

Les antibiotiques

Sans y perdre son latin !

Jean-Philippe Côté, pharmacien

B Pharm, M Sc

Conférence REINQ 6 octobre 2016

Conflit d'intérêt

- Aucun conflit d'intérêt concernant cette présentation

Abbréviations

- PNC = pénicilline
- Sasm = staphylocoque aureus sensible à la méticilline
 - Méticilline non disponible au Canada, équivalent = cloxacilline
 - Donc sasm = saso
- Sarm = staphylocoque aureus résistant à la méticilline
 - Sarm = saro

Abbreviations

- Strep : Streptocoque pneumoniae
- H Flu : Haemophilus influenzae
- E Coli : Escherichia coli
- M Catarr... : Moraxella Catarrhalis
- N Meningitidis : Neisseria Meningitidis

MISE en garde !

- La couverture et l'utilisation des antibiotiques dans cette présentation n'est pas exhaustive...
- La présentation vise à réviser les particularités générales de différentes classes d'antibiotiques

Mise en situation

Patient recevant actuellement cefazoline IV (en prophylaxie chirurgicale).

Vous recevez un appel du laboratoire:

- Présence de COCCi gram + sur une hémoculture

Identification du pathogène

- Coloration de gram
 - Test de coloration permettant de différencier le pathogène selon sa membrane
 - Gram+ = membrane cellulaire épaisse de peptidoglycan
 - Gram - = membrane cellulaire mince de peptidoglycan
- Ensuite :
 - Possibilité d'identification précise du pathogène
 - Possibilité d'avoir antibiogramme pour préciser les sensibilités/résistances aux médicaments

Gram (liste non exhaustive)

Gram +

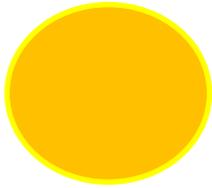
- Staphylocoque
- Streptocoque
- Enterocoque (faecalis et faecium)
- Lysteria Monocytogenes

Gram -

- Escherichia Coli
- H Influenzae
- Moraxella Catarrhalis
- Klebsiella
- Acinetobacter
- Pseudomonas
- Enterobacters sp
- Legionelle

Coccis vs bacilles

- Déterminé selon présentation visuelle



Cocci



Bacilles (ou bâtonnet)

Cocci vs bacille	Gram		Pathogène possible
Cocci	Gram +	en amas	Staphylocoque
		en paire ou en chaîne courte	Streptocoque pneumoniae, enterocoque
	Gram -		N meningitidis M Catarrhalis
Bacilles	Gram +		Listeria monocytogenes Bacillus, actinomyces, clostridium
	Gram -		Enterobactéries (E Coli, Salmonelle, etc) Pseudomonas aeruginosa Acinetobacter Stenotrophomonas

Discordance gram vs culture

- Résultat d'une analyse d'Étude rétrospective (CCCTG 2006)
 - Contexte de pneumonie
 - Exclusion: immunosupprimés et colonisés SARM/pseudomonas
- Comparaison du résultat de gram vs résultat de culture
 - Effectué sur aspiration endotrachéale ou lavage broncho-alvéolaire
- Concordance générale \approx 55% (!!)
 - Et Croissance chez 30% des cultures où il n'y avait pas de pathogène identifié au gram

Discordance gram vs culture

- Être conscient que tests imparfaits
 - Test préliminaire...
- Test de coloration de gram peut indiquer une piste
 - S'assurer que pathogène suspecté avec coloration de gram soit *théoriquement* couvert par ATB
- La culture permet de confirmer le pathogène et de réajuster (parfois diminuer spectre de) atb
 - Considérer sensibilité/résistance du pathogène

LES ANTIBIOTIQUES

Antibiotiques abordés

Regroupement selon	Classe
Dérivés PNC	PNC Céphalo Carbapénem
Alternatives (usuelles) pour SARM	Vancomycine Linézolide
Couverture anaérobies	Clindamycine Metronidazole
Couverture gram -	Aminoside Quinolone
Couverture atypiques	Macrolides Tétracyclines
Couverture ciblée pneumocystis / stenotrophomonas	Bactrim (TMP-SMX)

Les pénicillines

- Pénicilline G (sodique ou potassique) injectable
- Pénicilline V per os
- Cloxacilline
- Amoxicilline / Amoxyl^{MD}
- Amoxicilline-clavulanate / Clavulin^{MD}
- Ampicilline
- Pipéracilline / Pipracil^{MD}
- Pipéracilline-tazobactam / Tazocin^{MD}
- Ticarcilline-clavulanate / Timentin^{MD}

