

LES ANTIBIOTIQUES

Définition

- Substance chimique antibactérienne
- Capable d'inhiber ou de détruire les bactéries
- Agissent par voie générale ou locale
- Active en milieu organique, capable de diffuser
- Agit sur une cible
- Peut devenir inactive

Classification

Spectre d'activité

- Très large : tétracycline
- Large : aminosides
- Étroit : G- polypeptides
- À prédominance G+ : β lactamines

Le mode d'action

- Classification (mode d'action)

I- La paroi

1- Bétalactamines :

A- Pénams (pénicillines) :

Pénicilline G :

- Chef de file : Benzylpénicilline (Péni G 1944)
- Formes retard :
 - Benzylpénicilline procaïne (Bipéni « 12h »)
 - Benzathine pénicilline (Extencilline « 15j »)
- Formes orales : phénoxygénicilline (Péni V)
- Spectre d'activité :
 - Actif sur les cocci G+ et G-, les bacilles G+, les entérocoques
 - Inactif sur les bacilles G-, le staph, et le gonocoque car producteurs de pénicillinases
- Indications : angine, RAA, érysipèle, syphilis, leptospirose.

Pénicilline M :

- Oxacilline (Bristopen 1963)
- Spectre d'activité :
Même spectre que les pénicillines G, mais moins efficace. Sensible aux pénicillinases

staphylococciques

- Indications : infections à staph métiS

Amino-benzylpénicilline (Pénicilline A) :

- Ampicilline : Totapen 1965
- Amoxicilline

- Forme retard : Bicampicilline
- Spectre d'activité :
 - Même spectre que les pénicillines G
 - Élargi aux bacilles G-
- Indications : angine, RAA, érysipèle, pneumonie, infection urinaire, gastro entérite, méningite, endocardite.

Groupe des acyl-uréido-pénicillines :

- Produits
 - Ureidopénicillines : pipéracilline 1980
 - Carboxypénicillines : ticarcilline 1981
- Spectre d'activité : même que les pénicillines ; élargi aux entérobactéries et le pseudomonas aeruginosa
- Indications : infections graves abdominopelviennes et nosocomiales (usage hospitalier)

Inhibiteurs des bêta-lactamases :

Oxapénam : Acide clavulanique

- Associé à l'amoxicilline : Augmentin 1984
- Associé à la ticarcilline : Claventin 1988
- Spectre d'activité : élargi au staph métiS, gonocoque, hémophilus, entérobactérie
- Indications (Augmentin) : infection respiratoire haute et basse, salpingites, endométrites, infections de la peau et des tissus mous, infections bucco-dentaires.

Claventin : à usage hospitalier

Pénicillines sulfones :

- Sulbactam associé à amoxicilline : Unacim 1992
- Tazobactam associé à pipéracilline : Tazocilline 1992 (infections polymicrobiennes, cellulite, péritonite)

B- Pénéms : Carbapénéms :

- Imipénem : Tiénam 1993
 - Prescrit sur documentation bactériologique
 - Indication : infection intra abdominale, gynécologique et nosocomiale
- Ertapéném : Invanz 2008

C- Céphéms : Céphalosporines :

- C 1^{ère} génération : céfalexine, céfazoline
- C 2^{ème} génération : céfoxitine, céfuroxime
- C 3^{ème} génération : céfotaxime, céfépime, a
- C 4^{ème} génération : Cefquinome

Céphalosporines 1^{ère} génération :

- Spectre : gram + et inactive sur Pseudomonas
- Bêta-lactamases
 - Résistance à celle du Staph. Aureus
 - Sensibilité à celle des entérobactéries
 - Sensible aux céphalosporinases
- Voies d'administration
 - Parentérale : Céfazoline

- Orale : Céfalexine

Céphalosporines 2^{ème} génération :

- Spectre : extension du spectre vers les entérobactéries inactive sur *Pseudomonas*
- Bétalactamases
 - Résistance à celle du Staph. Aureus
 - Meilleure résistance à celle des entérobactéries
 - Relative résistance aux céphalosporinases
- Voies d'administration : Orale et parentérale

Céphalosporines 3^{ème} génération :

