

Prescription et surveillance des anti-infectieux chez l'adulte et l'enfant

Connaissances pour la validation du 2^e cycle des études médicales

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Définition	Connaître la définition d'un antibiotique
A	Définition	Connaître la définition du spectre antibactérien
A	Définition	Connaître les différentes classes d'antibiotiques
A	Éléments physiopathologiques	Connaître les principes du mode d'action d'un antibiotique
B	Définition	Connaître (Indications contre-Indications spectre effets secondaires et interactions) les principales molécules appartenant aux pénicillines (pénicilline V, G, forme retard, amoxicilline, amoxicilline - acide clavulanique, oxacilline, cloxacilline)
B	Définition	Connaître (Indications contre-Indications spectre effets secondaires et interactions) les principales molécules appartenant aux céphalosporines de 2 ^e génération (céfuroxime)
B	Définition	Connaître (Indications contre-Indications spectre effets secondaires et interactions) les principales molécules appartenant aux céphalosporines de 3 ^e génération orales (céfpodoxime, cefixime)
B	Définition	Connaître (Indications contre-Indications spectre effets secondaires et interactions) les principales molécules appartenant aux céphalosporines de 3 ^e génération injectables (ceftriaxone, cefotaxime)
B	Définition	Connaître (Indications contre-Indications spectre effets secondaires et interactions) les principales molécules appartenant aux aminosides (gentamicine, amikacine)
B	Définition	Connaître (Indications contre-Indications spectre effets secondaires et interactions) les principales molécules appartenant aux fluoroquinolones systémiques (ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine)
B	Définition	Connaître (Indications contre-Indications spectre effets secondaires et interactions) la principale molécule associant sulfaméthoxazole et triméthoprime (cotrimoxazole)
B	Définition	Connaître (Indications contre-Indications spectre effets secondaires et interactions) les principales molécules appartenant aux macrolides (érythromycine, spiramycine, clarithromycine, azithromycine)
B	Définition	Connaître (Indications contre-Indications spectre effets secondaires et interactions) les principales molécules appartenant aux lincosamides (clindamycine)
B	Définition	Connaître (Indications contre-Indications spectre effets secondaires et interactions) les principales molécules appartenant aux imidazolés (métronidazole)
B	Définition	Connaître (Indications contre-Indications spectre effets secondaires et interactions) les principales molécules appartenant aux glycopeptides (vancomycine)

ITEM 177

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Prise en charge	Comprendre le bon usage des antibiotiques chez l'adulte
A	Définition	Les conséquences de la résistance bactérienne aux antibiotiques
A	Définition	Définition et principaux antibiotiques à risque générateur de résistance élevé
B	Définition	Connaître les restrictions d'utilisation des principales molécules appartenant aux carbapénèmes (méro-pénème, imipénème, ertapénème)
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les principes du mode d'évaluation de l'activité antibactérienne
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les principaux mécanismes à l'origine de la résistance
A	Définition	Citer les virus pour lesquels il existe un traitement anti-viral
B	Définition	Citer les médicaments actifs sur les virus du groupe HSV et VZV (aciclovir, valaciclovir)
B	Définition	Citer les médicaments actifs sur les virus grippaux (oseltamivir, zanamivir)
B	Définition	Connaître les grands principes du traitement antirétroviral (ARV)
A	Prise en charge	Connaître (Indications Contre-Indications spectre effets secondaires et interactions) les principaux antifongiques utilisés pour la prise en charge des infections fongiques superficielles
B	Prise en charge	Citer les principales molécules antiparasitaires et leurs indications
A	Prévalence, épidémiologie	Bactéries les plus fréquentes au cours des infections de l'enfant
A	Prise en charge	Prescription d'une antibiothérapie chez le nourrisson et l'enfant
B	Prise en charge	Prescription d'une antibiothérapie chez le nouveau-né
A	Prise en charge	Comprendre le bon usage des antibiotiques chez l'enfant
B	Suivi et/ou Pronostic	Surveillance de l'enfant sous antibiothérapie

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

A

Points importants

- 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, herpès 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 herpès, virus grippal), ou d'éradiquer une infection (VHC).