Les pénicillines

Pipéracilline, pip-tazobactam,
ticarcilline-clavulanate

- G+ Strep, SASM, enterocoque
- G-: E Coli, M Catarr, H flu, Kleb, **pseudomonas, acinetobacter** (*tazo/clav)
- Anaérobies: bacteroides (*tazo/clav)

Amoxicilline, Ampicilline,
amoxicilline/clavulanate

- Amox/ampi : G+: Strep, **enterocoque**; G-: E Coli, H Flu selon sensibilité
- Amox/Clav ajoute: G+: **SASM**, G-: M Catarr, H flu, Kleb, **Anaérobies**: bactéroïdes

Cloxacilline
(eq: méthicillin)

- G+ seulement : Strep et **SASM**

Pénicilline

- G+: strep
- G-: N meningitis seulement

Toutes les pénicillines couvrent : Strep A,B,C,G et pneumoniae

Céphalosporines

	IV	PO
1 ^{ère} génération	Céfazoline / Ancef ^{MD} ou Kefzol ^{MD}	Cefadroxil / Duricef ^{MD} Cephalexine / Keflex ^{MD}
2 ^{ème} génération	Cefuroxime / Zinacef ^{MD} Cefoxitin / Mefoxin ^{MD}	Cefuroxime / Ceftin ^{MD} Cefaclor / Ceclor ^{MD} Cefprozil / Cefzil ^{MD}
3 ^{ème} – 4 ^{ème} génération	Cefotaxime / Claforan ^{MD} Ceftriaxone / Rocephin ^{MD} Ceftazidime / Fortaz ^{MD} Cefepime /Maxipime ^{MD}	Cefixime / Suprax ^{MD}

Céphalosporines

1^{ère} génération

- G+: strep, SASM
- G-: E Coli, H Flu, Kleb

2^{ème} génération

- G+: idem
- G-: idem + M catarr, citrobacter...
- NB: ceftaxime = meilleure couverture anaérobe (bactéroïdes)

3-4^{ème} génération

- G+: idem
- G-: idem + enterobacter, serratia, salmonella, citrobacter
- NB: ceftazidime et cefepime: pseudomonas

Résistance bactérienne moindre avec 2^{ème}/3^{ème}/4^{ème} génération vs 1^{ère} génération:
1^{ère} génération adéquate pour antibioprophylaxie ou lorsque sensibilité connue...

