

## ITEM n°173 : PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DES ANTIBIOTIQUES

### OBJECTIF TERMINAL

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

### POUR MIEUX COMPRENDRE

#### DEFINITIONS CONCERNANT L'ACTIVITE DES ANTIBIOTIQUES

##### 1. ANTIBIOTIQUES

- produits par des champignons ou des bactéries, ou obtenus par synthèse ou semi-synthèse, capables d'inhiber ou de détruire certaines espèces microbiennes.
- sont regroupés en famille selon leur structure, leur mode d'action, leur spectre antibactérien, leur pharmacocinétique et leurs effets secondaires.

##### 2. ACTIVITE ANTIBACTERIENNE : CMI, CMB

L'activité antibactérienne d'un antibiotique est caractérisée par la **CMI** (concentration minimale inhibitrice de la croissance bactérienne *in vitro*) et par la **CMB** (concentration minimale bactéricide laissant un nombre de survivants  $\leq 0,01$  % de l'inoculum bactérien de départ).

Les antibiotiques bactéricides ont des CMB proches des CMI ( $\beta$ -lactamines, aminosides, fluoroquinolones)

##### 3. SENSIBILITE – RESISTANCE

- Appréciables par l'antibiogramme bactériostatique.
- bactérie **sensible** à un antibiotique : CMI inférieure aux concentrations de l'antibiotique obtenues dans l'organisme avec des posologies usuelles.
- Bactérie **résistante** à un antibiotique : CMI supérieure aux concentrations de l'antibiotique obtenues dans l'organisme avec des posologies usuelles.
- Bactérie **intermédiaire** à un antibiotique : CMI voisine des concentrations de l'antibiotique obtenues dans l'organisme avec des posologies usuelles.
- Pour certaines bactéries, il est nécessaire de **déterminer la CMI** pour le choix antibiotique ou les posologies, comme le pneumocoque (pénicilline, amoxicilline, céfotaxime), les streptocoques et entérocoques (endocardite : amoxicilline, glycopeptides), les staphylocoques (glycopeptides).

##### 4. SPECTRE D'ACTIVITE ANTIMICROBIENNE DES ANTIBIOTIQUES

- Le spectre d'activité antimicrobienne d'un antibiotique répartit les espèces bactériennes en 3 classes en fonction de leur comportement vis-à-vis de l'antibiotique.
- Le spectre renseigne sur la résistance naturelle et sur la prévalence de la résistance acquise.
- La résistance acquise des bactéries évolue dans le temps comme dans l'espace, de façon très variable selon les pays, mais aussi à l'intérieur d'un même pays selon les régions, les villes, les hôpitaux, les âges ou les pathologies.

##### 4.1 ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES

- Souches naturellement sensibles à l'antibiotique, c'est-à-dire inhibées par des concentrations atteintes après administration de l'antibiotique aux posologies validées par l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : prévalence de la résistance acquise inférieure à 10 %).

##### 4.2 ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES

- Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut être un problème : prévalence de la résistance acquise supérieure à 10 %. Lorsque la résistance dépasse 50 % le **signe +** sera ajouté derrière le nom de l'espèce.

#### 4.3 ESPECES RESISTANTES

Un échec thérapeutique doit être attendu car l'espèce est constituée de souches naturellement résistantes à l'antibiotique.

Note : **espèces modérément sensibles** : espèces naturellement intermédiaires en l'absence de mécanisme de résistance. Une augmentation des posologies de l'antibiotique peut être nécessaire. Ces espèces seront retrouvées classées dans les espèces habituellement sensibles ou les espèces inconstamment sensibles avec le **signe \$** ajouté derrière l'espèce bactérienne.

Le spectre permet ainsi de faire connaître le potentiel d'activité d'un antibiotique ainsi que ses limites.

### ENJEUX D'UNE UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES NON CONFORME AUX RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

- **Les liens entre consommation des antibiotiques et résistance bactérienne sont bien prouvés.**
- Le principal enjeu est en effet le développement de la résistance aux antibiotiques des bactéries hospitalières mais aussi communautaires.
- Ce phénomène de sélection engendre un réservoir de bactéries résistantes et crée un risque médical collectif de survenue d'infections pour lesquelles les choix thérapeutiques sont au mieux restreints et coûteux et au pire inexistant.

## 1. L'USAGE DES ANTIBIOTIQUES EST TROP IMPORTANT ET SOUVENT INAPPROPRIE

### 1.1 LA FRANCE FAIT PARTIE DES PAYS LES PLUS FORTS CONSOMMATEURS D'ANTIBIOTIQUES.

- En 20 ans le nombre des prescriptions antibiotiques a plus que doublé avec en 2003, **71 millions de prescriptions ambulatoires d'antibiotiques et plus de 560 millions de journées de traitement.** Un programme de l'assurance maladie, mis en place en 2002, « les antibiotiques, c'est pas automatique » a permis, en 3 ans, une réduction de consommation en France de 14 %, soit 11,6 millions de traitements antibiotiques inutiles évités.
- Les 3/4 des prescriptions concernaient les infections ORL et broncho-pulmonaires, les infections virales pour une grande part ne justifiant pas a priori d'antibiotique.
- Les enquêtes hospitalières rapportent une prévalence de malades recevant une antibiothérapie à titre curatif ou en antibioprofylaxie entre 25 et 30 %.

### 1.2 LE CHOIX ANTIBIOTIQUE EST SOUVENT INAPPROPRIE

La plupart des enquêtes, tant en ville qu'à l'hôpital, rapportent une fréquence élevée de choix ou d'utilisation d'antibiotiques inappropriés, entre 20 et 50 %.

## 2. L'ANTIBIOTHERAPIE A DES CONSEQUENCES ECOLOGIQUES INDIVIDUELLES ET COLLECTIVES

- La sélection de bactéries résistantes est un effet inéluctable de l'utilisation des antibiotiques.
- La sélection *in vivo* de bactéries résistantes sous traitement antibiotique peut survenir dans le **foyer infectieux** et être cause d'échec du traitement.
- La modification des **flores commensales** avec l'acquisition de bactéries résistantes peut être considérée comme un effet indésirable, d'autant plus redoutable que « silencieux ». Ce réservoir expose le malade à des infections en cas de situations particulières favorisant (poses de prothèse, matériel étranger) ou participe à la diffusion de bactéries résistantes en cas de séjour en collectivité (hospitalisation). La durée de ce portage peut être prolongée et impose sa détection et sa signalisation pour permettre l'isolement du malade en cas d'hospitalisation.
- La **sélection de bactéries résistantes implique de nombreux facteurs** :
  - o les **bactéries** (sensibilité intrinsèque aux antibiotiques, présence avant traitement d'un bas niveau de résistance acquise ou naturelle, taille de la population) ;

- l'**antibiotique** (sa pharmacocinétique et sa pharmacodynamie, les concentrations d'antibiotiques au contact de la population bactérienne au site de l'infection ou des flores commensales, la durée d'utilisation) et le couple bactéries/antibiotique (fréquence de résistance, mutation) ;
- le **site** des bactéries (foyer infectieux ou flores commensales) et les possibilités de **drainage** ;
- les **défenses immunitaires** générales et locales du patient et l'existence de corps étranger.

### 3. DEFINITION D'UN BON ET MAUVAIS USAGE DES ANTIBIOTIQUES

#### 3.1 LE MAUVAIS USAGE DES ANTIBIOTIQUES

- concerne tous les critères de rationalisation de la prescription et de son évaluation :
  - connaissance des molécules : spectre, posologie et rapport bénéfice/risque : efficacité prouvée, tolérance, pression de sélection ;
  - choix de la molécule : pari bactérien, lecture interprétative de l'antibiogramme, critères physiopathologiques, pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, terrain, coût ;
  - prise en compte des conséquences collectives, en particulier la résistance bactérienne ;
  - utilisation en pratique des concepts de réévaluation et de désescalade thérapeutiques. conditions d'un relais oral.

#### 3.2 LE « BON » USAGE DES ANTIBIOTIQUES

- est avant tout l'acte thérapeutique concluant une procédure diagnostique par un clinicien, qui a pour but la guérison du malade ;
- tout en ayant une efficacité optimale, une bonne tolérance, des conséquences écologiques les plus réduites possibles et un coût acceptable par la société.

