

Antibiotiques: quelques considérations pratiques

Drs NADINE NGATCHOU^a, VÉRONIQUE MASSEREY-BONVIN^b, NIELS GOBIN^b et LUC BARBERINI^b

Rev Med Suisse 2016; 12: 1-5

Dr. Luc Barberini , Médecin-adjoint
SMIG , CHVR , Sion

L Le plan

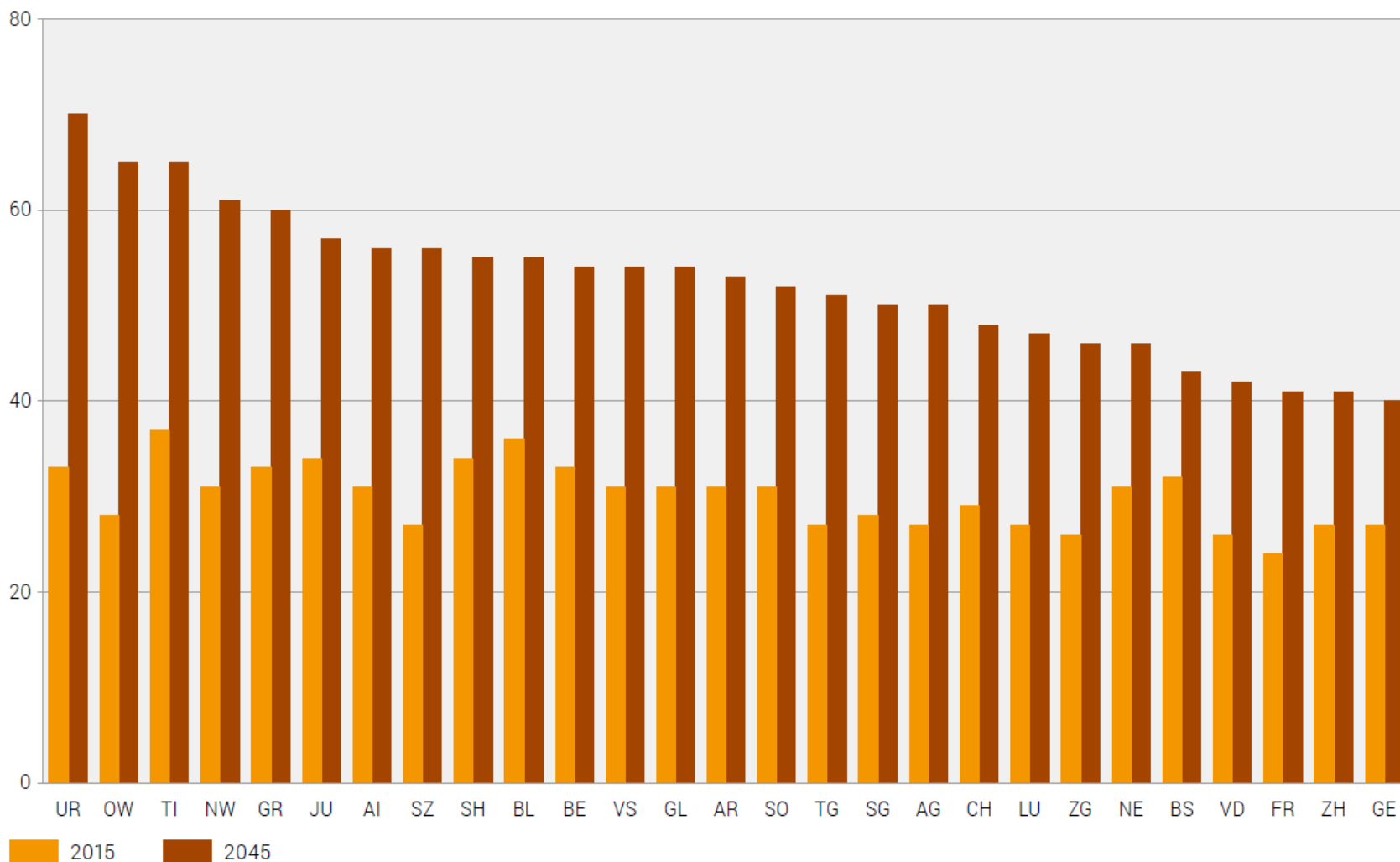
- 1) Antibiothérapie chez la personne âgée
- 2) La toxicité rénale des antibiotiques
- 3) La prévention de l'infection à *Clostridium difficile*
- 4) La mesure des taux sanguins des antibiotiques
- 5) Messages-clés

