

Antibiothérapie

Principe

Durée voie administration

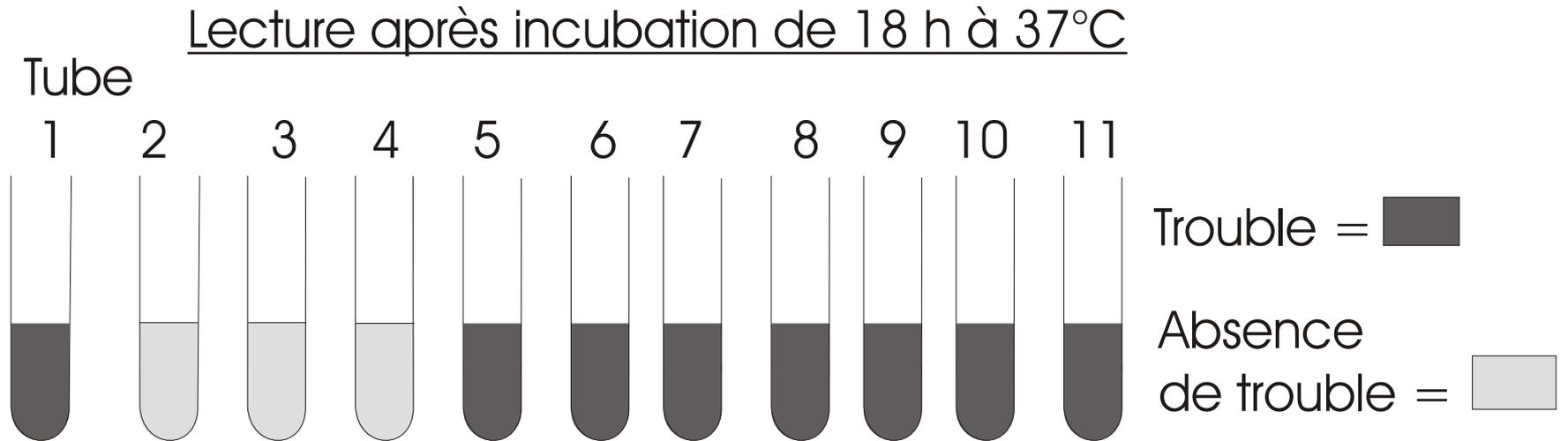
Louis BERNARD
, CHU Tours
DIU IOA 2016-17

Paramètres pour le choix de la voie de l'antibiothérapie

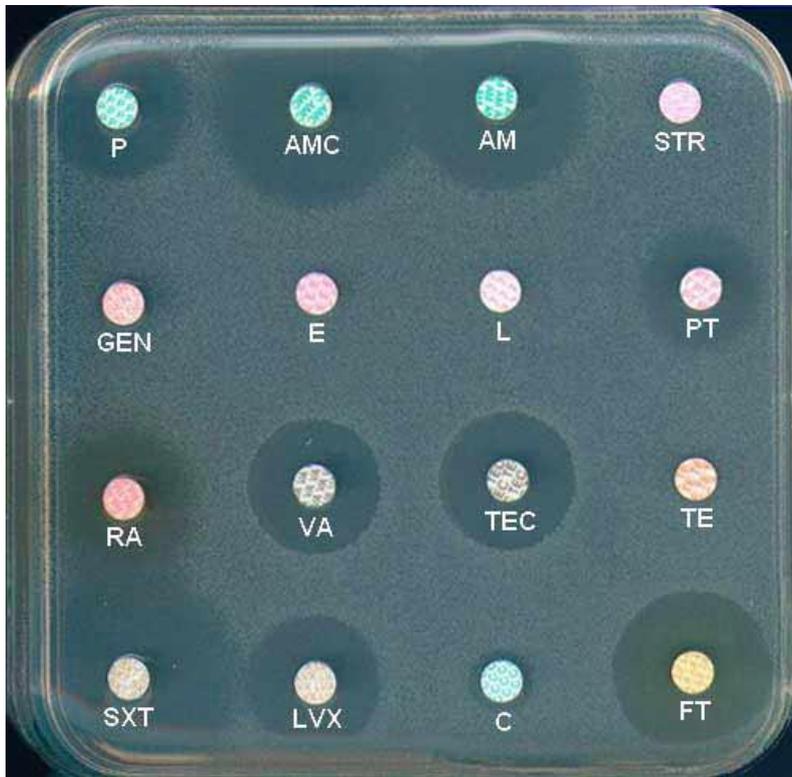
- 1 Efficacité = microbiologie : CMI (inhibiteur)/diffusion
- 2 Biodisponibilité
 - Voie IV = 100%
 - Voie Orale = variable
- 3 Le patient
- 4 Quelle durée
- 5 Antibioprophylaxie lors du changement

