

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

Evaluation de l'antibiothérapie probabiliste chez les enfants hospitalisés dans le service de pédiatrie et des UMCp de l'EHS (mère et enfant) de Tlemcen

Présenté par :

**MAHMOUDI Mohamed Amine
MASSEN Amine**

Soutenu le 03 juillet 2013

Le Jury

Président :	Dr BOUAYED .A.Y	Maitre de conférences classe B en chirurgie générale
Membres :	Dr BENAMARA .H Dr BOUKLI .B Dr YLES .T.M	Maitre de conférences en pharmacie galénique Docteur en pharmacie Maitre assistante en anesthésie-réanimation
Encadreur :	Pr MASSEN .Z	Chef de service de pédiatrie

Dédicaces

*A l'être le plus cher au monde qui m'a poussé et motivé
et n'a pas cessé de me fournir son soutien, qui m'a partagé sa patience
et à qui je dois ma place pour ses sacrifices.*

A MON PÈRE

*A celle qui m'a fait voir la lumière, qui m'a fait goûter la joie, qui m'a appris le sourire, qui
a toujours été là pour moi, qui a veillé durant mes nuits pour faire la réussite de mes jours, à
qui je dois tout et que rien ne suffira pour la remercier,*

A MA TRÈS CHÈRE MAMAN

*A ceux qui m'ont transmis leurs sagesses et leurs conseils, et qui m'ont appris de la vie et
continuent à le faire,*

A MES GRAND PARENTS

Aucun mot ne pourra jamais exprimer ma reconnaissance envers vous.

A mes très chères sœurs NAOUEL, FARAH et la petite HOUDA.

A mes oncles ABDELADIM, AYOUB, SMAÏN, KHALÉD et MALIK,

*A mes très chers amis BOURAI Amar, BENTOUT Oussama, KHALIL Ahmed,
KHENAFOU Nadjib, RAHMI Hichem, qui m'ont inspiré la joie aux moments durs de ce
travail.*

A toute ma famille, A toutes les personnes que je connais et que je n'ai pas citées.

À toutes les personnes qui me sont chères.....

.....Je dédie ce travail

....MAHMOUDI Mohamed Amine

Dédicaces

*A celui qui m'a indiqué la bonne voie en me rappelant que la volonté fait toujours les grands hommes, à ma fierté.....**A mon père***

*A mon orage de printemps, celle qui m'a donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance, qui m'a guidé vers le chemin que je mène et qui a toujours attendu les fruits de son éducation.....**A mon honorable maman.***

Qu'ils trouvent ici l'expression de tout mon tendre amour.

*« Le mérite d'un père est incommensurable telles les hauteurs de la montagne Thai Son,
L'amour d'une mère inépuisable comme l'eau qui coule de la source »*

(Proverbe vietnamien)

*A ma tante, **Saliha**, pour sa générosité spirituelle et sa tendresse.*

*A mes chères sœurs, **Sarah** et **Fella** pour leur soutien, avec ma plus tendre affection.*

A tout mes amis pour leur amitié infailible, et pour leur coup de pousse.

A tout mes collègues de promotion de pharmacie 2007. A toute ma famille, mes tantes, oncles, cousins et cousines qui font ma fierté..... A tout ceux que j'aime....

*....**MASSEN Amine***

Remerciements

Il nous est opportun à l'issu de ce modeste travail d'exprimer notre gratitude à l'ensemble des personnes sans l'appui desquelles, ce travail n'aurait pas pu voir le jour.

*Nous tenons à témoigner notre profonde reconnaissance au **Pr Massen Zouhir** chef de service de pédiatrie de l'EHS mère et enfant de Tlemcen, de nous avoir guidé, conseillé ,et soutenu tout au long de notre étude.*

*Tous nos remerciements s'adressent à Dr **A.Y. BOUAYAD** pour nous avoir honoré de présider notre jury.*

*A nos juges, Dr **H. BENAMARA**, Dr **B. BOUKLI** et Dr **T.M YLES**.*

Vous avez bien voulu nous faire l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Nous souhaitons également exprimer notre profonde reconnaissance, aux résidents du service de pédiatrie, qui ont toujours était disponibles pour nous et qui n'ont ménagé aucun effort pour faciliter notre travail.

Nos salutations vont à tout le personnel du service de Pédiatrie, pour leur gentillesse et leur serviabilité qui nous ont aidé pour la réalisation de notre travail.

A tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce travail.

Tous ceux qu'on a oublié de citer.

Liste des abréviations :

ADN :	Acide désoxyribonucléique.
ARN :	Acide ribonucléique.
AUC :	Aire under curve (surface sous courbe).
BLSE :	Bêta-lactamases à spectre étendu.
CMB :	Concentration moyenne bactéricide.
CMI :	Concentration minimale inhibitrice.
CPK :	Créatine phosphokinase.
CRP :	C reactive protein.
ECG :	Electrocardiogramme.
EHS :	Etablissement hospitalier spécialisé.
ERV :	Entérocoque résistant à la vancomycine
G6PD :	Glucose 6 phosphate déshydrogénase.
ID :	Infection digestive.
IgE :	Immunoglobulines E.
IMA :	Inhibiteur de la monoamine oxydase.
IRA :	Infection respiratoire aigüe.
IRB :	Infection respiratoire basse.
IRH :	Infection respiratoire haute.
IU :	Infection urinaire.
LCR :	Liquide céphalorachidien.
PABA :	Acide para-amino benzoïque.
PBP :	Pénicilline binding protéine.
RAA :	Rhumatisme articulaire aigue.
SARM :	Staphylocoque auréus résistant à la méthicilline.
SASM :	Staphylocoque auréus sensible à la méthicilline.
UMCp :	Urgences médico-chirurgicales pédiatriques.
VIH :	Virus de l'immunodéficience humain.
VRS :	Virus respiratoire syncytial.

