

Antibiotiques, antibiothérapie, prélèvement d'organes

- Généralités sur l'antibiothérapie
- Antibiothérapie dans l'infection nosocomiale
- Infections et prélèvement d'organes
- Doit on administrer une antibiothérapie préventive pour diminuer l'incidence des pneumonies nosocomiales ?

Généralités sur l'antibiothérapie

Généralités (1)

- Au sens strict, les antibiotiques sont des agents antibactériens naturels d'origine biologique élaborés par des μorganismes : champignons et diverses bactéries.
- Cependant, certains sont produits par synthèse et beaucoup sont des dérivés semi synthétiques préparés par modification chimique de produits de base naturels.

Généralités (2)

- Les antibiotiques ne sont pas indistinctement actifs sur toutes les espèces bactériennes.
- Il est donc nécessaire de définir leur spectre d'activité, c'est-à-dire les bactéries sur lesquelles ils sont susceptibles d'être actifs.
 - Certains sont actifs sur la majorité des espèces pathogènes G+ et G- « large spectre »
 - D'autres ont une action plus limitée « spectre étroit »
 - Certains ont une action très limitée (antistaphylococciques, antituberculeux).

Généralités (3)

- Le spectre d'activité est une notion théorique qui dépend de la résistance naturelle des souches dites « sauvages ».
- Mais diverses modifications génétiques peuvent entraîner une résistance acquise.

Mode d'action (1)



Ils interfèrent avec le cycle replicatif des bactéries

La plupart sont donc actifs sur des bactéries en phase de multiplication

Les cibles varient selon les antibiotiques

INTERFERENCE AVEC LA BIOSYNTHESE DE LA PAROI Fixation sur des cibles

B-lactamines	→	PLP (protéines fixant la pénicilline)
Vancomycine	→	dipeptide terminal D-alanyl-D-alanine
Fosfomycine	→	phosphoénol pyruvate synthétase
Cyclosérine	→	D-alanine-D-alanine synthétase

BIOSYNTHESE DES ACIDES NUCLEIQUES Fixation sur des cibles

REPLICATION

Quinolones → ADN-gyrase ou topoisomérase II (sous-unité A)

TRANSCRIPTION

Rifamycines → ARN polymérase-ADN dépendante (sous-unité β)

FIXATION SUR MEMBRANES

Polypeptides cycliques → membranes externe/interne
→ phospholipides

TRADUCTION DES ACIDES NUCLEIQUES Fixation sur des cibles

SOUS-UNITE 30S

Aminoglycosides → protéines (lecture ARNm perturbée)

SOUS-UNITE 50S

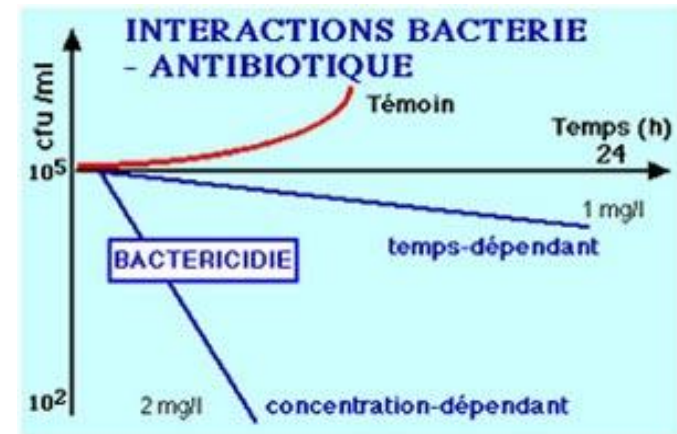
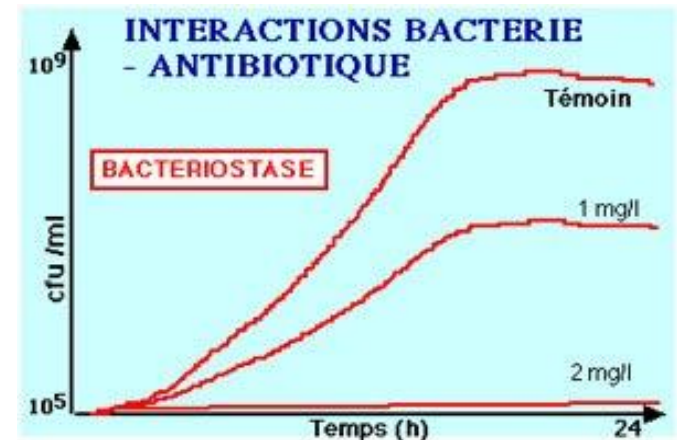
Macrolides	→	site A (aminoacyl) avec translocation perturbée
Tétracyclines	→	inhibition de la fixation de l'aminoacyl-tARN
Acide fusidique	→	inhibition du facteur d'élongation EF-G
Phénicolés	→	inhibition de la fixation de l'aminoacyl-tARN
	→	inhibition de la peptidyltransférase

