

Antibiotiques : vous avez dit toxiques?

Dr LEHERICEY Margot
Dermato-Infectiologue
Centre Hospitalier Public du Cotentin

Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé
en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

L'orateur ne
souhaite
pas répondre

- **Intervenant** : LEHERICEY Margot
- **Titre** : Antibiotiques, vous avez dit toxiques?

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

OUI NON

OUI NON

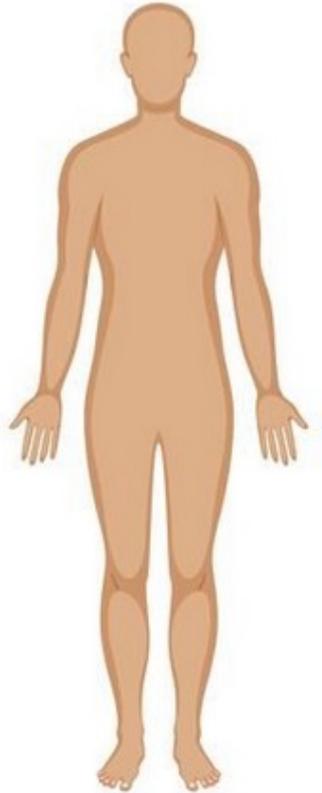
OUI NON

« Les antibiotiques, c'est pas automatique »

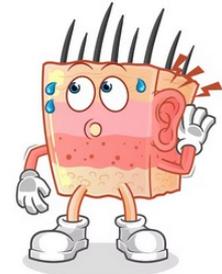
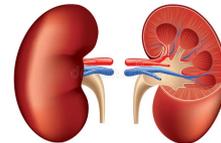
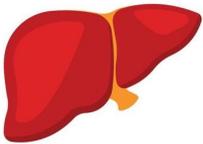
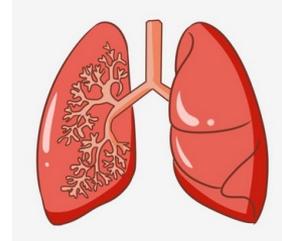
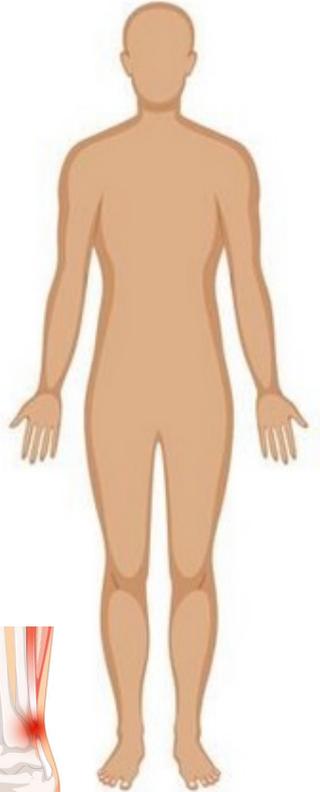
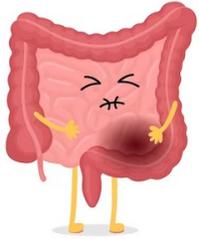
Prescrire moins d'antibiotiques = préserver leur efficacité

Prescrire moins d'antibiotique = éviter leur toxicité

Quelles toxicités?



Quelles toxicités?



Toxicité veineuse

❖ Vancomycine +++



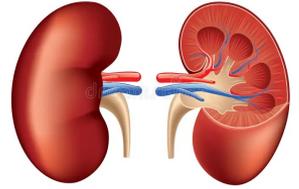
Comment prévenir l'apparition de veinites :

- Attention à la vitesse de perfusion
- Dilution +++
- Voie veineuse centrale

Max 10mg/min

Min 100ml/500mg

Néphrotoxicité

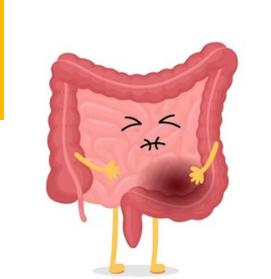


- ❖ Aminosides
- ❖ Vancomycine
- ❖ Pénicillines à forte posologie → cristallurie
- ❖ Trimethoprim - Sulfamethoxazole

Comment surveiller / prévenir?

- adapter les posologies (poids/fonction rénale)
- dosage médicamenteux (résiduelles pour aminosides et vancomycine)
- surveiller la diurèse
- hématurie
- surveiller régulièrement la créatinine

Toxicité digestive



❖ Bêta-lactamines, Quinolones, Clindamycine...

- Nausées / troubles digestifs
- Effets délétères sur le microbiote / sélection de résistances¹
- Augmentation du risque de colite à *Clostridioides difficile* :

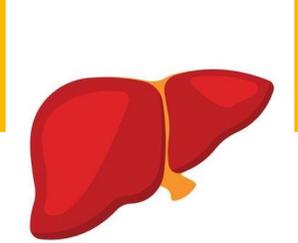
Référentiel RAISIN 2006

Surtout	Aussi
clindamycine	macrolides
C3G	amoxicilline clavulanate
	C2G
	F-quinolones

www.invs.sante.fr/raisin/

¹Richard, P., et al. Impact of Fluoroquinolone Administration on the Emergence of Fluoroquinolone-Resistant Gram-Negative Bacilli from Gastrointestinal Flora. *Clinical Infectious Diseases* **32**, 162–166 (2001).