Liste des figures :

Figure 1 : Mécanismes d'action des antibiotiques.	09
Figure 2 : Cinétique des antibiotiques.	10
Figure 2 : Mécanismes génétiques de résistance (La conjugaison).	13
Figure 4 : Mécanismes génétiques de résistance (La transduction).	13
Figure 5 : Mécanismes génétiques de résistance (La transformation).	14
Figure 6 : Mécanismes biochimiques de résistance.	15
Figure 7 : Structure des bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines).	26

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Spectre d'activité des antibiotiques.....	23
Tableau 2 : Principales pénicillines, classification et spectre d'activité.....	29
Tableau 3 : Principales céphalosporines, classification et spectre d'activité.....	34
Tableau 4 : Principales carbapénèmes, demi-vies et spectres d'activité.....	40
Tableau 5 : Principaux aminosides, action, spectre, cinétique et indications.....	43
Tableau 6 : Spectre d'activité des aminosides.....	47
Tableau 7 : Principaux glycopeptides, demi-vies et particularités.....	48
Tableau 8 : Principaux macrolides, action, spectre, cinétique et indications.....	51
Tableau 9 : Spectre d'activité des macrolides.....	53
Tableau 10 : Spectre d'activité des quinolones.....	61
Tableau 11 : Spectre d'activité des streptogramines.....	63
Tableau 12 : Infections digestives, germes responsables et traitement antibiotique.....	78
Tableau 13 : Infections cutanées et des tissus mous, germes responsables et traitement antibiotique.....	79
Tableau 14 : Répartition des patients selon le sexe.....	86
Tableau 15 : Répartition des patients selon l'âge.....	86
Tableau 16 : Répartition des patients selon le lieu de l'hospitalisation.....	87
Tableau 17 : Répartition des patients selon l'antibiotique précédemment prescrit.....	88
Tableau 18 : Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation.....	89
Tableau 19 : Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation.....	90
Tableau 20 : Répartition des prescriptions selon le type d'antibiotique.....	91
Tableau 21 : Répartition des patients selon la voie d'administration.....	92
Tableau 22 : Répartition des antibiotiques selon leurs associations.....	92
Tableau 23 : Antibiotiques prescrits en monothérapie.....	93
Tableau 24 : Antibiotiques prescrits en bithérapie.....	94

Tableau 25 : Antibiotiques prescrits en trithérapie.	95
Tableau 26 : Antibiotiques prescrits en quadrithérapie.	96
Tableau 27 : Répartition des antibiotiques selon la dose et la durée du traitement.	97
Tableau 28 : ATBs prescrits, durées moyennes et doses moyennes pour les infections du SNC.....	99
Tableau 29 : ATBs prescrits, durées moyennes et doses moyennes pour les IRH.	100
Tableau 30 : ATBs prescrits, durées moyennes et doses moyennes pour les IRB.	101
Tableau 31 : ATBs prescrits, durées moyennes et doses moyennes pour les IU.....	102
Tableau 32 : ATBs prescrits, durée moyenne et doses moyennes pour les infections digestives.	103
Tableau 33 : ATBs prescrits, durées moyennes et doses moyennes pour les infections cutanées.....	103
Tableau 34 : ATBs prescrits, durées moyennes et doses moyennes pour les infections osteo-articulaires.....	104
Tableau 35 : ATBs prescrits, durées moyennes et doses moyennes pour d'autres infections.....	105
Tableau 36 : ATBs prescrits, durées moyennes et doses moyennes pour les convulsions fébriles.	106
Tableau 37 : ATB prescrit, durée moyenne et dose moyenne pour le traitement d'une aplasié médullaire.	106
Tableau 38 : ATBs prescrits à titre prophylactique, durées moyennes et doses moyennes.	107
Tableau 39 : ATBs prescrits et leur coût journalier moyen.	108
Tableau 40 : Coût moyen d'antibiothérapie selon le motif d'hospitalisation.	109

SOMMAIRE :

Introduction générale	2
Objectifs de l'étude	3

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : Généralités sur les antibiotiques

I. Définition	6
II. Historique	6
III. Classification	7
III.1. Classification selon leurs origines	7
III.2. Classification selon la structure	7
III.3. Classification selon l'activité antibactérienne	7
III.4. Classification selon le mode d'action	8
IV. Dosage des antibiotiques	9
V. Résistance aux antibiotiques	12
V.1 Mécanismes génétiques de résistance	12
V.2 Mécanismes biochimiques de résistance	15
V.2.1. Dégradation ou modification de l'antibiotique	15
V.2.2. Réduction de la concentration intra-bactérienne en antibiotiques	17
V.2.3. Modification de la cible des antibiotiques	17
VI. Stratégies de base d'une antibiothérapie	18

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

I. Bêta-lactamines	26
I.1. PENICILLINES	28
I.1.1. Pénicillines naturelles	28
I.1.2. Aminopénicillines	30
I.1.3. Pénicillines Résistantes aux Pénicillinases	31
I.1.4. Carboxypénicillines et les Uréidopénicillines	32
I.2. CEPHALOSPORINES	33
I.3. MONOBACTAMES (aztréonam) :	39
I.4. CARBAPENEMES	40

II.	Aminosides	43
III.	Glycopeptides	48
IV.	Macrolides et les kétolides	51
V.	Apparentés aux macrolides (Clindamycine)	55
VI.	Tétracyclines	57
VII.	Phénicolés (Le chloramphénicol)	58
VIII.	Quinolones	60
IX.	Oxazolidones (Linézolide)	62
X.	Streptogramines (Synergistines)	63
XI.	Lipopeptides (La daptomycine)	64
XII.	Imidazoles (Métronidazole)	66
XIII.	Sulfamides et Triméthoprimé	67

CHAPITRE III : Antibiothérapie probabiliste dans les infections courantes de l'enfant

I.	Infections respiratoires :	70
I.1.	Infections respiratoires hautes :	70
I.1.1.	Rhinopharyngite:	70
I.1.2.	Angine	70
I.1.3.	Otite moyenne aigue	71
I.1.4.	Sinusite et rhinosinusite aigue	72
I.1.5.	Ethmoïdite	72
I.1.6.	Epiglottite aigue.....	73
I.2.	Infections respiratoires basses.....	73
I.2.1.	Bronchiolite aigue.....	73
I.2.2.	Pneumonie aigue.....	74
II.	Infections du système nerveux central	76
II.1.	Méningite bactérienne du nourrisson et de l'enfant	76
II.2.	Méningite néonatale.....	76
III.	Infections ostéo articulaires (Ostéomyélite,arthrites et ostéoarthrite bactérienne).....	77
IV.	Infections urinaires	77
V.	Infections digestives.....	78
VI.	Infections cutanées et des tissus mous.....	79

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

I.	Introduction	82
II.	Matériel et méthodes	82
II.1.	Lieu de l'étude	82
II.1.1.	Le service de pédiatrie générale	82
II.1.2.	Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques	83
II.2.	Questionnaire	84
II.3.	Type d'étude et durée	85
II.4.	Population d'étude	85
II.5.	Critères d'inclusion	85
II.6.	Critères d'exclusion	85
II.7.	Traitement et analyse des donnés	85
III.	Résultats de l'étude	86
III.1.	Etude selon le sexe	86
III.2.	Etude selon l'âge	86
III.3.	Etude selon le lieu de l'hospitalisation	87
III.4.	Etude selon l'antibiotique précédemment prescrits	88
III.5.	Etude selon le motif d'hospitalisation et/ou le diagnostic de l'infection	89
III.6.	Etude selon la durée d'hospitalisation	90
III.7.	Etude selon l'antibiotique prescrit au cours d'hospitalisation	91
III.8.	Etude selon la voie d'administration	92
III.9.	Etude des associations d'antibiotiques	92
III.10.	Etude selon la dose et la durée de traitement.....	97
III.11.	Etude selon la localisation de l'infection	98
III.12.	Etude selon le coût du traitement	108
IV.	Discussions	110
V.	Recommandations	121
	Conclusion générale	127
	Bibliographie.....	129
	Annexes	133
A.	Le questionnaire	133
B.	Les fiches d'antibiotique	134

**Introduction générale
et objectifs de l'étude**

Introduction générale :

L'antibiothérapie de l'enfant a fait de réels progrès. Depuis quelques années, plusieurs tendances se sont fait jour dans l'approche de l'antibiothérapie pédiatrique : La première tendance est tournée vers la meilleure approche épidémiologique des infections, car les pathologies infectieuses de l'enfant mettent fréquemment en jeu le pronostic vital ; La deuxième tendance concerne l'amélioration des modes thérapeutiques.

