

Partie VIII

Pathologie infectieuse

Coordinateur : B. Demoré

PLAN DE LA PARTIE

42	Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation	755
43	Traitement des infections urinaires bactériennes	791
44	Traitement des infections respiratoires basses et hautes	801
45	Traitement des infections gynécologiques	815
46	Traitement des infections osseuses	825
47	Traitement des méningites bactériennes communautaires	833
48	Traitement des infections digestives	843
49	Traitement de l'endocardite bactérienne	853
50	Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine	869
51	Traitement des infections fongiques invasives et superficielles	893
52	Traitement de la tuberculose	925
53	Traitement des hépatites virales	939
54	Traitement des infections de la peau et des tissus mous	965

Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation

Béatrice Demoré, Marion Grare, Raphaël Duval^{1, 2}

PLAN DU CHAPITRE

Classification	755	Pharmacocinétique	763
Mécanismes et cibles d'action	757	Posologie	768
Structure chimique et relation structure – activité	758	Prévention de l'iatro-pathologie	768
Spectre d'activité	762	Utilisation pratique des antibiotiques	779
		Conclusion	788

Les antibiotiques sont une des grandes découvertes du xx^e siècle. Historiquement, c'est un élève de l'École du service de santé militaire de Lyon, Ernest Duchesne, qui a, au cours de son travail de thèse en 1897, décrit pour la première fois les propriétés anti-infectieuses d'un bouillon de culture de moisissures du genre *Penicillium*. Dans les années 1960, les antibiotiques sont apparus comme une révolution : on guérissait en quelques jours des infections autrefois mortelles, les blessures infectées n'étaient plus considérées comme irrémédiables et des maladies comme la syphilis et la gonorrhée paraissaient en voie d'éradication. Les anciens fléaux, tels que la peste et le choléra, étaient à présent maîtrisés. L'âge d'or des antibiotiques a duré un demi-siècle mais la situation actuelle inquiète. La résistance des bactéries aux antibiotiques se dissémine, tant en milieu communautaire qu'hospitalier, du fait de l'importante pression de sélection antibiotique, de leur prescription irraisonnée mais aussi du non-respect des doses et des durées de traitement. Parallèlement, le *pipeline* des antibiotiques s'épuise et peu de nouvelles molécules ont vu le jour depuis 15 ans. Malgré trois plans nationaux successifs destinés à améliorer la qualité de prise en charge des patients, à diminuer les prescriptions injustifiées et à réduire le développement de résistances bactériennes, le bon usage des antibiotiques n'a pas encore touché tous les professionnels de santé. C'est pourquoi la formation initiale et permanente des professionnels de santé est toujours d'actualité. Un des objectifs de ce chapitre est de fournir les connaissances nécessaires à un juste usage des antibiotiques.

Classification

Les antibiotiques sont des molécules naturelles, synthétiques ou semi-synthétiques, qui sont regroupées par famille en fonction de leur similitude de structure chimique (cas des bêta-lactamines) et/ou de cible d'action (cas des MLSK : macrolides – lincosamides – synergistines – kétolides). Pour les céphalosporines est ajoutée une notion de « génération » liée à la progression dans leur découverte et qui se justifie par une diversité de spectres d'activité. Le tableau 42.1 présente la classification des antibiotiques, avec les molécules, en dénomination commune internationale, les plus utilisées en thérapeutique (la liste n'est pas exhaustive).

Remarque

Certaines molécules (ex. acide nalidixique, streptomycine, kanamycine, tétracycline, chloramphénicol, quinupristine-dalfopristine) ne sont plus utilisées en thérapeutique mais restent employées pour la réalisation et l'interprétation des antibiogrammes.

¹ Chapitre rédigé par Murray P. Ducharme, François Gimenez[†], Marie-Odile Decroix[†], Ema Ferreira, Pierre Martineau, Laurent Massias, Éric Singlas dans les éditions précédentes.

² Remerciements à Axelle Guilloteau, interne en pharmacie, pour la relecture de ce chapitre.

Tableau 42.1 Classification des antibiotiques.

Classe	DCI
Bêtalactamines	
Pénicillines	G : benzylpénicilline (et forme retard) V : phénoxyéthylpénicilline M : cloxacilline, oxacilline A : amoxicilline, ampicilline Carboxypénicillines : ticarcilline Urédopénicillines : pipéracilline Apparenté : pivmécillinam Témocilline
Inhibiteurs de bêtalactamases	Acide clavulanique, tazobactam – amoxicilline + acide clavulanique – ticarcilline + acide clavulanique – pipéracilline + tazobactam – ceftolozane + tazobactam
Céphalosporines	1 ^{re} génération : céfaclor, céfadroxil, céfatrizine, céfalexine, céfazoline 2 ^e génération : céfamandole, céfuroxime 3 ^e génération (injectable) : céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone 3 ^e génération (orale) : céfixime, cefpodoxime, céfotiam, ceftazidime-avibactam 4 ^e génération : céfépime Autres céphalosporines : ceftobiprole, ceftaroline, ceftolozane + tazobactam
Céphamycine	Céfoxitine
Carbapénèmes	Imipénem, ertapénem, méropénem
Monobactame	Aztréonam
Glycopeptides	
Vancomycine, teicoplanine, télavancine (AMM européenne)	
Polypeptides	
Polymyxines	Polymyxine B, colistine (polymyxine E)
Lipopeptides	Daptomycine
Quinolones	
Quinolones 1 ^{re} génération	Acide pipémidique, fluméquine
Fluoroquinolones	Norfloxacine, ofloxacine, péfloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine, loméfloxacine
Rifamycines	
Rifampicine, rifabutine	
Sulfamide	
Sulfaméthoxazole – triméthoprime	
Nitro-imidazolés	
Métronidazole, ornidazole	
Aminosides	
Tobramycine, gentamicine, amikacine	
Tétracyclines	
Cyclines	Minocycline, doxycycline
Glycylcyclines	Tigécycline
MLSK : macrolides, lincosamides, synergistines, kétolides	
Macrolides	Érythromycine, azithromycine, clarithromycine, josamycine, roxithromycine, spiramycine
Lincosamides	Clindamycine, lincomycine
Synergistine – Streptogramine	Pristinamycine
Kétolide	Télithromycine

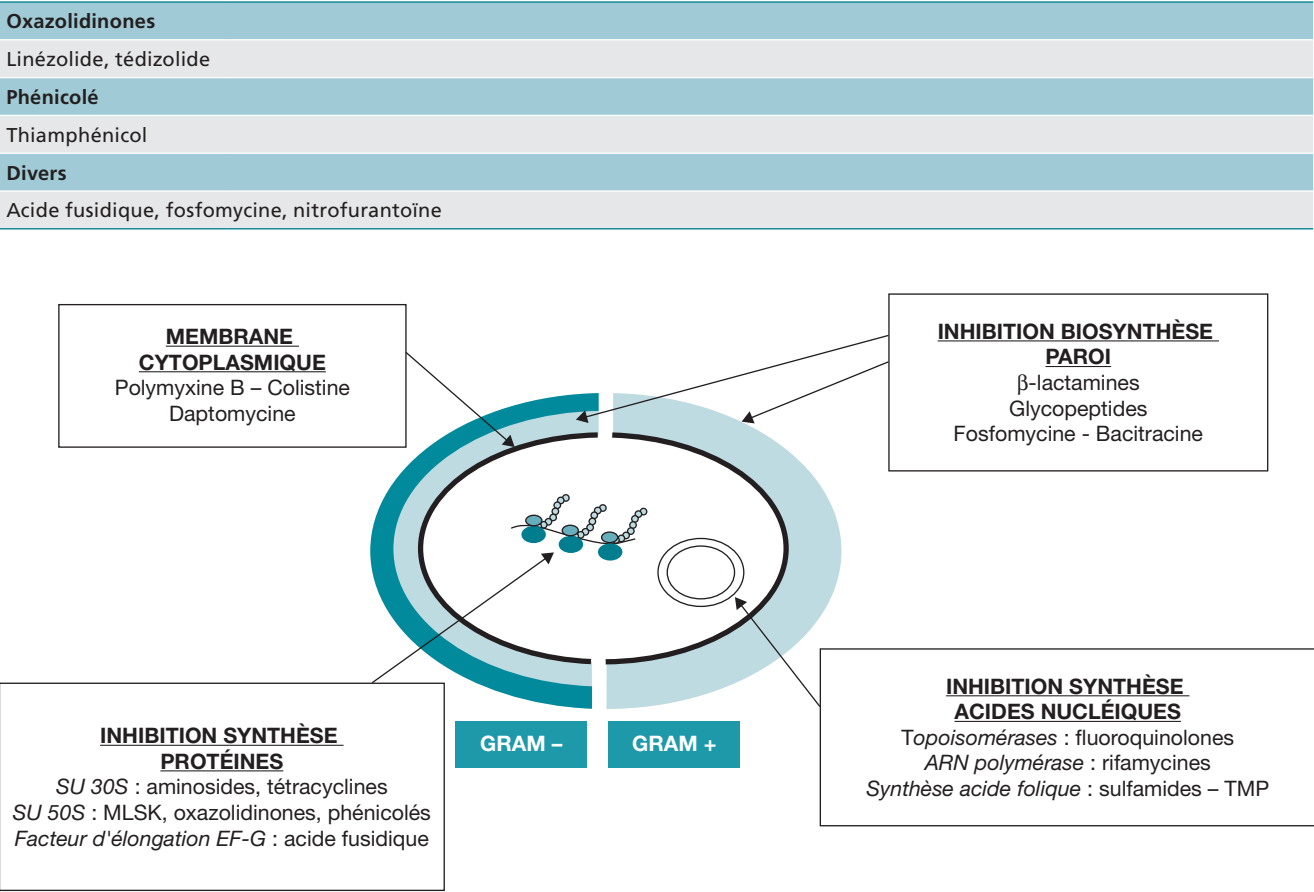


Fig. 42.1 Cibles des principales familles d'antibiotiques. TMP : triméthoprim ; MLSK : macrolides – lincosamides – synergistines – kétolides.

Mécanismes et cibles d'action

Cibles des antibiotiques

Les cibles d'action intéressent les différents éléments d'une bactérie (fig. 42.1).

Rappels sur la structure de la paroi des bactéries

La paroi constitue une structure rigide (squelette externe) qui maintient la forme de la bactérie et joue à la fois un rôle nutritif (entrée/sortie des nutriments et des déchets) et un rôle de protection. C'est la cible d'action de nombreux antibiotiques. On distingue :

- chez les bactéries à Gram positif : une paroi épaisse (20 à 80 nm), essentiellement constituée de peptidoglycane ;
- chez les bactéries à Gram négatif : une paroi constituée d'une fine couche de peptidoglycane (2,5 nm) + membrane externe (phospholipides + lipopolysaccharide [LPS] + protéines dont porines qui jouent un rôle important dans le transport à travers la paroi des nutriments et de divers composés dont les antibiotiques).

Le peptidoglycane se trouve dans l'espace périplasmique ; espace dans lequel se trouvent les protéines liant les pénicillines (ou PLP : enzymes assurant la synthèse du peptido-

glycane) et les *bêtalactamases* (enzymes de dégradation des bêtalactamines).

Principales étapes de la synthèse du peptidoglycane

Le peptidoglycane est composé de β -N-acétylglucosamine (GlcNAc) et d'acide N-acétylmuramique (Mur-Nac), chaînes polysaccharidiques reliées par des liaisons intermoléculaires à des chaînes peptidiques, formant un réseau organisé de couches superposées. Sa synthèse est initiée par 6 enzymes nommées Mur (MurA à MurF), qui catalysent la formation d'uridine diphosphate (UDP)-MurNac, à partir d'un précurseur UDP-GlcNAc. Une chaîne de 5 acides aminés est ensuite ajoutée ; cette séquence peptidique peut varier selon les espèces bactériennes, mais est inévitablement terminée par un motif dipeptidique DAla-DAla. La molécule soluble obtenue est associée à la membrane cytoplasmique par l'intermédiaire d'une protéine hélicoïdale transmembranaire, appelée *lipide I* qui, après ajout d'un second groupement soluble UDP-GlcNAc, deviendra le *lipide II*, précurseur disaccharidique du peptidoglycane, substrat pour les PLP, enzymes associées à la membrane.

La synthèse (assemblage) du peptidoglycane est une des principales cibles des antibiotiques.

Mécanisme d'action

Les cibles d'action des antibiotiques intéressent les différents éléments de la bactérie et sont regroupées dans le tableau 42.2.

Structure chimique et relation structure – activité

La connaissance des relations structure – activité (RSA) constitue une des bases nécessaires à la compréhension

Tableau 42.2 Mécanisme d'action des antibiotiques.

Classe	Mécanisme d'action
Inhibition de la biosynthèse de la paroi bactérienne	
Bêtalactamines	Elles se fixent sur les PLP et inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane. Cela entraîne un arrêt de la croissance bactérienne (effet bactériostatique). L'effet bactéricide repose sur une surexpression des enzymes lytiques : glycosidases, amidases et peptidases (destruction de la paroi et lyse de la bactérie).
Glycopeptides	Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane à la dernière étape. Ils se fixent sur le dipeptide DAla-DAla situé à l'extrémité des précurseurs pentapeptidiques du peptidoglycane. Par encombrement stérique, les glycopeptides vont ainsi empêcher l'action des PLP, bloquant ainsi l'élongation du peptidoglycane.
Fosfomycine	Agit au début de la synthèse du peptidoglycane, dans la phase cytoplasmique. Elle se comporte comme un analogue du phosphoénolpyruvate et inhibe la pyruvate-UDP-N-acétylglucosamine-transférase (murA) : blocage de la formation d'acide N-acétylmuraminique.
Antibiotiques agissant au niveau des membranes (externe et cytoplasmique)	
Polymyxines	Agissent comme des détergents cationiques : grâce à leur caractère amphipathique, elles pénètrent dans la bactérie et s'insèrent parmi les phospholipides, perturbant ainsi la perméabilité membranaire.
Daptomycine	Elle se lie à la membrane cytoplasmique, mécanisme Ca^{2+} -dépendant : oligomérisation dans la membrane conduisant à un efflux de potassium. Cela conduit à la mort de la bactérie par dysfonctionnement des voies de synthèse macromoléculaires.
Antibiotiques agissant sur la synthèse des acides nucléiques	
Fluoroquinolones	Les quinolones pénètrent dans le cytoplasme par la voie des porines et par diffusion passive. Leurs cibles intracytoplasmiques sont les topo-isomérases de type II : ADN-gyrase et topo-isomérase IV. Elles inhibent la transcription et la réplication de l'ADN par formation d'un complexe ADN-gyrase-quinolone indissociable, entraînant la mort rapide de la bactérie.
Rifamycines	La rifampicine bloque l'initiation de la transcription de l'ADN en se fixant de façon covalente sur la sous-unité B de l'ARN-polymérase ADN-dépendante bactérienne, enzyme responsable de la transcription. L'effet bactéricide pourrait s'expliquer par la stabilité de cette liaison qui aboutit à la formation de radicaux libres toxiques pour l'ADN bactérien.
Sulfamides et triméthoprime	Agissent par inhibition de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique, cofacteur de la synthèse ultérieure des bases puriques et pyrimidiques. Les sulfamides en tant qu'analogues de l'acide para-aminobenzoïque bloquent la synthèse de l'acide dihydroptéroïque en inhibant de manière compétitive la dihydroptéroate-synthétase. Analogue de l'acide dihydrofolique, le triméthoprime inhibe spécifiquement la dihydrofolate réductase (fig. 42.2). <i>NB : les bactéries doivent synthétiser leur acide folique par cette voie métabolique, alors que les eucaryotes assimilent directement l'acide folique apporté par l'alimentation.</i>
Nitro-imidazolés	Ils sont réduits ($\text{NO}_2 \rightarrow \text{NH}_2$) par les transporteurs d'électrons intracytoplasmiques des bactéries. Ce sont les dérivés intermédiaires de réduction qui sont actifs. Ceci explique que seules les bactéries anaérobies et les micro-aérophiles soient sensibles aux nitro-imidazolés. Ils entraînent la fragmentation de l'ADN, par un mécanisme encore mal connu (formation de radicaux libres ?) aboutissant à la mort de la bactérie.
Antibiotiques inhibant la synthèse protéique (fig. 42.3)	
Aminosides	Agissent par fixation sur l'ARN 16S, au niveau de la sous-unité 30S du ribosome bactérien, entraînant un changement morphologique de l'ensemble du ribosome et une altération de toutes les étapes de la synthèse des protéines. En raison des nombreuses erreurs de lecture, il y a synthèse de protéines anormales, incorporées ensuite dans la membrane cytoplasmique qui perd son intégrité.
Tétracyclines	Elles se fixent sur l'ARN 16S de la sous-unité 30S du ribosome bactérien. Par encombrement stérique, elles empêchent ainsi la liaison de l'aminoacyl-ARNt sur le complexe ARNm-ribosome. De plus, elles interfèrent avec les systèmes enzymatiques de la bactérie par un mécanisme de complexation ionique (Mg^{2+} en particulier).
MLSK	Les macrolides se fixent sur la sous-unité 50S de l'ARN 23S des ribosomes bactériens. Ils empêchent ainsi le transfert du complexe peptidyl-ARNt depuis le site P vers le site A, ce qui entraîne une inhibition de l'élongation de la chaîne peptidique.
Oxazolidinones	Ils se fixent directement sur l'ARN 23S de la sous-unité 50S du ribosome bactérien, provoquant une distorsion du site de fixation de la N-formyl-méthionine-ARNt-synthétase et empêchant la formation du complexe d'initiation fonctionnel 70S qui est essentiel à la synthèse des protéines.
Phénicolés	Ils se fixent à la sous-unité 50S des ribosomes bactériens. Ils inhibent la synthèse des protéines en empêchant la liaison du complexe amino-acyl-ARNt à son site de fixation, et par conséquent la réaction de transpeptidation.
Acide fusidique	Agit en inhibant la synthèse protéique, en se fixant au facteur EF-G d'élongation de la traduction, ce qui empêche la fixation des amino-acyl-ARNt.

