

Item 173 : Prescription et Surveillance des Antibiotiques

Par Paul Plouhinec & Vincent Meteyer

Sommaire

A/ Généralités

Définition

Mécanismes d'action

Mécanismes de résistances

Spectre d'activité

L'effet antibactérien

Propriétés pharmacocinétiques

1. absorption
2. distribution
3. demi-vie
4. élimination

B/ Principes de prescription

Diagnostic

Prélèvement bactériologique

Choix de l'ATBQ

1. germe
2. site infectieux
3. patient

Mono ou bi-thérapie

Modalités d'administration

1. voie
2. posologie
3. durée du traitement

C/ Surveillance d'un traitement ATBO

Efficacité

Tolérance

Observance

Dosage sérique d'ATBQ

D/ Familles d'ATBO, Spectre et Résistance

Bétalactamines

1. pénicillines G et V
2. pénicillines A
3. pénicillines M
4. carboxypénicilline & uréidopénicilline
5. carbapénèmes
6. monobactam
7. céphalosporines

Aminosides

Macrolides, kétolides, lincosamides et synergistines

1. macrolides
2. kétolides
3. lincosamides
4. synergistines

Quinolones

Cyclines

Rifamycine

Molécules anti-staphylococciques

1. glycopeptides
2. acide fusidique
3. fosfomycine

Phénicolés

Sulfamides

Imidazolés

E/ Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves

Spécificité chez l'immunodéprimé

Spécificité pédiatrique

Quelles antibiothérapies probabilistes

1. lors des méningites communautaires
2. lors des méningites nosocomiales et abcès cérébraux post-opératoires
3. lors de pneumopathies communautaires
4. lors de pneumopathies nosocomiales
5. lors des infections urinaires communautaires et nosocomiales
6. lors des infections intra-abdominales communautaires et nosocomiales (péritonites, angiocholites, angiocholites post-CPRE, infection du liquide d'ascite, pancréatite)
7. lors de pancréatites
8. lors des angiocholites aiguës
9. lors des infections cutanées et des tissus mous, gangrènes et cellulites
10. lors des endocardites
11. lors d'une infection sur cathéter
12. lors d'un sepsis sans porte d'entrée suspectée
13. réévaluation impérative de l'antibiothérapie initiale probabiliste

Principaux ATBQ prescrits lors d'une antibiothérapie probabiliste

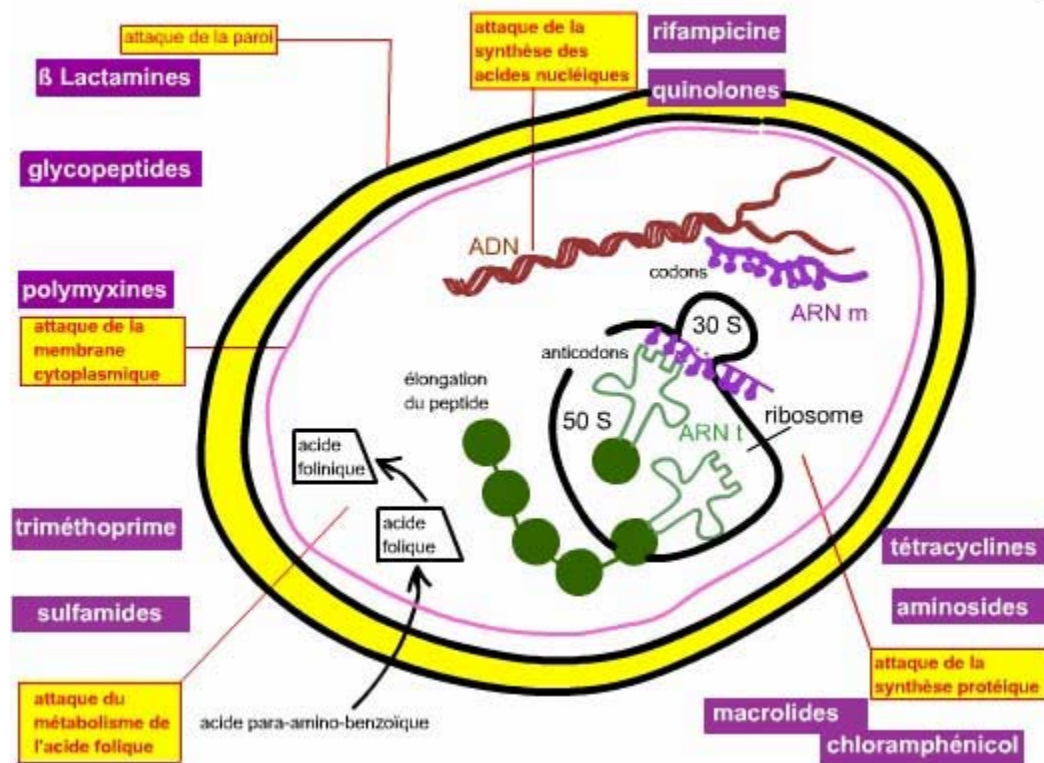
Prescription et surveillance des Antibiotiques

A/ Généralités

Définition

Un ATBQ est une molécule naturelle ou de synthèse capable d'inhiber la multiplication ou de détruire certaines espèces bactériennes. La classification par famille regroupe les ATBQ apparentés par leur structure chimique et leur mode d'action. En revanche, leur spectre bactérien est en constante évolution du fait du développement des résistances.

Mécanisme d'action



Mécanismes de résistance

L'information génétique qui induit la résistance provient soit d'une mutation chromosomique (transfert vertical=descendance), soit d'un plasmide ou d'un transposon (transfert horizontal entre bactéries)

- Résistance naturelle : présente chez toutes les bactéries d'une même espèce. Toujours chromosomique.
- Résistance acquise, par certaines souches au sein d'une espèce habituellement sensible. Chromosomique ou plasmidique. Evolutive. Justifie la réalisation systématique d'un antibiogramme.

Les mécanismes de résistance sont :

- La sécrétion d'une enzyme détruisant ou inactivant un ATBQ
- La modification ou la diminution de l'affinité de la cible d'action de l'ATBQ
- La diminution de la perméabilité membranaire à l'ATBQ
- Les mécanismes d'efflux

Plusieurs mécanismes de résistance peuvent être présents simultanément dans une même souche bactérienne.

Spectre d'activité

Les bactéries sensibles à un ATBQ en définissent le spectre. Il évolue parfois très rapidement selon les conditions locales. Les résistances acquises viennent s'ajouter aux résistances naturelles.

On définit des espèces bactériennes :

- Sensibles : + de 90% des souches sont sensibles à l'ATBQ
- Résistantes : + de 50% des souches sont résistantes à l'ATBQ
- Inconstamment sensibles : sensibilité imprévisible en l'absence d'antibiogramme

L'effet antibactérien

- CMI : concentration minimale inhibitrice de la croissance bactérienne in vitro. Elle détermine la bactériostase. En pratique, on l'évalue par l'antibiogramme
- CMB : concentration minimale bactéricide, laissant un nombre de survivants inférieur ou égal à 0,01% d'un inoculum bactérien standardisé à 10^6

On dit qu'une bactérie est sensible à un ATBQ quand la concentration de l'ATBQ au site de l'infection est $>$ à la CMI et inversement pour les bactéries résistantes.

Lorsque la CMI et la concentration de l'ATBQ sont proches on parle de bactéries intermédiaires.

Un ATBQ est dit bactéricide quand la CMI est proche de la CMB. Cet ATBQ tue les bactéries et réduit l'inoculum initial. L'activité bactéricide est nécessaire dans les infections sévères ou chez l'immunodéprimé. On distingue les ATBQ bactéricides temps-dépendants (lentement bactéricides, fonction de la durée d'exposition, administration rapprochée ou continue), et concentration dépendants (rapidement bactéricide, fortes doses, espacées)

Un ATBQ est dit bactériostatique quand il inhibe la croissance bactérienne aux concentrations utilisables en pratique clinique (infections peu sévères chez les patients non immunodéprimés).

Propriétés pharmacocinétiques

1. **absorption** : influe sur le choix de la posologie et de la voie d'administration.

Biodisponibilité excellente	moyenne	Faible ou nulle
Fluoroquinolones (sauf ciprofloxacine) Rifampicine Sulfamides Imidazolés Cotrimoxazole Cyclines	β lactamines Macrolides	Aminosides Glycopeptides
Voie orale ou parentérale	↑ posologies de la voie orale pour la même efficacité qu'en parentéral	Parentéral

2. **Distribution** : les sites les plus difficiles d'accès pour les ATBQ sont le LCR, le cerveau, l'os la prostate et l'œil.
3. **La demi-vie** : elle détermine le rythme d'administration

4. **Elimination**

Prédominance hépatique	Prédominance rénale
Macrolides Lincosamides Synergystines Cyclines Péfloxacine Rifampicine Imidazolés	Aminosides Glycopeptides Fluoroquinolones (sauf péfloxacine et ciprofloxacine) β lactamines
A éviter en cas d'insuffisance hépatique	En cas d'insuffisance rénale, on peut <ul style="list-style-type: none"> • Soit éviter ces ATBQ • Soit ↑ l'intervalle entre les doses • Soit ↓ la dose unitaire en fonction de la clairance de la créat

B/ Principes de prescription

Diagnostic

Les ATBQ ne sont indiqués que dans les infections bactériennes.