1-Efficacité = microbiologie
CMI-CMB

1-Efficacité = microbiologie CMI-CMB



1. Concentration Minimale Inhibitrice: CMI50 et CMI90 avec Classement Sensible / Intermédiaire / Résistant
2. Concentration Minimale Bactéricide : Concentration d'antibiotique tuant > 99.9% inoculum 10^6 /ml) à 18-24h



Interprétation phénotypique avec un diamètre d'inhibition



Antibiotiques bactéricides

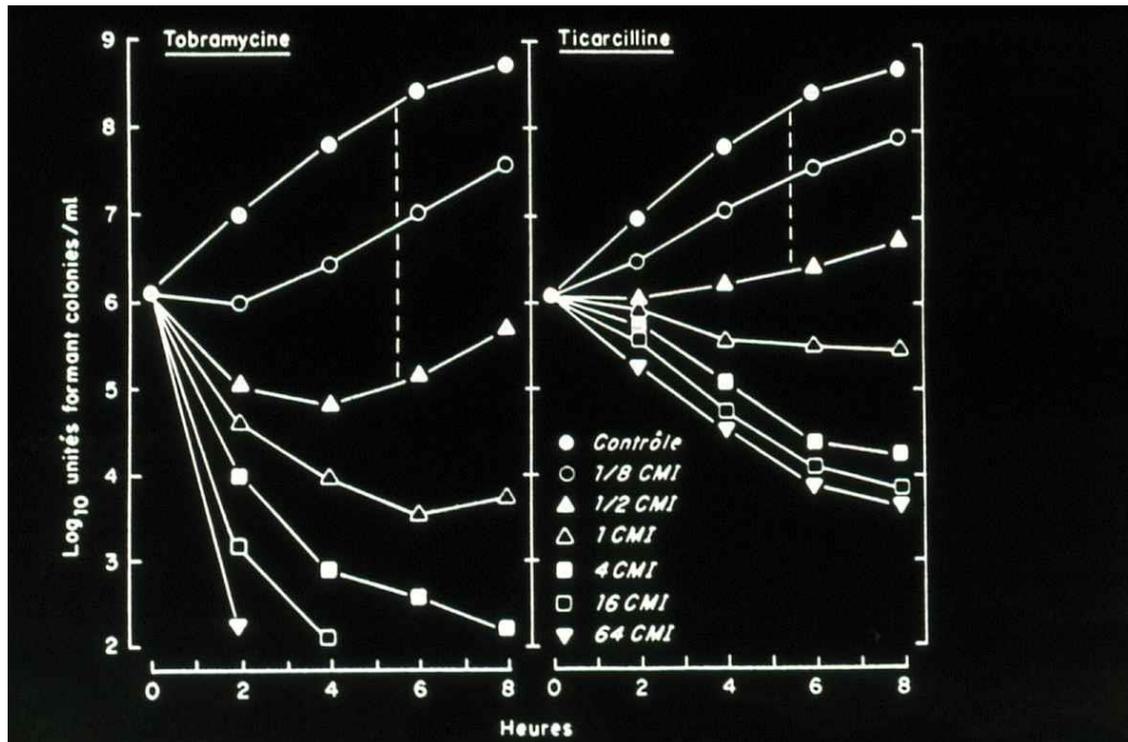
- Aminosides
- B-Lactamines
- Fluoroquinolones
- Glycopeptides
- Fosfomycine
- Rifampicine
- Daptomycine