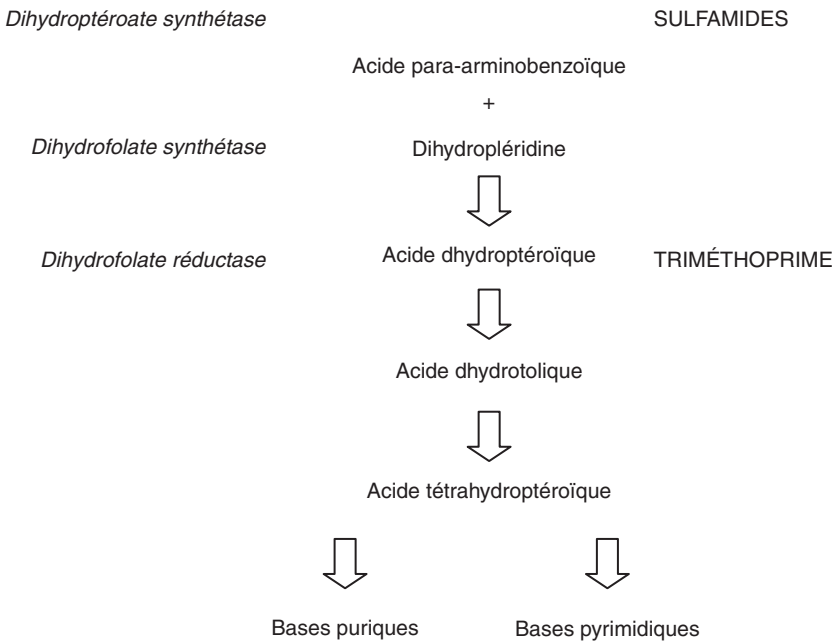


Fig. 42.2 Principales cibles des antibiotiques inhibant la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

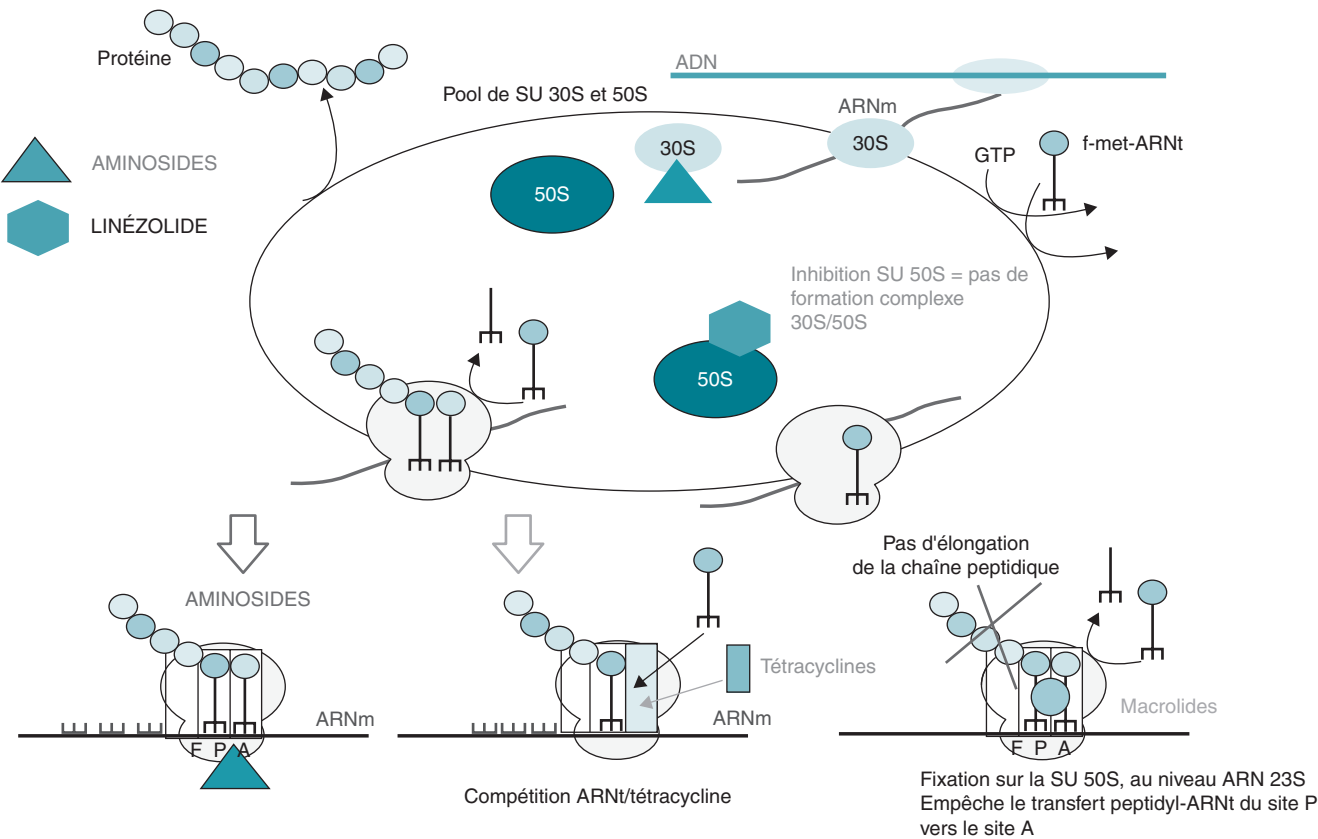
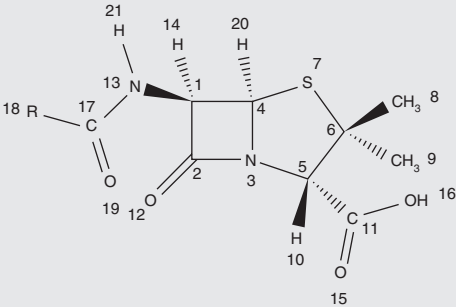
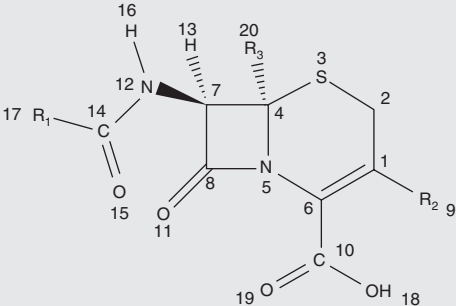
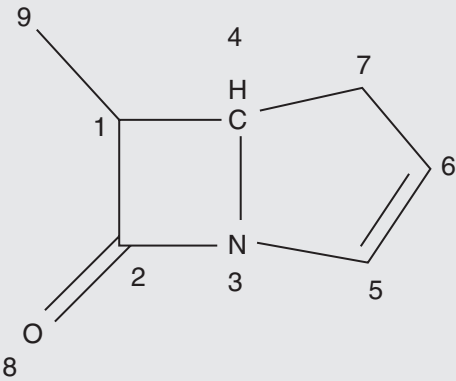
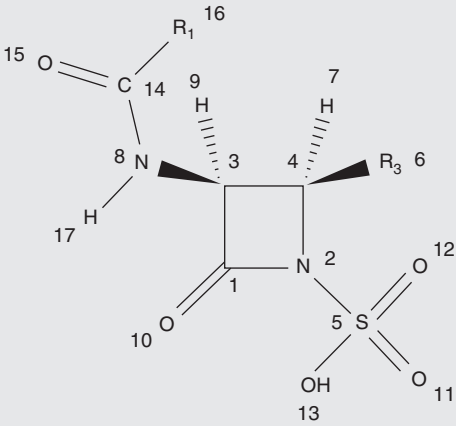


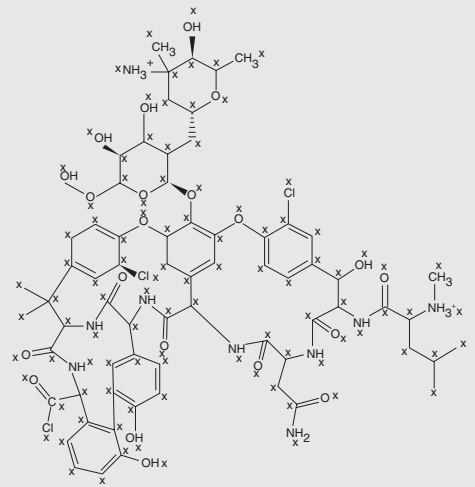
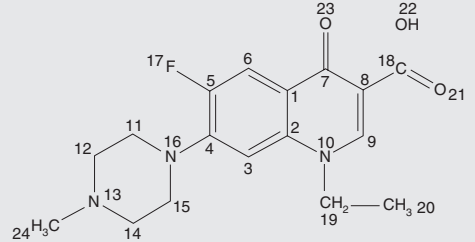
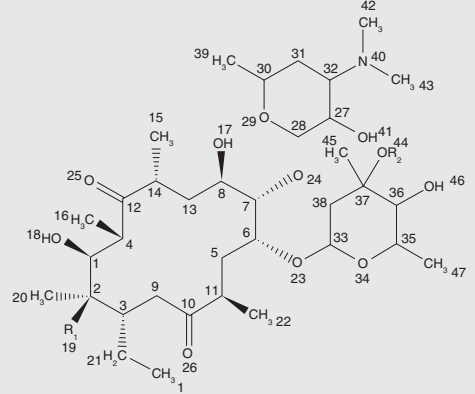
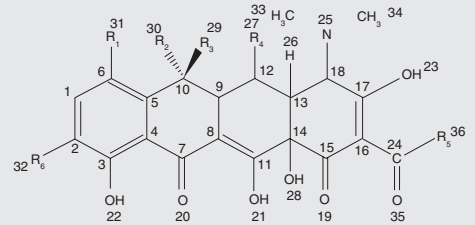
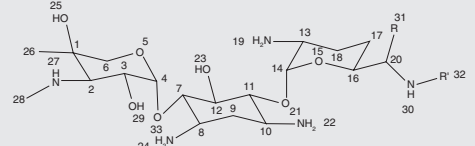
Fig. 42.3 Principales cibles des antibiotiques inhibant la synthèse des protéines.

des mécanismes de résistance développés par les bactéries. La structure influence l'activité antibactérienne, la non-susceptibilité aux mécanismes de résistance identifiés actuellement, les performances pharmacocinétiques et

pharmacodynamiques (solubilité, voie d'administration, absorption, diffusion tissulaire, etc.) et la tolérance de ces molécules. Le tableau 42.3 résume les principales RSA mises en évidence pour les antibiotiques.

Tableau 42.3 Principales structures chimiques des antibiotiques et RSA.

Famille/Classe	RSA	Structure
Antibiotiques inhibant la biosynthèse de la paroi bactérienne		
Pénicillines	<u>Noyau de base</u> : acide 6-aminopénicillanique (cycle thiazolidine lié au cycle β-lactame) Substitution par acylation sur sa fonction aminée Différenciation des molécules par le radical R : – amélioration absorption par voie orale : aminopénicillines – protection contre l'hydrolyse par les pénicillinases : radical volumineux protégeant le cycle β-lactame – élargissement du spectre aux bactéries à Gram négatif : groupement aminé en α de R – élargissement du spectre : carboxy et uréidopénicillines	
Céphalosporines	<u>Noyau de base</u> : acide 7-aminocéphalosporanique • Chaîne latérale R1 : conditionne l'activité antibactérienne et la résistance aux β-lactamases (plus R1 est important, plus l'hydrolyse est importante) • Chaîne R2 : détermine les propriétés pharmacocinétiques (absorption, diffusion tissulaire) • Chaîne R3 : protège le groupe β-lactame contre l'hydrolyse par les céphalosporinases	
Carbapénèmes	• Présence d'une double liaison, atome de soufre du cycle thiazolidine remplacé par un atome de carbone • Chaîne latérale en 9 : grande stabilité vis-à-vis des β-lactamases • Chaîne latérale thio-alcoyle : renforce l'activité vis-à-vis de <i>P. aeruginosa</i>	
Monobactames	β-lactames monocycliques • Groupe méthyl en R3 : stabilité vis-à-vis des β-lactamases • Chaîne latérale R1 volumineuse : spectre étendu aux bactéries à Gram négatif et à <i>P. aeruginosa</i>	

Glycopeptides	Heptapeptide cyclique sur lequel viennent se greffer des sucres (mannose et glucosamine dans la teicoplanine; glucose et vancosamine dans la vancomycine)	
Antibiotiques inhibant la synthèse des acides nucléiques		
Fluoroquinolones	Noyau de base : acide quinoléine-3-carboxylique avec groupement pipérazinyl en 4 et atome de fluor en 5 • COOH en 8 et C = O en 7 : essentiels à l'activité antibactérienne (permettent la fixation de la molécule sur ADN-gyrase) • Double liaison en 2-3 ne doit être ni réduite, ni substituée • Cycle B doit être aromatique • Substituant en 3 défavorable : encombrement stérique qui gêne la fixation • Encombrement de N10 : pouvoir antibactérien • Fluor en 5 et substituant en 6 : augmentent activité, élargissent le spectre, améliorent la diffusion (par augmentation de la lipophilie)	
Antibiotiques inhibant la synthèse des protéines		
Macrolides	<u>Macrocycle lactonique</u> (comprenant un ensemble de 14, 15 ou 16 atomes) – Sucre neutre attaché en position 3, appelé cladinose (sauf pour les kétolides) – Érythromycine : fonction cétone en position 9 du macrocycle, qui lui confère une instabilité en milieu acide Ex. : érythromycine	
Tétracyclines	Noyau perhydro-naphtacène-carboxamide Substitution en 5, 6, 7 ou 2 • Absence du groupement OH en C3 : plus grande liposolubilité • Groupement basique N-amidinodiméthyle en C18 indispensable à l'activité Tigécycline : chaîne tert-butyl-glycylamido en position 9 du cycle D (non-susceptibilité aux mécanismes de résistance aux tétracyclines)	
Aminosides	Structure de base : aminocyclitol (cycle à 6 chaînons avec des groupements amines), auquel se lient par des ponts glycosidiques 2 hexoses Aminocyclitol : streptidine (pour streptomycine) ou 2-désoxystreptamine (pour tous les autres aminosides) Sucres : en position 4 et 6	

Spectre d'activité

Selon leur structure, leur cible d'action et leurs propriétés pharmacocinétiques, les antibiotiques sont actifs sur les bactéries à Gram positif ou à Gram négatif (spectre étroit) ou sur les deux à la fois (spectre large). Les antibiotiques ont une action bactériostatique ou bactéricide, et leur action est dépendante de la durée pendant laquelle la concentration sérique est supérieure à la CMI (temps-dépendants) ou de la concentration sérique au pic (concentration-dépendants). Ces différentes notions permettent de définir le spectre d'activité des antibiotiques ainsi que les profils de sensibilité des bactéries (souches résistantes, sensibles ou intermédiaires).

Notions essentielles

CMI, CMB et catégorisation clinique (S, I, R) des souches bactériennes

L'activité antibactérienne est caractérisée *in vitro* par :

- la *concentration minimale inhibitrice* (CMI) : concentration minimale d'antibiotique pour laquelle aucune croissance bactérienne n'est visible après 18 heures d'incubation à 35 °C ;
- la *concentration minimale bactéricide* (CMB) : concentration minimale d'antibiotique qui élimine 99,99 % des bactéries d'un inoculum standardisé à 10^5 – 10^6 bactéries/mL, après 18 heures d'incubation à 35 °C.

Le rapport CMB/CMI permet de caractériser le type d'activité d'un antibiotique donné :

- CMB/CMI ≤ 2 : antibiotique *bactéricide* ;
- CMB/CMI 4 à 16 : antibiotique *bactériostatique*.

Ces notions ne sont pas suffisantes pour définir la sensibilité d'une bactérie à un antibiotique donné. La détermination des catégories cliniques nécessite aussi la définition de deux concentrations critiques : la *concentration critique basse* « c », et la *concentration critique haute* « C », auxquelles correspondent des diamètres critiques « d » et « D », respectivement (tableau 42.4). Les valeurs de « c », « C », « d » et « D » sont établies en tenant compte de plusieurs paramètres :

- la distribution des CMI pour des populations de souches définies et appartenant à chacune des espèces bactériennes impliquées en pathologie humaine ;
- les concentrations sériques et tissulaires qui sont obtenues avec les posologies recommandées par le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ;
- la confrontation des résultats obtenus *in vitro* et *in vivo* (essais cliniques) ;
- la variabilité statistique des méthodes utilisées pour déterminer les CMI et les diamètres des zones d'inhibition.

Les catégories S/I/R, ainsi que les diamètres et concentrations critiques, sont définies en France par le Comité

de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM), en Europe par l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) et aux États-Unis par le *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI).

Trois catégories cliniques ont ainsi été retenues pour l'interprétation des tests de sensibilité *in vitro* : sensible (S), intermédiaire (I), résistant (R), bien que les populations bactériennes ne soient pas toujours homogènes.

- Souches sensibles** : les souches catégorisées (S) sont celles pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique est forte dans le cadre d'un traitement par voie systémique, avec la posologie recommandée dans le RCP.
- Souches intermédiaires** : les souches catégorisées (I) sont celles pour lesquelles le succès thérapeutique est imprévisible. Ces souches forment un ensemble hétérogène pour lequel les résultats obtenus *in vitro* ne sont pas prédictifs d'un succès thérapeutique. En effet, ces souches peuvent présenter :
 - un mécanisme de résistance dont l'expression *in vitro* est faible ; cependant, *in vivo*, une partie de ces souches apparaît résistante au traitement ;
 - un mécanisme de résistance dont l'expression n'est pas suffisante pour justifier une classification dans la catégorie (R), mais suffisamment faible pour espérer un succès thérapeutique dans certaines conditions (fortes concentrations ou posologies accrues).

La catégorie intermédiaire est aussi une zone « tampon » qui tient compte des incertitudes techniques et biologiques.

- Souches résistantes** : les souches catégorisées (R) sont celles pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique pour l'antibiotique considéré quelles que soient la dose et la voie d'administration utilisées.

Type d'activité

Quatre notions sont importantes à retenir afin de qualifier l'activité des antibiotiques :

- activité dite « temps-dépendante »** : l'activité est fonction de la durée d'exposition des bactéries à l'antibiotique, c'est-à-dire le temps pendant lequel la concentration sérique est $>$ CMI. Cette notion s'applique aux pénicillines, céphalosporines, glycopeptides, fluoroquinolones et oxazolidinones (uniquement sur les staphylocoques) ;
- activité dite « concentration-dépendante »** : l'activité est fonction de la concentration sérique au pic, c'est-à-dire de la concentration maximale $[C_{\max}]$ en antibiotique. Ce qualificatif est utilisé pour les aminosides, l'imipénem et les fluoroquinolones (uniquement sur les bacilles à Gram-) ;
- effet post-antibiotique** : pour un couple bactérie – antibiotique donné, il correspond au délai de re-croissance bactérienne après exposition à l'antibiotique (quand la concentration d'antibiotique est $<$ CMI) ; cela correspondant à la durée pendant lequel l'antibiotique reste actif après arrêt du traitement ;
- effet inoculum** : il s'agit de l'influence de la quantité de bactéries présentes au niveau du site de l'infection, et donc en contact avec l'antibiotique.

