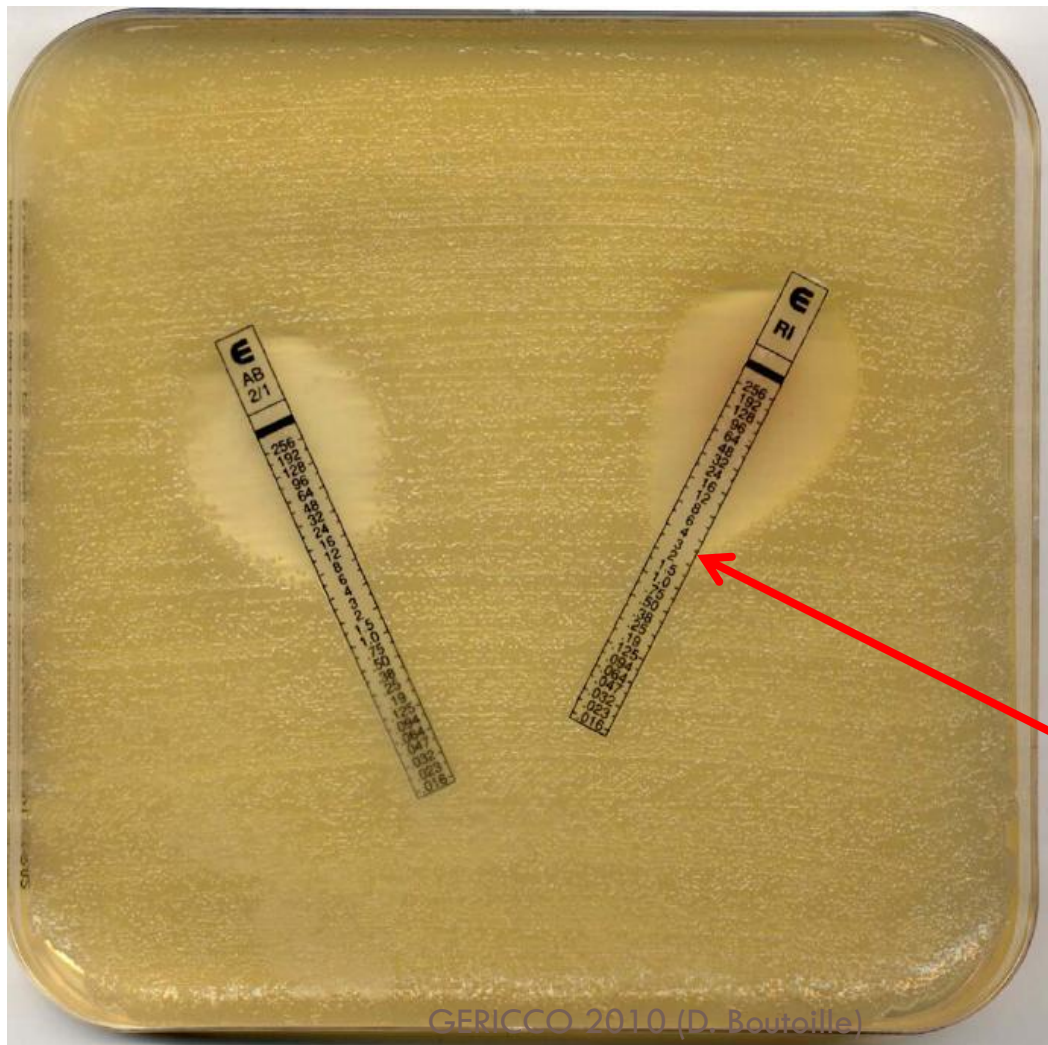




GERICCO 2010 (D. Bouteille)



# Détermination des CMI : technique bandelettes



CMI

# Question

12

- Certains antibiotiques peuvent être prescrits en perfusion continue.
- En avez-vous l'expérience ?
- Dans quels genres de situations ?

# B- DONNÉES PK/PD ET CONSÉQUENCES THÉRAPEUTIQUES

# Données PK-PD (1)

14

- **Pharmacocinétique (PK)** : étudie le devenir du médicament dans l'organisme
  - Absorption
  - Diffusion
  - Répartition dans les différents milieux (sang, poumons, LCR...)
  - Élimination (hépatique, rénale...)

# Données PK-PD (2)

15

- **Pharmacodynamie (PD)** : détermine l'action du médicament
  - Effet bactériostatique
  - Effet bactéricide
  - Effet des associations d'antibiotiques...