Points importants concernant les antifongiques

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

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 réplcatif 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 bactéries Gram négatif, celles-ci étant entourées 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 burnetii*, *Rickettsia* spp., *Legionella pneumophila*, *Brucella melitensis*, *Bartonella* spp., etc.), ainsi dénommées du fait de leur capacité à survivre dans les macrophages après phagocytose.

A

A

B

Activité antibactérienne (sur une souche donnée)

- **Évaluée *in vitro* par la concentration minimale inhibitrice (CMI)** de l'antibiotique, c'est-à-dire la concentration 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 (T-177-1).
- AntibioGramme : ensemble des résultats décrivant le niveau de sensibilité d'une souche face aux antibiotiques.

A

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 donnés peuvent présenter une résistance naturelle, présente chez toutes les souches de l'espèce, et une résistance acquise, variable selon les souches.

B

T-177-1 : Niveaux 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

B

Types de résistance (T-177-2)

T-177-2 : Types de résistance et exemples

Résistance naturelle	Résistance acquise
Présente chez toutes les bactéries d'un même genre ou d'une même espèce · <i>Listeria monocytogenes</i> et entérocoques sont résistants aux céphalosporines de troisième génération · les bactéries anaérobies strictes sont résistantes aux aminosides · les bactéries Gram négatif sont résistantes aux glycopeptides · les Entérobactérales 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 · <i>Streptococcus pneumoniae</i> est fréquemment de sensibilité diminuée à la pénicilline G (PSDP) et résistant aux macrolides · <i>Escherichia coli</i> est fréquemment résistant à l'amoxicilline · les staphylocoques peuvent être résistants aux pénicillines M (SARM)

Exemples de résistances naturelles et acquises

B

- *Staphylococcus aureus*
 - Sensibilité naturelle aux pénicillines, mais 90 % des souches ont une résistance acquise 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 (moins de 20 % des souches de *S. aureus* isolées à l'hôpital en France), une modification de la cible des β-lactamines (protéines de liaison à la pénicilline, PLP2a) confère une résistance à la méticilline et à **toutes les β-lactamines** (rares exceptions, ex : ceftaroline, ceftobiprol). Il s'agit de **staphylocoques méti-R (SARM)**.
- **Entérobactérales**
 - Elles peuvent présenter des résistances naturelles aux β-lactamines. Classées de ce fait en plusieurs groupes :
 - entérobactérales du groupe I (ex. : *E. coli*, *Proteus mirabilis*) : sensibles naturellement à l'amoxicilline ;
 - entérobactérales du groupe II : (ex. : *Klebsiella*) : possèdent une pénicillinase chromosomique ; résistantes naturellement à l'amoxicilline, pipéracilline, ticarcilline, mais sensibles à l'amoxicilline - acide clavulanique (ac. clavulanique = anti-pénicillinase) et aux céphalosporines (en l'absence de résistance acquise) ;
 - entérobactérales 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 β-lactamines par production de β-lactamases.

Origine des résistances

B

- 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).
 - 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 inéluctable 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 » (BUA) :
 - 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).

B

Mécanismes de résistance (peuvent être présents simultanément)

- Inactivation enzymatique de l'antibiotique.
Exemple : les β -lactamases. Ces enzymes sont des pénicillinases (qui détruisent certaines pénicillines) ou des céphalosporinases (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 (PLP2a), ce qui le rend aussi résistant à toutes les autres β -lactamines : SARM.

- Diminution de la perméabilité membranaire.
- Augmentation des mécanismes d'efflux.

3. DONNÉES PHARMACODYNAMIQUES

A

Pharmacodynamie : l'action du médicament sur sa cible

La pharmacodynamie décrit les modalités d'action de l'antibiotique sur la viabilité bactérienne (T-177-3).

T-177-3 : L'activité bactéricide peut être classée "temps-dépendante" ou "concentration-dépendante"

Activité concentration-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.
Paramètre suivi : concentration maximale ("pic") après administration de l'antibiotique, et rapport entre cette concentration maximale et la CMI de la bactérie (quotient inhibiteur).