AUTRES (étapes du métabolisme intermédiaire)

Sulfamides	→	dihydroptéroate synthétase (DHPS)
Triméthoprim	→	dihydroptéroate synthétase (DHFR)
Isoniazide	→	analogues structuraux du NAD

Mode d'action (2)

- Les interactions bactéries- antibiotiques peuvent se traduire soit par un ralentissement de la croissance bactérienne (bactériostase) soit par un effet létal de l'antibiotique (bactéricidie)
- La bactériostase** est quantifiée par la **CMI** : plus faible concentration d'antibiotique pour laquelle il n'y a pas de croissance de la souche étudiée à l'œil nu
- La bactéricidie** est quantifiée par la **CMB** : plus faible concentration d'antibiotique laissant après 18h d'incubation un pourcentage de survivant $\leq 0.01\%$ de l'inoculum de départ



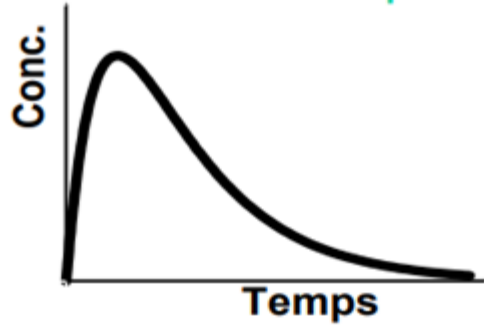
PK / PD

- Pharmacocinétique : étude qualitative et quantitative du devenir de l'antibiotique après administration
 - Résorption / Distribution / Métabolisation / Excrétion
 - Concentration sérique en fonction du temps
- Pharmacodynamie : Étude de l'effet de l'antibiotique sur la bactérie
 - Bactéricidie (tue les bactéries) / Bactériostase (arrêt de la croissance)
 - Efficacité temps ou concentration-dépendante
 - Effet post antibiotique (effet sur la croissance bactérienne après la suppression du contact)
 - Fenêtre de sélection de mutants résistants (intervalle de concentrations où l'antibiotique est à risque de sélectionner des mutants résistants)

PK / PD

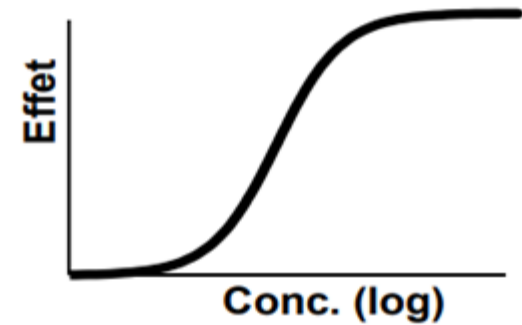
Pharmacocinétique

conc. vs temps



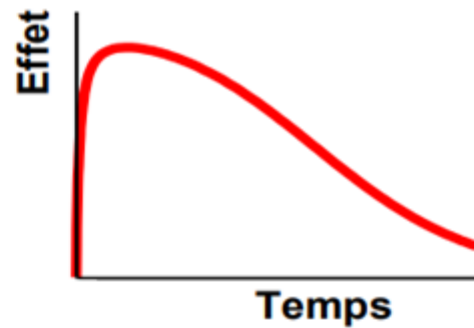
Pharmacodynamie

conc. vs effet



PK/PD

effet vs temps



Pharmacodynamie (1)