L'antibiothérapie peut être :

- Curative (infections bactériennes caractérisées cliniquement ou bactériologiquement)
- Prophylactique (prévention d'une infection précise dans des conditions définies : endocardite, chirurgie, méningite à méningocoque...)
- Probabiliste (fonction du site infectieux, de l'épidémiologie bactérienne, parfois en attente d'un résultat bactériologique)
- Adaptée (documentation bactériologique connue) cf. ci-après

Prélèvement bactériologique

- Non systématique
- Indispensable en cas d'infection sévère (réalisée avant toute antibiothérapie)
- Indispensable lorsque les bactéries potentiellement responsables sont variées ou de sensibilité inconnue, inconstante.

Choix de l'antibiotique

En fonction de

1. **Germe** (bacille/cocci, gram+/gram-, aérobie/anaérobie, intracellulaire/extracellulaire)

	Aérobies :	Anaérobies :
Cocci Gram+	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Staphylococcus</u> : S.aureus, S.epidermidis, S.saprophyticus • <u>Streptococcus</u> : S.pyogene(groupe A), S.agalactiae(groupe B), S.salivarius+S.mutans+S.sanguis(non groupables oraux), S.pneumoniae(pneumocoque), S.bovis(groupe D) • <u>Enterococcus</u> : E.faecalis, E.faecium 	<ul style="list-style-type: none"> • Peptostreptococcus sp.
Cocci Gram-	<ul style="list-style-type: none"> • Branhamella catarrhalis, neisseria meningitidis(meningocoque), neisseria gonorrhoeae(gonocoque) 	<ul style="list-style-type: none"> • Veillonella sp.
Bacille Gram+	<ul style="list-style-type: none"> • Bacillus anthracis(charbon), bacillus cereus, corynebacterium diphtheriae, listeria monocytogene, nocardia 	<ul style="list-style-type: none"> • Actinomyces • Clostridium: perfringens, botulinium, tetani, difficile • Lactobacillus • Propionibacterium acnes
Bacille Gram-	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Entérobactéries</u> : E.coli, proteus mirabilis, salmonella, shigella, yersinia, klebsiella, enterobacter, serratia, citrobacter, providencia, morganella morgani • <u>Vibrio naceae</u> : aeromonas, vibrio sp. • <u>Autres</u> : pseudomonas, actinobacter, brucella, pasteurella, bordetella, legionella, campylobacter, helicobacter, gardnerella vaginalis • <u>HACCEK</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • Bacteroides, prevotella, fusobacterium

Autres :

- Mycoplasmataceae : mycoplasma, ureaplasma.
- Intracellulaires : chlamydia, rickettsia, coxiella, ehrlichia, bartonella
- Spirochètes : treponema, borrelia, leptospira.
- Mycobactéries : tuberculosis, leprae, atypique

2. Sites infectieux

- Diffusion de l'ATBQ au site de l'infection, en fonction de la distribution
- ↓ l'inoculum en cas d'abcès (drainage), pour augmenter l'efficacité et diminuer le risque de sélection de bactéries résistantes

3. Patient

- Antibiothérapie bactéricide, à spectre large, ou association d'ATBQ pour élargir le spectre en cas de patient immunodéprimé
- Poids, âge
- Allergie
- Fonction rénale et hépatique
- Grossesse (CI de : tétracycline, aminosides, cotrimoxazole + CI relative de quinolones et fluoroquinolones)
- Interactions médicamenteuses

Mono ou bithérapie

Une monothérapie suffit pour traiter efficacement la plupart des infections courantes.

But des associations d'ATBQ :

- Synergie (↑ de la vitesse bactéricide)
- Limiter le risque d'émergence de mutants résistants
- Elargir le spectre d'action

Modalités d'administration

1. voie

- IV : infections graves car évite les aléas de l'absorption et permet d'obtenir rapidement des concentrations élevées
- Per os : si absence de trouble digestif, infection peu sévère, bactérie très sensible, bonne biodisponibilité orale
 - En relai de IV : en cas d'évolution favorable et en l'absence de trouble digestif
 - Vérifier les conditions de prise par rapport aux repas + pas de prise simultanée d'antiacide
- IM : antibiotique à demi vie longue, 1 inj/jr, Ø trouble de la coagulation
- Locale : inutile si systémique efficace, peut sélectionner des germes résistants

2. posologie

- trop élevée : risque de toxicité
- trop basse : risque d'inefficacité ou sélection de germes résistants

3. durée du traitement

- dépend du germe, de la localisation, de l'infection et du terrain
- si trop prolongé = risque de sélection de résistance

C/ Surveillance d'un traitement ATBQ

Une réévaluation du traitement à 48/72h est nécessaire

Efficacité

L'efficacité clinique :

- un ttt ATBQ adapté donne une amélioration franche de la courbe thermique en 36/48h
- surveillance signes focaux et généraux

L'efficacité biologique : contrôle du syndrome inflammatoire

L'analyse de l'antibiogramme permet d'adapter le traitement ATBQ

L'amélioration clinique permet le passage :

- à la voie orale
- à la monothérapie
- à une molécule à spectre + étroit, adaptée à l'antibiogramme

Tolérance

Effets indésirables fréquents des ATBQ

Digestifs	Très fréquents, en général bénins. Cèdent souvent malgré la poursuite du traitement. Arrêt en cas de vomissements incoercibles ou de diarrhée profuse. Rechercher colite pseudomembraneuse à Clostridium Difficile
Allergies	Immédiate, IgE dépendante. Dans les 2h suivant la prise : urticaire, œdème de Quincke, bronchospasme, choc anaphylactique Réaction retardée : exanthème, érythème polymorphe,
Hématologique	Seuls les Sulfamides au long cours nécessitent une surveillance NFS
Rénaux	Seuls les Aminosides et les Glycopeptides, prescrits + de 5 jours, nécessitent une surveillance de la fonction rénale
Neurosensoriels	Fluoroquinolones : insomnies céphalées, vertiges fréquents et bénins, hallucinations chez les sujets âgés Minocyclines : vertiges fréquents
Photosensibilisation	Fluoroquinolones et tétracyclines
Tendinopathies	Fluoroquinolones : arrêt de traitement

Observance

Durée du traitement, nombre et horaire de prises quotidiennes

Dosages sériques d'ATBQ

Evalue l'efficacité et la tolérance

Pour les Aminosides, on dose le résiduel pour évaluer la toxicité

Pour les Glycopeptides, le résiduel sert à évaluer l'efficacité

D/ Familles d'ATBO Spectre et Résistance

Bétalactamines

Caractéristiques communes :

- Mécanismes de résistance
 - Modification des PLP : staphylocoque méti-R, pneumocoque.
 - Production de bêtalactamases : BGN
 - Diminution de la perméabilité de la membrane externe : BGN
- Pharmacocinétique
 - Absorption digestive médiocre
 - $\frac{1}{2}$ vie < 2h : administration pluriquotidienne
 - Bonne diffusion tissulaire, sauf LCR et prostate
 - Élimination rénale
- Tolérance
 - Allergies fréquentes : le plus souvent cutanée et retardée, parfois immédiate (œdème de Quincke et choc anaphylactique, et rarement allergies croisées)
 - Accidents toxiques rares : leucopénie et thrombopénie, néphropathies interstitielles aiguës, hépatites médicamenteuses, encéphalopathies avec convulsions
 - Colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile*

1. Pénicillines G et V

Spectre	Indications	Résistances
→ C+ : streptocoque, pneumocoque péni-S	→ Angines	→ Acinetobacter
→ C- : méningocoque	→ Prophylaxie du RAA	→ Bacteroides fragilis
→ B+ : C.diphthérie, L.monocytogenes, B.anthraxis, P.multocida	→ Erysipèle	→ Branhamella catarrhalis
→ Spirochètes : syphilis, leptospirose, borrelia	→ Syphilis	→ Chlamydia
→ Anaérobies : clostridium	→ Leptospirose	→ Enterobacteries
	→ Rouget du porc	→ Legionella pneumophilla
		→ Mycobactéries
		→ Mycoplasma
		→ Pseudomonas aeruginosa
		→ Rickettsia
		→ Staphylocoques