T2 Pourcentage des 0-19 ans, des 20-64 ans et des 65 ans ou plus dans la population résidente permanente des cantons selon le scénario de référence (AR-00-2015), en 2015 et en 2045

| Cantons | 2015 | | | 2045 | | |
|---------|----------|-----------|----------------|----------|-----------|----------------|
| | 0-19 ans | 20-64 ans | 65 ans ou plus | 0-19 ans | 20-64 ans | 65 ans ou plus |
| Suisse | 20,0 | 61,9 | 18,0 | 18,6 | 54,9 | 26,4 |
| VD | 22,0 | 61,7 | 16,3 | 20,3 | 56,0 | 23,7 |
| VS | 20,0 | 61,2 | 18,8 | 18,3 | 53,1 | 28,6 |
| NE | 21,4 | 60,1 | 18,5 | 20,3 | 54,7 | 25,0 |
| GE | 20,9 | 62,5 | 16,6 | 19,0 | 57,7 | 23,2 |
| JU | 21,6 | 58,4 | 20,0 | 20,1 | 50,9 | 29,0 |

Rapport de dépendance des personnes âgées (nombre de personnes de 65 ans ou plus pour 100 personnes de 20 à 64 ans) en 2015 et en 2045 selon le scénario de référence (AR-00-2015)

G 2



L'antibiothérapie chez la personne âgée

La personne âgée est plus susceptible aux infections car :

- Altérations des défenses immunitaires :
Diminution de la fonction des lymphocytes B et T
Diminution de l'efficacité vaccinale
Réactivation d'infections latentes
- Altération de la fonction protectrice de la peau et des muqueuses.
- Réduction de la capacité respiratoire
- Troubles dégénératifs de l'os et du cartilage
- Présence de matériel prothétique
- Multiples co-morbidités
- Hygiène sub-optimale

Evaluation clinique et paraclinique

Les infections ont souvent une présentation atypique pouvant engendrer un retard de diagnostic :

- Anamnèse et examen clinique plus difficile en cas de troubles cognitifs.
- Etat confusionnel ou perte de mobilité avec chute comme seuls symptômes.
- Absence d'état fébrile car la personne âgée a une température basale plus basse.
- La bactériémie est plus fréquente mais souvent en l'absence de frissons.

Evaluation clinique et paraclinique

- Hypotension artérielle sans tachycardie , lactate élevé sans autre signe infectieux.
- Perturbation minime des paramètres inflammatoires.
- Valeur positive prédictive plus faible de la radiographie du thorax , de la bandelette urinaire.
- Un uricuit positif en l'absence d'infection est très fréquent chez la personne âgée. La différence entre une bactériurie asymptomatique et une infection urinaire avérée est parfois difficile à faire.

Considérations pharmacologiques

- 1) Chez la personne âgée, l'eau corporelle totale et la masse musculaire diminuent :
 - > Le volume de distribution des médicaments hydrosolubles est diminué.
 - > bêtalactames , carbapénèmes, aminoglycosides
- 2) Chez la personne âgée , la masse grasse augmente:
 - > Le volume distribution des médicaments liposolubles est augmenté.
 - > macrolides, fluoroquinilones , tétracyclines.
- 3) La dénutrition et l'hypo-albuminémie augmente la fraction libre du médicament et donc sa toxicité potentielle.
- 4) L'élimination rénale diminue avec l'âge , même en l'absence de pathologie rénale.