Administration en 1 ou 2 fois par jour (selon demi-vie).

Exemples

Aminosides, daptomycine, fluoroquinolones pour les BGN

Activité temps-dépendante

L'activité de l'antibiotique est liée au **temps passé avec une concentration supérieure à la CMI** de la bactérie.

Paramètre suivi : concentration résiduelle (ou à l'équilibre si administration continue).

Administration en plusieurs fois par jour, voire en continu (selon la demi-vie et la stabilité).

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 (T-177-4) :
 - retard au diagnostic ;
 - impact défavorable sur le pronostic du patient ;
 - effets indésirables ;
 - émergence de résistances bactériennes ;
 - surcoût.

A

A

T-177-4 : Principales situations cliniques en infectiologie ne relevant pas d'une prescription d'antibiotiques

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 (absence de dyspnée), II (dyspnée d'effort inconstante) ou III (dyspnée au moindre effort) en l'absence de franche purulence des crachats.
- Bronchiolite du nourrisson (en l'absence d'OMA et de pneumonie).
- Bronchite ou trachéobronchite aiguë de l'enfant.

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 morsure de tique

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

caux 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. Le plus souvent une seule dose d'antibioprophylaxie est administrée et dans la majorité des cas jamais prolongé au delà de 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, choc septique),
 - réalisation d'hémocultures, et éventuellement de prélèvements du site 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).

A

A

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 post-opératoire, l'endocardite bactérienne, les infections invasives à méningocoques ; antibioprophylaxie au long cours après splénectomie).

B

- Critères de choix de l'antibioprophylaxie dans le cadre chirurgical (Cf. item 4)
 - Indication en fonction du type de chirurgie selon la classification d'Altemeier : antibioprophylaxie indiquée uniquement dans les gestes chirurgi-

A

Que prescrire ?

- Choix initial de l'antibiotique reposant sur :
 - **la/les bactérie(s) causale(s)** documentée(s) ou suspectées(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.**
- **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 causaux 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 résistances qui pourraient survenir en cas de monothérapie (ex : *S. aureus* : pas de monothérapie de rifampicine, d'acide fusidique, de fosfomycine, voire de fluoroquinolones).

A

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 administrées par voie parentérale, 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, etc.).
- Oraler chaque fois que possible.
- Intraveineuse dans certains cas :
 - pour les infections graves (sepsis, choc septique, etc.) à la phase initiale,
 - si une posologie élevée est nécessaire (endocardite, méningite bactérienne...) et malaisée à administrer *per os* (ex : amoxicilline),
 - en cas d'utilisation d'antibiotique(s) à biodisponibilité faible ou nulle (aminosides, glycopeptides, etc.)
 - si la voie orale est impossible (vomissements, obstacle sur les voies digestives, malabsorption).
 - 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 et ceftriaxone...).
- 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, etc.

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 notamment de l'utilisation excessive des antibiotiques (prescription inutile, spectre trop large, 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 antibiothérapie 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 travaille en lien avec une équipe multidisciplinaire (infectiologues, microbiologistes, pharmaciens, hygiénistes) assurant la politique de bon usage des anti-infectieux dans l'établissement, et en lien avec la commission des anti-infectieux.
- Il 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 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.

Antibiotiques générateurs de résistance

- Amoxicilline-acide clavulanique, pipéracilline-tazobactam
- Céphalosporines de 3^e génération
- Fluoroquinolones
- Carbapénèmes (T-177-10)

A

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 48-72 h**, 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, etc.), 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).

A

4. DURÉE DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

- Sauf cas particuliers (infection ostéoarticulaire, endocardite, tuberculose), **une antibiothérapie ne doit pas être prolongée plus de 10 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.
- Tendances actuelles, 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).

3

Les principales classes d'antibiotiques

1. CARACTÉRISTIQUES DES DIFFÉRENTES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES

Les différentes classes d'antibiotiques sont à connaître. Les spectres, indications, contre-indications, effets secondaires et interactions des principaux antibiotiques sont rapportés dans les tableaux T-177-6 à T-177-9.