Ces paramètres sont importants puisqu'ils influent sur le choix des doses, la voie d'administration et les intervalles entre les prises.

Tableau 42.4 Critères de catégorisation selon les valeurs critiques (CA-SFM).

Catégorie	CMI (mg/L)	Diamètre (Ø) (mm)
Sensible	CMI $\leq c$	D $\leq \emptyset$
Intermédiaire	$c < \text{CMI} \leq C$	$d \leq \emptyset < D$
Résistant	$C < \text{CMI}$	$\emptyset < d$

Caractéristiques des principales classes d'antibiotiques

Elles sont présentées dans le tableau 42.5.

Spectre d'activité des différentes classes d'antibiotiques

Le tableau 42.6 donne les spectres d'activité des classes d'antibiotiques le plus couramment utilisés en thérapeutique.

Attention !

Les différents niveaux de sensibilité (S, I, R) sont présentés pour des bactéries présentant un phénotype de résistance naturelle aux antibiotiques; l'activité des antibiotiques est à reconsidérer lors de l'acquisition de mécanismes de résistance par ces mêmes bactéries.

Pharmacocinétique

Principaux paramètres

La pharmacocinétique des antibiotiques suit les étapes habituelles d'absorption, distribution, métabolisme et élimination mais présente quelques spécificités.

Absorption

La biodisponibilité des antibiotiques administrés par voie orale est variable selon les molécules. Certains ont une excellente biodisponibilité qui conduit à des taux sériques et tissulaires aussi élevés par voie orale que par voie parentérale (ex. fluoroquinolones ou linézolide) permettant de traiter des infections sévères par voie orale ou de faire rapidement des relais *per os* de la voie injectable.

Tableau 42.5 Type d'activité des principales classes d'antibiotiques.

Famille/Classe	Bactéricide/ Bactériostatique	Concentration ou temps-dépendance	Effet inoculum	Effet post-antibiotique
Pénicillines	Bactéricide	Temps-dépendantes	Oui	Faible ou nul
Céphalosporines		Temps-dépendantes	Oui	Faible ou nul
Carbapénèmes		Concentration dépendants	Non	Oui
Monobactames		Temps-dépendants	Oui	Faible ou nul
Glycopeptides	Lentement bactéricide	Temps-dépendants	Oui	Non
Polymyxines	Bactéricide	Concentration-dépendantes	Oui	Non
Fluoroquinolones	Bactéricide	Temps et concentration-dépendantes	Non	Oui
MLSK	Bactériostatique	Temps-dépendants	Oui	Non
Synergistines	Bactéricide	Temps-dépendantes	Oui	Bactériopause
Aminosides	Bactéricide	Concentration-dépendants	Non	Oui
Tétracyclines	Bactériostatique	Concentration-dépendantes	Non	Non

Tableau 42.6 Spectre d'activité des différentes classes d'antibiotiques.

Classe	Antibiotique	Spectre d'activité
Inhibition de la biosynthèse de la paroi bactérienne		
Pénicillines	Pénicilline G	Spectre limité aux bactéries à G+ – CG+ : <i>Streptococcus</i> spp. (y compris <i>Streptococcus pneumoniae</i>), <i>Staphylococcus</i> spp. – BG+ : <i>Corynebacterium</i> spp., <i>L. monocytogenes</i> – <i>Treponema pallidum</i> (traitement de référence) – Anaérobies (sauf <i>Bacteroides fragilis</i>)
	Pénicilline M	Spectre limité aux CG+ – CG+ : <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp. méti-S
	Aminopénicillines	Bactéries précédentes + : – BG– : <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Branhamella catarrhalis</i> , <i>Pasteurella</i> spp. – BG+ : <i>L. monocytogenes</i> , <i>Corynebacterium</i> spp. – CG– : <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i> – <i>Borrelia</i> spp., <i>Helicobacter pylori</i> – Anaérobies
	Carboxypénicillines Uréidopénicillines	Idem aminopénicillines et – BG– : <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Providencia</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp. – CG+ : <i>Enterococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.

(Suite)

Tableau 42.6 Suite.

Classe	Antibiotique	Spectre d'activité
Inhibition de la biosynthèse de la paroi bactérienne		
Céphalosporines	1 ^{re} génération	Spectre limité aux bactéries à Gram + – CG+ : <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp. méti-S – BG+ : <i>Corynebacterium</i> spp. – Anaérobies
	2 ^e génération	Idem 1 ^{re} génération et – BG– : <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>P. mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>H. influenzae</i>
Céphalosporines	3 ^e génération	– BG– : entérobactéries, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>H. influenzae</i> , <i>B. catarrhalis</i> , <i>Pasteurella</i> spp., – CG– : <i>N. meningitidis</i> et <i>N. gonorrhoeae</i> – CG+ : <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp. NB : ceftazidime = seule C3G active sur <i>P. aeruginosa</i> ; ceftaroline : seule C3G active sur <i>S. aureus</i> ; ceftolozane-tazobactam et ceftazidime-avibactam : actives sur les EBLSE
	4 ^e génération	Idem mais seule active sur <i>Acinetobacter</i> spp. Seule céphalosporine active sur Entérobactéries sécrétant une céphalosporinase hyperproduite
Carbapénèmes	Imipénem Méropénem	– CG+ : <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp. méti-S, <i>Enterococcus faecalis</i> – BG– : entérobactéries, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp. – BG+ : <i>L. monocytogenes</i> , <i>Nocardia</i> spp. – Anaérobies
	Ertapénem	Idem imipénem sauf <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp. et <i>Enterococcus</i> spp.
Monobactames	Aztréonam	Spectre limité aux BG– – BG– : entérobactéries, <i>P. aeruginosa</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>B. catarrhalis</i>
Glycopeptides	Vancomycine Teicoplanine	Spectre limité aux bactéries à Gram+ – CG+ : <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp. – Anaérobies à Gram+; <i>L. monocytogenes</i>
Fosfomycine		– BG– : entérobactéries, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Pasteurella</i> spp., <i>H. influenzae</i> – CG+ : <i>Staphylococcus</i> spp., <i>S. pneumoniae</i>
Antibiotiques agissant au niveau de la membrane cytoplasmique		
Polymyxines	Colistine Polymyxine B	Spectre limité aux BG– – BG– : entérobactéries, <i>P. aeruginosa</i>
	Daptomycine	Spectre limité aux CG+ – CG+ : <i>Staphylococcus aureus</i> (y compris méti-R)
Antibiotiques agissant sur la synthèse des acides nucléiques		
Fluoroquinolones	Norfloxacine Ofloxacine Ciprofloxacine Lévofloxacine Moxifloxacine	– BG– : entérobactéries <i>H. influenzae</i> , <i>Legionella</i> spp. – CG+ : <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp. – CG– : <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i>
	Ciprofloxacine	Fluoroquinolone la plus active sur <i>P. aeruginosa</i>
	Lévofloxacine Moxifloxacine	Spectre ciblé sur <i>Streptococcus</i>, <i>S. pneumoniae</i>
Rifamycines	Rifampicine	– CG+ : <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp. – BG– : entérobactéries, <i>P. aeruginosa</i> – <i>Mycobacterium tuberculosis</i> et autres mycobactéries
Sulfamides Triméthoprime	Cotrimoxazole	– BG– : entérobactéries, <i>S. maltophilia</i> – BG+ : <i>L. monocytogenes</i> – CG+ : <i>Staphylococcus</i> spp.
Nitro-imidazolés	Métronidazole	Spectre limité aux anaérobies
Antibiotiques inhibant la synthèse protéique		
Aminosides	Gentamicine Tobramycine Amikacine Streptomycine	– BG– : entérobactéries, <i>P. aeruginosa</i> – CG+ : <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp. – BG+ : <i>Corynebacterium</i> spp.,
Tétracyclines	Tétracycline Minocycline	Bactéries intracellulaires : <i>Chlamydia/Chlamydophila</i> spp. – CG+ : <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp. – BG– : entérobactéries, <i>Pasteurella</i> spp. – <i>Leptospira</i> spp., <i>Rickettsia</i> spp., <i>T. pallidum</i> – Mycoplasmes – Anaérobies

Classe	Antibiotique	Spectre d'activité
Inhibition de la biosynthèse de la paroi bactérienne		
Tétracyclines	Tigécycline	– CG+ : <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp. – BG– : entérobactéries (activité variable)
Macrolides	Érythromycine Azithromycine Clarithromycine	– Bactéries intracellulaires : <i>Chlamydia/Chlamydophila</i> spp., <i>Legionella pneumophila</i>, Mycoplasmes, <i>Coxiella</i> spp. – CG+ : <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp. – BG– : <i>Campylobacter</i> spp., <i>Bordetella pertussis</i>, <i>B. catarrhalis</i> – Anaérobies – <i>Helicobacter pylori</i>, mycobactéries atypiques - Pour azithromycine : <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>E. coli</i>
Lincosamides	Clindamycine	– CG+ : <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., anaérobies
Synergistines	Pristinamycine	– CG+ : <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp. – Bactéries intracellulaires : <i>Chlamydia/Chlamydophila</i> spp., <i>L. pneumophila</i>
Kétolides	Télithromycine	- Spectre ciblé sur les bactéries responsables de pneumopathies communautaires – CG+ : <i>Streptococcus</i> spp., <i>S. aureus</i> – Bactéries intracellulaires : <i>Chlamydia/Chlamydophila</i> spp. – BG– : <i>B. catarrhalis</i>
Oxazolidinones	Linézolide Tédizolide	- Spectre limité aux CG+ : <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp. – Anaérobies
Phénicolés	Thiamphénicol	– BG– : entérobactéries, <i>Campylobacter</i> spp., <i>Aeromonas hydrophila</i>, <i>Pasteurella</i> spp., <i>H. influenzae</i> – CG+ : <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp. – Anaérobies
Acide fusidique		- Spectre limité aux bactéries à Gram+ – CG+ : <i>Staphylococcus</i> spp.
BG+ : bacille Gram positif ; BG– : bacille Gram négatif ; CG+ : cocci Gram positif ; CG– : cocci Gram négatif ; EBLSE : entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu.		

Distribution

Pour les antibiotiques, la notion de distribution dans l'organisme est complétée par leur capacité ou non à atteindre le site de l'infection en concentration suffisante pour être actifs. Certaines localisations sont difficiles d'accès comme le liquide céphalorachidien (LCR), le système nerveux central (SNC), l'os, la prostate ou encore l'œil, et tous les antibiotiques ne pourront pas diffuser dans ces tissus pour agir sur une bactérie sur laquelle ils sont pourtant actifs.

Élimination

Les deux voies essentielles d'élimination des antibiotiques sont urinaire et/ou biliaire. Des adaptations posologiques sont nécessaires principalement en cas d'insuffisance rénale, en fonction de la clairance à la créatinine (fluoroquinolones, pénicillines). De plus, certaines molécules peuvent être dosées (aminosides, glycopeptides) afin d'adapter la posologie en fonction des concentrations sériques. En cas d'insuffisance hépatique, il est préconisé de changer de molécule, les adaptations de posologie n'étant le plus souvent pas définies.

Les tableaux 42.7 à 42.17 ne présentent pas des données exhaustives sur les caractéristiques pharmacocinétiques des antibiotiques mais synthétisent les paramètres qui ont une conséquence pratique sur leur utilisation en clinique.

Pharmacocinétique des pénicillines

Carboxy et uréidopénicillines ne sont disponibles que par voie injectable.

Réévaluation des pénicillines M (Afssaps, mai 2011) :

- retrait du marché des formes orales d'oxacilline et suppression du recours à la voie IM des spécialités à base d'oxacilline et de cloxacilline ;
- révision des schémas posologiques par voie IV des 2 molécules ;
- restriction d'indication de la cloxacilline par voie orale aux infections cutanées peu sévères à staphylocoques et/ou streptocoques sensibles.

La demi-vie courte des pénicillines implique des administrations répétées, 2 à 3 fois/j pour l'ensemble des molécules, par voie orale ou injectable (jusqu'à 6 fois/j pour la pénicilline G).

L'élimination urinaire majoritaire impose une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale.

Pharmacocinétique des céphalosporines

La demi-vie courte des céphalosporines implique des administrations répétées, 2 à 3 fois/j, pour l'ensemble des molécules, par voie orale ou injectable. Une exception pour la ceftriaxone, C3G par voie parentérale, qui a une demi-vie de 8 heures et qui s'administre en 1 seule fois/j.

La biodisponibilité très moyenne des C2G et C3G par voie orale diminue leur efficacité en clinique par rapport à la voie injectable et ne permet pas de traiter des infections sévères par voie orale. Il faut rester vigilant également quant à la mise en place de relais par voie orale par ces molécules.

Tableau 42.7 Pharmacocinétique des pénicillines.

Pénicillines (PO, IV, IM)	Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Élimination
Pénicilline G	Nulle par VO (destruction en milieu acide)	Bonne diffusion pour toutes les pénicillines sauf œil, LCR, prostate, os Pénicillines A : bonne diffusion dans la bile Uréidopénicilline : bonne diffusion méningée et dans la bile	Faible métabolisation	½ vie courte, entre 30 et 120 minutes Élimination – urinaire (forme active) pour pénicillines G, V, M, carboxy et uréidopénicillines – urinaire 70 % et biliaire 15 % (forme active) pour pénicillines A
Pénicilline V	Biodisponibilité 50–60 %			
Pénicillines M	Cloxacilline 70 %			
Pénicillines A	Ampicilline 40 % Amoxicilline 80 %			
Carboxy et uréidopénicillines	Nulle par VO			

Tableau 42.8 Pharmacocinétique des céphalosporines.

Céphalosporines (PO, IV, IM)	Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Élimination
C1G	80–90 % par VO	Bonne diffusion pour toutes les céphalosporines sauf œil, LCR C3G : diffusion méningée satisfaisante à fortes posologies	Faible métabolisation hépatique	½ vie = 2 heures en moyenne Élimination : – urinaire (forme active) pour les C1G, C2G et C3G orales – urinaire et biliaire (forme active) pour C2G et C3G injectables
C2G et C3G	40–50 % par VO			

Tableau 42.9 Pharmacocinétique des carbapénèmes.

Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Élimination
Nulle PO	Diffusion tissulaire moyenne	Au niveau rénal par dihydropeptidase → métabolite toxique Métabolisme inhibé par la cilastatine (association à l'imipénem)	Urinaire ½ vie = 1 heure sauf ertapénem = 4 heures

Tableau 42.10 Pharmacocinétique des monobactames.

	Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Élimination
Aztréonam (IV, IM)	Nulle par VO	Bonne diffusion sauf LCR	Faible métabolisation	Urinaire (forme active) ½ vie = 2 heures

Tableau 42.11 Pharmacocinétique des glycopeptides.

Glycopeptides (IV, IM)	Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Élimination
Vancomycine	Nulle par VO	Bonne diffusion tissulaire sauf LCR Si méningite : passage possible de la BHE par la vancomycine (perfusion continue)	Pas de biotransformation	Urinaire (forme active) ½ vie = 6–8 heures
Teicoplanine	Nulle par VO Biodisponibilité de 94 % en IM			Urinaire (forme active) ½ vie = 70–100 heures

Tableau 42.12 Pharmacocinétique des fluoroquinolones (VO, IV).

Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Élimination
Voisine de 100 %	Excellente diffusion tissulaire et intracellulaire Pénétration variable dans le LCR	Hépatique et variable selon les molécules – Péfloxacin : > 80 % – Ciprofloxacine : 25 %	½ vie = 4–8 heures Élimination urinaire (forme active) pour toutes – urinaire et hépatique pour ciprofloxacine – urinaire et biliaire 60 % pour péfloxacin

Tableau 42.13 Pharmacocinétique des aminosides (IM, IV).

Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Élimination
Nulle par VO Complète et rapide en IM	Bonne diffusion sauf LCR et faible dans os et muscles	Pas de biotransformation	Urinaire (forme active) ½ vie = 2–3 heures

Tableau 42.14 Pharmacocinétique des cyclines et glycylicyclines.

Cyclines et glycylicyclines (VO, IV)	Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Élimination
Doxycycline, minocycline	90–95 % par VO	Très bonne diffusion tissulaire et intracellulaire sauf LCR Forte affinité pour tissus osseux, cartilages, dents en phase de croissance	Faible sauf doxycycline	Biliaire 90 % et urinaire ½ vie = 10–20 heures
Tigécycline IV		Bonne diffusion tissulaire sauf LCR	Faible métabolisation	Urinaire 33 % et biliaire 55 % ½ vie = 42 heures

Tableau 42.15 Pharmacocinétique des MLSK (VO, IV).

Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Élimination
Bonne par VO	Bonne diffusion tissulaire et intracellulaire sauf LCR et urines	Hépatique essentiellement Cycle entérohépatique	Biliaire et fécale ½ vie variable selon les molécules

Tableau 42.16 Pharmacocinétique des phénicolés.

Phénicolés	Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Élimination
Thiamphénicol (VO, IV, IM, SC)	90 % par VO	Bonne diffusion tissulaire et intracellulaire y compris LCR et SNC	Pas de métabolisation hépatique	Urinaire et biliaire (forme active)

Tableau 42.17 Pharmacocinétique d'autres antibiotiques.

Autres	Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Élimination
Acide fusidique (VO)	95 % par VO	Très bonne diffusion tissulaire (y compris os, articulations) sauf LCR		Biliaire 98 % ½ vie = 9 heures
Fosfomycine (IV)		Très bonne diffusion (LCR, os)	Pas de métabolisation	Urinaire (forme active) ½ vie = 2 heures
Colistine (IV, inhalée)	Nulle <i>per os</i>	Faible diffusion tissulaire	Faible métabolisation	Urinaire (forme active) ½ vie = 2–3 heures
Daptomycine (IV)		Bonne diffusion tissulaire (y compris LCR et os)	Faible métabolisation	Urinaire (forme active)
Linézolide (IV, VO)	Voisine de 100 % par VO	Bonne diffusion tissulaire	Hépatique	½ vie = 5–7 heures
Rifampicine (VO, IV)	Bonne absorption digestive	Bonne diffusion tissulaire et intracellulaire	Hépatique	Biliaire 75 % et urinaire ½ vie = 3 heures
Cotrimoxazole (VO, IV)	Voisine de 100 % par VO	Bonne diffusion tissulaire (y compris LCR, bile, prostate, articulations)	Hépatique	Urinaire ½ vie = 9–12 heures
Nitrofurantoïne (VO)	Bonne absorption par VO			Urinaire (forme active) ½ vie = 30 minutes
Imidazolés (VO, IV)	80 à 100 % par VO	Bonne diffusion tissulaire y compris LCR, SNC	Hépatique	Urinaire ½ vie : – 7–8 heures pour le métronidazole – 10–20 heures pour les autres molécules

Pharmacocinétique des carbapénèmes

La demi-vie courte des pénèmes (imipénem, méropénem) implique des administrations répétées, 2 à 3 fois/j, par voie injectable. L'ertapénem, avec une demi-vie de 4 heures, s'administre en 1 fois/j.

