

**Item ECN.PILLY destiné à la consultation, uniquement à usage personnel et pédagogique.
Toute reproduction à usage collectif est interdite.**

L'ouvrage original couleur E.PILLY.ECN 2018 est disponible en librairie ou chez l'éditeur.

ECN.PILLY 2018

Licence d'utilisation et précautions d'usage

Le CMIT décline toute responsabilité, de quelque nature qu'elle soit, pouvant résulter d'une négligence ou d'une mauvaise utilisation de tous produits, instruments, techniques ou concepts présentés dans ce livre. Le CMIT recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics, posologies et techniques.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (loi du 11 mars 1957, art. 40 et 41 et Code pénal, art. 425).

Des photocopies payantes peuvent être réalisées avec l'accord de l'éditeur. S'adresser au Centre français d'exploitation du droit de la copie - CFC, 20, rue des Grands Augustins, 75006 Paris, France.

© Copyright 2018. ALINÉA Plus – CMIT

La loi du 11 mars 1957 interdit les copies ou reproductions destinées à une utilisation collective. Toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite par quelque procédé que ce soit, sans le consentement de l'auteur ou ses ayants cause, est illicite et constitue une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code Pénal.

Dépôt légal - ISBN ALINÉA Plus : 978-2-916641-67-6

ECN.PILLY 2018 - 5^e édition

Maladies infectieuses et tropicales - Préparation ECN - Tous les items d'infectiologie
210 x 270 mm - quadrichromie - 324 pages - ISBN : 978-2-916641-67-6
40,00 € TTC

Editions ALINÉA Plus - 8, rue Froidevaux - 75014 Paris
email : alinea@alineaplus.fr

Ouvrages du CMIT chez le même éditeur :

E.PILLY 2018 - 26^e édition

Maladies infectieuses et tropicales
210 x 270 mm - quadrichromie - 720 pages - ISBN : 978-2-916641-66-9
58,00 € TTC

ePOPI (www.epopi.fr) : guide numérique de traitement des maladies infectieuses et tropicales - référence pour une bonne pratique médicale. Site Web et application smartphone et tablette (ios et android) sur abonnement.

ePOPI Etudiant - Préparation iECN : Maladies infectieuses et tropicales : Site internet d'entraînement et d'évaluation iECN (sur abonnement) : Dossiers cliniques progressifs (DP), questions isolées (QI) et Lectures critiques d'articles (LCA) en Infectiologie. En Préparation (disponibilité prévue en 2018).

Pour la partie pédiatrie, consulter le référentiel du Collège de Pédiatrie

Objectifs N°173

- **Prescrire et surveiller un traitement anti-infectieux.**
- **Antibiotiques**
 - Évaluer la pertinence d'une prescription d'antibiotiques.
 - Exposer les enjeux d'une utilisation des antibiotiques non conforme aux recommandations de bonne pratique clinique.
 - Préciser les critères de choix d'une antibiothérapie probabiliste.
 - Connaître les principales indications thérapeutiques et les principaux effets indésirables d'au moins un représentant des familles d'antibiotiques suivantes : pénicillines du groupe G ou V, pénicillines du groupe A ; associations comportant un inhibiteur des bêta-lactamases ; pénicillines du groupe M ; céphalosporines de seconde et troisième générations ; macrolides, lincosamides ; aminosides ; cotrimoxazole ; quinolones ; les glycopeptides et les pénèmes.
 - Analyser les causes d'échec d'une antibiothérapie ; savoir réévaluer une antibiothérapie.
- **Antiviraux - Antirétroviraux**
 - Connaître les principales molécules antivirales anti *Herpesviridae* (Cf. item UE6-164).
 - Connaître les principales indications et modalités d'utilisation des antiviraux au cours de la grippe (Cf. item UE6-162).
 - Connaître les classes d'antirétroviraux disponibles et leurs principaux effets indésirables. (Cf. item UE6-165)
- **Antiparasitaires**
 - Connaître les principales molécules antiparasitaires et leurs indications (Cf. item UE6-168).
- **Antifongiques**
 - Connaître les principales molécules antifongiques, leurs indications et modalités d'utilisation (Cf. item UE6-152).
- **Bon usage des anti-infectieux**
 - Connaître les principales situations cliniques nécessitant une documentation microbiologique.
 - Connaître l'impact écologique des anti-infectieux et les facteurs d'émergence de la résistance aux anti-infectieux.
 - Connaître les principales situations cliniques en infectiologie ne relevant pas d'une prescription d'anti infectieux.
 - Connaître les recommandations de prise en charge des patients porteurs ou susceptibles de porter des bactéries hautement résistantes (Cf. item UE1-4).

- Préciser les critères de choix de l'antibioprophylaxie dans le cadre chirurgical (Cf. item UE1-4).
- Connaître l'organisation de la lutte contre les infections associées aux soins dont la surveillance des infections du site opératoire (Cf. item UE1-4) ;
- Expliquer les mesures de prévention des principales infections associées aux soins (Cf. item UE1-4).
- Connaître le rôle du référent en infectiologie d'un établissement.

Objectifs N°326

- **N° 326. Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant. Connaître pour chacune les mécanismes d'action de classe et des produits individuels, les principes du bon usage, les critères de choix d'un médicament en première intention, les causes d'échec, les principaux effets indésirables et interactions**
 - Principales classes d'antibiotiques, d'antiviraux, d'antifongiques et d'antiparasitaires.

Notes

Points importants concernant les antibiotiques

- La prescription des antibiotiques répond à des règles ; leur respect permet :
 - d'obtenir l'efficacité souhaitée
 - en évitant l'augmentation des résistances bactériennes
 - et en minimisant les éventuels effets indésirables.
- Les 6 questions-clé à se poser avant toute prescription d'antibiotiques sont :
 - s'agit-il d'une infection ?
 - est-elle bactérienne ?
 - quelle est la bactérie en cause ?
 - où l'infection siège-t-elle ?
 - quel est le terrain ?
 - quels sont les coûts écologiques et économiques de l'antibiotique ?
- La nécessité ou non d'une documentation microbiologique préalable à l'antibiothérapie doit être systématiquement évaluée
- L'association d'antibiotiques n'est pas systématique ; elle peut avoir 3 objectifs :
 - élargir le spectre,
 - rechercher une synergie,
 - prévenir l'émergence de résistances.
- La nécessité d'une stratégie médico-chirurgicale (à visée diagnostique et/ou thérapeutique) doit être systématiquement évaluée, en particulier en cas de collection et/ou d'abcès.
- Toute antibiothérapie doit faire l'objet d'une réévaluation précoce, à 48-72 h, qui prendra en compte l'efficacité, la tolérance, et l'éventuelle documentation bactériologique (réduire le spectre dès que possible).
- Sauf cas particuliers, une antibiothérapie de plus de 10 jours n'est pas justifiée. Une semaine d'antibiothérapie suffit pour la grande majorité des infections bactériennes.

Points importants concernant les antiviraux

- Il n'existe de traitements que pour une minorité de virus : essentiellement VIH, herpes virus (HSV, CMV, VZV), VHB, VHC, et virus grippal
- Leur but peut être de contrôler la réplication virale au long cours (VIH, VHB), de limiter l'intensité d'un épisode infectieux aigu (virus du groupe herpes, virus grippal), ou d'éradiquer une infection (VHC)

Points importants concernant les antifongiques

- Il existe peu de molécules antifongiques
- Essentiellement pour *Candida* sp, *Aspergillus* sp et *Cryptococcus* sp.

LES ANTIBIOTIQUES

1 Bases pour comprendre

1. Définitions

- Antibiotiques :
 - Substances initialement découvertes chez les champignons, qui les produisent pour se défendre contre les bactéries (exceptions : quinolones, sulfamides).
 - Substances capables de détruire les bactéries (antibiotiques bactéricides), ou d'en inhiber la croissance (antibiotiques bactériostatiques)
 - Chaque antibiotique est actif sur un nombre plus ou moins important de genres et d'espèces bactériens.
 - Ils peuvent être classés selon leur structure, leur mode d'action, leur spectre d'activité antibactérienne, leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, et leurs effets secondaires.
 - De moins en moins de nouveaux antibiotiques sont découverts, de plus en plus de bactéries deviennent résistantes : **l'utilisation rationnelle des antibiotiques est donc essentielle.**

2. Données microbiologiques

▪ Mode d'action

- Les antibiotiques vont interférer avec le cycle répliatif des bactéries. La plupart des antibiotiques sont donc actifs sur des bactéries **en phase de multiplication.**
- Les cibles varient selon les antibiotiques : certains inhibent la synthèse de la paroi bactérienne (β -lactamines, glycopeptides, fosfomycine...), d'autres la synthèse de l'ADN bactérien (quinolones, sulfamides tels que sulfaméthoxazole), de l'ARN (rifampicine), ou des protéines bactériennes (aminosides, macrolides, cyclines, acide fusidique).
- D'où par exemple :
 - l'absence d'activité des β -lactamines sur les mycoplasmes, ceux-ci étant dépourvus de paroi.
 - l'absence d'activité des glycopeptides sur les bacilles Gram négatif, ceux-ci étant entourés d'une membrane externe ne permettant pas le passage de molécules volumineuses comme les glycopeptides.
 - la synergie d'action entre β -lactamines et aminosides sur les streptocoques et entérocoques, la destruction par la β -lactamine de la paroi de la bactérie permettant à l'aminoside d'accéder à sa cible ribosomale.
- seuls les antibiotiques pénétrant dans les cellules (macrolides, fluoroquinolones, rifampicine, cyclines...) sont actifs contre les bactéries dites «intracellulaires» (*Chlamydia* spp., *Coxiella burnetti*, *Rickettsia* spp. *Legionella pneumophila*, *Brucella melitensis*, *Bartonella* spp., *Mycobacterium*,...), ainsi dénommées du fait de leur capacité à survivre dans les macrophages après phagocytose.

