

# Mécanisme d'action, pharmacocinétique et pharmacodynamie des antibiotiques

F. Jehl

## PLAN DU CHAPITRE

Mécanismes d'action des antibiotiques, mécanismes de résistance

Fondements de la pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD) des antibiotiques pour mieux la comprendre : l'antibiogramme moderne

## Mécanismes d'action des antibiotiques, mécanismes de résistance

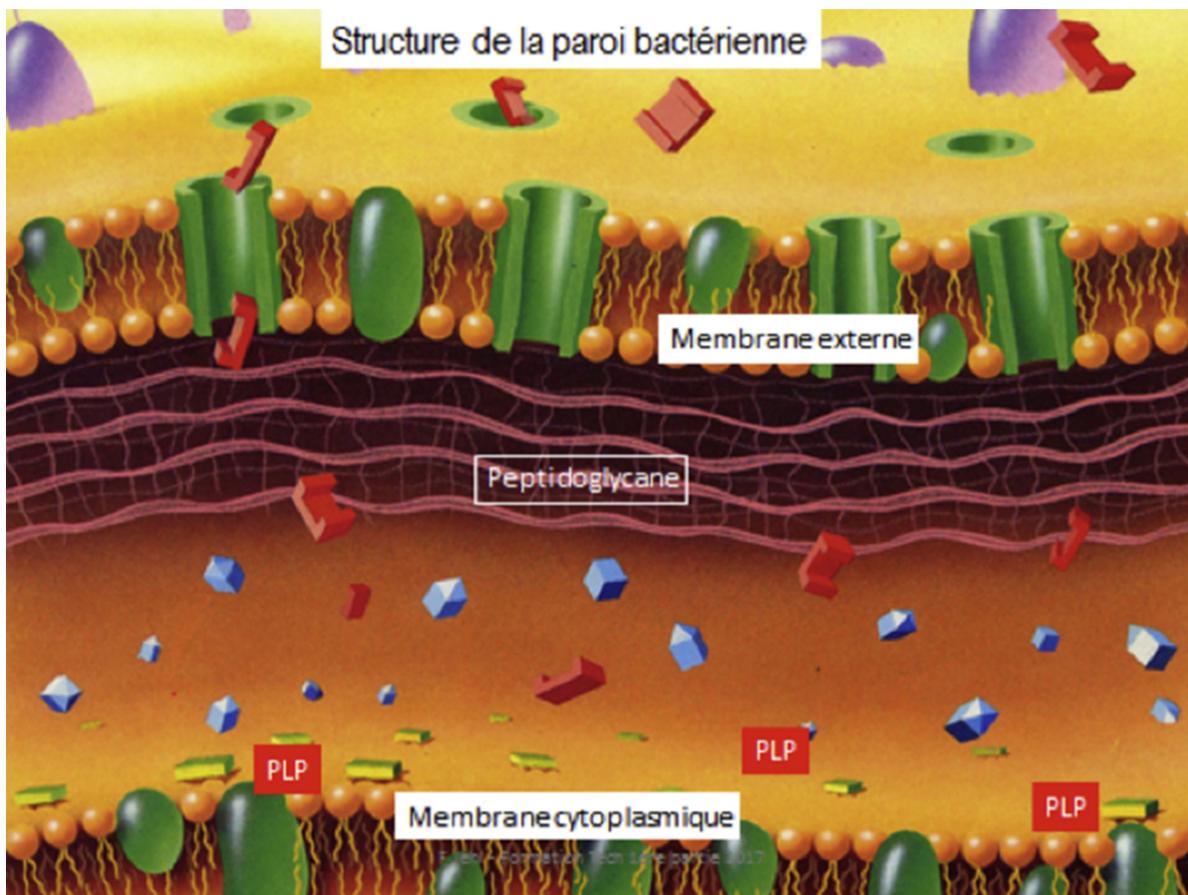
Les antibiotiques sont les médicaments utilisés dans le traitement des maladies infectieuses bactériennes. Il est donc indispensable de connaître les structures bactériennes, vitales pour la bactérie, impliquées en tant que cibles dans le mécanisme d'action des antibiotiques. Celles-ci permettront également de mieux cerner les mécanismes de résistance, nombreux et extrêmement efficaces, développés par ces bactéries, ce qui nous conduira *in fine* à traiter de l'optimisation de l'usage des antibiotiques, particulièrement à travers les données récentes de la pharmacodynamie.

### Structures bactériennes indispensables à la compréhension de l'action des antibiotiques

Géographiquement, les antibiotiques sont actifs soit sur les structures « externes » de la bactérie, paroi ou membranes, soit à l'intérieur du cytoplasme, sur la synthèse protéique ou celle des acides nucléiques [1, 2].

#### Structures externes (fig. 206.1)

Les bactéries à Gram positif possèdent une membrane cytoplasmique enveloppant le cytoplasme, autour de laquelle on trouve le peptidoglycane. Les bactéries à Gram négatif possèdent en outre une membrane externe entourant le peptidoglycane et délimitant l'espace périplasmique entre membranes externe et cytoplasmique.



**FIG. 206.1 Structure générale de la paroi d'une bactérie à Gram négatif.**

Les membranes externe et cytoplasmique délimitent l'espace périplasmique qui contient le peptidoglycane (PG). On distingue les porines de la membrane externe ainsi que les protéines de liaison de la pénicilline ou PLP (plaques jaunes) qui sont les enzymes de synthèse de PG. Source : d'après Bingen E., in: Fascicule des Laboratoires Roussel. *Mécanisme d'action des bêta-lactamines : de la structure de la bactérie à la structure des molécules.* Laboratoires Roussel; 2008, figure 9.

## Membranes

Ce sont des bicouches lipidiques, traditionnelles des membranes biologiques, constituées de phospholipides variés, dans lesquelles sont insérées des structures protéiques ou liposaccharidiques :

- la membrane externe contient surtout des pores (formées de protéines appelées porines, mais par extension celles-ci ont donné leur nom à la structure complète). Ce sont des « trous » remplis d'eau par lesquelles passent naturellement toutes les substances hydrophiles nécessaires à la physiologie bactérienne. Il en existe de très nombreuses variétés, spécifiques ou non à certains antibiotiques, ou alors plus « généralistes », et dont les propriétés physicochimiques variables leur confèrent des perméabilités variables régissant la vitesse de pénétration des antibiotiques. Le lipopolysaccharide (LPS), ou endotoxine, est également présent dans la membrane externe de la majorité des bactéries à Gram négatif. Responsable du choc toxique des infections à Gram négatif, il est parfois impliqué dans la pénétration des antibiotiques dans les bactéries ;
- la membrane cytoplasmique, la plus interne des deux, au contact du cytoplasme, est formée des mêmes phospholipides que la membrane externe, mais dans des proportions différentes. Elle est dépourvue de porines et, de ce fait, est une vraie barrière franchissable uniquement par des transporteurs divers, très spécifiques. Chez les bactéries aérobies, elle renferme, entre autres protéines, les « enzymes de la respiration de l'oxygène » (en fait des transporteurs d'électrons).

## Espace périplasmique

Délimité par la membrane externe et la membrane cytoplasmique, il contient une structure vitale à la bactérie, le peptidoglycane. Celui-ci est impliqué directement dans deux fonctions essentielles :

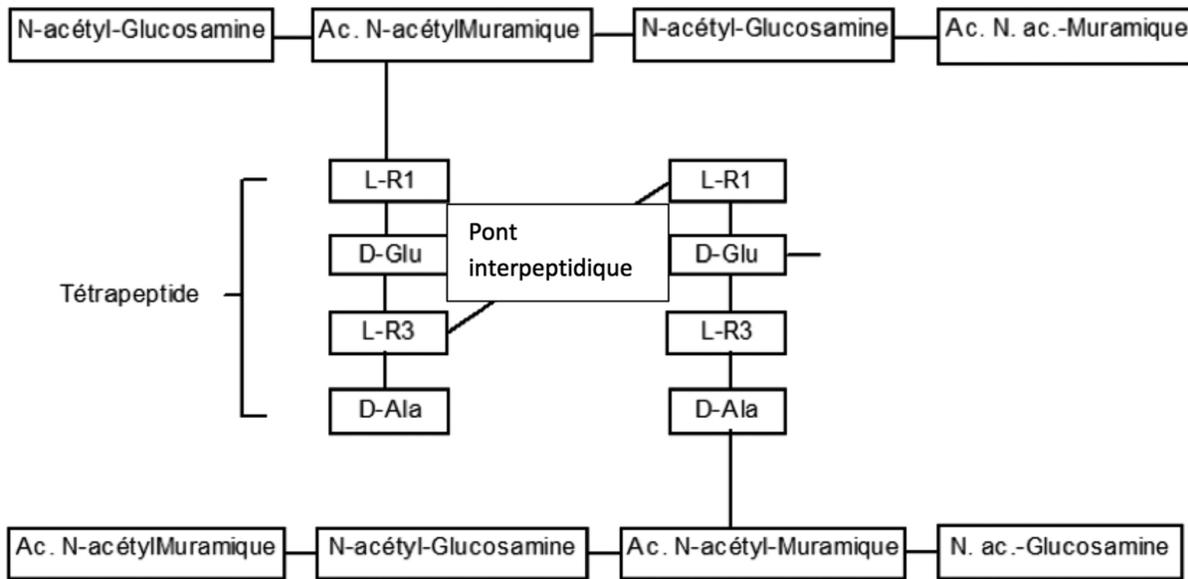
- il assure la forme de la bactérie : coccus, bacille ou cocco-bacille ;
- il est surtout chargé de résister à la pression osmotique intracytoplasmique de 3–4 atmosphères qui ferait éclater la bactérie en l'absence de peptidoglycane.

Le peptidoglycane étant une structure clé dans le mécanisme d'action des antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne, il est utile d'en connaître la structure et la synthèse.

## Peptidoglycane (PG)

### Structure

Il s'agit d'une macromolécule réticulée très rigide et poreuse qui entoure complètement la bactérie (fig. 206.2). Il est constitué de chaînes de glycanes formées de la succession alternée de deux sucres quasi identiques dérivant l'un de l'autre. Ces chaînes de glycanes sont reliées entre elles par des tétrapeptides qui sont accrochés sur un des sucres d'une chaîne d'un côté et à un tétrapeptide voisin d'une autre chaîne de l'autre côté soit par une liaison directe, soit par l'intermédiaire d'un pont interpeptidique. Tous ces éléments assurent la réticulation du PG et donc sa rigidité.



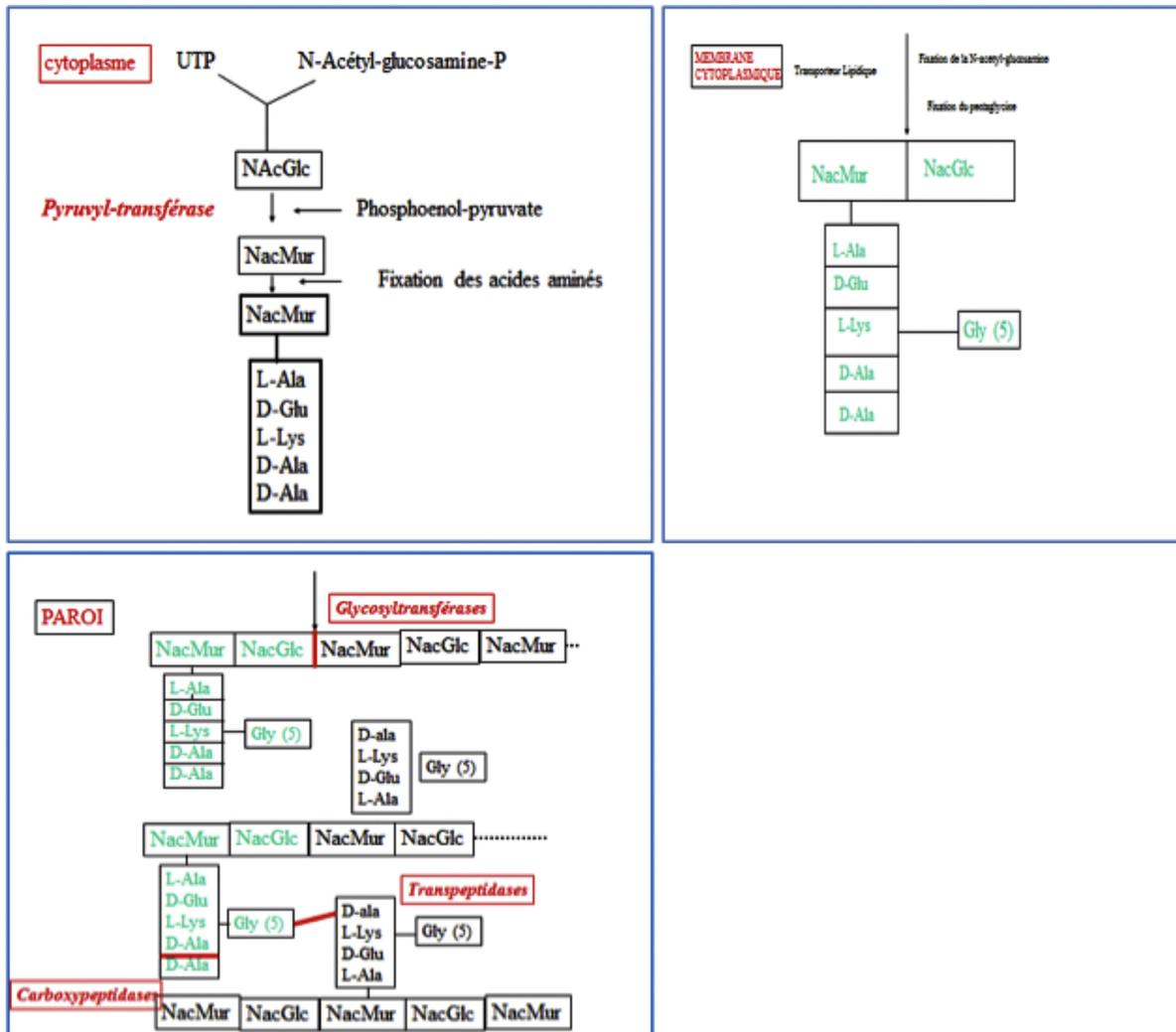
**FIG. 206.2** Structure schématique du peptidoglycane.

Il est composé de longues chaînes de glycanes sur lesquelles sont greffées des tétrapeptides. Deux tétrapeptides voisins sont reliés par des ponts interpeptidiques. Cette structure réticulée et rigide confère sa solidité au peptidoglycane, ce qui permet à la bactérie de résister à la pression de 3–4 atmosphères qui règne dans son cytoplasme. Source : d'après Bingen E., in: Fascicule des Laboratoires Roussel. *Mécanisme d'action des bêta-lactamines : de la structure de la bactérie à la structure des molécules*. Laboratoires Roussel; 2008, figure 7.

### Synthèse du peptidoglycane

Celle-ci est assurée par des enzymes périplasmiques, fichées dans la membrane cytoplasmique (fig. 206.3). Ces enzymes garantissent :

- la fixation des précurseurs du PG, arrivant du cytoplasme où ils sont synthétisés, sur le PG déjà fabriqué et en cours d'élongation : ces enzymes sont les glycosyltransférases ;
- la fixation des tétrapeptides entre eux : c'est le rôle des transpeptidases ;
- la « finition » du PG par les carboxypeptidases.



**FIG. 206.3 Synthèse du peptidoglycane.**

Les précurseurs incomplets (1 sucre = acide N-acétyl-muramique + 5 acides aminés) sont formés dans le cytoplasme (en haut à gauche), en condition hydrosoluble. Le passage de la membrane cytoplasmique (en haut à droite) des précurseurs incomplets uniquement liposolubles se fait à l'aide de transporteurs lipidiques jusqu'au site de fixation sur le PG en élongation (en bas à gauche). Pendant ce passage, se fixent le deuxième sucre (= N-acétyl-glucosamine) et le pont interpeptidique (ici = 5 glycines). Lors de la dernière étape de fixation sur le PG, les PLP (enzymes) assurent les différentes liaisons qui rigidifient le PG. Source : d'après Bingen E., in: Fascicule des Laboratoires Roussel. *Mécanisme d'action des bêta-lactamines : de la structure de la bactérie à la structure des molécules*. Laboratoires Roussel; 2008, figure 8.

Ces « fonctions enzymatiques » sont assurées par des protéines qui peuvent exercer deux fonctions simultanément selon la bactérie (glycosyltransférase et transpeptidase, par exemple). Elles sont nommées protéines de liaison de la pénicilline (PLP).

Un quatrième groupe d'enzymes, les autolysines, assure également un travail de finition du PG grâce à un travail de digestion contrôlée des liaisons excédentaires réalisées par les PLP qui travaillent à « haut niveau ». Le niveau d'activité des autolysines est maintenu à bas niveau par les acides teichoïques et lipoteichoïques, sans lesquels elles digèreraient tout le PG. Toute l'intégrité du PG repose sur un équilibre dynamique entre les activités des PLP et celles des autolysines.

### Structures intracytoplasmiques

Le cytoplasme bactérien est le lieu de toutes les synthèses protéiques et des acides nucléiques. La synthèse protéique, comme pour les eucaryotes, s'effectue au niveau du ribosome 16S, en quatre étapes : formation des aminoacyl-ARNt synthétases, initiation, élongation, terminaison. Les antibiotiques actifs sur cette synthèse protéique le sont à l'une ou plusieurs de ces étapes.