# Données PK-PD (3)

16

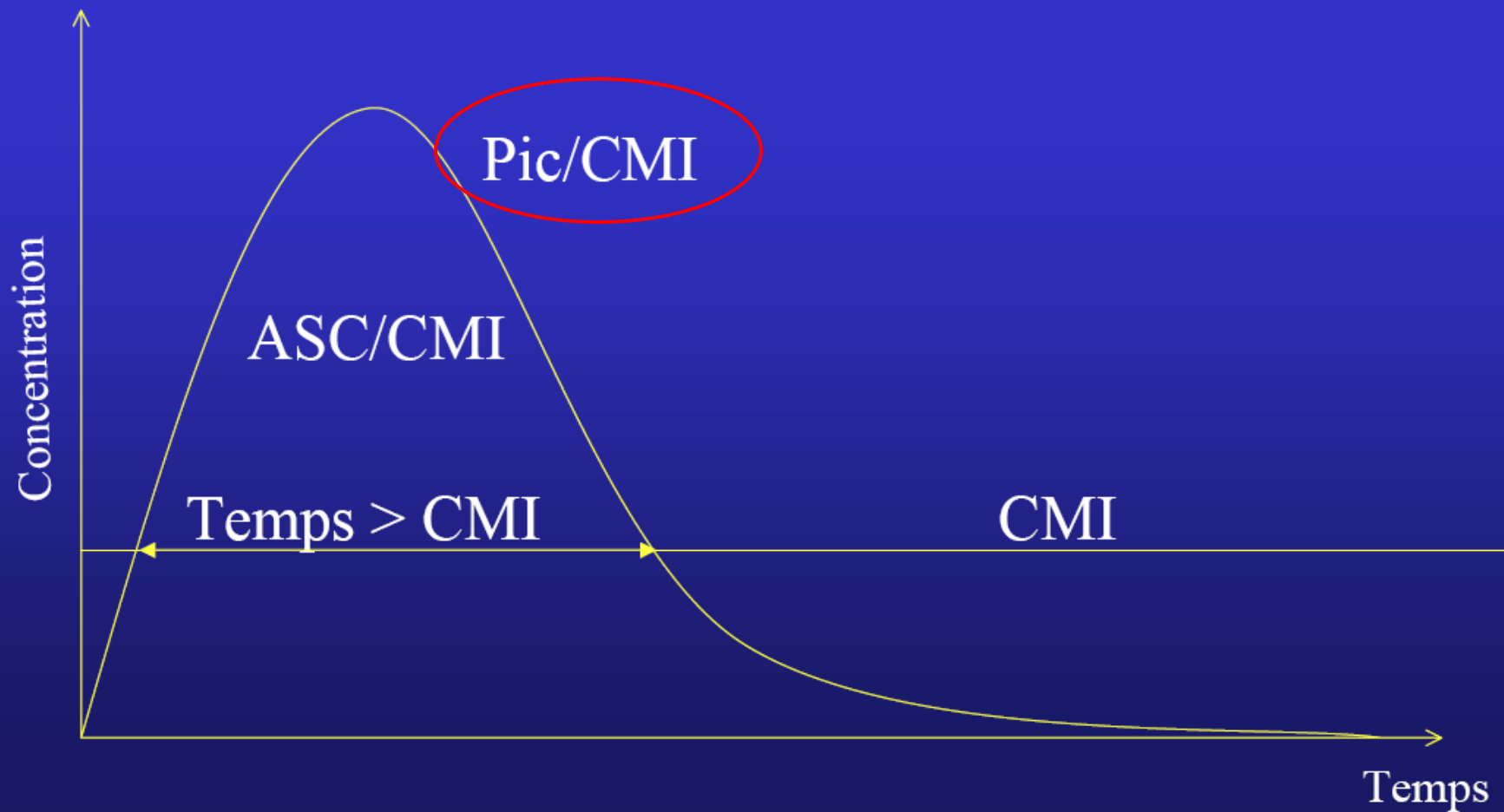
- **De ces données PK-PD, ainsi que de l'antibiogramme et des CMI, on va déterminer :**
  - En fonction de la bactérie et de sa sensibilité
  - En fonction du site infecté
  - En fonction de l'état physiologique du patient (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, poids...)
  
  - Le ou les antibiotique(s) le(s) plus adapté(s)
  - Leur posologie
  - Leur voie d'administration (per os, IV, IM, SC)
  - Le mode d'administration (continu, discontinu...)



# 1 - CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES SELON LEURS PARAMÈTRES PK/PD ET CONSÉQUENCES SUR LEUR ADMINISTRATION