- Spectre :
 - Extension du spectre vers les entérobactéries mais diminution de l'activité sur les Gram + ;
 - Certaines sont actives contre *Pseudomonas* mais la plupart ne le sont pas
- Bétalactamases
 - Résistance aux bétalactamases
 - Résistance aux céphalosporinases
- Voies d'administration : Parentérale

Céphalosporines 4^{ème} génération :

- Spectre :
 - Bonne activité à la fois sur les G + et les G –
 - Mauvaise activité contre *Pseudomonas*
- Bétalactamases
 - Résistance aux bétalactamases et aux céphalosporinases
- Voies d'administration : Parentérale : Céfquinome

Indications des céphalosporines :

- C 1^{ère} génération et C 2^{ème} génération : Infections ORL, antibioprophylaxie
- C 3^{ème} génération et C 4^{ème} génération : Pneumonie, infection urinaire haute, méningite, ostéomyélite aigue, infection nosocomiale, endocardite.

D- Monobactames :

- Azactam : 1988
- Sur documentation bactériologique
- Actif sur les BGN ++
- Indication : infections sévères sauf méningite

2- Fosfomycine :

- Spectre : large, actif sur les cocci G+ et-, et sur les bacilles G+ et-. À utiliser toujours en association pour éviter l'apparition de mutants résistants
- Indications :
 - Cystite aigue de la jeune femme (per os, prise unique)
 - Infection neuro-méningée à staph métiS

3- Glycopeptides

- Spectre : étroit, inactif sur les G-, actif sur les G+ principalement le staph et les entérocoques (par voie IV)
- Produits

- Vancomycine 1985
- Teicoplanine 1988
- Daptomycine 2008
- Indication : infection à staph métiR, infection à streptocoque, endocardite, colite pseudomembraneuse

II- La membrane :

1- Polymyxines : BGN

- Spectre étroit ; entérocoques, vibrion cholerae, Serratia
- Colistine 1959

2- Gramicidines et Thyrocidine : BG positif

- Spectre étroit
- Bacitracine : usage local
- Infections superficielles de la peau et les conjonctivites

III- Le ribosome :

1- Les aminosides :

- Spectre : large, cocci et bacille G+ sauf le streptocoque, cocci et bacille G-, mycobactéries. Toutes les bactéries anaérobies sont résistantes.
- Produits :
Gentamycine, kanamycine, amikacine, streptomycine
- Indications :
 - Associé au pénicilline, céphalosporines, fluoroquinolone
 - Infections graves : pyélonéphrite, pneumonie à BGN, endocardite, brucellose, coma hépatique, brulure étendue

2- Groupe MLS

Macrolide :

- Spectre : étroit
 - Cocci G+ (strepto et staph métiS)
 - Cocci G- (neisseria, moraxella, hélicobacter)
 - BGN (listéria)
 - Germes anaérobies (propionibacterium acnes)
 - Germe intracellulaire (Mycoplasma pneumoniae, chlamydia)
- Produits : spiramycine, érythromycine, clarithromycine, josamycine
- Indication : angine, infections respiratoires, infections urogénitales, gastroentérites, infections à hélicobacter, toxoplasmose, prophylaxie de l'endocardite infectieuse
- **Kétolides** : à rapprocher des macrolides
- Télithromycine : Ketek
- Actif sur le pneumocoque, y compris les résistances à la pénicilline

Lincosamides :

- Spectre : comparable à celui des macrolides
- Produits :
 - Lincomycine : lincocine 1966
 - Clindamycine 1972

- Indications : infections ostéoarticulaires, infections de la peau, toxoplasmose cérébrale

Synergistines :

- Spectre : bactéries G+ résistantes aux autres antibiotiques, antistaph
- Produits :
 - Virginiamycine : staphylomycine
 - Pristinamycine : pyostacine
- Indications : Pneumonie nosocomiale, infections de la peau, infections cliniquement significatives à Enterococcus résistant à la vancomycine

3- Phénicolés

- Spectre : très large, bacille G+ et-, cocci G+ et –
- Produits :
 - Chloramphénicol 1950
 - Thiamphénicol
- Indications : méningites à méningocoques, fièvre typhoïde, abcès du cerveau