Antibiotiques bactériostatiques

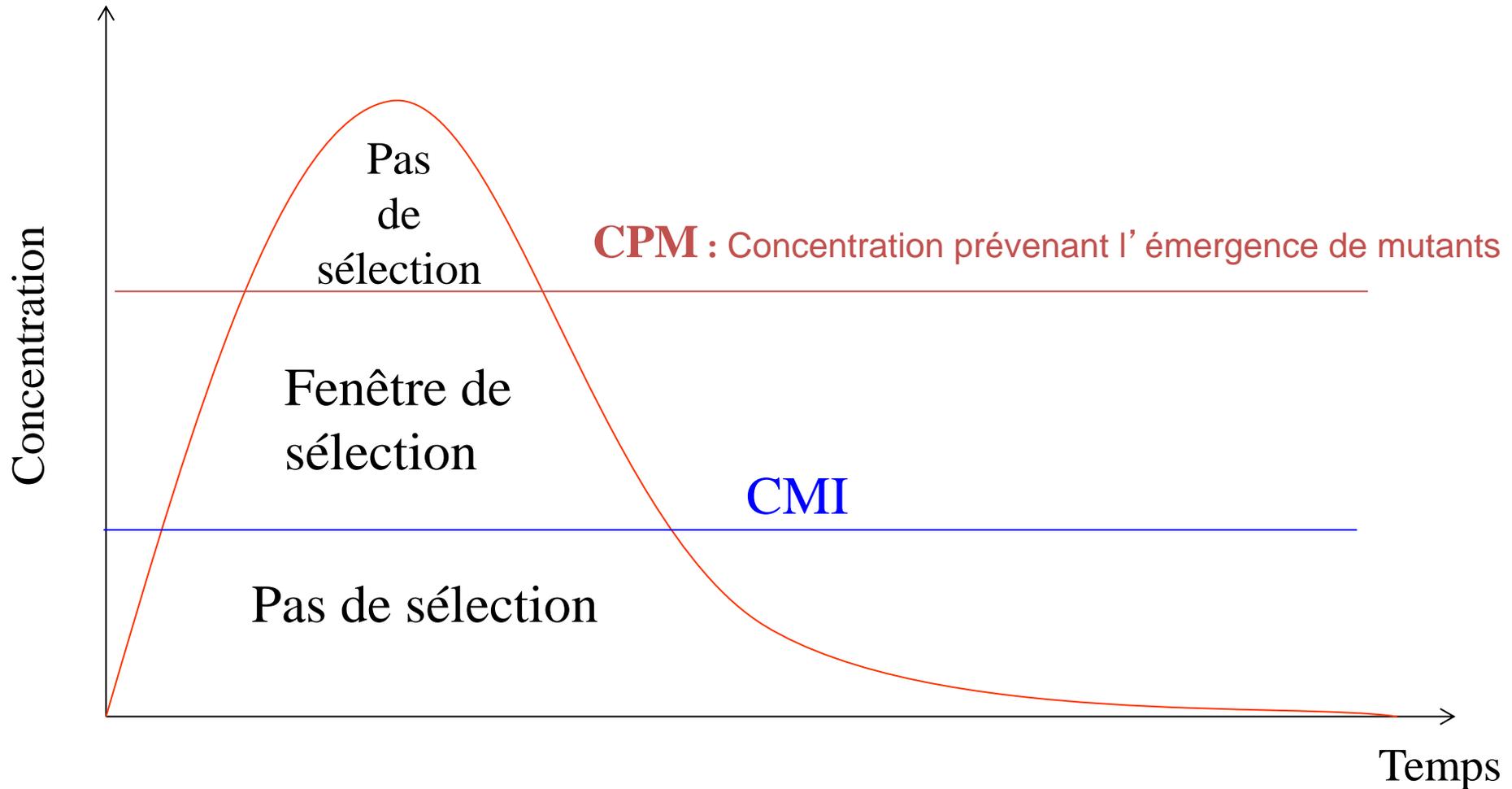
- Cyclines
- Macrolides-Kétolides
- Phénicolés
- Furadantine
- Acide fusidique
- Trimétoprim-sulfaméthoxazole
- Linezolide