La pédiatrie comporte des particularités par rapport à la pathologie infectieuse de l'adulte; en effet, les germes sont souvent différents, certains sont propres à l'âge pédiatrique. L'insuffisance du recours au laboratoire de bactériologie, l'absence de surveillance de l'épidémiologie et les variations de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques peuvent peser lourdement sur le choix du traitement, l'évolution et le coût de la maladie. [1]

Les cliniciens doivent se familiariser avec les classes générales des antibiotiques, leurs mécanismes d'action et de leurs principales toxicités. Les différences entre les antibiotiques spécifiques dans chaque classe peuvent être délicates, nécessitant souvent l'expertise des spécialistes des maladies infectieuses à concevoir la solution optimale pour le traitement anti-infectieux. La chimie, le mécanisme d'action, les principales toxicités, spectre d'activité, les indications thérapeutiques, la pharmacocinétique, les posologies, et les coûts sont passés en revue.

Dans une prescription d'un antibiotique spécifique, les médecins devraient également profiter des bases de données de pharmacologie en ligne et des manuels d'antibiotiques afin de fournir un traitement à jour.

Lorsque le choix thérapeutique approprié n'est pas clair, des formations supplémentaires peuvent être utiles en demandant une consultation avec un spécialiste des maladies infectieuses. [2]

Objectifs de l'étude :

Objectif global :

- ✓ L'objectif visé par cette étude est l'évaluation de l'antibiothérapie pédiatrique dans l'établissement hospitalier spécialisé –Mère et enfant– de Tlemcen.

Objectifs spécifiques :

- ✓ Repérer les pathologies infectieuses chez l'enfant et le nourrisson.
- ✓ Identifier les antibiotiques utilisés et leurs classes.
- ✓ Apprécier les associations d'antibiotiques.
- ✓ Déterminer la fréquence des antibiotiques prescrits au sein de l'établissement.
- ✓ Vérifier le respect des modalités d'antibiothérapie pédiatrique.
- ✓ Repérer les effets indésirables.
- ✓ Evaluer le coût du traitement antibiotique.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I :

Généralités sur les antibiotiques

CHAPITRE I : Généralités sur les antibiotiques

I. Définition :

Pendant longtemps, on a appelé antibiotique (selon Selman Waksman ,1943) :« toutes les substances chimiques produites par des micro-organismes capables d'inhiber le développement et de détruire les bactéries et d'autres micro-organismes.» [3]

Cette définition est aujourd'hui trop restrictive et doit être abandonnée car des molécules obtenues par synthèse ou par modification chimique d'une molécule naturelle peuvent être douées des mêmes propriétés, et l'apparition de ces antibiotiques de synthèse mena à une nouvelle définition énoncée en 1957 par TURPIN et VELU : « Tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à coefficient chimiothérapeutique élevé dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des microorganismes ou même de certains êtres pluricellulaires. » [4]

Maintenant un antibiotique signifie : « Nom d'ensemble des substances naturelles produites par des microorganismes et leurs analogues synthétiques, capables d'enrayer la multiplication des bactéries (bactériostatiques) ou de les détruire (bactéricides).» [5]

Les antiseptiques, à la différence des antibiotiques ont une action brutale et non spécifique. Ils sont trop toxiques pour être administrés à l'homme par voie générale. Quelle que soit l'origine de l'antibiotique, il doit avoir les propriétés suivantes : une activité antibactérienne, une toxicité sélective, une activation en milieu organique, une possibilité d'absorption et de diffusion dans l'organisme.

II. Historique :

En 1877, Louis Pasteur et Jules François Joubert énoncèrent le concept des antibiotiques : «Le développement de la bactérie ne peut avoir lieu que de manière très pénible quand elle est en présence d'autres organismes microscopiques, la vie empêche la vie». Et malgré un raté dans l'histoire du développement es antibiotiques en 1888 où un autre antibiotique, le pyocyanase, avait vite été oublié après avoir causé quelques décès, le vrai début des antibiotiques se fait avec la pénicilline. Elle rend obsolète des traitements que l'on trouverait désormais barbare. Ce fut donc une découverte révolutionnaire car depuis le 19^{ème} siècle, on soignait principalement les patients à l'aide des antiseptiques mais leur usage était très limité et affaiblissait considérablement les malades, c'est pourquoi les savants continuaient à chercher de nouveaux vaccins. En 1928, Alexander Fleming, ainsi,

CHAPITRE I : Généralités sur les antibiotiques

révolutionnait la médecine de son époque par la découverte d'une nouvelle catégorie de médicaments qui était capable de détruire des microbes contre lesquels les vaccins et les antiseptiques étaient inefficaces. L'importance de la découverte de Fleming, ses implications et ses utilisations médicales ne furent comprises qu'au début des années 1940. A. Fleming travailla pendant plusieurs années à essayer de purifier la pénicilline mais ce furent deux autres chercheurs qui y parvinrent en 1939 : le pharmacologiste Howard Florey et le biochimiste Ernst Chain. [6]

A partir de 1942, les grandes firmes pharmaceutiques américaines commencèrent à produire de la pénicilline. Vers 1945, ce nouveau médicament était disponible dans toutes les pharmacies du pays. La même année, Fleming, Florey et Chain reçurent le prix Nobel de médecine pour "la découverte de la pénicilline et ses effets curatifs de nombreuses maladies infectieuses".

III. Classification :

III.1. Classification selon leurs origines :

Les antibiotiques sont classés en suivant leur origine en :

- Antibiotiques naturels : élaborés par des microorganismes telluriques procaryotes ou eucaryotes :
 - Bactéries du sol : Streptomyces - Actinomyces (2/3), Bacillus, Pseudomonas.
 - Champignons : Penicillium, Fusidium.
- Antibiotiques de synthèse : Rarement issus de pure synthèse : ex. quinolones (1962). Actuellement, les antibiotiques sont très souvent obtenus par semi-synthèse. [7]

III.2. Classification selon la structure :

Les molécules qui présentent une structure chimique de base identique sont regroupées dans une même famille, bien que certaines ne comportent parfois qu'un ou deux représentants. (Voir chapitre II)

III.3. Classification selon l'activité antibactérienne :

En se basant sur les paramètres suivants: temps dépendance, concentration dépendance et l'effet post antibiotique, on distingue deux classes d'antibiotiques: Antibiotiques bactéricides et bactériostatiques : [8]

- Les bactéricides : Entraînent une destruction bactérienne ($CMB \approx CMI$).