L'ADN bactérien est très majoritairement constitué d'un chromosome unique, géant, circulaire. L'ordre de grandeur de ce chromosome est le millimètre, ce qui suppose des remaniements considérables pour pouvoir se loger dans une bactérie dont l'ordre de grandeur est le micron. Il doit se sur-enrouler sur lui-même, et se désenrouler lorsqu'il est répliqué. Ces deux fonctions sont assurées par des enzymes, les topo-isomérases bactériennes (topo-II ou DNA-gyrase, et topo-IV).

## Mécanismes d'action des antibiotiques [1, 2]

Les antibiotiques sont classés en fonction de la localisation géographique de leur action sur les bactéries : on distingue ceux qui sont actifs sur les structures externes, couramment appelés la « paroi bactérienne » (membrane cytoplasmique, peptidoglycane et membrane externe) de ceux actifs à l'« intérieur » du cytoplasme, soit sur la synthèse protéique, soit sur la synthèse des acides nucléiques [1].

### Antibiotiques actifs sur le peptidoglycane

#### Bêta-lactamines

##### Mécanisme d'action (fig. 206.1)

Elles pénètrent dans l'espace périplasmique des bactéries à Gram négatif par les porines. Elles traversent le PG pour atteindre les PLP qu'elles inhibent en agissant comme substrats enzymatiques suicides. La synthèse du PG est de ce fait stoppée et les acides teichoïques et lipoteichoïques sont relargués du PG ; il en résulte que les autolysines ne sont plus inhibées, digèrent totalement le PG et la bactérie explose sous l'action de la pression osmotique intracytoplasmique. L'inhibition des PLP implique également une accumulation des précurseurs du PG dans l'espace périplasmique, lesquels agissent comme des activateurs des autolysines chez certaines bactéries.

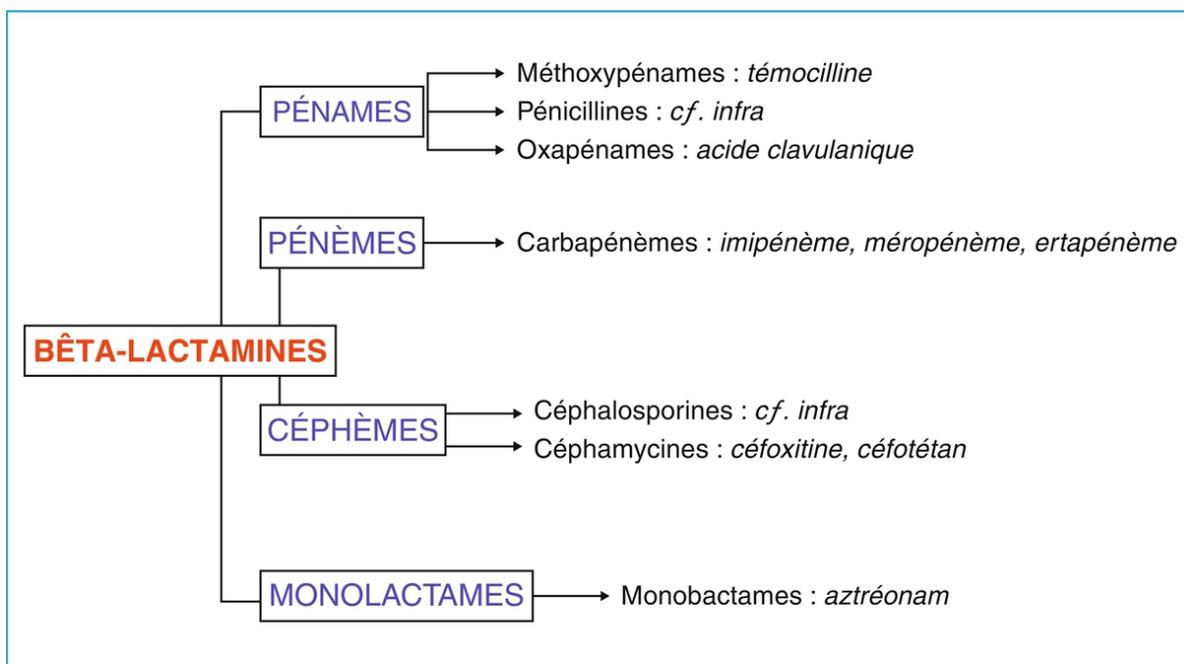
Le différentiel d'activité constaté entre les très nombreuses bêta-lactamines en termes de spectre, de vitesse et de profondeur de bactéricidie est dû essentiellement à trois facteurs :

- vitesse très variable de pénétration des bêta-lactamines à travers les porins (facteur 1 à 500) ;
- affinité des différentes bêta-lactamines pour des PLP ayant des fonctions plus ou moins importantes (vitales) dans la synthèse du PG ;
- sensibilité plus ou moins marquée des bêta-lactamines à l'hydrolyse par les bêta-lactamases périplasmiques chez les bactéries à Gram négatif, dont la quantité et le potentiel d'hydrolyse sont très variables selon les espèces bactériennes.

Les bêta-lactamines sont des antibiotiques bactéricides. La bactéricidie est optimale en quelques heures, 6 à 12 h en général. La dynamique de bactéricidie est de type temps-dépendante, ce qui signifie que le paramètre clé en est la durée de contact entre l'antibiotique (au-dessus d'une certaine concentration, en général égale à 1 fois la concentration minimale inhibitrice ou CMI) et la bactérie. Certaines bactéries sont dites tolérantes aux bêta-lactamines car dépourvues d'autolysines, et de ce fait les bêta-lactamines ne peuvent être que bactériostatiques sur ces bactéries.

#### Classification actuelle des bêta-lactamines

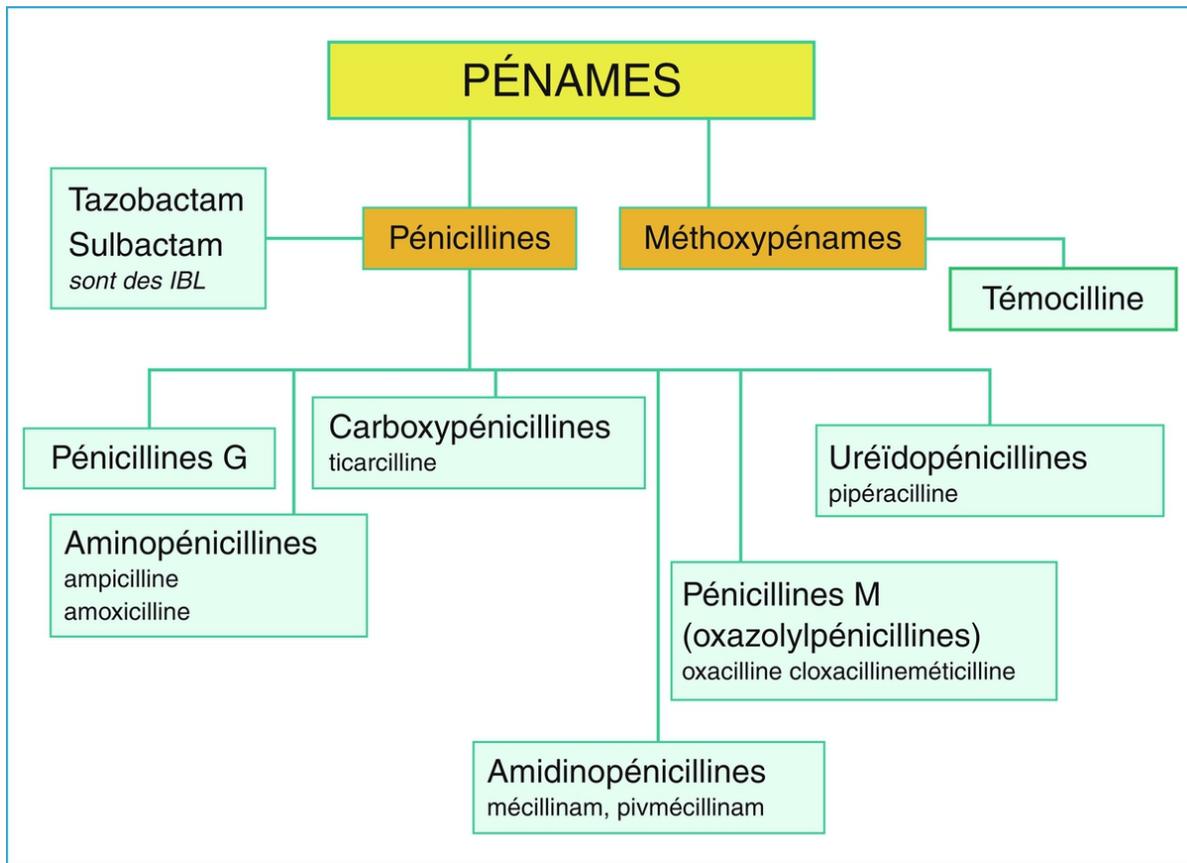
Elle est présentée dans la [figure 206.4](#).



**FIG. 206.4** Classification des bêta-lactamines. Source : F. Jehl.

En fonction de leurs structures chimiques, on distingue les pénames (pénicillines et oxa-pénames), les pénèmes (carbapénèmes), les céphèmes (céphalosporines, céphamycines) et les mono-lactames (monobactames, comme l'aztréonam).

Les pénicillines (fig. 206.5) sont subdivisées en pénicillines G et V, en aminopénicillines, carboxypénicillines et uréidopénicillines. Elles peuvent être associées à un inhibiteur de bêta-lactamases (voir plus loin). Les pénicillines du groupe M (comme méticilline), encore appelées oxazolylnicillines, sont classées à part en raison d'une activité et d'une utilisation limitées aux staphylocoques (dorés ou à coagulase négative : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ou SARM et staphylocoque à coagulase négative résistant à la méticilline ou SCNRM) résistants aux pénicillines par production d'une pénicillinase. Témocilline et mécilinam sont classées à part.



**FIG. 206.5 Classification des pénicillines.**

IBL : inhibiteur de bêta-lactamases. Source : F. Jehl.

Les céphalosporines (fig. 206.6) sont classées en générations : de la 1<sup>re</sup> à la 5<sup>e</sup> génération, même si ces divisions paraissent parfois artificielles. On retiendra que les céphalosporines de 4<sup>e</sup> génération se caractérisent par une résistance accrue aux céphalosporinases (AmpC), même lorsqu'elles sont déréprimées (céfépime, ceftiprome et, à un degré moindre, ceftolozane et ceftobiprole). Ceftaroline et ceftobiprole sont les premières bêta-lactamines actives sur les SARM (SCNRM en cours d'évaluation). L'apparition de mécanismes de résistance variés, en particulier l'élaboration de bêta-lactamases à spectre d'hydrolyse de plus en plus large, a conduit au développement récent, après une longue période de disette, d'associations de bêta-lactamines et d'inhibiteurs de bêta-lactamases. En 2019, on dispose de l'association de la ceftazidime avec l'avibactam et du ceftolozane avec le tazobactam.

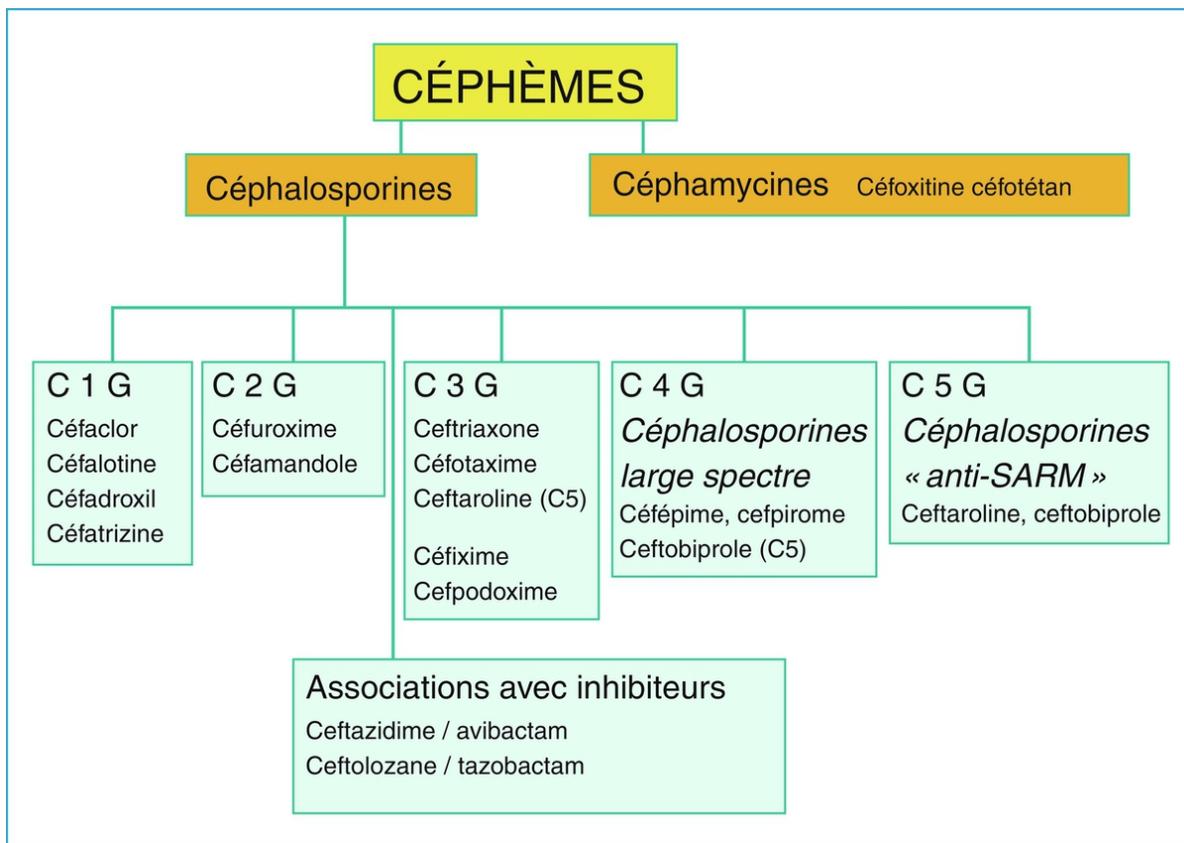


FIG. 206.6 Classification des céphalosporines. Source : F. Jehl.

### Mécanismes de résistance aux bêta-lactamines [3, 4]

Si l'on schématise le mécanisme d'action des antibiotiques par trois phases systématiques – pénétration, cheminement vers la cible, interaction avec la cible –, il est aisé de comprendre que les bactéries développent préférentiellement leurs stratégies de résistance au niveau de ces trois étapes (encadré 206.1).

#### Encadré 206.1

### Mécanismes généraux de résistance des bactéries aux bêta-lactamines

1. Diminution de la concentration intracellulaire :
  - diminution de perméabilité : porines (Gram négatif) : *Pseudomonas aeruginosa*, entérobactéries ;
  - pompes à efflux (Gram positif et négatif).
2. modification des cibles PLP :
  - a. mutation : SARM, SCNRM ; *penicillin-binding protein 2* (PBP2), PBP2a ;
  - b. transformation *Streptococcus pneumoniae*.
3. Enzymes = bêta-lactamases.

Ainsi, les résistances aux bêta-lactamines reposent-elles sur :

- une réduction de la pénétration intracellulaire par obturation partielle ou totale des porines d'une part (Gram négatif) et/ou mise en route ou exacerbation de phénomènes d'efflux d'autre part (Gram positif et négatif) ;

- une modification de la cible bactérienne, en l'occurrence les PLP, aboutissant à une diminution voire une abolition de l'affinité pour les bêta-lactamines (staphylocoques, pneumocoques, entérocoques...);
- une production d'enzymes, les bêta-lactamases, détruisant la bêta-lactamine. C'est de loin le mécanisme de résistance aux bêta-lactamines le plus courant. On distingue des enzymes à spectre d'hydrolyse étroit (pénicillinases, céphalosporinases à bas niveau), qui peuvent évoluer vers un élargissement considérable du spectre d'hydrolyse, incluant potentiellement les céphalosporines de 3<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup>, voire 5<sup>e</sup> génération, les monobactames (aztréonam), les carbapénèmes. Les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), les céphalosporinases déréprimées et les carbapénèmases représentent les enzymes de résistance les plus redoutables (tableau 206.1).

**Tableau 206.1**

**Principales bêta-lactamases responsables de la résistance aux bêta-lactamines (à l'exception des carbapénèmases rares en France).**

Bêta-lactamases à spectre étendu	Céphalosporinases déréprimées (AmpC)
Antibiotiques inactifs	
Pénicillines Céphalosporines 1, 2, 3, 4, 5 Aztréonam	Pénicillines Céphalosporines 1, 2, 3 Aztréonam Bêta-lactamines + inhibiteurs de pénicillinases Céphamycines
Antibiotiques actifs	
Carbapénèmes Céphamycines Témocilline Bêta-lactamines + inhibiteurs de pénicillinases Cetazidime/avibactam Ceftolozane/tazobactam*	Carbapénèmes Céphalosporines 4 G Ceftobiprole Ceftolozane/tazobactam Ceftazidime/avibactam

Source : Eckmann C, Solominkin J. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(2):271-280.