▪ **Activité antibactérienne (sur une souche donnée)**

- Évaluée *in vitro* par la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'antibiotique, c'est-à-dire la concen-

tration la plus basse permettant d'inhiber la croissance bactérienne.

- Le classement en sensible ou résistant dépend de la possibilité d'atteindre aisément la CMI dans l'organisme après administration (TUE6-173-1)
- Antibiogramme : ensemble des résultats décrivant le comportement d'une souche face aux antibiotiques.

■ **Spectre antibactérien**

- Ensemble des bactéries sur lesquelles l'antibiotique est actif.
- C'est un des paramètres permettant de choisir un antibiotique en probabiliste.
- Pour un antibiotique donné, les bactéries d'un genre et d'une espèce données peuvent présenter une résistance naturelle, présente chez toutes les souches de l'espèce, et une résistance acquise, variable selon les souches.

TUE6-173-1 : Niveau de sensibilité et CMI		
Souche sensible	Souche intermédiaire	Souche résistante
CMI inférieure aux concentrations de l'antibiotique obtenues dans l'organisme avec des posologies usuelles.	CMI voisine des concentrations de l'antibiotique obtenues dans l'organisme avec des posologies usuelles.	CMI supérieure aux concentrations de l'antibiotique obtenues dans l'organisme avec des posologies usuelles.

■ **Résistance bactérienne aux antibiotiques**

Types de résistance (TUE6-173-2)

TUE6-173-2 : Types de résistance	
Résistance naturelle	Résistance acquise
Présente chez toutes les bactéries d'une même espèce <ul style="list-style-type: none"> <i>Listeria monocytogenes</i> et entérocoques sont résistants aux céphalosporines de troisième génération les bactéries anaérobies strictes sont résistantes aux aminosides les bacilles Gram négatif sont résistants aux glycopeptides les entérobactéries du genre <i>Klebsiella</i> sont résistantes à l'amoxicilline Support génétique chromosomique	Présente chez des souches d'une espèce naturellement sensible à l'antibiotique, mais qui ont acquis des mécanismes de résistance à cet antibiotique <ul style="list-style-type: none"> <i>Streptococcus pneumoniae</i> est fréquemment de sensibilité diminuée aux pénicillines (PSDP) et résistant aux macrolides <i>Escherichia coli</i> est fréquemment résistant à l'amoxicilline les staphylocoques peuvent être résistants aux pénicillines M.

Exemples de résistances naturelles et acquises :

- Staphylococcus aureus*
 - Sensibilité naturelle aux pénicillines, mais 95 % des souches sont résistantes à la pénicilline G par sécrétion d'une pénicillinase. Sauf résistance associée, ces

souches restent sensibles à la pénicilline M : «**staphylocoques méti-S**» (la méticilline est une pénicilline M)

- Plus rarement (environ 20 % des staphylocoques dorés hospitaliers en France), une modification de la cible des bêta-lactamines (protéines de liaison à la pénicilline, PLP) confère une résistance à **toutes les bêtalactamines** (rares exceptions, ex : ceftaroline). On parle de **staphylocoques méti-R**.

Entérobactéries :

- Peuvent présenter des résistances naturelles aux bêta-lactamines. Classées de ce fait en plusieurs groupes :
 - entérobactéries du groupe I (ex. : *E. coli*, *Proteus mirabilis*) : sensibles naturellement à l'amoxicilline
 - entérobactéries du groupe II : (ex. : *Klebsiella*) : possèdent une pénicillinase chromosomique ; résistantes naturellement à l'amoxicilline, mais sensibles à l'amoxicilline - acide clavulanique (ac. clavulanique = anti-pénicillinase) et aux céphalosporines (en l'absence de résistance acquise)
 - entérobactéries du groupe III : (ex. : *Enterobacter*, *Morganella*, *Serratia*, *Providencia*) : possèdent une céphalosporinase chromosomique ; résistantes aux céphalosporines de 1^{re} et 2^e génération, mais sensibles aux C3G ; résistantes également à l'amoxicilline avec ou sans l'acide clavulanique.
- Résistance acquise aux bêta-lactamines par production de β-lactamases

Origine des résistances

- Population bactérienne = évolutive et hétérogène, avec constamment
 - Survenue de mutations chromosomiques, avec un taux de mutations variable selon l'espèce bactérienne (environ 1 mutation pour 10⁶-10⁸ bactéries, inoculum [= taille de la population bactérienne] largement au-delà de ce seuil en cas d'infection).
 - Des échanges de matériel génétique (plasmides...) entre bactéries.
- L'émergence de la résistance bactérienne dépend :
 - de la pression de sélection exercée par les antibiotiques (en présence d'un antibiotique, les bactéries qui présentent une résistance à cet antibiotique vont survivre alors que les bactéries sensibles vont être détruites ; les bactéries résistantes vont donc être «sélectionnées», et prendre la place des bactéries sensibles)
 - des caractéristiques des différents antibiotiques (pharmacocinétiques, pharmacodynamiques) et de chaque couple antibiotique/bactérie (support, modalités et fréquence de la résistance)
 - de la capacité de certaines espèces à accepter des gènes de résistance provenant d'autres espèces, favorisée de plus par les colonisations/infections pluri-microbiennes en grande quantité au sein d'un même site/hôte
- La sélection de bactéries résistantes est un effet inévitabile lors de l'utilisation des antibiotiques, et a lieu :
 - dans le foyer infectieux par sélection *in situ* de bactéries résistantes au traitement antibiotique
 - et/ou en dehors du foyer infectieux, au niveau des **flores commensales** (tube digestif principalement, mais aussi oropharynx, peau), qui sont toujours modifiées lors d'une antibiothérapie
 - d'où l'importance d'une politique de «bon usage des antibiotiques» :

Notes

- la prescription d'antibiotique est un acte thérapeutique concluant une procédure diagnostique par un clinicien, ayant pour but la guérison d'une infection
- tout en ayant une efficacité optimale, une bonne tolérance, des conséquences écologiques minimales et un coût acceptable.
- À l'émergence de la résistance bactérienne se rajoute la possibilité de **transmission** interhumaine des bactéries, qui est un déterminant majeur de l'évolution des résistances au cours du temps, et qui doit être aussi prévenue (mesures d'hygiène).

Mécanismes de résistance (peuvent être présents simultanément)

- Inactivation enzymatique de l'antibiotique.
- Exemple : les β-lactamases. Ces enzymes sont des pénicillinasés (qui détruisent certaines pénicillines) ou des céphalosporinasés (qui détruisent certaines pénicillines et céphalosporines). L'acide clavulanique est un inhibiteur de pénicillinase ; couplé à une pénicilline, il peut en restaurer l'activité si la bactérie ne produit pas une trop grande quantité de pénicillinase.
 - Modification de la cible

Exemple : le pneumocoque peut devenir moins sensible aux pénicillines s'il exprime des protéines liant la pénicilline (PLP) de moindre affinité pour l'antibiotique. L'acide clavulanique n'en restaurera pas l'activité, car le mécanisme de résistance ne fait pas intervenir de pénicillinase. De même, *S. aureus* devient résistant aux pénicillines M en exprimant une autre PLP, ce qui le rend aussi résistant à toutes les autres β-lactamines (à l'exception de la cefaroline) : SARM.
 - Diminution de la perméabilité membranaire.
 - Augmentation des mécanismes d'efflux.