Céphalosporine

1^{ère} génération

2^{ème} génération

3^{ème} génération

Gram +

Taux de résistance moindre avec nouvelle génération

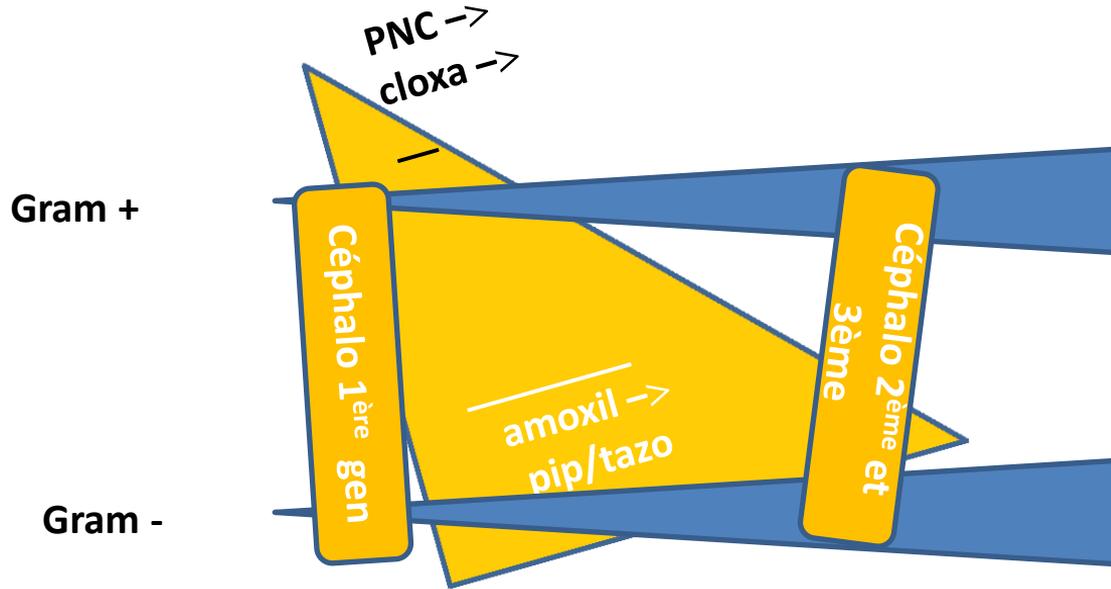
Gram -

Meilleure couverture gram - et moins de résistance avec générations

PNC et céphalosporine

Médicament	Utilisation générale
Pénicilline	tx ciblé pour streptocoque (sensible)
Cloxacilline	tx ciblé pour SASM
Pnc avec inhibiteur b-lactamase (pip/tazo)	Tx empirique large spectre g+ et g-
Céphalosporine 1 ^{ère} génération (cefazoline)	surtout pour antibioprophylaxie Ou tx ciblé lorsque antibiogramme disponible
Céphalosporine 3 ^{ème} et 4 ^{ème} génération (ceftriaxone)	Tx empirique strep et quelques g- (ex: pneumonie)

Couverture (imagé...) PNC - Céphalo



Carbapenemes

- Ertapenem / Invanz^{MD}
- Imipenem-cilastatin / Primaxin^{MD}
- Meropenem / Merrem^{MD}

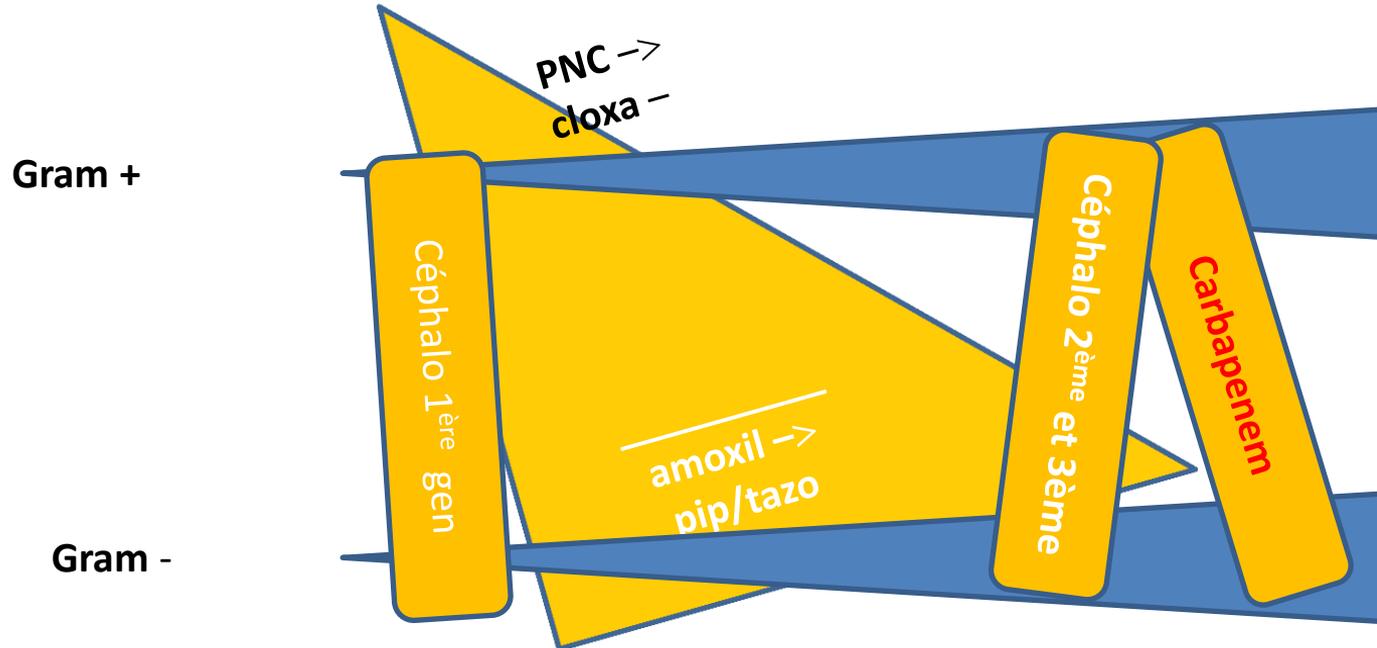
Carbapenemes

- G+ : strep, SASM, enterocoque faecalis (certains faecium)
- G-: presque tous
 - NB: ertapenem ne couvre pas le pseudomonas

Carbapenemes

- Large couverture gram + et gram – (incluant généralement pseudomonas sauf pour ertapenem)
- Utilisation: couverture empirique (surtout pour gram -)

Couverture (imagé...) - Carbapenem



LES ALLERGIES...