Les inhibiteurs de bêta-lactamases, associés avec des bêta-lactamines bien définies, représentent un des moyens de contrer ces bêta-lactamases. La synthèse de molécules antibiotiques intrinsèquement plus résistantes à ces enzymes en est un autre. On peut, bien sûr, coupler les deux alternatives.

### Glycopeptides et lipoglycopeptides [5]

Les glycopeptides (vancomycine, teicoplanine) et les lipoglycopeptides (oritavancine, télavancine et dalbavancine) agissent à une étape différente de celle des bêta-lactamines sur la synthèse du PG : ils se fixent sur le dipeptide terminal d-Ala-d-Ala du pentapeptide disaccharide qui est le précurseur du PG naissant sur lequel il est fixé par les PLP. Cette fixation, qui prend la forme simple d'un empêchement stérique, inhibe l'élongation du peptidoglycane par les PLPs. Cette différence de site d'action explique la synergie d'action souvent observée lors des associations bêta-lactamines/glycopeptides. La résistance aux glycopeptides est bien connue pour les entérocoques. Elle se traduit par le greffage d'un dipeptide d-alad-lac (intervention de nombreuses enzymes du type Van) sur lequel le glycopeptide ne peut se fixer. La résistance des staphylocoques à la vancomycine est moins claire, on constate surtout qu'il apparaît un épaississement conséquent du PG.

### Fosfomycine

C'est une molécule de très faible poids moléculaire, très polaire, à large spectre d'activité. Elle agit à l'étape cytoplasmique de la synthèse du PG, par inhibition de la formation des précurseurs du PG. Chez les bactéries à Gram négatif, elle traverse la membrane externe par les porines, puis le peptidoglycane. Chez les bactéries à Gram positif et négatif, elle traverse la membrane cytoplasmique à l'aide de transporteurs actifs : le système de transport du glycérophosphate (GLPT), majoritaire (70 % du transport) et constitutif, ainsi que le système inductible de transports des hexoses monophosphates (UHPT), intervenant pour 30 %

du transport de la fosfomycine. Sur site, elle inhibe, par analogie de substrat, une enzyme clé de la synthèse des précurseurs du PG, la pyruvyl-transférase.

La fosfomycine est bactéricide et elle est, du fait de son mécanisme d'action lui-même différent des deux précédents groupes, très souvent synergiques aux bêta-lactamines et aux glycopeptides.

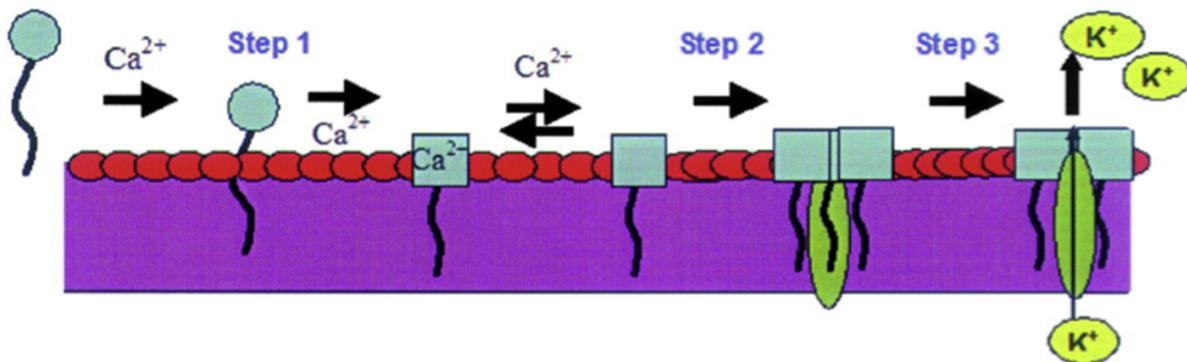
## Antibiotiques actifs sur les membranes

### Colistine [6, 7]

C'est la polymyxine E. Comme toutes les polymyxines, c'est un polypeptide cyclique, qui agit par fixation au LPS ainsi qu'aux phospholipides de la membrane externe des bactéries à Gram négatif, dont elle augmente ainsi la perméabilité cellulaire, ce qui aboutit à une fuite du contenu intracellulaire. La bactéricidie de la colistine est très rapide. Il existe deux formes de colistine dans le commerce : le sulfate de colistine, stable, en comprimés destinés à la voie orale, et le colistiméthate sodique encore appelé méthanesulfonate de colistine sodique, instable, rapidement métabolisé en de nombreux produits, dont la colistine après administration parentérale ou par aérosol. La résistance à la colistine serait due à des mutations au niveau de plusieurs gènes – *mgrB*, *phoP* et *phoQ* – qui se traduiraient par une modification des phosphates du lipide A du LPS en éthanolamine ou amino-arabinose, avec diminution de la charge négative de la membrane externe qui perd ainsi son intégrité. Plus récemment – et plus inquiétant –, une résistance plasmidique, donc transférable, liée à des gènes *mcr-1* et *mcr-2* a été décrite. Ils codent pour une phospho-éthanol amine transférase.

### Daptomycine [8]

Il s'agit d'un lipoglycopeptide actif uniquement sur les bactéries à Gram positif. La daptomycine s'oligomérisse en présence de calcium dans la membrane cytoplasmique des bactéries à Gram positif. La déstabilisation de la membrane aboutit à la fuite du contenu intracellulaire (protéines, ADN, ARN) et à la mort de la bactérie (fig. 206.7). L'hypothèse d'une seconde voie d'action, par l'induction d'un stress sur la paroi cellulaire qui interférerait sur la synthèse du peptidoglycane, tend à se confirmer. La daptomycine est bactéricide, concentration-dépendante. En cas de résistance à la daptomycine, il a été observé une diminution de la dépolarisation induite par la daptomycine, l'une des étapes clés de l'efficacité de cet antibiotique. Des mutations du gène *Mprf* entraîneraient une modification des charges membranaires, sans augmentation d'épaisseur, avec diminution de la fixation de la daptomycine à la membrane cytoplasmique qui serait plus fluide que celle des bactéries sensibles. Cette fluidité pourrait être due à un défaut de régulation de la biosynthèse des acides gras. Par ailleurs, l'augmentation de la charge positive de la membrane, due à une présence plus importante de certains phospholipides chargés positivement au niveau du feuillet externe, diminuerait la liaison de la daptomycine à la membrane bactérienne. Une diminution de la capacité de la daptomycine à perméabiliser la membrane après liaison au calcium est également une hypothèse. *In vitro*, d'autres mutations ont été mises en cause, sur les gènes *Yycg* (sensor histidine kinase), *rpoB* et *rpoC* (altération de la transcription de gènes clés), *DLT operon* (augmentation de la charge de surface).



**FIG. 206.7** La daptomycine s'oligomérisse en présence de calcium dans la membrane cytoplasmique des bactéries à Gram positif.

La déstabilisation de la membrane aboutit à la fuite du contenu intracellulaire (protéines, ADN, ARN) et à la mort de la bactérie. Source : Steenbergen J.N., Adler J., Thorne G.M., Tally F.P. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:283–288, figure 2.

## Antibiotiques actifs dans le cytoplasme, sur les synthèses des protéines ou des acides nucléiques

### Antibiotiques actifs sur la synthèse protéique

#### Aminosides [9]

La phase de pénétration par les porines de la membrane cytoplasmiques des bactéries à Gram négatif est précédée d'une phase d'attraction électrostatique des charges positives des aminosides par les charges négatives des phospholipides de la membrane externe. Cette concentration des aminosides autour des porines accélère leur passage par diffusion passive d'autant plus rapidement que la différence de concentration de part et d'autre des porines est importante. Après avoir franchi le peptidoglycane dans l'espace périplasmique, la traversée de la membrane cytoplasmique se fait à l'aide des enzymes de la respiration de l'oxygène (transporteurs d'électrons) des bactéries aérobies strictes. Les bactéries anaérobies ne respirant pas l'oxygène, car dépourvues de ces transporteurs, sont donc naturellement résistantes à bas niveau aux aminosides. Une fois dans le cytoplasme, ils inhibent la synthèse protéique à toutes les étapes de cette synthèse. De plus la déstructuration de la membrane cytoplasmique participe également au mécanisme d'action. Ils sont très rapidement bactéricides et de façon concentration-dépendante.

#### Acide fusidique

Il agit par inhibition de la synthèse protéique de la bactérie en bloquant le ribosome par liaison au « facteur G », responsable de la translocation de la chaîne des peptides durant la synthèse des protéines.

#### Macrolides [10]

Ils agissent en inhibant la synthèse protéique de la bactérie par fixation sur la sous-unité 50S des ribosomes bactériens, créant ainsi un empêchement stérique. La réplication, la duplication et donc la division cellulaire bactérienne sont ainsi stoppées. Ce mécanisme est bactériostatique. Les deux mécanismes principaux de résistance aux macrolides sont la méthylation du ribosome au site de fixation des macrolides (macrolide-lincosamide-streptogramin B ou MLSB, inductible ou constitutif) et les mécanismes d'efflux.

#### Tétracyclines [11]

Après pénétration par les porines, elles sont captées sous forme de sels de magnésium. Elles inhibent la synthèse protéique par liaison à la sous-unité 30S du ribosome et empêchent la migration des aminoacyl-ARNt synthétases vers le site accepteur au niveau du complexe ARNm ribosome. La résistance aux cyclines est inhérente à plusieurs mécanismes : obturation partielle ou totale des porines ; gène *tetM* codant une protéine protégeant le site de liaison sur le ribosome ; efflux, sous la dépendance de gènes *tetK*.

### Antibiotiques actifs sur la synthèse des acides nucléiques

#### Rifampicine [12]

La rifampicine agit par fixation dans le site actif de l'ARN polymérase bactérienne. Elle inhibe ainsi l'ARN-polymérase des bactéries, empêchant la transcription de l'ARN messenger. Les données des structures cristallographiques et les données biochimiques indiquent que la rifampicine se lie à l'ARN polymérase bactérienne sur un site adjacent au centre actif de l'ARN polymérase consacré à la synthèse de l'ARN. La rifampicine bloque physiquement la formation de la liaison phosphodiester dans le squelette de l'ARN empêchant l'extension des molécules d'ARN au-delà d'une longueur de 2 à 3 nucléotides. La résistance à la rifampicine provient de mutations modifiant les résidus du site de fixation de la rifampicine à l'ARN polymérase qui entraînent une diminution de l'affinité pour la rifampicine. La plupart de ces mutations résistantes sont situées sur le gène *rpoB* de l'ARN polymérase codant la sous-unité bêta. Dans *Escherichia coli*, la majorité des mutations entraînant une résistance à la rifampicine se trouvent dans trois groupes sur le gène *rpoB*. Le groupe I correspond aux acides aminés 509 à 533, le groupe II aux acides aminés 563 à 572 et le groupe III à l'acide aminé 687.

#### Sulfamides et triméthoprim [13]

Ils bloquent, à des étapes successives, la synthèse des folates et inhibent ainsi les voies métaboliques. Les sulfamides inhibent la dihydroptéroate synthétase (DHPS), précurseur de l'acide dihydrofolique, et par ailleurs jouent sur cette même étape le rôle de faux substrat en se substituant à l'acide para-aminobenzoïque (PAB), de structure chimique proche. Cette action, qui en bout de chaîne doit conduire à une réduction critique du pool de tétrahydrofolates (THF) et par là au blocage de la synthèse des purines, est d'effet

relativement long puisqu'il ne se manifeste qu'au bout de plusieurs générations bactériennes ; le triméthoprim bloque l'étape suivante, c'est-à-dire celle de la dihydrofolate réductase (DHFR). Ce blocage est rapide.

*In fine*, c'est la production d'ADN, d'ARN et de protéines qui va ainsi être touchée.

La résistance aux sulfamides est soit chromosomique (diminution de perméabilité, hyperproduction de PAB, hyperproduction de DHPS, ou production d'une DHPS mutée résistante), soit plasmidique (production d'une DHPS additionnelle ou diminution de perméabilité). La résistance au triméthoprim est, elle aussi, soit chromosomique (diminution de perméabilité, auxotrophie en thymine, hyperproduction de DHFR, production d'une DHFR mutée résistante) soit plasmidique (production d'une DHFR additionnelle).

### Fluoroquinolones [14]

Le chromosome bactérien (ordre de grandeur : le millimètre) étant approximativement mille fois plus grand que la bactérie (ordre de grandeur : le micron), il lui faut donc être compacté, surenroulé pour se maintenir dans le cytoplasme bactérien. De la même manière, lors de la réplication de l'ADN, il doit pouvoir se déenrouler, faute de quoi celle-ci est impossible. Ces transformations morphologiques sont sous la dépendance d'enzymes bactériennes cytoplasmiques, les topoisomérases (topoisomérase IV et topoisomérase II, encore appelée DNA gyrase). Chaque topoisomérase est formée de deux sous-unités A et deux sous-unités B, codées respectivement par les gènes *gyrA/parC* et *gyrB/parE*. Les fluoroquinolones sont des inhibiteurs de ces topoisomérases. Elles agissent par formation d'un complexe ternaire avec ADN et ADN gyrase (topoisomérases II codées par les gènes *gyrA* et *gyrB* ou topoisomérases IV codées par les gènes *parC* et *parE*). Ces enzymes sont directement impliquées dans les mécanismes de déenroulement et de superenroulement de l'ADN au cours de la réplication afin de faciliter l'action de l'ADN polymérase. L'activité antibactérienne à Gram négatif passe surtout par l'inhibition des activités ADN gyrases, tandis que l'activité anti-Gram positif semble passer par le blocage de la topoisomérase IV.

L'acquisition de la résistance aux fluoroquinolones se fait par paliers, allant d'une résistance de bas niveau à une résistance de haut niveau (cliniquement significative). Une résistance de haut niveau est souvent associée à une accumulation de résistance.

Les différents mécanismes de résistances sont :

- mécanisme par mutation chromosomique :
  - mutations de la cible : *gyrA* de l'ADN gyrase (Gram négatif) ou par C de la topoisomérase IV (Gram positif), parfois *gyrB* ou *parE*. Elle confère une résistance à haut niveau,
  - réduction de la concentration intrabactérienne :
    - soit par imperméabilité de la paroi : réduction de l'expression du gène codant pour les porines. Elles confèrent une résistance à l'ensemble des molécules de la classe,
    - Soit par surexpression d'une pompe à efflux. L'accumulation de mutations confère un haut niveau de résistance ;
- mécanisme par support plasmidique. Ils sont de plusieurs types :
  - protection des topoisomérases de la liaison aux fluoroquinolones par une protéine qnr codée par un gène plasmidique qnr : protection de l'ADN bactérien,
  - mécanisme d'efflux par une pompe à efflux QepA,
  - acétylation de quinolones : inactivation enzymatique par une enzyme de type AAC(6)-Ib-cr. Elles confèrent des résistances de bas niveaux et sont plus rares. Transmissibles entre bactéries, elles sont souvent associées aux résistances aux C3G.

## Fondements de la pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD) des antibiotiques pour mieux la comprendre : l'antibiogramme moderne

### Interprétation phénotypique de l'antibiogramme [2, 15, 16]

L'antibiogramme consiste à déterminer la sensibilité et la résistance aux antibiotiques d'une bactérie isolée dans un prélèvement et supposée être à l'origine d'un processus infectieux. Il s'agit d'une aide au choix

du traitement d'une infection. Elle ne doit être réalisée qu'à bon escient, à savoir lorsqu'il existe une forte probabilité d'implication de la bactérie isolée dans un processus infectieux. La réalisation d'un antibiogramme pour une bactérie non pathogène engage la responsabilité du biologiste car elle peut inciter le clinicien à un traitement inutile, voire dangereux pour le patient. Alors qu'il est relativement aisé d'identifier les situations où l'antibiogramme est utile, voire obligatoire, il est parfois beaucoup plus délicat d'identifier celles où il est inutile.

Enfin, le traitement d'une infection par un antibiotique décrié actif par un antibiogramme ne garantit pas le succès thérapeutique, alors qu'utiliser un antibiotique auquel la bactérie est résistante est synonyme d'échec.

Un antibiogramme ne se lit pas : il s'interprète. Dans le cas de l'antibiogramme par diffusion par exemple, l'obligation de l'interprétation phénotypique découle du constat qu'on ne peut se satisfaire de ce qui « apparaît dans la boîte de Pétri ». Ce n'est en réalité que la base d'une réflexion conduisant à des informations sous-jacentes.

L'interprétation phénotypique est devenue possible puis incontournable grâce aux progrès considérables de la connaissance des mécanismes biochimiques de la résistance des bactéries et des déterminismes génétiques impliqués. À titre d'exemple, la découverte de très nombreuses enzymes d'inactivation, mécanisme principal de la résistance aux antibiotiques, suivie de l'établissement de leur structure et l'accès à leur purification, a permis d'en établir avec précision leur « spectre de substrat » *in vitro*, en d'autres termes le panel d'antibiotiques qu'elles sont capables d'hydrolyser *in vitro*, plus ou moins fortement, selon la sensibilité de la molécule à l'enzyme. Dès lors, leur détection chez une bactérie pathogène se fait grâce à l'utilisation dans l'antibiogramme de la molécule la plus sensible du panel (marqueur de R : exemple de l'utilisation de la kanamycine pour tester la sensibilité des staphylocoques à l'amikacine), permettant ainsi d'inférer la résistance aux autres molécules de ce panel, sans avoir à les tester (résistance croisée). Leur mode de production, constitutive ou inductible, a permis de mettre au point des tests de facilitation de détection par le placement judicieux des disques d'antibiotiques sur la gélose (inhibiteurs de bêta-lactamases et céphalosporine de 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> génération G ou C4G, érythromycine-clindamycine...).