Pharmacocinétique des monobactames

La demi-vie courte de l'aztréonam implique des administrations répétées, 2 à 3 fois/j, par voie injectable.

Il existe une forme inhalée d'aztréonam indiquée dans le traitement des infections au cours de la mucoviscidose.

Pharmacocinétique des glycopeptides

Son absorption nulle par voie digestive autorise l'utilisation de la vancomycine en décontamination digestive (action *in situ*) chez les patients immunodéprimés et dans le traitement de la colite pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile*.

La très longue demi-vie de la teicoplanine permet de l'administrer en 1 seule injection/j, possible par voie IM et SC contrairement à la vancomycine.

Pharmacocinétique des fluoroquinolones

L'excellente biodisponibilité des FQ leur confère une aussi bonne efficacité par voie orale et par voie injectable pour traiter des infections sévères et permet un meilleur confort pour le patient, une facilité d'utilisation pour les soignants et une réduction des coûts.

L'excellente diffusion permet de traiter les infections osseuses et les infections dues à des bactéries intracellulaires.

Pharmacocinétique des aminosides

Leur absorption nulle par voie digestive rend possible leur utilisation à visée de décontamination digestive (action *in situ*) chez les patients immunodéprimés.

Les aminosides s'accumulent de façon très importante dans le parenchyme rénal : multiplication par 10 des concentrations par rapport aux autres tissus, ce qui explique leur toxicité rénale. Toxicités rénale et auditive nécessitent une surveillance et, pour le rein, un suivi et une adaptation des posologies.

Il existe un phénomène de résistance adaptative par modification de la sensibilité de la bactérie à l'aminoside en fonction de la posologie initiale ; les aminosides sont le plus souvent administrés en une dose unique journalière, qui permet d'améliorer l'efficacité tout en minimisant la toxicité.

Pharmacocinétique des cyclines et glycyclines

La forte affinité pour les tissus en phase de croissance (os et dents) contre-indique l'utilisation des cyclines chez les enfants de moins de 8 ans.

Pharmacocinétique des MLSK

Ces antibiotiques sont principalement administrés par voie orale (relais possible de la voie IV dans les infections osseuses, avec la clindamycine en particulier).

La demi-vie varie selon les macrolides : les plus anciens ont une demi-vie très courte, de l'ordre de 2 heures et les

plus récents de l'ordre de 8 heures et plus (clarithromycine : 5 heures ; azithromycine : 50–60 heures), ce qui permet de réduire le nombre d'administrations et la durée de traitement dans certaines infections (IST, ORL).

Pharmacocinétique des phénicolés

Il n'existe plus de formes orales ou injectables de chloramphénicol en France.

Pharmacocinétique d'autres antibiotiques

La très bonne biodisponibilité par voie orale du linézolide permet de l'utiliser en relais *per os* de la voie injectable dans diverses infections (très bonne diffusion).

Son absorption nulle par voie digestive autorise l'utilisation de la colistine en décontamination digestive (action *in situ*).

Posologie

Les posologies préconisées chez l'adulte et chez l'enfant dans les RCP des antibiotiques figurent dans le tableau 42.18.

Prévention de l'iatropathologie

Effets indésirables

Les effets indésirables des antibiotiques peuvent être dus à leur action antibactérienne (modification de la flore intestinale ou vaginale par les antibiotiques à large spectre, sélection de levures ou de *Clostridium difficile*), à un effet propre à leur mécanisme d'action (diarrhée motrice due à l'acide clavulanique) ou enfin à l'état physiopathologique du patient (terrain allergique ou insuffisance rénale).

Le tableau 42.19 synthétise les effets indésirables des antibiotiques en privilégiant les plus fréquents. L'hypersensibilité et les troubles digestifs sont retrouvés pour de nombreuses familles.

Contre-indications

Ce paragraphe se situe à l'intersection de plusieurs chapitres car différents aspects sont à considérer : effets indésirables, terrain particulier (allergie, grossesse, enfant, insuffisance rénale et sujet âgé, insuffisance hépatique) et interactions médicamenteuses (cf. paragraphe correspondant). Il existe finalement peu de vraies contre-indications à l'utilisation des antibiotiques. La sévérité de l'infection à traiter et l'état physiopathologique du patient nécessitent très souvent de réévaluer la balance bénéfices/risques des médicaments pour trouver la prise en charge la plus appropriée.

Hypersensibilité – Allergie

Toute allergie à un antibiotique donné contre-indique son utilisation ultérieure. Toute molécule peut être concernée mais les familles les plus impliquées dans la survenue d'allergie sont les suivantes : bêta-lactamines, fluoroquinolones, synergistines, lincosamides, glycopeptides, rifampicine, colistine, sulfamides, nitrofurantoïne, imidazolés et cyclines.

L'allergie à la pénicilline et aux céphalosporines est très souvent surestimée avec 80 à 90 % des patients qui signalent une allergie qui ne l'est pas véritablement. Si l'allergie vraie est rare, elle peut être sévère voire létale. Il convient donc de

Tableau 42.18 Voies d'administration, rythmes d'administration et posologies des principaux antibiotiques.

DCI	Voie	Rythme	Posologie/j	
			Adultes	Enfants
Bêtalactamines				
Pénicillines				
Pénicilline G	IV	3–4/j	1–50 UI/j selon les cas	50–150 000 UI/kg/j Max 20 UI/j
Pénicilline V	Orale	2/j (préventif) 2–4/j (curatif)	Préventif : 2 UI/j Curatif : 2–4 UI/j	≤ 40 kg Préventif : 50–100 000 UI/kg/j Max : 2 UI/j Curatif : 50–100 000 UI/kg/j
Pénicilline G forme retard	IM	1/15 j (préventif) 1 seule injection (curatif)	2,4 UI/injection	< 25 kg : 0,6 UI/injection ≥ 25 kg : 1,2 UI/injection
Aminopénicillines				
Amoxicilline	Orale	2–3/j	1–6 g/j	25–50 mg/kg/j
	IV	3–4/j	2–12 g/j	50–200 mg/kg/j
Amoxicilline + acide clavulanique	Orale	2–4/j	2–3 g/j	80–200 mg/kg/j (jusqu'à 3 g/j)
	IV	2–4/j	2–6 g/j 6–12 g/j	
Pénicillines M				
Oxacilline	IV	4–6/j	8–12 g/j	100–200 mg/kg/j
Cloxacilline	Orale	3/j	50 mg/kg/j sans dépasser 3–4 g/j	50 mg/kg/j
	IV	4–6/j	8–12 g/j	100–200 mg/kg/j
Carboxy et uréidopénicillines				
Ticarcilline	IV	3–6/j	15 g/j	Nouveau-né : 225 mg/kg/j en 3 injections
Ticarcilline + acide clavulanique	IV	3–6/j	12–15 g ticar./j (max 200 mg ac. clav./ injection ou 1 200 mg ac. clav./j)	0–1 mois : 225 mg ticar./kg/j en 3 injections (max 15 mg ac. clav./kg/j) 1–3 mois : 225 mg ticar./kg/j en 3–4 injections (max 15 mg ac. clav./kg/j) 3–30 mois : 225 mg ticar./kg/j en 3–4 inj. (max 20 mg ac. clav./kg/j) 30 mois – 14 ans : 225–300 mg ticar./kg/j en 3–4 injections > 14 ans : 12–15 g/j en 3–6 injections
Pipéracilline	IV	3–4/j	200 mg/kg/j (IM : 2 g max/site d'injection)	200–300 mg/kg/j
Pipéracilline + tazobactam	IV	3–4/j	12–16 g piper./j	> 12 ans : 240–320 mg pipér./kg/j
Carbapénèmes				
Ertapénem	IV	1–2/j	1 g/j	15 mg/kg × 2/j Max 1 g/j
Imipénem + cilastatine	IV	3–4/j	1–4 g/j	> 3 mois et < 40 kg : 60 mg/kg/j (max 2 g/j) > 40 kg : 1–4 g/j
Méropénem	IV	3/j	500 mg-2 g/8 h Max 6 g/j	> 3 mois : 20 mg/kg/8 h > 50 kg : dose adulte
Monobactame				
Aztréonam	IV	3–4/j	1–8 g/j	60–90 mg/kg/j
	IM	1–2/j	1 g/injection	
C1G				
Céfaclor	Orale	3/j	750–1 500 mg/j	20–40 mg/kg/j Max 1 g/j
	Orale LP	1–2/j		

(Suite)

Tableau 42.18 Suite.

DCI	Voie	Rythme	Posologie/j	
			Adultes	Enfants
C1G				
Céfadroxil	Orale	2/j	2 g/j	50 mg/kg/j Max 2 g/j
Céfalexine	Orale	3–4/j	2–3 g/j	25–50 mg/kg/j
Céfatrizine	Orale	≥ 2/j	1 g/j	> 6 ans : 15–35 mg/kg/j Max 1 g/j
Céfazoline	IV/IM	2–3/j (curatif)	1–3 g/j Prophylaxie : 2 g en préop., 1 g/4 h en perop., puis 1 g/8 h en postop. (max = 48 h)	> 1 mois : 25–50 mg/kg/j IV : > 1 mois IM : > 30 mois (Attention : ne pas utiliser le solvant contenant de la lidocaïne de la forme IM chez l'enfant ≤ 30 mois)
C2G et céphamycines				
Céfamandole	IV	3–6/j	Prophylaxie : 1,5 g en préop., 750 mg/2 h en perop., puis 750 mg 3–4 fois/j en postop. (max = 48 h) Curatif : 3 g/j en 3–4 inj./j	50 mg/kg/j en 3–6 injections/j
Céfoxitine	IV	3/j	Prophylaxie : 2 g en préop., puis 1 g/2 h (max = 48 h) Curatif : 3–6 g/j	/
Céfuroxime	IV	2/j	Prophylaxie : 1,5 g en préop., 750 mg/2 h en perop., puis 750 mg 3–4 fois/j en postop. (en chir. cardiaque, max = 48 h) Curatif : 1,5–2 g/j	30–60 mg/kg/j
Céfuroxime axétil	Orale	2/j	500 mg–1 g/j	30–60 mg/kg/j
C3G orales				
Céfixime	Orale	2/j	400 mg/j	> 6 mois : 8–16 mg/kg/j
Céfotiam hexétil	Orale	2/j	400–800 mg/j	/
Cefpodoxime proxétil	Orale	2/j	200–400 mg/j	8 mg/kg/j
C3G, C4G et autres céphalosporines				
Céfotaxime	IV	3–4/j	2–24 g/j selon les indications	50–300 mg/kg/j selon les indications
Ceftazidime	IV	3/j	2–6 g/j	3–30 mois : 25–50 mg/kg/j > 30 mois : 50–200 mg/kg/j
Ceftazidime + avibactam	IV	3/j	2 g cefta./ 0,5 avibactam	/
Ceftriaxone	IV/IM	1/j	1–2 g/j	50–100 mg/kg/j
Céfépime	IV	2–3/j	2–6 g/j	> 2 mois 150 mg/kg/j en 3 injections
Cefpirome	IV	2/j	2–4 g/j	/
Ceftolozane + tazobactam	IV	3/j	1 g cefto./ 0,5 tazo.	/
Glycopeptides				
Vancomycine	IV	2–4/j ou perfusion continue	25–30 mg/kg/j	40 mg/kg/j jusqu'à 60 mg/kg/j
Teicoplanine	IV, IM	2/j	400–800 mg/j puis 200 mg/j	10 mg/kg/12 h puis 6–10 mg/kg/j

Fosfomycine				
Fosfomycine	IV	3/j	8–16 g/j	100–200 mg/kg/j
Fosfomycine + trométamol	Orale	1 sachet	Dose unique 3 g	/
Antibiotique lipopeptidique				
Daptomycine	IV	1/j	4 mg/kg/j (jusqu'à 10 mg/kg/j dans endocardites et infections osseuses)	/
Antibiotiques polypeptidiques				
Polymyxine E ou colistine	Orale/IV	2–3/j	50 000–100 000 UI/kg/j	50 000–100 000 UI/kg/j
	Inhalation	1–3/j	1–6 MUI/j	1–6 M/j
Quinolones				
Urinaires				
Norfloxacine	Orale	2/j	800 mg/j	/
Systémiques				
Ciprofloxacine	Orale IV	2/j	0,5–1,5 g/j 400–1 200 mg/j	> 15 ans seulement
Lévofloxacine	Orale/IV	1–2/j	500 mg-1 g/j	> 15 ans seulement
Moxifloxacine	Orale/IV	1/j	400 mg/j	/
Ofloxacine	Orale/IV	2/j	400–600 mg/j	> 15 ans seulement
Péfloxacine	Orale/IV	2/j	800 mg/j	> 15 ans seulement
Loméfloxacine	Orale	1/j	400 mg/j	/
Rifamycines				
Rifampicine	Orale, IV	1/j (BK ¹)	8–12 mg/kg/j	< 1 mois : 10 mg/kg/j 1 mois – 7 ans : 10–20 mg/kg/j > 7 ans : 10 mg/kg/j
		2–3/j (autres indications)	20–30 mg/kg/j	< 1 mois : 15–20 mg/kg/j > 1 mois : 20–30 mg/kg/j
Rifabutine	Orale	1/j (préventif MAC ¹)	300 mg/j	/
		1/j (curatif MAC et BK ¹)	450–600 mg/j	/
Sulfamides et sulfamides associés				
Sulfaméthoxazole + triméthoprim	Orale	2/j	1 600–2 400 mg/j	30 mg–6 mg/kg/j
	IV		2–12 ampoules/j	
Nitro-imidazolés				
Métronidazole	Orale IV	2–3/j	1–1,5 g/j	20–30 mg/kg/j
Ornidazole	Orale IV	1–2/j	1–1,5 g/j	20–30 mg/kg/j
Aminosides				
Amikacine	IV	1–3/j	15–30 mg/kg/j ²	15–30 mg/kg/j ²
Tobramycine	IV	1–3/j	3–8 mg/kg/j ²	3–8 mg/kg/j ²
	Inhalation	2/j	600 mg/j (cures 28 jours)	> 6 ans : 600 mg/j (cures 28 jours)
Gentamicine	IV	1–3/j	3–8 mg/kg/j ²	3–8 mg/kg/j ²
Tétracyclines				
Doxycycline	Orale	1–2/j	> 60 kg : 200 mg × 1/j < 60 kg : 200 mg-J1 puis 100 mg × 1/j	> 8 ans : 4 mg/kg/j
Minocycline	Orale	1–2/j	100–200 mg/j	> 8 ans : 4 mg/kg/j en 2 prises
Tigécycline	IV	2/j	100 mg 1 fois puis 50 mg × 2/j	/

(Suite)

Tableau 42.18 Suite.

DCI	Voie	Rythme	Posologie/j	
			Adultes	Enfants
MLSK				
Macrolides				
Azithromycine	Orale	1/j	250–500 mg/j	20 mg/kg/j Max 500 mg/j
		Monodose	1 000 mg	/
		1/semaine	1 200 mg/semaine	/
Clarithromycine	Orale	2/j	500–2 000 mg/j	15 mg/kg/j Max 500 mg × 2/j
	IV		1 000 mg/j	/
Érythromycine	Orale/IV	2–3/j	1–3 g/j	30–50 mg/kg/j
Érythromycine lactobionate	IV	2–4/j ou perfusion continue	2–4 g/j	30–40 mg/kg/j en 4 injections ou perfusion continue
Josamycine	Orale	2/j	1–2 g/j	50 mg/kg/j
Roxithromycine	Orale	2/j	300 mg/j	5–8 mg/kg/j
Spiramycine	Orale	2–3/j	6–9 UI/j	1,5–3 UI/10 kg/j
	IV		4,5–9 UI/j	
Synergistines ou streptogramines				
Pristinamycine	Orale	2–3/j	2–4 g/j	50–100 mg/kg/j
Lincosamines				
Clindamycine	Orale	2–4/j	600–2 400 mg/j	> 6 ans : 8–25 mg/kg/j
	IV			> 3 ans : 15–40 mg/kg/j
Lincomycine	Orale	2–3/j	1 500–2 000 mg/j	30–60 mg/kg/j
	IV		600–1 800 mg/j	> 30 jours : 10–20 mg/kg/j
Kétolides				
Télithromycine	Orale	1/j	800 mg/j	> 12 ans : 800 mg/j
Oxazolidinones				
Linézolide	Orale/IV	2/j	1 200 mg/j	/
Tédizolide	Orale/IV	1/j	200 mg/j	/
Chloramphénicol et dérivés				
Thiamphénicol	Orale/IV	2–4/j	1 500–3 000 mg/j	30–100 mg/kg/j
Acide fusidique				
Acide fusidique	Orale/IV	2–3/j	1–1,5 g/j	30–50 mg/kg/j

/ : pas d'AMM chez l'enfant.

1. Indication des rifamycines dans la tuberculose (BK) et les infections à mycobactéries atypiques (MAC).

2. Situations sévères avec risque d'augmentation du volume de distribution : utiliser les posologies les plus élevées surtout en début de traitement (mise au point ANSM mars 2011). Nouveau-né et prématuré : posologie identique mais revoir le rythme d'administration.

répondre aux questions : allergie ou non, possibilité ou non de prescrire une bêtalactamine dont une céphalosporine en cas d'allergie à la pénicilline et inversement ? Le diagnostic repose avant tout sur l'interrogatoire, la réalisation de tests cutanés et le test de provocation sous surveillance hospitalière. Les allergies aux céphalosporines avec signes de gravité sont rares (< 0,02 %). Le risque est encore plus faible avec les céphalosporines de 3^e génération. Les réactions cutanées à type de rash, exanthème et prurit sont évaluées

entre 1 et 3 %. Sur un plan pratique, un patient qui a eu une réaction sévère ou précoce à type de rash urticarien, angio-œdème et/ou signes évocateurs d'anaphylaxie ne doit pas être exposé une nouvelle fois à une céphalosporine.