Bactéricidie

- temps dépendant: glycopeptides-Blactamines
- Concentration dépendant : aminosides- fluoroquinolones



Pharmacocinétique et risque d'émergence de mutants résistants



Emergence de mutants résistants fonction de

1. Taille de l' inoculum bactérien
2. Fréquence de mutation pour la bactérie/ATB utilisé
 - Ex: S. doré: Rifampicine/ Quinolones
3. Concentration d' antibiotique au niveau du site
 - Ex: S. doré: Vancomycine + Rifampicine

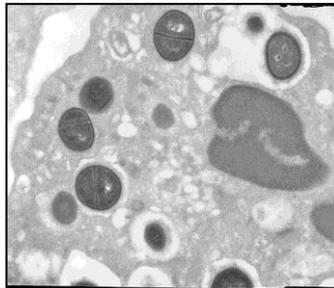
Infections osseuses

- Particularités microbiologiques:

Biofilm



Micro-organismes intracellulaires

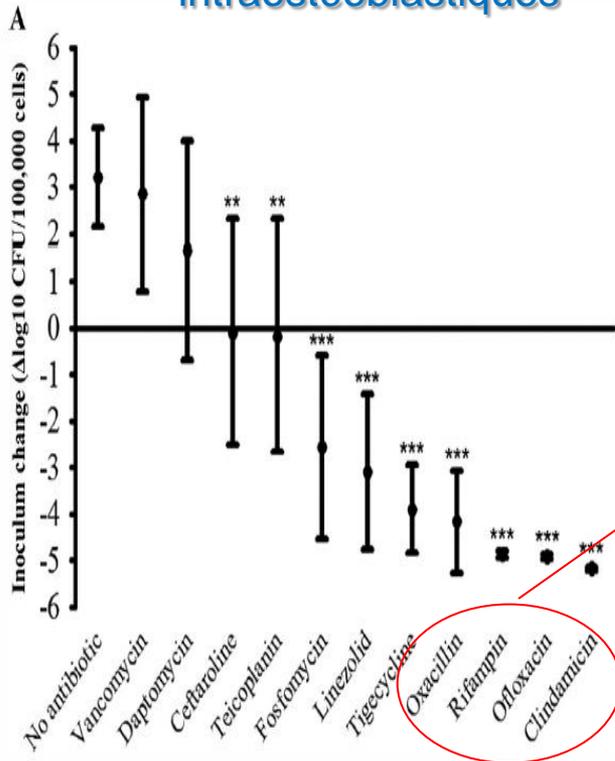


Bactéries quiescentes

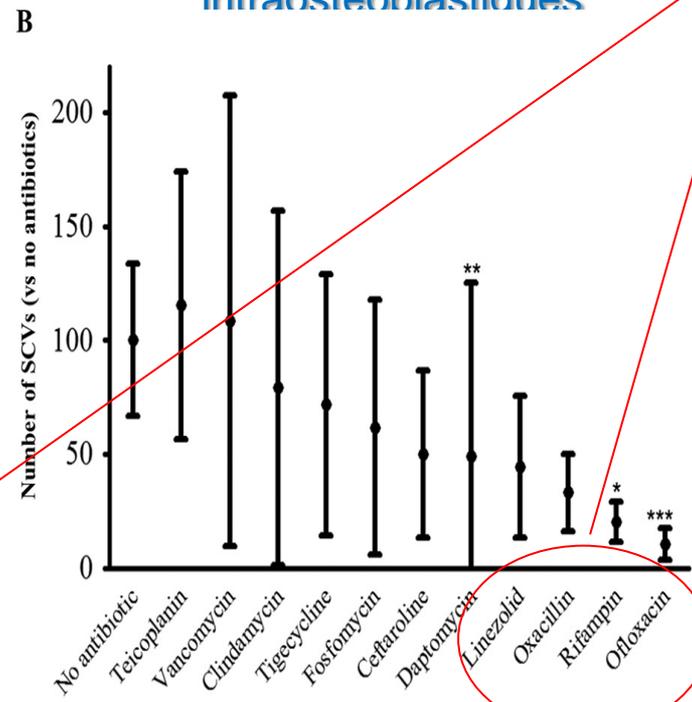


1-Efficacité = microbiologie

Survie du *S. aureus*
intraostéoblastiques



Emergence de *S. aureus* SCV
intraostéoblastiques



FLUOROQUINOLONES
RIFAMPICINE
CLINDAMYCINE
PENICILLINE M
LINEZOLIDE

2 Biodisponibilité

- Voie IV = 100%
- Parfois voie sous-cutanée (Teïcoplanine, Ertapénème, Ceftriaxone)
- Voie Orale = variable
 - Les « meilleures » : **fluoroquinolones, rifampicine, clindamycine, cyclines, cotrimoxazole**
 - Les « correctes » (50-80%): amoxicilline, linézolide, fucidine
 - Les « trop moyen » : (< 50%) : pénicilline M
 - Les « nulles » : vancomycine, gentamicine (aminosides), daptomycine

3 Le Patient

Paramètres influençant la pharmacocinétique

- Age: fonction rénale / hépatique
 - Souvent altérées (diabétique, immunodéprimé)
- Poids
 - -souvent surpoids (BMI > 30)
 - Augmentation de posologie: ABprophylaxie/thérapie
- Les médicaments associés
 - Post op : tolérance médiocre de la voie orale
 - Interaction avec AVK/ pansements gastriques

4 Quelle durée des AB?

Personne ne sait !