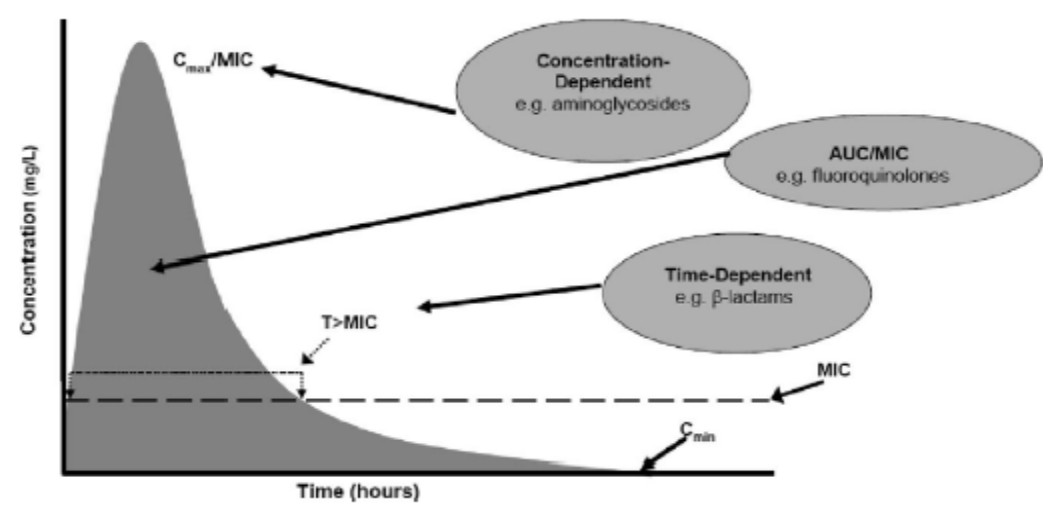


Figure 1. Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of antibiotics on a concentration vs. time curve. Key: $T > MIC$ —The time for which a drug's plasma concentration remains above the minimum inhibitory concentration (MIC) for a dosing period; C_{max}/MIC , the ratio of the maximum plasma antibiotic concentration (C_{max}) to MIC; AUC/MIC , the ratio of the area under the concentration time curve during a 24-hour time period (AUC_{0-24}) to MIC.

Table 1. Pharmacodynamic properties that correlate with efficacy of selected antibiotics

Antibiotics	β-lactams	Aminoglycosides	Fluoroquinolones
	Carbapenems	Metronidazole	Aminoglycosides
	Linezolid	Fluoroquinolones	Azithromycin
	Erythromycin	Telithromycin	Tetracyclines
	Clarithromycin	Daptomycin	Glycopeptides
	Lincosamides	Quinupristin/dalfopristin	Tigecycline
			Quinupristin/dalfopristin
			Linezolid
PD kill characteristics	Time-dependent	Concentration-dependent	Concentration-dependent with time-dependence
Optimal PD parameter	$T > MIC$	$C_{max}:MIC$	$AUC_{0-24}:MIC$

Pharmacodynamie (2) : Effet temps-dépendant

- L'activité de l'antibiotique est fonction de la durée d'exposition à l'antibiotique
- La durée pendant laquelle la concentration d'antibiotique doit excéder la CMI n'est pas (vraiment) connue, elle est probablement dépendante de l'antibiotique et du germe
 - Intérêt possible des perfusions prolongées ou continues
- Les principaux antibiotiques temps-dépendant sont :
 - Les pénicillines et céphalosporines
 - La vancomycine

Blactamines : $T > CMI$

- Les Bétalactamines sont des antibiotiques essentiellement temps-dépendant
- Le paramètre prédictif d'efficacité est

$$x\%T > nCMI$$

- x et n ne sont pas parfaitement déterminés, mais pour les malades les plus graves, il est recommandé actuellement 100% du temps au-dessus de 4 CMI...