Le risque d'allergie croisée entre les pénicillines et les céphalosporines est de l'ordre de 10 %. Il sera donc possible, si besoin, d'administrer une céphalosporine chez un patient allergique aux pénicillines. Il existe une allergie croisée entre ceftazidime et aztréonam.

Tableau 42.19 Principaux effets indésirables des antibiotiques.

Antibiotiques	Effets indésirables	Conduite à tenir
Bêtalactamines		
Toutes les pénicillines	– Manifestations immunoallergiques diverses : soit immédiates (rash, prurit, œdème de Quincke), soit retardées (rash) parfois au 8–10 ^e jour, jusqu'au choc anaphylactique	Consulter antécédents du patient Bilan en allergologie si allergie sévère
Pénicillines A	– Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées (majorées par l'acide clavulanique) – Rashs cutanés en cas de mononucléose infectieuse ou de traitement à l'allopurinol – Colite pseudo-membraneuse (CPM)	Prise au cours des repas
Pénicillines M et A	– Encéphalopathies chez l'insuffisant rénal après de fortes doses en IV	
Carboxy et uréidopénicillines à doses élevées	– Troubles de la coagulation (thrombopathie) – Hypokaliémie – Augmentation des transaminases	
Toutes les céphalosporines	– Allergies : effet moindre par rapport aux pénicillines; réaction croisée dans 5 à 10 % des cas – Troubles hématologiques (hyperéosinophilie, neutropénie, thrombocytopénie)	Consulter antécédents du patient Bilan en allergologie si allergie sévère
Céfotiam, céfamandole (présence du groupement méthylthiotétrazole)	– Hypoprothrombinémie par perturbation de la synthèse de vitamine K et syndrome hémorragique – Effet antabuse (chaleur, rougeur, vomissements, tachycardie)	Éviter l'alcool
Tous les carbapénèmes Monobactames	– Allergies : rash, prurit, fièvre; réaction croisée avec les pénicillines – Troubles digestifs : CPM	
Imipénem + cilastatine	– Risque de convulsions si dose de cilastatine > 4 g/j et en cas d'insuffisance rénale sévère	Vérifier si antécédents de convulsions
Ertapénem	– Céphalées	
Glycopeptides		
Vancomycine Teicoplanine	– Néphrotoxicité – Réactions locales : thrombophlébites au point d'injection IV (surtout vancomycine) – Allergies : éruptions cutanées, urticaire, fièvre – Douleurs pulsatiles des muscles du dos et du cou et flush cervicofacial avec hypotension (si perfusion de vancomycine trop rapide) – Nausées, vomissements, diarrhées – Augmentation transitoire des transaminases (teicoplanine) – Ototoxicité à prédominance cochléaire dose-dépendante (rare et plus fréquente avec la vancomycine)	Surveillance de la fonction rénale et dosages sériques Perfusion lente (60 minutes minimum) Surveillance si traitement prolongé
Fosfomycine		
Fosfomycine	– Surcharge sodée (forte teneur en sodium de l'antibiotique) – Hypokaliémie	Tenir compte de l'apport sodé Surveillance Na ⁺ et K ⁺
Polymyxine		
Colistine IV	– Néphrotoxicité – Neurotoxicité (à fortes doses) : paresthésies, vertiges, troubles visuels, confusion	Arrêt du traitement
Antibiotiques lipopeptidiques		
Daptomycine	– Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées – Céphalées – Douleurs musculaires, rhabdomyolyse – Pneumopathies à éosinophiles	Surveille les CPK et éviter les statines

(Suite)

Tableau 42.19 Suite.

Antibiotiques	Effets indésirables	Conduite à tenir
Quinolones		
Toutes les fluoroquinolones	– Allergiques cutanées (2 %) : rash, prurit, éruption – Troubles digestifs (2 à 8 %) : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées – Photosensibilisation – Effets articulaires et musculaires : arthralgies, myalgies, tendinopathies et risque de rupture du tendon calcanéen (surtout à forte dose et en traitement prolongé chez la personne âgée, en particulier avec péfloxacin) – Signes neurologiques (1 à 2 %) : vertiges, céphalées, confusions (surtout chez la personne âgée), insomnies, somnolence, troubles de l'humeur; accidents convulsifs et troubles visuels à type de diplopie – Troubles hépatiques : élévation des transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines	Éviter soleil et UV Restriction d'utilisation péfloxacin > 70 ans Arrêt si douleurs aux tendons et si antécédents de tendinopathies sous fluoroquinolone/diminution de posologie
Moxifloxacin	– Allongement de l'intervalle QT	CI : allongement du QT, insuffisance cardiaque
Rifamycine		
Rifampicin	– Allergies : syndrome pseudo-grippal (fréquent), fièvre/frissons – Troubles digestifs : nausées, gastralgies – Coloration orange des urines et larmes – Troubles hépatiques (rares)	Prévenir le patient Surveiller la fonction hépatique
Aminosides		
Aminosides	– Néphrotoxicité : tubulopathie, réversible à l'arrêt du traitement et se traduit par une protéinurie, une hématurie, une augmentation de l'urémie ou de la créatininémie – Toxicité cochléovestibulaire : atteinte cochléaire irréversible Facteurs favorisants : âge, hypoacousie préexistante, traitements ototoxiques associés, insuffisance rénale	Surveillance de la fonction rénale et adaptation posologique (dosage sérique) Limiter durée de traitement (< 5 jours sauf indication particulière) Administration en dose unique journalière
Tétracyclines		
Toutes les cyclines	– Troubles digestifs : nausées, gastralgies, diarrhées, ulcérations œsophagiennes avec gélules – Photosensibilisation – Atteinte des dents et des phanères (pouvoir de chélation du calcium et interférence avec la croissance de l'os, pigmentation brune de la dentine et des ongles = dyschromie, hypoplasie dentaire) – Anomalies hématologiques : allongement du TCA et du TP	Prise aux repas avec un grand verre d'eau Éviter soleil et UV CI : enfant < 8 ans et grossesse
Tigécycline	– Vertiges – Hyperbilirubinémie	
MLSK		
Tous les macrolides, lincosamides, synergistes	– Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, gastralgies, perte d'appétit, CPM – Troubles hépatiques à posologie élevée : augmentation transitoire des transaminases	Prise au milieu ou en fin de repas Réversibles à l'arrêt du traitement
Érythromycine IV	– Irritation veineuse – Allongement de l'espace QT, extrasystoles ventriculaires, torsades de pointes, bloc auriculoventriculaire	(ECG pendant la perfusion si maladie cardiovasculaire)
Télithromycine	– Troubles digestifs : nausées, diarrhées – Vertiges, céphalées, troubles visuels (vision trouble) – Allongement de l'espace QT – Insuffisance hépatique aiguë – Exacerbation des myasthénies (= CI)	Prise au coucher
Oxazolidinone		
Linézolide	– Myélotoxicité : surtout si traitement > 28 jours – Neuropathies optiques ou périphériques si traitements prolongés	Attention à la durée de traitement : 10 à 14 jours sans dépasser 28 jours
Phénicolé		
Thiamphénicol	– Toxicité hématologique : insuffisance médullaire précoce, dose-dépendante et réversible – Syndrome gris des prématurés et nouveau-nés	Surveillance hématologique et limiter l'utilisation
Acide fusidique		
Acide fusidique	– Ictère cholestatique (fortes posologies) après 8–15 jours de traitement	Réversible à l'arrêt du traitement

Grossesse

Elle peut constituer une contre-indication absolue à l'utilisation des antibiotiques. Le tableau 42.20 a été réalisé à l'aide

des données disponibles sur le site du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) de façon à être un reflet de la pratique.

Tableau 42.20 Antibiotiques utilisables chez la femme enceinte.

	1 ^{er} trimestre	2 ^e trimestre	3 ^e trimestre
Bêtalactamines et inhibiteurs de bêtalactamases			
Pénicillines	+	+	+
Tazobactam	+	+	+
Pivmécillinam	+	+	+
Acide clavulanique	+	+	+
C1G	+	+	+
C2G	+	+	+
Céfoxitine	Préférer C2G la mieux connue au cours de la grossesse = céfuroxime		
C3G	+	+	+
Cefpodoxime	Préférer un antibiotique mieux connu (ex. amoxicilline ± acide clavulanique)		
Céfépime	Préférer une bêtalactamine à spectre étendu mieux connue (ex. uréïdo ou carboxypénicilline)		
Cefpirome	Préférer une C3G mieux connue au cours de la grossesse : ceftriaxone, céfotaxime		
Carbapénème	+	+	+
Ertapénem	?	?	?
Monobactam	+	+	+
Aminosides			
Aminosides	+	+	+
	En cas d'infection maternelle sévère, les aminosides peuvent être utilisés quel que soit le terme de la grossesse : – prévoir un bilan auditif chez le nouveau-né (otoémission) en particulier en cas de traitement prolongé ou répété – aucun cas de toxicité rénale fœtale n'a été décrit à ce jour chez des enfants de mères traitées par aminoside		
Fluoroquinolones			
Ciprofloxacin	+	+	+
	Si une fluoroquinolone est nécessaire, l'utilisation de la ciprofloxacin est possible quel que soit le terme de la grossesse <i>Aspect malformatif</i> : les données chez la femme enceinte exposée à la ciprofloxacin au 1 ^{er} trimestre de la grossesse sont nombreuses et rassurantes <i>Toxicité articulaire</i> : une atteinte des cartilages a été mise en évidence chez des jeunes animaux et chez des enfants traités en postnatal par certaines fluoroquinolones (toxicité juvénile); cette toxicité n'est pas retrouvée chez l'animal exposé <i>in utero</i> et aucun cas n'a été décrit à ce jour chez des enfants de mères traitées par des quinolones pendant la grossesse		
Ofloxacin, lévofloxacin, loméfloxacin, péfloxacin, moxifloxacin	Préférer une autre fluoroquinolone mieux connue au cours de la grossesse : ciprofloxacin puis ofloxacin et lévofloxacin		
Macrolides, lincosamides, synergistines			
Macrolides	+	+	+
	Préférer l'érythromycine ou la spiramycine, macrolides mieux connus au cours de la grossesse Télithromycine déconseillée		
Pristinamycine	Préférer l'utilisation d'un antibiotique mieux connu, sinon administration possible de la pristinamycine		
Lincosamides	+	+	+
	Préférer la clindamycine mieux connue au cours de la grossesse		

(Suite)

Tableau 42.20 Suite.

	1 ^{er} trimestre	2 ^e trimestre	3 ^e trimestre
Glycopeptides			
Utilisé en raison de leur intérêt thérapeutique Prévoir un bilan auditif chez le nouveau-né (otoémission)			
Vancomycine	+	+	+
Teicoplanine	+	+	+
Tétracyclines et apparentés			
Tétracyclines	+	–	–
		Risque de coloration des dents de lait de l'enfant (pas d'hypoplasie de l'émail ni de prédisposition aux caries)	
Tigécycline	–	–	–
Imidazolés			
Métronidazole	+	+	+
Ornidazole	Préférer le métronidazole mieux connu au cours de la grossesse		
Autres antibiotiques			
Acide fusidique	Préférer l'utilisation d'un autre antistaphylococcique Si utilisation IV avant l'accouchement, attention aux effets indésirables de la molécule sur le nourrisson (hyperbilirubinémie)		
Fosfomycine	+	+	+
	Utilisée en raison de son intérêt thérapeutique		
Linézolide	–	–	–
Thiamphénicol	–	–	–
Colistine	+	+	+
	Si utilisation IV avant l'accouchement, attention aux EI sur le nourrisson (toxicité rénale)		
Sulfamides	–	+	+
	Risque potentiel de fermeture du tube neural et cardiopathie; si aucune alternative envisageable, utilisation possible en associant une supplémentation en acide folique; surveillance échographique ciblée		
Nitrofurantoïne	+	+	+
Rifampicine	+	+	?
	Aspect néonatal : rares cas d'hémorragies néonatales précoces signalées chez les nouveau-nés de mères traitées par rifampicine jusqu'à l'accouchement; ces troubles sont liés à l'effet inducteur enzymatique de la rifampicine entraînant une diminution des facteurs vitamine K-dépendants du nouveau-né		
« + » : antibiotique autorisé; « – » : antibiotique interdit; « ? » : effets inconnus, à utiliser avec prudence. Source : CRAT (Centre de référence sur les agents tératogènes).			

Enfant

Le tableau 42.21 synthétise les antibiotiques qui sont contre-indiqués chez l'enfant.

Insuffisance rénale

Elle ne représente que très rarement une contre-indication absolue à l'utilisation des antibiotiques car il est possible d'adapter la posologie en fonction de la sévérité de l'altération de la fonction rénale. Il existe des recommandations précises d'adaptation en fonction de la valeur de la clairance de la créatinine (tableau 42.22).

Insuffisance hépatique

Une insuffisance hépatocellulaire peut également nécessiter une adaptation pour des molécules métabolisées par le foie

Tableau 42.21 Contre-indications des antibiotiques chez l'enfant.

Antibiotiques	Contre-indication
Fluoroquinolones	Enfants jusqu'à la fin de la période de croissance car risque d'altération du cartilage de conjugaison À moduler en cas d'infection sévère nécessitant une fluoroquinolone
Cotrimoxazole	Nouveau-né
Tétracyclines	Enfant < 8 ans (risque de dyschromie et d'hypoplasie de l'émail dentaire)
Phénicolés	Nourrisson < 6 mois
L'utilisation des pénicillines M chez le nouveau-né est une précaution d'emploi en raison du risque d'hyperbilirubinémie.	

Tableau 42.22 Adaptation posologique des antibiotiques en fonction de la clairance de la créatinine.

Antibiotiques (DCI)	Clairance de la créatinine (mL/min) ¹		
	60–30	30–15	< 15 et hémodialyse ²
Bêtalactamines			
Pénicilline G	1 UI/4–8 h	1 UI/6–12 h	1 UI/8–24 h
Pénicilline V	Dose habituelle	Dose habituelle	Non disponible
Amoxicilline	Dose habituelle	1/2 dose habituelle (1 à 6 g/24 h)	1/4 dose (500 mg à 3 g/24 h) ³
Amoxicilline/acide clavulanique	Dose habituelle	1/2 dose habituelle (1 à 6 g/24 h) ³	1/4 dose (500 mg à 3 g/24 h) ³
Cloxacilline	Dose habituelle	Dose habituelle	Dose habituelle
Oxacilline	Dose habituelle	Dose habituelle	Dose habituelle
Pipéracilline/tazobactam	Dose habituelle	4 g/8 h	4 g/12 h
Ticarcilline	Dose habituelle	5 g/12 h ou 2,5 g/6 h	2 g/24 h ou 1 g/12 h
Ticarcilline/acide clavulanique	3 g/8 h	3 g/12 h	3 g/24 h
Céfépime	½ dose (1–2 g/24 h, sauf neutropénie fébrile : 1 g/8 h)	¼ dose (0,5–1 g/24 h, sauf neutropénie : 1 g/12 h)	250–500 mg/24 h, sauf neutropénie : 500 mg/24 h
Céfixime	Dose habituelle	200–400 mg/24 h	200 mg/24 h
Céfotaxime	⅔ dose (2–8 g/24 h)	½ dose (750 mg/12 h à 2 g/8 h)	¼ dose (750 mg/12 h à 3 g/8 h)
Céfotiam	Dose habituelle	½ dose (200–400 mg/24 h)	200–400 mg ²
Céfuroxime	Dose habituelle	½ dose (250 mg – 1 g/24 h) ³	¼-½ dose (250 mg – 1 g/24 h) ³
Cefpirome	1 à 2 g dose de charge puis 500 mg à 1 g/12 h	1 à 2 g dose de charge puis 500 mg à 1 g/12 h	1 g dose de charge puis 500 mg à 1 g/24 h
Cefpodoxime	Dose habituelle	½ dose (100–200 mg/24 h)	½ dose (100–200 mg/24 h)
Ceftazidime	1 à 3 g/24 h Dose de charge de 2 g si infection grave	1 g/24 h	1–2 g ²
Ceftriaxone	Dose habituelle	Dose habituelle	1–2 g ²
Aztréonam	500 mg/8–12 h ou 1 g/16–24 h	330 mg/8–12 h ou 1 g/24–36 h	250 mg/8–12 h ou 1 g ²
Imipénem/cilastatine	250–500 mg/6–8 h	250–500 mg/8–12 h	250–500 mg/12 h
Glycopeptides			
Vancomycine	1 g dose initiale puis 0,5–1 g/24 h en fonction des taux résiduels	1 g dose initiale puis 0,5–1 g/24 h en fonction des taux résiduels	1 g dose initiale puis 0,5–1 g/24 h en fonction des taux résiduels
Teicoplanine	6 mg/kg/12 h J1-J3 puis 6 mg/kg/48 h	6 mg/kg/12 h J1-J3 puis 6 mg/kg/72 h	6 mg/kg/12 h J1-J3 puis 6 mg/kg/72 h
Fosfomycine			
Fosfomycine	4 g/12–24 h	4 g/36–48 h	2 g ²
Polymyxine			
Colistine	30 000 UI/kg en 1–2 fois/24 h	15 000 UI/kg en 1–2 fois/24 h	1 MUI/2–3 jours ²
Fluoroquinolones			
Ciprofloxacine	Dose habituelle	PO : 250–750 mg/24 h IV : 200–400 mg/24 h	PO : 250–750 mg/24 h IV : 200–400 mg/24 h
Lévofloxacine	250 mg/12–24 h	125–250 mg/12–24 h	125 mg/12–24 h
Moxifloxacine	Dose habituelle	Dose habituelle	Non disponible
Norfloxacine	Dose habituelle	Dose habituelle	Non disponible
Ofloxacine	Dose habituelle	PO : 200–400 mg/24 h IV : 200 mg/24 h	PO : 200–400 mg/24–48 h IV : 200 mg/48 h
Péfloxacine	Dose habituelle	400 mg/24 h	400 mg/24 h

(Suite)

Tableau 42.22 Suite.