### 4. LES REGLES POUR L'ANTIBIOTHERAPIE

#### 4.1 ANTIBIOTHERAPIE CURATIVE DOCUMENTEE OU PROBABILISTE

- Limiter l'antibiothérapie aux seules infections dont l'origine bactérienne est documentée (antibiothérapie curative documentée) ou probable (antibiothérapie probabiliste ou présomptive), et pour lesquelles d'autres mesures thérapeutiques ne suffisent pas.
- Respecter des posologies susceptibles d'assurer des concentrations antibiotiques appropriées au site de l'infection, tout en répondant aux exigences pharmacocinétiques/pharmacodynamiques.
- Préférer, pour les antibiotiques à activité comparable, ceux dont l'impact sur la flore commensale est le plus faible (c'est-à-dire avec le spectre antimicrobien le plus étroit).
- Réévaluer le choix initial au 3<sup>e</sup> jour (et au plus tard au 5<sup>e</sup> jour).
- Justifier le bien fondé de la prolongation d'un traitement au-delà de 10 jours.
- Respecter les indications des associations d'antibiotiques qui doivent être limitées à des situations bien définies :
  - obtention d'une bactéricidie accrue (effet synergique) ;
  - élargissement du spectre anti-bactérien (traitement d'urgence d'infections sévères et microbiologiquement non documentées) ;
  - risque élevé d'émergence de bactéries résistantes dans le foyer infectieux, pour des couples bactéries-antibiotiques précis :
    - *Pseudomonas aeruginosa* et  $\beta$ -lactamines, fluoroquinolones ;
    - *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter freundii*, *Providencia*, *Morganella* et  $\beta$ -lactamines ;
    - *Staphylococcus aureus* et rifampicine, acide fusidique, fosfomycine et fluoroquinolones ;
    - entérobactéries résistantes à l'acide nalidixique et fluoroquinolones ;
  - sachant que le bien fondé du maintien d'une association doit être réévalué, en particulier après identification bactérienne.

#### 4.2 L'ANTIBIOPROPHYLAXIE CHIRURGICALE

Elle répond aux mêmes exigences, et tout particulièrement au respect de protocoles évalués et validés et aux contraintes propres au malade (allergie, co-morbidité, antécédents de sélection de bactéries résistantes) et à l'écologie bactérienne locale.

## RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

- L'élaboration et la diffusion des recommandations de bonne pratique concernant les produits de santé sont l'une des missions de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).
- Ces recommandations définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état des connaissances.
- Elles précisent ce qui est utile ou inutile de faire dans une situation clinique donnée.
- Les textes sont disponibles à l'adresse suivante :

Accès : <http://afssaps.sante.fr>

Rubrique : documentation et publications / recommandations de bonne pratique / antibiothérapie

Rubrique : documentation et publications / fiches de transparence / pathologie infectieuse communautaire

## CRITERES DE CHOIX D'UNE ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE

### 1. CRITERES BACTERIOLOGIQUES

- Pari bactériologique orienté par la clinique, la localisation de l'infection, l'âge, la porte d'entrée et les circonstances de survenue (infections nosocomiales ou communautaires).
- Prise en compte de la sensibilité habituelle des bactéries présumées causales en se basant sur les spectres d'activité antibactérienne actualisée et sur les données épidémiologiques locales pour les infections nosocomiales.
- Le « spectre négatif » d'un antibiotique précédemment prescrit est un élément d'orientation intéressant.

### 2. CRITERES PHARMACOLOGIQUES

- La concentration de l'antibiotique au site de l'infection doit répondre aux exigences pharmacocinétiques/pharmacodynamiques prédictives d'efficacité clinique, selon le type d'antibiotique utilisé (« temps dépendant » ou « concentration dépendant »).
- Pour les infections de certains sites, il est nécessaire d'utiliser des posologies élevées et/ou des classes particulières d'antibiotiques : prostate, os, liquide céphalo-rachidien, végétations d'endocardite.

### 3. CRITERES INDIVIDUELS

Le choix de l'antibiotique dépend du terrain.

- Nouveau-nés, nourrissons, enfants, femmes enceintes et allaitement.
- Une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique doivent être prises en considération de façon à éviter certains produits et/ou adapter la posologie.
- Tenir compte chez le sujet âgé de la réduction physiologique de la fonction rénale.
- Une allergie sévère avérée à un antibiotique contre-indique sa réutilisation.
- Pour les infections graves, les infections du neutropénique et de l'immunodéprimé, l'antibiothérapie doit être bactéricide d'emblée, en règle par une association.

### 4. MONOTHERAPIE OU ASSOCIATION ?

4.1 La monothérapie est la règle pour la majorité des infections courantes.

4.2 Les justifications théoriques d'une association sont :

- la synergie et l'augmentation de la vitesse de bactéricidie ;
- l'élargissement du spectre anti-bactérien ;
- la prévention de l'émergence de variants résistants.

4.3 Les indications d'une association dépendent :

- des bactéries : mycobactéries *Brucella*, bacilles aérobies à gram négatif multirésistants (*Pseudomonas*, *Enterobacter*...);
- de l'antibiotique : rifampicine, fosfomycine, acide fusidique, quinolones ;
- du terrain : neutropénie, immunodépression ;
- de l'infection : infections nosocomiales, neuroméningée, post-neurochirurgicale, respiratoire grave non documentée, ostéoarticulaire, abdomino-pelvienne ; endocardites.

## 5. CRITERES TOXICOLOGIQUES

A efficacité égale, toujours choisir l'antibiotique le moins toxique.

## 6. CRITERES ECOLOGIQUES

Donner dans la mesure du possible la priorité aux antibiotiques à spectre étroit de façon à diminuer la pression de sélection des bactéries résistantes.

## 7. CRITERES ECONOMIQUES

A efficacité et tolérances égales, préférer l'antibiotique le moins onéreux.

## ANALYSE DE L'ECHEC D'UN ANTIBIOTIQUE

### 1. DEFINITION DE L'ECHEC

Malgré une prise stricte d'antibiotiques, l'infection persiste, s'aggrave ou rechute.

### 2. LES FAUX ECHECS

#### 2.1 DIAGNOSTIC INITIAL ERRONE (antibiothérapie probabiliste)

- Maladie non infectieuse.
- Maladie infectieuse non bactérienne.

**2.2 IMPATIENCE** : un échec ne peut être discuté habituellement qu'après au moins 48 à 72 heures de traitement.

#### 2.3 CAUSES NON INFECTIEUSES DE FIEVRE

- Veinite sur perfusion.
- Thrombose veineuse profonde.
- Comorbidité ou pathologie intercurrente
- Intolérance médicamenteuse...

### 3. LES VRAIS ECHECS

#### 3.1 ECHECS LIES A L'ANTIBIOTIQUE

- Mauvais choix initial : spectre non adapté, défaut de bactéricidie.
- Posologie insuffisante.
- Concentration insuffisante au site de l'infection.
- Durée de traitement insuffisante.

#### 3.2 LES ECHECS LIES AU MALADE ET A SA MALADIE

- Mauvaise observance.
- Voie d'administration inadéquate (*per os* en présence de troubles digestifs).
- Interaction médicamenteuse entraînant une inactivation de l'antibiotique.
- Présence d'un foyer profond requérant un geste chirurgical : drainage d'un abcès, retrait d'une prothèse...

#### 3.3 LES ECHECS LIES AUX BACTERIES

- Acquisition de résistance en cours de traitement en particulier en situation de densité bactérienne élevée, avec certaines bactéries (staphylocoques, *Pseudomonas*...) et certains antibiotiques (acide fusidique, quinolone, fosfomycine, rifampicine).
- Surinfections.

## ANTIBIOTIQUES ET INSUFFISANCE RENALE ET HEPATIQUE

Les insuffisances rénales et hépatiques, y compris les altérations potentielles des fonctions rénales et hépatiques en relation avec l'âge, peuvent modifier la pharmacocinétique des antibiotiques.

Avant toute prescription antibiotique, il faut s'assurer dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'existence de précautions d'utilisation en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

### 1. INSUFFISANCE RENALE

- L'excrétion rénale est la voie d'élimination principale pour la plupart des antibiotiques.
- Schématiquement, des adaptations sont à discuter dès que la clairance de la créatinine est inférieure à 50-30 ml/min.