Pharmacodynamie (3) : effet concentration dépendant

- Les paramètres corrélés à l'efficacité du traitement sont :
 - C max / CMI
 - AUC / CMI
- Antibiotiques concernés :
 - Aminosides
 - Fluoroquinolones

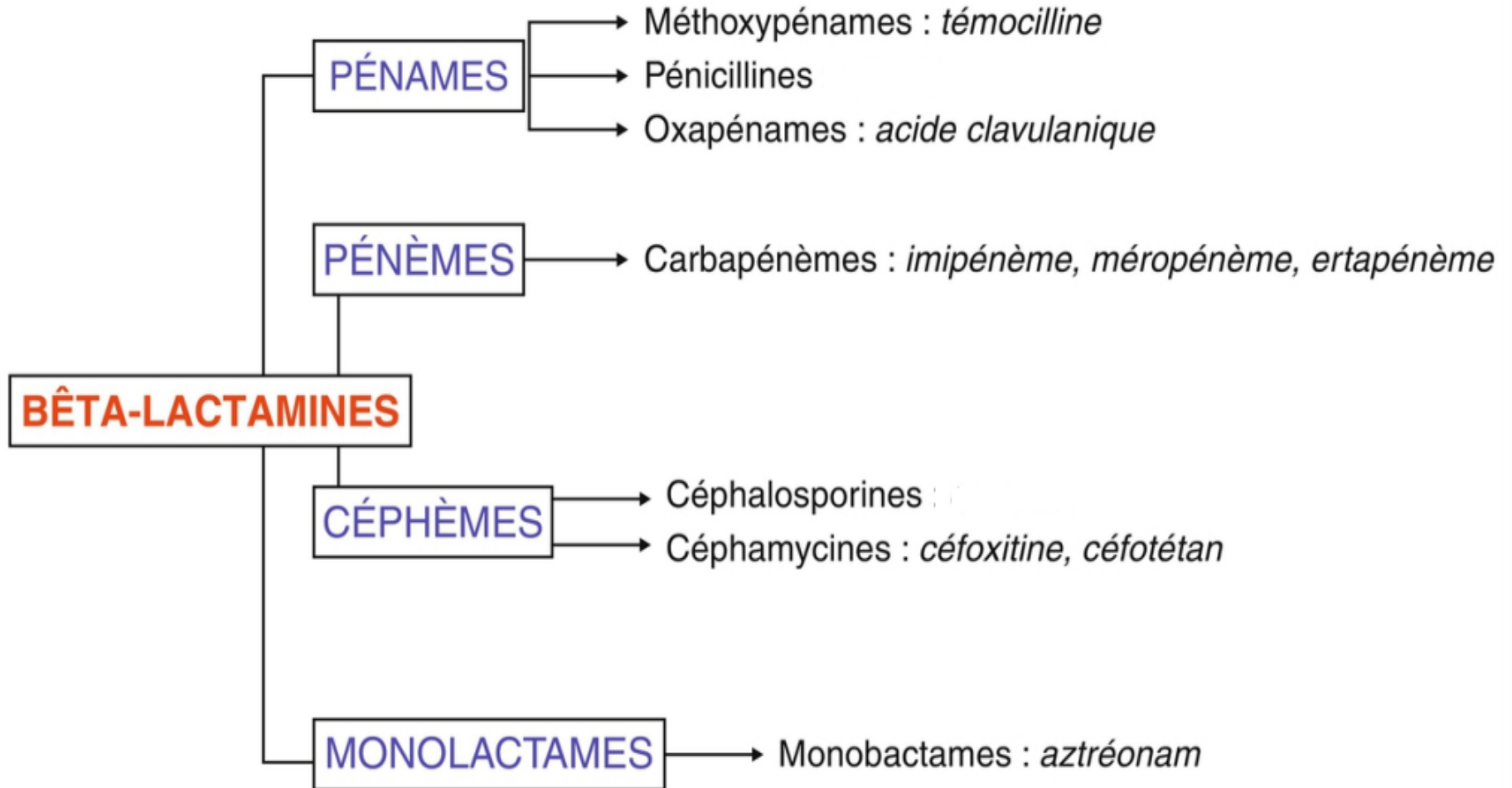
Antibiogramme

Ticarcilline	Résistant
Ticar. + ac. clavulanique	Sensible
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline + Tazobactam	Sensible
Cefsulodine	Résistant
Ceftazidime	Intermédiaire
Aztréonam	Résistant
Imipeneme	Résistant