Allergies aux pénicillines

- Allergie la plus fréquente
 - *Déclaration* d'allergie variant ad 5-10% population
 - Anaphylaxie 0,01 à 0,04% des patients
- Réaction médié par IgE, apparition de réaction généralement en 30 à 60 minutes
 - (Rash pouvant survenir plus tardivement)
- Risque de réaction croisée avec céphalosporines et carbapenems
 - Retrait de ces choix de traitements = restriction importante de choix de traitements...
 - Efficacité parfois moindre des autres options de traitement ...

Allergies aux pénicillines

- Risque de réaction croisée pourrait être assez faible
 - Moins de 5% entre pénicilline et céphalosporine
 - Moins de 1% entre pénicilline et carbapenem

Allergie aux pénicillines

- Importance de questionner le patient
 - Allergie ?
 - Type de réaction? (réaction cutanée vs angio-œdème...)
- Afin d'évaluer la situation et choisir l'antibiothérapie appropriée avec toutes les informations
- Surveillance lors/post administration

Vancomycine

- G+ : strep, SASM, SARM, enterocoque
- G-: **AUCUN**
- Anaérobies: couverture **clostridium difficile** (lorsque administré per os)

Peut être utilisée :

- En remplacement de pénicilline (allergie) pour couverture gram +
- En remplacement/ajout à pénicilline pour couverture gram + résistant

Vancomycine

- Antibiotique Temps > CMI dépendant
 - Efficacité reliée au creux
 - Pic non nécessaire (mais peut être utile pour calculer cinétique)
- médicament hydrosoluble
 - impact œdème
- Dose initiale de 20-25mg/kg iv de poids réel (ad 30mg/kg)
 - Atteindre [] thérapeutique rapidement
- Puis dose selon fonction rénale (q8-12h fct rénale N ou ad q5-7 jours en DP)
 - Environ 1g pour patient poids standard (15-20mg/kg)

Vancomycine

- Vitesse de perfusion à respecter: pour éviter réaction «redman syndrome»
 - Vitesse maximale de 10mg/min
 - 1000mg \approx 1h30 min
- Ajustement de dose en fonction de creux sérique
 - Cible de creux visé variant selon le pathogène et l'indication de traitement
 - Cible usuelle en pneumonie: 15-20 mg/L

Linézolide / Zyvoxam^{MD}

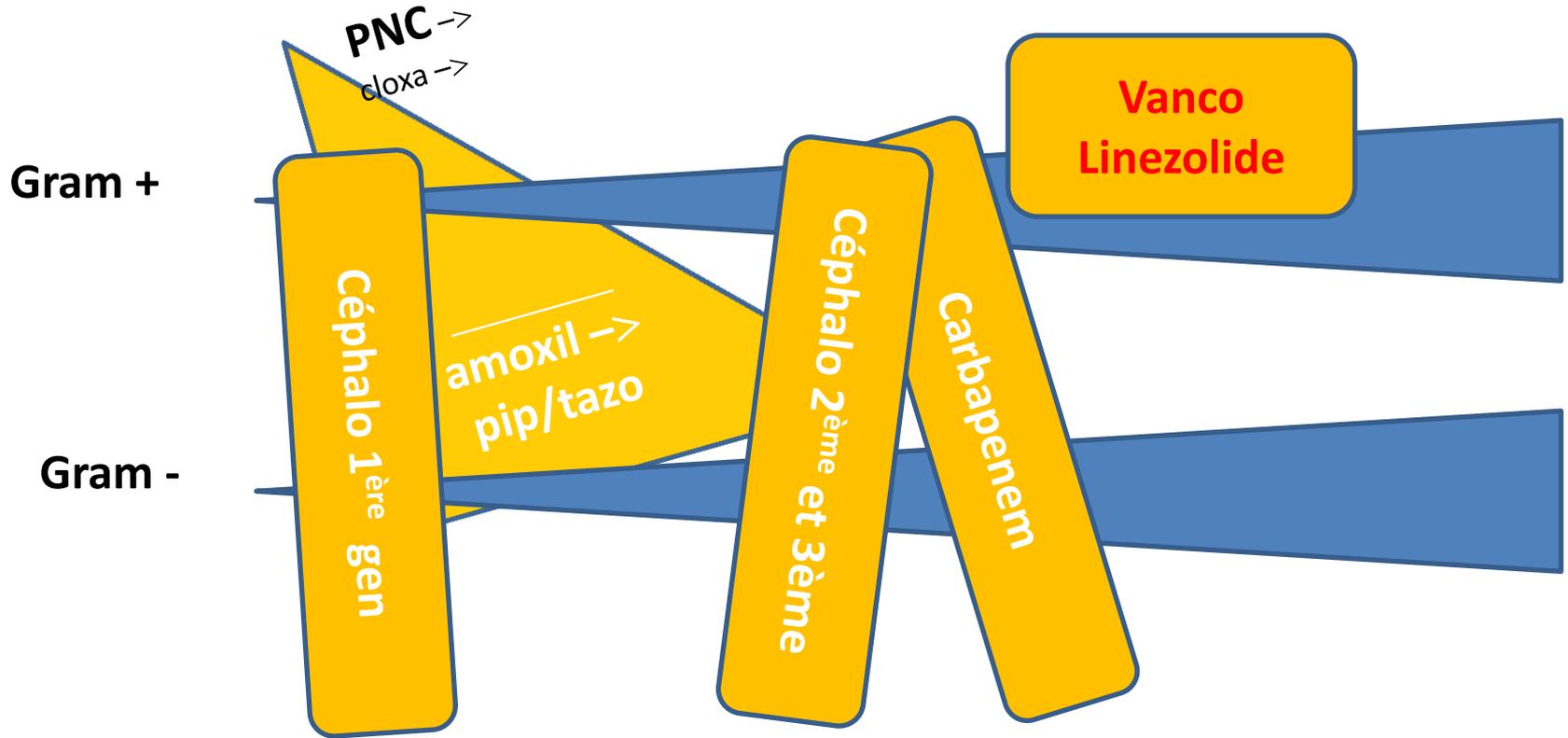
- G+: strep, SASM, SARM, enterocoque
- G-: NON (+/- M catarr, H flu)
- Anaérobe: NON (+/- bacteroides, clostridium difficile)