Formule de Cockroft :

Clairance de la créatinine =  $[140 - \text{âge}] \times \text{poids (kg)} / \text{créatinine } (\mu\text{mol/L}) \times R$   
R = 1,23 chez l'homme      R = 1,04 chez la femme

- La fonction rénale est donc un facteur important dont il faut tenir compte lors du choix de l'antibiotique et sa posologie doit, si nécessaire, être adaptée à la clairance rénale selon les recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et les dosages sériques de l'antibiotique lorsqu'ils existent.
- Il s'agit surtout des aminosides, des quinolones et des glycopeptides, de la colistine mais aussi des bêtalactamines, rifamycines, sulfamides, éthambutol, isoniazide.
- Les patients sous hémodialyse doivent faire l'objet d'une attention particulière quant au choix de l'antibiotique, à la dose utilisée, et au moment d'administration.

### 2. INSUFFISANCE HEPATIQUE

- En cas d'insuffisance hépatique (par exemple cirrhose hépatique ou hépatite chronique) avec un TP < 50 %, les antibiotiques qui ont une élimination hépatique et une excrétion biliaire, ont des paramètres pharmacocinétiques modifiés ainsi que leur liaison à l'albumine.
- Un ajustement de la dose peut s'avérer nécessaire selon les recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).
- En cas d'insuffisance hépatique sévère, il faut être prudent notamment pour les antibiotiques suivants: macrolides et apparentés, acide fusidique, isoniazide, pyrazinamide, rifampicine.

**GROSSESSE - ALLAITEMENT ET UTILISATION DES ANTI-INFECTIEUX**

Les possibilités ou contre-indications d'utilisation des principaux anti-infectieux au cours de la grossesse et de l'allaitement sont schématisées dans les tableaux suivants.

Avant chaque prescription il faut se référer au chapitre « grossesse et allaitement » du Résumé des Caractéristiques du Produit dans lequel figure des informations plus détaillées et évaluer le rapport bénéfice/risques.

<b>Produits</b>	<b>Grossesse</b>	<b>Allaitement</b>
<b>Pénicillines</b> ± acide clavulanique	Possible	Possible
<b>Céphalosporines</b>	Possible	Possible
<b>Macrolides</b>	Possible	Possible
azithromycine	Eviter au 1 <sup>er</sup> trimestre	Déconseillé
clarithromycine dirithromycine	Eviter	Possible
<b>Lincosamides</b>	Eviter	Contre-indiqué
<b>Streptogramine -Synergistine</b>	Possible	Contre-indiqué
<b>Kétolide</b>	Déconseillé	Contre-indiqué
<b>Cyclines</b>	Contre-indiqué	Contre-indiqué
<b>Nitro-5-imidazolés</b>	Possible	Eviter
<b>Quinolones</b>	Contre-indiqué	Contre-indiqué
<b>Aminosides</b>	En cas de nécessité absolue	Déconseillé
<b>Cotrimoxazole</b>	Eviter au 1 <sup>er</sup> trimestre	Contre-indiqué
<b>Acide fusidique</b>	Eviter	Eviter
<b>Glycopeptides</b>	En cas de nécessité absolue	Déconseillé
<b>Rifampicine</b>	En cas de nécessité absolue	Eviter
<b>Fosfomycine</b>	Possible	Possible

## EFFETS INDESIRABLES DES ANTIBIOTIQUES

### 1. COMMUN A TOUS LES ANTIBIOTIQUES

1.1 Pression de sélection sur la flore commensale et risque d'émergence de variants résistants ; en particulier pour les traitements prolongés et/ou à posologie sub-optimale.

1.2 Sélection de *Clostridium difficile* dans le tube digestif et colite pseudomembraneuse.

### 2. SPECIFIQUES DE FAMILLES PARTICULIERES

#### 2.1 ACCIDENTS CUTANES

2.1.1 Manifestation d'hypersensibilité

- $\beta$ -lactamines surtout (pénicillines beaucoup plus que céphalosporines) ; macrolides, vancomycine.)

2.1.2 Phototoxicité : quinolones, cyclines.

2.1.3 Toxicité liée à la libération d'histamine : vancomycine IV (Red man syndrome)

#### 2.2 CHOC ANAPHYLACTIQUE

- $\beta$ -lactamines surtout.
- Contre-indication définitive de réutilisation de la classe d'antibiotique impliquée.

#### 2.3 ACCIDENTS NEUROLOGIQUES

2.3.1 Système nerveux central

- encéphalopathie par surdosage en  $\beta$ -lactamines.
- insomnies, convulsions des quinolones.

2.3.2 Atteinte cochléo-vestibulaire

- aminosides par accumulation dans l'endolymphe
- minocycline et syndrome vestibulaire.

#### 2.4 ACCIDENTS RENAUX

- Nécrose tubulaire par accumulation.
- Aminosides, vancomycine.

#### 2.5 ACCIDENTS DIGESTIFS

- Nausées, vomissements (macrolides, doxycycline).
- Diarrhée motrice par action directe sur la fibre musculaire digestive (macrolides, acide clavulanique).

#### 2.6 ACCIDENTS HEPATIQUES

- Hépatite cholestatique par hypersensibilité : macrolide.
- hépatite cytolytique : pyrazinamide.
- Induction enzymatique : rifampicine, isoniazide.
- Hyperbilirubinémie: rifampicine, acide fusidique.

#### 1.7 ACCIDENTS HEMATOLOGIQUES

- Cytopénies par hypersensibilité :  $\beta$ -lactamines, sulfamides, linézolide.

#### 2.8 ACCIDENTS RHUMATOLOGIQUES

- Arthralgies, myalgies, tendinites (rupture possible) : quinolones.
- Facteurs favorisants : âge avancé, corticothérapie, activité sportive.

#### 2.9 ACCIDENTS CARDIAQUES

- Allongement de QT ; risque de torsades de pointes surtout si cardiopathie probable, hypokaliémie.
- Quinolones (moxifloxacine), macrolides.

2.10 INTOLERANCE LOCALE VEINEUSE faisant recommander l'administration par voie centrale

- Vancomycine.
- Erythromycine.
- Quinupristine-dalfopristine.

## β-LACTAMINES

Ces molécules ont un cycle bêtalactame et sont classées en 4 sous-familles :

- pénicillines ;
- céphalosporines (cf. fiche spéciale) ;
- carbapénèmes ;
- monobactames.

### 1. PENICILLINES G et V

#### 1.1 SPECTRE UTILE

- Streptocoque.
- *Treponema pallidum*.
- *Clostridium perfringens*.
- *Actinomyces*.
- *Leptospira*.
- Spectre négatif : entre autres, BGN, staphylocoque, germes intracellulaires.

#### 1.2 PHARMACOLOGIE

- Pénicilline V seule absorbable par voie orale. Biodisponibilité médiocre.
- Pénicilline G : IV ou Benzathine Pénicilline G forme retard IM.
- Elimination rénale.
- Demi-vie courte.

#### 1.3 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- Pénicilline V : traitement curatif du rouget du porc, traitement préventif de l'érysipèle récidivant, des rechutes de RAA, des infections pneumococciques chez le splénectomisé, de la scarlatine chez les sujets contacts.
- Pénicilline G : traitement curatif de l'érysipèle de la face et des membres, de la gangrène gazeuse, de l'actinomyose, de la leptospirose.
- Benzathine Pénicilline G retard :
  - o Syphilis primaire ou secondaire ou latente datant de moins d'un an ;
  - o Prévention des rechutes de RAA ;
  - o Prophylaxie de l'érysipèle récidivant.

#### 1.4 MODALITES D'UTILISATION

- Pénicilline V : 2 à 3 prises quotidiennes.
- Péni G en IV : perfusion continue ou 6 perfusions/24 h.
- Benzathine Pénicilline G retard : IM /1 à 3 semaines selon indication.

#### 1.5 EFFETS INDESIRABLES

Réactions allergiques.

### 2. PENICILLINES A ou AMINOPENICILLINES

L'amoxicilline est la molécule de référence.