# Paramètres PK / PD corrélés avec l'activité in vivo des antibiotiques

18



# Pic/CMI

19

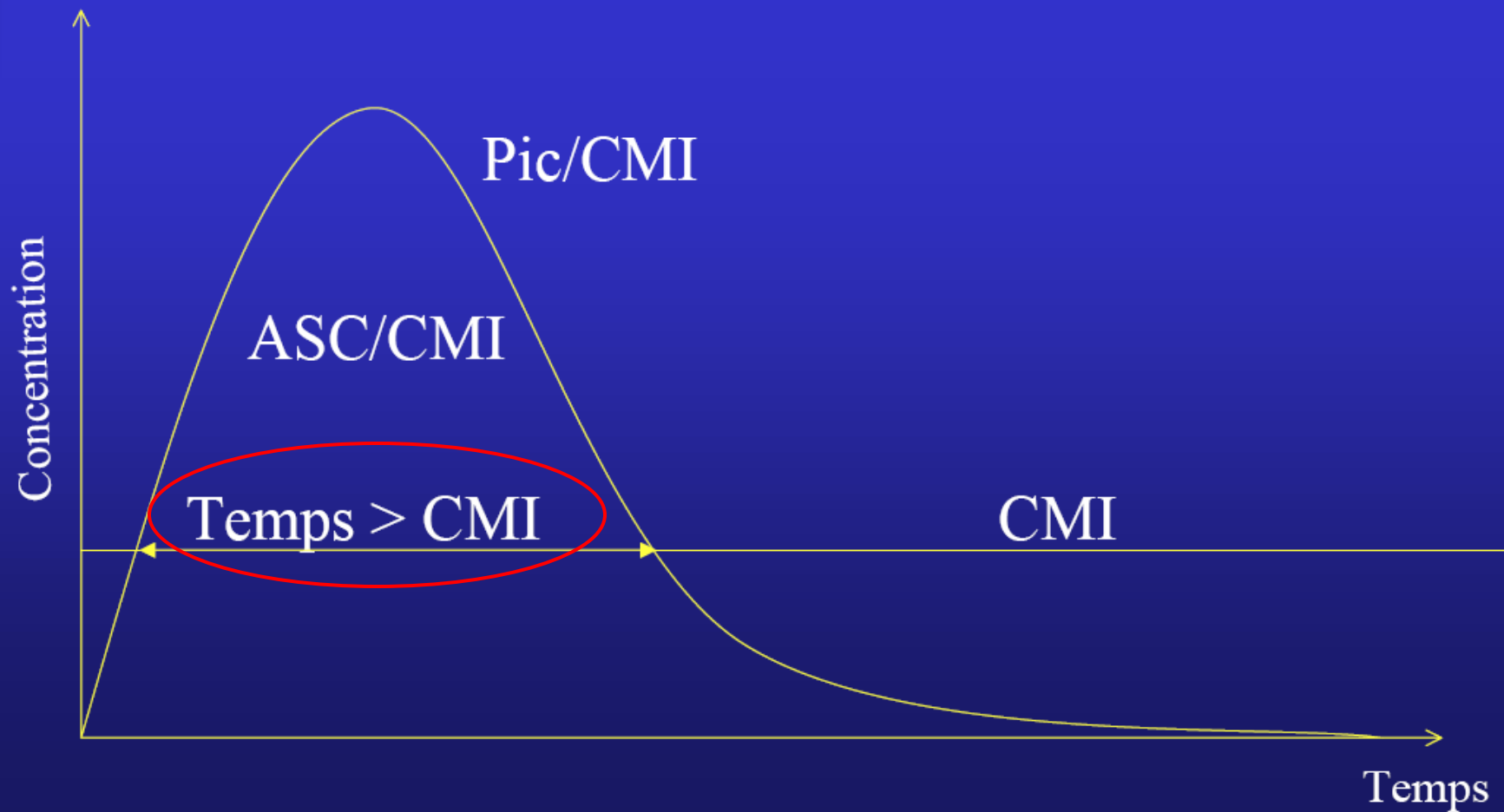
- L'efficacité de l'antibiotique est liée à l'importance du pic par rapport à la CMI.

**= antibiotiques concentration-dépendants**

- Aminosides +++
- Fluoroquinolones
- Daptomycine (Cubicin\*)