Considérations pharmacologiques

- Devant une longue liste de médicaments chez des patients polymorbides, il faut toujours penser aux multiples interactions médicamenteuses possibles avec un antibiotique:

| Antibiotique | Médicament associé | Interaction | Attitude |
|-----------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| Macrolides | Atorvastatine Simvastatine | Rhabdomyolyse | Changement d'antibiotique |
| Fluroquinolones | Antacides Complément fer | Diminution de l'absorption dig. | Espacer les prises > 2 heures |
| Pénicillines A | Allopurinol | Réaction cutanée | Changement d'antibiotique |
| Cotrimoxazole | Méthotrexate | Augmentation de l'hématotoxicité | Adapter La posologie |

La toxicité rénale des antibiotiques

- Les antibiotiques sont une cause fréquente d'insuffisance rénale.

On distingue plusieurs mécanismes d'action:

- 1) Toxicité directe sur les cellules tubulaires , dose-dépendante et prévisible.
- 2) Phénomène immuno-allergique , indépendant de la dose et non prévisible.
- 3) Formation de cristaux urinaires avec obstruction intra-tubulaire.

La toxicité rénale des antibiotiques

| Antibiotiques | Atteinte rénale |
|-----------------------------|--|
| Aminoglycosides | <ul style="list-style-type: none">• NTA: atteinte prédominante des cellules tubulaires proximales, atteinte des cellules tubulaires distales moins marquée |
| Bêtalactamines | <ul style="list-style-type: none">• Glomérulonéphrite• NIA• Cristallurie |
| Fluroquinolones | <ul style="list-style-type: none">• Cristallurie• NIA |
| Sulfamides | <ul style="list-style-type: none">• Cristallurie• NIA |
| Glycopeptides (vancomycine) | <ul style="list-style-type: none">• NTA |

NTA: nécrose tubulaire aiguë; NIA: néphrite interstitielle aiguë.

Néphrite interstitielle sur antibiotiques

Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. Nephrol Dial Transplant 2004; 19:8.

- Présentation typique rare avec :
 - Rash cutané dans 15 % des cas
 - Fièvre dans 27 % des cas
 - Eosinophilie dans 23% des cas
 - Triade classique (rash, fièvre , éosinophilie) dans 10% des cas

Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. Kidney Int 2010; 77:956.

- Arthralgies dans 45% des cas

Néphrite interstitielle sur antibiotiques

- Clinique 3 à 5 jours après exposition. Dans certains cas , plusieurs semaines ou mois après exposition .
- Laboratoire: insuffisance rénale aigue , éosinophilie , éosinophilurie ???
- Sédiment urinaire :
 - 1) Protéinurie variable environ 1g/l.
 - 2) Fraction d'excrétion urinaire du sodium > 1%.
 - 3) Globule rouge , leucocytes , cylindres leucocytes , cylindres globules rouges rares.

Néphrite interstitielle sur antibiotiques

34

- L'éosinophilurie est définie : $> 1\%$ d'éosinophiles des leucocytes urinaires totaux.
- L'éosinophilurie ne permet pas de différencier une néphrite interstitielle d'une autre étiologie.
- L'absence d'éosinophilurie ne permet pas d'exclure une néphrite interstitielle.

Néphrite interstitielle sur antibiotiques 34

Muriithi AK, Nasr SH, Leung N. Utility of urine eosinophils in the diagnosis of acute interstitial nephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8:1857.

- 566 patients avec insuffisance rénale aiguë , biopsie rénale et recherche d'éosinophiliurie.
- Sur 179 patients avec éosinophilurie , seuls 28 ont une néphrite interstitielle documentée à l'histologie.
- Sur 387 patients sans éosinophilurie , 63 ont une néphrite interstitielle documentée à l'histologie.
- Eosinophilurie est également retrouvée lors de nécrose tubulaire aiguë, glomérulonéphrite croissantique et proliférative.