- Modèles animaux (mais sur ostéite) : 4 s = 80% d'efficacité
- Rétrospectif humain : 6 semaines semblent suffirent
- Des études sont en cours (DATIPO)
- Conséquence d'une durée plus longue: écologie, tolérance, coût

En attendant entre 6s et 3 mois:

- Spondylodiscite matériel: non: 6 s, oui: 3 mois
- IPOA: 6 s
- Arthrite: 4 s
- Pseudarthrose sur matériel : jusqu'à consolidation/ablation matériel

4 L'ABprophylaxie lors d'un changement en 1T d'une IPOA de hanche négative-t-elle les cultures?

Etude randomisée IPOA Hanche et genou

- 65 patients : genou 37; hanche 24
- Randomisation : avec et sans ABprophylaxie
- Prélèvements(n=3) per op positifs
 - ABprohylaxie (+): 28 of 34 patients (82%)
 - ABprohylaxie (-): 25 of 31 patients (81%)

L'antibioprophylaxie préopératoire de reprise pour sepsis ne semble pas modifier les cultures de prélèvement per op.

L'antibioprophylaxie (ABP)

- est une prescription d'antibiotique : certaines chirurgies "propres" ou "propre-contaminées".
- **diminue d'environ 50 %** le risque d'infection du site opératoire.
- cible bactérienne doit être identifiée (flore endogène du patient / écologie de l'unité d'hospitalisation).
- administration **doit précéder le début de l'intervention d'environ 30 minutes**.
- il faut un **médecin responsable** de la prescription de l'ABP. (anesthésiste, chirurgien...)
- dose initiale est le double de la dose usuelle. Chez l'**obèse** (IMC > 35kg/m²), dose doublée (dose habituelle de la prophylaxie **x 2**).
- durée de la prescription doit être la plus courte possible (**<48 heures**)



Antibioprophylaxie en chirurgie orthopédique

Bactéries cibles : *Saureus*, *S. epidermidis*, *Propionibacterium*, *Streptococcus* spp, *E.coli*, *K.pneumoniae*