CHAPITRE I : Généralités sur les antibiotiques

Exemple : les bêta-lactamines, les aminosides, les quinolones, vancomycine et sulfaméthoxazol-triméthoprime.

-Les bactériostatiques : Arrêt de la multiplication bactérienne. (CMB très élevée).

Exemples : le chloramphénicol, les lincosamines, les macrolides, les sulfamides, les tétracyclines.

III.4. Classification selon le mode d'action :

Le mécanisme d'action des antibiotiques est le support de leur toxicité sélective ; c'est ce qui les différencie des antiseptiques. Ils interviennent généralement soit au niveau de la paroi bactérienne, de la membrane cytoplasmique, de la synthèse des protéines ou des acides nucléiques (voir **Figure 1**). [9]

III.4.1. Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi :

La paroi bactérienne est une coque qui protège les bactéries de la pression osmotique de l'environnement. Le squelette de cette paroi est une macromolécule (le peptidoglycane). Les différences de structure de la paroi expliquent les différences de sensibilité des bactéries vis-à-vis des antibiotiques agissant à ce niveau. La destruction de la paroi entraîne la formation de sphéroblastes qui sont des bactéries dépourvues de paroi, incapables de se développer dans un milieu hypertonique.

III.4.2. Antibiotiques agissant sur la membrane cytoplasmique :

Grâce à leur caractère amphipathique ces antibiotiques pénètrent dans la cellule bactérienne puis ils s'insèrent parmi les phospholipides de la paroi perturbant par la suite la perméabilité membranaire. [7]

III.4.3. Antibiotiques actifs sur la synthèse des protéines :

Les ribosomes des cellules procaryotes sont constitués de protéines différentes des cellules eucaryotes (sous unités lourdes et légères).

Ces antibiotiques:

- Empêchent la fixation d'un nouvel acide aminé sur la chaîne (ex: macrolides).
- Empêchent ou perturbent la liaison de certains acides aminés entraînant une erreur de lecture.
- Altèrent l'ADN nucléaire ou gênent sa réplication (ex: quinolones). [7]

III.4.4. Antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques :

Ils perturbent la synthèse des acides nucléiques (ADN, ARN) entraînant ainsi une modification du message génétique. Mais contrairement aux peptidoglycanes, l'ADN et

CHAPITRE I : Généralités sur les antibiotiques

l'ARN ne sont pas propres au monde bactérien. Ces antibiotiques qui agissent sur eux sont toxiques pour toutes les cellules (bactérienne ou non). [7]

III.4.5. Antibiotiques agissant par inhibition des voies métaboliques :

Les cellules procaryotes doivent synthétiser l'acide folique (les cellules eucaryotes assimilent directement cet acide apporté par l'alimentation). Il existe des antibiotiques qui perturbent le métabolisme de l'acide folique. [7]

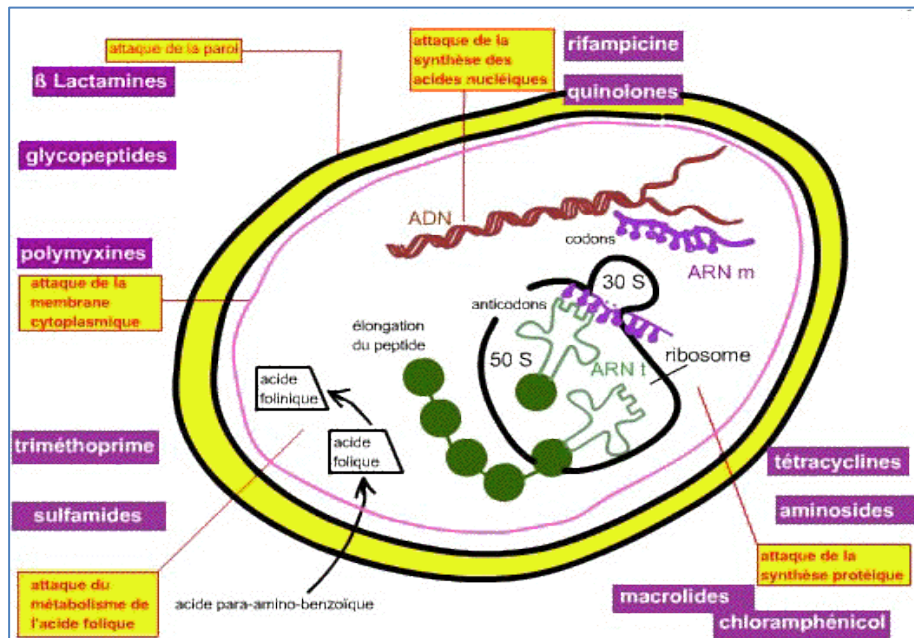


Figure 1 : Mécanismes d'action des antibiotiques. [10]

IV. Dosage des antibiotiques : [2]

Les caractéristiques qui doivent être prises en compte lors de l'administration des antibiotiques sont: L'absorption (lorsqu'il s'agit des antibiotiques par voie orale), le volume de distribution, le métabolisme et l'excrétion. Ces facteurs déterminent la dose de chaque médicament et l'intervalle d'administration.

Pour éliminer d'une façon efficace une infection bactérienne, les taux sériques de l'antibiotique ont besoin d'être maintenus au-dessus de la **concentration minimal inhibitrice (CMI)** pendant une période significative.

Pour chaque agent pathogène, la CMI est déterminée par une série de dilution de l'antibiotique en milieu liquide contenant 10^4 bactéries par ml. Les tubes inoculés sont incubés pendant la nuit jusqu'à ce que le tube témoin (sans antibiotique) devienne trouble en raison de

CHAPITRE I : Généralités sur les antibiotiques

la croissance bactérienne. La plus faible concentration d'antibiotique qui empêche croissance bactérienne, les tubes dont le liquide reste clair, constitue la CMI.

