

**BASES MICROBIOLOGIQUES  
DU CHOIX ET DU SUIVI  
DE L'ANTIBIOTHERAPIE**

*Christine SEGONDS  
Praticien Hospitalier  
Laboratoire de Bactériologie-Hygiène  
Institut Fédératif de Biologie, Purpan*

# Critères de choix d'une antibiothérapie

- **Efficacité** : bactériologique et pharmacocinétique
- **Conséquences écologiques** sur l'évolution des flores bactériennes au niveau individuel et collectif
  - ✓ privilégier antibiotique à spectre étroit
  - ✓ prévenir l'émergence de mutants résistants
- **Toxicité**
  - ✓ Molécule
  - ✓ Terrain
- **Critères économiques**
  - ✓ Coût direct
  - ✓ Coût indirect
    - voie d'administration, examens complémentaires

# Arguments du choix d'une antibiothérapie efficace sur le plan bactériologique

- **Résultats de l'analyse bactériologique**

- ☛ Antibiothérapie adaptée à

- la nature du germe responsable de l'infection
    - sa sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme)

- **Connaissances épidémiologiques**

- ☛ antibiothérapie probabiliste selon le

- spectre des germes impliqués dans un type donné d'infection
    - leur sensibilité habituelle aux antibiotiques

- faisant l'objet de recommandations d'experts

# L'analyse bactériologique est-elle nécessaire?

	NON SI	OUI SI
Clinique	Diagnostic évident	Tableau non spécifique
Infection	Peu sévère Communautaire	Grave Communautaire ou nosocomiale
Spectre des germes impliqués	Étroit	Large
Sensibilité de ces germes aux ATB	Constante	Inconstante
Terrain particulier	Non	Oui : grossesse, immunodépression...
Antibiothérapie	Probabiliste Ciblée, spectre étroit	Probabiliste en cas d'urgence (ATB à spectre large ou association d'ATB), puis adaptée aux résultats bactériologiques

# **Pas d'analyse bactériologique Antibiothérapie probabiliste**

**Situations cliniques bien définies**

**Attitude thérapeutique conforme aux  
recommandations d'experts**

**Evaluation clinique de l'efficacité thérapeutique**

## **Exemples**

- angine aiguë (strepto A)**
- première cystite de la femme (*E. coli*)**

# ANGINE AIGUE (1)

- 50 à 90% des angines sont d'origine virale
- 25 à 40% des angines de l'enfant et 10 à 25% des angines de l'adulte sont d'origine streptococcique (Streptocoque groupe A : SGA)
- Risques de complication des angines à SGA: RAA
- pas de signe spécifique d'étiologie streptococcique
  - Soit confirmation microbiologique
  - Soit traitement antibiotique systématique : sur 9 millions de traitements antibiotiques, seuls 2 sont justifiés!! **Conséquences écologiques et économiques**

## ANGINE AIGUE (2)

- Généralisation d'un doctor-test : test de diagnostic rapide (TDR) de l'angine à SGA
  - Recommandations AFSSPS 27/01/03
- « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : angine »
- En cas d'angine érythémateuse ou érythémato-pultacée, pratiquer un TDR
  - Si TDR+, prescrire une  $\beta$ -lactamine en 1ère intention ou un macrolide en 2ème intention. Les traitements antibiotiques courts sont à privilégier.

# **ANTIBIOTHERAPIE DES INFECTIONS URINAIRES**

**Conférence de consensus du 16 Novembre 1990**

- **Chez la femme jeune, non ménopausée, en dehors de la grossesse**
- **Premier épisode d'IUB, sans fièvre ni douleurs lombaires**
- **Sans ATCD uro-néphrologique, ni immunodépression**
- **Examinée dans les 3 premiers jours des symptômes**

**ECBU inutile**

**Traitement en dose unique  
(fluoroquinolone ou cotrimoxazole)**

---

**EN CAS D' ECHEC CLINIQUE, RECHUTE PRECOCE  
ECBU indispensable**

## **Analyse bactériologique réalisée**

### **Antibiothérapie adaptée**

- La gravité de l'infection peut justifier une antibiothérapie probabiliste de première intention qui sera réévaluée dès les résultats de l'analyse bactériologique
- Le suivi comportera une évaluation clinique et éventuellement bactériologique de l'efficacité thérapeutique

# **Critères de choix d'une antibiothérapie probabiliste de première intention avant tout résultat bactériologique**

- **Type d'infection**
- **Caractère communautaire/nosocomial**
  - Si nosocomial
    - tenir compte de l'écologie locale
    - risque de BMR
- **Terrain**
  - Immunodépression
  - Matériel étranger
  - Maladie respiratoire chronique
  - Antécédents infectieux
- **Recommandations d'experts**

# **Antibiothérapie probabiliste de première intention d'une méningite primitive de l'adulte**

## **Etiologies principales**

*N. meningitidis* (NM), *S. pneumoniae* (SP)

*L. monocytogenes* (LM)