# Paramètres PK / PD corrélés avec l'activité in vivo des antibiotiques

20



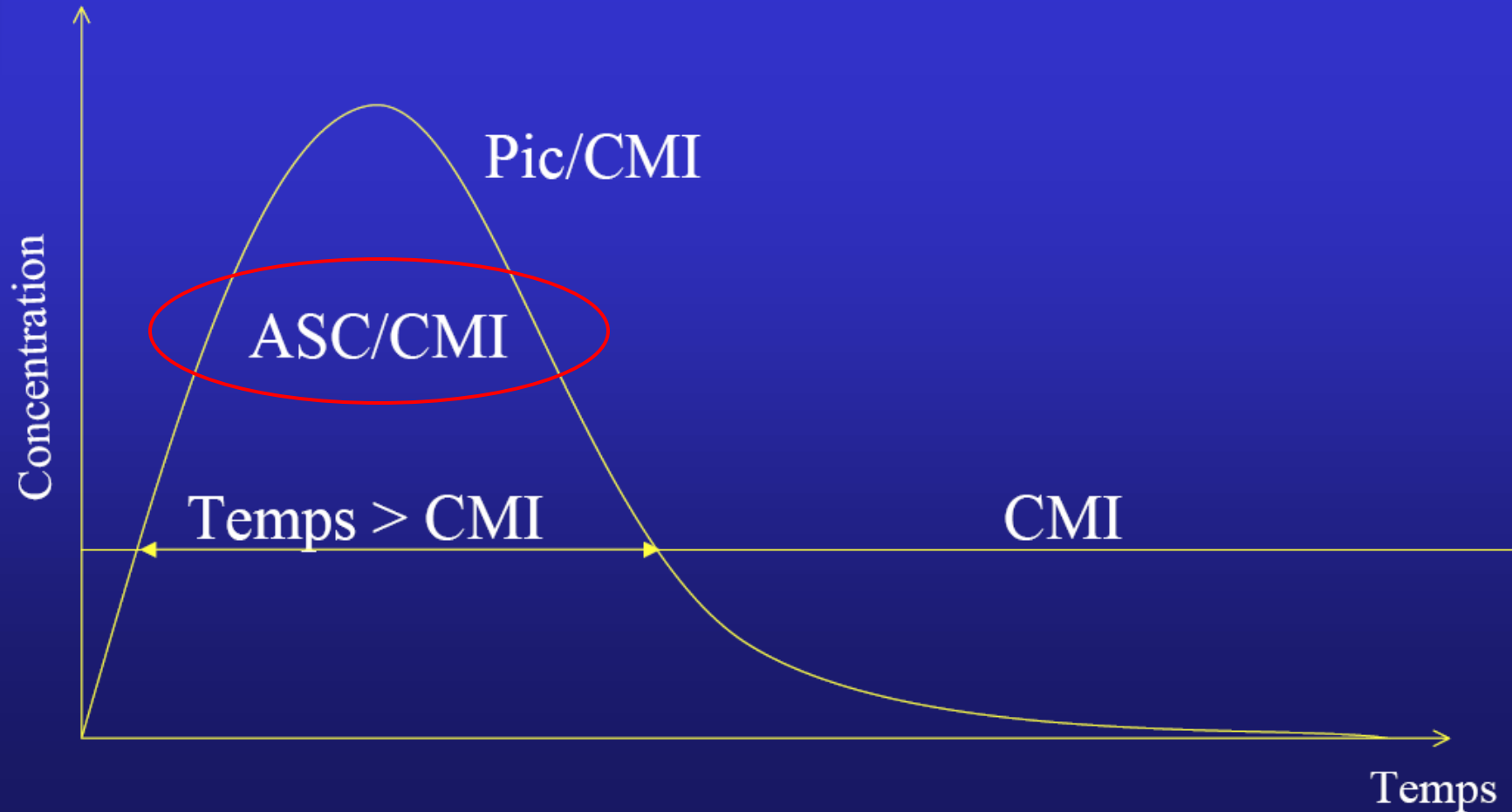
# Temps/CMI

21

- Critère d'efficacité = temps passé au-dessus de la CMI
- Bêta-lactamines +++

# Paramètres PK / PD corrélés avec l'activité in vivo des antibiotiques

22



# ASC/CMI

23

- L'effet est corrélé à l'aire sous la courbe des concentrations par rapport à la CMI.
  
- Glycopeptides +++

# Conséquences

24

- La connaissance de ces paramètres PK/PD est cruciale pour les infections les plus sévères et/ou les foyers les plus difficiles d'accès :
  - Endocardites
  - Abscesses profonds
  - Infections ostéo-articulaires
  - Infections neuro-méningées

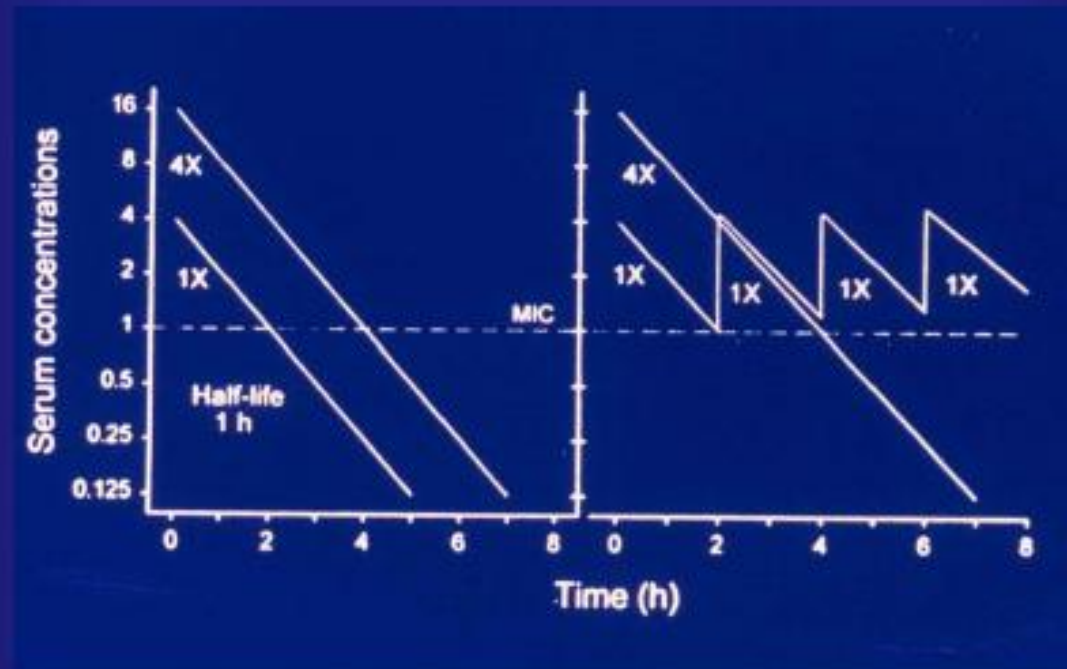


# Cas des bêta-lactamines

25

- La plupart ont une demi-vie courte.
- Demi-vie : délai au bout duquel la moitié du médicament a disparu du sang.
- 1h30 le plus souvent, sauf la ceftriaxone (8h).
- Or l'efficacité est corrélée au temps passé au-dessus de la CMI de la bactérie.