2. SITUATIONS PARTICULIÈRES

Antibiotiques et grossesse (T-177-5)

T-177-5 : 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
Macrolides¹	Oui	Oui	Oui
Pristinamycine	Oui	Oui	Oui
Vancomycine	Oui	Oui	Oui
Cyclines	Non	Non	Non
Aminosides²	Non	Non	Non
Rifampicine	Non ³	Oui	Oui*
Sulfaméthoxazole-triméthoprime⁴	Non	Oui	Oui
Quinolones⁵	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. ⁵ Sauf ciprofloxacine en l'absence d'alternative thérapeutique. * 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.

A B

A

B

Allergies aux β -lactamines

- L'AFSSAPS a publié en 2005 des **recommandations** concernant l'**allergie aux pénicillines et céphalosporines**.
- L'allergie aux β -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 en fonction de la demi-vie de l'antibiotique) ;
 - l'existence de symptômes en cas de ré-administration d'une autre β -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 toxique, pustulose exanthématique aiguë généralisée, érythème polymorphe, DRESS, etc.).
- 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 très rares (1 à 5 %).

B

T-177-6 : Caractéristiques générales des principaux antibiotiques

Classe	Pénicillines G/V	Pénicillines A	Pénicillines A + inhibiteur de β-lactamases	Pénicillines M
Molécules (principales)	<ul style="list-style-type: none"> · Pénicilline V (<i>per os</i>) · Pénicilline G (IV) · Forme retard (benzathine benzyl pénicilline) 	Amoxicilline	Amoxicilline + acide clavulanique	Oxacilline, cloxacilline
Spectre d'activité usuel "utile"	Streptocoques*, <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Treponema</i>	Idem pénicilline G, plus : pneumocoques péni-S, <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Borrelia</i> spp., entérobactérales du groupe 1	= spectre de l'amoxicilline, + staphylocoques méti-S, <i>H. influenzae</i> producteur de pénicillinase, <i>Branhamella catarrhalis</i> , <i>E. coli</i> et autres entérobactérales produisant une pénicillinase, bacilles Gram négatif anaérobies (<i>Bacteroides fragilis</i>)	Staphylocoques (doré et autres) méti-S
Espèces résistantes	<ul style="list-style-type: none"> · Résistance naturelle : bacilles Gram négatif · Résistance acquise : staphylocoques, pneumocoques (PSDP) 	<ul style="list-style-type: none"> · Résistance naturelle : entérobactérales des groupes 2 et 3, <i>Pseudomonas</i> spp. · Résistance acquise : staphylocoques (fréquente), pneumocoques (très rarement), entérobactérales, <i>B. catarrhalis</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, <i>N. meningitidis</i> (rarement) 	<ul style="list-style-type: none"> · Résistance naturelle : entérobactérales du groupe 3, <i>Pseudomonas</i> spp. · Résistance acquise : staphylocoques méti-R (SARM), pneumocoques (très rarement), entérobactérales, <i>H. influenzae</i> (modification PLP), <i>N. gonorrhoeae</i>, <i>N. meningitidis</i>, certains anaérobies (<i>Clostridioides difficile</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> · Résistance naturelle : bacilles Gram négatif · Résistance acquise : staphylocoques méti-R (SARM)
Principales indications	<p><u>Pénicilline V per os</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) · Antibioprophylaxie des dermohypodermes bactériennes non nécrosantes (DHBNN, anciennement 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 à la pénicilline · Prophylaxie de l'endocardite infectieuse · DHBNN (anciennement érysipèle) 	<ul style="list-style-type: none"> · Exacerbation de bronchite chronique obstructive (sur arguments) · Pneumonie communautaire non grave du sujet âgé ou avec comorbidité(s) · Infections stomatologiques · DHBNN après morsure ou plaie traumatique chez l'adulte 	<p><u>Pénicilline M IV</u></p> <p>Infections systémiques (bactériémies, endocardites, ostéoarthrites) à staphylocoques méti-S</p> <p><u>Pénicilline M per os</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