#### 2.1 SPECTRE UTILE

- Streptocoque, *Streptococcus pneumoniae*.
- Entérocoque.
- *Listeria monocytogenes*.
- *Borrelia burgdorferi*.
- *Pasteurella*.
- *Neisseria meningitidis*.
- Spectre négatif : *Escherichia coli* (résistance > 40 %), staphylocoque, germes intracellulaires, *Bacteroides fragilis*.

#### 2.2 PHARMACOLOGIE

- biodisponibilité orale de l'amoxicilline : 80 %.
- diffusion extracellulaire et dans le LCR à très forte posologie.

- élimination biliaire et urinaire.

### 2.3 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- Angine documentée à streptocoque A  $\beta$ -hémolytique par un test de diagnostic rapide (TDR) ou éventuellement une culture.
- Pneumonie suspectée à pneumocoque.
- Exacerbations des BPCO non sévères quand une antibiothérapie est indiquée.
- Méningite à méningocoque, à pneumocoque sensible à la pénicilline, à *Listeria*.
- Endocardite à streptocoque et à entérocoque.
- Erysipèle.
- Infections stomatologiques de gravité moyenne.
- Maladie de Lyme.
- Infection non grave à *Pasteurella multocida*.
- Syndrome fébrile inexplicé chez une femme enceinte (suspicion de listériose).
- Prophylaxie de l'endocardite bactérienne.
- Eradication d'*Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale en association à un autre antibiotique (clarithromycine ou imidazolé) et à un antisécrétoire.
- Infection urinaire documentée à germe sensible.

### 2.4 MODALITES D'UTILISATION

- PO, IM, IV.
- 50 à 200 mg /kg/jour en 2 à 6 prises.

### 2.5 EFFETS INDESIRABLES

- Réactions allergiques.
- Eruption morbilliforme ou scarlatiniforme en cas de mononucléose infectieuse, d'infection à CMV ou au cours d'autres viroses ne contre-indiquant pas sa réutilisation.

## 3. AMOXICILLINE – ACIDE CLAVULANIQUE

Association de l'amoxicilline avec un inhibiteur de bêtalactamases

### 3.1 SPECTRE UTILE

- Identique à celui de l'amoxicilline avec en plus :
- Activité sur les staphylocoques oxa-sensibles *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, certaines entérobactéries et des anaérobies comme *Bacteroides fragilis*.
- L'adjonction d'acide clavulanique n'améliore pas l'activité antibactérienne de l'amoxicilline sur les staphylocoques oxacilline - résistants et les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline.

### 3.2 PHARMACOLOGIE

- Absence de diffusion de l'acide clavulanique dans le LCR.
- Élimination urinaire.

### 3.3 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- Orite moyenne aiguë.
- Sinusite aiguë.
- Exacerbations de bronchite chronique si exacerbations fréquentes ( $\geq 4$ /an), échec d'un premier traitement ou VEMS de base  $< 35$  %.
- Pneumonie communautaire avec facteur de risque.
- Infections gynécologiques en association avec un antibiotique actif sur les *Chlamydia*.
- Infections stomatologiques de sévérité moyenne.
- Infections de la peau et des parties molles secondaires à une morsure animale ou à une plaie traumatique.
- Infections à part de départ digestif.

### 3.4 MODALITES D'UTILISATION

- PO et IV en 3 prises quotidiennes.
- Ne pas dépasser 1 200 mg d'acide clavulanique par jour chez l'adulte, 10 mg/kg/j chez le nourrisson et 15 mg/kg/j chez l'enfant.

### 3.5 EFFETS INDESIRABLES

- Intolérance digestive avec diarrhée motrice.

## 4. PENICILLINE M

### 4.1 SPECTRE UTILE

- Staphylocoques oxacilline-sensibles.
- Streptocoques.

### 4.2 PHARMACOLOGIE

- Biodisponibilité par voie orale insuffisante pour le traitement des infections systémiques.
- La diffusion dans le LCR est faible.

### 4.3 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- Infections systémiques à staphylocoques oxacilline-sensibles (par voie injectable).
- Infections cutanées (impétigo, furoncle).
- Antibioprophylaxie chirurgicale.

### 4.4 MODALITES D'UTILISATION

- PO et IV.

### 4.5 EFFETS INDESIRABLES

- Réactions allergiques.

## 5. CARBOXYPENICILLINE et ASSOCIATION A L'ACIDE CLAVULANIQUE

### 5.1 SPECTRE UTILE

- La ticarcilline élargit le spectre des aminopénicillines à *Pseudomonas aeruginosa*.
- L'association élargit en pratique peu ce spectre.

### 5.2 PHARMACOLOGIE

- Mauvaise diffusion dans le LCR de l'antibiotique et de l'inhibiteur.

### 5.3 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Infections nosocomiales à bacilles à Gram négatif sur données de l'antibiogramme.

### 5.4 MODALITES D'UTILISATION

Perfusion IV.

### 5.4 EFFETS INDESIRABLES

- Réactions allergiques.
- Apports sodés (5,2 mmol/g).
- Troubles digestifs (diarrhée).

## 6. UREIDOPENICILLINES et ASSOCIATION AU TAZOBACTAM

Il s'agit surtout de la pipéracilline.

### 6.1 SPECTRE UTILE

- Pipéracilline : spectre des aminopénicillines élargi à *Pseudomonas aeruginosa* et aux anaérobies à Gram négatif du groupe *Bacteroides*, mais de nombreuses entérobactéries sont devenues résistantes.
- L'association au tazobactam permet à la pipéracilline de récupérer une activité sur certains bacilles à Gram négatif.

### 6.2 PHARMACOLOGIE

La diffusion du tazobactam n'est pas documentée dans le LCR.

### 6.3 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Seule l'association est actuellement utilisée.  
Infections nosocomiales, notamment pulmonaires et abdominales, volontiers plurimicrobiennes à germes à Gram positif et négatif, producteurs d'une bêta-lactamase sensible à cet inhibiteur (sauf méningite).

#### 6.4 MODALITES D'UTILISATION

- Perfusion IV.

#### 6.5 EFFETS SECONDAIRES

- Réactions allergiques.

### 7. CARBAPENEMES

Il s'agit surtout de la tiénamycine ou imipénem-cilastatine.

#### 7.1 SPECTRE UTILE

- Spectre très large sur la plupart des bactéries aérobies et anaérobies.
- Spectre négatif : staphylocoques oxacilline-résistants, germes intracellulaires, mycobactéries, *S. maltophilia*, *B. cepacia*.
- L'ertapénem est inactif sur les entérocoques, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, et *Burkholderia cepacia*.

#### 7.2 PHARMACOLOGIE

- Associé à la cilastatine, inhibiteur de la déhydropeptidase qui permet de diminuer l'excrétion rénale à 70 %.

#### 7.3 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- Infections nosocomiales sévères ou sur antibiogramme.

#### 7.4 MODALITES D'UTILISATION

- Administration IV, exceptionnellement IM.

#### 7.5 EFFETS SECONDAIRES

- Réactions allergiques
- Troubles digestifs
- Convulsions, notamment pour les posologies élevées et en cas d'insuffisance rénale.

## CEPHALOSPORINES

Les céphalosporines sont classées en 3 « générations » (C1G, C2G, C3G) selon leur niveau d'activité sur les bactéries aérobies à Gram négatif.

### 1- C1G

#### 1.1 SPECTRE UTILE

- Cocci à Gram positif aérobies : streptocoque et staphylocoque méti-S.

#### 1.2 PHARMACOLOGIE

- Aucune diffusion dans le LCR.
- Elimination urinaire.

#### 1.3 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

##### 1.3.1 PO

- Impétigo et impétiginisation de dermatoses.

##### 1.3.2 IV

- Antibioprophylaxie en chirurgie (Cf. Chap. 141, E. PILLY 2008).
- Infections sévères non méningées à staphylocoque méti-S.

#### 1.4 MODALITES D'UTILISATION

- IV ou PO.
- Nombreux produits disponibles.

#### 1.5 EFFETS INDESIRABLES

- Allergies cutanée : moindre fréquence qu'avec les pénicillines ; allergie croisée dans 5 % des cas.

### 2- C2G

#### 2.1 SPECTRE UTILE

- Cocci à Gram positif aérobies.
- *H.influenzae*.
- *M. catarrhalis*.
- Entérobactéries.