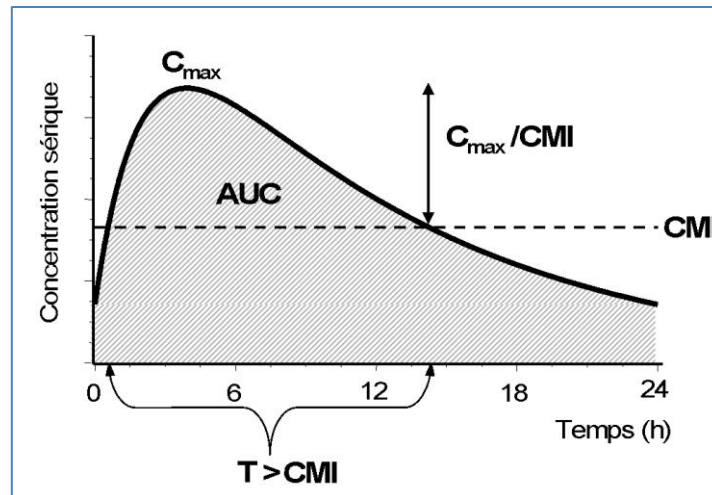


Figure 2 : Cinétique des antibiotiques. [8]

Les analyseurs automatiques peuvent désormais déterminer rapidement, pour chaque agent pathogène, les CMI de multiples antibiotiques et ces données servent à guider le choix du médecin.

La concentration moyenne bactéricide (CMB) est déterminée en prenant les tubes transparents et on va faire une culture sur milieu solide pour chaque tube. Les boîtes sont ensuite incubées pour permettre de former des colonies. La plus faible concentration d'antibiotique qui bloque tout développement bactérien représente la CMB.

La bonne cure anti- infectieuse dépend de plusieurs facteurs de l'hôte, en plus de la concentration sérique des antibiotiques.

Toutefois, les enquêteurs ont tenté de prédire avec succès le traitement en traçant les niveaux sériques d'antibiotiques en fonction du temps. Trois paramètres peuvent être évalués (voir **Figure 2**) :

- Le temps au-dessus de la CMI ($T > CMI$),
- Le ratio du pic du graph (La concentration sérique maximale) et la CMI (C_{max} / CMI)
- Le rapport de la surface sous la courbe (AUC) et la CMI (AUC / CMI).

CHAPITRE I : Généralités sur les antibiotiques

Les taux de guérisons par les bêta-lactamines sont maximisés par le maintien des taux sériques supérieurs à la CMI pour $> 50\%$ du temps. La concentration sérique maximale d'antibiotiques est de moindre importance pour ces antibiotiques, temps dépendants, et pour des concentrations sériques plus de 8 fois la CMI, elles ne sont utiles que pour améliorer la pénétration dans les sites du corps moins perméables.

Contrairement aux bêta-Lactamines, les aminosides et les fluoroquinolones ont démontré que leur action est en relation avec la concentration, concentration dépendants. Des études in vitro montrent que plus l'action bactéricide de ces antibiotiques est importante plus leurs concentrations sériques sont élevées.

Des pics plus étendus de ces antibiotiques sont plus efficaces contre l'infection que des faibles pics. Par conséquent, pour un traitement par les aminosides et les fluoroquinolones C_{max}/CMI et AUC/CMI sont plus utiles pour maximiser l'efficacité.

De ce fait, les aminosides atteignent une efficacité maximale contre les bactéries Gram négatif lorsque le rapport C_{max} /MIC est de 10 à 12. Pour les fluoroquinolones, les meilleurs résultats contre les pneumonies communautaires sont obtenus lorsque le rapport AUC /CMI est > 34 .

Pour prévenir que le *S. pneumoniae* développe des résistances aux fluoroquinolones, les études in vitro ont suggéré que le rapport AUC/MIC devrait être > 50 . Pour *P. aeruginosa*, un rapport $AUC/MIC > 200$ est nécessaire.

Des études in vitro montrent également que les aminosides et les fluoroquinolones possèdent un effet post-antibiotique: A l'arrêt de l'antibiotique, un retard dans le recouvrement de la croissance bactérienne aura lieu pour les bactéries Gram négatif, le délai est de 2 à 6 heures pour la récupération de la matière active de croissance après une antibiothérapie par aminosides ou par fluoroquinolones, mais sans délai après l'usage des pénicillines et des céphalosporines. Tandis que les pénicillines et les céphalosporines provoquent généralement un retard de 2 heures dans la récupération des organismes Gram positif. Les enquêteurs suggèrent que les antibiotiques à effet post-antibiotique important peuvent être administrés moins fréquemment, contrairement à ceux à qui n'ont pas cet effet et l'administration se fait par une perfusion constante.

Bien que ces effets suggèrent certaines approches thérapeutiques, il faut garder à l'esprit que la concentration dépendance et l'effet post-antibiotique sont des phénomènes in

CHAPITRE I : Généralités sur les antibiotiques

vitro, et les stratégies de traitement fondées sur ces effets n'ont pas été étayées par des essais cliniques humains contrôlés.

V. Résistance aux antibiotiques :

V.1. Mécanismes génétiques de résistance :

Pour mieux comprendre pourquoi les antibiotiques doivent être utilisés judicieusement, le médecin a besoin de comprendre comment les bactéries sont capables de s'adapter à leur environnement à travers l'acquisition des mutations qui peuvent se développer dans l'ADN des bactéries au cours de la réplication.

Ces mutations se produisent dans l'environnement naturel, mais dans ce cas elles n'ont aucun avantage de survie à moins que les bactéries soient placées sous des pressions sélectives.

L'exposition des bactéries à un antibiotique spécifique permet la survie des colonies bactériennes qui possèdent la mutation de résistance, tandis que les bactéries qui ne possèdent pas cette habilité meurent et ne vont plus concurrencer pour les nutriments. Ainsi, la souche résistante devient la flore la plus dominante.

Sur le plan génétique, deux mécanismes ont été identifiés : Soit la mutation survient sur le chromosome bactérien, et dans ce cas la résistance est transmise uniquement à sa descendance. On parlera, alors, de transmission verticale, soit la bactérie acquiert l'information génétique provenant d'une bactérie déjà résistante. Dans ce cas, la résistance se transmet d'une bactérie à une autre appartenant à la même espèce et aussi d'une espèce à une autre. On parlera, alors, de transmission horizontale. [11,12]

Les bactéries possèdent également trois grands mécanismes de transfert du matériel génétique :

CHAPITRE I : Généralités sur les antibiotiques

➤ Conjugaison :

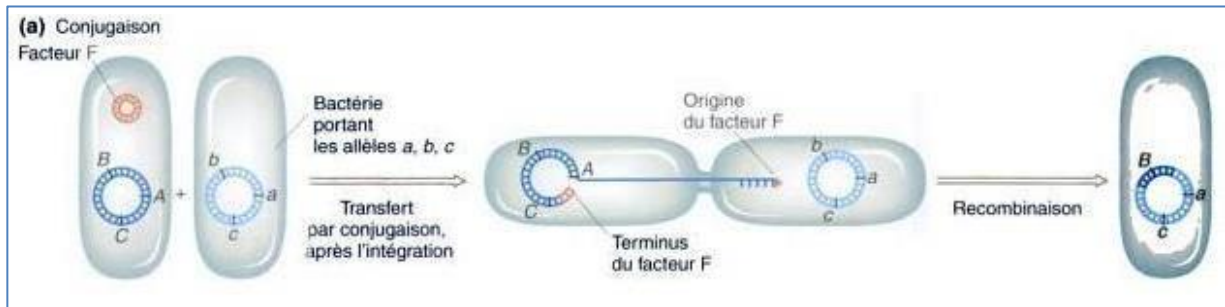


Figure 3: Mécanismes génétiques de résistance (La conjugaison). [8]

Les bactéries contiennent souvent des structures circulaires de l'ADN double brin, appelées «plasmides» (**Figure 3**).