Attention: interaction avec les antidépresseurs (**interaction type IMAO**) =
importance de valider avec ph avant administration !

Vanco et linézolide

- En ajout à la thérapie pour couvrir SARM
 - Couverture gram – pratiquement nulle
- Alternative pour couvrir staph/strep si patient allergique à pnc/céphalo...
 - Alternative car efficacité moindre que pnc/céphalo

Couverture (imagé...) – vanco / linézolide



Clindamycine / Dalacin^{MD}

- Gram +: Strep et SASM (parfois SARM)
- Gram -: NON
- Anaérobies: fusobacterium, peptostreptococcus, actinomyces, ± bacteroides fragilis (pas Clostridium difficile)

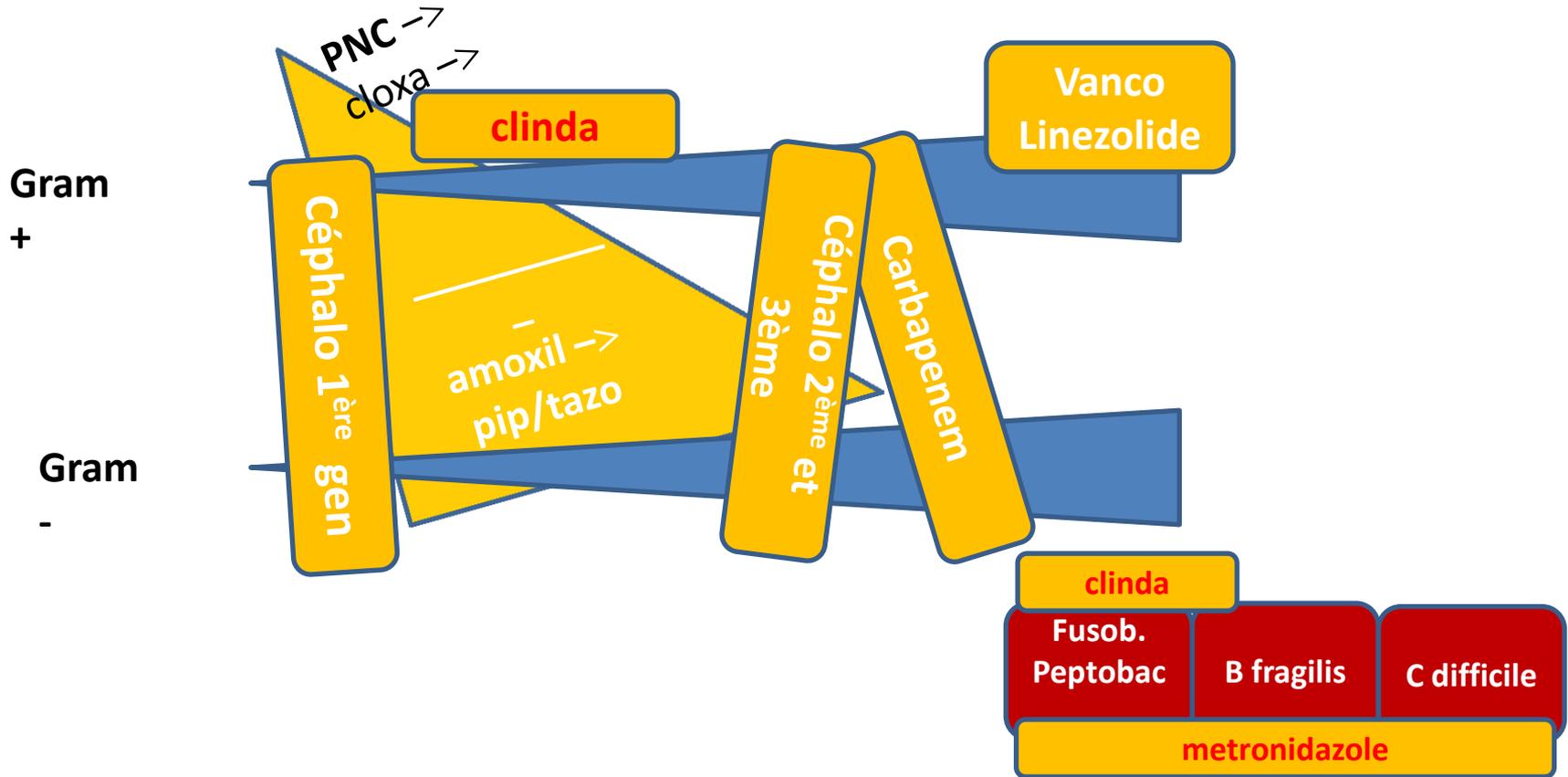
clindamycine

- Utilisation :
 - Couverture ciblée strep/staph lorsque sensibilité (en remplacement pnc/céphalo)
 - Couverture des anaérobies
- Utilisation dans le «toxic shock syndrome» associé au staphylocoque ou streptocoque
 - Clindamycine entraîne une diminution de la production de toxine bactérienne
 - Donc effet antibactérien sur strep et staph + ↓ de la production de toxine bactérienne
 - Clindamycine utilisée en concomitance avec cloxa/PNC pour staph/strep

Metronidazole / Flagyl^{MD}

- G+: aucun
- G-: aucun
- **Anaérobies**: couverture de plusieurs anaérobies (Clostridium, bacteroides, peptostreptococcus,...)
- Utilisation: couverture d'infection avec anaérobies (abdominales) et C. difficile

Couverture (imagé...)



Aminosides

- Gentamicine
- Tobramicine
- amikacine

Aminosides

- Antibiotique PIC dépendant
 - Efficacité reliée au C_{\max}