* (pneumocoque : préférer pénicilline A)

B

T-177-7 : Caractéristiques générales des principaux antibiotiques (suite)

Classe	Céphalosporines 2 ^e génération	Céphalosporines orales 3 ^e génération	Céphalosporines injectables 3 ^e génération
Molécules (principales)	Céfuroxime (2 ^e)	Cefpodoxime, céfixime	Ceftriaxone, céfotaxime
Spectre d'activité usuel "utile"	Cocci Gram positif (streptocoques, staphylocoques méti-S), entérobactérales du groupe 1	Cocci Gram positif (streptocoques), entérobactérales groupe 1 et 2	Ceftriaxone et céfotaxime : streptocoques (dont pneumocoques), <i>Neisseria</i> spp., entérobactérales (sauf résistance acquise), <i>Haemophilus</i> spp.
Espèces résistantes	<i>Listeria</i> , entérocoques, staphylocoques méti-R, <i>P. aeruginosa</i> , bactéries intracellulaires		
Principales indications	<p>C2G :</p> <ul style="list-style-type: none"> Antibioprophylaxie en chirurgie pour les formes injectables Infections ORL bénignes en cas d'allergie à l'amoxicilline 	<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 Cefpodoxime : Sinusite aiguë bactérienne de l'adulte Angine à streptocoque de groupe A OMA de l'enfant (2^e intention) 	<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 Suspicion clinique de purpura fulminans (ceftriaxone) Maladie de Lyme aux phases secondaire et tertiaire (ceftriaxone) Fièvre typhoïde (ceftriaxone)
Effets indésirables	Allergie cutanée (croisée avec pénicillines dans < 5 % des cas)	Allergie cutanée (croisée avec pénicillines dans < 5 % des cas)	Allergie cutanée (croisée avec pénicillines dans < 5 % des cas)

B

T-177-8 : Caractéristiques générales des principaux antibiotiques (suite)

Classe	Carbapénèmes	Aminosides	Fluoroquinolones systémiques	Cotrimoxazole
Molécules (principales)	<ul style="list-style-type: none"> · Impipénem · Méropénème · Ertapénème 	<ul style="list-style-type: none"> · Gentamicine (plutôt pour bactérie Gram positif) · Amikacine (plutôt pour bactéries Gram négatif) 	<ul style="list-style-type: none"> · Ofloxacine, ciprofloxacine · Plus récentes, avec activité antipneumococcique : lévofloxacine, moxifloxacine 	Association de sulfaméthoxazole (sulfamide) + triméthoprime
Spectre d'activité usuel "utile"	Extrêmement large Entérobactérales, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (sauf ertapénème), entérocoque (sauf ertapénème), staphylocoques méti-S, anaérobies	Staphylocoques méti-S, <i>L. monocytogenes</i> , l'ensemble des bactéries Gram négatif Streptocoques et entérocoques (voir infra)	Entérobactérales, bactéries intracellulaires, staphylocoques méti-S, <i>H. influenzae</i> , <i>Branhamella catarrhalis</i> <i>P. aeruginosa</i> (ciprofloxacine) pneumocoque (lévofloxacine, moxifloxacine, mais indications très réduites en pratique de la lévofloxacine dans les infections à pneumocoque)	Entérobactérales, <i>L. 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, bactéries 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 (sauf moxifloxacine) · Résistance acquise : staphylocoques méti-R ; gonocoque ; résistances variables selon les espèces : risque de sélectionner des mutants résistants plus élevé pour <i>P. aeruginosa</i> et <i>S. aureus</i> (ne pas utiliser en monothérapie dans ces situations) · Ne pas prescrire de fluoroquinolone pour une infection à entérobactérale résistante à l'acide nalidixique ou la norfloxacine (car signe un premier niveau de résistance aux quinolones) 	<ul style="list-style-type: none"> · Résistance naturelle : anaérobies, <i>P. aeruginosa</i> · Résistances acquises : pneumocoque, et entérobactérales
Principales indications	Infections graves à bactéries multi-résistantes, notamment infections liées aux soins (Cf. restrictions d'utilisation : T-177-10)	Le plus souvent en association dans les : <ul style="list-style-type: none"> · Infections graves à bacilles Gram négatif aérobies · Infections graves à <i>P. aeruginosa</i> · Endocardites à streptocoques / entérocoque · Bactériémies et infections neuro-méningées à <i>L. monocytogenes</i> · Alternative possible en monothérapie dans les pyélonéphrites aiguës simples documentées (5 jours) 	<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) · Infections digestives (fièvre typhoïde [fréquente résistance acquise], diarrhée aiguë bactérienne à bactérie invasive) · Infections ORL en dernier recours (donc utilisation très limitée) (lévofloxacine) · 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 documentée des infections urinaires · Prévention et traitement de la pneumocystose et de la toxoplasmose · Alternative à l'amoxicilline pour le traitement des infections à <i>L. monocytogenes</i>
Effets indésirables	Troubles neuro-psychiatriques et comitativité 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'intervalle QTc (lévofloxacine, moxifloxacine) 	<ul style="list-style-type: none"> · Allergies · Cytopénies · Insuffisance rénale