Antibiotiques (DCI)	Clairance de la créatinine (mL/min) ¹		
	60–30	30–15	< 15 et hémodialyse ²
Sulfamides et apparentés			
Cotrimoxazole	Dose habituelle	½ dose 800/160 mg/24 h)	¼ dose (400/800 mg) ²
Nitro-imidazolé			
Métronidazole	Dose habituelle	Dose habituelle	½ dose
Aminosides			
Tobramycine	1,5–2 mg/kg, puis ajuster en fonction des taux sériques	1,5–2 mg/kg, puis ajuster en fonction des taux sériques	1,5–2 mg/kg, puis ajuster en fonction des taux sériques
Amikacine	5–7,5 mg/kg initiale, puis ajuster en fonction des taux sériques	5–7,5 mg/kg initiale, puis ajuster en fonction des taux sériques	5–7,5 mg/kg initiale, puis ajuster en fonction des taux sériques
Gentamicine	1,5–2 mg/kg, puis ajuster en fonction des taux sériques	1,5–2 mg/kg, puis ajuster en fonction des taux sériques	1,5–2 mg/kg, puis ajuster en fonction des taux sériques
Tétracyclines			
Doxycycline	Dose habituelle	Dose habituelle	Dose habituelle
Minocycline	Dose habituelle	Dose habituelle	Dose habituelle
Tigécycline	Dose habituelle	Dose habituelle	Dose habituelle
MLSK			
Érythromycine	Dose habituelle	Dose habituelle	PO : 500–750 mg/8–12 h IV : 1 g/8–24 h
Azithromycine	Dose habituelle	Dose habituelle	Dose habituelle
Clarithromycine	Dose habituelle	½ dose	½ dose
Josamycine	Dose habituelle	Dose habituelle	Dose habituelle
Roxithromycine	Dose habituelle	Dose habituelle	Dose habituelle
Spiramycine	Dose habituelle	Dose habituelle	Dose habituelle
Télithromycine	Dose habituelle	½ dose	½ dose
Clindamycine	Dose habituelle	Dose habituelle	Dose habituelle
Pristinamycine	Dose habituelle	Dose habituelle	Dose habituelle
Oxazolidinone			
Linézolide	Dose habituelle	Dose habituelle	Dose habituelle
Acide fusidique			
Acide fusidique	Dose habituelle	Dose habituelle	Dose habituelle
Nitrofurantoïne	Dose habituelle jusqu'à 45 mL/min	Contre-indiqué	Contre-indiquée
Daptomycine	Dose habituelle	Dose habituelle toutes les 48 h	Dose habituelle toutes les 48 h

1. Formule de Cockcroft.
2. Administration après les séances d'hémodialyse.
3. Selon indication et voie d'administration.

mais, contrairement à l'insuffisance rénale, les règles d'adaptation ne sont pas précisément définies. En l'absence de toute indication, il est préférable de changer d'antibiotique.

Autres contre-indications

Elles sont listées dans le tableau 42.23.

Dosage des antibiotiques

Un autre aspect de l'adaptation de la posologie des antibiotiques consiste à déterminer la concentration plasmatique en antibiotique, qui doit atteindre une valeur cible, en fonction

du moment de prélèvement. C'est le cas pour les aminosides et les glycopeptides. Le pic plasmatique ($C_{\max}$) évalue l'efficacité et la concentration résiduelle ($C_{\min}$) est prédictive de la toxicité.

Dosage des aminosides

Le dosage plasmatique ne doit pas être systématique, mais réservé à certaines situations. En cas de traitement n'excédant pas 3 jours, le dosage n'est pas nécessaire chez les patients pour lesquels aucune modification des paramètres pharmacocinétiques n'est attendue.

Tableau 42.23 Contre-indications des antibiotiques.

Antibiotiques	Contre-indications
Pénicilline A	– Mononucléose infectieuse (risque accru d'accident cutané)
Fluoroquinolones	– Déficit en G6PD (risque d'hémolyse) Moxifloxacine : – allongement de l'espace QT – insuffisance hépatique grave (précaution d'emploi)
Macrolides et kétolide	Érythromycine injectable : allongement de l'espace QT Télithromycine : allongement de l'espace QT, myasthénie, antécédents d'ictère ou d'hépatite sous télithromycine
Aminosides	– Myasthénie
Rifampicine	– Porphyries
Cotrimoxazole	– Déficit en G6PD – Porphyries
Colistine injectable	– Myasthénie
Nitrofurantoïne	– Déficit en G6PD – Porphyries

Un dosage du pic plasmatique est conseillé après la 1^{re} injection chez tous les patients sévères, en particulier si des modifications des paramètres pharmacocinétiques (augmentation du volume de distribution et/ou diminution de la diffusion tissulaire) sont probables : choc septique, brûlés, neutropénie fébrile, patients de réanimation en ventilation mécanique, obésité morbide, polytraumatisés, mucoviscidose, etc. Il est primordial que les dosages du pic soient effectués 30 minutes après la fin de la perfusion (dont la durée doit également être de 30 minutes). Des taux inférieurs aux objectifs attendus (tableau 42.24) doivent entraîner une augmentation de la posologie de l'injection suivante. Si le traitement est prolongé au-delà de 5 jours, un nouveau contrôle est fortement conseillé 48 heures plus tard. Un dosage de la concentration résiduelle (vallée) est nécessaire uniquement si la durée de traitement dépasse 5 jours ou en cas d'insuffisance rénale (dosage à effectuer après 48 heures de traitement). Il doit être répété 2 fois/semaine et s'accompagner d'une surveillance de la fonction rénale. Des taux résiduels ($C_{\min}$) supérieurs à ceux donnés par le tableau 42.24 nécessitent d'espacer les injections.

Dosage des glycopeptides

Les concentrations en glycopeptides doivent être comprises entre 15 et 20 mg/mL à la vallée ($C_{\min}$). Au pic ($C_{\max}$), elles doivent être comprises entre 20 et 50 mg/mL. En perfusion toutes les 8 heures, il faut effectuer le prélèvement 1/4 h après le début de la perfusion. En perfusion continue, le prélèvement peut être fait à n'importe quel moment, une fois l'état d'équilibre atteint (48 heures après le début de la perfusion). La concentration à l'équilibre C_{eq} doit être comprise entre 25 et 40 mg/L. Les modalités d'adaptation sont les mêmes pour la vancomycine et la teicoplanine.

Tableau 42.24 Concentrations efficaces ($C_{\min}$ et $C_{\max}$) attendues pour les aminosides.

	Pic ($C_{\max}$), mg/L	Résiduelle ($C_{\min}$), mg/L
Gentamicine, tobramycine	30–40	< 0,5
Amikacine	60–80	< 2,5

Associations médicamenteuses à proscrire

À partir du thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM, en particulier celles de niveau contre-indiqué et déconseillé, sont récapitulées dans le tableau 42.25 les interactions médicamenteuses les plus pertinentes dans la pratique, avec en complément des éléments sur la conduite à tenir dans ces situations.

Utilisation pratique des antibiotiques

Les antibiotiques ont connu un développement considérable jusqu'au milieu des années 1980, nous permettant d'obtenir un très large panel de molécules, aux mécanismes d'action, spectres d'activité et propriétés pharmacocinétiques très divers (cf. *supra*). Dans le même temps, les mécanismes de résistance développés par les bactéries pour résister aux antibiotiques se sont multipliés et diversifiés, aboutissant à l'émergence et à la dissémination de bactéries multirésistantes voire pan-résistantes. Le juste usage des antibiotiques doit reposer sur la connaissance des médicaments utilisés (cf. *supra*), mais aussi de l'infection à traiter (bactérie avec structure et mécanismes de résistance, site), du terrain sur lequel elle survient (état physiopathologique du patient, sévérité de l'infection), de l'épidémiologie bactérienne et de l'évolution des profils de résistance. C'est ce que nous abordons ici.

Quand et comment débiter une antibiothérapie ?

Colonisation ou infection ?

Le préalable à toute prescription d'antibiotique est de définir si la ou les bactéries isolées sont responsables de l'infection, ou s'il s'agit d'une simple colonisation bactérienne. Il existe en effet chez l'Homme quatre flores dites commensales, qu'il est indispensable de connaître et de prendre en considération pour toute interprétation d'un prélèvement bactériologique (tableau 42.26).

L'isolement d'une bactérie à partir d'un échantillon n'implique donc pas nécessairement une infection. L'existence de ces flores permet de distinguer deux types de prélèvements : ceux habituellement stériles (urines, sang, liquide pleural, liquide céphalorachidien, etc.), de ceux potentiellement contaminés par une flore commensale (plaie, prélèvement vaginal, crachat). L'interprétation qui découle de l'isolement d'une bactérie dans ces deux types de prélèvement est différente :

- dans un prélèvement habituellement stérile : toute bactérie isolée est considérée comme potentiellement

Tableau 42.25 Principales interactions médicamenteuses avec les antibiotiques.

Antibiotique	Molécule associée	Effet de l'interaction	Niveau de l'interaction	Conduite à tenir
Bêtalactamines				
Pénicillines	Méthotrexate	↑ des effets et de la toxicité du méthotrexate	AD	Surveiller NFS
Pénicillines A	Allopurinol	Risque ↑ de réactions cutanées	PC	Changer d'antibiotique
Pénicillines Macrolides Fluoroquinolones Tétracyclines Cotrimoxazole	Anticoagulants oraux	↑ de l'effet anticoagulant	PE	Surveiller l'INR de façon accrue
Fluoroquinolones				
Fluoroquinolones	Théophylline	↑ des concentrations de théophylline	CI	Surveillance des signes de toxicité de la théophylline (céphalées, vertige, insomnie, agitation, tachycardie, etc.)
Moxifloxacin	Médicaments induisant un allongement de l'espace QT	↑ du risque de torsades de pointes	CI ou AD (selon les molécules)	Changer d'antibiotique
Fluoroquinolones	Topiques gastro-intestinaux, antiacides, fer	↓ de l'absorption digestive	PE	Espacer les prises d'au moins 2 heures
Rifamycine				
Rifampicine	Médicaments à forte métabolisation hépatique (statines, AVK, etc.)	↓ des concentrations plasmatiques de ces médicaments	CI ou PE (selon les molécules)	Surveiller l'efficacité Adapter les posologies (pendant et après le traitement)
	Contraceptifs oraux	Risque d'échec de la contraception	AD	Contraception locale
Aminosides				
Aminosides	Aminosides et médicaments néphrotoxiques	↑ de la néphrotoxicité et de l'ototoxicité	CI	Ne pas les administrer simultanément
	Colistine	Addition des effets néphrotoxiques	AD	Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte avec une justification bactériologique indiscutable
Tétracyclines				
Tétracyclines	Rétinoïdes par voie générale (isotrétinoïne)	Risque d'hypertension intracrânienne	CI	Changer d'antibiotique
	Topiques gastro-intestinaux, antiacides, fer	↓ de l'absorption digestive	PE	Espacer les prises d'au moins 2 heures
MLSK				
Macrolides (sauf spiramycine)	Ergotamine	Ergotisme	CI	Changer d'antibiotique ou interrompre l'antimigraineux (si possible)
	Médicaments torsadogènes	Risque de survenue de torsades de pointes	CI	Changer d'antibiotique
	Statines	Risque ↑ de rhabdomyolyse	CI ou PE (selon les molécules)	Changer d'antibiotique
	Médicaments à marge thérapeutique étroite (digoxine, carbamazépine, ciclosporine, théophylline, etc.)	Risque de surdosage de la molécule associée	AD ou PE (selon les molécules)	Surveiller les signes de surdosage Adapter les posologies

Macrolides (sauf spiramycine) Pristinamycine	Colchicine	↑ des effets indésirables de la colchicine	CI	Changer d'antibiotique
Télithromycine	Statines	Risque de rhabdomyolyse	CI	Changer d'antibiotique
Oxazolidinones				
Linézolide Tédizolide	IMAO B sélectif	Risque de poussée hypertensive	CI	Changer d'antibiotique
	Tramadol	Risque de syndrome sérotoninergique	CI	Changer d'antibiotique ou d'antalgique
	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	Risque de syndrome sérotoninergique	AD	Changer d'antibiotique
	Triptans	Risque de syndrome sérotoninergique	CI ou AD (selon les molécules)	Changer d'antibiotique ou interrompre l'antimigraineux (si possible)
Phénicolés				
Phénicolés	Alcool	Effet antabuse	AD	Éviter la prise d'alcool

CI : contre-indication ; AD : association déconseillée ; PE : précaution d'emploi ; PC : à prendre en compte.
 Macrolides (y compris télithromycine) : inhibiteurs enzymatiques du cytochrome 3A4 (sauf la spiramycine). Rifampicine : puissant inducteur enzymatique des cytochromes 3A4, 2C9, 2C19 (persistance de cet effet pendant 1 à 4 semaines après l'arrêt du médicament). Linézolide : inhibiteur réversible de la monoamine-oxydase.

Tableau 42.26 Les quatre flores commensales principales retrouvées chez l'homme.

Flore pharyngée	<i>Streptococcus</i> « oraux », <i>S. pneumoniae</i> , <i>B. catarrhalis</i> , <i>Haemophilus</i> spp., anaérobies de la flore de Veillon
Flore cutanée	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Propionibacterium acnes</i>
Flore intestinale	Anaérobies, entérobactéries, <i>Enterococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp.
Flore génitale	Flore de Döderlein (<i>Lactobacillus</i> spp.), <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp. (y compris <i>S. agalactiae</i>), <i>Enterococcus</i> spp., anaérobies

- pathogène (à confronter avec les signes cliniques et autres paramètres biologiques tels qu'une hyperleucocytose ou une élévation de la protéine C réactive [CRP]) ;
- dans un prélèvement contaminé par une flore commensale : il faut définir en fonction de la bactérie isolée s'il s'agit d'un contaminant, d'une colonisation ou d'une bactérie pathogène.

Faut-il faire un prélèvement à visée bactériologique au préalable ?

Le prélèvement bactériologique est indispensable lorsque :

- l'infection est sévère ;
- les bactéries pouvant être responsables sont variées et/ou de sensibilité inconstante aux antibiotiques (endocardites, méningites, abcès, infections abdominales, infections sur matériel, etc.) ;
- et/ou l'antibiothérapie appliquée est inefficace.

Le diagnostic bactériologique peut en revanche être superflu lorsque le diagnostic clinique est facile (ex. cystite sans risque de complication) et que les bactéries retrouvées et leur sensibilité aux antibiotiques sont régulièrement

documentées par des études épidémiologiques (ex. cystite simple, communautaire, *E. coli* dans 80 % cas). Cependant, la dissémination de bactéries multirésistantes, tant au niveau hospitalier que communautaire, tend à rendre le diagnostic bactériologique indispensable.

La réalisation des prélèvements à visée bactériologique est rendue complexe du fait de plusieurs facteurs :

- l'existence de flores commensales ;
- la multiplicité des bactéries pouvant être à l'origine d'une seule et même infection ;
- et la diversité des échantillons à analyser : liquides divers (céphalorachidiens, péritonéal, pleural, etc.), tissus (biopsies, valves cardiaques, os, etc.), écouvillons, pus, matériel implanté, urines, selles, etc.

Les prélèvements doivent être effectués :

- le plus tôt possible, avant toute mise en place d'antibiothérapie ;
- à la fois au site de l'infection et à la porte d'entrée (en particulier pour les bactériémies) ;
- de façon stérile et rapidement acheminés au laboratoire dans les conditions adéquates.

Des recherches standards sont effectuées en fonction de la localisation de l'infection et des bactéries habituellement retrouvées ; des recherches spécifiques et supplémentaires sont menées uniquement en fonction de la demande du clinicien et des renseignements cliniques fournis.

Quel type d'antibiothérapie mettre en place ?

Les antibiotiques ne sont indiqués que dans les infections bactériennes. Ils ne préviennent pas les surinfections et sélectionnent les bactéries résistantes, à la fois au niveau du site infectieux si l'antibiothérapie est inadaptée, mais aussi au niveau des flores commensales. Ils sont donc à utiliser avec précaution : le choix de l'antibiotique, de la voie d'administration et de la posologie doit être réfléchi. On distingue différents types d'antibiothérapie :

- **antibiothérapie probabiliste** : prescrite dans l'attente du résultat bactériologique ou uniquement sur des critères cliniques. Elle est fondée sur la connaissance de la sensibilité naturelle de la ou des bactéries généralement impliquées dans le type d'infection et, en milieu hospitalier, sur l'écologie connue du service où séjourne le patient. *Elle doit être adaptée*, si besoin, lorsque les bactéries sont identifiées et les antibiogrammes connus (même si l'antibiotique convenait, il faut privilégier une molécule avec le spectre le plus étroit possible, on parle alors de réaliser une *désescalade thérapeutique*);
- **antibiothérapie documentée** : vise une infection bactérienne caractérisée d'un point de vue clinique et/ou bactériologique; on parle plus souvent d'antibiothérapie documentée lorsque la bactérie a été identifiée et que l'antibiogramme est connu;
- **antibiothérapie prophylactique** : vise à prévenir une infection précise dans des circonstances définies (en particulier prévention des infections postopératoires).

Quel antibiotique choisir ?

Contrairement aux autres médicaments, la prescription d'un antibiotique doit non seulement tenir compte du patient mais aussi de la bactérie. Le choix initial repose ainsi sur l'analyse de plusieurs critères :

- le **foyer infectieux** : il est nécessaire d'obtenir des concentrations efficaces au niveau du foyer, en tenant compte des propriétés pharmacocinétiques de l'antibiotique, et en particulier de sa diffusion. La diminution rapide de l'inoculum bactérien est indispensable, parfois en s'aidant d'un drainage chirurgical. Cette stratégie majore l'efficacité et diminue le risque de sélection des bactéries résistantes;
- la **bactérie** : dans l'attente des résultats microbiologiques ou en l'absence de prélèvement, elle peut être évoquée sur un certain nombre d'arguments tels que la clinique, la porte d'entrée, le terrain, le contag. Il est alors question de « pari bactériologique » basé sur la probabilité de responsabilité d'une bactérie : par exemple *E. coli* dans les infections urinaires, le pneumocoque dans les pneumonies communautaires de l'adulte ou les staphylocoques dans certaines infections cutanées, etc. Certaines infections sont plutôt monomicrobiennes (méningite, pneumopathie, septicémie, infection sur matériel, etc.) et d'autres volontiers polymicrobiennes (infections abdominales, abcès, pied diabétique, etc.);
- le **patient** : d'une façon générale, il faut privilégier la tolérance dans le traitement des infections bénignes, et l'efficacité dans le traitement des infections sévères. On choisit alors les antibiotiques bactéricides, à large spectre, ou des associations d'antibiotiques pour élargir le spectre. Ne pas oublier de prendre en compte les antécédents allergiques du patient (allergie vraie), une éventuelle insuffisance rénale ou hépatique, et toute situation pouvant entraîner une augmentation du volume de distribution (grossesse, ascite, œdème);
- l'**impact écologique** : à activité et profil de tolérance comparables, il faut choisir l'antibiotique avec le spectre le plus étroit.