L'interprétation phénotypique, ou lecture interprétative, de l'antibiogramme se fait habituellement en trois étapes :

- pour chaque famille d'antibiotiques, on observe le résultat brut *in vitro* obtenu pour un certain nombre de molécules judicieusement choisies, dont les marqueurs. Il n'est, par exemple, pas possible de tester toutes les bêta-lactamines. On obtient ainsi un phénotype de résistance, « observé » ;
- de ce phénotype de résistance, on déduit un mécanisme biochimique de résistance (attention aux associations de mécanismes dont sont capables les bactéries et qui compliquent parfois singulièrement cette étape) ainsi que son déterminisme génétique ;
- une fois le mécanisme élucidé, on en déduit toutes les résistances croisées pour établir le panel de l'ensemble des molécules concernées par le mécanisme de résistance incriminé.

On mesure là toute l'importance de la lecture interprétative. Elle permet également d'envisager les résistances associées qui peuvent être plus difficiles à détecter comme la méticillino-résistance et résistance aux fluoroquinolones pour le staphylocoque. Cette interprétation phénotypique suppose, bien sûr, de bien connaître les résistances naturelles. Souvent réalisée par le biologiste lui-même pour les antibiogrammes par diffusion, elle est, dans de nombreux automates de détermination de la sensibilité, le résultat d'un système dit « expert ».

De nombreuses publications détaillées précisent les règles de l'interprétation phénotypiques [1-11].

Elles ne seront pas reprises dans ce chapitre, mais les références proposées sont complètes et offrent le plus souvent des tableaux récapitulatifs synthétiques très pratiques à utiliser. Elles sont abordées par grands groupes bactériens (entérobactéries, staphylocoques, bactéries aérobies strictes...) ou par famille d'antibiotiques (bêta-lactamines, fluoroquinolones...), voire par la combinaison des deux (entérobactéries et bêta-lactamines) lorsque ces règles sont nombreuses et parfois complexes.

## Quelques précisions sur les aspects techniques de la mesure des concentrations minimales inhibitrices

Tester la sensibilité des bactéries aux antibiotiques, c'est mesurer des concentrations minimales inhibitrices ou CMI (c'est-à-dire plus faible concentration d'un antibiotique capable d'inhiber la croissance bactérienne dans des conditions données) d'une façon ou d'une autre, soit par une mesure directe qui donne une valeur

chiffrée (qui peut ensuite être interprétée en S pour sensible, I pour intermédiaire, R pour résistant), soit par l'intermédiaire d'un antibiogramme par diffusion en milieu gélosé à l'aide de pastilles d'antibiotiques (communément appelé « l'antibiogramme »).

### Mesure de CMI chiffrées

Plusieurs techniques existent :

- la dilution en milieu liquide, réalisée soit en macro-méthode soit en micro-méthode. Peu praticable, elle reste une méthode de référence. La dilution en milieu liquide consiste à mesurer des CMI chiffrées et à les comparer à des concentrations critiques. Son automatisation, couplée à des logiciels d'interprétation dits experts, a permis une utilisation en routine avec un rendu de résultats en S, I ou R ;
- les techniques de bandelettes à gradient de concentration dont les résultats sont bien corrélés aux méthodes de référence. Très praticables, elles permettent d'établir des CMI ponctuelles, à la demande, lorsque le contexte clinico-microbiologique l'impose (*E-test*, MICE...). Bien que restant des techniques par diffusion, elles sont bien corrélées aux méthodes de référence ;
- des barrettes individuelles de cupules, du type barrette de microplaque, garnies de l'antibiotique choisi, sur une gamme de concentration suffisamment large, représentent une option très intéressante et très souple d'utilisation ;

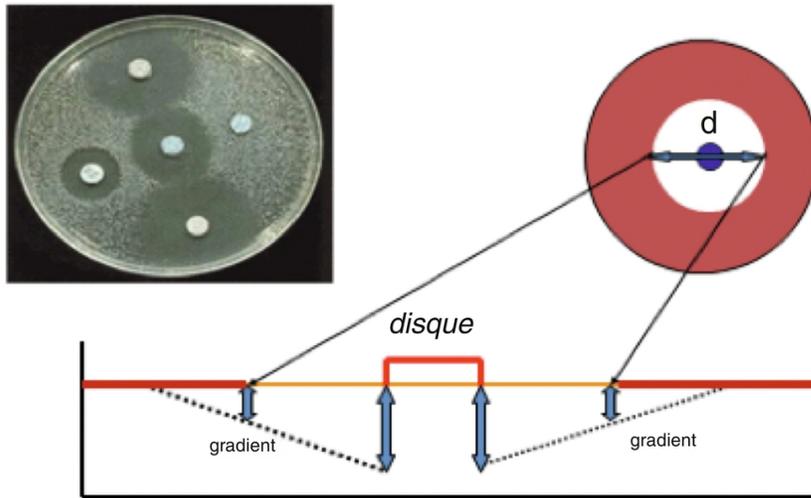
### Antibiogramme par diffusion en milieu gélosé

La diffusion en milieu gélosé permet de mesurer des diamètres d'inhibition de la croissance d'une bactérie autour d'un disque imprégné d'antibiotique et de les comparer à des diamètres critiques.

Une pastille de papier buvard contenant une certaine quantité d'antibiotique est déposée à la surface d'une gélose. Très rapidement (quelques secondes), l'antibiotique diffuse du papier vers la gélose selon deux directions, l'une verticale (vers le fond de la gélose), l'autre horizontale, de façon supposée homogène autour du disque. Cette double diffusion crée ainsi un gradient de concentration homogène décroissant du bord de la pastille vers l'extérieure (fig. 206.8). Après ensemencement de la gélose par la bactérie à tester, la croissance de celle-ci se fait tout autour du disque, en s'arrêtant pour former un halo d'inhibition de la croissance à l'endroit où la concentration du gradient dans la gélose est égale à la concentration minimale inhibitrice. Il en résulte que le seul paramètre tangible mesurable est le diamètre de ce halo d'inhibition. Il convient donc de transformer ce diamètre en S, I ou R pour donner au clinicien une information utile au choix de l'antibiothérapie. Cette « interprétation » du diamètre passe par l'intermédiaire de la droite de concordance spécifique de l'antibiotique.

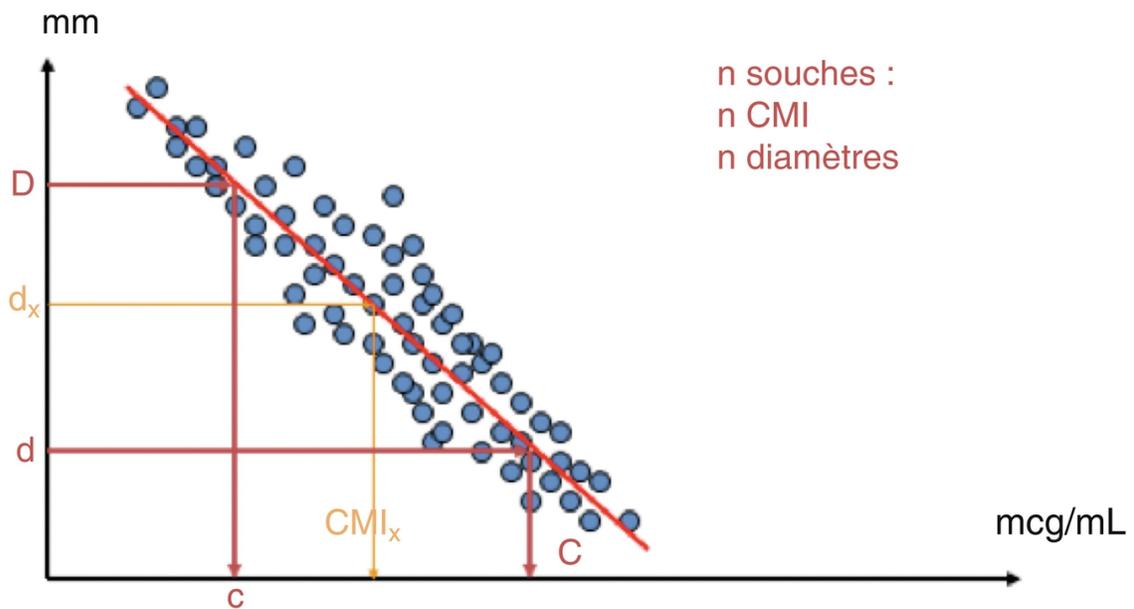
A

Peut-on mesurer une CMI par l'antibiogramme par diffusion en milieu gélosé ?



B

Antibiogramme par diffusion : droite de concordance



**FIG. 206.8** L'antibiogramme par diffusion.

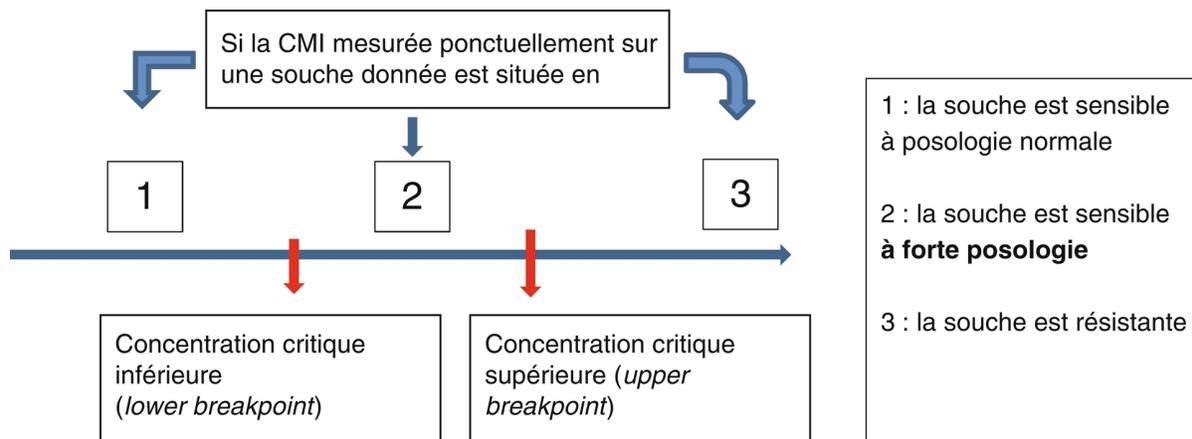
A. Un disque d'antibiotique est déposé à la surface d'une gélose. Très rapidement (quelques secondes), l'antibiotique diffuse du papier vers la gélose selon deux directions, l'une verticale (vers le fond de la gélose), l'autre horizontale, de façon supposée homogène autour du disque. Cette double diffusion crée ainsi un gradient de concentration homogène décroissant du bord de la pastille vers l'extérieur. Après ensemencement de la gélose par la bactérie à tester, la croissance de celle-ci se fait tout autour du disque, en s'arrêtant pour former un halo d'inhibition de la croissance à l'endroit où la concentration du gradient dans la gélose est égale à la concentration minimale inhibitrice. B. La droite de concordance d'un antibiotique est réalisée grâce à la mesure de la CMI de cet antibiotique sur un grand nombre de souches

(n = plusieurs centaines) représentatives de bactéries rencontrées en pathologie infectieuse humaine. Parallèlement, sur ces souches, on réalise la mesure du halo d'inhibition obtenue par diffusion à partir d'un disque contenant la quantité *ad hoc* d'antibiotique. Ainsi, pour chaque souche, on dispose d'une paire de valeurs (CMI/diamètre) et l'ensemble des paires ainsi formées permet d'élaborer une droite de corrélation diamètre *versus* CMI. Source : F. Jehl.

La droite de concordance d'un antibiotique est réalisée grâce à la mesure de la CMI de cet antibiotique sur un grand nombre de souches (n = plusieurs centaines) représentatives de bactéries rencontrées en pathologie infectieuse humaine. Parallèlement, sur ces souches, on réalise la mesure du halo d'inhibition obtenue par diffusion à partir d'un disque contenant la quantité *ad hoc* d'antibiotique. Ainsi, pour chaque souche on dispose d'une paire de valeurs (CMI/diamètre) et l'ensemble des paires ainsi formées permet d'élaborer une droite de corrélation diamètre *versus* CMI (fig. 206.8). C'est la droite de concordance. Il suffit par la suite de mesurer un diamètre lors de la réalisation d'un antibiogramme par diffusion et de se référer à la droite de concordance pour obtenir la CMI. Il existe une droite de concordance pour chaque antibiotique utilisé.

### Concentrations critiques cliniques

Cependant, la CMI en elle-même ne suffit pas à statuer sur la sensibilité ou la résistance à un antibiotique de la bactérie isolée d'un prélèvement pathologique. Seule la comparaison de cette CMI ponctuelle à des seuils pertinents, les concentrations critiques cliniques, va permettre de statuer définitivement sur le caractère sensible ou résistant de la souche (fig. 206.9). Si la CMI mesurée est en deçà de la concentration critique basse, la souche est déclarée sensible. Si elle est supérieure à la concentration critique haute, elle est déclarée résistante. Entre les deux, elle est intermédiaire. Notons que sur la droite de concordance, il existe des diamètres critiques correspondants aux concentrations critiques (fig. 206.8). Donc la simple comparaison aux diamètres critiques d'un diamètre mesuré est suffisante, *a priori*.



**FIG. 206.9** Les concentrations critiques : concentrations critiques inférieures (*lower break point*) et supérieures (*upper break point*).

Pour certains couples antibiotiques–bactéries, il n'existe qu'une seule concentration critique. Ce sont des CMI seuils, des bornes, qui permettent de statuer sur la sensibilité à posologie normale, ou la sensibilité à forte posologie, ou la résistance d'une bactérie donnée à un antibiotique par comparaison à ces seuils de la CMI prise par cet antibiotique vis-à-vis de cette bactérie. Il existe donc depuis 2019 deux zones de sensibilité définies par les posologies utilisables : normales ou fortes. Selon l'EUCAST, la sensibilité à forte posologie doit être considérée comme une réelle possibilité de traitement, confirmée par les données récentes de la pharmacodynamie. Source : F. Jehl.

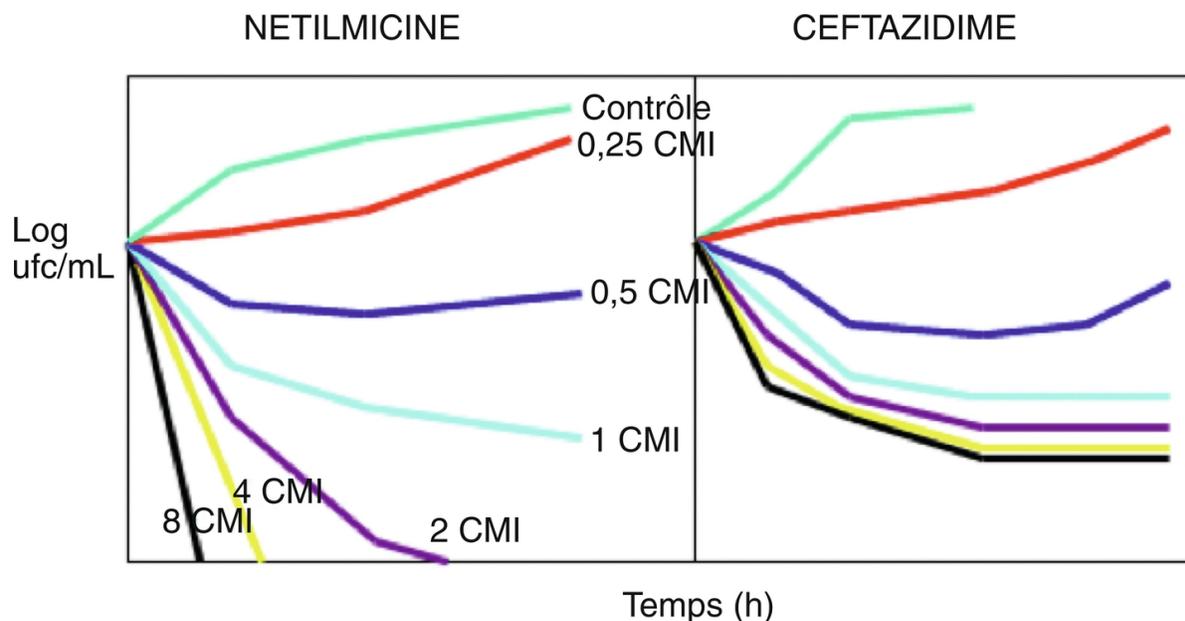
*In fine*, tester la sensibilité aux antibiotiques d'une bactérie isolée ponctuellement d'un prélèvement et supposée être impliquée dans un processus infectieux ne consiste qu'« à en mesurer la CMI » (quelle que soit la technique utilisée) et comparer cette CMI à des concentrations critiques. Mais il faut garder à l'esprit que toutes les techniques de mesure des CMI ne se valent pas, qu'elles dépendent particulièrement du couple antibiotique–bactérie, et que certaines techniques sont à proscrire impérativement pour certains antibiotiques.