Ticarcilline	Sensible à forte posologie
Ticarcilline + acide clavulanique	
Pipéracilline	Sensible à forte posologie
Pipéracilline + Tazobactam	Sensible à forte posologie
Céfotaxime	Résistant
Ceftazidime	Sensible à forte posologie
Céfépime	Sensible à forte posologie
Aztréonam	Sensible à forte posologie
Imipeneme	Résistant
Méropénème	Résistant
Ceftolozane/Tazobactam	Sensible
Ceftazidime / Avibactam	Sensible

- 3 catégories cliniques : deux catégories sensibles et une catégorie résistante
 - Sensible à dose standard (S) : la probabilité de succès thérapeutique est élevée, on doit s'attendre à un effet thérapeutique dans le cas d'un traitement à dose habituelle par voie générale
 - Sensible à forte dose (I) : la probabilité de succès est élevée si les doses sont augmentées
 - Résistante R : Les souches R sont celles pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique. On ne peut s'attendre à un effet thérapeutique quel que soit le traitement.

Bétalactamines



PÉNAMES

Pénicillines

Tazobactam
Sulbactam
sont des IBL

Méthoxypénames

Témocilline

Pénicillines G

Carboxypénicillines
ticarcilline

Uréïdopénicillines
pipéracilline

Aminopénicillines
ampicilline
amoxicilline

Pénicillines M
(oxazolylpénicillines)
oxacilline cloxacillineméticilline

Amidinopénicillines
mécillinam, pivmécillinam

CÉPHÈMES

Céphalosporines

Céphamycines Céfoxitine céfotétan

C 1 G

Céfaclor
Céfalotine
Céfadroxil
Céfatrizine

C 2 G

Céfuroxime
Céfamandole

C 3 G

Ceftriaxone
Céfotaxime
Ceftaroline (C5)

Céfixime
Cefpodoxime

C 4 G

*Céphalosporines
large spectre*
Céfépime, cefpirome
Ceftobiprole (C5)

C 5 G

*Céphalosporines
« anti-SARM »*
Ceftaroline, ceftobiprole

Associations avec inhibiteurs

Ceftazidime / avibactam
Ceftolozane / tazobactam

Quels antibiotiques dans l'infection nosocomiale ?

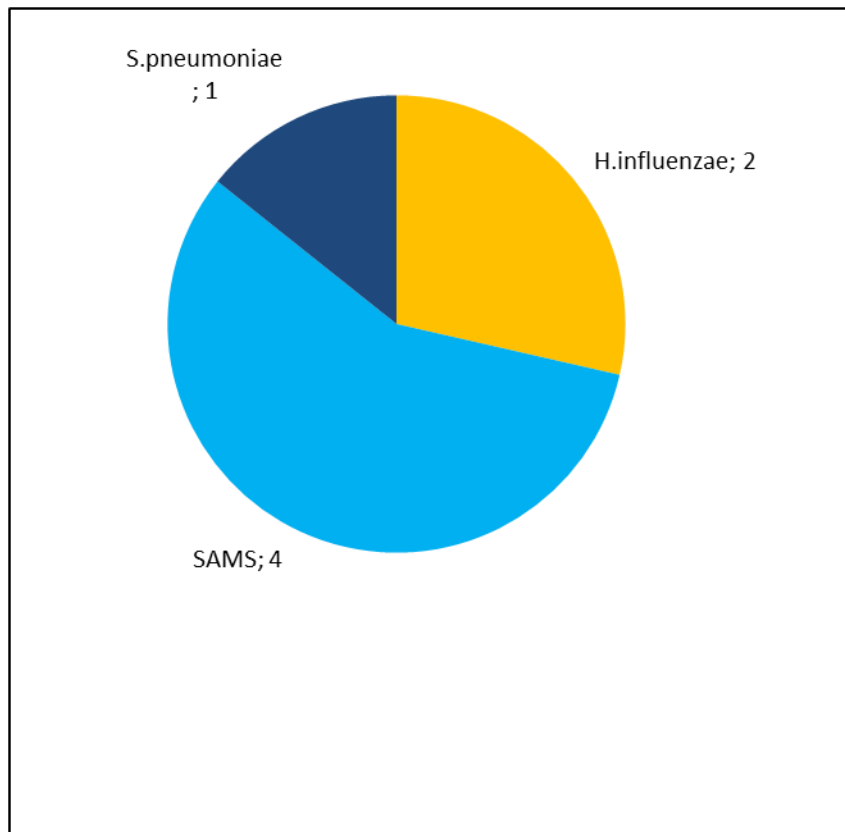
- Le choix de l'antibiothérapie probabiliste (avant documentation du germe) dans l'infection nosocomiale dépend :
 - Du site infecté
 - De la gravité
 - De l'écologie du service
 - D'éventuelles contre-indications
- Cette antibiothérapie sera adaptée secondairement selon l'antibiogramme du germe isolé
- Plus rarement un traitement antifongique sera associé