Néphrite interstitielle sur antibiotiques

- Arrêt de l'agent causal avec amélioration de la fonction rénale dans la majorité des cas.
- Corticoides controversés, des études montrant une récupération plus rapide de la fonction rénale sous corticoides, d'autres ne retrouvant pas de bénéfice.
- Absence de grandes études retrospectives ou prospectives.

[original article](#)

<http://www.kidney-international.org>

© 2008 International Society of Nephrology

[see commentary on page 905](#)

Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis

E González¹, E Gutiérrez¹, C Galeano², C Chevia³, P de Sequera⁴, C Bernis⁵, EG Parra⁶, R Delgado⁷, M Sanz⁸, M Ortiz⁹, M Goicoechea¹⁰, C Quereda², T Olea³, H Bouarich⁴, Y Hernández⁵, B Segovia¹ and M Praga¹, for Grupo Madrileño De Nefritis Intersticiales

¹Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ²Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain; ³Hospital La Paz, Madrid, Spain; ⁴Hospital Príncipe de Asturias, Madrid, Spain; ⁵Hospital de la Princesa, Madrid, Spain; ⁶Hospital del Aire, Madrid, Spain; ⁷Clínica Ruber, Madrid, Spain; ⁸Hospital de Getafe, Madrid, Spain; ⁹Hospital Severo Ochoa, Madrid, Spain and ¹⁰Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain

Néphrite interstitielle sur antibiotiques

- 61 patients avec néphrite interstitielle d'origine médicamenteuse documentée par histologie.
- 56% des cas dus aux antibiotiques.
- 52 pat sous stéroïdes pour une durée de 23+/- 17jrs.
- 9 patients sans stéroïdes

Table 2 | Characteristics of Group 1 (steroid treatment) and Group 2 (no steroid treatment)

| | Group 1 (n=52) | Group 2 (n=9) | P-value |
|---|----------------------------|---------------------------|---------|
| Age (years) | 57.6 ± 17.5 | 58.1 ± 18 | NS |
| Gender (M/F) (%) | 61.5/38.5 | 77.8/22.2 | NS |
| Baseline Scr (mg per 100 ml) | 1.14 ± 0.4 | 1.13 ± 0.37 | NS |
| Baseline eGFR (ml per min per 1.73 m ²) | 71 ± 26 | 70 ± 25 | NS |
| Offending drug (antibiotics/NSAIDs/others) (%) | 53.8/34.6/11.5 | 66.7/33.3/0 | NS |
| Duration of the treatment (days) | 13.4 ± (r 3-60) | 12.6 ± (range 4-30) | NS |
| Highest Scr (mg per 100 ml) | 5.9 ± 3.4 | 4.9 ± 2.1 | NS |
| Proteinuria (g/24 h) | 1 ± 1.2 (range 0-6) | 0.6 ± 0.6 (range 0-1.7) | NS |
| Complete recovery of renal function | 28 (54%) | 3 (33%) | NS |
| Chronic dialysis | 2 (3.8 %) | 4 (44.4 %) | <0.001 |
| Final Scr (mg per 100 ml) | 2.1 ± 2.1 (range 0.7-12.7) | 3.7 ± 2.9 (range 0.7-8.9) | <0.05 |
| Follow-up (months) | 19 ± 19 (range 6-60) | 18 ± 18 (range 6-56) | NS |

eGFR, estimated glomerular filtration rate; F, female; M, male; NS, not significant; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; Scr, serum creatinine.

Néphrite interstitielle sur antibiotiques

- Groupe 1a : 28 patients sous stéroïdes avec récupération complète.
- Groupe 1b : 24 patients sous stéroïdes avec récupération partielle .

Après analyse :

- 1) Délai >7 jours entre arrêt ATB-début des corticoïdes
- 2) Grade de fibrose à l'histologie

=

Facteurs pronostics d'une récupération partielle sous corticoïdes.