La ou les concentrations critiques des antibiotiques sont donc des éléments pivots dans la détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. On comprend dès lors l'importance du mode de

détermination des concentrations critiques. Les données modernes de la PK/PD permettent désormais d'établir des concentrations critiques d'une grande fiabilité pronostique.

## Comment sont établies les concentrations critiques cliniques ? La logique PK/PD et ses conséquences

Le terme « PK/PD » est un acronyme anglo-saxon pour « *Pharmaco-Kinetics/Pharmaco-Dynamics* ». En français, il est souvent remplacé par le terme « pharmacodynamie des antibiotiques ». Si la pharmacocinétique concerne le devenir du médicament dans l'organisme en fonction du temps et la pharmacologie le mode d'action de l'antibiotique sur les bactéries, la pharmacodynamie étudie les modalités de la dynamique de bactéricidie de l'antibiotique *in vivo* en fonction du temps (fig. 206.10) [17]. La pharmacodynamie des antibiotiques a débuté avec l'avènement des études de bactéricidie dynamique *in vitro*. En effet, les antibiotiques (tout comme les antifongiques et les antiviraux) représentent une classe thérapeutique particulière dans le sens où, à la différence des autres classes thérapeutiques, leurs cibles sont des bactéries, donc des organismes vivants. Les cibles des antibiotiques chez les bactéries sont très variables (voir plus haut) en fonction de la nature de l'antibiotique essentiellement, mais aussi de la bactérie. Il en résulte des effets très variables selon l'antibiotique, et cette diversité d'action est à l'origine de modalités de bactéricidie dynamique variables, plus ou moins rapides ou intenses selon que l'activité touche la synthèse des constituants de parois (processus lent) ou la synthèse des protéines ou acides nucléiques (processus plus rapide).



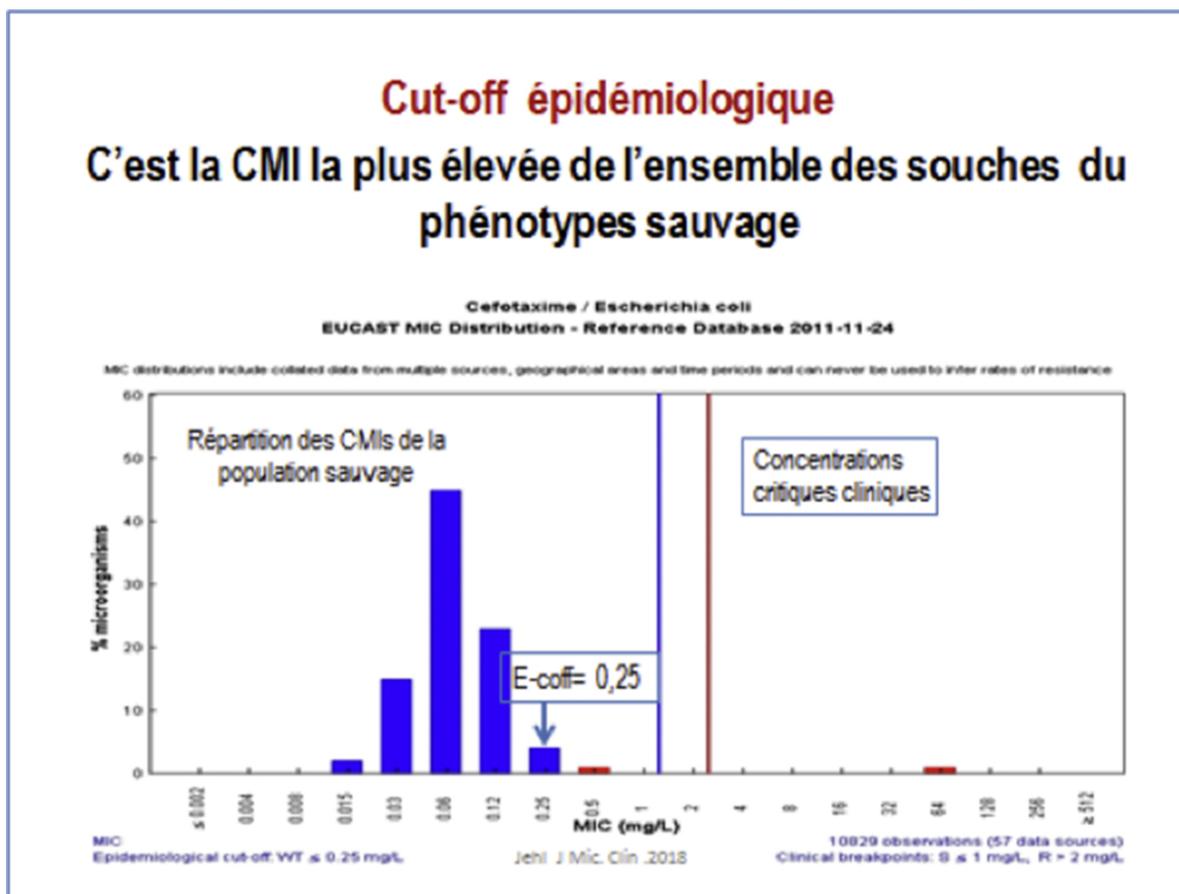
**FIG. 206.10** Bactéricidie dynamique temps-dépendante d'une bêta-lactamines (ceftazidime) sur *E. coli* (à droite) par comparaison à la bactéricidie concentration-dépendante d'un aminoside (netilmicine, à gauche).

Log ufc/mL = nombre de bactéries/mL. L'augmentation des concentrations (exprimées dans le cas de la figure en multiples de CMI) d'un aminoside sur la souche d'*E. coli* étudiée se traduit par une augmentation de la vitesse de bactéricidie et de la profondeur de bactéricidie, proportionnellement à la concentration d'antibiotique. À l'inverse, l'augmentation des concentrations d'une bêta-lactamine, la ceftazidime, n'améliore la profondeur de bactéricidie qu'à concurrence d'une concentration égale à environ une fois la CMI. Au-delà de cette valeur, l'amélioration de la profondeur de bactéricidie n'est proportionnelle qu'au temps écoulé au contact de l'antibiotique à une valeur au moins égale une fois la CMI [17]. Source : F. Jehl.

Les concentrations critiques cliniques, c'est-à-dire celles qui sont utilisées au quotidien pour déterminer la sensibilité des bactéries aux antibiotiques (catégorisation clinique), sont élaborées sur la base de trois types d'approches [18-20].

## Approche bactériologique : le *cut-off* épidémiologique (*e-coff* des Anglo-Saxons)

Pour un couple antibiotique–bactérie, c’est la CMI de l’antibiotique la plus élevée retrouvée vis-à-vis de ces bactérie dans la population sauvage. La population sauvage est l’ensemble des bactéries ne présentant pas de mécanisme de résistance phénotypique à l’antibiotique. Elle est usuellement représentée sous la forme d’histogramme de fréquences des CMI de ces souches sauvages. Pour le couple céfotaxime–*Escherichia coli* (plus de 10 000 souches), l’histogramme de la fig. 206.11 représente la fréquence de répartition des CMI des souches sensibles. Le *cut-off* épidémiologique est la CMI la plus élevée de cette répartition (prise en réalité à 97,5 % de l’effectif). Elle est de 0,25 mg/L dans le cas présent.



**FIG. 206.11** *Cut-off* épidémiologique.

Pour le couple céfotaxime–*E. coli* (plus de 10 000 souches), les histogrammes représentent la fréquence de répartition des CMI des souches sensibles. Le *cut-off* épidémiologique est la CMI la plus élevée de cette répartition (prise en réalité à 97,5 % de l’effectif). Elle est de 0,25 mg/L dans le cas présent. La droite bleue et la droite rouge représentent les *breakpoints* cliniques du céfotaxime sur *E. coli*. Il est impératif que les concentrations critiques cliniques d’un antibiotique ne coupent pas la population sauvage en deux. En d’autres termes, le *cut-off* épidémiologique doit toujours, dans la mesure du possible, être inférieur à la concentration critique clinique basse [18]. Source : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters*. Version 1.0; 2019.

La droite bleue et la droite rouge représentent les *breakpoints* cliniques du céfotaxime sur *E. coli*. Il est impératif que les concentrations critiques cliniques d’un antibiotique ne coupent pas la population sauvage en deux. En d’autres termes, le *cut-off* épidémiologique doit toujours, dans la mesure du possible, être inférieur à la concentration critique clinique basse.

## Logique « PK/PD » (fig. 206.12)

Le développement de nouveaux antibiotiques passe obligatoirement par une phase d’évaluation pharmacodynamique (à ne pas confondre avec la pharmacocinétique), laquelle fait à son tour l’objet d’un certain nombre d’étapes qui doivent se succéder dans un ordre bien défini.

## La « logique PK/PD » des *breakpoints*

Infections expérimentales animales	.... et chez l'Homme
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choix du modèle animal</li> <li>• Déterminer le paramètre PK/PD d'intérêt :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– plusieurs posologies</li> <li>– plusieurs fractionnements des doses</li> <li>– plusieurs voies d'administration</li> <li>– plusieurs genres bactériens</li> <li>– plusieurs niveaux de sensibilité (CMI)</li> </ul> </li> </ul> <p>→ paramètre clé</p> <p>→ sa valeur seuil minimale requise (bactériostase, bactéricidie ; 1 log, 2 log...)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmacocinétique :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– plusieurs posologies</li> <li>– plusieurs voies d'administrations</li> </ul> </li> <li>• Bactériologie : choix des bactéries ?                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– grandes études épidémiologiques</li> <li>– fourchette des CMI testées</li> </ul> </li> </ul> <div style="border: 1px solid red; border-radius: 15px; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Simulations Monte-Carlo</li> <li>• <i>Probability of target attainment</i> (PTA)</li> </ul> </div>

Un antibiotique, selon ses modalités de bactéricidie dynamique, est :

**Temps-dépendant**

**Concentration-dépendant**

*Les paramètres PK/PD pertinents, potentiellement prédictifs de l'efficacité et/ou de la prévention de la résistance sont :*

• % T > CMI

• PIC/CMI

• ASC/CMI

*Ces paramètres deviennent prédictifs à la condition qu'ils atteignent des pré-requis, a minima, en fonction de la CMI*

ASC/CMI = 600 (glycopeptides)

Pic/CMI = 10 (aminosides)

*La valeur de ce pré-requis est fonction de l'effet anti-bactérien demandé à l'antibiotique*

T > CMI = x % de l'intervalle (bêta-lactamines), x fixé par :

Bactériostatique ? 1 log bactéricidie ? 2 log bactéricidie

### FIG. 206.12 La « logique » PK/PD [1].

Les modèles d'infections expérimentales permettent de déterminer quels sont les paramètres dits « pharmacodynamiques » qui seront le plus fidèlement prédictifs de l'efficacité bactériocliniques et/ou de la capacité à prévenir l'émergence de résistance des antibiotiques en question pour chacun des antibiotiques en fonction de leurs modalités de bactéricidie dynamique. Sont explorées les influences des posologies unitaires, du fractionnement plus ou moins important de la posologie totale journalière, des différentes voies d'administrations, l'espèce bactérienne utilisée dans l'infection expérimentale et la sensibilité des diverses souches bactériennes utilisées (CMI). Ces modèles permettent ainsi de dégager clairement quel est le paramètre clé pour l'antibiotique en question : temps pendant lequel les concentrations sériques sont supérieures à la CMI ( $T > CMI$ ), ratio aire sous la courbe par CMI (ASC/CMI), quotients inhibiteurs au pic sérique ou à la résiduelle sérique ( $C_{max}/CMI$  ou  $C_{résiduelle}/CMI$ ). Source : F. Jehl.

## Temps-dépendant ou concentration-dépendant

La première étape consiste à déterminer le type de bactéricidie dynamique caractérisant l'antibiotique (voir plus haut) : temps-dépendant ou concentration-dépendant. De nombreux modèles sont utilisés à ces fins, depuis le modèle historique de bactéricidie *in vitro* de Craig *et al.* (fig. 206.10), jusqu'aux modèles d'infections expérimentales *in vivo* chez l'animal, en passant par les très nombreux modèles d'infection *in silico*. Pour les infections animales expérimentales, le choix du modèle est primordial, visant à privilégier des animaux chez qui la pharmacocinétique sérique et tissulaire de l'antibiotique se rapproche le plus possible de celle de l'homme et, dans l'impossibilité d'en trouver, de mimer au mieux la cinétique humaine par différents artifices. Les antibiotiques se répartissent en deux groupes selon leur modalité de bactéricidie dynamique, c'est-à-dire la façon dont ils tuent les bactéries en fonction du temps (fig. 206.10).

### Antibiotiques concentrations-dépendants

Le paramètre déterminant de la bactéricidie de ces antibiotiques est la concentration de l'antibiotique au contact de la bactérie : plus elle est élevée et plus l'antibiotique « tue » rapidement et profondément. Cette bactéricidie est capable de s'exprimer même après des durées de contact relativement courtes entre l'antibiotique et la bactérie. Elle s'exprime souvent en logarithme décimal du nombre de bactéries tuées : « 3 log de bactéricidie » signifie que ne survit que 1 bactérie/10<sup>3</sup> bactéries de l'inoculum de départ. Cette modalité de bactéricidie influence nettement les conditions d'administration de ces antibiotiques, pour lesquels il faudra privilégier des posologies et des voies d'administration aboutissant à des concentrations sériques le plus élevées possible (pics sériques), mais toujours en deçà des seuils de toxicité.

L'exemple type est représenté par les aminoglycosides, antibiotiques concentrations-dépendants par excellence, et dont l'utilisation en monodose journalière est une conséquence directe, quasi généralisée, de leurs caractéristiques pharmacodynamiques. D'autres antibiotiques sont concentrations-dépendants : fluoroquinolones, daptomycine...

### Antibiotiques temps-dépendants

Le paramètre déterminant de la bactéricidie de ces antibiotiques est la durée de contact entre l'antibiotique et la bactérie, à des concentrations qui n'ont pas forcément besoin d'être très élevées, en général de l'ordre de la CMI (fig. 206.2). Les bêta-lactamines et les glycopeptides répondent à ces modalités de bactéricidie. L'objectif sera d'obtenir des concentrations pas forcément très élevées *in vivo*, mais par contre soutenues dans le temps.

## Étape 1 : les paramètres pharmacodynamiques pertinents [21, 22]

Ces modèles permettent dans un second temps de déterminer quels sont les paramètres dits « pharmacodynamiques » qui seront le plus fidèlement prédictifs de l'efficacité bactériocliniques et/ou de la capacité à prévenir l'émergence de résistance des antibiotiques en question pour chacun des antibiotiques en fonction de leurs modalités de bactéricidie dynamique.

Sont explorées les influences des posologies unitaires, du fractionnement plus ou moins important de la posologie totale journalière, des différentes voies d'administration, l'espèce bactérienne utilisée dans l'infection expérimentale et la sensibilité des diverses souches bactériennes utilisées (CMI).