Toxicité hépatique



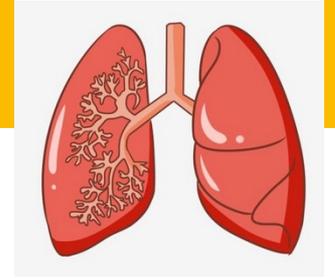
- ❖ Bêta-lactamines
- ❖ Macrolides
- ❖ Rifampicine

→ Par toxicité directe / allergie / susceptibilité génétique

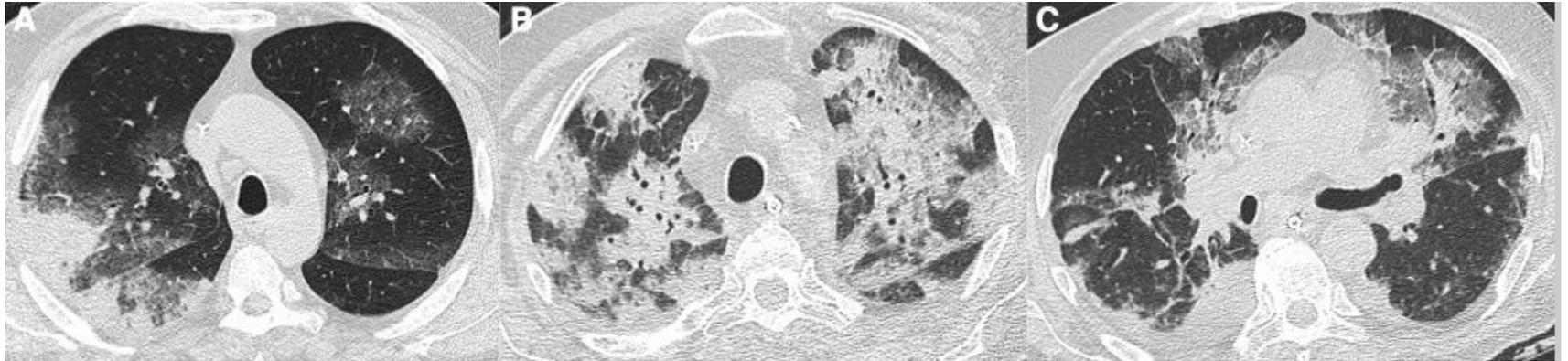
Attention à la toxicité cumulée

Toxicité pulmonaire

❖ Daptomycine



→ Pneumopathie interstitielle à éosinophiles



Toxicité hématologique



- ❖ Neutropénie / Thrombopénie sous Bêta-lactamines
 - Phénomène immuno-allergique
- ❖ Aplasie médullaire sous Linezolide (> 21j)
 - Myélosuppression
- ❖ Triméthoprimé – Sulfaméthoxazole
 - Anémie mégalo-blastique par interférence avec le métabolisme des folates ou phénomène immuno-allergique

Ototoxicité



❖ Aminosides

- Par destruction progressive des cellules ciliées /canaux semi-circulaires
- Surdité / acouphènes
- Vertiges/ataxie/troubles de l'équilibre
- Effet concentration dépendant
- Facteurs de risque :
 - Durée traitement > 7j
 - Insuffisance rénale
 - Nombre d'injections par jour

EFFET IRREVERSIBLE

Ototoxicité



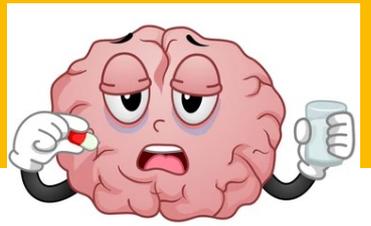
❖ Aminosides

- Par destruction progressive des cellules ciliées /canaux semi-circulaire
- Surdité / acouphènes
- Vertiges/ataxie/troubles de l'équilibre
- Effet concentration dépendant
- Facteurs de risque :
 - Durée traitement > 7j
 - Insuffisance rénale
 - Nombre d'injections par jour

Dosage des concentrations résiduelles avant chaque injection si traitement > 3-5j et/ou si insuffisance rénale

EFFET IRREVERSIBLE

Toxicité neurologique



- ❖ Bêta-lactamines à forte posologie (Céfépime, Imipénème)
 - Encéphalopathie -> confusion / hypovigilance / coma
- ❖ Linezolide et Metronidazole
 - Neuropathie périphérique
- ❖ Quinolones
 - Confusion chez la personne âgée

Toxicité musculaire/tendinopathies



❖ Daptomcyine

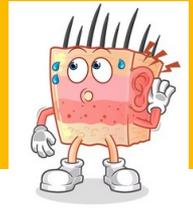
- Rhabdomyolyse

→ surveillance des CPK 1/sem sous traitement et suspension statines

❖ Quinolones

- Tendinopathies / rupture tendineuse

Toxidermies

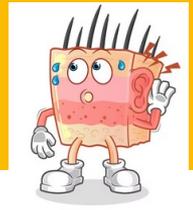


- ❖ Réaction cutanée d'allergie à un médicament
- ❖ Tous les antibiotiques !