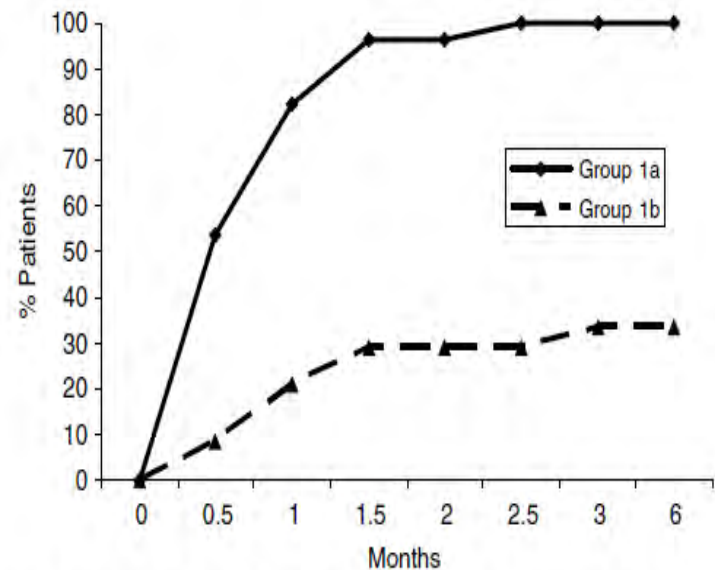


Figure 2 | Rate of renal function recovery, expressed by a > 50% decrease of highest Scr, in Group 1a (final complete recovery of renal function) and Group 1b (incomplete recovery).

Prévention de l'infection à C. difficile

- L'antibiothérapie entraîne une altération de la flore digestive, barrière contre la colonisation par le C difficile (CD).
- Après ATB, risque de CD 6 fois plus élevé pendant le mois suivant.
- Les ATB les plus souvent impliqués sont :
clindamycine , fluoroquinolone
pénicilline LS, céphalosporine
MAIS AUSSI FLAGYL
VANCOMYCINE

Facteurs de risque

- Utilisation d'antibiotiques
- Âge ≥ 65 ans
- Hospitalisation récente
- Suppression de l'acidité gastrique (IPP, anti-H2),
- Comorbidités sévères dont maladies inflammatoires de l'intestin
- Nutrition entérale
- Chirurgie gastro-intestinale
- Obésité
- Chimiothérapie pour les cancers (via effet antimicrobien et/ou immunosuppresseur)
- Transplantation de cellules souches hématopoïétiques

Prévention de l'infection à C. difficile

Inappropriate Antibiotic Use and Gastric Acid Suppression Preceding Clostridium difficile Infection

Lindsay Croft, James Ladd, Michelle Doll and Daniel J. Morgan

Infection Control & Hospital Epidemiology / Volume 37 / Issue 04 / April 2016, pp 494 - 495
DOI: 10.1017/ice.2016.2, Published online: 28 January 2016

- 1) Rationalisation de l'utilisation des antibiotiques , en particulier de la clindamycine, fluoroquinolone et céphalosporines 3^{ème} G.
 - 50 patients ,71 cas de CD.
 - 62 épisodes sous ATB préalables.
 - 59.6 % sans indication pour ATB
 - 25 % avec ATB de durée trop longue.
 - Poursuite de l'ATB après diagnostic et traitement d'CD dans 64.3% des cas.

Prévention de l'infection à C. difficile

Inappropriate Antibiotic Use and Gastric Acid Suppression Preceding *Clostridium difficile* Infection

Lindsay Croft, James Ladd, Michelle Doll and Daniel J. Morgan

Infection Control & Hospital Epidemiology / Volume 37 / Issue 04 / April 2016, pp 494 - 495
DOI: 10.1017/ice.2016.2, Published online: 28 January 2016

2) Arrêt de inhibiteur de la pompe à protons en l'absence d'indication claire.

- 71 épisodes de CD
- 38 % des cas avec traitement inapproprié par IPP au préalable.