Epidémiologie du service MIR Tours

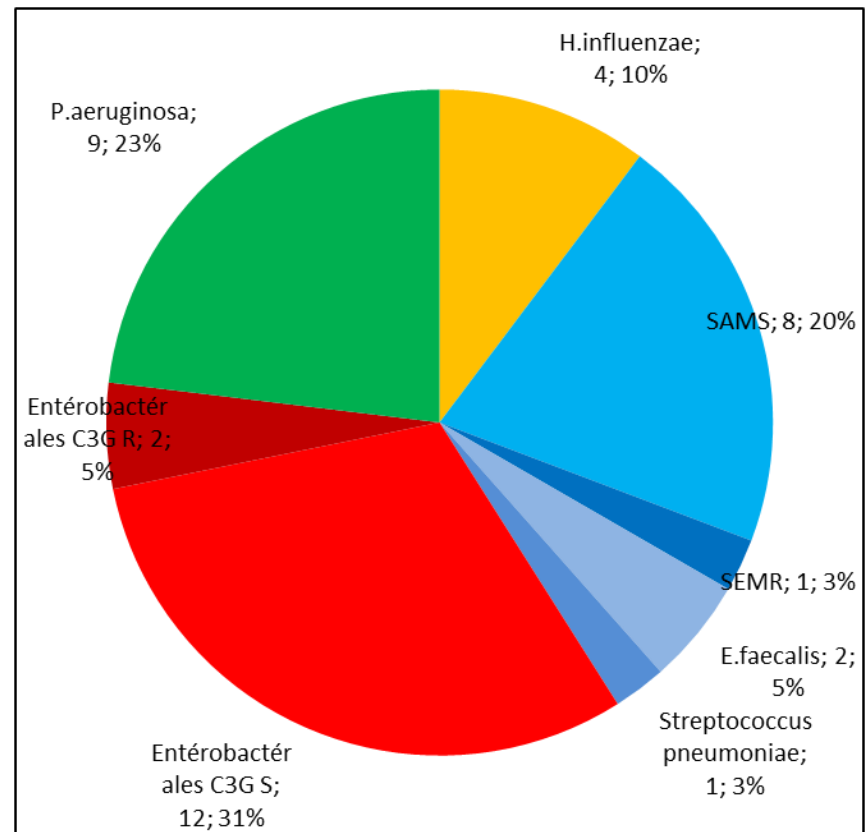
- En 2024, 50 infections nosocomiales
 - Respiratoires : 37.
 - Le diagnostic est en général fait sur une aspiration trachéale (peu de LBA); Hc rarement positives
 - Urinaire : 1
 - ECBU et hémocultures
 - Bactériémie : 8 (dont 2 d'origine respiratoire)
 - Hémocultures, prélèvement de la porte d'entrée
 - Méningite sur DVE : 5
 - Prélèvement de LCR
 - Infection de site opératoire autre ; 1