B

T-177-9 : 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
Spécificité d'activité usuel "utile"	<ul style="list-style-type: none"> Bactéries intracellulaires, streptocoques, staphylocoques méti-S, <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>Cutibacterium</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>C. difficile</i> . (PO)
Espèces résistantes	<ul style="list-style-type: none"> Résistance naturelle : certaines entérobactériales, <i>Pseudomonas</i>... Résistance acquise : staphylocoques, pneumocoque (surtout PSDP), streptocoque A 	<ul style="list-style-type: none"> Résistance naturelle : bacilles Gram négatif, <i>Enterococcus faecalis</i> Résistance acquise : staphylocoques, streptocoques 	Autres bactéries	<ul style="list-style-type: none"> Résistance naturelle : bacilles Gram négatif Résistance acquise (très rare) : entérocoques (ERG), staphylocoques
Principales indications	<ul style="list-style-type: none"> Angines à streptocoque chez les patients allergiques aux β-lactamines Pneumonies à bactéries intracellulaires (dont légionellose non grave) et atypiques Coqueluche Infections génitales à <i>C. trachomatis</i> (préférer la doxycycline à l'azithromycine) 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"> DHBNN (si allergie à l'amoxicilline) Prophylaxie de l'endocardite infectieuse (si allergie à l'amoxicilline) Infections ostéoarticulaires à staphylocoques sensibles, en association 	<ul style="list-style-type: none"> Infections des bactéries anaérobies sensibles amœboses, trichomonoses urogénitales, vaginites non spécifiques, giardioses Traitement des colites à <i>Clostridioides difficile</i> non compliquées (en l'absence d'accès à un traitement par vancomycine ou fidaxomicine) 	<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 ou céfazoline 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 des infections à <i>C. difficile</i>
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> Inhibiteurs enzymatiques (interactions) Troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) Réactions cutanées Hépatites immunoallergiques Allongement de l'intervalle 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 (veinite et phlébite) Erythrodermie (<i>red man syndrome</i>) en cas de perfusion trop rapide de la vancomycine Néphrotoxicité

B

T-177-10 : Restrictions d'utilisation des principales molécules appartenant aux carbapénèmes

Indications

Antibiothérapie dirigée dans le cadre d'infections graves¹, documentées et/ou plurimicrobiennes, notamment à bacilles à Gram négatif producteurs de BLSE²

Antibiothérapie probabiliste d'une infection suspectée à entérobactériale résistante aux céphalosporines de 3^e génération en présence de signes de gravité (choc septique ou infection avec dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital)

Facteurs de risque d'infection à entérobactériale résistante aux C3G (HAS)

Dans les 3 mois précédents

- exposition à un antibiotique (amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines de 2^e génération, céphalosporines de 3^e génération, fluoroquinolones) ;
- colonisation ou d'infection à entérobactériale résistante aux C3G ;
- voyage dans une zone géographique connue à risque (notamment le sous-continent indien, l'Asie du Sud-Est, le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord, le Bassin méditerranéen).