**TT probabiliste avant tout résultat bactériologique en l'absence de signes cliniques spécifiques (si gravité+++)**

C3G (NM, SP) + vancomycine (PSDP\*)+ amoxicilline(LM)

\* Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline

# Adaptation de l'antibiothérapie en fonction des résultats bactériologiques (J0)

- Cytologie :        PNN : *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*  
                          PNN + lympho : *L. monocytogenes*
- Gram :
  - cocci à Gram négatif : *N. meningitidis*
  - cocci à Gram positif : *S. pneumoniae*
  - bacilles à Gram positif : *L. monocytogenes*
  - absence de germes visibles
- Antigènes solubles :
  - *N. meningitidis*
  - *S. pneumoniae*

*Premiers résultats permettant éventuellement de limiter le nombre d'antibiotiques administrés : ex: si cocci Gram positif et/ou antigène soluble pneumocoque positif, amoxicilline inutile*

# **Adaptation de l'antibiothérapie en fonction des résultats bactériologiques (J1-2)**

- Nature du germe responsable
- Antibiogramme

Exemple :

- si pneumocoque, supprimer l'amoxicilline
- si pneumocoque de sensibilité normale aux bêta-lactamines, supprimer la vancomycine

# Interpréter les résultats de l'analyse bactériologique

- **La bactérie isolée est-elle responsable de l'infection?**
  - Pathogène obligatoire (*Legionella*)
  - Pathogène potentiel impliqué dans un type donné d'infection : *S. aureus* dans un abcès
  - Présent dans un site stérile (problème des contaminants au moment du prélèvement) : *S. epidermidis* dans une hémoculture
  - Dominant ou présent en quantité significative : *E coli* > 10<sup>5</sup> dans une urine; *H. influenzae* ≥10<sup>7</sup> dans une expectoration
- **Toutes les bactéries impliquées ont-elles été isolées?**
  - Attention aux bactéries fragiles ou difficilement cultivables (exemple anaérobies)
  - Infection décapitée par un traitement antibiotique

# Critères bactériologiques du choix thérapeutique

- la seule nature de la bactérie isolée
- l'antibiogramme
- la CMI
- l'épidémiologie

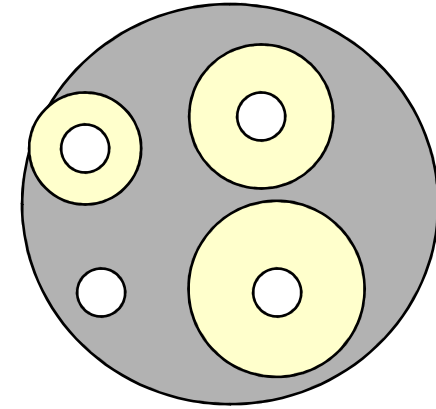
## **La seule nature de la bactérie isolée**

**Le recours à l'antibiogramme est inutile lorsque la sensibilité est constante aux traitements de référence et/ou en l'absence de corrélation *in vivo/in vitro***

- *Legionella* : macrolide ou fluoroquinolone**
- *Chlamydia trachomatis* : macrolide ou fluoroquinolone ou cycline**

**Dans ces deux cas, les bactéries sont intra-cellulaires et nécessitent l'utilisation de molécules pénétrant dans les cellules.**

# L'antibiogramme



- **Est indispensable lorsque la sensibilité aux antibiotiques est inconstante et s'il y a une bonne corrélation *in vivo/in vitro***
- **Test de prédiction de succès ou d'échec thérapeutique : classification des isolats dans les catégories cliniques S/I/R**
  - **S = forte probabilité de succès thérapeutique dans le cas d'un traitement systémique avec la posologie recommandée (RCP)**
  - **R = forte probabilité d'échec thérapeutique quel que soit le type de traitement**
  - **I = succès thérapeutique imprévisible**

# Limites de l'antibiogramme

- **Test *in vitro***
- **Limité à l'étude de l'activité bactériostatique**
- **Ne tient pas compte du site de l'infection (concentrations critiques définies en fonction des concentrations sériques obtenues avec des posologies usuelles)**
- **Normes variables selon les pays : harmonisation en cours**
- **Nécessite lecture interprétative**
- **Doit parfois être complété par une détection génotypique des résistances**

# 1a CMI

## **Définition**

La plus petite conc. (mg/l) d'ATB inhibant toute culture visible après 18h à 37°

**EFFET BACTERIOSTATIQUE**

# la CMI

## Objectifs

- Déterminer la sensibilité de la bactérie quand la méthode de l'antibiogramme est insuffisante (pneumocoque)
- Choisir la molécule dont l'index inhibiteur sera le meilleur  
Conc. de l'ATB in situ  
CMI  
Doit  $\geq 10$  dans le LCR pour une méningite bactérienne
- Adapter au mieux la posologie (+ dosage d'antibiotiques)

## L'épidémiologie

- Conduira à cibler des bactéries éventuellement non isolées lors de l'examen bactériologique, mais fréquemment impliquées dans un type donné d'infection, par exemple des anaérobies dans une pleurésie ou une infection abdominale