## Pharmacodynamie des $\beta$ -lactamines: impact sur le rythme d'administration



*Craig, Diagn Microbiol Infect Dis, 1995*

### Solutions :

- Augmenter le nombre de perfusions (4 à 6 par jour)
- Ou faire de la perfusion continue

# Cas des aminosides

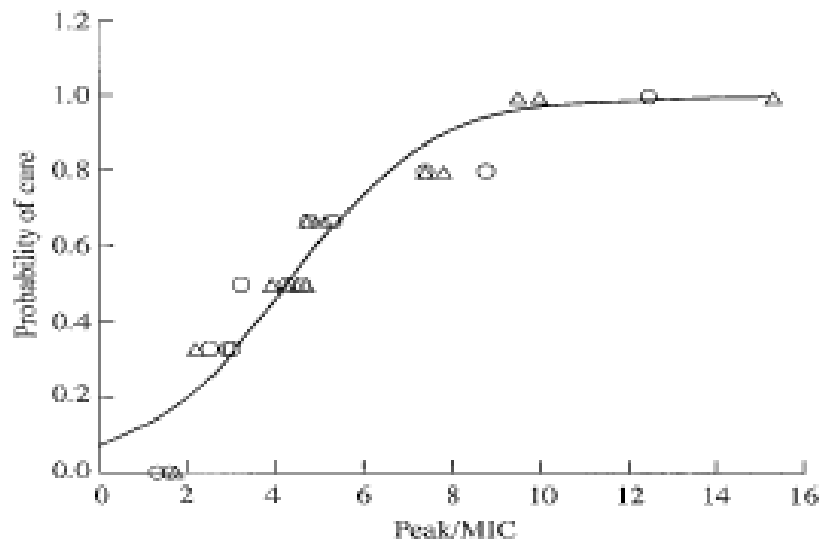
27

- L'efficacité est liée au pic : obtenir un pic à 8-10 fois la CMI.
- La toxicité (rénale et auditive) est liée à la résiduelle.

# Relation pic-efficacité

28

## Relation Cmax / CMI pour les aminosides chez 50 patients avec bactériémie à *P. aeruginosa*



**Figure 2.** Probability of clinical cure in relation to peak/MIC based on the logistic regression model (solid line). Data points for aminoglycosides (open triangles) and ciprofloxacin (open circles) were derived by forming ranges with 4–6 individual peak/MICs and calculating mean probability of cure. Each case was then plotted using the mean probability of the respective range.

Analyse multivariée:  
Pic/CMI

Probabilité de guérison:  
>90% si pic/CMI > 8

# Question

29

- En cas de prescription d'antibiotiques par voie orale, prenez-vous certaines précautions pour l'administration ?
- Lesquelles ?
- Pour quels antibiotiques ?

# 2- ABSORPTION ORALE DES ANTIBIOTIQUES



# L'absorption

31

- La voie parentérale est-elle toujours supérieure à la voie orale ?

# Absorption digestive des antibiotiques

32

Absorption nulle	Absorption moyenne (30-70 %)	Absorption excellente (90-100 %)
Aminosides	Bêta-lactamines	Fluoroquinolones
Glycopeptides		Rifampicine
Colimycine		Acide fusidique
Fosfomycine		Clindamycine
		Cotrimoxazole
		Tétracyclines

**Absorption excellente :** la voie orale est équivalente à la voie IV, qui ne doit donc être utilisée que lorsque la voie orale est impossible, en cas de troubles de déglutition, ou en cas d'observance douteuse.

**Absorption moyenne :** voie parentérale obligatoire pour les infections les plus sévères.



# Précautions à prendre pour les prises orales de fluoroquinolones

33

- **Absorption diminuée par :**
  - Anti-acides (anti-H<sub>2</sub>, IPP)
  - Sels d'Aluminium, de magnésium
  - Produits laitiers

# Effet du lait sur les fluoroquinolones

34

- Diminution de l'absorption liée à la présence de calcium, en cas de prise simultanée de lait ou de yaourt :
- Ciprofloxacin (Ciflox\*) : diminution de 36 %
- Norfloxacin (Noroxine\*) : diminution de 50 %
- Seulement 9 % pour ofloxacin (Oflocet\*) et levofloxacin (Tavanic\*)

# Pénicillines M per os : Orbenine ou Bristopen ?

35

- Bristopen\* (oxacilline) : absorption digestive 40 % !
- Orbenine (cloxacilline) : absorption 60 %
- **En tenir compte pour les relais oraux :**
- 3 g de Bristopen\* par jour correspondent en fait à 1,2 g effectivement absorbés !!!

# Cyclines

36

- **En cas de prise de comprimés (doxycycline p.ex.) :**
- Prendre avec au moins 100 mL d'eau (risque d'ulcérations oesophagiennes).
  
- **Absorption diminuée par :**
  - Antiacides (sels d'Aluminium ou de Magnésium)
  - Sels de fer
  - Médicaments ou aliments riches en calcium ou magnésium

# Rifampicine

37

- La prise d'un repas riche en graisse diminue de  $\geq 20\%$  l'absorption de la rifampicine (Rifadine\*, Rimactan\*, également dans les associations fixes Rifinah\* et Rifater\*).
- **Prendre ces produits à jeûn : une heure avant ou deux heures après un repas.**
- Mais pas toujours bien supportés.
- Si problèmes digestifs, prendre avec un repas léger sans graisses.

