



99. Action des antibiotiques *in vivo*

Pénétration de l'antibiotique au niveau du foyer infectieux

L'antibiotique doit atteindre, au contact des bactéries, une concentration supérieure à la CMI du germe en cause dans l'infection. Plusieurs facteurs conditionnent cette pénétration :

- les conditions anatomiques du foyer : l'ischémie, l'enkystement, les dépôts fibrineux, les collections suppurées sont autant de facteurs qui entravent la diffusion de l'antibiotique ;
- le siège de l'infection : l'antibiotique ne diffuse pas également dans tous les tissus de l'organisme ; la pharmacocinétique de l'antibiotique est donc importante à connaître.

L'obtention de concentrations suffisantes d'antibiotique au niveau du foyer infectieux dépend :

- d'une voie d'administration appropriée ;
- d'une posologie suffisante ;
- d'une répartition des administrations permettant d'assurer des concentrations efficaces constantes.

En pratique, il est difficile de connaître avec exactitude les concentrations d'antibiotique au site infectieux.

La détermination des concentrations sériques est plus aisée et est utilisée pour le contrôle de l'efficacité de certains antibiotiques.

Il est alors possible de calculer le *quotient inhibiteur* (QI) de l'antibiotique qui est le rapport entre le taux de l'antibiotique au site de l'infection (ou dans le sérum) et la CMI vis-à-vis de la bactérie infectante.

Plus le QI est élevé, plus la marge de sécurité de l'antibiotique est importante.

Pour utiliser avec plus de précision encore le QI, véritable indicateur de l'activité *in vivo* de l'antibiotique, il est intéressant de préférer :

- le *QI max*, pour les antibiotiques concentration-dépendants : rapport de la concentration maximale au pic plasmatique sur la CMI, qui doit être supérieur à 8-10 ;

- le *QI résiduel*, pour les antibiotiques temps-dépendants : rapport de la concentration sérique résiduelle avant réadministration d'une nouvelle dose sur la CMI, qui doit rester supérieur à 4.

Pharmacocinétique

Résorption

Elle correspond au passage de l'antibiotique dans la circulation sanguine.

Certains antibiotiques ne sont pas résorbés par voie orale et ne peuvent être administrés que par voie parentérale (ex. : aminosides).

Résorption digestive – Voie orale

Pour être résorbé, l'antibiotique doit traverser la muqueuse intestinale et ne pas être inactivé dans la lumière digestive.

D'une façon générale, la voie orale est à réserver aux infections *a priori* bénignes ou comme relais de la voie parentérale.

Il faut tenir compte de l'interférence aliments-antibiotiques :

- la rifampicine, l'oxacilline et la cloxacilline, la lincomycine, la pénicilline V et l'érythromycine sont à administrer à distance des repas ;
- les tétracyclines ne doivent pas être administrées de façon concomitante avec un pansement gastrique ou un aliment lacté.

Voie parentérale

La résorption est rapide voire immédiate ; c'est la voie nécessaire au traitement d'une infection grave.

La voie strictement intraveineuse en perfusion peut être rendue nécessaire par le caractère irritant du produit (ex. : vancomycine).

Les modalités d'administration des antibiotiques par voie parentérale sont précisées dans le *tableau ci-dessous*.

Modalités d'administration des antibiotiques

Voies d'administration	Durées d'administration	Antibiotiques habituellement administrés par cette voie
Injection intraveineuse directe (IVD)	Quelques secondes (bolus) ou 3 à 5 min	<ul style="list-style-type: none"> • Aztréonam • Céphalosporines de 1^{re} génération • Minocycline • Pénicillines G, A, M • Tétracycline

Voies d'administration	Durées d'administration	Antibiotiques habituellement administrés par cette voie
Perfusion intraveineuse	Perf. courte 30 à 60 min (Perf. dans 125 ou 250 mL de solution isotonique ou seringues de 50 mL électriques autopulsées)	<ul style="list-style-type: none"> • Aminosides (chez le nouveau-né, le nourrisson ou si voie IM non possible) • Aztréonam • Céphalosporines de 2^e et 3^e générations • Clindamycine • Érythromycine (avec filtre) • Flucytosine • Imipénème • Pénicillines à large spectre (carboxy, uréidopénicilline) • Quinolones systémiques • Vancomycine, téicoplanine
	Perf. de durée intermédiaire supérieure à 1 h	<ul style="list-style-type: none"> • Acide fusidique 2 h/8 h • Doxycycline • Fosfomycine 4 g en 4 h/6-8 h • Lincomycine 1 h/4 h • Pentamidine • Rifampicine 1 h 30/12 h
	Perf. de longue durée 2-6 h	<ul style="list-style-type: none"> • Amphotéricine B
Injection intramusculaire (IM)	Immédiate	<ul style="list-style-type: none"> • Aminosides • Aztréonam • Céphalosporines • Cotrimoxazole • Lincosanides • Pénicillines G, A, M • Pentamidine • Phénicolés • Téicoplanine
Injection sous-cutanée (SC) ou hypodermoclyse	Immédiate	<p>Cette voie n'est validée par l'AMM que pour les antibiotiques suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amikacine • Ceftriaxone* • Thiamphénicol
Aérosols	1 h	<ul style="list-style-type: none"> • Aminosides • Amphotéricine B • Pentamidine

* La ceftriaxone ne doit pas être mélangée avec des solutions contenant du calcium.