3. Données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques («PK/PD»)

- Pharmacocinétique : ce que devient le médicament dans l'organisme**
- Prend en compte l'absorption, la biodisponibilité (par voie orale, TUE6-173-3), la diffusion (volume de distribution ; capacité de diffusion, certains sites étant difficilement accessibles : œil, cerveau, os, prostate), la demi-vie sérique, les voies d'élimination.

TUE6-173-3 : Biodisponibilité après administration orale des principales classes d'antibiotiques

Excellente	Moyenne	Faible ou nulle
Fluoroquinolones Rifampicine Sulfamides Imidazolés Cotrimoxazole Cyclines	β-lactamines (variable : pénicilline A > ... > céphalosporines orales > pénicilline M) Macrolides	Aminosides Glycopeptides

- Intérêt dans certains cas des dosages d'antibiotiques (taux résiduel, voire pic en cas d'administration discontinue, concentration à l'équilibre en cas d'administration continue).

Pharmacodynamique : l'action du médicament sur sa cible

La pharmacodynamique décrit les modalités d'action de l'antibiotique sur la viabilité bactérienne (Cf. TUE6-173-4).

TUE6-173-4 : L'activité bactéricide peut être classée «temps-dépendante» ou «concentration-dépendante»

Activité concentration-dépendante	Activité temps-dépendante
L'activité de l'antibiotique est optimale lorsque sa concentration est élevée, quand bien même cette concentration n'est présente que transitoirement sur 24 h. <u>Paramètre suivi</u> : concentration maximale («pic») après administration de l'antibiotique, et rapport entre cette concentration maximale et la CMI de la bactérie (quotient inhibiteur) <u>Administration</u> en 1 ou 2 fois par jour (selon demi-vie)	L'activité de l'antibiotique est lié au temps passé avec une concentration supérieure à la CMI de la bactérie. <u>Paramètre suivi</u> : concentration résiduelle (ou à l'équilibre si administration continue). <u>Administration</u> en plusieurs fois par jour, voire en continu (selon la demi-vie et la stabilité).
Exemples	
Aminosides	Pénicillines, céphalosporines ; glycopeptides

2 Prescrire et surveiller un médicament appartenant aux principales classes d'antibiotiques

1. Règles pratiques de prescription des antibiotiques

Quand prescrire ?

Généralités

- La prescription d'une antibiothérapie doit être limitée aux infections dont l'origine bactérienne est probable ou documentée.
- Risques d'une prescription antibiotique inutile ou inappropriée :
 - Retard au diagnostic
 - Impact défavorable sur le pronostic du patient
 - Effets indésirables
 - Émergence de résistances bactériennes
 - Surcoût

TUE6-173-5 : Principales situations cliniques en infectiologie ne relevant pas d'une prescription d'anti-infectieux

Fièvre isolée de l'immunocompétent sans signe de gravité

La plupart des **infections ORL**, car fréquemment virales

- Angines à TDR négatif ou en l'absence d'utilisation de TDR.
- Rhinopharyngite aiguë isolée.
- Sinusite maxillaire de l'adulte, en cas d'évolution favorable sous traitement symptomatique.
- Sinusite de l'enfant dans la forme subaiguë lorsque l'évolution sous traitement symptomatique est favorable.
- Otite moyenne aiguë (OMA) peu symptomatique chez l'enfant de plus de deux ans.
- OMA congestive et/ou séro-muqueuse.
- Otite externe bénigne.

Infections respiratoires basses en dehors des pneumonies, car fréquemment virales

- Bronchite aiguë de l'adulte sain, y compris chez les fumeurs.
- Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique stade 0.
- Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique obstructive stades I, II ou III en l'absence de franche purulence des crachats.
- Bronchiolite du nourrisson si l'évolution est favorable en 72 heures, en l'absence d'OMA et de pneumonie ou d'atélectasie.
- Bronchite ou trachéobronchite de l'enfant si l'évolution est favorable en 72 heures.

Situations de colonisation

- Plaie, escarre ou ulcère colonisé(e) et/ou purulent(e) sans signes d'infection tissulaire (dermohypodermite).
- Bactériurie asymptomatique (sauf grossesse ou avant chirurgie des voies urinaires), y compris sur sonde, y compris si urines purulentes.
- Colonisation bronchique (expectorations purulentes sans retentissement sur le niveau fonctionnel habituel).

Après piqure de tique

- Pas de traitement systématique en l'absence de signes cliniques de maladie de Lyme.

Antibiotique en prophylaxie et en curatif

- L'antibiothérapie «prophylactique» ou «préventive» ou «antibioprophylaxie» vise à **prévenir** une infection dans des circonstances définies (antibioprophylaxie ponctuelle pour prévenir l'infection postopératoire, l'endocardite bactérienne, les infections invasives à méningocoques ; antibioprophyllaxie au long cours après splénectomie). Critères de choix de l'antibioprophylaxie dans le cadre chirurgical (Cf. item UE1-4)
 - indication en fonction du type de chirurgie selon la classification d'Altemeier : antibioprophyllaxie indiquée uniquement dans les gestes chirurgicaux de classe I (propre) et de classe II (propre contaminée)
 - choix de la molécule antibiotique en fonction du type de chirurgie, de la flore endogène du patient, de l'écologie de l'unité d'hospitalisation et des antécédents

d'allergie aux antibiotiques. Le spectre de l'antibiotique utilisé doit être un spectre étroit.

- choix des modalités de l'antibioprophylaxie en fonction du poids du patient, de la demi-vie d'élimination de l'antibiotique et de la durée de l'intervention pour les réinjections. L'administration est toujours intraveineuse, voie optimale pour obtenir des concentrations antibiotiques efficaces pendant l'intervention chirurgicale. La durée de l'antibioprophylaxie est < 24 h.
- L'antibiothérapie «curative» vise à **traiter** une infection bactérienne
 - antibiothérapie «**probabiliste**» : pour une infection bactérienne non caractérisée sur un plan microbiologique (prélèvements inutiles ou résultats en attente)
 - antibiothérapie **adaptée** : au vu d'une documentation microbiologique.

Prélèvements avant traitement

- La réalisation d'un prélèvement bactériologique doit être envisagée de façon **systématique** avant tout traitement antibiotique :
 - même en cas d'infection grave (sepsis grave, choc septique)
 - réalisation d'hémocultures, et éventuellement de prélèvements de l'organe infecté (urines, LCS, liquide articulaire...)
 - intérêts multiples : affirmer l'infection ; documenter l'infection ; s'assurer de la sensibilité aux antibiotiques
 - **Seule exception : tableau de purpura fulminans en pré-hospitalier** (antibiothérapie immédiate, primant sur tout prélèvement)
- Le prélèvement bactériologique est cependant superflu lorsque :
 - le diagnostic clinique est aisé (scarlatine, impétigo, érysipèle, cystite aiguë simple...),
 - et la sensibilité aux antibiotiques des bactéries responsables est prévisible (ex : pneumonie communautaire sans critère de gravité)
 - Certains prélèvements ne sont pas pertinents et doivent être évités (ex : dermohypodermite sur plaie : pas de prélèvement superficiel).

■ Que prescrire ?

- Choix initial de l'antibiotique reposant sur :
 - **la/les bactérie(s) causale(s)** documentée(s) ou suspectée(s) : l'antibiothérapie doit inclure dans son spectre d'activité la/les bactérie(s) causale(s), en tenant compte du risque de résistance (majoré si infection liée aux soins, ou si traitement récent par antibiotique)
 - le **site** de l'infection : obtenir des concentrations efficaces au niveau du foyer
 - le **patient** : choix d'un antibiotique bactéricide en cas d'immunodépression ; prise en compte de pathologie chronique pouvant modifier la pharmacocinétique (insuffisance rénale...) avec la meilleure tolérance possible (en fonction de l'âge, des antécédents, des allergies, d'une grossesse, des interactions avec d'autres traitements, de la voie d'administration)
 - le **coût écologique** (dépendant des caractéristiques intrinsèques et du spectre de l'antibiotique ; entre deux antibiotiques, choisir celui avec le spectre nécessaire et suffisant et non celui avec le spectre le plus large)
 - le **coût économique**.

Notes

Notes

- Une association d'antibiotiques est indiquée dans trois cas :
 - pour élargir le spectre antibactérien (traitement d'urgence des infections graves, et/ou microbiologiquement non documentées avec une grande diversité d'agents causals potentiels, et/ou plurimicrobiennes),
 - et/ou pour augmenter la vitesse de bactéricidie d'un traitement en utilisant la synergie entre deux antibiotiques (β-lactamines associées aux aminosides sur streptocoques et entérocoques)
 - et/ou pour prévenir l'apparition de résistance qui pourraient survenir en cas de monothérapie (ex : *S. aureus* : pas de monothérapie de rifampicine, de fluoroquinolones ou d'acide fusidique).