# Nitro-imidazolés

38

- Ex. Imidazole (Flagyl\*)
  
- **Empêche le métabolisme de l'alcool**
  - Accumulation d'acétaldéhyde
  - Troubles cardio-vasculaires, bouffées de chaleur, vomissements, confusion

# Question

39

- Connaissez-vous des sites d'infection où les antibiotiques accèdent difficilement ?

# 3- DIFFUSION DES ANTIBIOTIQUES DANS L'ORGANISME





# Milieus très difficiles d'accès

41

- Système nerveux central
- Os
- Prostate
- Oeil

# Antibiotiques et méninges

42

<b>Bonne diffusion</b>	<b>Diffusion moyenne*</b>	<b>Mauvaise diffusion</b>
<b>chloramphenicol fluoroquinolones fosfomycine SMX - TMP Rifampicine Imidazolés linézolide</b>	<b>C3G imipénème vancomycine** téicoplanine méropénème amoxicilline</b>	<b>aminosides** pénicilline M macrolides lincosamides C 1 et 2G Cyclines synergistines</b>

\* pénétration accrue en cas de méninges inflammatoires et d'augmentation des doses

\*\* utilisables par voie intrathécale

# Diffusion des antibiotiques dans le LCR

43

**Diffusion correcte : 30-50 % des taux sériques**

**Phénicolés - Quinolones - Fosfomycine  
Cotrimoxazole – Rifampicine - Linézolide**

**Diffusion médiocre : 20 % des taux sériques**

**Améliorée par l'inflammation méningée**

**Pénicilline G - Aminopénicillines - Carbapénèmes  
Céphalosporines 3 G - vancomycine**

# Diffusion des antibiotiques dans l'os

44

Nulle	Moyenne	Excellente
Aminosides	Bêta-lactamines	Rifampicine
	Glycopeptides	Fluoroquinolones
		Clindamycine
		Acide fusidique
		Cotrimoxazole
		Linézolide
		Fosfomycine

## Conséquences :

- Les aminosides n'ont d'intérêt que si bactériémie associée.
- Les antibiotiques à diffusion moyenne seront administrés en parentéral pendant partie ou totalité de la durée du traitement.
- Les antibiotiques à bonne diffusion osseuse peuvent être démarrés d'emblée per os.

# Prostate

45

- Seules les fluoroquinolones et le cotrimoxazole (Bactrim\*) diffusent correctement dans la prostate.
- Ce sont les antibiotiques de choix de la prostatite.

# Oeil

46

- **Peu d'antibiotiques diffusent dans l'œil :**
  - Fluoroquinolones
  - Fosfomycine
  - Imipénème
  
- **Rôle des injections intra-vitréennes d'antibiotiques ++**

# Question

47

- Faites-vous régulièrement des dosages sériques d'antibiotiques ?
- Pour quels antibiotiques ?
- Selon quelles modalités ?
- Dans quelles situations ?