D'après Mouton Y., Deboscker Y., Thabaut A., Drugeon H., *Antibiotiques, Antiviraux, Anti-infectieux*, John Libbey Eurotext, 1997.

Diffusion

La diffusion conditionne les taux sanguins, humoraux et tissulaires. Elle est importante à connaître car l'antibiotique doit pouvoir atteindre le lieu de l'infection après son passage dans le sang.

Les antibiotiques, comme de nombreux médicaments, se fixent en partie aux protéines plasmatiques; la fraction libre est seule active et peut être évaluée par la mesure des taux sériques; ces derniers sont intéressants à connaître en pratique pour surveiller la concentration antibiotique qui conditionne l'efficacité du traitement et qui renseigne sur sa toxicité éventuelle dans le cas d'insuffisance rénale ou hépatique (ex. : surveillance des taux d'aminosides chez l'insuffisant rénal).

La diffusion tissulaire est variable selon les antibiotiques. Certains antibiotiques ont une bonne diffusion tissulaire : quinolones, bêtalactamines, macrolides.

Les tétracyclines, le chloramphénicol peuvent par ailleurs diffuser à l'intérieur des cellules.

Enfin, les taux tissulaires varient beaucoup, pour un même antibiotique, en fonction de l'organe à atteindre : les plus difficilement accessibles étant les os, la prostate, le liquide articulaire, les méninges, l'œil.

Il faut noter que la perméabilité des méninges enflammées est supérieure à celle des méninges saines.

Transformation *in vivo*

Certains antibiotiques ne sont pas modifiés dans l'organisme. Ils sont éliminés inchangés, sous forme active (ex. : pénicillines, certaines céphalosporines, aminosides, tétracyclines, polymyxines).

D'autres, au contraire, subissent des transformations au niveau hépatique qui peuvent aboutir à leur inactivation totale ou partielle; dans le cas d'une insuffisance hépatique, la toxicité de ces antibiotiques peut être majorée (chloramphénicol, érythromycine, rifampicine).

La dégradation hépatique peut être augmentée ou diminuée par certaines conditions physiologiques :

- diminution dans le cas de l'immaturation des processus enzymatiques hépatiques. Dans ce cas, la toxicité de l'antibiotique augmente (ex. : « Grey syndrome », rencontré avec le chloramphénicol chez le nouveau-né);

- augmentation de la dégradation hépatique et réduction d'activité par interaction avec des inducteurs enzymatiques comme la rifampicine, les barbituriques, la phénytoïne...

Élimination

L'élimination des antibiotiques se fait par deux voies principales : urinaire et biliaire.

Élimination par le rein

De nombreux antibiotiques sont éliminés par le rein : pénicillines, céphalosporines, aminosides, chloramphénicol, vancomycine, polymyxines, quinolones, sulfamides.

Les antibiotiques dont l'élimination se fait sous forme active seront prescrits dans le traitement d'infections urinaires ou rénales.

Certains antibiotiques réputés néphrotoxiques sont à éviter chez l'insuffisant rénal : aminosides, polymyxines, vancomycine.

L'âge peut jouer un rôle dans l'excrétion rénale ; le nouveau-né ou le sujet âgé présentent une diminution de l'élimination et un risque de toxicité accru, nécessitant une réduction de la posologie.

En cas d'insuffisance rénale, la posologie est à adapter en fonction de la valeur de la créatinine ou, mieux, de la clairance de la créatinine, qui détermine la valeur du débit de filtration glomérulaire.

La formule de Cockcroft et Gault en permet l'estimation en fonction de l'âge, du poids du patient et de son taux de créatinine plasmatique :

$$\text{Clairance de la créatinine} = \frac{140 - \text{âge (années)} \times \text{poids (kg)} \times R}{\text{créatininémie } (\mu\text{mol/L})}$$

avec $R = 1,23$ chez l'homme, et $1,04$ chez la femme.

Chez le sujet âgé, il peut être préférable d'utiliser la formule MDRD (la formule de Cockcroft sous-estime la fonction rénale chez les patients de plus de 65 ans), qui permet le calcul de la clairance de la créatinine à partir de la créatininémie, du sexe, de l'âge et de l'origine ethnique mais non du poids du sujet.

Interprétation des résultats de la clairance de la créatinine :

- de 80 à 120 mL/min : valeurs normales ;
- entre 60 et 80 mL/min : insuffisance rénale légère ;

- entre 30 et 60 mL/min : insuffisance rénale modérée ;
- < 30 mL/min : insuffisance rénale sévère.

Élimination par la bile

D'autres antibiotiques sont éliminés par la bile. Le traitement des infections biliaires nécessite l'utilisation d'antibiotiques éliminés sous forme active par voie biliaire (thiamphénicol par exemple).

Élimination par le lait

Cette voie d'élimination peut présenter un intérêt pour le traitement d'abcès du sein (spiramycine par exemple).

À l'inverse, certains antibiotiques diffusant dans le lait sont à éviter lors de l'allaitement (sulfamides, tétracyclines, quinolones, chloramphénicol, nitro-imidazolés).