▪ Comment prescrire ?

Posologie et rythme d'administration

- Dose quotidienne : adaptée au pathogène (suspecté ou connu), au site de l'infection (d'autant plus élevée que la diffusion locale est mauvaise, comme dans les méningites), et au terrain sous-jacent.
- Rythme d'administration : dépendant des caractéristiques pharmacocinétiques (demi-vie) et pharmacodynamiques de l'antibiotique (répartition en plusieurs fois sur 24 h de la dose totale pour un antibiotique temps-dépendant ; doses plus importantes et plus espacées pour un antibiotique concentration-dépendant).
- En cas de doses quotidiennes multiples, en particulier parentérales, respecter un intervalle identique entre les prises (toutes les 12 heures si 2 fois par jour, toutes les 8 heures si 3 fois par jour, etc).

Voie d'administration

- Elle dépend de la gravité de l'infection, de la biodisponibilité des molécules et de l'aptitude du patient à prendre un traitement oral (vomissements, troubles de vigilance, ...)
- Orale chaque fois que possible
- Intraveineuse dans certains cas :
 - pour les infections graves (sepsis, choc septique, ...) à la phase initiale
 - si une posologie élevée est nécessaire (endocardite, méningite purulente...) et malaisée à administrer *per os* (ex : amoxicilline)
 - en cas d'utilisation d'antibiotique(s) à biodisponibilité faible ou nulle (aminosides, glycopeptides, ...)
 - si la voie orale est impossible (vomissements, obstacle sur les voies digestives).
- Intramusculaire : essentiellement utilisée pour les traitements en dose unique (ceftriaxone et uréthrite gonococcique, pénicilline G retard et syphilis...) ; contre-indiquée si troubles de l'hémostase ou traitement anticoagulant.
- Sous-cutanée : alternative dans certains cas à la voie IV si celle-ci est impossible (personne âgée...)
- Locale : indications très limitées (otites externes, infections conjonctivales, du vagin, certaines infections cutanées).

▪ Le recours à la chirurgie est-il nécessaire ?

- Toute collection doit faire envisager systématiquement une ponction ou un drainage chirurgical de celle-ci, les conditions locales (faible diffusion, pH défavorable, inoculum élevé) empêchant l'action des antibiotiques.
 - Ex : arthrite septique, empyème cérébral, pleurésie purulente, abcès, péritonite, ...

2. Politique de bon usage

▪ Principes généraux

Deux faits actuels (le faible nombre de nouveaux antibiotiques ; la montée spectaculaire des résistances) font peser une menace importante sur la santé humaine. L'augmentation de la résistance bactérienne, largement documentée, résulte directement de l'utilisation excessive des antibiotiques (prescription à tort, durée trop longue, méconnaissance des enjeux d'écologie bactérienne). Seule une action globale peut stopper cette menace : formation initiale et continue des prescripteurs ; information du public ; affichage politique franc de la priorité à la maîtrise de l'antibiothérapie (Cf. les «plans antibiotiques» récents en France), et promotion d'une activité d'expertise de l'antibiothérapie dans chaque établissement ; suivi rapproché des résistances et de la consommation (d'un service, d'un établissement, d'un pays...) ; ...

▪ Rôle du référent en infectiologie d'un établissement

- Le référent est un(e) clinicien(ne) formé(e) à l'antibiothérapie et exerçant une activité transversale de conseil diagnostique et thérapeutique en infectiologie. Il/elle est un élément central de la maîtrise de l'antibiothérapie.
- Il/elle travaille en lien avec une équipe multidisciplinaire (infectiologues, microbiologistes, pharmaciens, hygiénistes) assurant la politique de bon usage des anti-infectieux dans l'établissement.
- Il/elle intervient lorsque son avis est sollicité par les prescripteurs. Il peut aussi intervenir sur des alertes (surconsommation d'antibiotiques à large spectre, hémocultures positives, épidémie nosocomiale). Il/elle organise des actions de formation sur le bon usage pour les personnels médicaux (en particulier les internes au début de chaque semestre) et paramédicaux. Il aide à des actions d'évaluation et de recherche clinique en collaboration avec les différents services.

3. Modalités pratiques de surveillance du traitement antibiotique

▪ Surveillance de l'efficacité du traitement

- Réévaluation régulière, précoce (surtout dans les formes graves) et, dans la plupart des cas, **systématique à 48-72h**, sur les plans :
 - Clinique : régression de la fièvre (un traitement antibiotique adapté donne une amélioration de la courbe thermique en 36-48 heures) et des signes liés à l'infection.
 - Microbiologique : contrôle éventuel des prélèvements initialement positifs (hémocultures).
 - Biologique : régression du syndrome inflammatoire (suivi non systématiquement nécessaire).

- Imagerie : disparition des éventuelles anomalies en rapport avec l'infection (décalée dans le temps).

■ **Surveillance de la tolérance du traitement**

En fonction du profil de tolérance spécifique du/des antibiotique(s) utilisé(s).

■ **Adaptation du traitement**

- Selon la tolérance et l'efficacité.
- **Si efficacité** : chaque fois que cela est possible (documentation, ...), modification de l'antibiothérapie initiale
 - pour un antibiotique également efficace mais à spectre plus étroit, moins coûteux, et dont la tolérance est au moins identique.
 - en remplaçant le cas échéant une bi-antibiothérapie par une monothérapie
 - en passant le cas échéant de la voie injectable à la voie orale
- **Si inefficacité** de l'antibiothérapie (absence d'amélioration des signes locaux et généraux de l'infection après 48 à 72 heures de traitement voire aggravation/extension), envisager les causes d'échec suivantes :
 - **échec microbiologique**, lié à :
 - la présence d'une bactérie autre que celle anticipée
 - la présence d'une bactérie présentant d'emblée une résistance non anticipée
 - l'acquisition de résistance en cours de traitement
 - survenue généralement plus tardivement que 48-72 h
 - favorisée si inoculum important ou si présence d'un corps étranger
 - plus fréquente avec certaines bactéries (staphylocoques, *Pseudomonas*...) et plus encore avec certains antibiotiques (acide fusidique, fosfomycine, rifampicine ou fluoroquinolones en monothérapie).
 - La nature non bactérienne, voire non infectieuse, de l'affection
 - **échec pharmacologique**, lié à :
 - une posologie insuffisante
 - un défaut d'observance
 - un défaut d'absorption
 - une interaction chimique ou médicamenteuse
 - une diffusion insuffisante au site de l'infection.
 - **échec stratégique**, par défaut d'attitude chirurgicale :
 - existence d'un abcès (localisation initiale ou secondaire) ou d'une collection non drainée(e)
 - présence d'un corps étranger (ex : matériel prothétique).

4. Durée du traitement antibiotique

- Sauf cas particuliers (infection ostéo-articulaire, endocardite ; tuberculose), **une antibiothérapie ne doit pas être prolongée plus de 10 à 14 jours. Une antibiothérapie de 7 jours suffit à traiter l'immense majorité des infections bactériennes.**
- Variable selon la bactérie, le site de l'infection et le terrain.
- Pour chaque infection, il existe des recommandations de durée de traitement, découlant d'études cliniques.
- Tendance actuelle, du fait de travaux récents, au raccourcissement de la plupart des antibiothérapies.
- Toute prolongation injustifiée augmente le risque de sélection de résistance bactérienne. Prévoir d'emblée la date d'arrêt.

- L'antibiothérapie doit être maintenue à doses efficaces durant toute la durée du traitement (pas de posologie dégressive).

Notes

3 Les principales classes d'antibiotiques

1. Caractéristiques générales des principaux antibiotiques (Cf. TUE6-173-7 à TUE-173-11)

2. Situations particulières

■ **Antibiotiques et grossesse**

TUE6-173-6 : **Utilisation des antibiotiques en fonction des stades de la grossesse (Cf. www.lecrat.org)**

Antibiotiques	Trimestres		
	1 ^{er}	2 ^e	3 ^e
β-lactamines	Oui	Oui	Oui
Céphalosporines	Oui	Oui	Oui
Macrolides ¹	Oui	Oui	Oui
Pristinamycine	Oui	Oui	Oui
Vancomycine	Oui	Oui	Oui
Cyclines	Non	Non	Non
Aminosides ²	Non	Non	Non
Rifampicine	Non ³	Oui	Oui*
Sulfaméthoxazole-triméthoprime ⁴	Non	Oui	Oui
Quinolones ³	Non	Non	Non
Nitrofurantoïne	Oui	Oui	Oui
Nitro-imidazolés	Oui	Oui	Oui

¹ Préférer érythromycine, josamycine, spiramycine, azithromycine

² Déconseillé, mais peut être utilisé selon balance bénéfices/risques et traitement court, adapté à la fonction rénale de la patiente

³ À éviter par prudence au 1^{er} trimestre de la grossesse, sauf en cas de tuberculose (l'intérêt réel l'emporte sur le risque théorique)

⁴ Uniquement si nécessaire après avis spécialisé

* Si la rifampicine est poursuivie jusqu'à l'accouchement, administrer de la vitamine K à la mère en fin de grossesse et à l'enfant à la naissance.