Acte Chirurgical	Produit	Dose initiale	Ré-injection et Durée
Prothèse articulaire quelle que soit l'articulation (membre supérieur, membre inférieur)	Céfazoline	2g IV lente	1g si durée > 4h Limitée à la période opératoire (24h max)
	Céfamadole	1,5g IV lente	0,75g si durée > 2h Limitée à la période opératoire (24h max)
	Céfuroxime	1,5g IV lente	0,75g si durée > 2h Limitée à la période opératoire (24h max)
	Allergie clindamycine ou vancomycine + gentamicine	600 mg IV lente 15mg/kg/60min 5 mg/kg	Limitée à la période opératoire (24h max)
Mise en place de matériel quel qu'il soit (résorbable ou non, ciment, greffe osseuse...) et quelle que soit la technique (percutanée, vidéoscopie) . Chirurgie articulaire par arthrotomie.	Céfazoline	2g IV lente	1g si durée > 4h
	Allergie clindamycine ou vancomycine + gentamicine	600 mg IV lente 15mg/kg/60min 5 mg/kg	Dose unique Dose unique Dose unique
Arthroscopie simple sans implant (avec ou sans ménisectomie) Chirurgie extra-articulaire des parties molles sans implant	Pas d'ABP		
Chirurgie du rachis	Céfazoline	2 g IV lente	Dose unique (si durée > 4h, réinjecter 1g)
	Allergie clindamycine ou vancomycine + gentamicine	600 mg IV lente 15mg/kg/60min 5 mg/kg	Dose unique Dose unique Dose unique



Antibioprophylaxie en traumatologie

Bactéries cibles : *S.aureus*, *S. epidermidis*, *Propionobacterium*, *Streptococcus spp*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, anaérobies telluriques

Acte Chirurgical	Produit	Posologie	Réinjection et Durée
Fracture fermée nécessitant une ostéosynthèse extrafocale isolée	Pas d'ABP		
Fracture fermée nécessitant une ostéosynthèse intrafocale quel que soit le matériel mis en place Fracture ouverte de stade I de Cauchoix quel que soit le matériel mis en place Plaie des parties molles non contuse et non souillée, avec ou sans atteinte de structures nobles (artère, nerf, tendon). Plaie articulaire	Céfazoline	2g IV lente	1g si durée > 4h Limitée à la période opératoire (24h max)
	Céfamandole	1,5g IV lente	0,75g si durée > 2h Limitée à la période opératoire (24h max)
	Céfuroxime	1,5g IV lente	0,75g si durée > 2h Limitée à la période opératoire (24h max)
	Allergie clindamycine + gentamicine	600mg IV lente 5 mg/kg/j	600mg si durée > 4h Limitée à la période opératoire (24h max)
Fracture ouverte stade II et III de Cauchoix, quel que soit le matériel mis en place. Large plaie des parties molles contuse et souillée avec ou sans atteinte des structures nobles	Péni A + IB *	2g IV lente	1g si durée > 2h 48h maximum
	Allergie clindamycine + gentamicine	600mg IV lente 5 mg/kg/j	600mg si durée > 4h 48h maximum

Molécules

- Rifampicine
- Fluoroquinolones
- Clindamycine
- Cotrimoxazole

Expérimentation animale (1)

Travaux de CW NORDEN (1980-1990):

Ostéomyélite tibiale du lapin blanc à *S. doré*

-injection de *S. aureus*

-puis à J14 : administration d'antibiotique

-pour une durée variable J14 ou J28

-évaluation J70: culture tibia: *S. aureus* + ou -

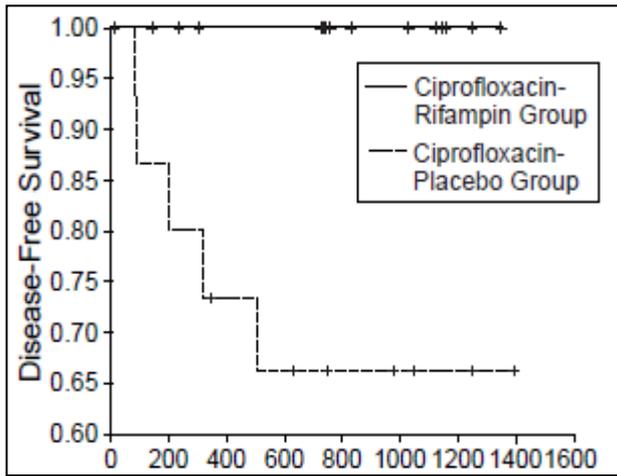
Expérimentation animale (3)