Ces structures d'ADN circulaires se trouvent en dehors du génome bactérien. Les plasmides sont souvent porteurs des gènes de résistance.

Grâce à un mécanisme appelé «conjugaison», les plasmides peuvent être transférés d'une bactérie à l'autre. Le plasmide code pour la formation d'un pilus sur la surface externe de bactérie donatrice. Le pilus s'attache à une deuxième bactérie et sert de pont pour le transfert de l'ADN plasmidique à partir de la bactérie donatrice vers la bactérie réceptrice.

En utilisant ce mécanisme, une seule bactérie résistante peut transférer la résistance vers d'autres bactéries.

➤ Transduction :

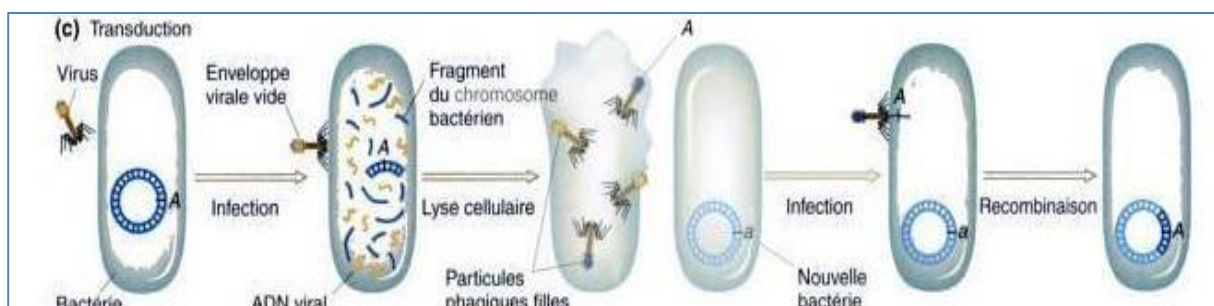


Figure 4: Mécanismes génétiques de résistance (La transduction). [8]

Les bactériophages (**Figure 4**) sont des segments d'ADN revêtus de protéines qui se fixent à la paroi bactérienne et injectent l'ADN par un processus appelé «transduction». Ces

CHAPITRE I : Généralités sur les antibiotiques

particules infectieuses peuvent facilement transférer les gènes de résistance à plusieurs bactéries.

➤ Transformation :

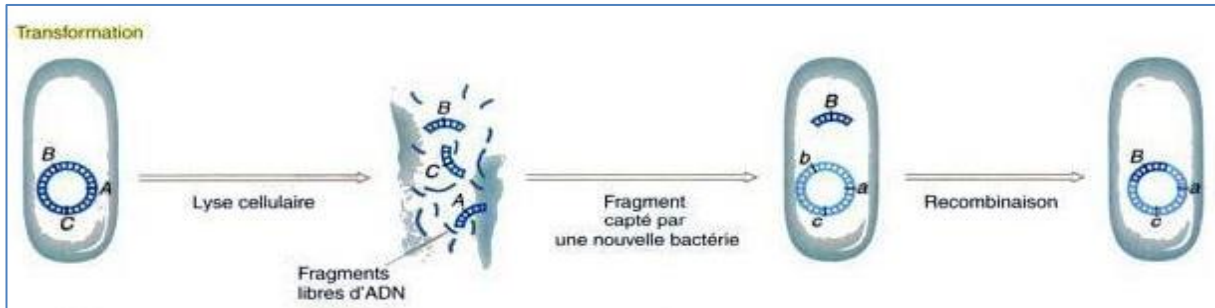


Figure 5 : Mécanismes génétiques de résistance (La transformation). [8]

Les bactéries donatrices peuvent également libérer des segments linéaires d'ADN chromosomique (voir **Figure 5**), qui est par la suite repris par des bactéries réceptrices et incorporées dans le génome de ces bactéries. Ce processus est appelé «transformation», et ce fragment d'ADN nu qui est capable d'être incorporé dans le génome de bactérie destinataire est appelé transposon. La transformation naturelle survient le plus souvent dans : *Streptococcus sp*, *Haemophilus sp* et *Neisseria sp*.

Les transposons peuvent transférer des gènes de résistance multiple aux antibiotiques dans un seul événement et il a été démontré que c'est le mécanisme responsable de résistance de haut niveau à la vancomycine chez les entérocoques.

CHAPITRE I : Généralités sur les antibiotiques

V.2. Mécanismes biochimiques de résistance:

Les mécanismes par lesquels les bactéries résistent aux antibiotiques peuvent être classés en trois grands groupes (voir **Figure 6**) :

- La dégradation ou la modification de l'antibiotique.
- La réduction de la concentration bactérienne en antibiotiques
- Modification de la cible de l'antibiotique.