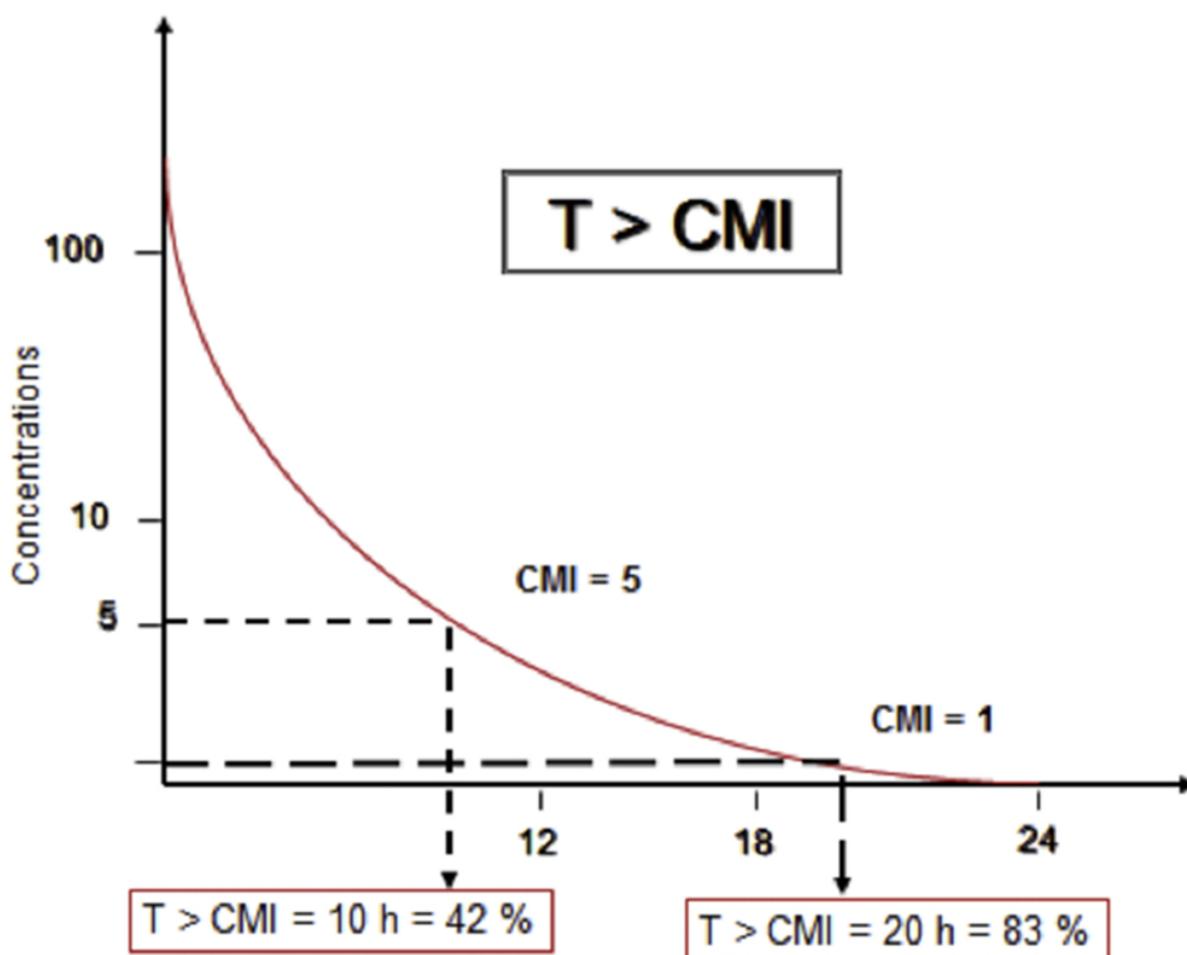
Ces modèles (encadré 206.2) permettent ainsi de dégager clairement quel est le paramètre clé pour l'antibiotique en question : temps pendant lequel les concentrations sériques sont supérieures à la CMI ( $T > CMI$ , fig. 206.13) ; ratio aire sous la courbe par CMI (ASC/CMI, fig. 206.14) ; quotients inhibiteurs au pic sérique ou à la résiduelle sérique ( $C_{max}/CMI$  ou  $C_{résiduelle}/CMI$ ). Les quotients inhibiteurs ne sont que des rapports de concentration sur la CMI : soit concentration au pic ( $C_{max}/CMI$  = paramètre de aminosides), soit en résiduel ( $C_{min}/CMI$  : paramètre de bêta-lactamines). La concentration de prévention des mutants

(CPM) résistants (fig. 206.15), c'est la CMI de la sous-population minoritaire résistante dans une population majoritairement sensible.

### Encadré 206.2

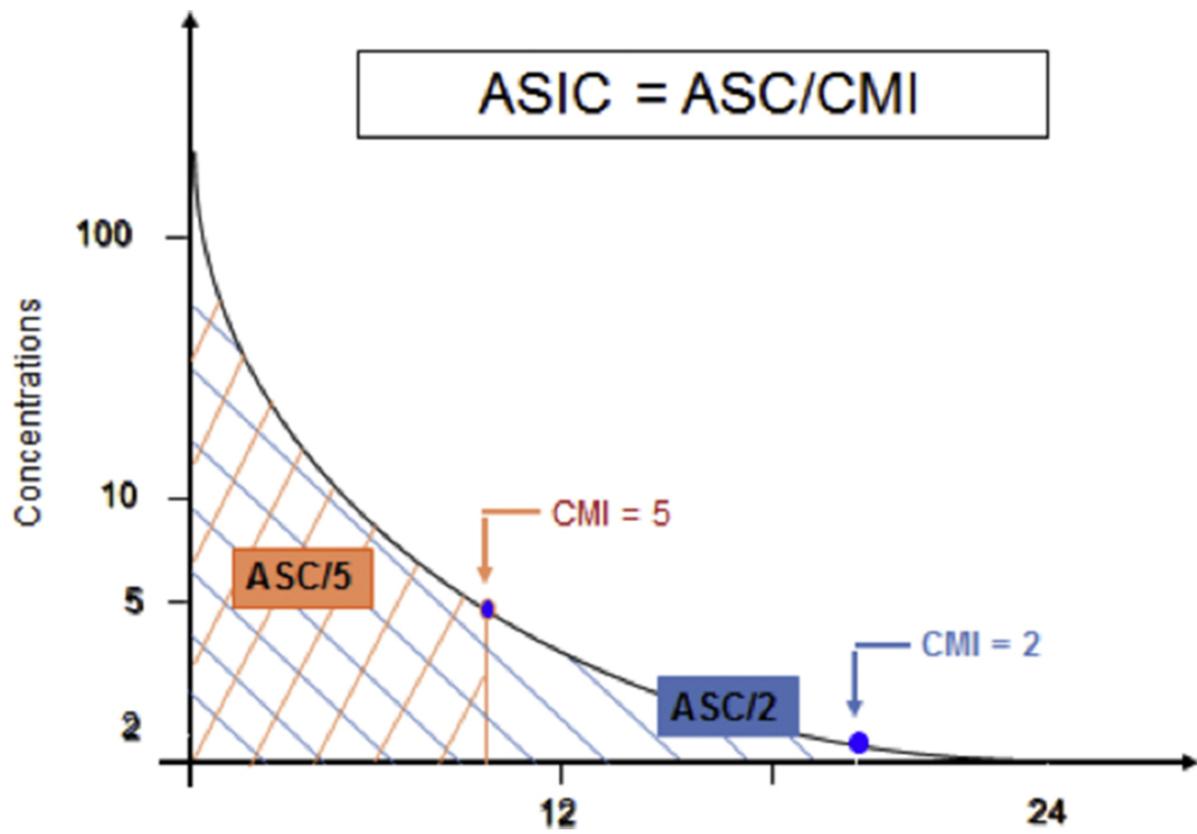
## Les principaux paramètres pharmacodynamiques

- $T > CMI$  : temps pendant lequel les concentrations sériques sont supérieures à la CMI.
- ASIC :  $ASC/CMI$  (aire sous la courbe des concentrations sériques/CMI).
- Quotients inhibiteurs (QI) divers (max, min, sériques, tissulaires) : concentrations/CMI.
- Concentration de prévention des mutations (CPM).



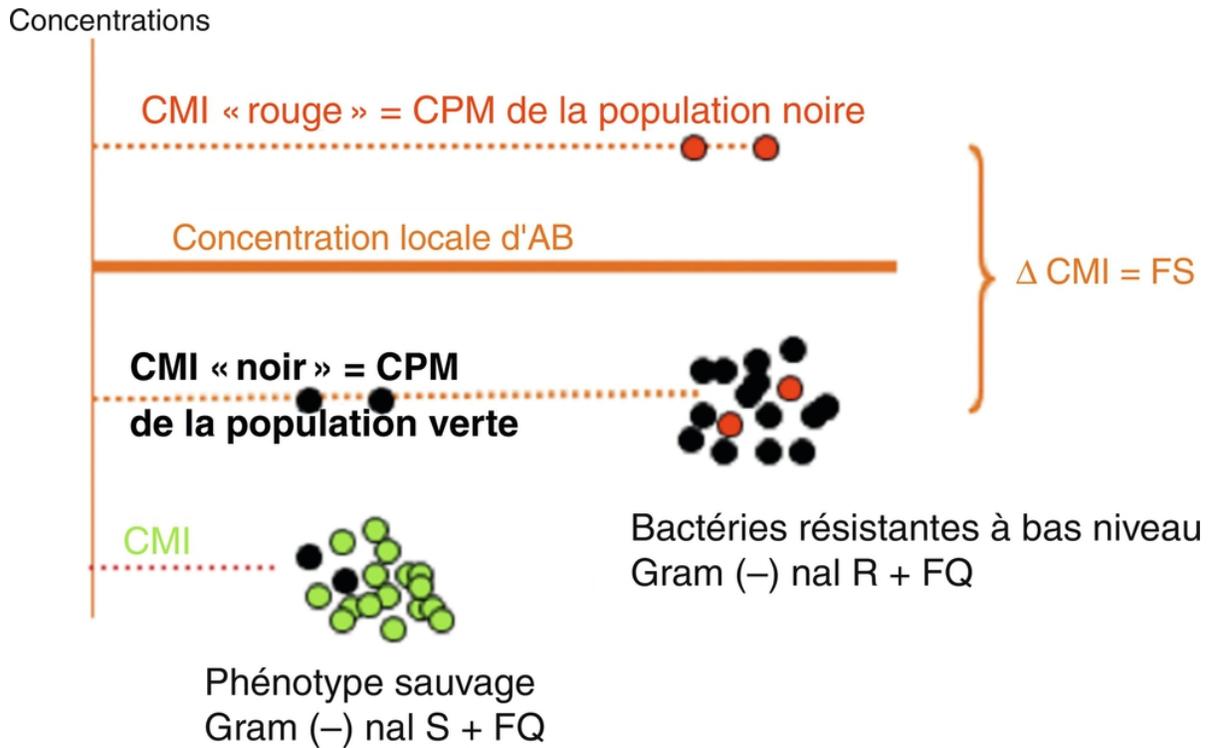
**FIG. 206.13**  $T > CMI$  = temps pendant lequel les concentrations sériques sont supérieures à la CMI de l'antibiotique.

Dans ce cas, avec administration intraveineuse directe et CMI égale à 5, les concentrations sont supérieures à cette valeur pendant 10 h, soit 42 % de l'intervalle entre deux administrations. Si la CMI est égale à 2, le  $T > CMI$  augmente naturellement à 83 %. Source : F. Jehl.



**FIG. 206.14** ASIC :  $ASC/CMI$ .

La surface sous courbe à considérer pour le calcul est celle obtenue par les concentrations supérieures à la CMI. Dans ce cas, il s'agit d'une seule administration par 24 h. Le principe du calcul reste le même pour 2, 3 (ou plus) administrations par 24 h. Source : F. Jehl.

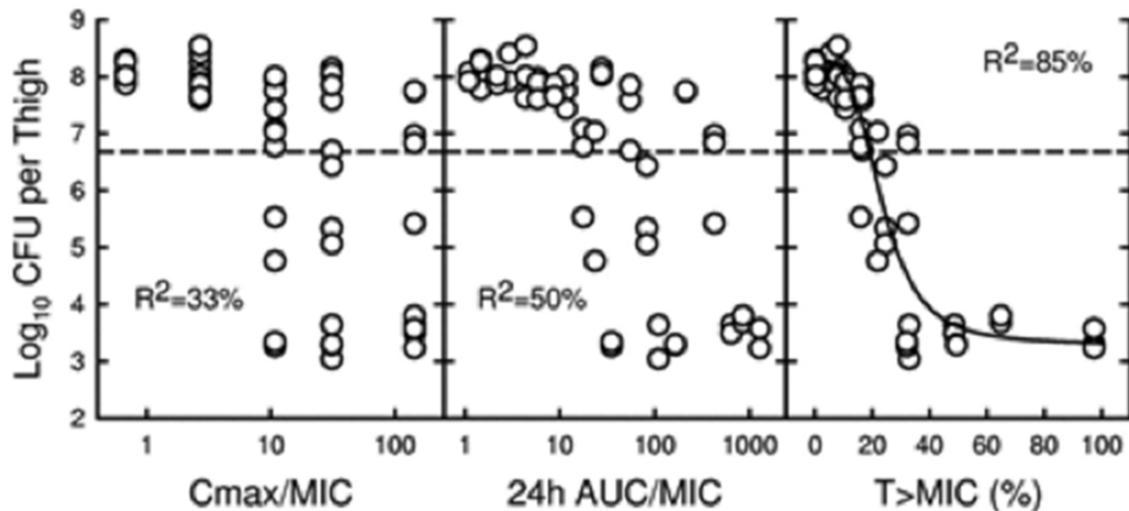


**FIG. 206.15** Concentration de prévention des mutants résistants (CPM).

La population bactérienne « verte », avec sa propre CMI « verte », possède des mutants résistants préexistants « noirs », avec leur propre CMI « noire », plus élevée. Si la population de départ, comme dans le cas présent est très sensible, la CPM (CMI des noires) reste relativement basse. Si le niveau de « départ » se situe plus haut, comme c'est le cas de la population principale noire dans cet exemple, les mutants préexistants auront donc des CMI, rouges situées à un niveau plus élevé : c'est la CPM de la population « noire ». AB : antibiotique, FS : fenêtre de sélection, FQ : fluoroquinolones, nal : acide nalidixique. Source : F. Jehl.

Ainsi, à titre d'exemple, pour le ceftobiprole (fig. 206.16), le paramètre le mieux corrélé à l'activité bactéricide est le  $T > \text{CMI}$  [23].

## Corrélation entre les différents indices PK/PD et l'efficacité du **ceftobiprole** sur *S.aureus* 33591



W. A. Craig, and D. R. Andes AAC 2008;52:3492-3496

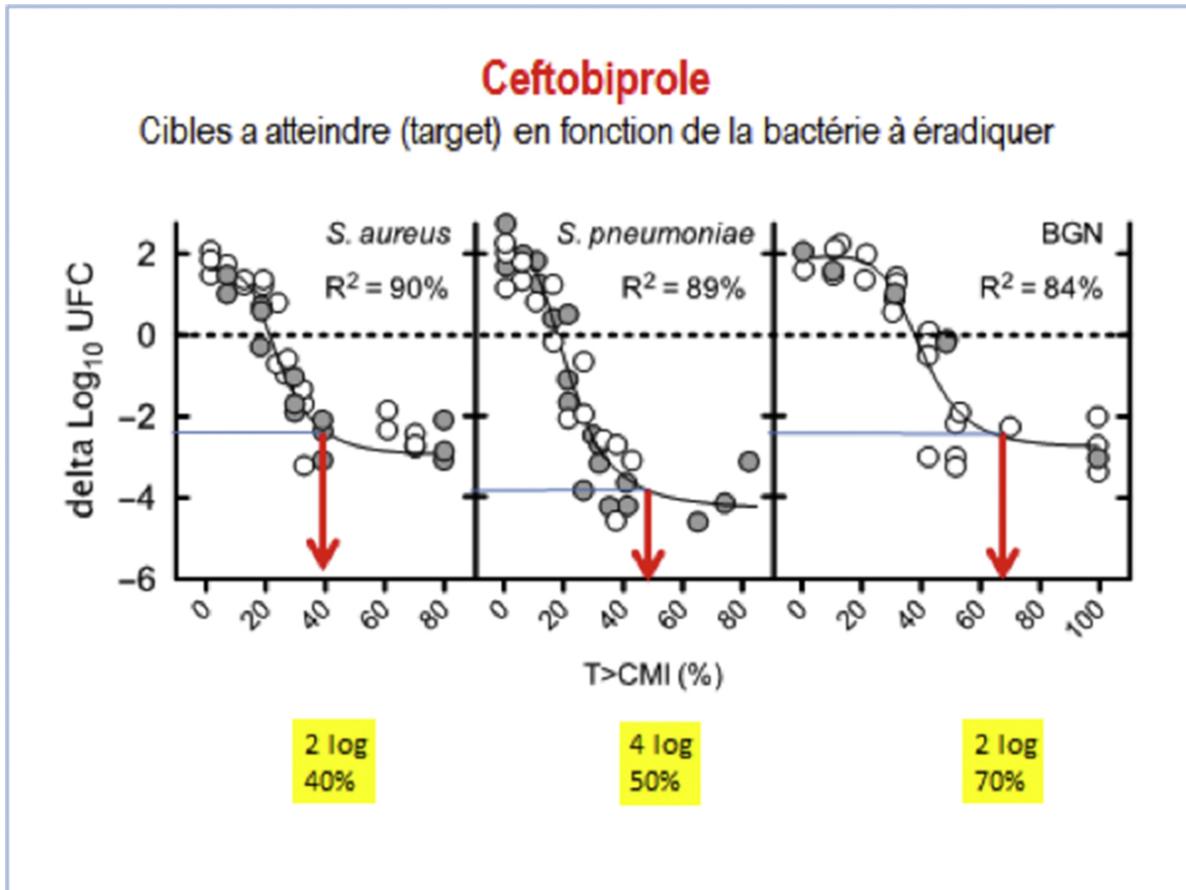
Joh J Mic Clin 2018

### **FIG. 206.16** Étape 1 – détermination du paramètre clé pour un antibiotique : exemple du **ceftobiprole** [23].

Dans le modèle d'infection expérimentale utilisé dans cet exemple, la numération des bactéries survivantes au niveau du site infectieux (en ordonnées) montre clairement que la corrélation avec l'effet bactéricide est optimale avec le paramètre T > CMI. Source : Craig W., Andes W.A. In vivo pharmacodynamics of ceftobiprole against multiple bacterial pathogens in murine thigh and lung infection models. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:3492-3496, fig. 3.