# Monothérapie ou association?

## Intérêt des associations

- Elargir le spectre : infections plurimicrobiennes  
péritonites (germes aéro- et anaérobies)
- Synergie : infections graves (endocardites)
  - Streptocoque ou Entérocoque (bêta-lactamine+aminoside)
  - S aureus : oxacilline (métiS) ou vancomycine (métiR) + gentamicine
- Diminuer l'émergence de mutants résistants

# Emergence de mutants résistants

- Au sein d'une population bactérienne, la proportion de mutants résistants varie selon l'espèce et l'antibiotique (taux de mutation  $10^{-5}$  à  $10^{-10}$ )
- Le nombre absolu de mutants est lié à la proportion de mutants et à la taille de l'inoculum
- La sélection se produit si la concentration de l'antibiotique au site de l'infection est:
  - $>$  CMI/population sensible
  - $<$  CMI/population résistante

# Facteurs de risque de sélection de mutants résistants

- Proportion de mutants élevée

- Certains antibiotiques :

Rifampicine, fluoroquinolones, acide fusidique, fosfomycine

Ne pas utiliser en monothérapie (sauf FQ et infections urinaires)

- Certaines bactéries

Bacilles à gram négatif producteurs de céphalosporinase chromosomique

*Enterobacter*, *Serratia*, *P. aeruginosa* Ne pas utiliser C3G en monothérapie

Bacille tuberculeux : association de 4 antituberculeux

- Taille de la population bactérienne :

- Intérêt de sa réduction (chirurgie, drainage)

- Mauvaise pénétration d'un des 2 ATB d'une association au site de l'infection

# 3 exemples d'antibiogrammes d'*Enterobacter cloacae*

Antibiotiques	Résultats	CMI (mg/l)	Résultats	CMI (mg/l)	Résultats	CMI (mg/l)
<b>PENICILLINES</b>						
Ampicilline	Résistant	>=32	Résistant	>=32	Résistant	>=32
Amoxi+Ac.clavulanique	Résistant	>=32	Résistant	>=32	Résistant	>=32
Ticarcilline	SENSIBLE	<=8	SENSIBLE	<=8	Résistant	>=128
Pipéra+Tazobactam	SENSIBLE	<=4	SENSIBLE	<=4	Résistant	>=128
<b>CEPHALOSPORINES</b>						
Céfalotine	Résistant	>=64	Résistant	>=64	Résistant	>=64
Céfoxitine	Résistant	>=64	Résistant	>=64	Résistant	>=64
Céfotaxime	SENSIBLE	<=1	SENSIBLE	<=1	Résistant	>=64
Ceftazidime	SENSIBLE	<=1	SENSIBLE	<=1	Résistant	>=64
<b>CARBAPENEMES</b>						
Imipénème	SENSIBLE	<=1	SENSIBLE	<=1	SENSIBLE	<=1
Ertapénème	SENSIBLE	<=0,5	SENSIBLE	<=0,5	Intermédiaire	4
<b>AMINOSIDES</b>						
Gentamicine	SENSIBLE	<=1	SENSIBLE	<=1	SENSIBLE	<=1
Nétilmicine	SENSIBLE	<=1	SENSIBLE	<=1	SENSIBLE	<=1
Tobramycine	SENSIBLE	<=1	SENSIBLE	<=1	SENSIBLE	<=1
Amikacine	SENSIBLE	<=2	SENSIBLE	<=2	SENSIBLE	<=2
<b>QUINOLONES</b>						
Acide Nalidixique	SENSIBLE	<=2	Résistant	>=32	Résistant	>=32
Norfloxacine	SENSIBLE	<=0,5	Résistant	2	Résistant	8
Of loxacine	SENSIBLE	<=0,25	Résistant	2	Résistant	>=8
Ciprofloxacine	SENSIBLE	<=0,25	SENSIBLE	1	Résistant	>=4

Phénotype « sauvage »  
céphalosporinase inductible

↗ CMI ciprofloxacine

céphalosporinase déréprimée

R ciprofloxacine

# Importance du mode d'administration

- Posologies suffisantes
- Rythme d'administration tenant compte des données pharmacodynamiques:
  - ATB temps ou concentration-dépendants
  - Demi-vie d'élimination

# **SUIVI DE L'ANTIBIOTHERAPIE**

- **Evaluation clinique**

- **Evaluation microbiologique**

**Réalisation d'un prélèvement de contrôle**

**en fonction de l'évaluation clinique,**

**ou de façon systématique (méningite après 36-48h de traitement)**

# CONCLUSION

- **L'examen bactériologique est un des éléments intervenant dans le choix de l'antibiothérapie, qui doit aussi tenir compte de critères cliniques (terrain), pharmacologiques, toxicologiques, écologiques, économiques;**
- **La prise en charge du patient infecté nécessite une collaboration étroite entre le clinicien (informations cliniques) et le microbiologiste (interprétation des résultats biologiques).**