TUE6-173-7 : Caractéristiques générales des principaux antibiotiques

Classe	Pénicillines G/V	Pénicillines A	Pénicillines A + inhibiteur de bêta-lactamases	Pénicillines M
Molécules (principales)	<ul style="list-style-type: none"> · Pénicilline V (<i>per os</i>) · Pénicilline G (IV) · Forme retard (benzathine pénicilline) 	Amoxicilline	Amoxicilline + acide clavulanique	Oxacilline, Cloxacilline
Mode d'action	Liaison aux protéines de liaison des pénicillines (PLP, enzymes participant à la synthèse du peptidoglycane)			
Mécanismes de résistance	<ul style="list-style-type: none"> · Modification des PLP (cocci Gram positif) · Production d'enzymes (β-lactamases) (entérobactéries) · Diminution de la perméabilité de la membrane externe (bacilles Gram négatif) 			
Pharmacocinétique	<ul style="list-style-type: none"> · Pénicilline V (<i>per os</i>) et pénicilline G (IV) : ½ vie courte · Benzathine pénicilline G : taux sériques efficaces 2 à 3 semaines après injection IM · Mauvaise diffusion dans système nerveux central, méninges, yeux, os, prostate · Élimination urinaire 	<ul style="list-style-type: none"> · Biodisponibilité par voie orale 80 % (saturable) · Diffusion médiocre dans le LCR (recours alors à une posologie élevée par voie IV), mauvaise dans la prostate · Élimination à 70 % par voie urinaire sous forme active 	<ul style="list-style-type: none"> · Idem amoxicilline sauf diffusion de l'inhibiteur dans le LCR insuffisante 	<ul style="list-style-type: none"> · Biodisponibilité orale médiocre (oxacilline, 40 % ; cloxacilline, 70 %), absorption digestive saturable · Diffusion très faible dans l'œil, le tissu cérébral, le LCR et la prostate · Élimination urinaire sous forme active
Pharmacodynamie	Bactéricides - activité temps-dépendante			
Spectre d'activité usuel «utile»	<p>Streptocoques*, <i>Corynebacterium diphtheriae</i>, <i>Fusobacterium</i>, <i>Treponema</i></p> <p>* (pneumocoque : préférer pénicilline A)</p>	Idem pénicilline G, plus : pneumocoques péni-S, <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Borrelia sp.</i> , entérobactéries groupe 1	= spectre de l'amoxicilline, + Staphylocoques méti-S, <i>H. influenzae</i> producteur de pénicillinase, <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>E. coli</i> et autres entérobactéries produisant une pénicillinase, Bacilles Gram négatif anaérobies	Staphylocoques (doré et autres) méti-S
Espèces résistantes	<ul style="list-style-type: none"> · Résistance naturelle : bacilles Gram négatif · Résistance acquise : staphylocoques, pneumocoques (péni-I et péni-R) 	<ul style="list-style-type: none"> · Résistance naturelle : entérobactéries gr 2 et 3 ; <i>Pseudomonas</i> · Résistance acquise : staphylocoques, pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP), entérobactéries ; <i>Moraxella catarrhalis</i> ; <i>Haemophilus influenzae</i> ; <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ; <i>Neisseria meningitidis</i> 		<ul style="list-style-type: none"> · Résistance naturelle : bacilles Gram négatif · Résistance acquise : staphylocoques méti-R
Principales indications	<p><u>Pénicilline V <i>per os</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Prophylaxie des infections pneumococciques chez le splénectomisé <p><u>Pénicilline G IV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Neurosyphilis <p><u>Pénicillines retard</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Syphilis primaire, secondaire ou latente (à l'exception des neurosyphilis) · Traitement préventif de l'érysipèle 	<ul style="list-style-type: none"> · Angine aiguë streptococcique · Otite moyenne aiguë · Sinusite maxillaire aiguë · Pneumonie à pneumocoque (supposée ou prouvée) · Exacerbation aiguë de bronchite chronique obstructive (sur arguments) · Infections à <i>L. monocytogenes</i> · Méningite à méningocoque sensible à la pénicilline · Méningite à pneumocoque sensible à la pénicilline · Endocardite à streptocoques et entérocoques sensibles · Prophylaxie de l'endocardite infectieuse · Maladie de Lyme à la phase primaire · Érysipèle · Éradication d'<i>Helicobacter pylori</i> 	<ul style="list-style-type: none"> · Exacerbation de bronchite chronique obstructive (sur arguments) · Pneumonie communautaire de l'adulte avec facteur de risque mais sans signe de gravité · Infections stomatologiques · Infections gynécologiques · Infections de la peau et des parties molles secondaires à une morsure animale ou à une plaie traumatique 	<p><u>Pénicilline M IV</u></p> <p>Infections systémiques (bactériémies, endocardites, ostéoartrites) à staphylocoques méti-S</p> <p><u>Pénicilline M <i>per os</i></u></p> <p>À éviter du fait de la faible biodisponibilité</p>
Effets indésirables	Réactions allergiques (0,3 à 5 %)	Réactions allergiques	Réactions allergiques	Réactions allergiques

TUE6-173-8 : Caractéristiques générales des principaux antibiotiques (suite)

Classe	Carboxypénicilline (ticarcilline) Uréidopénicilline (pipéracilline)	idem + inhibiteur de β -lactamases
Molécules (principales)	<ul style="list-style-type: none"> Ticarcilline Pipéracilline 	Ticarcilline + acide clavulanique Pipéracilline + tazobactam
Mode d'action	Liaison aux protéines de liaison des pénicillines (PLP, enzymes participant à la synthèse du peptidoglycane)	
Mécanismes de résistance	<ul style="list-style-type: none"> Modification des PLP (cocci Gram positif) Production d'enzymes (β-lactamases) (entérobactéries, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) Diminution de la perméabilité de la membrane externe (bacilles Gram négatif) 	
Pharmacocinétique	Pas d'absorption par voie orale Élimination rénale	
Pharmacodynamie	Bactéricides ; activité temps-dépendante	
Spectre d'activité usuel «utile»	Idem amoxicilline (sauf entérocoque pour ticarcilline) étendu à d'autres bacilles Gram négatif (dont <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	L'inhibiteur de β -lactamase élargit le spectre aux bacilles Gram négatif produisant une pénicillinase
Espèces résistantes	Bactéries productrices de β -lactamase à spectre élargi (BLSE) : sensibilité inconstante Bactéries intracellulaires Staphylocoques méti-R	
Principales indications	Spectre large ; indication essentiellement pour les infections nosocomiales (infections post-opératoires, pneumonies acquises sous ventilation, infections urinaires nosocomiales...) à l'exception des méningites (mauvaise diffusion)	
Effets indésirables	Réactions allergiques	

■ Allergies aux β -lactamines

- L'AFSSAPS a publié en 2005 des recommandations concernant l'allergie aux pénicillines et céphalosporines.
- L'allergie aux bêta-lactamines est souvent surestimée : 80-90 % des patients qui se disent allergiques ne le sont pas.
- L'interrogatoire doit préciser :
 - le délai entre la prise de l'antibiotique et l'apparition des symptômes
 - la nature des manifestations cliniques :
 - signes évocateurs d'anaphylaxie (hypersensibilité immédiate) : malaise, hypotension artérielle, érythème diffus, prurit, urticaire, angio-œdème, bronchospasme ;
 - signes évocateurs d'hypersensibilité retardée grave : décollement cutané, tableau systémique grave (tel que dans le DRESS : *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*),
 - les autres médicaments pris concomitamment, avec l'historique des prises (traitement au long cours / récent)
 - l'évolution des symptômes à l'arrêt de l'antibiotique (si allergie vraie : l'arrêt doit entraîner la guérison, au bout d'un temps fonction de la demi-vie de l'antibiotique)
 - l'existence de symptômes en cas de ré-administration d'une autre bêta-lactamine
 - la raison de la prescription antibiotique (afin de savoir si les manifestations ne sont pas liées à la maladie elle-même ; exemple : MNI et amoxicilline)
 - l'âge de survenue
- Sont en faveur d'une allergie IgE-dépendante (= anaphylaxie = hypersensibilité immédiate) :
 - une réaction immédiate, moins d'une heure après une prise
 - la présence de signes d'anaphylaxie (Cf. supra)
- Sont en faveur d'une hypersensibilité retardée :
 - Signes survenant plusieurs jours (voire plusieurs semaines) après le début du traitement, et alors que celui-ci est toujours en cours
 - Essentiellement : éruption cutanée fébrile (nombreux types : nécrolyse épidermique, pustulose exanthématique aiguë généralisée, érythème polymorphe, DRESS, ...)
- Tout tableau suspect d'allergie médicamenteuse doit faire l'objet d'une consultation d'allergologie comportant des explorations par tests cutanés afin d'affirmer l'allergie, sa nature (hypersensibilité immédiate ou retardée), et les molécules concernées
- Les allergies croisées entre les différentes familles de β -lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes) sont rares (1 à 5 %)