### **Étape 2 : les pré-requis**

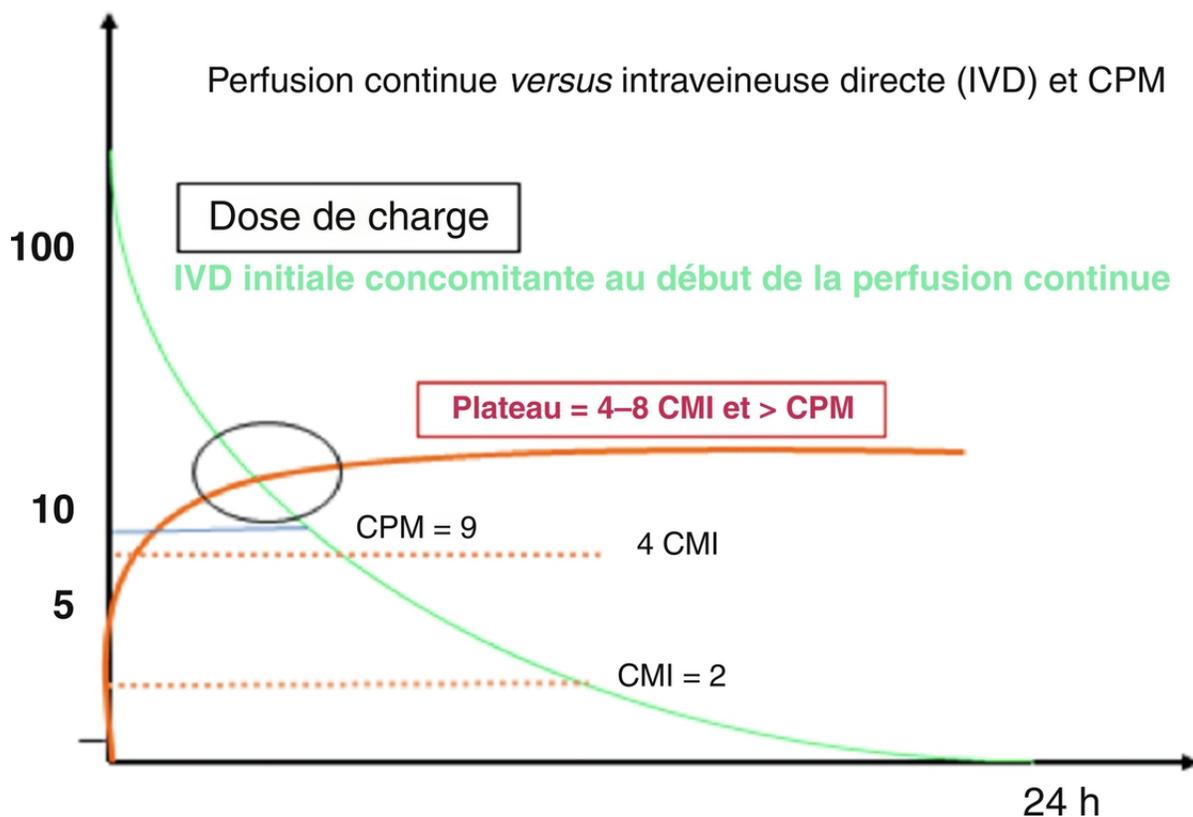
Une fois défini le paramètre clé, il convient d'évaluer quelles sont les valeurs seuils à atteindre pour ces paramètres afin qu'ils soient prédictifs d'une efficacité bactériocliniques et de la capacité à prévenir de l'émergence de résistance. Ces valeurs seuils, souvent qualifiées de « pré-requis pharmacodynamiques » ou de « cibles » (*target*) sont variables selon un certain nombre de paramètres, comme l'amplitude de la bactéricidie recherchée au site infectieux, un ou deux logarithmes de décroissance bactérienne (population initiale sur 10 ou sur 100), voire parfois uniquement l'effet de bactériostase. Ce pré-requis peut varier en fonction de l'espèce bactérienne, ce qui justifie que l'on ait, en 2019, des *breakpoints* variables pour un antibiotique donné en fonction de la nature de la bactérie à éradiquer : exemple du ceftobiprole (fig. 206.17) [23]. Les constats énoncés sont identiques quelle que soit la nature du paramètre clé : Q<sub>Imax</sub>, ASIC, etc.



**FIG. 206.17** Étape 2 : détermination du pré-requis à atteindre, de la cible (target).

Exemple du ceftobiprole. Pour *S. aureus*, le pré-requis à atteindre est de 40 %, ce qui permet d'avoir une bactéricidie légèrement supérieure à 2 log. Pour le pneumocoque, on obtient une bactéricidie de 4 log avec un objectif de T > CMI = 50 % et, enfin, pour les bactéries à Gram négatif (BGN), une bactéricidie > 2 log est obtenue pour un T > CMI = 70 % [23]. Source : Craig W., Andes W.A. In vivo pharmacodynamics of ceftobiprole against multiple bacterial pathogens in murine thigh and lung infection models. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:3492–3496, fig. 3.

Concernant la perfusion continue des bêta-lactamines [24], dans les situations d'infections sévères, sur terrain fragile, liées à des bactéries multi-résistantes, de nombreux auteurs s'accordent à dire que des objectifs de T > 1 fois la CMI = x % de l'intervalle entre deux administrations est insuffisant, et incompatible avec une guérison bactériologique. La cible à atteindre, dans ce contexte, devient : T > x fois la CMI = 100 % de l'intervalle, la valeur x variant de 4 à 8. Cela équivaut à obtenir une résiduelle égale à 4 à 8 fois la CMI. Les demi-vies courtes de la majorité des bêta-lactamines ne permettent pas d'atteindre cet objectif par les administrations discontinues, et seule la perfusion continue le permet. Il faut cependant œuvrer de sorte à obtenir un plateau de perfusion égal à 4 à 8 fois la CMI, voire égal à la CPM pour pallier l'émergence de résistance (sachant que la CPM n'est pas mesurable en routine hospitalière). L'antibiotique perfusé sur 24 h doit être stable durant toute la durée de perfusion et, enfin, l'administration d'une dose en intraveineuse directe de charge est incontournable pour pallier le temps de latence à obtenir le plateau de perfusion (fig. 206.18).



**FIG. 206.18** Le plateau idéal à atteindre lors de l'utilisation de la perfusion continue est une concentration répondant à la fois au critère efficacité bactério-clinique ( $C = 4$  à  $8$  fois la CMI) et au critère de prévention de l'émergence de résistance ( $C > CPM$ ). Source : F. Jehl.

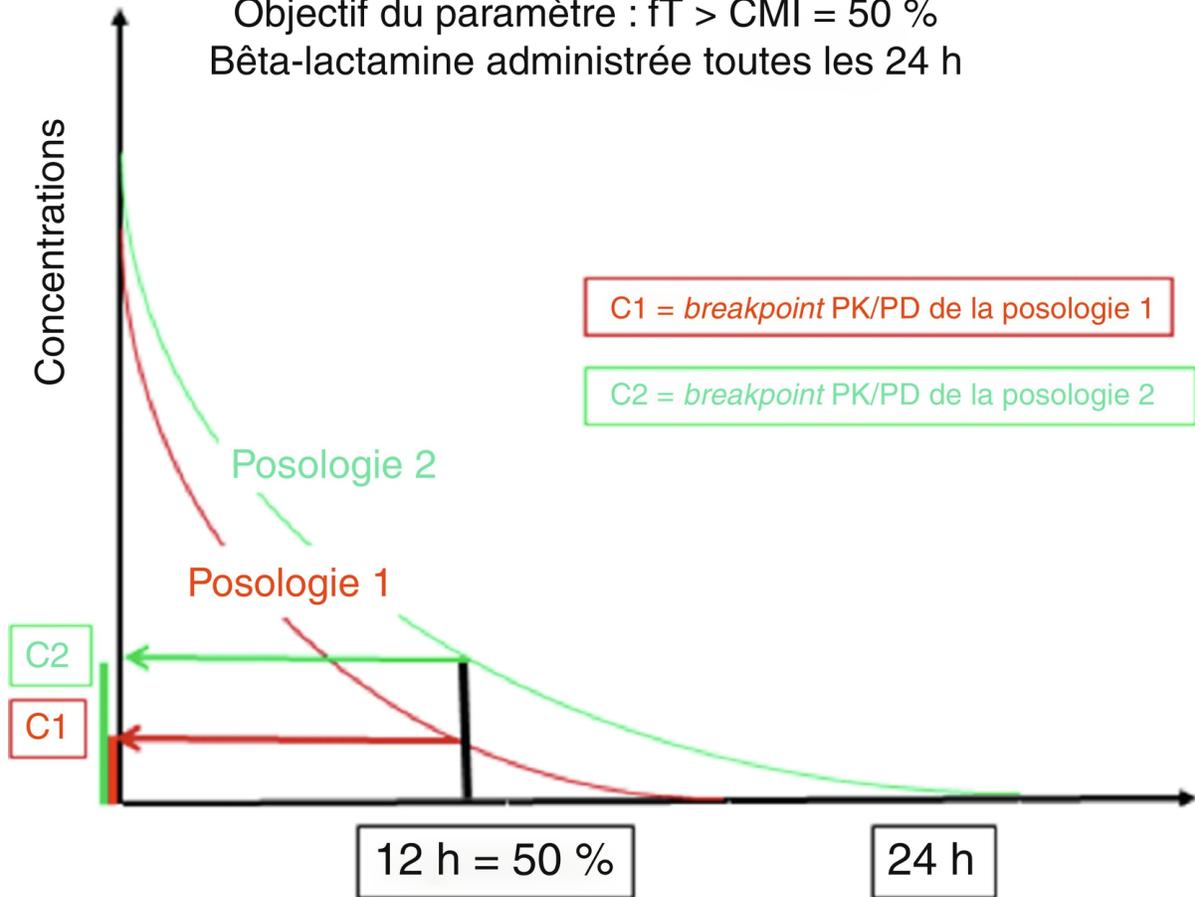
### Étape 3 : comment sont calculées les concentrations critiques (*breakpoints*) PK/PD [25, 26] ?

Chez l'homme, les études de pharmacocinétique sont possibles à différentes posologies et selon diverses modalités de fractionnement de la dose, mais la confrontation avec les diverses espèces bactériennes entrant dans le spectre de l'antibiotique ne peut se faire que par des modélisations mathématiques. Il s'agit des simulations de Monte-Carlo, qui permettent de calculer quelle est la probabilité, pour une CMI donnée de l'antibiotique, d'être en adéquation avec les pré-requis : c'est la probabilité d'atteindre le pré-requis (*probability of target attainment* ou PTA), propre à chaque CMI. Cela permet ensuite de calculer les concentrations critiques PK/PD de ces nouveaux antibiotiques, celles-ci étant théoriquement la CMI la plus élevée encore dotée d'une PTA  $> 90\%$ , minimum requis pour une posologie donnée. Les figures 206.19 et 206.20 décrivent la logique d'établissement des concentrations critiques, l'une pour un antibiotique temps-dépendant, une bêta-lactamine  $x$ , dont le paramètre clé est  $T > CMI$ , l'autre pour un antibiotique dont le paramètre clé est  $ASC/CMI$  (ASIC). Les concentrations critiques PK/PD dépendent bien de la posologie.

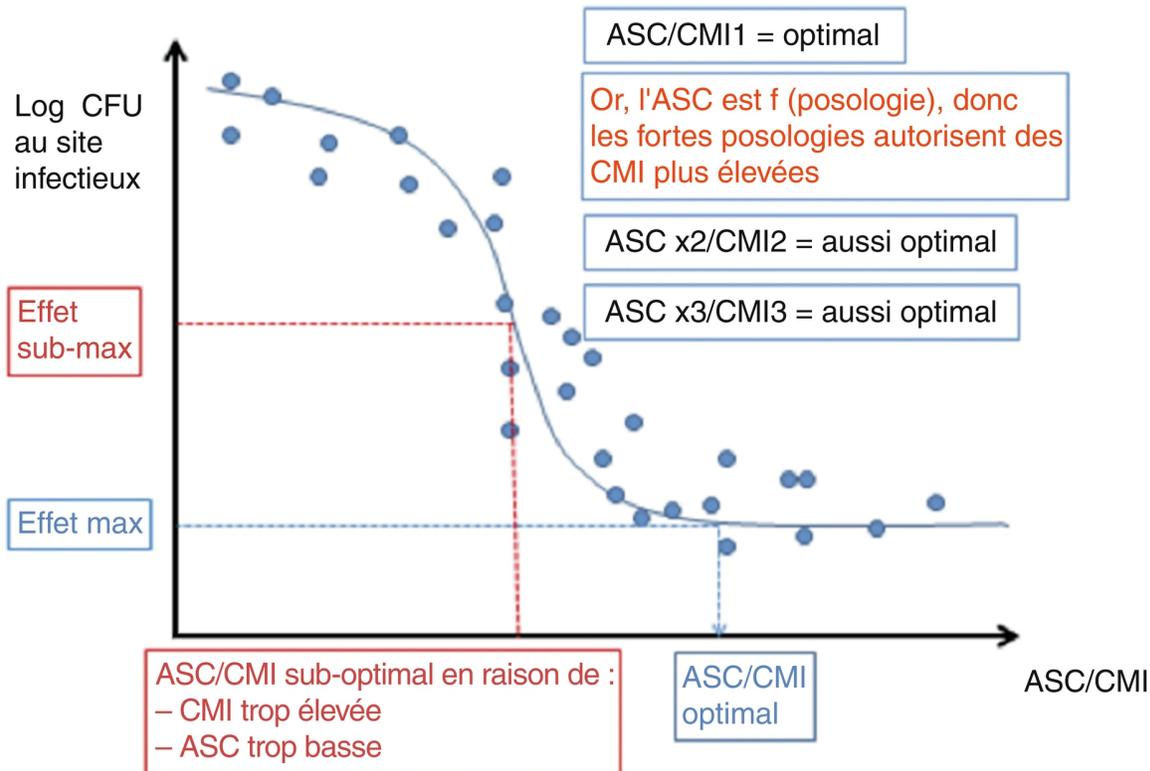
# Concentrations critiques en fonction de la posologie

Objectif du paramètre :  $fT > CMI = 50\%$

Bêta-lactamine administrée toutes les 24 h

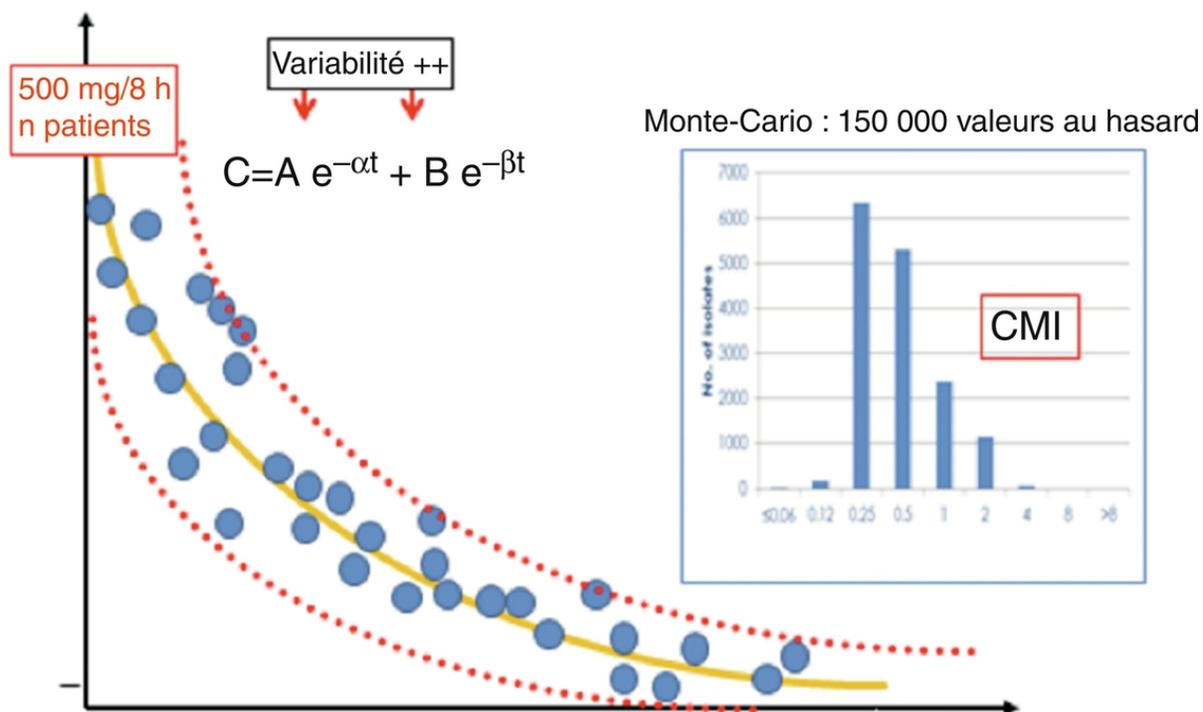


## Concentrations critiques PK/PD en fonction de la posologie : ASIC



**FIG. 206.19** Calcul du *breakpoint* PK/PD.

A. Pour un antibiotique temps dépendant, dont le paramètre clé est  $T > CMI$ , ayant un pré-requis de  $T > CMI = 50\%$ . À 12 h (temps = 50 % de l'intervalle), la posologie 1 de l'antibiotique donne une concentration égale à  $C1$ . Pour une bactérie responsable d'infection, toute CMI mesurée ponctuellement inférieure ou égale à  $C1$  répond à l'exigence de  $T > CMI = 50\%$ ,  $C1$  étant la valeur maximum permettant encore de répondre à cette exigence.  $C1$  est donc la concentration critique de cet antibiotique, mais pour la posologie 1. L'augmentation de la posologie (posologie 2) aboutit à un *breakpoint* égal à  $C2$ ,  $C2$  étant  $> C1$ . Le *breakpoint* PK/PD de cet antibiotique est donc bien fonction de la posologie pour un objectif de  $T > CMI = 50\%$ , donc propre à une espèce ou genre bactérien donnés. Ces valeurs peuvent être différentes avec une autre bactérie. B. Pour un antibiotique dont le paramètre clé est ASC/CMI. Tant que ce rapport n'est pas optimal, la bactéricidie ne l'est pas non plus ; l'effet max est obtenu pour un rapport ASC/CMI optimal. Comme la posologie est fixe, ce rapport ne s'optimise que parce que la CMI diminue. Le *breakpoint* de cette posologie est donc la première CMI ( $C1$ ) autorisant un rapport optimum. Si on peut augmenter la posologie sans risque, l'ASC augmente et donc le rapport reste le même avec une CMI  $C2$  qui devient le *breakpoint* de la posologie  $C2$ . Source : F. Jehl.