#### 2.2 PHARMACOLOGIE

idem C1G

#### 2.3 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- Angines documentées à streptocoque A (4 jours pour le céfuroxime).
- Otites moyennes aiguës.
- Exacerbation aiguë de BPCO quand une antibiothérapie est indiquée.
- Sinusite aiguë (5 jours pour le céfuroxime).
- Antibioprophylaxie en chirurgie (Cf. chapitre).

#### 2.4 MODALITES D'UTILISATION

- PO.
- IV (antibioprophylaxie) ; en général dose unique.

#### 2.5 EFFETS INDESIRABLES

Idem C1G.

### 3- C3G

Les C3G injectables et orales doivent être considérées comme des médicaments distincts avec des indications différentes car les C3G orales ont des concentrations sériques et tissulaires nettement inférieures.

### 3.1 C3G ORALES

#### 3.1.1 Spectre utile

- Streptocoque et pneumocoque (sauf céfixime).
- *H. influenzae*.
- *M. catarrhalis*.
- Entérobactéries.

#### 3.1.2 Pharmacologie

- Faible biodisponibilité.
- Elimination urinaire sous forme active.
- Aucune diffusion méningée.

#### 3.1.3 Indications thérapeutiques

- Cefpodoxime et céfotiam :
  - o angines documentées à streptocoque A (5 jours) ;
  - o otites moyennes aiguës ;
  - o exacerbation de bronchite chronique quand une antibiothérapie est indiquée.
- Céfixime
  - o infection urinaire basse et relais de traitement d'une infection urinaire haute après traitement parentéral.

### 3.2 C3G INJECTABLES

#### 3.2.1 Spectre utile

- Staphylocoque méti-S, streptocoque, pneumocoque.
- Entérobactéries.
- *Pseudomonas aeruginosa*: ceftazidime
- Méningocoque.
- Borrelia.
- Spectre négatif ; *Listeria*, entérocoque, staphylocoque méti-R, bactérie intracellulaire, *Bacteroides*.

#### 3.2.2 Pharmacologie

- Bonne diffusion générale, notamment méningée avec des fortes posologies.
- Elimination urinaire sauf élimination biliaire pour la ceftriaxone.
- Demi-vie courte (1 à 2 h) sauf ceftriaxone (8 h).

#### 3.2.3 Indications thérapeutiques

- Infections sévères à BGN et à pneumocoques d'origine communautaire.
- Infections nosocomiales en association avec l'amikacine.
- En association avec la fosfomycine, méningites et ostéites à staphylocoque méti-R.
- Otites moyennes aiguës de l'enfant et du nourrisson en cas d'échec et chez le nourrisson de moins de 30 mois en cas d'impossibilité d'assurer un traitement adapté par voie orale.
- Antibiothérapie d'urgence avant hospitalisation en cas de suspicion clinique de purpura fulminans.
- Maladie de Lyme (ceftriaxone).

#### 3.2.4 Modalités d'utilisation :

Nombreux produits ; se reporter au PILLY et au dictionnaire Vidal<sup>f</sup>.

#### 3.2.5 Effets indésirables

- Allergie.

## AMINOSIDES

### 1. SPECTRE UTILE

- Bacilles à Gram négatif.
- Staphylocoques.
- Mycobactéries (amikacine, streptomycine).
- Spectre négatif : anaérobies ; streptocoques et entérocoques.

### 2. PHARMACOLOGIE

- Non absorbés par voie orale.
- Diffusion tissulaire faible. Mauvaise diffusion méningée.
- Elimination rénale.

### 3. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- Infections sévères, en association et dans la plupart des cas avec une  $\beta$ -lactamine, en préférant la gentamicine en cas d'infection à Gram + ou communautaire et l'amikacine en cas d'infection nosocomiale.
- Infections sévères à bacille à Gram négatif. L'aminoside est le plus souvent utilisé en association à la phase initiale, pendant 2 à 4 jours, en raison de son activité bactéricide rapide et non dépendante de l'inoculum bactérien.
- Infections systémiques à staphylocoque genta-sensible.
- Endocardite à streptocoque ou entérocoque (en association avec pénicillines ou glycopeptides si bas niveau de résistance aux aminosides).
- Traitement probabiliste des états fébriles chez le neutropénique.

### 4. MODALITES D'UTILISATION

- IV ou IM
- Dose unique quotidienne sauf en deux administrations par jour pour endocardite et infection chez le neutropénique, infections à entérocoques ou à *Pseudomonas*.
- Adaptation des posologies ou des intervalles d'administration selon la fonction rénale, spécialement chez le sujet âgé.
- Les dosages sériques sont nécessaires dès la première dose : la valeur au pic (30 minutes après la fin de la perfusion) permet de juger de l'efficacité potentielle et d'adapter la dose suivante, la valeur résiduelle (24 heures après la dose, juste avant la dose suivante) permet de juger des capacités d'épuration rénale et d'adapter l'intervalle avec la dose suivante. La valeur des concentrations sériques recommandées en pic et résiduelle varie en fonction de l'aminoside utilisé. En cas d'insuffisance rénale, la dose unitaire ne doit pas être modifiée, mais la réinjection doit être plus tardive. La valeur optimale du pic de concentration est telle que le rapport Pic/CMI doit être  $\geq 10$ . Les résiduelles, en cas d'épuration rénale normale, sont nulles. Au delà de 2,5 mg/L pour la gentamicine et 5 mg/L pour l'amikacine, le traitement doit être adapté voire suspendu.

### 5. EFFETS INDESIRABLES

- Néphrotoxicité.
- Ototoxicité cumulative et irréversible.
- Interactions avec diurétiques et produits néphro- et oto-toxiques.

## CYCLINES

La doxycycline et la minocycline sont des molécules hémi-synthétiques les plus actives et les plus utilisées.

### 1. SPECTRE UTILE

- Bactéries intracellulaires (*Chlamydia*, *Coxiella*, *Rickettsia*, *Mycoplasma*).
- *Pasteurella*.
- *Borrelia burgdorferi*.
- *Brucella*.
- *Francisella tularensis*.
- *Leptospira*.
- *Treponema pallidum*.
- *Plasmodium*.
- *Propionibacterium acnes*
- *Vibrio cholerae*.
- Spectre négatif : pneumocoque (résistance > 30 %) et gonocoque (résistance > 25 %), *Legionella*.

### 2. PHARMACOLOGIE

- Fortes concentrations intracellulaires.
- Biodisponibilité : 95 %, diminuée par la prise simultanée d'antiacides et de calcium.
- Diffusion : poumons, peau, liquide pleural, os. Diffusion méningée médiocre.
- Elimination biliaire.

### 3. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

#### 3.1- INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES :

- infections uro-génitales documentées à *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma urealyticum* ou en traitement empirique en association avec un antibiotique régulièrement actif sur le gonocoque.
- syphilis en cas d'allergie sévère avérée aux  $\beta$ -lactamines.

#### 3.2- INFECTIONS DIVERSES

- Brucellose : en association avec la rifampicine.
- Pasteurellose non compliquée.
- Maladie de Lyme primo-secondaire.
- Fièvre Q et Rickettsioses.
- Prophylaxie du paludisme en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance à la méfloquine.
- Acné inflammatoire.
- Charbon, tularémie.
- Parodontite juvénile généralisée.

#### 3.3- INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES

- pneumonie atypique documentée (*Chlamydia pneumoniae*, *C.psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*).

### 4. MODALITES D'UTILISATION

Les cyclines sont utilisées par voie orale.

Il existe une forme injectable de doxycycline pour des situations particulières (accès palustre grave à *Plasmodium falciparum* en provenance de zones de multirésistance, bioterrorisme). La perfusion IV doit être très prudente, lente (durée supérieure à 1 heure).

### 5. EFFETS INDESIRABLES

- Intolérance digestive.
- Photosensibilisation.
- coloration permanente des dents et hypoplasie de l'émail dentaire (contre-indication avant l'âge de 8 ans).
- syndrome vestibulaire avec la minocycline.