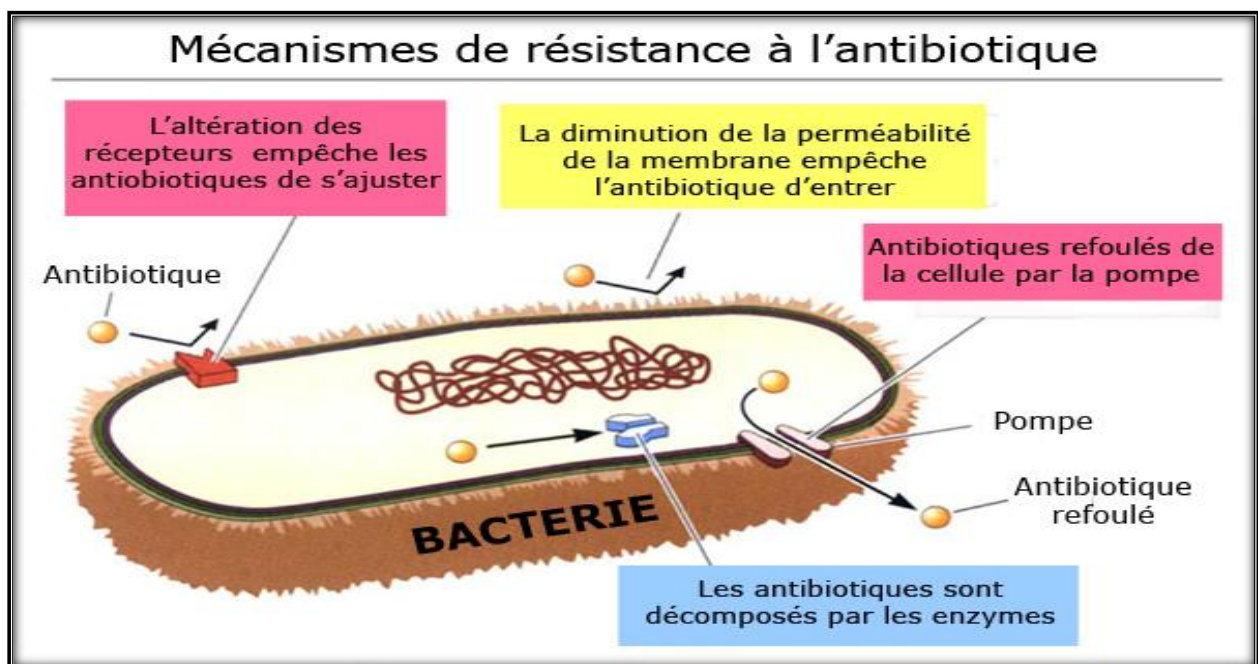


Figure 6 : Mécanismes biochimiques de résistance. [6]

V.2.1. Dégradation ou modification de l'antibiotique :

Les bêta-Lactamases :

De nombreuses bactéries synthétisent un ou plusieurs enzymes appelés bêta-Lactamases qui inactivent les antibiotiques en brisant la liaison amide sur le cycle bêta-lactamine.

Le transfert de l'activité bêta-Lactamase se fait principalement par les plasmides et les transposons.

CHAPITRE I : Généralités sur les antibiotiques

Il existe plusieurs classes de bêta-Lactamases ; Certaines préférentiellement décomposent les pénicillines, d'autres détruisent préférentiellement les céphalosporines ou les carbénicillines. Les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSEs) détruisent facilement la plupart des céphalosporines. Une autre classe des bêta-Lactamases est résistante au clavulanate, un agent ajouté à de nombreux antibiotiques afin d'inhiber l'activité des bêta-lactamases, certaines bactéries sont capables de produire des bêta-Lactamases appelés carbapénémase qui sont capables d'inactiver l'imipénème et le méropénème.

Les bacilles à Gram négatif produisent un spectre plus large de bêta-lactamases que les bactéries Gram positif, et par conséquent, les infections par des bactéries Gram négatif peuvent plus communément survenir chez les patients traités pendant des périodes prolongées avec des antibiotiques de large spectre.

Dans certains cas, l'activité bêta-lactamase est faible avant l'exposition à antibiotique, mais suite à l'exposition, l'activité bêta-lactamase est induite.

Enterobacter est un excellent exemple. Cette bactérie Gram négatif peut apparaître sensible aux céphalosporines sur test initial. Après le traitement des céphalosporines, l'activité bêta-lactamase augmente, la résistance se développe et rechute du patient. Pour cette raison, Les céphalosporines de troisième génération ne sont pas recommandées pour les infections sérieuses à *Enterobacter*.

Autres modifications enzymatiques des antibiotiques :

L'érythromycine est facilement inactivée par une estérase qui hydrolyse le cycle lactone de l'antibiotique. Cette estérase a été identifiée dans *Escherichia coli*. D'autres enzymes inactivant l'érythromycine à médiation plasmidique ont été découverts dans l'espèce *Streptococcus* et *S. aureus*. Le chloramphénicol est inactivé par la chloramphénicol-acétyltransférase, qui a été isolée à partir des bactéries Gram positif et Gram négatif. De même, les aminosides peuvent être inactivés par les acétyltransférase par un mécanisme de phosphorylation et adénylation.

Ces enzymes de résistance se trouvent dans de nombreuses souches Gram négatif et sont de plus en plus détectés chez les entérocoques, *S. aureus* et *S. epidermidis*.

CHAPITRE I : Généralités sur les antibiotiques

V.2.2. Réduction de la concentration intra-bactérienne en antibiotiques:

Perturbation de l'entrée de l'antibiotique :

Pour qu'un antibiotique soit efficace, il doit être capable de pénétrer au sein de la bactérie et atteindre sa cible biochimique. Les bactéries Gram négatif contiennent une couche lipidique externe qui empêche la pénétration des réactifs hydrophobes (comme la plupart des antibiotiques). Le passage des antibiotiques hydrophobes est facilité par la présence des porines (des petits canaux dans la paroi des bactéries Gram-négatif) dont le rôle est de permettre le passage des molécules chargées. Les mutations conduisent à la perte des porines peuvent réduire la pénétration des antibiotiques et conduire à une résistance.

Production des pompes à efflux :

Il existe des transposons qui codent pour une pompe à transport actif qui pompe activement les tétracyclines hors de la bactérie. Cet efflux actif des antibiotiques a été observé dans de nombreuses souches Gram négatif entériques, et ce mécanisme est utilisé pour résister aux tétracyclines, macrolides et fluoroquinolones.

Le *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, les streptocoques du groupe B, et *S.pneumoniae* peuvent également utiliser ces pompes à efflux pour résister aux antibiotiques.

V.2.3. Modification de la cible des antibiotiques :

Altération des précurseurs de la paroi cellulaire :

La modification des précurseurs de la paroi cellulaire est à l'origine de la ERV (Entérocoque Résistant à la Vancomycine). La fixation de la vancomycine et la teicoplanine à la paroi bactérienne exige que la D-alanine-D-alanine soit à la fin de la chaîne de précurseur du peptidoglycane des parois des bactéries Gram-positif, les souches résistantes d'*Enterococcus faecium* et *Enterococcus faecalis* contiennent le plasmide « vanA » qui code pour un enzyme qui synthétise la D-alanine-D-lactate à la place de D-alanine-D-alanine, à la fin du précurseur du peptidoglycane. La perte de la D-alanine terminale diminue nettement la liaison avec la vancomycine et la teicoplanine permettant à la bactérie mutante de survivre et croître en présence de ces antibiotiques.

CHAPITRE I : Généralités sur les antibiotiques

Changement des enzymes cibles :

Les pénicillines et les céphalosporines se lient à des protéines spécifiques appelées protéines liantes de la pénicilline PBPs (penicillin-binding proteins) dans la paroi bactérienne.

Les bactéries résistantes à la pénicilline comme le *S. pneumoniae* ont des PBPs de faible affinité vis-à-vis des pénicillines et/ou des PBPs peu nombreuses. La diminution de la fixation de la pénicilline réduit la capacité bactéricide de l'antibiotique.