4- Tétracyclines

- Spectre : large, les résistances sont fréquentes ; actifs sur les germes à développement intracellulaire y compris Rickettsie et mycoplasme.
- Produits :
 - 1^{ère} génération : tétracycline
 - 2^{ème} génération : vibramycine (diffuse dans le LCR et les articulations)
 - Glycylcycline : Tygacil
- Indications :
 - IST, conjonctivite, infection respiratoire, brucellose, maladie de Whipple, rickettsiose
 - Tygacyl : infections compliquées de la peau et tissus mous, infections digestives, pneumonie

5- Acide fusidique

- Antistaph uniquement sur le staph métiS et métiR
- Fucidine 1965

6- Oxazolidonones

- Spectre : bactériostatique, actif sur G+ résistants aux traitements habituels
- Linézolide
- Indication : infections compliquées de la peau et des tissus mous, pneumonies nosocomiales, endocardite, ostéomyélite aiguë

IV- Blocage de l'ARN polymérase

- Spectre : large, cocci G+ et-, bacille G+ et-, mycobactéries
- Produits : Rifamycine, Rifocine, Rifadine, Rifampicine
- Indications : infections graves à staph, brucellose, lèpre, tuberculose

V- ADN

- Quinolones
- Fluoroquinolones
- Produits nitrés

1- Quinolones

- Spectre : limité aux bactéries G-, à l'exception du pseudomonas aeruginosa
- Produits
 - Acide nalidixique : Négram
 - Acide pipémidique : pipram
- Indication : infection urinaire

2- Fluoroquinolones

- Spectre : élargi aux pseudomonas et aux bactéries G+, notamment les staph. Sélectionnent des mutants résistants et il est recommandé d'utiliser une association pour prévenir l'émergence
- Associations : aminosides, bêtalactamines, fosfomycine
- Indications : Infections respiratoires (pneumopathies communautaires), MST, infection ostéoarticulaire, sinusite, infections digestives

3- Produits nitrés

Oxyquinoleines :

Spectre large dans le traitement des infections urinaires et intestinales. Exp : Nibiol (Nitroxoline)

Nitrofuranes :

Spectre large dans les infections intestinales Exp : Ercéfuryl

5.Nitro-imidazolés :

- Spectre limité aux bactéries anaérobies, bacilles G+et-, agissent sur Gardenellavaginalis, hélicobacter pylori. Exp : Métronidazole (Flagyl)
- Indications : abcès du cerveau, méningite à aérobie, endocardite, colite et infection gynécologique

VI- Synthèse de l'acide folique

- **Sulfamides**

Spectre large, résistance fréquente

Produits :

- Sulfadiazine 1945
- Sulfaméthisol 1949

- **Triméthoprime**

Spectre large, résistance moins fréquente. Utilisé seul ou associé à un sulfamide.

- **Indications :**

Infection urinaire, pneumocystose et infection digestive

Les règles de prescription des antibiotiques

- Indications
- Précautions à prendre
- La conduite pratique du traitement
- Surveillance

I- Indications

- Antibiothérapie probabiliste
- Association des antibiotiques
- Antibioprophylaxie
- Antibiothérapie locale

1- Antibiothérapie probabiliste

90 % des prescriptions (prescrire sans documentation bactériologique)

Avant toute prescription

- Connaitre les bactéries
 - Évaluer le terrain
 - Hospitalisation ou non (degré de l'urgence)
 - Pratiquer les tests simples (bililabstix,)
- ↓
- Recours au temps : temporiser 72h pour faire la \neq entre infection virale et bactérienne
 - Recours à la documentation bactériologique : est parfois indispensable
-
- ORL : angine+++
 - Infections respiratoires basse : pneumopathie
 - Infections cutanées : érysipèle
 - Infection gynécologiques et ST : +++
 - Infections digestives : +++
 - Infections urinaires : +++
 - Endocardites : +++
 - Méningites :
 - Immunodéprimés :

ORL

- **Angine** : apanage de l'enfant, souvent virale.
 - ATB : systématique dans les situations critiques (RAA, Scarlatine, GNA)
 - Schéma de courte durée : amoxil 6J, céphalosporine 4J, clarithromycine 5J...
- **Sinusite** : cibler le pneumocoque, Augmentin, pyostacine
- **Otite moyenne aigüe** : Augmentin, pyostacine, céphalosporine