Prévention de l'infection à C. difficile

Plusieurs stratégies nouvelles de prévention de l'infection à Clostridium sont en cours d'investigations :

- 1) Des résultats préliminaires montrent l'efficacité de l'administration d'anticorps dirigés contre les toxines A et B.
- 2) Un vaccin par toxines atténuées chez 3 patients avec ICD récidivantes , induit une réponse immunitaire efficace contre la toxine A et B avec arrêt du traitement et absence de récurrence (3 patients !) .
- 3) Une étude de phase 2 , incluant 156 patients, montre la sécurité et l'efficacité de l'administration de souche CD non toxigène pour prévenir une récurrence.
- 4) Les probiotiques ont une faible évidence dans la prévention du CD. Administration de probiotiques avec ATB chez les patients à haut risque (grade 2b).

La mesure des taux sanguins

- Un dosage approprié de l'antibiothérapie est important afin d'atteindre un taux plasmatique efficace.
- Permet d'éviter un sous-dosage avec émergence de résistance.
- Permet d'éviter un surdosage avec toxicité.

On distingue :

- 1) Antibiotiques à activité temps-dépendante
Bétalactamines , céphalosporines, carbapénèmes, glycopeptide.
- 2) Antibiotiques à activité concentration-dépendante
Aminoglycosides , Fluoroquinolone

Activité temps-dépendante

- Temps d'exposition nécessaire d'un germe à un ATB pour être tué.
- Durée pendant laquelle concentration sérique $>$ MIC
- Cette durée varie en fonction :
 - du germe
 - de l'antibiotique
 - du site de l'infection
- Cette durée est en général de 40% de l'intervalle entre 2 doses.
- Il faut donc mesurer un taux résiduel.

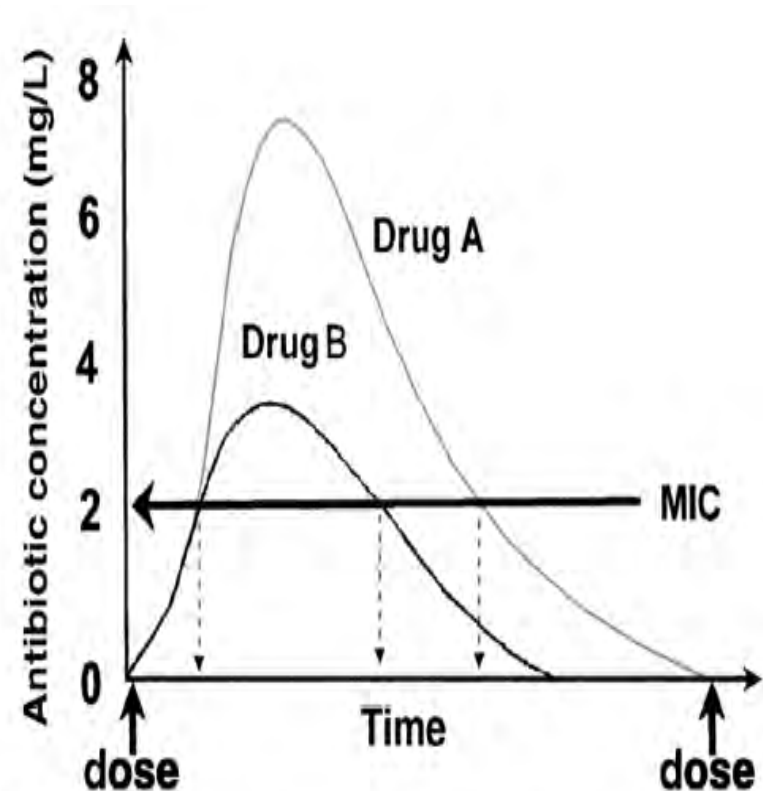


Figure 1 Time above MIC—correlation of serum pharmacokinetics with MIC (susceptibility) of an organism. Drug A is present at a concentration of 2 mg/L for 50% of the dosing interval, while drug B is present at a concentration of 2 mg/L for 30% of the dosing interval.