- Pénicillines G
 - Benzylpénicilline sodique (Pénicilline G)
 - Forme moyen retard : bétamine benzylpénicilline + benzylpénicilline sodique (Biclinocilline)
 - Forme long retard : benzathine pénicilline (Extencilline)
- Pénicilline V
 - Pénicilline V (Oracilline)

2. Pénicillines A

Spéctre	Indications	Résistances
<ul style="list-style-type: none"> → Idem pénicillines G → Parfois entérobactéries (E.Coli, salmonella, shigella...) 	<ul style="list-style-type: none"> → pneumonies à pneumocoques → Ménigites à Listéria, Méningocoques, ou Pneumocoque péni-S → Endocardites à streptocoques sensibles → Maladie de lyme → Pasteurellose → Angines, érysipèle 	<ul style="list-style-type: none"> → Acinetobacter → -Bacteroides fragillis → Branhamella catarrhalis → Campylobacter → Chlamydia → Citrobacter freundii → Coxiella → Enterbacter aerogenes & cloacae → Klebsiella pneumoniae & oxytoca → -legionella pneumophila → Morganella morganii → Mycoplasma → Proteus sauf mirabilis → Providencia → Pseudomonas aeruginosa → Rickettsia → Serratia marcescens → Staphylocoque → Yersinia

- Pénicilline A
 - Ampicilline (Totapen)
 - Pivampicilline (ProAmpi)
 - Bacampicilline (Penglobe)
 - Amoxicilline (Clamoxyl)

3. Pénicillines M

Spéctre	Indications	Résistances
<ul style="list-style-type: none"> → Idem Péni G → Staphylocoque méti-S (doré & coagulase-) 	<ul style="list-style-type: none"> → Infections à staphylocoque méti-S → Infection graves : septicémies, endocardites (souvent associés à un aminoside) 	<ul style="list-style-type: none"> → Staphylocoque méti-R (doré & coagulase-)

- Pénicilline M
 - Oxacilline (Bristopen)
 - Cloxacilline (Orbénine)

4. Carboxypénicillines & uréidopénicillines

Spéctre	Indications	Résistances
→ Idem péni A → + pour les carboxypénicillines : <ul style="list-style-type: none"> ○ P.aeruginosa ○ Entérobactéries à céphalosporinase → + pour les uréido : <ul style="list-style-type: none"> ○ P. aeruginosa ○ Entérobactéries à céphalosporinase ○ Entérocoques 	→ Usage hospitalier → Infections nosocomiales → Communautaires graves selon antibiogramme → Infection à pseudomonas aeruginosa de phénotype sauvage en association à un aminoside → Infections abdomino-pelviennes (activité anti-anaérobie de la pipéracilline)	→ Chlamydia → Entérocooccus faetium → Legionella pneumophilla → Mycobactéries → Mycoplasma → Rickettsia → - Staphylocoque méti-R (doré & coagulase-)

- Carboxypénicillines
 - Ticarcilline (Ticarpén)
- Uréidopénicillines
 - Mezlocilline (Baypén)
 - Pipéracilline (Pipérilline)

5. Carbapénèmes

Spéctre	Indications	Résistances
→ Très large (incluant pseudomonas aeruginosa) → Prescription documentée sur antibiogramme	→ Infections sévères, surtout nosocomiales → En empirique ou sur antibiogramme → Episodes fébriles chez les patients neutropéniques	→ Staph. Méti-R (D., C-) → Aeromonas hydrophila → Chlamydia → Chryseobacterium meningosepticum & odoratum → Legionella pneumophila → Mycoplasma → Rickettsia → Stenotrophomonas maltophilia

- Carbapénèmes
 - Imipénèm (Tiénam)

6. Monobactame

Spectre	Indications	Résistance
→ Etroit : uniquement BGN aérobies	→ Infections sévères sur documentation → A l'exclusion des méningites → Intérêt principal : pas d'allergie croisée avec les autres bêta-lactamines	→ Acinetobacter → Anaérobies → Burkholderia cepacia → Coques gram+ → Stenotrophomonas maltophilia

- Monobactame
 - Azétronam (azactam)

7. Céphalosporines

Groupe	Spectre	Indications	Résistances
C1G	→ Cocci G+ (stpto & staph méti-S) → Haemophilus influenzae non producteur de bêta-lactamases → B. catarrhalis → Enterobactéries ne produisant pas de céphalosporinases (E.coli & P. mirabilis)	→ Infection ORL et bronchiques → Antibio prophylaxie en chirurgie	→ Bacteroides fragilis → Clostridium difficile → Enterobacter aerogenes & cloacae → Enterocoques → Legionella pneumophila → Listeria monocytogenes → Morganella morganii → Proteus vulgaris → Staph méti-R (D., C-)
C2G injectable	→ Extension de l'activité sur les entérobactéries	→ Infections ORL → ATB prophylaxie en chirurgie	→ Acinetobacter → Bacteroides fragilis → Campylobacter → Chlamydia → Clostridium difficile → Enterocoques → Legionella pneumophila → Listeria monocytogene → Morganella

			<ul style="list-style-type: none"> morganii → Mycoplasma → Proteus vulgaris → Pseudomonas aeruginosa → Cerratia marcescens → Staph. Méti-R
C2G & C3G orales	<ul style="list-style-type: none"> → C2G : idem C2G injectables → C3G : extention de l'activité sur les BGN & diminution de l'activité sur les CG+ 	<ul style="list-style-type: none"> → Infections ORL → C2G : ATB prophylaxies en chirurgie → C3G : infections respiratoires non graves et urinaires (pyélonéphrites) 	<ul style="list-style-type: none"> → Acinetobacter → Bacteroides fragilis → Clostridium difficile → Enterocoques → Listeria monocytogene → Morganella morganii → Pseudomonas aeruginosa → Cerratia marcescens → Staph. Méti-R → Citrobacter freundii
C3G injectables : céfotaxime & céftriaxone	<ul style="list-style-type: none"> → Entérobactéries communautaires → Pneumocoques de sensibilité diminuée à péni. → Staph. Doré méti-S & streptocoques 	<ul style="list-style-type: none"> → Pneumonies → Infections urinaires hautes → Méningites → OMA récidivante de l'enfant → Maladie de lyme → Typhoïde 	<ul style="list-style-type: none"> → Acinetobacter → Bacteroides fragilis → Clostridium difficile → Enterocoques → Listeria monocytogene → Burkholderia cepacia → Legionella pneumophila → Pseudomonas aeruginosa → Staph méti-R → Stenotrophomonas maltophilia
C3G injectables : céftazidime	<ul style="list-style-type: none"> → Molécule de référence pour Pseudomonas aeruginosa → Entérobactéries hospitalières → Médiocre sur les BG+ 	<ul style="list-style-type: none"> → Infections nosocomiales (en association à un aminoside) → Ttt empirique des neutropénies fébriles post-chimio 	<ul style="list-style-type: none"> → Idem céfotaxime & céftriaxone

C3G injectables : céfépime & céfpirone	Par rapport à la céftazidime : → Moindre efficacité sur pseudomonas aeruginosa → Entérobactéries du gpe3 productrices de céphalosporinases inductibles → Bonne efficacité sur BG+	→ Idem céftazidime	→ Idem céfotaxime & céftriaxone
--	--	--------------------	------------------------------------

- Céphalosporines

- C1G

- Céfalotine (Céfalotine)
- Céfalexine (Céporexine, Kéforal)
- Céfapirine (Céfaloject)
- Céfazoline (Céfacidal)
- Céfradine (Kelsef)
- Céfadroxil (Oracéfal)
- Céfaclor (Alfatil)
- Céfatrizine (Céfapéros)

- C2G

- Céfamandole (Kéfandol)
- Céfuroxime (Zinnat)
- Céfuroxime Axétil (Cépazine, Zinnat)

- Céphamicines

- Céfoxitine (Méfoxin)
- Céfotétan (Apacef)

- C3G Orales

- Céfixime (Oroken)
- Cefpodoxime proxétil (Orélox)
- Céfotiam hexétil (Takétiam, Texodil)

- C3G parentérales

- Céfotaxime (Claforan)
- Ceftizoxime (céfizox)
- Céfopérozone (céfobis)
- Ceftriaone (Rocéphine)
- Ceftazidime (fortum)
- Cefsulodine (Pyocéfal)
- Céfépime (Axépim)
- Cfprome (Céfrom)

Inhibiteurs des Bétalactamases (acide clavulanique, sulbactam (bétamase), tazobactam)

En association à certaines bétalactamines, ils permettent d'étendre leur spectre :

- Anaérobies
- Staphylocoque doré méti-S
- Haemophilus producteur de bétalactamases
- Gonocoques
- Certaines entérobactéries
- **Pas d'action sur PDSP et staph. Méti-R**

Principales indications :

- Amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin, Ciblor) :
 - Infections respiratoires hautes ou basses
 - Salpingites et endométrites
 - Infections bucco-dentaires sévères
 - Infections de la peau et des parties molles
- Pipéracillines-tazobactam (Tazocilline) :
 - Infections hospitalières sévères polymicrobiennes
 - Cellulite et dermo hypodermite
 - Péritonite
 - Ttt empirique chez le neutropénique fébrile
- Ticarcilline-acide clavulanique (Claventin) :
 - Certaines infections hospitalières sur ATBgramme (sténotrophomas maltophilia)
- Ampicilline-sulbactam (Unacim)

Aminosides

Caractéristiques :

- Généralités :
 - En général, utilisation en association avec une bétalactamine (synergie) ou une fluoroquinolone
 - Bactéricidie concentration dépendant
- Pharmacocinétique :
 - Administration uniquement parentérale, souvent en 1 inj.
 - Diffusion médiocre sauf dans le rein et le placenta
 - Elimination urinaire sous forme active
- Tolérance :
 - Néphrotoxicité d'incidence de moins en moins élevée
 - Toxicité cochléo-vestibulaire
- Précautions d'emploi : surveiller et adapter le ttt à la clairance de la créat

Spéctre	Indications	Résistances
→ BGN → Staph. Méti-S → CG- → Listeria → Spéctre très large	→ Infections sévères à BGN dont pseudomonas → Infections systémiques à staph. Doré méti-S (asso. Péni M) → Endocardites à streptocoque (asso. Bétalactamines) → Ttt empirique des épisodes fébriles chez les patients neutropéniques (asso. Bétalactamines)	→ Anaérobies strictes → Strepto. A,B,C,F,G, non groupables → Staph. Méti-R → Entérocoque → Pneumocoques → Burkholderia cepacia → Chlamydia → Mycoplasma → Nocardia → Rickettsia → Stenotrophomonas maltophilia

- Aminosides
 - Amikacine (Amiklin)
 - Dibékacine (débékacyl)
 - Gentamicine (Gentalline)
 - Isépamicine (Isépalline)
 - Nétilmicine (Nétromicine)
 - Spectinomycine (Trobicine)
 - Streptomycine (Streptomycine)
 - Tobramycine (Nebcine)

Macrolides, kétolides, lincosamides et synergistines

Ces 4 familles ont les même mécanisme d'action : inhibition des synthèses proteiques par liaison aux ribosomes.

Les macrolides, lincosamides et synergistines (MLS) sont bactériostatiques, les kétolides sont bactéricides (ex : pneumocoque)

1. Macrolides

Bonne diffusion sauf dans le LCR. Métabolisme hépatique et élimination biliaire.

Bonne diffusion intracellulaire.

Provoque des troubles digestifs, des réactions cutanées et des hépatites cytolitiques.

Les interactions médicamenteuses sont très nombreuses car les macrolides sont inhibiteurs enzymatiques.

Spéctre	Indications	Résistances
→ Cocci gram+ sauf PDSP, staph. Méti-R → Pas d'activité sur la majorité des BGN → H. influenzae	→ Angines → Infections respiratoires → Infections urogénitales à germes intracellulaires → Infections à	→ Acinetobacter → Clostridium difficile → Corynebacterium jeikeium → Entérobactéries → Fusobactérium

→ B.catarrhalis	mycobactérium avium intracellulaire	→ Mycoplasma hominis
→ Légionella		→ Nocardia
→ Chlamydia	→ Infections à helicobacter pylori	→ Pseudomonas aeruginosa
→ Mycoplasma		
→ Coxiella	→ Infection à campylobacter pylori	
→ Mycobactéries		
→ Toxoplasma gondii		

• **Macrolides**

- Erythromycine (Ery, Erythrocin, Propiocrine, Abboticine, Egery)
- Erythromicine + Sulfafurazole (Pédiazole)
- Spiramicine (Rovamycine)
- Spiramicine + Métronidazole (Rodogyl)
- Josamicine 5josacine)
- Roxithromycine (Rulid, Claramid)
- Glarithromycine (Zeclar, Naxy)
- Dirithromycine (Dynabac)
- Azithromycine (zithromax)

2. Kétolides

Nouvelle classe de macrolides avec une seule molécule actuellement commercialisée : télithromycine (ketec).

Excellente diffusion. Les effets secondaires sont les mêmes que les macrolides (interactions médicamenteuses).

Spectre	Indications	Résistance
Idem macrolides avec en plus → PDSP → Pneumocoques résistants aux macrolides	→ Exclusivement respiratoires → Exacerbation de BPCO → Sinusite aigue → Pneumonies communautaires sans signe de gravité	→ Entérobactéries → Acinetobacter → Pseudomonas aeruginosa → Staph. doré

3. Lincosamides

Apparentés aux macrolides. Bonne diffusion tissulaire, notamment ostéo-articulaire et cérébrale.

Provoque des troubles digestifs et des colites pseudomembraneuses

Spectre	Indications	Résistances
→ Cocci gram+ (strepto., staph. Méti-S)	→ Ostéo-arthrites à germes sensibles	→ Clostridium difficile
→ BGN anaérobies	→ Toxoplasmoses cérébrales lors du SIDA	→ Corynebactérium jeikeium
→ Toxoplasma gondii		→ Enterococcus faecalis
→ Plasmodium		→ H. influenzae & para
		→ Legionella pneumophila
		→ Listeria monocytogenes

		→ Neisseria → Nocardia → Pasteurella → Ureaplasma urealyticum
--	--	--

- Lincosamides
 - Lincomycine (Lincocine)
 - Clindamycine (Dalacine)

4. Synergistines

Très proches des macrolides mais meilleure activité anti-staphylococcique et anti-pneumococcique.

	Indications	Résistances
Pristinamycine	→ Infections cutanées → Infections respiratoires	→ Entérobactéries → Entérocooccus faecalis → Pasteurella → Pseudomonas aeruginosa
Dalfopristine-quinupristine	→ Usage hospitalier sur documentation microbiologique	→ Bacteroides fragilis → Clostridium → Entérobactéries → Entérocooccus (avium, casseliflavum, durans, faecalis, gallinarium) → Fusobacterium → H. influenzae & Para → Prevotella → Pseudomonas aeruginosa → Pediococcus → Streptococcus bovis → Veillonella

- Synergistines
 - Pristinamycine (Pyostacine)
 - Quinupristine, Dalfopristine (Synercid)

Quinolones

On distingue 3 générations de molécules :

- Quinolones urinaires (ou de 1^{ère} génération) : spectre étroit, mauvaise diffusion systémique
- Fluoroquinolones (ou quinolones systémiques fluorées) : élargissement du spectre, bonne biodisponibilité, bonne diffusion tissulaire, notamment ostéo-articulaire
- Fluoroquinolones actives sur le pneumocoque

CI chez l'enfant en période de croissance ou chez la femme enceinte ou allaitant.

Effets indésirables : arthralgies, encéphalopathies, photosensibilisation, tendinopathies (rupture), allongement du QT.

	Spectre	Indications	Résistance
Quinolones urinaires	→ E.coli → P. vulgaris → K. ocytoa	→ Cystite aigue non compliquée de la femme jeune	→ Entérocoques → Staph. Méti-R
Fluoroquinolones	→ Entérobactéries → Staph. Méti-S → CG- → Intracellulaires → H. influenzae → B. catarrhalis	→ Cystite aigue → Pyélonéphrite aigue → Infections génitales (prostatite, salpingite, pelvi-péritonite) → IST (gonocoques, chlamydia, mycoplasme) → Infections digestives → Typhoïde → Infections ostéo-articulaires → Pneumopathies communautaires	→ Anaérobies → Entérocoques → Listéria monocytogene → Nocardia → Staph. Méti-R → Pneumocoque → Streptocoque → Brucella → Anaérobies
Fluoroquinolones anti-pneumococciques	Idem fluoroquinolones avec en plus le PDSP	→ Sinusite aigue sévère → Pneumonie aigue communautaire → Exacerbation de bronchite chronique	→ Entérocoques → Listéria monocytogene → Nocardia → Staph. Méti-R → Anaérobies

- Quinolones urinaires
 - Acide nalidixique (Negram forte)
 - Acide oxolinique (Urotrate)
 - Acide pipémidique (pipram fort)
 - Fluméquine (apurone)
 - Norfloxacin (Noroxine)
 - Rosoxacin (Eracine)
 - Enoxacin (Enoxor)
- Fluoroquinolones
 - Péfloxacin (Péflacine)
 - Ofloxacin (Oflocet)
 - Ciprofloxacin (Ciflox)
- Activité anti pneumococcique
 - Lévofoxacin (tavanic)
 - Moxifloxacin (Izilox)

Cyclines

Action bactériostatique.