Infections respiratoires

- Bronchite aiguë : virale, pas d'ATB
- BPCO : Augmentin, céphalosporine, pyostacine, Télithromycine
- Pneumopathie communautaire : cible pneumocoque ; amoxicilline, céphalosporine, macrolide.
En cas d'allergie aux bêta-lactamines : glycopeptide + fluoroquinolone

Infections cutanées

- Plaie : traitement local, pas d'ATB
- Erysipèle : cible streptocoque ; amoxicilline, pénicilline G, pyostacine
- Furoncle : pas d'ATB sauf si fièvre ou panaris
- Impétigo, surinfection dermatose : cible le staph

Infections gynécologiques et ST

- Salpingite aiguë : cible Chlamydia, gonocoque, BGN, anaérobie (diagnostic est clinique, l'ATB est urgente)
Tétracycline + fluoroquinolone ; Augmentin si suspicion BGN et flagyl en ovule
- Urétrite : céphalosporine + azithromycine

Infections digestives

- Appendicite, cholécystite, péritonite, infection du liquide d'ascite,
- ATB : couvre les BGN, anaérobie
 - Céphalosporine + Aminoside
 - Fluoroquinolone + Augmentin + flagyl

Infections urinaires

- Après ECBU
- Germe : E. Coli
- Cystite aiguë : quinolones, fosfomycine (cure courte)
- Infection urinaire communautaire : céfotaxime, fluoroquinolone + aminoside en cas d'allergie aux bêta-lactamines
- PNA :
 - Simple : amoxicilline, Augmentin, fluoroquinolone
 - Compliquée : associé un aminoside

Endocardite / choc septique

- Urgence thérapeutique : ATB après plusieurs séries d'hémoculture (au minimum 3)
- Bêta-lactamine + aminoside
 - Augmentin + gentamycine
 - Vancomycine + gentamycine
 - Vancomycine + rifampicine + gentamycine

Méningites

- Étude du LCR d'abord pour éliminer une étiologie virale sauf purpura fulminans
- Céphalosporine 3^{ème} génération : céfotaxime ; à adapter en fonction de l'antibiogramme
- Si complication : céphalosporine 3^{ème} génération + vancomycine

Immunodéprimés

- Toute fièvre est considérée comme infection nosocomiale même après la sortie de l'hôpital
- Augmentin + fluoroquinolone

2- Association des antibiotiques :

Avantages

- Augmente la vitesse de bactéricidie
- Traitement d'une infection grave
- Prévient l'émergence des résistances
- Atteindre le germe dans les ≠ sites
- Association des antibiotiques

Inconvénients

- Faux sentiment de sécurité qui fait oublier des gestes simples (ablation d'une sonde.....
- Accumulation de toxicité
- Sélection de germes résistants
- Accroissement du coût

Indications

- Brucellose
- Endocardite
- Infections sévères à staph, strepto et pseudomonas
- Abscesses du cerveau
- Infection de la peau, tissu mou, ostéo articulaires
- Médiastinites
- Infections intra abdominales
- Pneumonies nosocomiales
- Pyélonéphrites
- Terrain : immunodéprimé ; nourrisson et enfant...
- ATB : Ac fusidique, fosfomycine, rifampicine, FQ

3- Antibiothérapie préventive

- Chirurgie propre
- Chirurgie contaminée :
 - La première dose lors de l'induction de l'anesthésie
 - Jamais poursuivie au-delà de 24-48h

Endocardite infectieuse

- Valvulopathie Prothèse valvulaire
- ATCD d'EI
- Cardiopathie congénitale cyanogène
- PVM, CMO, CIV
- Coarctation de l'aorte
- Gestes buccodentaires
- Amygdalectomie, adénoïdectomie,
- Intubation nasotrachéale
- Manœuvres œsophagiens

- Colo recto
- Manœuvres urétéro-pyélocalicielles

Soins dentaires et ORL : Streptocoque ☑ Prise unique, Amoxicilline 3g per, Allergie : clindamycine
Urogénitales et digestives - Entérocoques ☑ Deuxième prise ±