**FIG. 206.20 Simulations de Monte-Carlo.**

Exemple d'une bêta-lactamine quelconque, dont le pré-requis est  $T > CMI = 60\%$  ; l'étude pharmacocinétique de population réalisée sur un effectif faible à la posologie de 500 mg administrés toutes les 8 h en perfusion de 2 h a abouti à la courbe d'élimination sérique (points bleus) dont l'équation de type classique bi-exponentielle donne la courbe théorique jaune. Cette équation, vu la faiblesse de l'effectif, est assortie d'une grande variabilité sur ses différentes composantes et il est plus licite de représenter les deux courbes extrêmes décrivant les points pharmacocinétiques (pointillés). La simulation de Monte-Carlo consiste alors à faire tirer au hasard par un ordinateur plusieurs dizaines ou centaines de milliers de valeurs toutes comprises entre ces deux courbes. On considère dans un deuxième temps l'ensemble des CMI que peut prendre cette molécule sur l'ensemble des souches entrant dans le spectre de l'antibiotique (à travers les grandes études épidémiologiques régulièrement réalisées), par exemple de 0,05 à 256 mg/L. On fait calculer par l'ordinateur quelle est, pour chacune de ces CMI, la probabilité de répondre au pré-requis de  $T > CMI = 60\%$  dans l'effectif des dizaines de milliers de concentrations retenues par le tirage au sort, cela revient à calculer la PTA pour cette CMI [26, 27]. Source : F. Jehl.

Les concentrations critiques PK/PD ne sont donc pas spécifiques d'espèces mais de la posologie utilisée. Le corollaire a été une redéfinition radicale de la catégorie clinique intermédiaire (voir plus haut).

Le [tableau 206.2](#) donne quelques exemples de concentrations critiques PK/PD, telles qu'elles apparaissent dans les recommandations du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM).

**Tableau 206.2****Concentrations critiques de quelques antibiotiques en fonction de la posologie [18, 19].**

	CC	Posologie
Céfotaxime	1	1 g × 3
	2	2 g × 3
Céfepime	4	2 g × 2
	8	2 g × 3
Ceftriaxone	1	1 g × 1
	2	2 g × 2
Méropénème	2	1 g × 3
	8	2 g × 3
Imipénème	2	0,5 g × 4
	8	1 g × 4
Ciprofloxacine orale	0,25	500 mg × 2
	0,5	750 mg × 2
Ciprofloxacine IV	0,25	400 mg × 2
	0,5	400 mg × 3
Lévofloxacine orale et IV	0,5	500 mg × 1
	1	500 mg × 2

Pour les couples antibiotiques–bactéries pour lesquels il n'existe pas de concentrations critiques d'espèces, les *breakpoints* PK/PD peuvent être utilisés comme concentrations critiques « cliniques ».

**Part de la clinique dans l'établissement des concentrations critiques cliniques**

Au fil de l'utilisation des antibiotiques en clinique humaine, les *breakpoints* établis peuvent être confortés ou infirmés et donc revisités selon les résultats de la clinique. En effet, souvent les *breakpoints* cliniques peuvent être d'emblée volontairement abaissés par rapport aux *breakpoints* PK/PD selon le positionnement des *cut-off* épidémiologiques, si ces derniers le permettent, à savoir lorsque les populations sauvages sont très sensibles et qu'il n'y est dès lors pas « utile » d'avoir des *breakpoints* cliniques aussi élevés que les *breakpoints* PK/PD. Mais dans certains cas, on donne aux *breakpoints* cliniques les valeurs des *breakpoints* PK/PD. Dans ces situations, les résultats des études cliniques imposent une diminution de ces *breakpoints* cliniques à la constatation d'échecs thérapeutiques trop fréquents en raison de CMI (décrétées sensibles) trop élevées. Les exemples sont nombreux : citons celui du traitement des bactériémies mono-microbiennes à bactéries BLSE (+) par le céfepime où les auteurs [28] ont constaté que tous les échecs thérapeutiques étaient dus à des bactéries dotées d'une CMI du céfepime > 1 mg/L, alors que le *breakpoint* clinique de cet antibiotique (Clinical and Laboratory Standards Institute ou CLSI : normes américaines) était à 8 mg.L. Il s'en est bien entendu suivi une diminution de ce *breakpoint* clinique.

Dans ces études d'efficacité cliniques, l'analyse des échecs et des succès permet de dégager des valeurs de CMI au-delà desquelles il n'y a pas de succès clinique. Cette valeur seuil permet d'affiner les concentrations critiques cliniques établies par les approches précédentes.

## Simulations de Monte-Carlo et pertinence des concentrations critiques cliniques modernes : les probabilités d'atteindre les cibles pré-requises (PTA) [26, 27]

Cette attention toute particulière portée à l'établissement des concentrations critiques cliniques et PK/PD a été assortie de l'appréciation de leur fiabilité, et de la sécurité qu'elles confèrent à l'antibiogramme quelle que soit sa forme. Cela a été possible grâce aux simulations de Monte-Carlo qui ont permis d'extrapoler, à des effectifs très nombreux, des résultats obtenus lors des études de pharmacocinétique de population sur des effectifs faibles (fig. 206.20) sur la base de modélisations statistiques. Une simulation est relative à :

- une posologie donnée ;
- une voie d'administration donnée ;
- des modalités d'administration très strictement déterminées ;
- un objectif PK/PD fixé pour une espèce/genre bactérien donné.

Ses résultats en termes de fiabilité ne sont valables qu'à la condition de respecter ces conditions.

Elle permet de calculer la PTA, c'est-à-dire d'évaluer la chance, pour une CMI donnée, d'atteindre la valeur du pré-requis du paramètre PK/PD utile [26, 27]. Cette probabilité doit toujours être supérieure ou égale à 90 %. En deçà de cette valeur, le risque pris de traiter peut être considéré comme trop important (à l'exclusion, bien sûr, des cas de force majeure où aucune alternative n'existe et où il faudra donc se satisfaire de valeurs < 90 %).

La figure 206.21 illustre une des façons de représenter l'ensemble des PTA de chaque CMI d'un antibiotique en fonction du pré-requis exigé.

## Pourcentage de patients atteignant une valeur donnée de T>CMI pour différentes CMI, c'est à dire les PTA pour ces différentes CMI

% T > MIC	0.5	1	2	4	8	16	32
30	100	100	100	100	95.7	17.6	1.10
40	100	100	100	95.5	90.1	8.24	0.824
50	100	100	100	98.9	75.0	5.22	0.824
60	100	100	99.5	96.7	63.5	4.67	0.824
70	100	99.7	98.9	92.0	50.8	4.12	0.824
80	100	99.5	98.1	90.0	33.8	2.47	0.824
90	99.7	99.2	96.4	75.0	26.6	2.20	0.549
100	99.5	98.4	93.7	61.5	18.4	2.20	0.549

Breakpoints:

- entérobactéries 0,25
- S. aureus: 2

**FIG. 206.21 Représentations des résultats d'une simulation de Monte-Carlo réalisée sur le ceftobiprole.**

Pourcentage de patients atteignant une valeur donnée de T > CMI pour différentes CMI. Il s'agit donc de la PTA pour ces différentes CMI. On constate que pour un objectif de T > CMI = 40 % (staphylocoque), on dispose d'une PTA de 90,1 % jusqu'à une CMI de 8 mg/L. Or le *breakpoint* clinique officiel du ceftobiprole pour *S. aureus* est de 2 mg/L. Cela confère ainsi à la molécule une grande marge de sécurité d'utilisation. En effet, une mesure de CMI est régulièrement entachée d'une erreur d'une (voire deux) dilution. Dans un tel cas, mesurer comme étant à 2 (donc sensible) une CMI qui en réalité est à 4 mg/L ne fait courir aucun risque quant à la garantie d'atteindre malgré tout le pré-requis PK/PD. Dans l'exemple présent, le même constat est fait pour les entérobactéries : PTA de 92 % pour un pré-requis de T > CMI = 70 % jusqu'à une CMI = 4 mg/L, alors que le *breakpoint* est à 0,25 mg/L [27]. Source : F. Jehl.

Ainsi, théoriquement, la concentration critique clinique d'un antibiotique (toujours dans des conditions très précises) devrait être la plus haute CMI de cet antibiotique affublée d'une PTA de 90–100 % (à condition du respect strict des conditions d'administration), ce qui lui confère une forte sécurité d'utilisation. Souvent, lorsque les *cut-off* épidémiologiques le permettent, le *breakpoint* est abaissé d'une voire plusieurs dilutions pour élargir considérablement la marge de sécurité.

Cette sécurité d'utilisation conférée par les *breakpoints* liés à leur mode de détermination moderne est retrouvée avec toutes les molécules de développement récent : ceftaroline, ceftobiprole, ceftolozane–tazobactam, ceftazidime–avibactam, tédizolide, etc. Elle n'est cependant garantie qu'à la condition du respect strict des conditions d'administration établies. De surcroît, les PTA sont établies dans la majorité des situations cliniques où la pharmacocinétique de l'antibiotique est susceptible d'être différente des « patients sains », en particulier les patients de réanimation : tous les degrés d'insuffisance rénale, hépatique ; dans les pneumopathies, y compris celles acquises sous ventilation ; dans la mucoviscidose, selon les tranches d'âge, etc. La documentation est de plus en plus abondante en raison des exigences des autorités habilitées à délivrer les autorisations de mise sur le marché (AMM).

## Conséquences : la nouvelle catégorisation clinique

Début 2019, les instances européennes (*European Committee on antimicrobial susceptibility testing* ou EUCAST) ont décidé de modifier de façon notable la catégorisation clinique (S : sensible, I : intermédiaire, R résistant) des antibiotiques. La valeur des concentrations critiques (cliniques et/ou PK/PD) d'un antibiotique est ainsi directement liée à la posologie de l'antibiotique. La catégorie « intermédiaire » disparaît dans son acception ancienne du terme, pour devenir : « I » sensible à **forte posologie**.

Les nouvelles définitions sont :

- S : sensible à dose standard** : un microorganisme est décrété sensible à dose standard lorsqu'il existe une forte probabilité de succès thérapeutique lors de l'utilisation de l'antibiotique à dose standard ;
- R : résistant** : un microorganisme est décrété résistant lorsqu'il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique, même à forte posologie ;
- I : sensible à forte posologie** (en fait lors d'une exposition élevée à l'antibiotique) : un microorganisme est décrété sensible à forte posologie (ou en cas d'exposition élevée tel le cas des émonctoires comme l'urine) lorsqu'il existe une forte probabilité de succès thérapeutique lors de l'utilisation d'une posologie élevée.

L'innovation réelle vient du fait que la catégorisation en « I », tout comme la catégorisation « S », devient désormais une **incitation forte** à l'utilisation de l'antibiotique en question, sous réserve du respect des conditions citées ci-dessus. Cette utilisation peut se faire en toute sécurité en raison des nombreuses précautions qui ont été prises dans l'établissement de ces concentrations critiques liées à la posologie.

Enfin, la nécessité d'avoir des concentrations critiques fiables est également confirmée par l'utilisation potentielle que l'on peut ou pourra en faire pour optimiser l'utilisation des antibiotiques [29, 30].

## Références

- [1] Courvalin P., Leclercq R., Bingen E. *Antibiogramme*. Paris : ESKA. 2018.
- [2] Jehl F. L'interprétation phénotypique de l'antibiogramme. *Revue Francophone des Laboratoires*. (445):2012;37–39.
- [3] Mérens A., Janvier F., Vu-Thien H., Cavallo J.D., Jeannot C. Phénotypes de résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*. *Revue Francophone des Laboratoires*. (445):2012;59–74.
- [4] Robin F., Gibold L., Bonnet R. Résistances naturelles et acquises aux bêta-lactamines chez les entérobactéries: comment les identifier en pratique quotidienne?. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2012;445:47–58.
- [5] Leclercq R., Cattoir V. Bactéries à Gram positif et glycopeptides. *Revue Francophone des Laboratoires*. (445):2012;41–46.
- [6] Frasca D., Dahyot-Fizelier C., Mimoz O. La colistine en réanimation. *Réanimation*. 2008;17:251–258.
- [7] Liu Y.Y., Wang Y., Walsh T.R., Yi L.X., Zhang R., et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:161–168.
- [8] Taylor S.D., Palmer M. The action mechanism of daptomycin. *Bioorg Med Chem*. 2016;24:6253–6268.
- [9] Davis B.D. Mechanisms of bactericidal action of aminoglycosides. *Microbiological Review*. 1987;21:341–350.
- [10] Bryskier A.J., Butzler J.P., Neu H.C., Tulkens P.M. *Macrolides: chemistry, pharmacology, and clinical uses*. Arnette Blackwell. 1993.
- [11] Schnappinger D., Hillen W. Tetracyclines: antibiotic action, uptake, and resistance mechanisms. *Archives of Microbiology*. 1996;165:359–369.
- [12] Wehrli W. Rifampin: mechanisms of action and resistance. *Rev Inf Dis*. 1983;5:S407–S411.

- [13] Hartman P.G. Molecular aspects and mechanism of action of dihydrofolate reductase inhibitors. *J Chemother.* 1993;5:369–376.
- [14] Cattoir V. Quinolones : de l'antibiogramme aux phénotypes de résistance. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2012;445:79–87.
- [15] Jehl F., Chomar M., Tankovic J., Gerard A. De l'antibiogramme à la prescription. 3<sup>e</sup> éd. In: *bioMérieux éditions.* 2012.
- [16] Leclercq R., Canton R., Brown D.F.J., Giske C.G., Heisig P., et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:141–160.
- [17] Craig W., Vogelmann W.A. Kinetics of antimicrobial activity. *J Paediatr.* 1986;108:835–840.
- [18] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. *Version.* 2019;1:0.
- [19] Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie. In: *Recommandations.* 2019.
- [20] Jehl F., Schramm F., Talagrand-Reboul E., Grillon A. Staphylococcus aureus méticillino-résistants: concentrations critiques et pharmacodynamie de la vancomycine et des nouvelles céphalosporines. *Journal des Anti-infectieux.* 2017;19:48–57.
- [21] Craig W.A. Does the Dose Matter?. *Clin Inf Dis.* 2001;33:233–237.
- [22] Craig W.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1–12.
- [23] Craig W., Andes W.A. In vivo pharmacodynamics of ceftobiprole against multiple bacterial pathogens in murine thigh and lung infection models. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:3492–3496.
- [24] Van Herendaal B., Jeurissen A., Tulkens P.M., Vlieghe E., Verbrugghe W., et al. Continuous infusion of antibiotics in the critically ill: the new holy grail for beta-lactams and vancomycin?. *Ann Intensive Care.* 2012;2:22.
- [25] Mouton J.W., Brown D.F.J., Apfalter P., Canton R., Giske C.G., et al. The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:E37–E45.
- [26] Riccobene T.A., Khariton T., Knebel W., Das S., Li J., et al. Population PK modeling and target attainment simulations to support dosing of ceftaroline fosamil in pediatric patients with acute bacterial skin and skin structure infections and community-acquired bacterial pneumonia. *J Clin Pharmacol.* 2017;57:345–355.
- [27] Muller A.E., Schmitt-Hoffmann A.H., Punt N., Mouton J.W. Monte Carlo simulations based on phase 1 studies predict target attainment of ceftobiprole in nosocomial pneumonia patients: a validation study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:2047–2053.
- [28] Lee N.Y., Lee C.C., Huang W.H., Tsui K.C., Hsueh P.R., Ko W.C. Cefepime therapy for monomicrobial bacteremia caused by cefepime susceptible extended spectrum beta-lactamses producing *Enterobacteriaceae*: MIC matters. *Clin Infect Dis.* 2013;56:488–495.
- [29] Torres E., Delgado M., Valiente A., Pascual A., Rodríguez-Baño J. Impact of borderline minimum inhibitory concentration on the outcome of invasive infections caused by *Enterobacteriaceae* treated with  $\beta$ -lactams: a systematic review and meta-analysis. *European J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34:1751–1758.
- [30] Grillon A., Chabaud A., Zambardi G., Caniaux I., Jehl F. Breakpoint to MIC Quotient (BMQ): a parameter to rapidly evaluate the in vitro bactericidal activity of  $\beta$ -lactams on *Enterobacteriaceae*. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(5):674–677.