IV : Continu versus intermittent

Continuous versus intermittent iv administration of ATB with time dependant action:
a systematic review of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters.

Kasiakou SK, Lawrence KR et al. Drugs. 2005 ; 65 (17) : 2499-511

- Revue systématique de 70 études randomisées comparant l'administration iv intermittente et iv continue d'un même antibiotique.
- Analyse de la Cmax, Cmin , C_{ss} , AUC, AUC/MIC, T>MIC.
- Cmax perfusion intermittente 5.5 X > C_{ss} perfusion continue
- C_{ss} en perfusion continue 5.8 X > C min en perfusion intermittente
- Supériorité pharmacodynamique de l'administration continue par rapport à l'intermittente lors du traitement de bactérie avec une MIC élevée.

IV : Continu versus intermittent

Continuous versus intermittent iv administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trias

Kasiakou SK, Sermaides GJ et al. Lancet Infect Dis 2005 Sep; 5(9): 581-9

- Méta-analyse incluant 9 études études contrôlées , randomisées avec beta-lactames , aminoglycosides et Vancomycine.
- Echec thérapeutique plus faible de manière non significative lors de l'administration iv continue comparée à l'administration intermittente.
- Différence significative dans sous-analyse lors de l'administration de la même dose journalière.
- Pas de différence pour la néphrotoxicité et la mortalité.
- Conclusion : L'administration en iv continue à dose journalière équivalente *may be* plus efficace que l'administration intermittente.

Activité concentration-dépendante

- Le but est d'atteindre la concentration maximale possible sur le site de l'infection.
- Rapport AUC/MIC et concentration pic/MIC qui important.
- Pour être efficace :
AUC/MIC 25-30
AUC/MIC 100-125 (immunosupp)
Conc pic / MIC 10-12
- Apparition de résistance :
Conc pic /MIC < 3:1

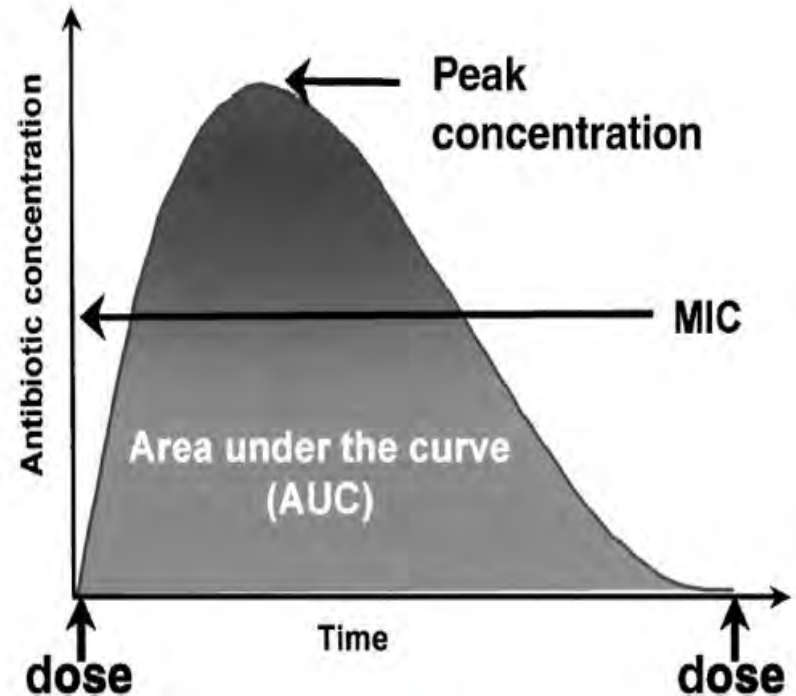


Figure 2 AUC/MIC and peak/MIC ratios—correlation of serum pharmacokinetics with MIC (susceptibility) of an organism. The MIC at which the magnitudes of these ratios that are required for clinical success are achieved becomes the pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoint.