Le recours à une association d'antibiotiques ne doit pas être systématique car elle augmente la pression de sélection sur la

flore commensale, et doit respecter les recommandations de prise en charge optimale des différents syndromes infectieux. Le respect du schéma posologique de chaque antibiotique, la réalisation des adaptations nécessaires (en cas d'insuffisance rénale ou de dosages sériques) et le choix de la voie d'administration la mieux adaptée à l'infection et au patient sont déterminants pour une bonne efficacité du traitement.

Comment évaluer le traitement ?

L'efficacité d'une antibiothérapie se juge principalement sur une amélioration rapide de la clinique (disparition de la fièvre et des signes cliniques), une négativation des prélèvements microbiologiques et une normalisation des paramètres inflammatoires (CRP). Il est recommandé de réévaluer toute antibiothérapie 48 à 72 heures après son initiation de façon à juger de son efficacité (échec en cas de persistance de signes locaux et généraux de l'infection) et de pouvoir adapter l'antibiothérapie probabiliste éventuellement mise en place en choisissant l'antibiotique avec le spectre le plus étroit. Le seul critère de guérison est l'absence de rechute à l'arrêt du traitement.

Évaluation de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques

L'objectif de l'antibiogramme est de prédire la sensibilité d'une bactérie à plusieurs antibiotiques dans une optique thérapeutique; les antibiotiques testés sont ceux auxquels la bactérie est habituellement sensible. Il sert également à la surveillance épidémiologique de la résistance bactérienne et à l'identification bactérienne par la mise en évidence de résistances naturelles. La mesure des CMI des antibiotiques est réalisée de façon usuelle par deux techniques : la diffusion en milieu gélosé et les techniques automatisées de dilution en milieu liquide, qui sont décrites ci-après.

Détermination des CMI en milieu liquide

L'automatisation de l'antibiogramme s'est développée pour pallier les inconvénients de la technique manuelle de dilution, manquant de standardisation et dont la réalisation est lente. Les automates utilisent le principe de la culture en milieu liquide. Grâce à divers dispositifs, ces systèmes simplifient ou automatisent : l'inoculation, l'incubation avec une étuve intégrée à l'automate, puis la lecture. Ils utilisent des « cartes » ou supports, contenant plusieurs concentrations différentes pour un antibiotique. À partir d'une *suspension bactérienne unique*, utilisée telle quelle pour l'identification, l'automate prépare une dilution adaptée à l'inoculum souhaité pour la réalisation de l'antibiogramme puis remplit les « cartes ». Celles-ci sont transférées sur une couronne placée dans un incubateur, et périodiquement déplacées vers le néphélomètre de lecture. Les résultats sont disponibles environ 6 heures après chargement de l'automate. À partir de la croissance des bactéries, des algorithmes permettent de calculer les valeurs de CMI qui sont catégorisées par rapport aux concentrations critiques puis interprétées par une lecture qui tient compte d'une base de données des connaissances actuelles en matière de résistance des bactéries. Il existe actuellement trois systèmes principaux sur le marché : Vitek™ (BioMérieux), Phoenix™ (Becton-Dickinson) et Microscan™ (Beckman Coulter).

Un des problèmes est la *relative rigidité de ces systèmes* : l'ajout d'un nouvel antibiotique ou la modification des concentrations critiques (règles de lecture interprétative) nécessitent généralement plusieurs mois. Le second inconvénient de ces systèmes est la *mauvaise détection d'un contaminant*. Certaines contaminations ne sont repérées qu'à partir d'une réponse aberrante de l'antibiogramme, alors que la méthode des disques permet une détection visuelle très rapide.

Détermination des CMI en milieu solide (technique par diffusion)

Technique par diffusion en milieu gélosé

L'antibiogramme par diffusion en milieu gélosé, plus communément appelé « méthode des disques », s'est imposé en routine dans les années 1950. Cette méthode est encore très largement utilisée aujourd'hui, même si l'apparition des techniques automatisées l'a quelque peu supplantée. Elle reste, en particulier, très utilisée pour la détermination de la sensibilité des bactéries isolées d'hémocultures, ainsi que pour les bactéries à croissance difficile telles que *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, les bactéries anaérobies, etc. Elle demeure aussi d'un grand secours dans la réalisation des antibiogrammes des souches dites « muqueuses » dont la catégorisation clinique est parfois impossible par les techniques automatisées. Enfin, elle présente l'avantage d'être d'une grande souplesse dans le choix des antibiotiques testés, de s'appliquer à un très grand nombre d'espèces bactériennes et de fournir des données sur l'interaction des différents antibiotiques entre eux.

Principe

Des disques de cellulose, imprégnés d'une quantité donnée d'un antibiotique, sont placés sur une gélose, préalablement ensemencée par la souche à tester. L'antibiotique diffuse depuis le disque dans la gélose, avec un gradient de concentration diminuant, du disque vers la périphérie. Après une incubation de 18 heures à 35 °C, une mesure des zones d'inhibition de la croissance bactérienne est réalisée pour chacun des disques (fig. 42.4). Plus le diamètre est grand, plus la bactérie est sensible à l'antibiotique testé.

À la limite des zones d'inhibition, la concentration d'antibiotique dans la gélose est égale à la CMI. Cependant, la

technique des disques ne permet pas de chiffrer directement cette valeur. Une relation simple existe pourtant entre le diamètre des zones d'inhibition et les valeurs des CMI (log des CMI) mesurées par les techniques de dilution. Ces relations, appelées *droites de concordance* ou droites de régression, ont été établies par des laboratoires spécialisés travaillant dans des conditions standardisées.

Réalisation pratique

Les conditions de réalisation des antibiogrammes en milieu gélosé sont très strictes, afin de conserver une relation valable entre diamètre d'inhibition et CMI :

- milieu : gélose Mueller Hinton (MH-E) ou Mueller Hinton avec 5 % de sang de cheval et NAD (%MH-F) de 4 mm d'épaisseur ;
- inoculum bactérien (0,5 Mc Farland), ajusté pour obtenir une culture de *colonies confluentes* ;
- ensemencement à l'écouvillon ;
- application des disques à la pince flambée ou à l'aide d'un distributeur ;
- incubation dans les 15–30 minutes, à 35 ± 2 °C, pour 16 à 24 heures ;
- lecture : vérifier la pureté de la souche et mesurer les diamètres d'inhibition (d).

« E-test »

C'est un test de diffusion en milieu gélosé permettant de déterminer les CMI grâce à un gradient d'antibiotique. Il s'agit d'une bandelette imprégnée de concentrations croissantes de l'antibiotique à tester. Le principe de réalisation est le même que celui de la technique de diffusion en disque : inoculum calibré de la souche à tester, ensemencement de la gélose, dépôt de la bandelette et diffusion de l'antibiotique, lecture après 16-24 heures d'incubation à 35 ± 2 °C. La CMI est déterminée au niveau de la zone d'interaction entre l'ellipse d'inhibition et de la bandelette.

Lecture interprétative de l'antibiogramme

Elle consiste en trois étapes :

- caractérisation du phénotype de résistance avec un panel judicieux d'antibiotiques appartenant à la même famille ;
- déduction à partir du phénotype observé du mécanisme biochimique de résistance correspondant ;
- inférence du phénotype de résistance prédit du mécanisme déduit.

Choix des antibiotiques à tester

Les antibiotiques appartenant à une même famille ont des modes d'action et des spectres d'activité similaires, et ils sont sujets, parfois à des degrés divers, aux mêmes mécanismes de résistance. Ainsi, les ATB de la famille des MLSK, bien que composées de molécules chimiquement très différentes, ont la même cible intracellulaire et les différentes molécules peuvent donc être considérées, du point de vue de l'interprétation de l'antibiogramme, comme un seul groupe fonctionnel. Ceci explique pourquoi les résultats des antibiogrammes doivent être analysés simultanément pour des antibiotiques appartenant à la même famille, et non individuellement pour chaque antibiotique.

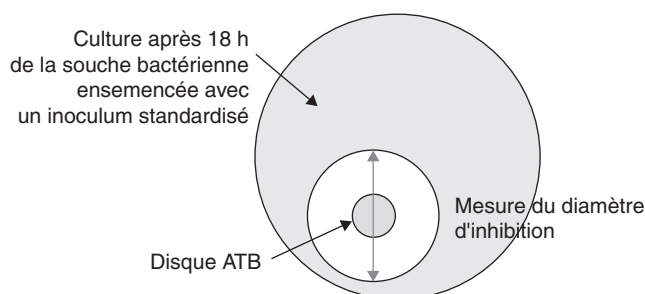


Fig. 42.4 Détermination du diamètre d'inhibition par méthode de diffusion en milieu gélosé.

Résistance des bactéries aux antibiotiques

Plusieurs facteurs sont déterminants pour l'activité d'un antibiotique :

- l'affinité de l'antibiotique pour sa cible ;
- le nombre de cibles à inhiber dans une bactérie ;
- la concentration de l'antibiotique au voisinage de la cible.

La quantité d'antibiotique disponible dépend de la concentration de l'antibiotique au site de l'infection, mais également de facteurs plus complexes tels que le niveau de perméabilité des membranes (passage par diffusion simple ou transport actif), la présence de système d'efflux pouvant s'opposer à son accumulation intracellulaire, ainsi que l'existence éventuelle de mécanismes d'activation ou d'inactivation des antibiotiques. Les principales stratégies développées par les bactéries pour résister aux antibiotiques sont énoncées ci-après et tiennent compte de ces différents paramètres.

Résistance naturelle/acquise et résistances croisées/associées

La résistance à un antibiotique est dite *naturelle* si ce caractère est *présent chez toutes les souches d'une même espèce ou d'un même genre* ; elle peut être liée aux caractères physiologiques de l'espèce ou à la présence constitutive d'un gène de résistance. La résistance naturelle est due, le plus souvent, à l'inaccessibilité de la cible à l'antibiotique ou à une faible affinité de la cible pour l'antibiotique. On peut citer par exemple la résistance naturelle des Entérobactéries et de *Pseudomonas* spp. aux macrolides (molécules volumineuses ne pouvant être transportées *via* les porines), celle des bactéries à Gram négatif aux glycopeptides (molécules volumineuses ne traversant pas la membrane externe). Enfin, certaines entérobactéries produisent de façon naturelle des bêta-lactamases : c'est le cas, par exemple, de *Klebsiella*

pneumoniae (pénicillinase) ou d'*Enterobacter cloacae* (céphalosporinase).

La résistance à un antibiotique est dite *acquise* si elle n'est *présente que chez certaines souches d'une espèce normalement sensible*. L'acquisition de la résistance peut être liée à deux mécanismes :

- soit une mutation affectant un gène de structure ou un gène de régulation ;
- soit l'acquisition de matériel génétique exogène (plasmides, intégrons, transposons).

Les gènes de résistance codent le plus souvent pour des enzymes inactivatrices comme les bêta-lactamases ou des phospho ou acétyltransférases (résistance aux aminosides). Un plasmide peut porter plusieurs gènes de résistance et une même bactérie peut contenir plusieurs plasmides, ce qui explique une résistance à de multiples antibiotiques non liés structurellement.

La *résistance croisée* résulte de la présence d'un seul mécanisme biochimique et concerne des antibiotiques appartenant ou non à la même famille, comme la résistance aux macrolides – lincosamides – streptogramines, conférée par la méthylation de l'ARN 23S.

La *résistance associée* est liée à la présence de plusieurs mécanismes (plusieurs gènes de résistance impliqués) et concerne des antibiotiques appartenant à différentes familles ; ces gènes peuvent être portés par un seul plasmide.

Principaux mécanismes de résistance (fig. 42.5) Inactivation enzymatique de l'antibiotique

Un des mécanismes de résistance les plus répandus consiste, pour les bactéries, à modifier la structure même de l'antibiotique. Il repose sur la production d'enzymes dont l'origine peut être intrinsèque (gène chromosomique appartenant à l'espèce) ou extrinsèque (gènes transmis par des plasmides

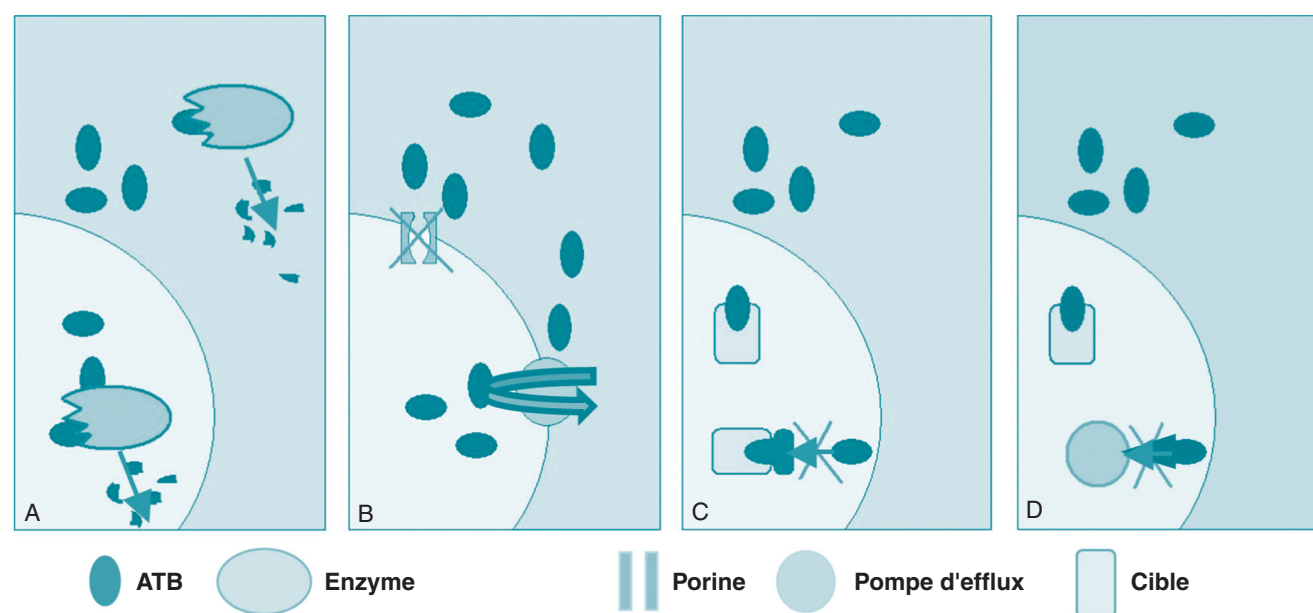


Fig. 42.5 Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques. A. Inactivation enzymatique de l'antibiotique. B. Diminution de la perméabilité et efflux actif. C. Modification de la cible. D. Protection de la cible/séquestration de l'antibiotique.

ou des transposons) (fig. 42.5A). Citons parmi les enzymes les plus fréquemment retrouvées :

- les bêta-lactamases responsables de l'hydrolyse des bêta-lactamines par ouverture du cycle bêta-lactame ;
- les enzymes inactivatrices responsables de la résistance aux aminosides ; ces enzymes modifient de façon stéréospécifique certaines fonctions hydroxyles (phosphotransférases APH, nucléotidyl-transférases ANT) ou amines (acétyltransférases AAC) des aminosides, limitant leur interaction avec les ribosomes.

Diminution de la perméabilité et efflux actif

Modification des porines

Les antibiotiques à cible intracellulaire, actifs sur les bactéries à Gram négatif, traversent la membrane externe par diffusion passive à travers les porines. La diminution quantitative ou des modifications structurales de ces canaux protéiques peuvent freiner la pénétration intracellulaire des antibiotiques (fig. 42.5B). Ces changements entraînent dans le même temps une diminution de l'apport des nutriments, la résistance qui en résulte ne peut donc être que de bas niveau et généralement concomitante à plusieurs familles d'antibiotiques. La résistance à l'imipénem chez *P. aeruginosa* offre l'exemple le plus typique et le plus fréquent de la résistance dite par « imperméabilité membranaire ». La pénétration des carbapénèmes chez cette bactérie s'effectue principalement par une porine spécifique, OprD2, dont la fonction naturelle est de faciliter la diffusion des acides aminés basiques et du gluconate. L'absence, l'altération ou la sous-expression de cette porine sous l'effet de diverses mutations sont, dans la très grande majorité des cas, à l'origine de la résistance de *P. aeruginosa* à l'imipénem.

Efflux actif

Les systèmes d'efflux, encore appelés « pompes d'efflux », ont été mis en évidence dans les années 1980 chez des souches d'*E. coli* résistantes aux tétracyclines. De très nombreux autres transporteurs ont depuis été identifiés chez presque toutes les espèces bactériennes. La surproduction d'un système d'efflux actif se traduit généralement par une augmentation modérée des CMI. Les niveaux de résistance les plus élevés sont observés chez les espèces les moins perméables aux antibiotiques, telles que *P. aeruginosa* (mécanisme de résistance aux bêta-lactamines comme la ticarcilline et la pipéracilline, associées ou non aux inhibiteurs) (fig. 42.5B).

Modification de la cible

Un mécanisme fréquemment utilisé par les bactéries pour se soustraire à l'action des antibiotiques revient à produire des enzymes qui leur font perdre leur affinité pour les antibiotiques (fig. 42.5C). Citons par exemple les modifications suivantes.

Modification des ribosomes

Les Erm (*Erythromycin ribosome methylases*) sont responsables de la résistance aux MLS_B ; la méthylation de certains résidus adénine de l'ARN 23S empêche ces antibiotiques de se positionner correctement dans le domaine peptidyl-transférase. Ces méthylases sont codées par des gènes souvent mobiles, dont l'expression peut être induite à différents niveaux par les MLS_B, ou rendue constitutive par des mutations en amont de leur séquence.

Modification du peptidoglycane

Chez *Enterococcus* spp. et plus rarement chez certaines souches de *S. aureus*, la transformation de la séquence DAla-DAla du précurseur pentapeptidique du peptidoglycane en DAla-DLac ou DAla-DSer réduit, parfois fortement, l'affinité de la vancomycine et/ou de la teicoplanine pour ce précurseur. Ces modifications sont sous la dépendance d'un opéron de type *Van*.