Vancomycine-rifampicine

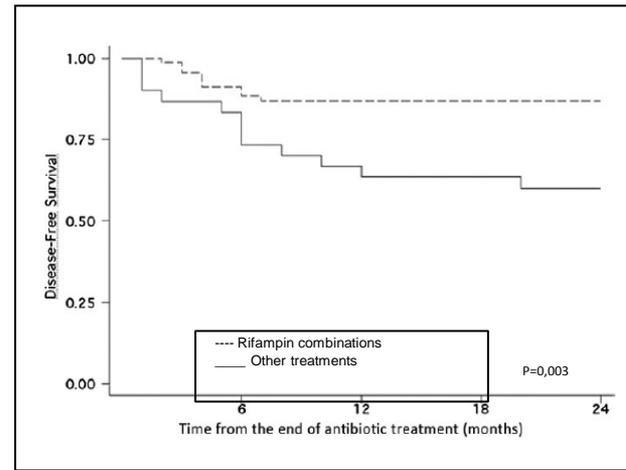
Table 3. Results of treatment with rifampin and vancomycin alone and in combination for experimental osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* in rabbits.

Antibiotic(s)*	Duration of therapy (days)	No. of animals†	Severity of disease‡	Rabbits with sequestra on day 70 (%)	Rabbits with positive bone culture on day 70 (%)
None	...	23	2.8 ± 0.3	83	100
Rifampin	14	20	2.1 ± 0.8	40	70
Rifampin	28	21	2.0 ± 0.6	33	43
Vancomycin	14	20	2.4 ± 0.9	60	95
Vancomycin	28	22	2.3 ± 0.8	59	91
Rifampin plus vancomycin	14	19	1.9 ± 0.7	11	16
Rifampin plus vancomycin	28	20	2.0 ± 0.8	10	10