Infection associée aux soins

Pour les infections urinaires, anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire

¹ il s'agit surtout d'infections nosocomiales ; ² β -lactamase à spectre étendu.

LES ANTIVIRAUX

A

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

B

- Les principales molécules anti-HSV et anti-VZV 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.
 - Indications : Cf. item 168.
- 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...).

B

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.
- Cibles virales : la transcriptase inverse (ciblée par les inhibiteurs nucléosidiques (INTI) et non nucléosidiques de la transcriptase inverse) (INNTI), la protéase (ciblée par les inhibiteurs de protéase) et l'intégrase (ciblée par les inhibiteurs d'intégrase), Cf item 169.

- Systématiquement utilisées en association (en général trithérapie), avec en 1^{re} intention :
 - deux INTI,
 - et un INNTI ou, une anti-protéase associée au ritonavir, ou une 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 vivant avec le VIH 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. MÉDICAMENT ACTIF SUR LES VIRUS INFLUENZA (VIRUS GRIPPAUX)

- Les inhibiteurs de la neuraminidase : oseltamivir (voie orale).
- 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, en cas de signes de gravité, de terrain à risque ou requérant une hospitalisation.

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 166.

LES ANTIFONGIQUES (INFECTIONS FONGIQUES SUPERFICIELLES)

ANTIFONGIQUES DES MYCOSES SUPERFICIELLES (T-177-11)

A
T-177-11 : Principaux antifongiques utilisés pour la prise en charge des infections fongiques superficielles

Famille	Polyènes		Azolés	
Molécule	<ul style="list-style-type: none"> Amphotéricine B Traitement local (voie orale : pas d'absorption digestive) 	<ul style="list-style-type: none"> Nystatine Traitement local (voie vaginale) 	<ul style="list-style-type: none"> Econazole Traitement local (topique ou voie vaginale) 	<ul style="list-style-type: none"> Fluconazole Traitement systémique (voie orale)
Indications	Intertrigo des grands plis à <i>Candida</i> et candidose orale	Vulvo-vaginite à <i>Candida</i>	<ul style="list-style-type: none"> Intertrigo des petits et grands plis à <i>Candida</i> Vulvo-vaginite à <i>Candida</i> Périorionyx à <i>Candida</i> Balanite et balanoposthite à <i>Candida</i> Pityriasis versicolor (PV) Intertrigo des petits plis et des grands plis à dermatophytes Traitement d'appoint des teignes 	<ul style="list-style-type: none"> Intertrigo des grands plis à <i>Candida</i> Périorionyx à <i>Candida</i> Candidose buccale Balanite et balanoposthite à <i>Candida</i> (en cas d'échec du traitement azolé local)
Contre-indication	Hypersensibilité connue	Hypersensibilité connue	Hypersensibilité connue	<ul style="list-style-type: none"> Hypersensibilité connue Contre-indication de coadministration avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et métabolisés par les cytochromes P450 (CYP 3A4) Utilisation prudente chez l'insuffisant hépatique ; adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale Grossesse
Spectre utile	<i>Candida</i> spp.	<i>Candida</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> Dermatophytes : <i>Trichophyton</i> spp., <i>Epidermophyton</i>, <i>Microsporum</i> spp. Levures : <i>Candida</i> spp. et <i>Malassezia furfur</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Candida albicans</i>, <i>Candida parapsilosis</i>, <i>Candida tropicalis</i> Résistance naturelle de <i>Candida krusei</i>
Effets secondaires	<ul style="list-style-type: none"> Troubles digestifs Réactions allergiques 	Réactions allergiques	Réactions allergiques	Effets communs à la classe : troubles digestifs, hépatite biologique, éruption cutanée,
Interactions	Risque de diminution d'activité thérapeutique avec les topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants. Nécessité de prise séparée avec un intervalle de plus de 2 heures	-	<ul style="list-style-type: none"> Inhibiteur du CYP3A4/2C9. Augmentation de l'effet des AVK 	<ul style="list-style-type: none"> Cf. contre-indications Augmentation de l'effet des AVK