Séquestration de l'antibiotique/protection de la cible

Lorsqu'il n'existe pas de solution efficace pour inactiver l'antibiotique ou diminuer l'affinité de la cible, les bactéries peuvent séquestrer l'agent inhibiteur pour en neutraliser les effets. Des modifications phénotypiques complexes du peptidoglycane ont, par ailleurs, été observées chez les souches de *S. aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides telles qu'une augmentation de l'épaisseur de la paroi, une accumulation de précurseurs pariétaux, l'inactivation de la PLP4, une diminution de la réticulation de la muréine et de l'amidation des mucopeptides. Ceci aboutit au piégeage des glycopeptides dans l'épaisseur augmentée de la paroi, les empêchant d'atteindre leurs cibles.

Une stratégie différente implique la production par les bactéries d'une protéine susceptible de protéger la cible de l'interaction avec l'inhibiteur. Ainsi, les protéines Tet(M) et Tet(O), dont la structure s'apparente à celle des facteurs d'élongation EF-G et EF-U, sont capables de déloger la tétracycline du site A ribosomal (amino-acyl-ARNt) et de permettre à la synthèse protéique de se dérouler normalement (fig. 42.5D).

Exemples parmi les mécanismes de résistance les plus fréquents

Bêta-lactamases chez les entérobactéries

Les bêta-lactamases constituent le principal mécanisme de résistance aux bêta-lactamines. Depuis leur découverte à la fin des années 1940 chez des souches de *S. aureus* résistantes à la pénicilline G, plusieurs centaines de bêta-lactamases ont été identifiées chez diverses espèces bactériennes. La classification d'Ambler est la plus utilisée dans le monde médical. Quatre classes sont définies ; les classes A, C et D sont des enzymes à sérine active, alors que la classe B regroupe les métallo-bêta-lactamases nécessitant des ions Zn²⁺ pour leur activité. Leur profil d'hydrolyse conditionne en grande partie le profil de sensibilité aux bêta-lactamines des bactéries qui les produisent. Toutefois, des mutations spontanées conduisant à la surexpression ou introduisant des changements précis dans la structure primaire des bêta-lactamases peuvent accroître l'activité de celles-ci vis-à-vis de bêta-lactamines relativement résistantes à l'hydrolyse enzymatique (ex. des TEM ou SHV qui sont des pénicillinases, et qui peuvent devenir des bêta-lactamases à spectre étendu [BLSE] après mutation dans le site actif de l'enzyme). Ainsi, dans les années 1980, sont apparues des enzymes dérivant des pénicillinases à spectre restreint (de type SHV, TEM ou OXA par exemple) capables d'inactiver les C3G et nommées pour cette raison BLSE. Jusqu'à la fin des années 1990, les BLSE étaient issues en majorité des bêta-lactamases

de classe A (TEM-1, TEM-2, SHV-1). Le contexte de dissémination des BLSE a dramatiquement changé ces dernières années, avec un remplacement des TEM et SHV, auparavant prédominantes en Europe, par des enzymes de type CTX-M. *K. pneumoniae* et *E. coli* sont les hôtes majeurs de ces enzymes et ces bactéries sont isolées fréquemment chez des patients communautaires (en particulier dans les infections urinaires). La détection de ces BLSE repose sur le test de synergie entre un disque d'amoxicilline-acide clavulanique et des disques de C3G ou d'aztréonam. Ces enzymes étant inhibées par l'acide clavulanique, cela donne des images caractéristiques en « bouchon de champagne » autour du disque d'amoxicilline (fig. 42.6).

Les carbapénèmes étaient, jusque très récemment, couramment considérés comme les molécules de choix dans le traitement des infections compliquées à entérobactéries sécrétrices de BLSE. Ce sont des agents très stables vis-à-vis des bêta-lactamases et leur pénétration *via* les porines est facilitée par leur taille et leur structure. Il existe cependant un mécanisme de résistance médié par des carbapénémases, généralement classées en deux groupes :

- les métallobêta-lactamases (MBL) (classe B) ;
- et les sérine-carbapénémases (classes A et D), en particulier les enzymes de types KPC et OXA48 qui sont actuellement les plus fréquentes en France.

Leur détection repose souvent sur une inhibition par l'acide boronique pour les enzymes de type KPC, par l'EDTA ou l'acide dipicolinique pour les métallobêta-lactamases. Des disques combinés inhibiteurs/carbapénèmes existent pour faciliter la détection phénotypique de ces enzymes ; mais la détection moléculaire reste la méthode de choix.

Gène *mecA* chez *Staphylococcus* spp.

La résistance par production de PLP2A est apparue peu de temps après la mise sur le marché de la méticilline. Elle est due à la production, chez *S. aureus* et chez les staphylocoques à coagulase négative (SCN), d'une nouvelle PLP appelée

PLP2A. La PLP2A est codée par le gène *mecA* situé au sein d'un îlot de résistance aux bêta-lactamines nommé SCC*mec* (*Staphylococcal Cassette Chromosome mec*) (8 types décrits en 2011). L'existence de cette nouvelle PLP confère une résistance à l'ensemble des bêta-lactamines. La particularité de cette résistance est liée à son *expression* qui peut être :

- soit *homogène* : la totalité de la population bactérienne exprime une résistance à haut niveau ;
- soit *hétérogène* : seule une fraction de la population exprime cette résistance à haut niveau.

Ainsi, d'autres facteurs semblent contribuer à la résistance à la méticilline chez les staphylocoques. Cette caractéristique rend parfois la détection de la résistance à la méticilline difficile. Il existe cependant des indicateurs phénotypiques : diamètre d'inhibition autour du disque de céfoxitine ou de moxalactam, réaction d'agglutination pour la recherche de la PLP2A et mise en évidence moléculaire de la présence du gène *mecA*.

Gènes *van* chez *Enterococcus* spp.

Les glycopeptides n'interagissent pas avec les enzymes de la biosynthèse de la paroi mais forment des complexes avec les précurseurs du peptidoglycane et préviennent leur incorporation dans la paroi. L'activité des glycopeptides n'est donc pas déterminée par leur affinité pour des enzymes cibles mais par la spécificité de substrat des enzymes qui détermine la structure des précurseurs du peptidoglycane. Le 1^{er} isolat clinique d'*Enterococcus* spp. résistant à la vancomycine a été décrit en Europe en 1988. La résistance aux glycopeptides (ERG) est due à la présence d'opérons qui codent des enzymes pour :

- la synthèse de précurseurs de faible affinité dans lesquels le DAla terminal est remplacé par un DLac ou une DSer ;
- et l'élimination des précurseurs de haute affinité produits par la bactérie.

Cette résistance aux glycopeptides existe de façon naturelle chez certaines espèces d'entérocoques. Ainsi, la résistance de type VanC est présente chez les espèces *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* et *E. flavescens*, qui sont naturellement résistantes à de faibles concentrations de vancomycine, mais sont sensibles à la teicoplanine. La résistance de type VanA a été la 1^{re} décrite et est caractérisée par une résistance à haut niveau à la vancomycine et à la teicoplanine. Le dipeptide DAla-DLac remplace ainsi le dipeptide DAla-DAla dans la voie de synthèse du peptidoglycane. Cette substitution élimine une liaison hydrogène essentielle pour la fixation des glycopeptides et réduit considérablement leur affinité pour la cible. La résistance de type VanB repose sur le même principe mais est caractérisée par un haut niveau de résistance à la teicoplanine et un bas niveau de résistance à la vancomycine. Actuellement, plus de 8 types différents d'opérons *van* conférant la résistance aux glycopeptides ont été décrits. L'impact sur la thérapeutique des divers types de résistance aux glycopeptides est double : diminution de l'activité bactéricide de ces antibiotiques et sélection de mutants plus résistants sous traitement.

Mécanismes de résistance par famille d'antibiotiques

Le tableau 42.27 regroupe les principaux mécanismes de résistance identifiés actuellement, par classe d'antibiotique, avec une indication de leur fréquence respective en France.

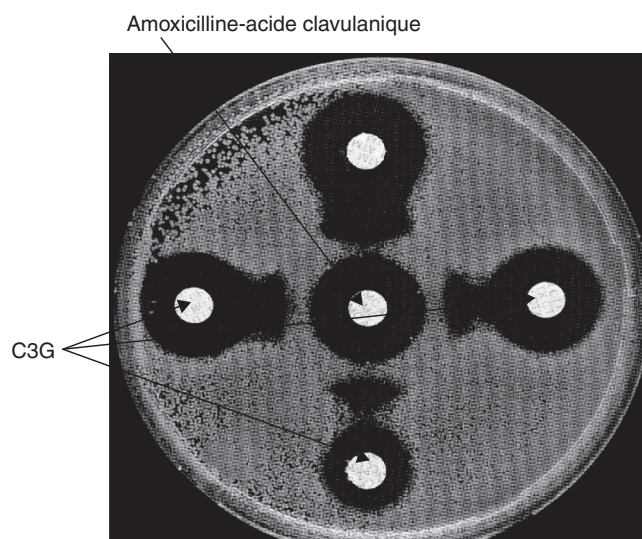


Fig. 42.6 Image de synergie entre un disque d'amoxicilline-acide clavulanique et des disques de C3G (souche d'*E. coli* productrice de BLSE).

Tableau 42.27 Principaux mécanismes de résistance par famille d'antibiotiques.

Antibiotique	Mécanisme	Principaux exemples	Fréquence
Antibiotiques agissant sur la synthèse de la paroi			
β-lactamines	Inactivation enzymatique	Production de β-lactamases	+++
	Altération de la cible	Modification/recombinaison de gènes des PLP chez <i>S. pneumoniae</i> et <i>H. influenzae</i>	+++
	Modification de la cible	Acquisition de la PLP2A (gène <i>mecA</i>) chez <i>Staphylococcus</i> spp.	+++
	Efflux actif	Surproduction du système MexAB-OprM chez <i>P. aeruginosa</i>	++
	Imperméabilité membranaire	Déficit en porine OprD chez <i>P. aeruginosa</i> (imipénem)	++
Glycopeptides	Modification de la cible	Acquisitions de gènes <i>van</i> par <i>Enterococcus</i> spp.	±
	Séquestration de l'antibiotique	Surproduction de peptidoglycane remanié chez <i>S. aureus</i> (VISA, GISA)	±
Fosfomycine	Imperméabilité membranaire	Déficit dans le système de transport du glycérol-3-phosphate	++
	Inactivation enzymatique	Acquisition des déterminants <i>fos</i>	±
Polymyxines	Imperméabilité membranaire	Neutralisation de groupements PO ₄ du LPS chez divers Gram–	±
Antibiotiques inhibant la synthèse des acides nucléiques			
Quinolones	Altération de la cible	Mutations des topo-isomérases II	+++
	Efflux actif	Surproduction de systèmes intrinsèques	++
Quinolones	Protection de la cible	Acquisition de déterminants <i>qnr</i> (Gram–)	+
	Inactivation enzymatique	Acquisition d'acétylase	±
Rifampicine	Altération de la cible	Mutations dans l'ARN-polymérase	++
	Inactivation enzymatique	Acquisition de l'ADP-ribosyl-transférase <i>Arn2</i> par les Gram–	±
Triméthoprim Sulfamides	Altération de la cible	Mutation dans la DHFR	++
	Cible supplémentaire	Acquisition de DHFR de faible affinité	++
	Amplification de cible	Surproduction de la DHFR	+
Métronidazole	Défaut d'activation	Déficit en systèmes redox chez <i>H. pylori</i>	++
	Inactivation enzymatique	Acquisition des déterminants <i>Nim</i> chez <i>Bacteroides</i> spp.	±
Antibiotiques inhibant la synthèse des protéines			
MLSK	Modification de la cible	Acquisition de méthylases de l'ARN 23S	+++
	Efflux actif	Acquisition de systèmes extrinsèques (Gram+) ou surproduction de systèmes intrinsèques (Gram–)	++
	Altération de la cible	Mutations de l'ARN 23S chez <i>H. pylori</i> , <i>Mycobacterium</i> spp., et <i>Mycoplasma</i> spp.	+
	Inactivation enzymatique	Production d'estérases ou de phosphotransférases	±
Oxazolidinones	Altération de la cible	Mutations de l'ARN 23S ou des protéines ribosomales chez <i>Enterococcus</i> spp. et <i>Staphylococcus</i> spp.	±
Phénicolés	Inactivation enzymatique	Production d'acétyltransférases	++
	Efflux actif	Acquisition de systèmes extrinsèques (<i>CmIA</i> , <i>Flo</i>) ou surproduction de systèmes intrinsèques	+
Aminosides	Inactivation enzymatique	Acquisition d'enzymes ANT, APH ou AAC	+++
	Altération de la cible	Mutations dans les protéines S12 et S5	+

(Suite)

Tableau 42.27 Suite.

Antibiotique	Mécanisme	Principaux exemples	Fréquence
Antibiotiques inhibant la synthèse des protéines			
	Modification de cible	Acquisition des méthylases de l'ARN 16S	±
	Imperméabilité membranaire	Défaut de transfert actif à travers la membrane cytoplasmique	±
	Séquestration	Surproduction d'enzymes inactivatrices vis-à-vis d'un non-substrat ou production de glycanes périplasmiques	±
Tétracyclines	Efflux actif	Acquisition de systèmes extrinsèques (Tet)	+++
	Protection de la cible	Acquisition de déterminants <i>tet(M)</i> , <i>tet(O)</i> , <i>tet(S)</i> (Gram +)	+++

Fréquence en France donnée à titre indicatif : rare (±), peu fréquent (+), fréquent (++), très fréquent (+++).

Tableau 42.28 Principaux mécanismes de résistance par famille/genre bactérien.

Famille/genre bactérien	Antibiotiques	Mécanismes de résistance
Entérobactéries	β-lactamines	Production de β-lactamases
	Aminosides	Acquisition d'enzymes ANT, APH ou AAC
	Fluoroquinolones	Efflux actif Mutations des topo-isomérases II Acquisition de déterminants <i>qnr</i>
<i>P. aeruginosa</i>	β-lactamines	Déficit en porine OprD chez <i>P. aeruginosa</i> (imipénem) Surproduction du système MexAB-OprM (efflux actif) Production de β-lactamases
	Aminosides	Acquisition d'enzymes ANT, APH ou AAC
	Fluoroquinolones	Efflux actif Mutations des topo-isomérases II
<i>Staphylococcus</i> spp.	β-lactamines	Acquisition de la PLP2A (gène <i>mecA</i>)
	MLSK	Acquisition de méthylases de l'ARN 23S
	Aminosides	Acquisition d'enzymes ANT, APH ou AAC
	Oxazolidinones	Mutations de l'ARN 23S/protéines ribosomales
	Glycopeptides	Surproduction de peptidoglycane remanié chez <i>S. aureus</i> Modification de la cible gènes <i>van</i> (très rare)
<i>Enterococcus</i> spp.	β-lactamines	Surexpression de la PLP5 (moindre affinité)
	MLSK	Acquisition de méthylases de l'ARN 23S
	Aminosides	Faible niveau de résistance naturelle (imperméabilité) Acquisition d'enzymes ANT, APH ou AAC
	Glycopeptides	Modification de la cible (gènes <i>van</i>)
<i>S. pneumoniae</i>	β-lactamines	Modification/recombinaison de gènes des PLP
	Macrolides	Surproduction de systèmes intrinsèques

Mécanismes de résistance par famille/genre bactérien

Le tableau 42.28 regroupe les principaux mécanismes de résistance par famille d'antibiotiques et genre bactérien.

Conclusion

L'amélioration de la prescription des antibiotiques, en ville comme à l'hôpital, et plus généralement des autres médicaments anti-infectieux (antifongiques et antiviraux),

est devenue un enjeu majeur tant à l'échelon national qu'international.

Depuis la fin des années 1990, l'Union européenne a prévu un suivi basé sur la surveillance des micro-organismes résistants aux antibiotiques par l'*European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS), le recueil des données concernant les consommations d'antibiotiques par l'*European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC), le développement d'une politique de bon usage des antibiotiques et enfin la réalisation de recherches pour combattre les phénomènes de résistance bactérienne.

En France, c'est en 1994 qu'a été lancé le premier plan (1995–2000) de lutte contre les infections nosocomiales, l'objectif étant de réduire d'un tiers les infections nosocomiales et de diminuer le taux de bactéries résistantes. En 1996, l'Andem a diffusé un ensemble de recommandations nationales sous la forme d'un guide intitulé : « Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital », développant les quatre points suivants :

- mise en place d'une commission des antibiotiques chargée de définir la politique de l'établissement ;
- institution de la prescription nominative à durée limitée avec recours aux recommandations et à un référent en antibiothérapie ;
- mise en place d'une organisation transversale entre le laboratoire de microbiologie, le service pharmacie et les services cliniques ;
- formation des internes au début de chaque semestre et formation continue.

Les programmes quadriannuels suivants et la circulaire du 2 mai 2002 reprennent ces propositions dans le but de les faire enfin appliquer.

Comme le soulignait le plan antibiotique 2011–2016, le bilan des actions engagées depuis le début des années 2000 pour préserver l'efficacité des antibiotiques est contrasté, montrant des succès et des limites, en ville comme dans les établissements de santé. Des résultats ont été obtenus sur la

maîtrise des consommations et en termes de maîtrise de la transmission croisée de certaines bactéries multirésistantes ou BMR (SARM, ERG), mais on assiste à l'émergence et à la diffusion d'autres BMR (EBLSE ou entérobactéries productrices de carbapénémases – EPC).

Il est donc capital de maintenir les efforts entrepris pour le bon usage des antibiotiques, avec par exemple la mise en place dans les établissements de santé de mesures du type :

- commission des anti-infectieux composée de médecins, de bactériologistes et de pharmaciens ;
- rédaction d'un référentiel local de prescription ;
- utilisation d'un support spécifique de prescription (informatisé ou non) permettant de distinguer l'antibioprophylaxie, l'antibiothérapie probabiliste et l'antibiothérapie documentée (avec des durées de traitement limitées) ;
- conseils en antibiothérapie par des référents ;
- validation systématique des prescriptions d'antibiotiques par un pharmacien ;
- mise en place d'une équipe opérationnelle pharmacien/infectiologue/microbiologiste.

Pour en savoir plus

Retrouvez la bibliographie de ce chapitre à cette adresse :
<http://www.em-consulte/e-complement/475077>.