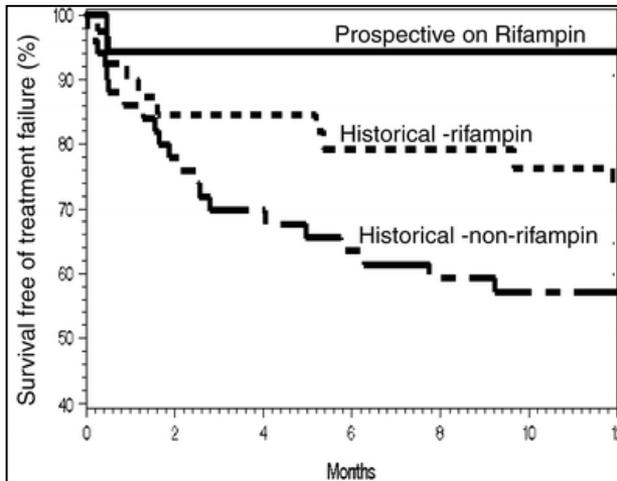
Norden CW, JI 1983



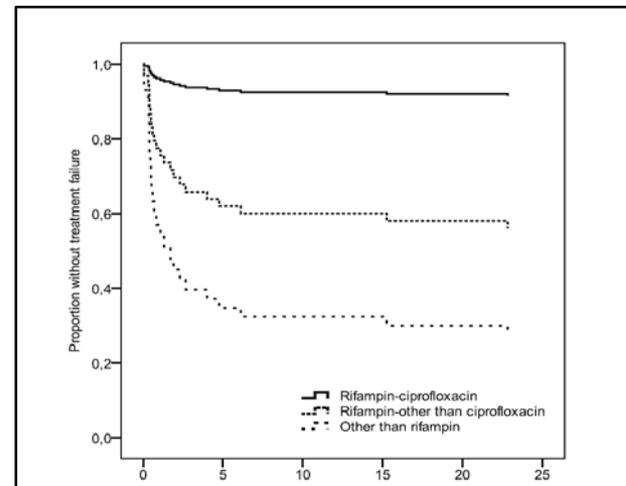
Zimmerli W *et al.* JAMA 1998



Senneville E *et al.* Clin Infect Dis 2011



El Helou OC *et al.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010



Puhto AP *et al.* Int Orthop 2015

E Senneville JNI 2016

Rifampicine

- Bactéricide
- Anti Gram + : staphylocoque (et mycobactérie)
- Biodisponibilité : 90-100%
- Diffusion: partout (larmes, urines)
- Concentration intra-cellulaire, biofilm
- Elimination: urines et bile
- Interactions médicamenteuse (Cytochrome P450)
- Posologie variable/pays: 10 à 30 mg/kg en une ou 2 prises
 - PHRC EVRIOS
- Effets indésirables
 - Digestif +++
 - Hépatiques (cytolyse, ictère)
 - Hématologique (3 lignées)

En pratique : la Rifampicine !!

- Peu de molécules répondent à ces critères.
- La sensibilité à la rifampicine est un **élément clé** du pronostic
- MAIS : capacité **importante** à sélectionner des mutants résistants
- DONC utilisation obligatoire en bithérapie (+++FQ).

1 seule étude prospective randomisée double aveugle vs placebo : lavage débridement quand infection précoce sur prothèse puis 3 à 6 mois de traitement antibiotique :

Antibiothérapie	Succès	Emergence de résistance à la CPF
CPF + RFP	100%	+++
CPF + placebo	58%	

Fluoroquinolones

- Bactéricide
- Large spectre Anti Gram + et –
 - Lévoﬂoxacine/moxiﬂoxacine : streptocoque-entérocoque
 - Ciproﬂoxacine : pseudomonas
- Biodisponibilité : 90-100% sauf ciproﬂoxacine (50%)
- Diffusion: un peu partout
- Concentration intra-cellulaire, biofilm (?)
- Elimination: urines (sauf moxifloxacine) et bile
- Posologie :
 - Ofloxacine 200 mg x 3/j
 - Lévoﬂoxacine 500 à 750 mg/j
 - Ciproﬂoxacine 500-750 mg x 2/J
- Effets Indésirables
 - Digestif /photosensibilisation/
 - Neurologique (sujets âgés)
 - Tendinopathie (corticothérapie)
 - Hépatiques (moxifloxacine)

Clindamycine

- Bactériostatique
- spectre Anti Gram + et anaérobies
- Biodisponibilité : 90-100%
- Diffusion: un peu partout
- Concentration intra-cellulaire, biofilm
- Elimination: bile
- Posologie : 600 mg x 3/j
- Interactions médicamenteuses (rifampicine)
- Effets Indésirables
 - Digestif
 - Allergie
 - Hépatiques
 - Cardiaque: voie IV si perfusion rapide (< 1h) /troubles du rythme (scope)

Vancomycine

- Bactéricide mais 10 fois moins active / pénicillien M sur un staph méti-s.
- Spectre : Anti Gram +, en particulier staphylocoques méti-R
- Biodisponibilité : voie orale: non absorbée
- Diffusion: mauvaise (30%)
- Concentration intra-cellulaire: non , biofilm: peu
- Elimination: urine
- Posologie
 - dose de charge : 15 à 20mg/kg en 1h
 - suivie de 30 à 40mg/kg/j en SE
 - adaptation à la fonction rénale
 - ajuster selon le taux sérique: taux attendu : 20mg à 30mg/l
- Effets indésirables:
 - Allergie
 - Neutropénie
 - Veinotoxique

Messages

- Antibiothérapie: *to be or not to be*
 - Documentation microbiologique
 - Bonne posologie
 - surveillance.
- Choix/posologie/voie CMI, patient (poids, fonction R et H), biodisponibilité
- Diffusion-biodisponibilité: les 3 « grands »
 - Rifampicine 10-1(mg/kg/j
 - Fluoroquinolones (lévofloxacine)
 - Clindamycine
- Effets indésirables: sujet âgé
- Durée : 6s rarement > 3 mois (ATB suppressive)