# 4- QUAND FAIRE DES DOSAGES ?



# Dosages sériques : pour quels antibiotiques ?

49

- Aminosides
- Glycopeptides
- Parfois bêta-lactamines

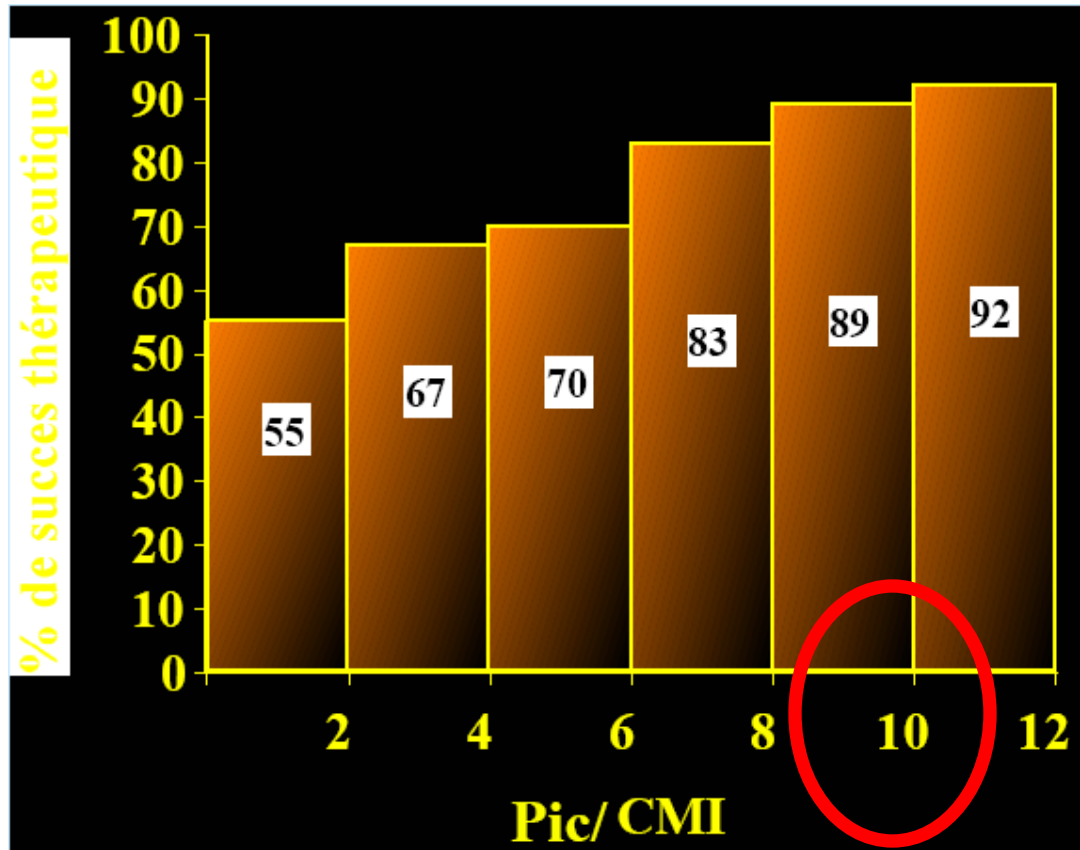
# Aminosides

50

- Pic sérique : corrélé à l'efficacité
- Résiduelle : corrélée à la toxicité

# Quel pic obtenir ?

51



N = 236 patients  
infection grave à BGN  
association aminosides  
/  $\beta$ -lactamines

*Moore, 1987*

# Quelle résiduelle obtenir ?

52

- **Recommandations Vidal :**
  - Amikacinémie < 5 mg/L
  - Gentamicinémie < 2 mg/L
  - Tobramycinémie < 2 mg/L
  
- En pratique, plus le sujet est fragile (sujets âgés, insuffisants rénaux)
- ou plus le traitement est long (endocardites),
- et plus la résiduelle doit être faible (viser < 1 mg/L pour gentamicine et tobramycine, et < 2 mg/L pour amikacinémie).

# Quand doser ?

53

- Perfusions de 30 min.
- Pic dès la première injection à 1 h du début de la perfusion ou 30 min de la fin.
- Résiduelle juste avant une nouvelle injection.

# Chez qui doser ?

54

- Infections sévères
- > 65 ans
- Nouveaux-nés, enfants
- Obèses
- Insuffisants rénaux
- Traitements > 7 j

# Comment adapter les aminosides ?

55

- **Pic insuffisant** : augmenter dose unitaire.
- **Résiduelle trop élevée** : espacer les injections.
- **Patient insuffisant rénal** : on espace d'emblée et on vérifie sur les résiduelles
  - Clairance entre 40 et 60 : 36 h
  - Clairance entre 20 et 40 : 48 h
  - Clairance < 20 : 72 h
- Dialyse : résiduelle le plus souvent juste avant dialyse.

# Glycopeptides

56

- **Vancomycine :**
- 2 modes d'administration : discontinue ou continue
- IV stricte (KT central de préférence)
  
- **Téicoplanine (Targocid\*) :**
- administration discontinue
- IV, IM ou SC



# Vancomycine

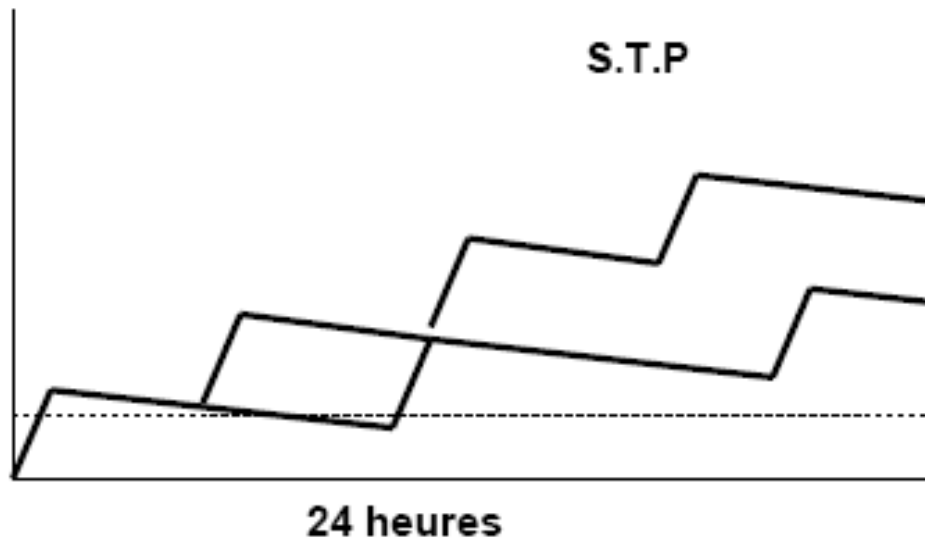
57

- **Administration discontinue :**
- 15 mg/kg X 2/j sur une à deux heures, **sans dépasser 15 mg/kg/h** (si trop rapide risque de « red man syndrome »).
- Doser résiduelle (objectif habituel 15-25 mg/L ; 8-10 fois CMI).
  
- **Administration continue :**
- 15 mg/kg en bolus, puis 30 mg/kg/j .
- Dosage après 24 h, n'importe quand (objectif habituel 15-25 mg/L ; 8-10 fois CMI).

# Téïcoplanine (Targocid\*)

58

**Pratiquer la Dose de Charge**



L'équilibre est long à atteindre  
=> Doses de charge répétées toutes les 12 heures pour atteindre plus rapidement des taux efficaces.