Bonne biodisponibilité, bonne diffusion sauf LCR, élimination biliaire.

Provoque des troubles digestifs et photosensibilisation.

Potentialise les AVK par modification de la flore intestinale.

CI lors de la grossesse, allaitement, chez l'enfant de moins de 8 ans (dyschromie dentaire) et lors de l'exposition solaire.

Large spectre mais utilisés en pratique pour les intracellulaires

Spectre	Indications	Résistances
→ Intracellulaires (sauf legionella) → Borrelia	→ Infections génitales à chlamydia et mycoplasme → Rickettsiose → Brucellose → Pneumonies atypiques → Prophylaxie du paludisme	→ Acinetobacter → Proteus mirabilis → Proteus vulgaris → Pseudomonas aeruginosa → Serratia marcescens

- Cyclines

- Tétracycline (Tétracycline)
- Limécycline (tétralysal)
- Doxycycline (Vibramycine N, Doxycycline , Doxygram, Toloxine, vibraveineuse)
- Minocycline (Minocine, Mestacine)

Rifamycines

Antibiotique bactéricide à large spectre.

Doit toujours être prescrit en association du fait du risque d'apparition de mutants résistants.

Bonne biodisponibilité, excellente diffusion, métabolisme hépatique, excrétion biliaire.

Effets secondaires : hépatotoxicité si hépatopathie préexistante, fièvre, myalgies, NIA, anémie hémolytique, troubles digestifs, urines et larmes orangées.

Puissant inducteur enzymatique, qui diminue l'activité des contraceptifs oraux, AVK, et corticoïdes.

Contre indications : hypersensibilité connue, grossesse, NN<1 mois, porphyrie, insuffisance hépatique, obstruction complète des voies biliaires.

Spectre	Indications	Résistances
→ CG+ : staphylocoques, streptocoques → CG- : méningocoques → BGN : H. influenzae → Intracellulaires : mycobactéries, legionella, brucella	→ Infections graves à staphylocoques (endocardites, ostéoarthrites) → Tuberculose, lèpre → Brucellose, legionellose	→ Entérobactéries → Mycobacterium marinum → Mycobacterium simiae → Pseudomonas aeruginosa

- Rifamycines
 - Rifabutine (Ansapipine)
 - Rifampicine (Rifadine, Rimactan)

Molécules anti-staphylococciques

On distingue 2 types de staphylocoques en fonction de leur sensibilité à la pénicilline M (oxacilline ou méticilline).

Devant un staphylocoque méti-S :

- En 1^{ère} intention, choisir l'oxacilline
- Les céphalosporines n'ont pas d'avantage sur l'oxacilline
- L'amoxicilline est inactive dans 95% des cas

Devant un staphylocoque méti-R :

- Vancomycine +/- autre molécule en fonction ATBgramme
- Demander avis spécialisé
- Toutes les bêtalactamines sont inactives

1. glycopeptides

ATBQ bactéricide par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.

Actif uniquement sur les BG+

Les résistances acquises sont encore rares. L'utilisation est exclusivement parentérale, l'IV doit être lente (risque de choc).

L'élimination est rénale.

Effets secondaires : toxicité rénale et cochléo-vestibulaire (surveillance régulière des taux sériques résiduels), veinite, red-man syndrom.

Souvent utilisé en association pour éviter l'émergence de résistances.

Spectre	Indications	Résistances
→ Staphylocoque méti-R & méti-S	→ Infections graves à staph. Doré méti-R	→ Actinomyces
→ Streptocoque	→ Infections à strepto.	→ Chlamydia
→ Pneumocoque	Pneumocoques et	→ Mycobactéries
→ Entérocoque	entérocoques résistants ou	→ Mycoplasma pneumoniae
→ Listéria	en cas d'allergie aux	→ Nocardia
→ Clostridium difficile	bêtalactamines	→ Rickettsia
	→ Ttt per-os de 2 ^{ème} intention de la colite pseudo-membraneuse	

- Glycopeptides
 - Vancomycine (Vancocine)
 - Teicoplanine (Targocid)

2. Acide fusidique (Fucidine)

Bactériostatique, inhibe la synthèse protéique. Bonne biodisponibilité, bonne diffusion sauf LCR.

Élimination biliaire.

Toujours utilisé en association pour éviter l'apparition de mutants résistants.

Effets secondaires : troubles digestifs, veinite, allergies.

Spectre	Indications	Résistances
→ Staph. Méti-S, parfois méti-R	→ Infections à staph. Méti-R, notamment osseuses (en association avec un glycopeptide)	→ Acinetobacter → Entérobactéries → Pseudomonas aeruginosa

3. Fosfomycine (Fosfocine)

Bactéricide, inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.

Utilisation uniquement parentérale.

Élimination urinaire sous forme active.

Toujours utilisé en association pour éviter l'apparition de mutants résistants.

Effets secondaires : apport sodé important, hypokaliémie, veinite.

Spectre	Indications	Résistances
→ Staph. Méti-S, parfois méti-R	→ Ttt minute de la cystite non compliquée (fosfomycine-trométamol) → Infections neuroméningées à staph. Méti-R (en asso. A céfotaxime) → Autres infections graves à staph. Méti-R (asso. A glycopeptide)	→ Acinetobacter → Enterococcus faecium → Stenotrophomonas maltophilia → Streptocoques A,B,C,F,G, non groupables

Phénicolés

Bactériostatiques, à spectre large.

Indications désormais réduites :

- Abscess du cerveau
- Méningites à méningocoque ou haemophilus en cas d'allergie grave aux bêtalactamines

Résistances :

- Acinetobacter
- Pseudomonas aeruginosa
- Serratia marcescens

Toxicité hématologique

Sulfamides

Bactériostatique, inhibe la synthèse bactérienne d'acide folique.

Surtout utilisé en association : sulfamide + triméthoprime (=Cotrimoxazole)

Excellente biodisponibilité, bonne diffusion, voie PO à privilégier.

Métabolisme hépatique, élimination urinaire.

Effets secondaires :

- Réactions d'hypersensibilité (nombreuses allergies croisées)
- Troubles digestifs
- Troubles hématologiques (anémies...)
- Cytolyse hépatique
- Troubles neurologiques
- Coliques néphrétiques

Potentialisation des AVK et des sulfamides anti-diabétiques

CI : grossesse, NN, insuffisance hépatique et rénale sévères, porphyries, allergies aux sulfamides, déficit en G6PD

Spectre	Indications	Résistances
→ Entérobactéries	→ Infection urinaire	→ Pseudomonas aeruginosa
→ Listéria	→ Pneumocystose	
→ Staph. Méti-S, parfois méti-R	→ Nocardiose	
→ Antiparasitaire		

Imidazolés

Bactéricide, inhibant la synthèse des acides nucléiques.

Excellente biodisponibilité, bonne diffusion.

Métabolisme hépatique, élimination urinaire.

Effets secondaires : troubles digestifs et effet antabuse (avec alcool)

Potentialisation des AVK

CI en cas d'hypersensibilité.

Spectre	Indications	Résistances
→ Anaérobies (sauf actinomyces et propionibactérium)	→ Infections à anaérobies mixtes	→ Actinomyces
→ Antiparasitaire (protozoaires dont amibes)	→ Ttt PO de 1 ^{ère} intention de la colite pseudo-membraneuse	→ Mobilincus
	→ Amoébose	→ Propionebacterium acnes
	→ Giardiase	
	→ Trichomonose	

- Imidazolés

- Métronidazole (Flagyl)
- Tinidazole (Fasigyne)
- Ornidazole (Tibéral)
- Secnidazole (Flagentyl)
- Nimorazole (Naxogyn)

E/ Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves

L'antibiothérapie dite " probabiliste " correspond à une prescription d'antibiotique(s) réalisée avant que ne soient connues la nature et/ou la sensibilité du ou des micro-organismes responsables de l'infection. Elle doit alors correspondre au traitement admis pour être régulièrement efficace dans la situation en cause. Il ne s'agit pas d'une antibiothérapie " à l'aveugle " mais au contraire d'une prescription raisonnée prenant en considération tous les éléments disponibles pour effectuer le meilleur choix possible.

L'examen microscopique à l'état frais et après coloration de routine (Gram, May-Grünwald-Giemsa, Ziehl,...) permet de caractériser la morphologie des bactéries, de diagnostiquer une infection dans un grand nombre de circonstances et donne ainsi rapidement au clinicien des premiers résultats importants pour la prise en charge diagnostique du patient. Cependant, cet examen direct, dont les résultats sont importants pour le choix de l'antibiothérapie initiale, doit toujours être confronté secondairement aux résultats des cultures.