			Terbinafine
	<ul style="list-style-type: none"> · Kétoconazole · Traitement local 	<ul style="list-style-type: none"> · Itraconazole · Traitement systémique (voie orale) 	<ul style="list-style-type: none"> · Traitement local · Traitement systémique (voie orale)
	<ul style="list-style-type: none"> · Intertrigo des grands plis à <i>Candida</i> · Balanite et balano-posthite à <i>Candida</i> · Dermite séborrhéique (DS) · PV · Intertrigo des petits plis et des grands plis à dermatophytes · Dermatophyties cutanées · Teignes tondantes · Teignes inflammatoires 	<ul style="list-style-type: none"> · Teignes tondantes · Teignes inflammatoires 	<ul style="list-style-type: none"> · Intertrigo des petits plis et des grands plis à dermatophytes · Onyxis dermatophytique (onychomycose) · Teignes tondantes · Teignes inflammatoires
	Hypersensibilité connue	<ul style="list-style-type: none"> · Hypersensibilité connue · Très nombreuses interactions médicamenteuses : rechercher systématiquement les associations contre-indiquées · Utilisation prudente chez l'insuffisant hépatique ; Grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> · Forme orale · Hypersensibilité connue · Pathologie hépatique chronique ou active · Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) · Contre-indication relative : grossesse · Forme locale : prurit, intolérance locale possible
	<ul style="list-style-type: none"> · Dermatophytes : <i>Trichophyton</i> spp., <i>Microsporum</i> spp. <i>Epidermophyton</i> ; · Levures : <i>Candida</i> spp. et <i>Malassezia furfur</i> (DS et PV) 	<i>Microsporum</i> spp., <i>Trichophyton</i> spp., <i>Epidermophyton</i>	<i>Microsporum</i> spp., <i>Trichophyton</i> spp., <i>Epidermophyton</i>
	Possible érythème, sensation de brûlure, prurit au site d'application	Effets communs à la classe : troubles digestifs, hépatite biologique, éruption cutanée, plus rarement : hypokaliémie, œdème des membres inférieurs, hypertension artérielle	Troubles digestifs et gustatifs, toxicité hépatique et hématologique, toxidermie
	-	<ul style="list-style-type: none"> · Cf. contre-indications · Augmentation de l'effet des AVK 	<ul style="list-style-type: none"> · Forme orale : rechercher systématiquement les associations contre-indiquées · Forme locale : pas d'interaction

AMMIS - CMMI



B

LES ANTIPARASITAIRES

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

1. ANTIPROTOZAIRES

- Antipaludéens (Cf. item 170)
 - Quinine, chloroquine, méfloquine.
 - Atovaquone-proguanil.
 - Dérivés de l'artémisinine (arthéméter-luméfanzine, artémol-pipéraquline, artésunate).
 - Doxycycline.
- Anti-toxoplasmose :
 - Molécules antibiotiques : macrolides ; sulfamides ; clindamycine.
 - Autre : pyriméthamine.
- Anti-amœbose, anti-giardiose, anti-trichomonose : métronidazole.

2. ANTIHELMINTHES (T-177-12)

B

T-177-12 : Médicaments antihelminthes

Molécule	Indications
Flubendazole	<ul style="list-style-type: none"> · Oxyurose · Ankylosomose · Ascariodose
Albendazole	<ul style="list-style-type: none"> · Oxyurose · Ankylosomose · Ascariodose · Strongyloïdose (anguillulose) · Taeniose · Hydatidose et échinococcose · Trichinellose · Cysticercose
Praziquantel	<ul style="list-style-type: none"> · Schistosomiase · Distomatose · Taeniose · Cysticercose
Ivermectine*	<ul style="list-style-type: none"> · Strongyloïdose (anguillulose) · <i>Larva migrans</i> · Filariose
Diéthylcarbamazine	Filariose

* Indiquée également dans le traitement de la gale.