# Targocid\* en pratique

59

- Doses de charge de 6 à 10 mg/kg toutes les 12 heures à 5-7 reprises, puis 6-10 mg/kg/24 h.
- Dosage résiduelle avant dose d'entretien, pour s'assurer que l'objectif est atteint.



## Vancomycine : perfusion continue versus discontinue

Vancomycine	Discontinue Perfusion		P
• Nb de prélèvements (suivi thérapeutique)	12	8	p<0.001
• Temps pour atteindre la [C] cible (h)	51	17	p<0.05
• [C] insuff. à 24 h	31	0 %	p<0.001

*Wysocki, 2001*

# Dosages sériques de bêta-lactamines

61

- **Indications :**
  - Suspicion de toxicité (encéphalopathie)
  - Adaptation des posologies dans les infections sévères chez les patients dialysés
  
- **Pas de normes précises :**
  - Objectif de résiduelle = 8-10 fois la CMI
  - Plus facilement atteignable en perfusion continue (plateau  $\geq$  8-10 fois la CMI)

# Question

62

- En cas de perfusions d'antibiotiques, y-a-t-il des incompatibilités physico-chimiques à connaître ?

# 5- ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE DES ANTIBIOTIQUES ET INCOMPATIBILITÉS PHYSICO-CHIMIQUES

# Aminosides

64

- **Ne pas mélanger :**
  - Aux bêta-lactamines,
  - À l'héparine
- 
- formation de complexes insolubles



# Ceftriaxone (Rocephine\*)

65

- **Pas de mélange avec :**
  - Sels et médicaments contenant du calcium
  - Nutrition parentérale
  - Fluconazole (Triflucan\*)
  - Vancomycine
  - aminosides

# Vancomycine

66

- **Pas de mélange avec :**
  - Héparine
  - Bêta-lactamines

# ANTIBIOTHÉRAPIE PARENTÉRALE À DOMICILE

# Quelle voie d'injection choisir ?

68

# Voie sous-cutanée

69

## □ **Avantages :**

- Facile
- Moins douloureux que l'IM

## □ **Inconvénients :**

- Peu d'études pharmacocinétiques.
- Variabilités de résorption d'un individu à l'autre.
- Perte du pic.
- Caractère douloureux si plusieurs fois par jour.
- Inutilisable si troubles de coagulation ou anticoagulants.

# Voie sous-cutanée

70

## □ Possible avec :

- Tétracycline (Targocid\*)
- Ceftriaxone (Rocephine\*)

# Voie intra-musculaire

71

## □ **Avantages :**

- Facile

## □ **Inconvénients :**

- Caractère douloureux si plusieurs fois par jour.
- Inutilisable si troubles de coagulation ou anticoagulants.

# Quels antibiotiques en IM ? (1)

72

- La plupart des antibiotiques injectables :
  
- **Pénicillines :**
  - Benzathine-pénicilline (Extencilline\*)
  - Oxacilline (Bristopen\*), cloxacilline (Orbenine\*)
  - Amoxicilline
  - Ticarcilline (Ticarpen\*)
  - Ticarcilline – acide clavulanique (Claventin\*)
  
- **Mais pas l'amoxicilline-acide clavulanique (potassium)**



# Quels antibiotiques en IM ? (2)

73

- **Céphalosporines :**
  - Ceftriaxone (Rocephine\*)
  - Cefotaxime (Claforan\*)
  - Ceftazidime (Fortum\*)
  - Cefepime (Axepim\*)
  - Aztreonam (Azactam\*)
  
- **Carbapénèmes :**
  - Imipénème (Tienam\*)
  - Ertapénème (Invanz\*)

# Quels antibiotiques en IM ? (3)

74

- **Aminosides**
  
- **Glycopeptides :**
  - Téicoplanine (Targocid\*)
  - **Mais pas vancomycine**

# Voie intraveineuse à domicile

75

- Privilégier les produits à longue demi-vie permettant une seule perfusion par jour :
  - Ceftriaxone
  - Ertapénème (Invanz\*)
  
- Ou les produits stables permettant la perfusion continue.

# Stabilité des solutions IV à température ambiante (1)

76

- **La plupart des pénicillines ne sont pas stables plus de 6 à 8 h :**
  - Amoxicilline
  - Oxacilline, cloxacilline
  - Ainsi que l'imipénème (Tienam\*)
  
- **Mais pipéracilline-tazobactam (Tazocilline\*) : 24 h**

# Stabilité des solutions IV à température ambiante (2)

77

- **Céphalosporines :**
  - Ceftazidime (Fortum\*) : 24 h
  - Cefepime (Axepim\*) : 24 h
  - Aztreonam (Azactam\*) : 24 h
  
- **Glycopeptides :**
  - Vancomycine : 24 h

# Quel accès veineux ?

## Accès de courte durée

78

- **Accès périphérique :**
  - ▣ changement toutes les 72-96 h
  - ▣ Problème du capital veineux
  
- **Cathéter veineux central non tunnalisé :**
  - ▣ Durée courte (en général pas plus de 2 semaines, du fait du risque infectieux)

# Quel accès veineux ?

## Accès de longue durée

79

- **PICC (Peripherally inserted central catheter)**
  - Posé par les radiologues
  - Maniabilité ++ pour le patient
  - Rinçage +++ après utilisation
  
- **KT veineux central tunnalisé**
  
- **Chambre implantable**