## MACROLIDES, LINCOSAMIDES, SYNERGISTINES, KETOLIDES

### 1. MACROLIDES

On distingue les macrolides selon le nombre d'atomes de carbone : 14 (clarithromycine, dirithromycine, roxithromycine, érythromycine), 15 (azithromycine), et 16 (josamycine, midécamycine, spiramycine). L'érythromycine reste le macrolide de référence malgré sa moindre utilisation en raison de sa mauvaise tolérance digestive.

#### 1.1 SPECTRE UTILE

- Bactéries intra-cellulaires.
- streptocoque (résistance de *Streptococcus pyogenes* > 20 %).
- *Corynebacterium diphtheriae*.
- *Bordetella pertussis*.
- *Campylobacter jejuni*.
- selon les produits : *Helicobacter pylori* (clarithromycine), méningocoques (spiramycine), *Mycobacterium avium* (azithromycine, clarithromycine), toxoplasme (spiramycine).
- Spectre négatif : pneumocoque (résistance > 50 %), BGN, anaérobies.

#### 1.2 PHARMACOLOGIE

- Fortes concentrations intracellulaires ; diffusion générale sauf LCR.
- Métabolisme hépatique.
- Elimination majoritairement biliaire.
- Demi-vie variable selon les produits ; prolongée pour l'azithromycine et la dirithromycine : prise unique quotidienne, traitements courts pour l'azithromycine.

#### 1.3 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

1.3.1 Angines documentées à streptocoque A sensible : uniquement chez les patients avec allergie aux  $\beta$ -lactamines (5 jours pour la clarithromycine et la josamycine, 3 jours pour l'azithromycine, 10 jours pour les autres produits).

1.3.2 Infections des voies respiratoires infectieuses

- exacerbations des BPCO sans facteur de risque quand une antibiothérapie est indiquée ;
- pneumonies aiguës communautaires :
  - o en première intention : suspicion de germes intracellulaires sans facteur de risque ou en association avec une  $\beta$ -lactamine si la pneumonie est sévère ;
  - o en deuxième intention après échec d'une  $\beta$ -lactamine ;
- légionelloses : c'est un traitement de référence.

1.3.3 Infections cutanées non graves

- impétigo ou impétiginisation des dermatoses ;
- érysipèle en alternative aux  $\beta$ -lactamines.

1.3.4 Infections génitales non gonococciques : alternative aux cyclines pour les infections à *Chlamydia trachomatis* (dose unique d'azithromycine) et *Ureaplasma urealyticum*.

1.3.5 Infections stomatologiques de sévérité moyenne éventuellement en association avec un nitroimidazolé.

1.3.6 Diphtérie (malade et sujets contacts).

1.3.7 Coqueluche (malade et sujets contact).

1.3.8 Diarrhées à *C. jejuni*.

1.3.9 Indications propres à certains macrolides :

- infections à *H. pylori* : clarithromycine en association ;
- toxoplasmose de la femme enceinte : spiramycine ;
- infections à *M. avium* au cours du SIDA en prévention (azithromycine) et en traitement curatif (clarithromycine)

#### 1.4 MODALITES D'UTILISATION

Variables selon les produits. Se reporter au E. PILLY et au dictionnaire VIDAL <sup>r</sup>.

1.4.1 IV

- Erythromycine.
- Spiramycine.

#### 1.4.2 PO

Tous les macrolides.

#### 1.5 EFFETS INDESIRABLES

- Troubles digestifs.
- Réactions cutanées allergiques.
- Hépatite (rare).
- Acouphène, surdité (sujet âgé, insuffisance rénale).
- Veinites pour les formes injectables.
- Interactions médicamenteuses nombreuses surtout pour les macrolides en C14 et C15. Se reporter au E. PILLY ou au dictionnaire VIDAL<sup>r</sup>.

## 2. LINCOSAMIDES

Cette famille comprend 2 produits : la lincomycine et la clindamycine qui est aujourd'hui le seul produit utilisé en pratique.

#### 2.1 SPECTRE UTILE

- Streptocoque, staphylocoque méti-S.
- Anaérobies à Gram négatif mais la fréquence de résistance de *B. fragilis* s'accroît.
- Toxoplasme.

#### 2.2 PHARMACOLOGIE

- Biodisponibilité orale 90 %.
- Bonne diffusion tissulaire, y compris os et cerveau.
- Concentration intracellulaire élevée.
- Métabolisme hépatique.
- Elimination biliaire et urinaire.

#### 2.3 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- Infections ostéoarticulaires à staphylocoques en association.
- Erysipèle en alternative aux  $\beta$ -lactamines, fasciites.
- Infections stomatologiques de sévérité moyenne.
- Toxoplasmose cérébrale dans le SIDA en association avec la pyriméthamine chez les patients intolérants à la sulfadiazine.
- Prophylaxie de l'endocardite bactérienne chez les patients allergiques aux  $\beta$ -lactamines.

#### 2.4 MODALITES D'UTILISATION

- PO, IM, IV.

#### 2.5 EFFETS INDESIRABLES

- Intolérance digestive, diarrhée en particulier.
- Colite pseudomembraneuse.
- Allergie cutanée (SIDA).

## 3. SYNERGISTINES

#### 3.1 SPECTRE UTILE

- Identique à celui des macrolides.
- Activité régulière sur les staphylocoques et les pneumocoques.

#### 3.2 Pharmacologie

- Bonne diffusion cellulaire sauf LCR.
- Excrétion biliaire.

#### 3.3 Indications thérapeutiques

##### 3.3.1 Forme orale (pristinamycine)

- Infections cutanées justifiant un traitement oral.
- Exacerbation de BPCO sans facteur de risque quand une antibiothérapie est indiquée.

- Sinusites maxillaires aiguës en cas d'allergie aux  $\beta$ -lactamines.
- Infections stomatologiques de sévérité moyenne.
- Urétrites à *C. trachomatis* en alternative aux cyclines.
- Prophylaxie de l'endocardite bactérienne en cas d'allergie aux  $\beta$ -lactamines.

### 3.3.2 Forme injectable (quinupristine – dalfopristine).

L'obligation d'injections par voie veineuse centrale explique le caractère exceptionnel des indications qui, de toute façon, sont posées par un spécialiste.

### 3.4 EFFETS INDESIRABLES

- Intolérance digestive.

## 4. KETOLIDES : TELITHROMYCINE

### 4.1 SPECTRE UTILE

- Identique à celui des macrolides.
- Avec une activité conservée sur les pneumocoques résistants à l'érythromycine.

### 4.2 PHARMACOLOGIE

Voisine de celle des macrolides.

### 4.3 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- Pneumonies communautaires de gravité légère à modérée (7 – 10 j).
- Exacerbation de BPCO sans facteur de risque quand une antibiothérapie est indiquée (5 j) lorsque les sont connues ou suspectées résistantes aux  $\beta$ -lactamines et/ou macrolides.
- Sinusites maxillaires aiguës (5 j).

### 4.4 MODALITES D'UTILISATION

- PO, adulte uniquement.

### 4.5 EFFETS INDESIRABLES

- Troubles digestifs.
- Interactions médicamenteuses (Cf. E. PILLY et dictionnaire VIDAL <sup>1</sup>).

## QUINOLONES

Il est usuel de les séparer en - quinolones de 1<sup>re</sup> génération (ou quinolones « urinaires »), - en fluoroquinolones (ou quinolones de 2<sup>e</sup> génération), dont l'élargissement du spectre antibactérien et les caractéristiques pharmacocinétiques autorisent leur utilisation dans de nombreuses infections systémiques - et en fluoroquinolones ayant une activité antipneumococcique.

### 1. SPECTRE UTILE

#### 1.1 QUINOLONES DE 1<sup>RE</sup> GENERATION urinaires (acide nalidixique) Entérobactéries.

#### 1.2 FLUOROQUINOLONES

- Urinaires (norfloxaxine, énoxacine, loméfloxacin)
  - Entérobactéries.
  
- Systémiques (ciprofloxacine, ofloxacine)
  - entérobactéries ;
  - germes intracellulaires, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* ;
  - staphylocoques oxa-sensibles ;
  - *Neisseria* (méningocoque, gonocoque) ;
  - *Legionella* ;
  - *Pseudomonas aeruginosa* : ciprofloxacine ;
  - Spectre négatif : streptocoques dont le pneumocoque, entérocoques, la plupart des anaérobies, habituellement sur staphylocoques oxa-résistants.