Epidémiologie du service MIR Tours

Infections resp précoces



Infections resp tardives



- Infections respiratoires précoces (< J5) : 7
 - Monomicrobiennes :
 - S. pneumoniae, H. influenzae, SAMS
 - Germes sensibles à l'amoxicilline clavulanique (et aux C3G)
- Infections respiratoires tardives : 30
 - Monomicrobiennes 21 / 2 germes 9 soit 39 germes)
 - Enterobacterales : 14 (C3G R 2)
 - P. aeruginosa : 9
 - Staphylococcus : 8 (meti R : 0)
 - H. influenzae, S. pneumoniae,....

– Dans l'infection respiratoire précoce :

- les germes retrouvés sont en général sensibles à l'amoxicilline acide clavulanique ou à la ceftriaxone
- Il peut rarement y avoir un germe résistant (par ex *P. aeruginosa*), raison pour laquelle en cas de gravité on utilise un antibiotique à plus large spectre

– Dans l'infection respiratoire tardive :

- On ne retrouve pas de SARM
- Il n'y a pas actuellement de germe producteur de carbapénémases. La résistance aux C3G est entre 10 et 20%
- L'antibiogramme des *P. aeruginosa* est très variable
- On utilise des Bétalactamines à plus large spectre :
 - Pipér tazobactam, Ceftazidime, Céfépime, carbapénèmes

Infections et prélèvement d'organes

Généralités

- Une infection aiguë ou latente peut être transmise au greffon
- L'agent pathogène peut être présent chez le donneur, mais la contamination peut survenir lors du prélèvement (le plus souvent en cas de brèche digestive), du conditionnement, du transport ou de la transplantation
- Il peut s'agir d'une infection ancienne (hépatite, syphilis, tuberculose..) ou récente, éventuellement en période d'incubation (hépatite, VIH,...)

Généralités

- Une infection peut être à l'origine de la mort encéphalite (méningite)
- L'infection bactérienne (plus rarement fongique) peut être acquise lors du séjour en réanimation
- **Lorsque l'infection est connue, selon l'agent pathogène responsable et l'expression clinique, un PMO peut être envisagé lorsque le risque de mortalité et morbidité est jugé comme acceptable**

Examens bactériologiques et fungiques

- Examens systématiques avant PMO
 - Hémocultures aéro et anaérobies
 - Prélèvement bronchique
 - ECBU
- Au bloc opératoire
 - Prélèvement de liquide péritonéal

Infections bactériennes

- Les états septiques non contrôlés (antibiothérapie non adaptée, durée de traitement insuffisante), l'absence d'identification du germe constituent des contre-indications à tout prélèvement
- La présence d'un germe dans les sécrétions bronchiques peut traduire une colonisation, la probabilité pour un greffé pulmonaire de développer une pneumonie est faible
- La présence d'images alvéolaires bilatérales non réversibles après optimisation contre-indique probablement la transplantation (?)

Bacterial Pneumonia in Brain-Dead Patients: Clinical Features and Impact on Lung Suitability for Donation*

Simon Poignant, MD¹; Maxime Boutrot, MD²; Stephan Ehrmann, MD, PhD³⁻⁵;
Francis Remerand, MD, PhD¹; Jean-Christophe Venhard, MD⁶; Manuel Wolf, MD^{2,7};
Thierry Boulain, MD⁸; François Barbier, MD, PhD⁸

Crit care Med 2020 48 1760-70

- 231 malades en mort encéphalique
- 69 pneumonie d'inhalation ou pneumonie acquise sous ventilation précoce
- Pneumonie associé à une diminution du rapport P/F
- Facteurs de risque de pneumonie :
 - Âge, anoxie cérébrale, absence d'antibiothérapie à J1
- Pneumonie : principal facteur de non prélèvement des poumons