Notes

TUE6-173-9 : Caractéristiques générales des principaux antibiotiques (suite)			
Classe	Céphalosporines 1 ^{re} et 2 ^e générations	Céphalosporines 3 ^e génération orales	Céphalosporines 3 ^e génération injectables
Molécules (principales)	Céfazoline (1 ^{re}) Céfuroxime (2 ^e)	Cefpodoxime, céfixime	Ceftriaxone, Céfotaxime céfépime, ceftazidime (ces 2 dernières molécules ayant un spectre plus large)
Mode d'action	Liaison aux protéines de liaison des pénicillines (PLP, enzymes participant à la synthèse du peptidoglycane)		
Mécanismes de résistance	<ul style="list-style-type: none"> · Modification des protéines cibles - PLP de faible affinité (cocci Gram positif) · Production d'enzymes (β-lactamases) · Diminution de la perméabilité de la membrane externe (bacilles Gram négatif) 		
Pharmacocinétique	<ul style="list-style-type: none"> · Diffusion satisfaisante dans de nombreux tissus mais insuffisante dans le LCR. · Élimination urinaire sous forme active 	<ul style="list-style-type: none"> · Biodisponibilité < 50 % ; absorption digestive saturable à l'origine de concentrations sériques et tissulaires basses · Élimination urinaire sous forme active 	<ul style="list-style-type: none"> · Bonne diffusion sérique et tissulaire générale · Diffusion méningée médiocre, compensée par une forte posologie · Élimination urinaire sous forme active (et biliaire pour ceftriaxone) · Ceftriaxone : ½ vie longue : une seule administration par 24 h
Pharmacodynamie	Bactéricides - activité temps-dépendante		
Spectre d'activité usuel «utile»	Cocci Gram positif (streptocoques, staphylocoques méti-S), entérobactéries groupe I	Cocci Gram positif (streptocoques), entérobactéries groupe I et II	Ceftriaxone et cefotaxime : streptocoques (dont pneumocoques), <i>Neisseria</i> , entérobactéries (sauf résistance acquise), <i>Hæmophilus</i> Ceftazidime et céfépime : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; entérobactéries ayant certaines résistances acquises
Espèces résistantes	<i>Listeria</i> , entérocoques, staphylocoques méti-R, bactéries intracellulaires <i>Pseudomonas aeruginosa</i> est sensible à la ceftazidime et au céfépime mais est résistant aux autres céphalosporines		
Principales indications	C1G : utilisation essentiellement de la céfazoline IV, pour les infections à SAMS C2G : <ul style="list-style-type: none"> · Angine aiguë streptococcique (adulte) · Otite moyenne aiguë (adulte) · Sinusite maxillaire aiguë (adulte) · Antibio prophylaxie en chirurgie pour les formes injectables 	<ul style="list-style-type: none"> · La place des C3G orales est globalement limitée, du fait de leur mauvaise biodisponibilité et de leur impact écologique important · Céfixime : Pyélonéphrite aiguë en relais d'une forme injectable 	<ul style="list-style-type: none"> · Méningite purulente (en traitement probabiliste) · Formes graves des infections localisées ou systémiques à bacilles Gram négatif · Infections extra-pulmonaires à pneumocoque (en particulier méningite) de sensibilité diminuée à la pénicilline G · Fièvre chez le neutropénique · Pyélonéphrites et infections urinaires masculines · Infections nosocomiales (ceftazidime, céfépime) · Suspicion clinique de <i>purpura fulminans</i> (ceftriaxone) · Maladie de Lyme aux phases secondaire et tertiaire (ceftriaxone) · Fièvre typhoïde (ceftriaxone)
Effets indésirables	Allergie cutanée (croisée avec pénicillines dans < 5 % des cas) Certains C1G (céfadroxil, céfatrizine) ont une allergie croisée avec l'amoxicilline (radical R1 identique)	Allergie cutanée (croisée avec pénicillines dans < 5 % des cas)	Allergie cutanée (croisée avec pénicillines dans < 5 % des cas)

TUE6-173-10 : Caractéristiques générales des principaux antibiotiques (suite)

Classe	Carbapénèmes	Aminosides	Fluoroquinolones systémiques	Cotrimoxazole
Molécules (principales)	<ul style="list-style-type: none"> · Imipénème · Méropénème · Ertapénème 	<ul style="list-style-type: none"> · Gentamicine (plutôt pour Gram +) · Amikacine (plutôt pour Gram -) 	<ul style="list-style-type: none"> · Ofloxacine, ciprofloxacine · Plus récentes, avec activité antipneumococcique : lévofloxacine, moxifloxacine 	Association de sulfaméthoxazole (sulfamide) + triméthoprime
Mode d'action	Liaison aux PLP	Inhibition de la synthèse des protéines bactériennes par fixation sur la sous-unité 30S du ribosome	Inhibition de l'élongation de l'ADN bactérien	Inhibition du métabolisme de l'acide folique
Pharmacocinétique	<ul style="list-style-type: none"> · Pas d'absorption entérale (= toujours par voie parentérale) · Ertapénème = 1/2 vie longue = une seule administration par 24 h 	<ul style="list-style-type: none"> · Pas d'absorption entérale (donc toujours par voie parentérale) · Taux tissulaires globalement inférieurs aux taux sériques · Diffusion médiocre dans le LCR · Passage de la barrière placentaire · Élimination par voie rénale sous forme active 	<ul style="list-style-type: none"> · Très bonne biodisponibilité par voie orale · Distribution très large · Concentrations tissulaires et intracellulaires élevées · Élimination sous forme inchangée dans les urines (+ biliaire pour ciprofloxacine) 	<ul style="list-style-type: none"> · Très bonne biodisponibilité par voie orale · Excellente distribution, notamment LCR et prostate · Métabolisme hépatique · Élimination urinaire
Pharmacodynamie	<ul style="list-style-type: none"> · Bactéricides · Activité temps-dépendante 	<ul style="list-style-type: none"> · Bactéricide · Activité concentration-dépendante 	Bactéricide	Bactéricide
Spectre d'activité usuel «utile»	Extrêmement large Entérobactéries, <i>P. aeruginosa</i> (sauf ertapénème), entérocoque (sauf ertapénème), staphylocoques méti-S, anaérobies	Staphylocoques méti-S, <i>Listeria monocytogenes</i> , l'ensemble des bactéries Gram négatif (voir infra le cas particulier des streptocoques et entérocoques)	Entérobactéries, bactéries intracellulaires, staphylocoques méti-S, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>P. aeruginosa</i> (ciprofloxacine) pneumocoque (lévofloxacine, moxifloxacine, mais indications très réduites en pratique dans les infections à pneumocoque)	Entérobactéries, <i>Listeria monocytogenes</i> , staphylocoques, <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Espèces résistantes	<ul style="list-style-type: none"> · Résistance naturelle : <i>P. aeruginosa</i> et entérocoque pour ertapénème, intracellulaires pour tous les carbapénèmes · Résistances acquises en particulier par production de carbapénémases (rare, mais en augmentation) 	<ul style="list-style-type: none"> · Résistance naturelle : streptocoques / entérocoques (résistance de bas niveau : inefficace en monothérapie, efficace en bithérapie avec amoxicilline), bactéries anaérobies strictes, intracellulaires · Résistance acquise : variable selon les aminosides, les espèces bactériennes, les écologies bactériennes 	<ul style="list-style-type: none"> · Résistance naturelle : entérocoques, <i>L. monocytogenes</i>, la plupart des bactéries anaérobies · Résistance acquise : staphylocoques méti-R ; Gonocoque ; résistances variables selon les espèces : risque de sélectionner des mutants résistants plus élevé pour <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et staphylocoque doré (ne pas utiliser en monothérapie dans ces situations) · Ne pas prescrire de fluoroquinolone pour une infection à entérobactérie résistante à l'acide nalidixique ou la norfloxacine 	<ul style="list-style-type: none"> · Résistance naturelle : anaérobies, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> · Résistances acquises : pneumocoque, et entérobactéries
Principales indications	Infections graves à bactéries multi-résistantes, notamment infections liées aux soins	Toujours en association <ul style="list-style-type: none"> · Infections graves à bacilles Gram négatif aérobies · Infections graves à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> · Endocardites à streptocoques / entérocoque · Méningite à <i>Listeria</i> 	<ul style="list-style-type: none"> · Les fluoroquinolones sont essentiellement utilisées après documentation et non en probabiliste (exception notable : les pyélonéphrites et infections urinaires masculines) · Infections urinaires (pyélonéphrite, infections urinaires masculines, cystite : pas en 1^{re} intention) · Infections génitales (salpingite, endométrite) · Infections digestives (fièvre typhoïde [fréquente résistance acquise], diarrhée aiguë bactérienne à bactérie invasive) · Infections ORL en dernier recours (donc utilisation très limitée) (quinolones antipneumococciques) · Légionellose : uniquement si grave (recours aux soins intensifs, immunodéprimé) ; leur rôle dans le traitement des infections respiratoires basses est par ailleurs très limité (pneumonie à pneumocoque du sujet allergique à la pénicilline) 	<ul style="list-style-type: none"> · Antibiothérapie des infections urinaires (si sensibilité documentée) · Prévention et traitement de la pneumocystose · Alternative à l'amoxicilline pour les infections à <i>Listeria</i>
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> · Allergie cutanée (croisée avec pénicillines dans 5 % des cas) · Neurologiques (convulsions, en particulier pour l'imipénème) 	<ul style="list-style-type: none"> · Néphrotoxicité · Toxicité cochléovestibulaire irréversible 	<ul style="list-style-type: none"> · Neuropsychiques (convulsions, confusion chez les sujets âgés) · Hépatites · Phototoxicité · Tendinopathies avec risque de rupture tendineuse · Allongement de l'espace QTc 	<ul style="list-style-type: none"> · Allergies · Cytopénies · Insuffisance rénale