 - Creux : prédit la toxicité
- Antibiotique hydrosoluble
 - Attention patient œdème +++
 - [] varieront avec changements volémiques
 - Pénétration +/- de certains sites anatomiques
- Néphrotoxicité et Ototoxicité

aminoside

- G+ : (en synergie avec b-lactam)
- G-: presque tous, incluant pseudomonas

aminosides

Dose pluriquotidienne

- 1.5 à 2.0 mg/kg
- q8-48h
 - *selon fct rénale*
- Dosage: Pic et creux

Dose uniquotidienne

- 5 à 7 mg/kg
- Q24h
 - *selon fct rénale*
- Dosage 8 hres post-dose

- *NB: dose de 1,5mg/kg q24h peut être une dose pluriquotidienne ajustée selon fct rénale (donc suivi avec pic et creux)*

Utiliser un poids de dosage plutôt que poids total
Poids maigre + (0,4 (poids réel – poids maigre))

Aminoside

	<ul style="list-style-type: none">•Inf. sévère à Gram –•Pneumonie•Ostéite•Bactérie résistante	<ul style="list-style-type: none">•Bactériémie•Péritonite	<ul style="list-style-type: none">•Infection urinaire	<ul style="list-style-type: none">•Synergie Gram +
Pic	8µg/ml	7-8µg/ml	6-7µg/ml	4-5µg/ml
Creux	< 1.0 – 1.5µg/ml			
Dosage 8 heures post-dose: 4-7µg/ml				

Aminoside

- Utilisation:
 - Couverture gram –
 - Synergie avec pénicilline (ex: endocardite à streptocoque)
- Dosage (pic/creux si pluriquotidien et 8h post dose si uniquotidien)
 - Attention pour uniquotidien il faut regarder la dose (pour différencier de dose q24h ajustée pour IR)
- Néphrotoxicité
- Interaction avec pénicilline (éviter administration même voie iv/même temps, voie d'accès différente / rincer)