Autre

- RAA
- Morsures
- Diarrhée des voyageurs
- Choléra
- BPCO
- Infection urinaire récidivante
- Gonococcie : comme une infection avérée
- Méningococcémies
- Neutropénie
- Erysipèle
- Asplénie
- Infection du liquide d'ascite

Morsures

- Soins locaux
- ATB : si siège face, main, aire génitale, à côté d'une articulation
- Augmentin pour éviter la surinfection

Infections urinaires récidivantes

- Cystite récidivante : à partir de 4 récives dans un délai de moins de 3 mois
- ATB : 2-3 fois/semaine, per os, actif sur la majorité
- Posologie ¼ à un demi de la posologie
- Le soir au coucher
- 6-12 mois

Neutropénie (chimio)

- Bêtalactamine + aminoside
- Bêtalactamine + fluoroquinolone
- 4-8h après le début de la fièvre

Infection du liquide d'ascite

- Prévention primaire :

Facteurs de risque : choc hémorragique, hyperbilirubinémie > 43 µmol/l, liquide pauvre en albumine < 10g/l

- Prévention secondaire : guéri d'un premier épisode
- ATB :
 - Prise quotidienne de norfloxacine
 - Une fois /semaine ciprolon 750 mg
 - 5j /semaine Bactrim 800 mg

4- Antibiothérapie locale±

- Intra péritonéale
- En neurologie
- En pneumologie
- En orthopédie

II- Précautions à prendre :

1- Bilan pré thérapeutique

- Affirmer l'infection
- Faire la part entre germe pathogène et saprophyte
- Étudier le terrain
- Faire tous les prélèvements

2- Contre-indications

- Déficit en G6PD : sulfamide, chloramphénicol
- Myasthénie : aminoside, tétracycline
- Insuffisance rénale et cardiaque : péni G à forte dose

3- Terrain

- Age : intervient dans le choix de la posologie
 - Enfant : en fonction du poids
 - Sujet âgé : en fonction de la clairance de la créatinine
- Allergie : les terrains atopiques prédisposent aux accidents d'hypersensibilité

Grossesse

Plusieurs cas de figure :

- Tératogène dans les 3 premiers mois de grossesse
- Toxique après les 3 mois
 - Fœtale
 - Prénéonatale
 - Postnatale

Bétalactamines :

- Effet tératogène : nul
- Indications :
 - Infection urinaire : amoxicilline, Augmentin, céphalosporine
 - Listériose : ampicilline
 - Endométrite : amoxicilline, Augmentin, céphalosporine

Aminosides :

- Ne sont pas contre indiqués
- Risque de néphrotoxicité chez la mère
- Risque d'ototoxicité chez le fœtus

Tétracyclines :

Traversent le placenta, interfèrent avec le métabolisme du Calcium osseux

- Hypoplasie
- Changement de coloration des dents (dents de lait)
- Retard de croissance

Macrolides :

- Erythromycine : mal tolérée sur le plan digestif
- Spiramycine : toxoplasmose ; 9M entre 7 et 24 SA

Métronidazole :

Traverse le placenta ; à éviter au premier trimestre

Fluoroquinolone :

Se dépose au niveau du cartilage et entraînent des lésions dégénératives irréversibles

Sulfamides :

- Contre indiqués au premier trimestre
- Période néonatale : ictère nucléaire
- Renoncer aux sulfamides en fin de grossesse et durant le travail

Nitrofuranes : largement prescrits

Phénicolés : syndrome gris chez le prématuré

Allaitement

- Bêtalactamine et spiramycine : à préférer
- Aminosides : passage dans le lait
- Quinolones : à éviter

Autres :

- Insuffisance hépatique : réduit la transformation métabolique que le foie opère
- Insuffisance rénale : aggravée par les antibiotiques néphrotoxiques et retarde l'élimination des produits excrétés
- Les troubles musculaires : myasthénie ; craindre l'action curarisante de certains antibiotiques

4- Interactions médicamenteuses :

- Néphrotoxicité
 - Aminosides + diurétiques
 - Aminosides + céphalosporines
 - Céphalosporines +diurétiques
- Risque hémorragique
 - Phénicolés + anticoagulants

La conduite pratique du traitement

Le choix de l'antibiotique

- Arsenal thérapeutique
- Nature de l'infection (modérée ou sévère)
- Le site infectieux
- Le terrain
- La voie d'administration, rythme, la durée
- Le coût
- La conduite pratique du traitement