What Have We Learned from Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Theories?

Jerome J. Schentag, Kristin K. Gilliland, and Joseph A. Paladino

State University of New York at Buffalo Clinical Pharmacokinetics Laboratory, Buffalo

2001:32 (Suppl 1) • Schentag et al.

Table 1. Calculated values for AUC above MIC and time above MIC for 3 antibiotics at a range of MICs.

| MIC, $\mu\text{g/mL}$ | Tobramycin | | Cefmenoxine | | Ciprofloxacin | |
|--------------------------|------------------|------------------------------|------------------|------------------------------|------------------|------------------------------|
| | AUC above MIC | $t > \text{MIC}$, h/24 h | AUC above MIC | $t > \text{MIC}$, h/24 h | AUC above MIC | $t > \text{MIC}$, h/24 h |
| 0.005 | 46.1 | 24 | 540.1 | 24 | 29.3 | 24 |
| 0.05 | 45 | 24 | 539 | 24 | 28.3 | 24 |
| 0.10 | 43.8 | 24 | 537.8 | 24 | 27.1 | 24 |
| 0.25 | 40.2 | 24 | 534 | 24 | 23.5 | 24 |
| 0.39 | 36.8 | 24 | 530.8 | 24 | 20.1 | 23.8 |
| 0.5 | 34.3 | 22.2 | 528.2 | 24 | 17.6 | 21 |
| 4 | 1.5 | 2.6 | 444.4 | 23.9 | 0 | 0 |
| 4.5 | 0.5 | 0.7 | 432.3 | 23.4 | 0 | 0 |

NOTE. AUC, area under the curve; t , time. Bold values indicate AUC above MIC at 24 h for each agent. Data from [8].

Les taux 34

Cres: concentration résiduelle; Cmax: concentration maximal ou taux pic; CMI: concentration minimale inhibitrice.

| Antibiotiques | Types | Modes d'administration | Intervalles thérapeutiques | Seuils |
|------------------|--------------------------|--|--|---|
| Aminosides | Concentration-dépendante | 1 injection IV/24h | Cmax: 8-10x la CMI | Cres < 1,5mg/l (gentamicine, tobramycine), |
| Glycopeptides | Temps-dépendante | Vancomycine: 2 injections IV/24h Téicoplanine: 1 injection/24h IV ou IM | Cres: 10-15mg/l Concentration à l'équilibre: 20-30mg/l | Inconnu |
| Fluoroquinolones | Concentration-dépendante | 1-2 injections IV/24h | Cmax: 12x la CMI | Inconnu |
| Bêtalactamines | Temps-dépendante | 2-3 injections IV/24h | Cres: 4-6x la CMI | Variable |
| Linézolide | Temps-dépendante | 2 injections IV/24h | Inconnu | Inconnu |

Les messages clés

1) Chez la personne âgée :

- Le volume de distribution des bétalactames , carbapénèmes, aminoglycosides (hydrosolubles) est diminué.
- Le volume distribution des médicaments macrolides, fluoroquinilones , tétracyclines (liposolubles) est augmenté.
- Altération de la fonction rénale en l'absence de pathologie.

2) Prévention du Clostridium :

- Indication de l'antibiothérapie .
- Indication d'un inhibiteur de la pompe à proton.
- Faible évidence des probiotiques
- Vaccins par toxines atténuées , souche CD non pathogène ????

Les messages clés

- 3) La mesure des taux plasmatiques
 - Mesure du taux résiduel pour
Bétalactamines , céphalosporines, carbapénèmes, glycopeptide
 - Mesure du taux pic pour
Aminoglycosides , Fluoroquinolone
 - La mesure des taux plasmatiques n'est pas réalisable pour tous les antibiotiques.
 - La mesure du taux plasmatique ne permet pas de prédire la concentration tissulaire car celle-ci dépend de l'organe cible.

Un grand merci pour votre attention !!!!