#### 1.3 FLUOROQUINOLONES AYANT UNE ACTIVITE ANTIPNEUMOCOCCIQUE (lévofloxacine, moxifloxacine) - Même spectre + pneumocoques, notamment ceux de moindre sensibilité ou résistantes à la pénicilline

Ciprofloxacine, ofloxacine, lévofloxacine et moxifloxacine, ont *in vitro*, une activité modérée sur certaines espèces de mycobactéries.

### 2. PHARMACOLOGIE

2.1 Quinolones urinaires : biodisponibilité limitée.

2.2 Fluoroquinolones de 2<sup>e</sup> génération systémiques et quinolones à activité antipneumococcique (lévofloxacine, moxifloxacine)

- Excellente biodisponibilité par voie orale qui est diminuée par les anti-acides à base d'aluminium/ magnésium ou le sucralfate lorsque la prise est simultanée.
- Diffusion sérique et tissulaire et pénétration intracellulaire très bonnes
- Elimination rénale sauf la ciprofloxacine qui a une élimination urinaire et hépatique.

### 3. INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

Toujours en bithérapie pour éviter l'émergence de mutants résistants, sauf les infections non sévères à entérobactéries sensibles aux quinolones

#### 3.1 QUINOLONES URINAIRES

**Infections urinaires non parenchymateuses** à entérobactéries sensibles, cystite aiguë non compliquée de la femme jeune.

#### 3.2 QUINOLONES SYSTEMIQUES

- Infections urinaires : cystites, pyélonéphrite aiguë : ofloxacine, ciprofloxacine
- Infections génitales :

- prostatite (traitement de référence) ;
- salpingite, pelvi-péritonite : indication en association à une molécule active sur les streptocoques et les anaérobies ;
- IST : urétrite gonococciques (sur antibiogramme) ou non gonococciques ;
- Infections ostéo-articulaires : l'utilisation en association est indispensable ;
- Diarrhée aiguë bactérienne à germe invasif, si une antibiothérapie est indiquée ;
- Otites malignes externes (*Pseudomonas* : ciprofloxacine), sinusites chroniques et otites chroniques ;
- Traitement des complications infectieuses de la mucoviscidose : ciprofloxacine.

### 3.3 QUINOLONES A ACTIVITE ANTIPNEUMOCOCCIQUE

Ces molécules (lévofloxacine et moxifloxacine) sont à réserver au traitement de **seconde intention** ou sur terrain particulier qu'il s'agisse des sinusites, des EABC ou des pneumonies communautaires. La lévofloxacine a également l'AMM pour les prostatites, les pyélonéphrites aiguës et les infections biliaires.

### 4. MODALITES D'UTILISATION

- Voie orale ou injectable (ciprofloxacine, ofloxacine, lévofloxacine).
- Adaptation du traitement parfois nécessaire : sujet âgé et insuffisance rénale pour l'ofloxacine, la lévofloxacine et la ciprofloxacine.
- Précautions chez les patients présentant des conditions proarythmogènes ou traités par des médicaments hypokaliémants ou allongeant le QT (moxifloxacine).

### 5. EFFETS INDESIRABLES

- Photosensibilisation
- Arthralgies, myalgies et surtout tendinopathie, avec risque de rupture du tendon d'Achille, plus fréquents chez le sujet âgé, en cas de corticothérapie ou lors d'activités sportives intenses.
- Céphalées, convulsions, troubles psychiques
- Troubles digestifs.
- Allongement espace QT, risque de torsade de pointe(moxifloxacine).

## ACIDE FUSIDIQUE

**1. SPECTRE UTILE :** staphylocoques exclusivement

### 2. PHARMACOLOGIE

- Biodisponibilité : 95 %
- Diffusion : os, liquide synovial, peau et poumons. Aucune diffusion méningée.
- Elimination biliaire.

### 3. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- Toujours en bithérapie pour éviter l'émergence de mutants résistants.
- Infections systémiques documentées à staphylocoques sensibles, notamment infections osseuses, à l'exclusion des méningites.
- Surinfection staphylococcique des mucoviscidoses en associant avec une pénicilline M ou la rifampicine.

### 4. MODALITES D'UTILISATION

- Bio-équivalence de la forme orale et de la forme injectable.

### 5. EFFETS INDESIRABLES

- Intolérance digestive
- Veinites
- Ictère cholestatique réversible (traitement prolongé ou à fortes doses) nécessitant l'arrêt.

## FOSFOMYCINE

Elle est toujours utilisée en association du fait du risque de sélection de mutants résistants.

### 1. SPECTRE UTILE

- Staphylocoques (dont les oxa-résistants).
- Entérobactéries : inconstamment sensibles.

### 2. PHARMACOLOGIE

#### 2.1 Forme injectable

- Bonne diffusion, notamment LCR, os.
- Elimination urinaire.

#### 2.2 Forme orale (fosfomycine-trométamol)

- Biodisponibilité modérée.
- Elimination urinaire.

### 3. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

#### 3.1 Forme injectable

- Toujours en bithérapie pour éviter l'émergence de mutants résistants.
- Infections neuro-méningées ou osseuses nosocomiales documentées à staphylocoques, y compris à staphylocoques oxa-résistants, en association le plus souvent avec une C3G (céfotaxime ou ceftriaxone).

#### 3.2 Forme orale

Cystite aiguë non compliquée de la femme jeune en dose unique.

### 4. MODALITES D'UTILISATION DE LA FORME INJECTABLE

- IV.
- Perfusion lente en 1 à 4 heures, 3 fois/j.

### 5. EFFETS INDESIRABLES

- Apports sodés importants.
- Hypokaliémie.
- Veinite.

## GLYCOPEPTIDES

Les glycopeptides inhibent la synthèse de la paroi bactérienne en empêchant la formation du peptidoglycane. Ils sont lentement bactéricides.

La famille des glycopeptides comprend la vancomycine et la teicoplanine.

Le coût élevé de la teicoplanine et surtout le risque d'émergence de souches de sensibilité diminuée justifie la limitation et la surveillance des prescriptions.

### 1. SPECTRE UTILE :

- Activité exclusivement sur les bactéries à Gram positif.
- Essentiellement staphylocoques.
- Pneumocoques, streptocoques, entérocoques sensibles.
- *Clostridium difficile*.

### 2. PHARMACOLOGIE

- Pas d'absorption par voie orale et donc utilisation quasi-exclusive par voie parentérale (sauf *per os* en cas d'infections coliques à *Clostridium difficile*).
- Diffusion : variable dans le LCR lorsque les méninges sont inflammatoires ; dans l'os supériorité de la teicoplanine par rapport à la vancomycine.
- Elimination rénale sans métabolisation : allongement très important de la demi-vie chez l'insuffisant rénal et donc nécessité d'une adaptation des posologies aux dosages sériques.

### 3. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Les glycopeptides sont le plus souvent utilisés en association.

3.1 Infections sévères à staphylocoque méti-R : endocardites, bactériémies, médiastinites, infections ostéoarticulaires, méningites (vancomycine). Les glycopeptides, en particulier la vancomycine, sont le traitement de référence.

3.2 Infections sévères à staphylocoque méti-S, streptocoque, entérocoque et pneumocoque en cas d'allergie avérée aux  $\beta$ -lactamines.

3.3 Méningite à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline : vancomycine en association avec une C3G injectable

3.4 Traitement empirique des épisodes fébriles chez les patients neutropéniques ne répondant pas à une antibiothérapie anti-Bacilles à Gram négatif.

3.5 Prophylaxie de l'endocardite bactérienne en cas d'allergie avérée aux  $\beta$ -lactamines.

3.6 Antibioprophylaxie chirurgicale : chirurgie cardiaque, vasculaire et orthopédique dans les services où la prévalence des infections à staphylocoque méti-R est élevée.

3.7 Une seule indication anecdotique par voie orale de la vancomycine : infections digestives à *C. difficile* quand le traitement de référence (métronidazole) ne peut être utilisé.

### 4. MODALITES D'UTILISATION – VOIE PARENTERALE

#### 4.1 Vancomycine

- Voie IV.
- Adulte 30 à 60 mg/kg ; enfant 40 – 45 mg/kg.
- 2 à 4 perfusions d'une heure/jour ou perfusion continue après dose de charge de 15 mg/kg.