Les modalités d'administration

- Voie veineuse
- Voie orale
- Voie IM et locale

La posologie :

Dépend de la sévérité de l'infection, de la sensibilité de la bactérie et du site de l'infection

- **Concentration minimale inhibitrice CMI** (bactériostase) : la plus faible concentration d'ATB capable d'inhiber in vitro après 18h de contact à 37°C toute croissance visible
- **Concentration minimale bactéricide CMB** la plus faible concentration d'ATB permettant après 24h d'incubation à 37°C 99.99% des bactéries présentes

- Bactéricidie temps dépendant : lente, apparait à une concentration donnée, et à partir de là, augmente avec le temps de contact mais pas avec une augmentation ultérieure des concentrations
- Bactéricidie concentration dépendant : très rapide, de plus en plus importante, au fur et à mesure de l'augmentation des concentrations
- **Aminosides, glycopeptides, fluoroquinolone, bêta-lactamines**

IV- Surveillance :

1- Bases de la surveillance

- Clinique et para clinique
- Réévaluation 48^h -72^h : Efficace/inefficace ; Utile/inutile
- Évaluation 7 jours : Effets secondaires

2- Les échecs

Faux échecs

- Diagnostic initial erroné
- Deuxième maladie non influencée par le traitement
- Impatiente injustifiée
- Fièvre par intolérance
- Inactivation de l'ATB avant l'administration

Échecs liés au malade

- Inobservance
- Vomissement, diarrhée
- Hôtes immunodéprimés

Échecs pharmacologiques

- Traitement insuffisant
- Pénétration défectueuse : prostate, méninge, os
- Inactivation in situ : pus, hématome
- Effet obstruction
- Antagonisme entre antibiotique

Échecs liés au microbe

- Erreur initiale sur le pathogène
- Acquisition de résistance pendant le traitement
- Surinfection et substitution
- Bactéricidie insuffisante
- Persistance bactérienne

3- Effets secondaires

Au plan individuel

- Effets dose dépendants : toxique (aminoside) ou pharmaco (aminosides effet curarisant)
- Inhibiteur ou inducteur enzymatique
- Allergie
- La fièvre : mécanisme immunoallergique
- Attention au sel de Na
- Colonisation d'un organe par un germe sélectionné

Au plan collectif

- Émergence des résistances

Généraux

- Réaction anaphylactique : rare, pénicillines, rifampicine
- Réaction de jarish herxheimer : choc, fièvre, frisson, convulsions
- Syndrome de hoigné : choc, hallucination, état confusionnel

Cutanés

- Urticaire
- Erythème maculopapuleux ; Érythème noueux
- Dermatite exfoliatrice

Pénicillines, céphalosporines, sulfamides

Gastro-intestinaux

- Diarrhée bénigne : lincosamides, macrolides, quinolones, sulfamides
- Ulcération de l'œsophage : lincosamides, tétracyclines
- Colite pseudomembraneuse : lincosamides, pénicillines

Hématologique

- Insuffisance médullaire : les phénicolés, touche les 3 lignées, accident réversible, peut survenir 2 semaines à 6 mois après arrêt du traitement
- Anémie hémolytique et anémie mégaloblastique : sulfamides
- Neutropénies : bétalactamines, rifampicine, vancomycine

Rénale

- Les aminosides+++ , les glycopeptides ?
- Toxicité : dépend de la dose, durée prolongée. Réversible après arrêt du traitement
- Terrain particulier : âge avancé, sexe féminin, cirrhose, déshydratation, insuffisance rénale préexistante, diabète, prise concomitante de médicaments néphrotoxiques

Autre

- Hépatique : macrolides, lincosamides hépatite cholestatique
- Neurosensoriels
 - Aminosides : atteinte cochléovestibulaire
 - Quinolones : céphalées, vertiges, hallucination
 - Tétracycline : HIC
 - Macrolide : ototoxicité
- Respiratoires
 - Pneumopathies interstitielles : péni, sulfamides
 - Asthme : péni, céphalosporine, sulfamides
- Tendinite : fluoroquinolones
- Hyperuricémie