La prescription d'une antibiothérapie probabiliste répond aux règles de bonnes pratiques de toute antibiothérapie. La prise en compte notamment des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des différentes classes d'antibiotiques prescrites est indispensable pour permettre d'obtenir un traitement optimisé. Ainsi l'efficacité temps-dépendante des bêtalactamines plaide pour leurs administrations répétées, pouvant dans certains cas aboutir à justifier une perfusion continue. A l'opposé, les aminosides, dont l'efficacité est concentration-dépendante, justifient plutôt d'une modalité d'administration permettant l'obtention d'un pic élevé, autorisant un schéma d'administration privilégiant une pleine dose unique quotidienne, dans la majorité des situations.

Ainsi, une fois la décision de traitement prise en fonction de la gravité éventuelle et du type d'infection suspectée, il est nécessaire d'effectuer une synthèse des différents éléments décisionnels constitués par le pari microbiologique en fonction du site infecté, par le terrain et par le caractère nosocomial ou communautaire de l'infection. La connaissance de l'écologie bactérienne de l'unité où l'on travaille, de la flore colonisante du patient et des données fournies par l'examen direct des prélèvements bactériologiques s'intègrent dans cette évaluation. Leur synthèse va permettre la prescription raisonnée de l'antibiothérapie probabiliste.

Spécificité chez l'immunodéprimé

La prise en charge des infections chez l'immunodéprimé a été individualisée, en raison de leur fréquence chez ces patients, de leur lourde mortalité en cas de retard thérapeutique, de la difficulté d'obtenir un diagnostic microbiologique et des données pharmacocinétiques particulières concernant l'antibiothérapie, notamment chez les neutropéniques.

Les indications à une antibiothérapie urgente au cours des différents types de déficits immunitaires, concernent essentiellement les sepsis sévères survenant chez le sujet neutropénique ou splénectomisé. Dans ces deux situations, le pronostic vital peut être mis immédiatement en jeu en cas de retard à la mise en route d'une antibiothérapie probabiliste lors d'un épisode hyperthermique d'étiologie bactérienne.

Au cours des autres types de déficits immunitaires et notamment des déficits de l'immunité cellulaire, les agents infectieux sont multiples et responsables de tableaux cliniques variés. Les causes de fièvre chez ces patients ne sont pas toujours d'origine infectieuse.

Spécificité pédiatrique

L'évolution d'un processus infectieux sévère est souvent plus rapide que chez l'adulte, avec le risque d'apparition souvent précoce d'une insuffisance circulatoire. L'administration urgente d'une antibiothérapie probabiliste est dans ce contexte essentiel. Cette prescription doit tenir compte de la variation des paramètres pharmacocinétiques en fonction de l'âge. Avant 6 mois, le volume de distribution est augmenté et la demi-vie allongée. De 6 à 12 mois, ces valeurs s'abaissent puis de 5 à 6 ans, les caractéristiques sont proches de celles de l'adulte jeune. Les posologies, rapportées au poids sont proportionnellement plus élevées que chez l'adulte. Cependant chez le grand enfant et l'obèse, les posologies utilisées chez l'adulte ne doivent pas être dépassées. Une association d'antibiotiques peut être justifiée dans les sepsis sévères. L'adjonction d'un aminoside est, dans ce contexte, le choix le plus fréquent. Néanmoins, la sensibilité de l'enfant à l'ototoxicité et la néphrotoxicité induites par ces antibiotiques, doit rendre cette prescription prudente et réfléchie. Le risque toxique sur le cartilage de conjugaison, provoqué par les fluoroquinolones, les contre-indique pendant la croissance.

Quelles antibiothérapies probabilistes ?

1. Lors des méningites communautaires

Les signes de gravité d'une méningite bactérienne imposant l'hospitalisation en réanimation sont la présence d'un état de choc (purpura fulminans), de signes de localisation ou de troubles graves de la conscience (Score de Glasgow < 8). En cas de purpura fulminans un traitement par céfotaxime ou ceftriaxone est instauré le plus précocement possible dès la prise en charge, avant même la ponction lombaire. En cas de méningite avec signes de localisation le traitement antibiotique, associant céphalosporine de 3^e génération (C3G) (céfotaxime ou ceftriaxone) et vancomycine, est débuté avant la TDM cérébrale qui précède la ponction lombaire. En cas de méningite comateuse la ponction lombaire est réalisée avant l'antibiothérapie. L'examen direct du liquide céphalorachidien doit être pris en compte pour le choix de l'antibiothérapie probabiliste.

Proposition d'antibiothérapie probabiliste :

- Purpura fulminans = C3G (céfotaxime ou ceftriaxone) iv immédiat
- Méningite avec signes neurologiques de localisation :
 - o C3G + vancomycine
 - o Puis TDM cérébral et PL
- Importance de l'examen direct du LCR
 - o Cg + (pneumo) = C3G + vancomycine (40 à 60 mg/kg/j)
 - o Cg - (méningo) = C3G ou amoxicilline
 - o Bg + (*Listeria*) = amoxicilline (200mg/kg/j) + gentamicine (3à 5 mg/kg/j)

- o Bg – (*H. influenzae*) = C3G (céfotaxime 200 à 300mg/kg/j)
- Si examen direct négatif, l'antibiothérapie est fonction de la cellularité et de la biochimie du LCR
 - o Liquide trouble (PNN), glycorachie basse = C3G + vancomycine
 - o LCR clair lymphocytaire, glycorachie basse = amoxicilline + gentamicine + antibiothérapie antituberculeuse
 - o LCR lymphocytaire, glycorachie normale = aciclovir

2. Lors des méningites nosocomiales et abcès cérébraux postopératoires

Les infections méningées iatrogéniques ou traumatiques sont des pathologies graves dont la fréquence est en constante augmentation. Elles sont en général consécutives à une intervention neurochirurgicale, à un traumatisme touchant le système nerveux central, à la mise en place d'une dérivation du liquide céphalorachidien et plus exceptionnellement à une anesthésie péridurale ou une ponction lombaire. Le diagnostic clinique et biologique est souvent difficile en raison de la faible spécificité des signes évocateurs. La documentation bactériologique par culture du LCR est indispensable dans ce contexte nosocomial. Du point de vue microbiologique, les staphylocoques (dont *Staphylococcus epidermidis*) et les bacilles à Gram négatif (dont les entérobactéries et *P. aeruginosa*) sont le plus souvent rencontrés dans les méningites iatrogènes.

Le pneumocoque est en première ligne des méningites post-traumatiques.

Proposition d'antibiothérapie probabiliste :

- Méningites postopératoires :
 - o L'examen bactériologique du LCR doit être systématique avant toute antibiothérapie.
 - o Céfotaxime + Fosfomycine en première intention. Mais aussi en fonction de la bactérie suspectée : céftazidime, imipénème, fluoroquinolones ou vancomycine.
- Méningites post-traumatiques : amoxicilline.

3. Lors de pneumopathies communautaires

La conférence de consensus sur les pneumopathies communautaires permet de recommander le schéma thérapeutique suivant :

- Association d'antibiotiques administrés par voie intraveineuse :
 - o amoxicilline acide clavulanique (2g/8h) ou céfotaxime (2g/8h) ou céftraxone (2g/j) + érythromycine (1g/8h) ou ofloxacin (200x2) ou lévofloxacin (500x2)
- En cas d'allergie prouvée à la famille des pénicillines et aux C3G : glycopeptide + ofloxacin
- Risque de *P. aeruginosa* (AtbTT fréquente, DDB, corticothérapie au long court) : bêtalactamine antipseudomonas + ciprofloxacine (400 mg/8h)

4. Lors de pneumopathies nosocomiales

Une antibiothérapie précoce adéquate diminue la mortalité des pneumonies acquises sous ventilation mécanique. Le début du traitement antibiotique probabiliste doit se faire rapidement, des prélèvements bactériologiques fiables ayant été réalisés pour adaptation antibiotique ultérieure indispensable. Les schémas antibiotiques doivent intégrer l'écologie microbienne locale, le profil de sensibilité des principales bactéries nosocomiales d'un service de réanimation, le type de recrutement de patients propres à chaque service de réanimation, la notion d'épidémie à une bactérie particulière avec un profil de sensibilité spécifique et la notion de colonisation ou d'infection antérieure du patient à des bactéries multirésistantes (BMR) ou non. La connaissance de la durée d'hospitalisation antérieure, de la durée de ventilation mécanique avant la pneumonie nosocomiale, des antibiothérapies antérieures avant la réanimation doit être pris en compte.

Devant une pneumonie nosocomiale tardive sévère, l'antibiothérapie probabiliste doit être à « large spectre » pour ne pas faire « d'impasses microbiologiques », tout en tenant compte de la présence ou non de facteurs de risque de BMR pour orienter le choix des antibiotiques.