- Concentrations sériques souhaitées : 15 à 30 mg/ml à la vallée (perfusions discontinues) ou en perfusion continue.
- Adaptation selon les dosages chez l'insuffisant rénal.

#### 4.2 Teicoplanine

- Voie IV, IM ou SC.
- Chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 1 mois.
- Dose de charge 6 mg/kg toutes les 12 heures à 5 reprises dans des infections sévères puis 6 mg/kg toutes les 24 heures.
- Concentration résiduelle souhaitée : 15 à 30 mg/l.
- Adaptation selon les dosages chez l'insuffisant rénal.

#### 4.3 Prophylaxie de l'endocardite bactérienne

- Dose unique.
- Adulte : vancomycine 1 g IV (perfusion d'au moins 1 heure) ; teicoplanine 400 mg IV direct.
- Enfant : vancomycine 20 mg/kg ; teicoplanine 10 mg/kg.

### 5. EFFETS INDESIRABLES

- Veinites.
- Syndrome de l'homme rouge après perfusion trop rapide de vancomycine.
- Allergie à la vancomycine.
- Toxicité surtout rénale et auditive, en particulier en cas d'association avec d'autres produits, oto-toxiques et néphro-toxiques (aminosides notamment). Prévention par une hydratation suffisante et une surveillance des concentrations sériques.

## COTRIMOXAZOLE

Association d'un sulfamide (sulfaméthoxazole) et d'un inhibiteur de la déhydrofolate réductase (triméthoprime)

### 1. SPECTRE UTILE

- Staphylocoques.
- Streptocoques.
- *Listeria*.
- Entérobactéries (inconstamment sensibles).
- *Nocardia*.
- *Pneumocystis jirovecii*.
- *Toxoplasma gondii*.
- Spectre négatif : pneumocoque (résistance > 25 %), germes intracellulaires, anaérobies.

### 2. PHARMACOLOGIE

- Biodisponibilité : bonne.
- Bonne diffusion, notamment os, liquide synovial, LCR, prostate.
- Elimination rénale.

### 3. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- Infections urinaires et prostatiques documentées à germes sensibles.
- Méningite à *Listeria*, en cas d'allergie à l'amoxicilline.
- Infections à *Pneumocystis jirovecii* chez les patients immunodéprimés.
- Prévention primaire ou secondaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose cérébrale chez l'immunodéprimé.

### 4. MODALITES D'UTILISATION

- PO ou IV.
- Adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale.

### 5. EFFETS INDESIRABLES

- Réactions d'hypersensibilité.
- Troubles digestifs.
- Effets hématologiques (anémie macrocytaire carencielle en folates).

## IMIDAZOLES

### 1. SPECTRE UTILE

- Anaérobies, dont *Bacteroides fragilis* et *Clostridium difficile*.
- Parasites : *Entamoeba. histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*.

### 2. PHARMACOLOGIE

- Biodisponibilité de 100 %.
- Bonne diffusion tissulaire.
- Elimination urinaire.

### 3. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- En association : infections à anaérobies strictes ou mixtes, notamment :
  - o infections stomatologiques ;
  - o pneumonies de déglutition (avec  $\beta$ -lactamine) ;
  - o infections gynécologiques (avec  $\beta$ -lactamine ou fluoroquinolone).

Il n'y a pas d'intérêt à associer les imidazolés à un autre antibiotique à activité anti-anaérobie.

- Monothérapie :
  - o colite pseudo-membraneuse ;
  - o vaginite non spécifique ;
  - o amibiase tissulaire (hépatique) ou intestinale ;
  - o trichomonase ;
  - o antibioprophylaxie chirurgicale (notamment digestive, proctologique).

### 4. MODALITES D'UTILISATION

- PO ou IV.
- Espacement des administrations en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

### 5. EFFETS INDESIRABLES

- Intolérance digestive.
- Effet antabuse après prise d'alcool.
- Troubles neuropsychiatriques.
- Leuconutropénie.

## PHARMACOLOGIE ET EFFETS INDESIRABLES DES ANTITUBERCULEUX DE PREMIERE LIGNE (RIFAMPICINE, ISONIAZIDE, PYRAZINAMIDE, ETHAMBUTOL)

Les antituberculeux de première ligne sont utilisés pour le traitement préventif ou curatif des infections à BK sensibles.

### 1. RIFAMPICINE

Activité bactéricide sur les bacilles intra et extracellulaires et sur les bactéries à métabolisme lent.

#### 1.1 PHARMACOLOGIE

- Métabolisation hépatique en un dérivé biologiquement actif.
- Induction enzymatique.
- Excrétion majoritairement biliaire.
- Diffusion ubiquitaire.

#### 1.2 EFFETS SECONDAIRES

- Coloration rouge des urines et des larmes. Prévenir le patient.
- Hépatotoxicité : liée à l'association d'autres médicaments, INH et pyrazinamide notamment.
- Hypersensibilité : syndrome pseudo-grippal, rash, anémie hémolytique, thrombopénie, insuffisance rénale aiguë.
- Troubles digestifs : nausées et vomissements.
- Interactions médicamenteuses multiples par induction enzymatique : pour chaque médicament associé, consulter le dictionnaire Vidal<sup>r</sup>.

### 2. ISONIAZIDE, INH

Activité bactéricide sur les BK intra et extracellulaires.

#### 2.1 PHARMACOLOGIE

- Acétylation hépatique.
- Elimination urinaire sous forme active.
- Diffusion tissulaire ubiquitaire.

#### 2.2 EFFETS INDESIRABLES

- Cytolyse hépatique : une élévation des transaminases  $< 3 N$  est banale en début de traitement et ne nécessite pas son arrêt. Des hépatites vraies peuvent survenir (cf. paragraphe).
- Neuropathies périphériques surtout chez les sujets âgés, dénutris ou alcooliques (associer vitamine B6)
- Rashes.

### 3. PYRAZINAMIDE

Activité bactéricide sur les BK intracellulaires, y compris les bactéries à métabolisme lent.

#### 3.1 PHARMACOLOGIE

- Métabolisme hépatique.
- Elimination rénale en compétition avec l'acide urique.
- Bonne diffusion cellulaire.

#### 3.2 EFFETS INDESIRABLES

- Hépatites toxiques en particulier avec des posologies élevées.
- Hyperuricémie.
- Rashes.

### 4. ETHAMBUTOL

#### 4.1 PHARMACOLOGIE

- Elimination rénale sous forme inchangée.

- Bonne diffusion tissulaire.

#### 4.2 EFFETS SECONDAIRES

- Névrite optique rétro-bulbaire surtout avec les traitements prolongés à posologie élevée.

### 5. GESTION DE CERTAINS EFFETS SECONDAIRES

#### 5.1 HEPATOTOXICITE Cf. E. PILLY.

- Absence de symptôme clinique et élévation des transaminases  $\leq 3$  N : poursuite du traitement ; résolution spontanée habituelle ; surveillance.
- Symptômes cliniques ou transaminases  $> 6$  N en l'absence de symptôme : interruption de l'INH, et du pyrazinamide) ; quand transaminases  $< 2$  N reprise séquentielle à doses réduites (INH puis pyrazinamide)

#### 5.2 RASH CUTANE

- Par ordre de fréquence rifampicine, pyrazinamide et INH.
- Interruption successive de rifampicine puis en l'absence d'amélioration de la pyrazinamide puis l'INH.
- Interruption de tous les antituberculeux si rash généralisé et/ou atteinte muqueuse et gestion voisine de ce qui est fait pour l'hépatotoxicité.

#### 5.3 HYPERURICEMIE

- Due au pyrazinamide.
- Pas de traitement si asymptomatique.
- Si symptômes : AINS, colchicine.

DOSSIERS CLINIQUES : DC 2008-24 ; DC 2008-25 ; DC 2008-26 ; DC 2008-27 ; DC 2008-28 ;  
DC 2008-42 ; DC 2008-43 ; DC 2008-44 ; DC 2008-45 ; DC 2008-55 ; DC 2008-70 ;  
DC 2008-88 ; DC 2008-91 ; DC 2008-116

### POUR EN SAVOIR PLUS

E. PILLY 2008

Chapitre 5  
Chapitre 141  
Chapitre 151