Quinolones

- Ciprofloxacin / cipro^{MD}
- Levofloxacin / levaquin^{MD}
- Moxifloxacin / avelox^{MD}

Quinolones - couverture

- G+ : strep et sasm (sauf cipro ± efficace)
- G-: presque tous, incluant Legionelle

Quinolones

moxifloxacin

- G+: Strep et SASM
- G-: presque tous, incluant pseudomonas, stenotrophomonas
- Anaérobies

levofloxacin

- G+: Strep et SASM
- G-: presque tous, incluant pseudomonas, stenotrophomonas

ciprofloxacin

- G+: peu (strep et SASM)
- G-: presque tous, incluant pseudomonas

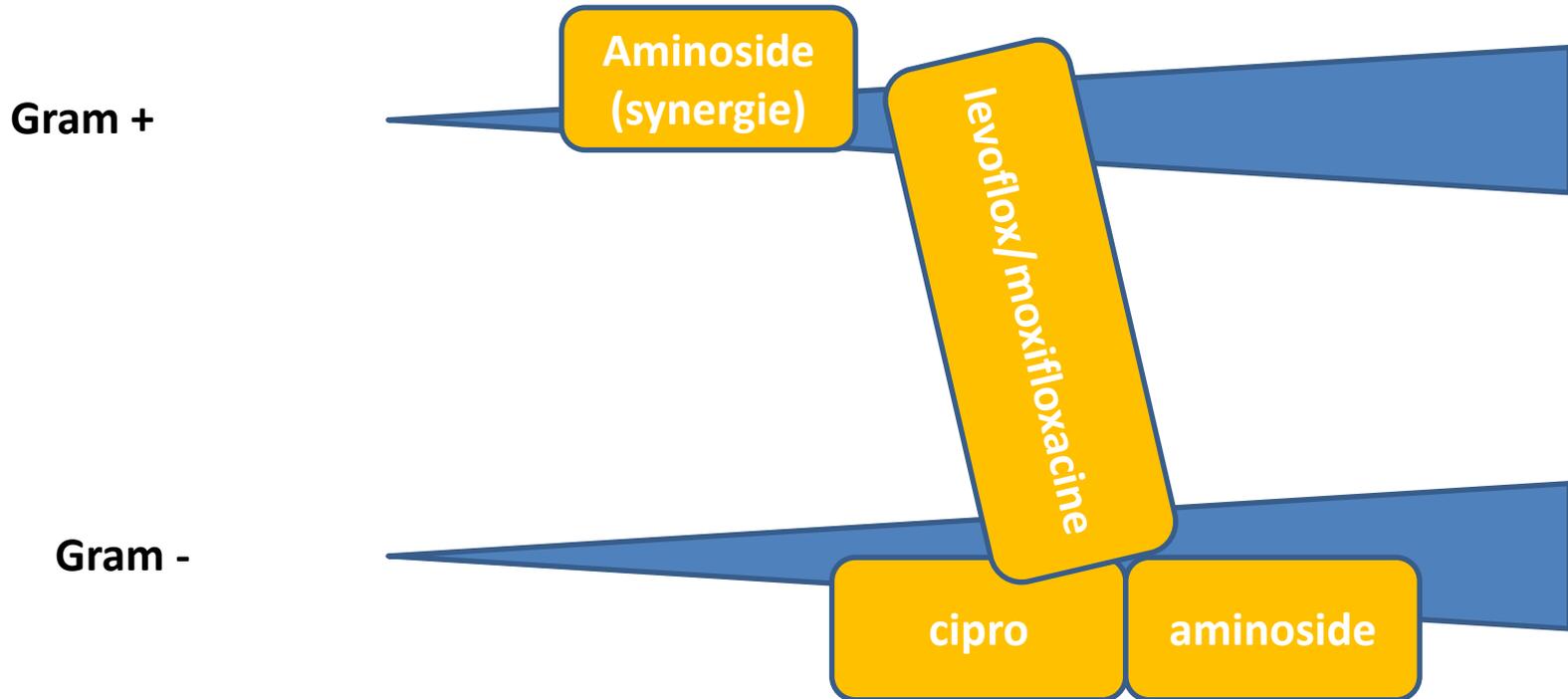
Quinolones

- Cipro
 - utilisé pour gram - surtout (couverture similaire aminoside)
 - Utilisé pour couverture pulmonaire gram – (ne couvre pas bien gram +)
- Levofloxacin/moxifloxacin:
 - utilisation pour couverture pulmonaire surtout (staph/strep et gram -, atypiques)
 - Couverture Legionelle

Quinolones

- QTc
- Non recommandées en pédiatrie (< 16 ans)
 - Problèmes a/n cartilages
- Chélation avec ions (dont le calcium, fer, ...)