**Doit on administrer une
antibiothérapie pour prévenir
l'infection respiratoire
nosocomiale?**

ORIGINAL ARTICLE

Prevention of Early Ventilator-Associated Pneumonia after Cardiac Arrest

B. François, A. Cariou, R. Clere-Jehl, P.-F. Dequin, F. Renon-Carron, T. Daix, C. Guitton, N. Deye, S. Legriel, G. Plantefève, J.-P. Quenot, A. Desachy, T. Kamel, S. Bedon-Cardé, J.-L. Diehl, N. Chudeau, E. Karam, I. Durand-Zaleski, B. Giraudeau, P. Vignon, and A. Le Gouge, for the CRICS-TRIGGERSEP Network and the ANTHARTIC Study Group*

Etude Anthartic

- Hypothèse : Après arrêt cardiaque de rythme chocable récupéré, l'administration d'amoxicilline acide clavulanique pendant 48h diminue le taux de PAVM
- Etude randomisée vs placebo
- 194 malades étudiés (Amox Acide Clav 99 / Placebo 95)
- **PAVM précoce (<7j) : 19 % (AAC) vs 34 % (P) (p=0,03)**



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Inhaled Amikacin to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia

S. Ehrmann, F. Barbier, J. Demiselle, J.-P. Quenot, J.-E. Herbrecht, D. Roux,
J.-C. Lacherade, M. Landais, P. Seguin, D. Schnell, A. Veinstein, P. Guin,
S. Lasocki, Q. Lu, G. Beduneau, M. Ferrandiere, G. Plantefève, C. Dahyot-Fizelier,
N. Chebib, E. Mercier, N. Heuzé-Vourc'h, R. Respaud, N. Gregoire, D. Garot,
M.-A. Nay, F. Meziani, P. Andreu, R. Clere-Jehl, N. Zucman, M.-A. Azaïs,
M. Saint-Martin, C.S. Gandonnière, D. Benzekri, H. Merdji, and E. Tavernier,
for the Reva and CRICS-TRIGGERSEP F-CRIN Research Networks.*

Etude amikinalhal

- Hypothèse : Après 3j de ventilation mécanique, 1 nébulisation d'amikacine 20 mg/kg/j pendant 3 j diminue le taux de PAVM
- Etude randomisée vs placebo
- 850 patients randomisés (A 420, P 430)
- Résultats
 - Incidence du 1^{er} épisode de PAVM : A 15%, P 22% ($P = 0,004$)
 - Pas de différence dans les « SAE »
 - Durée de séjour en réanimation : A 12, P 13
 - Pas de différence dans :
 - Le nombre de jours d'administration d'antibiotiques
 - Le nombre de jours de ventilation mécanique à partir de la randomisation (9j)
 - La mortalité (24% vs 26%)

Ceftriaxone to prevent early ventilator-associated pneumonia in patients with acute brain injury: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, assessor-masked superiority trial

*Claire Dahyot-Fizelier, Sigismond Lasocki, Thomas Kerforné, Pierre-François Perrigault, Thomas Geeraerts, Karim Asehnoune, Raphaël Cinotti, Yoann Launey, Vincent Cottenceau, Marc Laffon, Thomas Gaillard, Matthieu Boisson, Camille Aleyrat, Denis Frasca, Olivier Mimoz, on behalf of the PROPHY-VAP Study Group and the ATLANREA Study Group**

- Etude randomisée double aveugle de supériorité
- 345 malades avec agression cérébrale aiguë (AVC, trauma, HSA), nécessitant une ventilation mécanique
- Administration de 2g de ceftriaxone dans les 12h de la VM
- VAP 23 (14%) dans le groupe ceftriaxone vs 51 (32%) dans le groupe placebo

Conclusion

- La prescription d'une antibiothérapie est très fréquente chez les malades en mort encéphalique (entre 75 et 90 % selon les études).
- L'infection nosocomiale respiratoire est très fréquente et aboutit parfois à l'impossibilité du don.
- L'existence d'une infection n'est pas une contre indication absolue au prélèvement.
- Des études récentes ont montré qu'une antibiothérapie prophylactique permettait de diminuer l'incidence des infections respiratoires nosocomiales.



Merci pour votre attention,