Proposition d'antibiothérapie pour les pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation artificielle (PAV) :

- PAV précoce < 7 jours, sans antibiothérapie préalable : céfotaxime ou céftriaxone ou amoxicilline acide clavulanique ;
- PAV tardive > 7 jours, ou PAV précoce mais avec antibiothérapie préalable ou hospitalisation antérieure dans un service à risque
 - bêtalactamine anti-*P.aeruginosa* + amikacine ou ciprofloxacine ;
 - en association avec la vancomycine si facteurs de risque de SDMR ;
- Prise en compte de *legionella* si facteurs de risque et/ou antigènes urinaires positifs ;
- Retour à l'antibiothérapie la plus simple efficace, dès que possible. Cette stratégie nécessite des :
 - des prélèvements fiables et réalisés avant tout traitement
 - la réalisation d'un antibiogramme quand la culture est positive

5. Lors des infections urinaires communautaires et nosocomiales

Les infections urinaires (IU) parenchymateuses (pyélonéphrites et prostatites) peuvent être responsables d'un syndrome septique grave, dans lequel les signes urinaires sont très rarement au premier plan. Le diagnostic repose sur l'ECBU, les hémocultures (15 à 20 % sont positives) et l'imagerie (échographie et tomodensitométrie). Les entérobactéries (*E. coli* ++++) sont de très loin les bactéries le plus souvent isolées dans les urines. Les cocci à Gram positif sont retrouvés essentiellement après 50 ans et dans les IU nosocomiales. Le caractère nosocomial et/ou les traitements antibiotiques antérieurs augmentent le risque de survenue d'une bactérie résistante notamment : *Pseudomonas* sp, *Enterobacter* sp, *Serratia* sp, *Citrobacter* sp, cocci à Gram positif et *Candida* sp.

Le traitement des IU avec atteinte parenchymateuse nécessite une bonne pénétration tissulaire et une élimination urinaire sous forme active. Au regard de l'évolution de la résistance d'*E. Coli* et de l'arsenal thérapeutique, le choix de l'antibiothérapie des pyélonéphrites communautaires repose sur les fluoroquinolones (ofloxacine ou ciprofloxacine) et sur les C3G (céfotaxime ou céftriaxone). Une bithérapie est nécessaire dans les formes graves avec retentissement hémodynamique. Pendant la grossesse, les fluoroquinolones sont contre-indiquées et l'association amoxicilline/gentamicine au netilmicine peut être une

alternative, surtout si un entérocoque est suspecté (importance de l'examen direct de l'ECBU).

En cas d'infection nosocomiale, et en particulier dans les suites d'une intervention urologique, le choix d'une antibiothérapie doit être discuté au cas par cas en fonction de l'existence d'une éventuelle colonisation, de l'écologie du service et du résultat de l'examen direct de l'ECBU. Dans le cadre des IU chez l'homme, une localisation prostatique doit toujours être recherchée. Le traitement repose sur les molécules à forte diffusion prostatique (fluoroquinolones ou cotrimoxazole).

Proposition d'antibiothérapie :

- IU communautaires
 - o Fluoroquinolones ou C3G (céfotaxime ou ceftriaxone)
 - o Bithérapie dans les formes graves avec hypotension
 - C3G + fluoroquinolones ou aminoside (netilmicine ou gentamicine)
 - Fluoroquinolones + aminoside en cas d'allergie aux bêta-lactamines
 - Pendant la grossesse : les fluoroquinolones sont contre-indiquées; amoxicilline-acide clavulanique + aminoside (surtout si entérocoque)
- IU nosocomiales
 - o Discussion au cas par cas en fonction de :
 - la colonisation du patient, de l'écologie du service et de l'examen direct de l'ECBU
 - Chez l'homme, des antibiotiques à forte diffusion prostatique doivent être proposés, en cas d'infection du tissu prostatique : fluoroquinolones ou cotrimoxazole

6. Lors des infections intra-abdominales communautaires et nosocomiales (péritonites, angiocholites, angiocholites post-CPRE, infection du liquide d'ascite, pancréatite)

Différents schémas d'antibiothérapie sont possibles en fonction du caractère communautaire ou nosocomiale de l'infection. Le traitement médical sera toujours associé au traitement chirurgical quand il est réalisable :

- Péritonites communautaires:
 - o Amoxicilline-acide clavulanique (2g x 3/j) + aminoside (gentamicine ou netilmicine 5 mg/kg)
 - o Ticarcilline-acide clavulanique (5g x 3/j) + aminoside
 - o Céfotaxime ou ceftriaxone + imidazolé
 - o Entérocoque : rôle pathogène reconnu. Pas de consensus pour le traitement
- Péritonites nosocomiales et postopératoires :
 - o Pipéracilline-tazobactam (4,5g x 4/j) + amikacine (20 mg/kg x 1 /j)
 - o Imipénème (1g x 3/j) + amikacine (20mg/kg)
 - o ± vancomycine (15 mg/kg en dose de charge puis administration continue ou discontinuée pour atteindre une concentration à l'équilibre ou résiduelle d'environ 20 mg/l) si SAMR ou entérocoque résistant à l'amoxicilline
 - o ± fluconazole (800 mg/j)
- Péritonites primaires du cirrhotique
 - o Amoxicilline-acide clavulanique (1,2g / 6h) ou céfotaxime (2g / 8h) ou ceftriaxone (2g/j)

7. Lors de pancréatites

La stratégie de prise en charge a été proposée par la conférence de consensus de 2001.

- Il n'y a pas d'indication à proposer une antibioprophylaxie (cf. consensus).
- L'antibiothérapie est débutée après ponctions sous TDM ou prélèvements per opératoire, réalisés devant la survenue d'un état septique.
- La faible diffusion des antibiotiques dans la nécrose pancréatique impose de tenir compte de données pharmacocinétiques, quand elle sont disponibles, pour guider le choix de l'antibiothérapie.
- En l'absence d'antibiothérapie préalable, le choix se porte sur l'imipénème ou les fluoroquinolones ou l'association céfotaxime et métronidazole.
- En cas d'antibiothérapie préalable, d'hospitalisation prolongée, de manoeuvres endoscopiques ou de nécrosectomie antérieure, le choix se porte sur l'association imipénème, vancomycine et fluconazole.
- L'antibiothérapie sera adaptée secondairement à l'antibiogramme des bactéries retrouvées dans les prélèvements peropératoires ou par ponction percutanée.

8. Lors des angiocholites aiguës

Différents schéma d'antibiothérapie probabiliste sont possibles en fonction du caractère communautaire ou nosocomial de l'infection.

- Angiocholite aiguë communautaire :
 - Amoxicilline-acide clavulanique + gentamicine ou nétilmicine
 - Ticarcilline-acide clavulanique
 - Pipéracilline + métronidazole
 - Céfoxitime
 - Céfotaxime ou ceftriaxone + métronidazole
 - Si signes de gravité association de gentamicine ou nétilmicine
- Angiocholite nosocomiale ou post CPRE : cette situation représente un facteur de risque identifié d'infection à entérocoque
 - Pipéracilline-tazobactam + amikacine
 - Imipénème + amikacine
 - Ceftazidime + métronidazole + amikacine

9. Lors des infections cutanées et des tissus mous, gangrène et cellulite

La conférence de consensus française de janvier 2000 sur l'érysipèle et les fasciites nécrosantes permet de guider la stratégie de prise en charge de ces infections. Elle a proposé une classification des infections graves des parties molles. Les formes nécrosantes (dermo-hypodermes bactériennes nécrosantes ou DHBN et les fasciites nécrosantes ou FN) diffèrent essentiellement par la profondeur de l'atteinte alors qu'elles ont en commun de compromettre le pronostic fonctionnel et vital. Le groupe des DHBN – FN sont de véritables urgences médico-chirurgicales. Dans 40 à 80 % des cas, toutes localisations confondues, c'est une flore mixte qui est retrouvée : anaérobies, entérobactéries, streptocoques, entérocoques et *Staphylococcus aureus*.

Streptococcus pyogenes est retrouvé dans près de la moitié des prélèvements et dans 50 % des hémocultures prélevées chez des patients en choc septique. Le traitement antibiotique n'est qu'un adjuvant du traitement chirurgical qui repose sur des excisions larges.

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste (dont la diffusion tissulaire est très médiocre dans ces conditions) repose sur la localisation, la classification clinico-biologique et sur les données de l'examen direct :

- atteinte des membres et de la région cervico-faciale : amoxicilline-acide clavulanique + gentamicine ou nétilmicine ;

- gangrène périnéale communautaire : céfotaxime/ceftriaxone + métronidazole ou amoxicilline-acide clavulanique, associé avec de la gentamicine ou de la nétilmicine ;

- gangrène postopératoire : pipéracilline-tazobactam ou imipénème associé à de l'amikacine.