Couverture (imagé...) – aminoside -quinolone



Macrolides

IV	PO
Azithromicine / Zithromax ^{MD}	
-	Clarithromycine / Biaxin ^{MD}
Érythomycine	

Macrolides

Clarithromycine
Azithromicine

- G+: un peu strep et SASM
- G-: H flu, M Catarr, **Legionelle**
- **Atypiques**: M pneumoniae, Mycobacterium avium

Érythromycine

- G+: peu (strep et SASM)
- G-: peu

Macrolides

- QTc
- Azithromicine :
 - Utilisation pour couverture atypiques
 - Couverture Legionelle
- Erythromycine: surtout utilisé pour son effet de motiline
 - Activation récepteur duodénum/jéjunum favorisant péristaltisme
- Interactions ++ clarithromycine

Tetracyclines

- Tetracycline
- Doxycycline
- Tigecycline

Tétracycline

Per os	IV
Tetracycline	
Doxycycline /Vibramycine ^{MD}	Doxycycline (via PAS seulement)
	Tygécycline / Tygacil ^{MD}

Tétracycline

- Gram + : Strep, Staph
- Gram - : H flu, M catarr, E Coli, Kleb, Stenotrophomonas
- Atypiques: M pneumoniae
- Anaérobies: B fragilis (tygécyline), clostridium non difficile

Tétracycline

- Utilisation:
 - Couverture atypiques lors d'infection respiratoire (combinaison avec PNC/céphalo)
 - Attention: mise en garde tygécycline contre l'utilisation en pneumonie et infections sévères (↑ mortalité)
 - Utilisation tygécycline surtout pour couverture infection abdominale/cutanée
- Attention: oesophagite possible avec tetracycline per os

Tmp-smx

- G+: Strep, SASM
- G-: M catarr, (possible E coli, h flu,),
stenotrophomonas, pneumocystis jirovecii
(pcp)

Trimethoprim-sulfamethoxazole

- Attention si allergie aux sulfas
- Aux hautes doses utilisées (10-20mg/kg/j) :
néphrotoxicité, hyperkaliémie, myélosuppression
- TMP-SMX:
 - Utilisé pour couverture Pneumocystis,
stenotrophomonas

Choix de l'antibiothérapie

- En fonction du/des pathogène susceptible d'être en cause
 - En fonction du foyer infectieux suspecté
- En fonction de la capacité de l'atb de couvrir le foyer infectieux
- En fonction de résistance locale des pathogènes (si connue)
- En fonction d'éléments reliés au patient
 - Pathogène antérieurement identifié chez le patient
 - Exposition antérieure à atb / risque de résistance?
 - Allergies
 - Interactions médicamenteuses

Exemple choix atb

	Pathogènes les + susceptibles	Tx empiriques possibles
Pyélonéphrite	E Coli Enterocoque	Quinolone OU Ampi+gentamicine OU CTX OU Pip/tazo
Pneumonie acquise communauté	Strep pneumoniae M pneumoniae H flu	Ceftriaxone + Azithromicine
Pneumonie acquise sous ventilateur	Strep pneumoniae Staph aureus Et Gram – (ad pseudomonas/ stenotrophomonas, acinetobacter) et anaérobies	Pip/tazo OU Quinolone OU cephalo 3 ^{ème} / 4 ^{ème} OU (si risque résistance) carbapenem Combinaison pip/tazo+ quinolone si sévère
Méningite (adulte < 50 ans)	Strep pneumoniae, N meningitidis	Ceftriaxone (ou cefotax) + Vanco
Méningite (adulte > 50 ans ou si alcoolisme, immunosup.)	Strep pneumoniae, Listeria, bacilles gram -	Ceftriaxone (ou cefotax) + Vanco + Ampi

Exemple choix atb

	Tx empiriques possibles
Antibioprophylaxie – chx orthopédique (avec implant fixation interne)	Cefazoline
Antibioprophylaxie – chx G-I (ex: colo-rectale)	Cefazoline + metronidazole OU Cefoxitine OU Clindamycine + gentamicine

Références

- Beta-lactam hypersensitivity and cross-reactivity. Journal of pharmacy practice 2014. Vol 27 (6); 530-44.
- The sanford guide to antimicrobial therapy 2013, 43^e edition.
- Harrison's principle of internal medicine, 19^e edition. Chapitre 150: Laboratory diagnosis of infectious disease. Consulté en ligne 18 mars 2016.
- Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. Can J Infect Dis Med Microbiol 2008; Vol 19 (1) : 19-53.