TUE6-173-11 : Caractéristiques générales des principaux antibiotiques (suite)

Classe	Macrolides	Lincosamides	Imidazolés	Glycopeptides
Molécules (principales)	<ul style="list-style-type: none"> · Érythromycine · Spiramycine · Clarithromycine · Azithromycine 	Clindamycine	Métronidazole	Vancomycine
Mode d'action	Inhibition de la synthèse des protéines bactériennes par fixation sur la sous-unité 50S du ribosome	Inhibition de la synthèse protéique par fixation sur la sous-unité 50S du ribosome	Formation de métabolites à l'origine de lésions de l'ADN bactérien	Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne en bloquant la formation du peptidoglycane
Pharmacocinétique	<ul style="list-style-type: none"> · Biodisponibilité satisfaisante · Bonne diffusion tissulaire, sauf dans le LCR · Fortes concentrations intracellulaires · ½ vie très longue pour azithromycine (donc traitement court, mais aussi risque élevé de sélection de résistances bactériennes) 	<ul style="list-style-type: none"> · Très bonne biodisponibilité · Bonne diffusion tissulaire, y compris osseuse et en intracellulaire · Métabolisme hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> · Très bonne biodisponibilité · Diffusion excellente, avec des concentrations proches des taux sériques, dans les poumons, les reins, le foie, la peau, la bile, le LCR, la salive, le liquide séminal, les sécrétions vaginales · Traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel · Métabolisme essentiellement hépatique, forte concentration hépatique et biliaire · Excrétion surtout urinaire 	<ul style="list-style-type: none"> · Pas d'absorption entérale (= toujours par voie parentérale sauf traitement des colites à <i>C. difficile</i>) · Diffusion tissulaire bonne dans les séreuses comme la plèvre, le péritoine et le péricarde · Diffusion modeste dans l'os et le poumon · Diffusion nulle dans le LCR (sauf en cas d'inflammation des méninges) · Élimination rénale
Pharmacodynamie	Bactériostatique	Bactériostatique	<ul style="list-style-type: none"> · Bactéricide · Activité concentration dépendante 	<ul style="list-style-type: none"> · Bactéricide (lent) · Activité temps dépendante
Spectre d'activité usuel «utile»	<ul style="list-style-type: none"> · Bactéries intracellulaires, streptocoques, staphylocoques méti-S, · <i>Helicobacter pylori</i> (clarithromycine) · <i>Toxoplasma gondii</i> · Espèce modérément et inconstamment sensible : <i>Haemophilus influenzae</i> 	Streptocoques, staphylocoques, certains anaérobies, <i>T. gondii</i>	<ul style="list-style-type: none"> · Anaérobies (sauf <i>Actinomyces</i> et <i>Propionibacterium</i>). · Aérobie Gram négatif : <i>Helicobacter pylori</i> · Activité antiparasitaire : <i>Entamoeba histolytica</i>, <i>Giardia intestinalis</i>, <i>Trichomonas vaginalis</i> 	Bactéries Gram positif : streptocoques, pneumocoques, entérocoques, staphylocoques méti-S et méti-R, <i>Listeria</i> , <i>Clostridium difficile</i> .
Espèces résistantes	<ul style="list-style-type: none"> · Résistance naturelle : certaines entérobactéries, <i>Pseudomonas</i>... · Résistance acquise : staphylocoques méti-R, pneumocoque, streptocoque A 	<ul style="list-style-type: none"> · Résistance naturelle : bacilles Gram négatif, <i>E. faecalis</i> · Résistance acquise : staphylocoques, streptocoques 	Autres bactéries	<ul style="list-style-type: none"> · Résistance naturelle : bacilles Gram négatif · Résistance acquise (très rare) : entérocoques, staphylocoques
Principales indications	<ul style="list-style-type: none"> · Angines à streptocoque chez les patients allergiques aux β-lactamines · Pneumonies à bactéries intracellulaires · Coqueluche · Infections génitales à <i>C. trachomatis</i> · Infection à <i>Helicobacter pylori</i> (clarithromycine) · Certaines infections à bacilles Gram négatif (<i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Campylobacter</i>) (azithromycine) · Maladie des griffes du chat (azithromycine) · Toxoplasmose du sujet immunocompétent (spiramycine) 	<ul style="list-style-type: none"> · Erysipèle (si allergie à l'amoxicilline) · Prophylaxie de l'endocardite infectieuse (si allergie à l'amoxicilline) · Infections ostéo-articulaires à staphylocoques sensibles, en association · Toxoplasmose cérébrale (si allergie aux sulfamides) 	<ul style="list-style-type: none"> · Infections des bactéries anaérobies sensibles · amœboses, trichomonoses urogénitales, vaginites non spécifiques, giardioses · Traitement de 1^{re} intention des colites à <i>Clostridium difficile</i> non compliquées 	<ul style="list-style-type: none"> · Infections graves à staphylocoques méti-R · Infections graves à staphylocoques méti-S chez les patients allergiques aux pénicillines M · Infections graves à streptocoque, entérocoque et pneumocoque chez les patients allergiques aux β-lactamines de 1^{re} intention · Épisodes fébriles chez les patients neutropéniques · Vancomycine PO : traitement de 1^{re} intention des colites à <i>C. difficile</i> compliquées
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> · Inhibiteurs enzymatiques · Troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) · Réactions cutanées · Hépatites immunoallergiques · Allongement de l'espace QT 	<ul style="list-style-type: none"> · Troubles digestifs 	<ul style="list-style-type: none"> · Effet antabuse avec l'alcool · Troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) · Glossite, stomatite, goût métallique, · Céphalées · Neuropathie 	<ul style="list-style-type: none"> · Intolérance veineuse (phlébite) · Erythrodermie (<i>red man syndrome</i>) en cas de perfusion trop rapide de la vancomycine · Néphrotoxicité

4 Recommandations de prise en charge des patients porteurs ou susceptibles de porter des bactéries hautement résistantes émergentes (BHRé) (Cf. item UE1-4)

- Définition BHRé : bactéries hautement résistantes à la plupart des antibiotiques dont la diffusion doit être maîtrisée et dont la résistance est transférable à d'autres bactéries. Il s'agit des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) et des entérocoques résistant aux glycopeptides (ERG). Les BHR se différencient des BMR (bactéries multirésistantes) par le fait qu'il existe une volonté de prévenir leur diffusion sur le territoire français.
- Réservoir : tube digestif, urines.
- Voies transmission : mains, matériel et environnement.
- Dépistage systématique par écouvillon rectal de tous les patients hospitalisés qui ont un antécédent d'hospitalisation à l'étranger dans l'année précédente et mise en place de précautions complémentaires «contact» dès l'admission du patient pour éviter la transmission croisée aux autres patients.
- Si le dépistage BHRé est positif, se mettre en contact rapidement avec l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière pour la poursuite de la prise en charge du cas index et des patients contact éventuels.

