

ANTIBIOTICOTHERAPIE DISCONTINUE DANS LES MENINGITES PURULENTES (RAPPORT)

F.A.D.Căruntu, F.A.F.Căruntu

Clinique des Maladies Infectieuses,
Université de Médecine et Pharmacie, Bucharest

Le maintien de niveaux continuels sanguins d'antibiotique, nettement supérieurs aux concentrations actives sur les bactéries (CMI, CMB), par administration de tres grandes doses de pénicilline oi d'ampicilline a des

intervalles de 2-4 heures, constitue même aujourd'hui, après 50 ans d'antibioticothérapie, l'un des principes de base unanimement respectés dans les méningites purulentes.

En partant des arguments théoriques mentionnée ci-dessous, nous avons considéré comme discutable la véracité théorique et pratique de ce principe. Comme tel, nous avons initié - surtout à partir de 1974 - l'antibioticothérapie discontinue contrôlée, avec des administrations à des intervalles de 12 heures. Les résultats cliniques obtenus, chez des adultes sans immuno-dépression, ont été au moins comparables aux schémas thérapeutiques classiques. Sauf les pneumonies, les infections urinaires et les infections streptococciques, d'excellents résultats ont été obtenus dans des dizaines de septicémies, endocardites, et méningites purulentes.

La conceptions de l'antibioticothérapie discontinue est appuyée par les considérations théoriques ci-dessous. Parmi celles-ci, quelques unes ont commencé - pendant les dernières années - à être évoquées timidement par quelques auteurs, mais chez qui on constate l'absence totale de la vérification clinique, objective, que nous apportons depuis 20 ans, de suite.

Le principal argument contre la nécessité d'une antibioticothérapie "continue" est la réalité de l'effet post-antibiotique (PAE) et de Potentialisation post-antibiotique des leucocytes (PALE = postantibiotic leukocyte enhancement). Ces phénomènes, à une ampleur variable selon la bactérie et l'antibiotique, consiste en la persistance de l'inhibition de la réplication bactérienne et après la fin du contact avec des concentrations actives d'antibiotique. Cette bactériopause représente une véritable "période de convalescence" des bactéries, ou le prolongement du contact avec l'antibiotique est inutile.

La plupart des antibiotiques (bêta-lactamines, aminoglycosides etc.) agissent d'une manière antibactérienne seulement par "dégénération", sur la phase de réplication active et non pas sur les bactéries se trouvant en repos, période pendant laquelle le contact avec des niveaux élevés d'antibiotique est aussi inutile. Une partie des bactéries sensibles à l'antibiotique survivent au-dessous de niveaux actifs continus d'antibiotique ("persisters") et même reprennent leur réplication après 4-6 heures (phénomène de "rebound" ou "tailing"). Dans ces conditions, le maintien par la suite de niveaux actifs d'antibiotique n'a plus de justifications.

Depuis plusieurs années il a été démontré que des niveaux d'antibiotique sous-inhibiteurs (4-128 fois inférieurs à CMI) produisent quand même des modifications bactériennes qui peuvent mener, par mécanisme direct ou indirect, à la baisse de la population microbienne. Or, ces niveaux réduits sont réalisés sur de longues périodes à partir des pauses entre les administrations d'antibiotique à distance.

L'injection i.v. dans le bolus de la pénicilline G, le principal antibiotique employés dans le traitement des méningites purulentes, produit dans le LCR, selon nos déterminations, des niveaux plusieurs fois supérieurs au CMI/CMB du méningocoque et du pneumocoque sur des durées dépassant 6 heures, meme avec des doses de 1-3000000 U.I. seulement. Cela réalise une durée minimale suffisante de contact, étant donné que l'efficacité des bêtalactamines dépend du temps de contact.

Actuellement, nous estimons comme raisonnable le schéma discontinu suivant, avec des doses modérées d'antibiotiques, comme alternative thérapeutique possible cliniquement vérifiée. Notre expérience porte surtout sur les méningites produites par des méningocoques et des pneumocoques et moins sur celles produites par des bacilles Gramm-négatifs et des staphylocoques.

La pénicilline (2-3000000 U.I.), l'ampicilline (2-3 g) et/ou la gentamicine (80 mg) sont administrées i.v. dans le bolus (3-5 minutes) toutes les 12 heures. Les très hauts niveaux d'immenses doses de bêtalactamines, recommandées traditionnellement par la suite, présentent des inconvenients possibles. Citons en: bactériolyse massive, avec amplification de la réponse inflammatoire nocive, effet Eagle (baisse paradoxale de l'effet antibactérien), neurotoxicité (pénicilline G>10 U.I./ml), difficultés d'administration, rapport cout/efficacité défavorable par l'absence de démonstration d'une efficacité directement proportionnelle aux doses. La haute mortalité est due aux altérations endothéliales précoces, avec des lésions vasculaires graves, produites par la réponse inflammatoire systémique non-spécifique exagérée et non pas par l'inefficacité des doses modérées d'antibiotiques.

Il est recommandable de contrôler le LCR chaque jour du point de vue cyto bactériologique pendant les 3-4 jours de traitement (les rares pneumocoques résistants à la pénicilline). La thérapie proposée a pour avantages importants: l'acceptabilité pour le malade, l'économie, l'évitation d'effets toxiques.