Pénicillines / Triméthoprime-Sulfaméthoxazole

Toxidermies



Immédiates



Urticaire :

- <1 – 24h
- Fugace
- Ortiée

+/- angioedème
+/- choc
anaphylactique

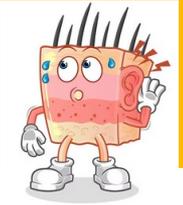
Retardées



Exanthème maculo-papuleux (EMP) :

- La plus fréquente (> 50% des réactions d'hypersensibilités)
- 7-10 j
- Erythème diffus fixe
- +/- fébricule

Toxidermies retardées sévères



Pustulose
exanthématique aiguë
généralisée
(PEAG)

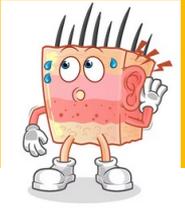


Drug reaction with
hypereosinophilia and
systemic symptoms
(DRESS)



Syndrome de Lyell

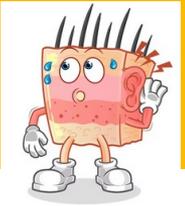
Toxidermies



Drapeaux rouges :

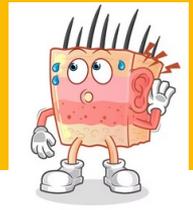
- attention aux allergies immédiates
- pustules prédominantes dans les plis
- fièvre élevée
- œdème du visage ou des extrémités
- altération de l'état général
- signe de Nikolsky (= décollement cutané au frottement appuyé en peau saine)

Toute éruption n'est pas une toxidermie



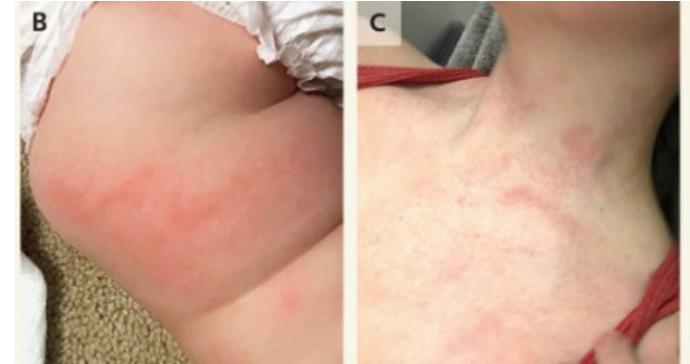
- ▶ Réactions virales, libération histaminique non allergique, biais de mémorisation
- ▶ 10% des patients hospitalisés se déclarent allergiques aux pénicillines / 10% réellement allergiques ¹
- ▶ Adresser le patient en allergologie

Red Man Syndrom



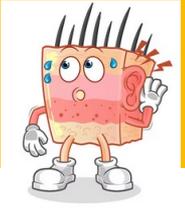
❖ Vancomycine

- Erythème du visage, du cou et du haut du tronc
- Prurit, nausée, vomissement, hypotension, tachycardie, angioedème
- Très rapidement après le début de la perfusion (4-10min)



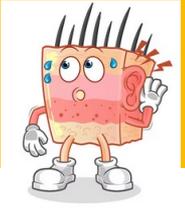
Alvarez-Arango S, et al. Vancomycin Infusion Reaction - Moving beyond "Red Man Syndrome". N Engl J Med. 2021 Apr 8;384(14):1283-1286

Red Man Syndrom



- ❖ ≠ Toxidermie / Dégranulation mastocytaire non IgE médiée
- ❖ Plus fréquent chez les enfants
- ❖ Favorisé par les perfusions > 1g / 1h
- ❖ Traitement :
 - Arrêt temporaire de la perfusion
 - Ne contre-indique pas la reprise du traitement
 - Diminution du temps de perfusion (-50% / 10mg/min)
 - Antihistaminiques

Photosensibilité



❖ Cyclines, Quinolones, Sulfaméthoxazole-Trimetoprim

- Photo-allergie = allergie après modification structurelle du médicament par les UV
- Photo-toxicité = formation de radicaux libres par le médicament après exposition aux UV

Conclusion : comment prévenir la toxicité des antibiotiques ?

Bon usage antibiotique :

- Respect des indications
- Vérification des allergies du patient
- Adaptation posologies poids/fonctions rénale
- Surveillance diurèse/surveillance biologique
- Vitesse de perfusion/Dilution
- Informer le patient des effets secondaires

**Merci pour votre
attention**