Pour en savoir plus

- Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. www.infectiologie.com/site/medias/_documents/ATB/pol_atb/2011-plan_antibiotiques_2011-2016.pdf

LES ANTIVIRAUX

1. Généralités

- Il n'existe de traitements que pour une minorité de virus : essentiellement le VIH, des virus du groupe Herpès (HSV, CMV, VZV), le VHB, le VHC, et le virus grippal
- Les traitements antiviraux interfèrent avec des étapes du cycle viral intracellulaire (en particulier la synthèse d'acides nucléiques) ; aucun n'est virucide sur une particule virale extracellulaire (comme peuvent l'être des antibiotiques sur les bactéries)
- Leur but peut être de contrôler la réplication virale au long cours (VIH, VHB), de limiter l'intensité d'un épisode infectieux aigu (virus du groupe *herpes*, virus grippal), ou d'éradiquer une infection (VHC)

2. Médicaments actifs sur les virus du groupe Herpès

- Les principales molécules anti-HSV et anti-VVZ sont l'aciclovir et le penciclovir
 - L'aciclovir est essentiellement utilisé par voie IV
 - Le valaciclovir et le famciclovir sont des prodrogues respectives de l'aciclovir et du penciclovir, avec l'avantage d'être beaucoup mieux absorbées par voie orale
 - Action : Inhibition de la réplication virale en s'insérant dans l'ADN à la place d'une base normale
 - Toxicité essentielle : rénale par cristallurie ; encéphalopathie
 - Résistance possible, induite essentiellement lors de traitements prolongés chez l'immunodéprimé.
 - Indications : Cf. item UE6-164
- Le traitement des infections à CMV repose sur le ganciclovir IV (et sa prodrogue orale le valganciclovir) et le foscarnet IV.
- Les antiviraux n'ont pas d'intérêt dans les maladies associées à l'EBV du fait de leur physiopathologie.
- Tous les traitements anti-virus du groupe *herpes* permettent de contrôler une primo-infection ou une réactivation symptomatique ; ils n'empêchent pas l'établissement ou la poursuite de l'infection latente, et donc le risque de récurrence ultérieure (récurrences herpétiques, zona après une varicelle...)

3. Molécules efficaces sur le VIH-1 et VIH-2 (antirétroviraux)

- Les traitements antirétroviraux :
 - Inhibent la réplication virale et par conséquent les effets de l'infection : correction de la lymphopénie T CD4, réduction de l'activation chronique du système immunitaire (responsable de la plupart de la morbidité associée au virus), disparition du risque de contamination si la charge virale est indétectable
 - Mais n'éradiquent pas l'infection : effet uniquement suspensif
 - L'efficacité et la faible toxicité des molécules actuelles permettront probablement aux sujets traités précocément d'avoir la même espérance de vie que les sujets non infectés.

Notes

- Cibles virales : Cf. tableau TUE6-173-12

TUE6-173-12 : Médicaments antirétroviraux

Cible		Principales molécules actuellement utilisées en France	Remarques
Transcriptase inverse (RT) virale	Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidique* de la RT (INRT)	<ul style="list-style-type: none"> · Ténofovir · Lamivudine et emtricitabine · Abacavir 	Les molécules plus anciennes (AZT, ...) ne sont plus utilisées du fait de leur toxicité
	Inhibiteurs non nucléosidiques de la RT (INNRT)	<ul style="list-style-type: none"> · Rilpivirine 	<ul style="list-style-type: none"> · Névirapine, Efavirenz sont moins utilisées (toxicité) · Etravirine possible si résistance
Protéase virale		<ul style="list-style-type: none"> · Darunavir 	Les molécules plus anciennes ne sont plus utilisées du fait de leur toxicité Association au ritonavir à faible dose pour augmenter leur demi-vie (par inhibition du métabolisme)
Intégrase virale		<ul style="list-style-type: none"> · Raltégravir · Elvitégravir · Dolutégravir 	Association de l'elvitégravir au cobicistat pour augmenter sa demi-vie (par inhibition du métabolisme)
Co-récepteur CCR5		<ul style="list-style-type: none"> · Maraviroc 	Peu utilisé
Gp41 virale		<ul style="list-style-type: none"> · Enfuvirtide (T20) 	Très peu utilisé

- Systématiquement utilisées en association (en général trithérapie), avec en 1^{re} intention :
 - Deux INRT
 - Et un INNRT ou, un anti-protéase, ou un anti-intégrase
- Réalisation avant traitement d'un génotypage pour rechercher des mutations connues pour conférer une résistance à une ou plusieurs molécule(s)
- Caractéristiques du traitement antirétroviral :
 - Indication universelle : tout patient infecté doit se voir proposer un traitement
 - Observance cruciale : une mauvaise observance expose à un risque de sélection de résistance
 - Pas d'interruption : un traitement antirétroviral n'a pas d'indication à être arrêté (effet uniquement suspensif).

4. Médicaments actifs sur les virus *Influenza* (virus grippaux)

- Essentiellement les inhibiteurs de la neuraminidase : oseltamivir (voie orale) et zanamivir (voie inhalée)
- Utilisation en curatif ou en prophylactique :

En curatif

- Efficace si donné moins de 48 h après le début des signes
- Indication pour tous les patients suspects de grippe, et plus particulièrement en cas de signes de gravité ou de terrain à risque

En prophylactique

- Après exposition à un sujet présentant une grippe
- Efficace si donné dans les 48 h suivant l'exposition (mais indication plus large en cas d'épidémie en établissement d'accueil de personnes âgées)

- Cf. item UE6-162

LES ANTIFONGIQUES

1. Généralités

L'arsenal anti-fongique est limité : 4 classes principales, pour une dizaine de molécules.

Polyène : amphotéricine B

- Utilisable par voie intraveineuse, ou en topique buccal
- Seules les formes coformulées avec des lipides sont actuellement utilisées en pratique (moindre toxicité)
- Spectre large : levures et champignons filamenteux
- Néphrotoxicité

Azolsés : utilisables par voie orale ou IV ; spectre variable

- Fluconazole : *Candida* ; cryptocoques
- Voriconazole : spectre du fluconazole + *Aspergillus*
- Posaconazole : spectre du voriconazole + d'autres filamenteux

Echinocandines : utilisables par voie IV

- Caspofungine, anidulafungine, micafungine
- Spectre : *Candida* ; *Aspergillus*

5-fluorocytosine

- Principale indication : en association à la phase initiale du traitement des cryptococcoses

2. Utilisation dans les infections à *Candida*

- Seules les formes invasives (en particulier les candidémies) doivent bénéficier d'un traitement
- Echinocandine en probabiliste ; fluconazole ensuite si l'antifongigramme le permet
- Existence de résistances naturelles ; résistances acquises possibles (ex : *Candida* et fluconazole)

3. Utilisation dans les infections à *Aspergillus*

- En particulier les aspergilloses invasives de l'immuno-déprimé et les aspergilloses chroniques nécrosantes
- Peu ou pas d'intérêt dans l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique et l'aspergillome
- Voriconazole en 1^{re} intention, amphotéricine B en 2^e intention

LES ANTIPARASITAIRES

Classe aussi vaste et hétérogène que son domaine d'application.

1. Antiprotozoaires

- Antipaludéens (Cf. item UE6-166)

Schizonticides intraérythrocytaires :

- Quinine, amino-4-quinoléines (chloroquine), amino-alcools (méfloquine, luméfántrine)
- Sulfamides (proguanil)
- Dérivés de l'artémisinine (arthéméter, dihydroartémisinine, artesunate)
- Atovaquone
- Doxycycline

Schizonticide intrahépatocytaire :

- Atovaquone essentiellement

- Anti-toxoplasmose :

- Molécules antibiotiques : macrolides ; sulfamides ; clindamycine
- Autre : pyriméthamine

- Anti-amœbose, anti-giardiose, anti-trichomonose : métronidazole

2. Anthelminthes : Cf. TUE6-173-13

TUE6-173-13 : Médicaments anthelminthes	
Molécule	Indications
Flubendazole	<ul style="list-style-type: none"> · Oxyurose · Ankylostomose · Ascariodose
Albendazole	<ul style="list-style-type: none"> · Oxyurose · Ankylostomose · Ascariodose · Strongyloïdose · Taeniose · Hydatidose et échinococcose · Trichinose · Cysticercose
Praziquantel	<ul style="list-style-type: none"> · Schistosomiose · Distomatose · Taeniose · Cysticercose
Ivermectine	<ul style="list-style-type: none"> · Strongyloïdose · <i>Larva migrans</i> · Filariose
Diéthylcarbamazine	<ul style="list-style-type: none"> · Filariose

Notes

Notes



Alinéa Plus - CMTT