L'oxygénothérapie hyperbare n'a pas montré, de façon méthodologiquement satisfaisante, son efficacité. Le retard au diagnostic et un attentisme chirurgical sous traitement antibiotique explique une partie des évolutions défavorables. Les DHBN – FN restent avant tout des urgences chirurgicales.

Synthèse de la stratégie de pris en charge :

- L'antibiothérapie est un adjuvant au traitement chirurgical qui est urgent

- Antibiothérapie :

- membres et région cervico-faciale: amoxicilline-acide clavulanique (2g x 3 /j) + gentamicine ou nétilmicine (5 mg/kg/j)

- gangrène périnéale communautaire: C3G + métronidazole ou amoxicilline-acide clavulanique + gentamicine ou nétilmicine

- gangrène postopératoire: pipéracilline-tazobactam (16g/j) ou imipénème (1g x 3 /j) + amikacine (20 mg/kg/j)

10. Lors des endocardites

Le choix d'une antibiothérapie probabiliste pertinent est un élément essentiel de la prise en charge des endocardites infectieuses (EI) et des infections sur prothèse vasculaire (IPV). Les situations imposant une antibiothérapie en extrême urgence correspondent aux rares formes d'EI subaiguës avec sepsis grave ou insuffisance cardiaque, aux EI aiguës et aux cas d'IPV avec menace de rupture ou sepsis grave. Si les EI sur valve native sont majoritairement acquises en ville, les EI sur valves prothétiques et les IPV sont fréquemment dues à des germes hospitaliers, le risque étant d'autant plus élevé que l'infection se révèle précocement après l'intervention. Le schéma antibiotique optimal devant les EI aiguës doit être à spectre très large englobant les germes délabrant les plus fréquemment rencontrés. Dans les IPV et quelle que soit la localisation de la prothèse, il faut prendre en compte les staphylocoques résistants à la méticilline et les bacilles à Gram négatif aérobies nosocomiaux. Pour les prothèses de localisation intra-abdominale, le spectre doit être élargi aux germes anaérobies intestinaux. La documentation de l'infection implique une réévaluation de ces schémas, dès que possible.

Propositions d'antibiothérapie probabiliste devant une endocardite :

- Valve native

- Suspicion de staphylocoque communautaire : Cloxacilline (2g /4h) + gentamicine (1,5mg/kg/12h) ou nétilmicine (3 mg/kg/12h)
- Sans élément d'orientation : amoxicilline-acide clavulanique (2 g/4h) + gentamicine (1,5mg/kg/12h) ou nétilmicine (3 mg/kg/12h)
- Si allergie vraie aux pénicillines : vancomycine (15 mg/kg/12h) + gentamicine (1,5mg/kg/12h) ou nétilmicine (3 mg/kg/12h)
- Valve prothétique quelle que soit l'ancienneté de la chirurgie:
 - Cas général : vancomycine (15 mg/kg/12h) + rifampicine 600 mg/12h + gentamicine (1,5mg/kg/12h) ou nétilmicine (3 mg/kg/12h)
 - Si échec ou contexte particulier : vancomycine (15 mg/kg/12h) + ceftazidime 2g/8h + gentamicine (1,5 mg/kg/12h) ou nétilmicine (3 mg/kg/12h)

11. Lors d'infection sur cathéter

Il s'agit quasiment toujours d'une infection nosocomiale exposant à un risque élevée d'infection par une bactérie multirésistante. La stratégie thérapeutique doit comporter les étapes suivantes :

- L'ablation du cathéter est l'étape la plus importante du traitement. Elle permet une culture quantitative du cathéter et la réalisation d'hémocultures après l'ablation de celui-ci.
- L'antibiothérapie probabiliste est débutée devant :
 - un état septique grave et/ou une immunodépression
 - la présence d'une prothèses vasculaires ou articulaires ou d'un pace-maker
- L'antibiothérapie doit être anti staphylococcique et anti BGN.
- Un sepsis sur cathéter périphérique impose la discussion d'une ligature-excision de la veine en cause notamment s'ils existent des signes locaux importants, une thrombophlébite ou sepsis sévère associé à des hémocultures toujours positives sous traitement adapté.

Les schémas suivants peuvent être proposés :

- vancomycine (15 mg/kg x 2) + céfépime (2g x 2) + gentamicine
- vancomycine (15 mg/kg x 2) + ceftazidime + amikacine
- vancomycine + imipénème + amikacine
- si facteurs de risque d'infection à levures : discussion de l'amphotéricine B
- adaptation à l'antibiogramme est impérative lors du retour de la culture du cathéter et des hémocultures

12. Lors d'un sepsis sans porte d'entrée suspectée

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste tient compte du caractère communautaire ou nosocomial de la situation justifiant le traitement :

- Infection communautaire : C3G (céfotaxime ou ceftriaxone) + gentamicine ou nétilmicine + métronidazole
- Infection nosocomiale (y compris les patients en institution ou hospitalisés dans les 30 jours précédents) :
 - Imipénème ou ceftazidime ou céfépime + amikacine + vancomycine ± métronidazole (inutile si imipénème).

13. Réévaluation impérative de l'antibiothérapie initiale probabiliste

L'objectif est de limiter l'utilisation des antibiotiques aux seules situations qui la justifient et donc de faire un choix raisonné de l'antibiothérapie, permettant d'obtenir une efficacité optimale, tout en induisant un impact sur l'écologie hospitalière et sur la flore barrière des patients le plus faible possible. Ainsi, la nécessaire discussion du bien fondé d'une association et le retour lorsqu'il est possible, à une molécule plus simple et/ou de spectre plus étroit, s'intègre dans les recommandations pour le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Il est sûrement plus délétère de laisser de façon prolongée une antibiothérapie empirique que de débiter de façon raisonnée et documentée une antibiothérapie probabiliste même à spectre large, puis de la simplifier secondairement, après l'avoir réévaluer. La nécessaire maîtrise de l'accroissement des résistances bactériennes impose cette stratégie de réévaluation du schéma antibiotique, afin d'adapter au mieux le traitement en terme de spectre, à la bactérie responsable de l'infection.

Cette réévaluation doit intervenir entre le deuxième et le troisième jour, date à laquelle l'identification des bactéries responsables et leur profil de sensibilité est disponible le plus souvent, à condition d'avoir effectué initialement les prélèvements bactériologiques adéquats. Il faut parfois savoir décider d'un arrêt de l'antibiothérapie probabiliste quand l'ensemble des données microbiologiques est négatif et orienter la recherche diagnostique vers une étiologie non infectieuse. Une deuxième réévaluation doit être effectuée vers le 10^e jour pour apprécier l'efficacité du traitement entrepris et pour juger de la nécessité éventuelle de le poursuivre. Dans cette alternative, une réévaluation régulière est justifiée.

De plus, le coût du traitement, même s'il ne représente pas un critère prépondérant, doit être intégré dans la discussion, de façon à orienter le choix vers un moindre coût, à efficacité équivalente.

Principaux ATBQ prescrits lors d'une antibiothérapie probabiliste

(posologies lors de la 1ere injection et mode d'administration)

Familles	Antibiotiques (DCI)	Posologie de la première injection	Mode d'administration
Bétalactamines	Amoxicilline	2g	IVL
	Amox. + ac. clavulanique	2g	IVL
	Oxacilline	1g	IVL
	Ticarcilline	5g	IVL
	Pipéracilline	4g	IVL
	Pipéracilline + tazobactam	4g	IVL
C3G	Céfotaxime	2g	IVL
	Céftriaxone	2g	IVL
	Ceftadizime	2g	IVL
	Céfépime	2g	IVL
Carbapénème	Imipénème	1g	IVL
Aminosides	Gentamicine	5mg/kg	Perf. 30min
	Nétilmicine	5mg/kg	Perf. 30min
	Amikacine	20mg/kg	Perf. 30min
	Tobramicine	5mg/kg	Perf. 30min
Glycopeptides	Vancomycine	15mg/kg	Perf. 30min
Divers anti-staph.	Rifampicine	10mg/kg	Perf.-PO
	Fosfomycine	4g	Perf.
Fluoroquinolones	Ofloxacine	400mg	IVL-PO
	Ciprofloxacine	400mg ou 800mg*	IVL ou PO
	Lévofloxacine	500mg	IVL
Macrolides	Erythromycine	1g	IVL
	Spiramycine	3 MU	IVL
Nitro-imidazolés	Métronidazole	500mg	Perf. 30min

*si suspicion de P. aeruginosa

Bibliographie

- Maladies infectieuses et tropicales, E.Pilly (20^{ème} édition 2006)
- La Référence (la revue du praticien, éditions J.B. Baillière)
- AntibioGARDE, guide d'antibiothérapie hospitalière (édition 2006)
- Maladies infectieuses, inter-med (éditions Vernazobres-Grego 2004)
- Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves (SFAR, conférence d'experts 2004)