La base de la résistance aux antibiotiques pour les SARMs (*Staphylococcus aureus* méthicilline résistant) est la production des PBPs de faible affinité codées par le gène (mecA). Une mutation de la dihydroptéroate synthétase et la dihydrofolate réductase cause une résistance aux sulfamides et au triméthoprim respectivement. Une simple mutation des acides aminés modifie la fonction de l'ADN gyrase qui peut entraîner une résistance aux fluoroquinolones.

Modifications des sites des liaisons ribosomiques :

Les tétracyclines, les macrolides, les lincosamides et les aminosides agissent tous en se liant aux ribosomes bactériens et perturber leurs fonctions. Un certain nombre de gènes de résistance codent pour des enzymes qui vont entraîner une déméthylation du résidu d'adénine de l'ARN bactérien, inhibant par la suite la liaison de l'antibiotique au ribosome.

La résistance ribosomique à la gentamicine, la tobramycine et l'amikacine est moins fréquente parce que ces aminosides ont plusieurs sites de liaison sur le ribosome bactérien et nécessitent de multiples mutations bactériennes avant que leur liaison soit bloquée.

VI. Stratégies de base d'une antibiothérapie : [2]

Le choix des antibiotiques doit être pris en considération, Une approche logique, étape par étape est utile.

1. Décider si le patient a une Infection bactérienne :

Un test traditionnellement utilisé pour différencier une infection bactérienne systémique aiguë d'une infection virale est le taux leucocytaire périphérique. Chez les patients à infection bactérienne systémique grave, ce taux peut être élevé et peut démontrer une augmentation du pourcentage des neutrophiles. D'autre part, de neutrophiles moins matures tels que les bandes et moins fréquemment les métamyélocytes sont observés sur le frottis sang

CHAPITRE I : Généralités sur les antibiotiques

périphérique. Tandis que La plupart des infections virales ne parviennent pas à induire une réponse à neutrophiles. Les infections virales, en particulier le virus d'Epstein-Barr entraînent une augmentation des lymphocytes ou des monocytes (ou les deux) et peut provoquer la formation de monocytes atypiques. Malheureusement, ce test manque à la fois la sensibilité et la spécificité.

Récemment, un test beaucoup plus précis a été découvert c'est la concentration sérique de la procalcitonine, utilisé aussi pour différencier une infection bactérienne d'une infection virale. En réponse à une infection bactérienne, ce précurseur de la calcitonine est synthétisé et libéré dans le sérum par de nombreux organes; ce qui n'est pas le cas lors d'une infection virale car la réponse entraîne la production des interférons qui inhibent sa synthèse. Ce test de la procalcitonine sérique peut avoir également une valeur pronostique dans le sepsis sévère où le taux de la procalcitonine sérique étant particulièrement élevé.

2. Faire une estimation statistique raisonnable des agents pathogènes possibles :

En se basant sur les signes et les symptômes du patient, ainsi que sur les tests du laboratoire, le site anatomique de l'infection possible peut souvent être déterminé. Par exemple : sensation de brûlures mictionnelles associée à une pyurie, après l'analyse d'urine, suggère une infection des voies urinaires. Les organismes qui causent ces infections légères des voies urinaires surviennent généralement à partir de la flore intestinale. Ils comprennent *E. coli*, *Klebsiella.sp* et *Proteus.sp*. Le traitement antibiotique doit couvrir ces pathogènes potentiels.

3. Soyez conscient des profils de sensibilité aux antibiotiques dans l'hôpital comme dans la communauté :

Chez les patients qui développent une infection à l'hôpital «Infection nosocomiale », un traitement empirique doit prendre en considération les profils de sensibilité aux antibiotiques des germes présents à l'hôpital et le service ou le malade a attrapé l'infection. De nombreux hôpitaux ont une forte incidence du SARM et donc un traitement antibiotique empirique pour une infection staphylococcique possible doit inclure la vancomycine en attendant les résultats des cultures. D'autres hôpitaux ont un pourcentage élevé de souches de *Pseudomonas* qui résistent à la gentamicine, il faut donc éliminer cet antibiotique comme traitement empirique de l'infection possible à Gram négatif.

CHAPITRE I : Généralités sur les antibiotiques

Dans de nombreuses communautés, les individus qui n'ont jamais été hospitalisés présentent aujourd'hui avec des infections des tissus mous causées par cSARM, cela nécessite que les médecins ajustent leur sélection d'antibiotiques empiriques.

4. Prendre en compte les précédents traitements antibiotiques :

La capacité d'adaptation remarquable des bactéries, rend très probablement qu'un nouvel agent pathogène sera résistant aux antibiotiques préalablement administrés.

Si le début de la nouvelle infection a été précédé par un intervalle significatif dans lequel aucun antibiotique n'a été donné, la flore résidente peut être recolonisée par une flore moins résistante. Toutefois, le rétablissement de la flore normale peut prendre des semaines, et les patients à l'hôpital sont susceptibles d'être recolonisés avec des souches très résistantes.

5. Prendre en considération les facteurs de l'hôte :

a. La pénétration dans le site de l'infection :

Par exemple : les patients atteints d'une méningite bactérienne ne devraient pas être traités avec des antibiotiques qui ne parviennent pas à franchir la de barrière hémato-encéphalique (notamment les céphalosporines de 1^{ère} génération, la gentamicine et la clindamycine).

b. Le taux leucocytaire périphérique :

Les patients présentant une neutropénie ont un taux de mortalité élevé par septicémie. Une administration immédiate des antibiotiques de large spectre, par voie intraveineuse et à forte dose est recommandée comme traitement empirique pour ces patients.

c. L'âge et les maladies sous-jacentes (insuffisance hépatique et rénale) :

Les patients âgés ont tendance à métaboliser et excréter les antibiotiques plus lentement; des intervalles de dosage plus longs sont donc souvent nécessaires. Les agents à toxicité significative (tels que les aminosides) doivent généralement être évités chez les patients âgés. Les antibiotiques qui sont métabolisés principalement par le foie devraient généralement être évités ou réduits chez les patients atteints d'une cirrhose importante.

Pour les patients présentant une insuffisance rénale significative, les doses d'antibiotiques doivent être modifiées.

CHAPITRE I : Généralités sur les antibiotiques

d. Durée d'hospitalisation :

Les patients qui viennent juste d'arriver à l'hôpital ont tendance à être colonisés par des pathogènes communautaires, tandis que les patients qui ont été déjà à l'hôpital pendant des périodes prolongées au cours desquels ont reçus plusieurs antibiotiques ont une tendance à être colonisés avec des bactéries hautement résistantes et par des champignons.

e. La gravité de la maladie :

Le patient atteint des maladies sévères, intoxiqué ou hypotensive nécessite des antibiotiques de large spectre, contrairement à celui qui a simplement une nouvelle fièvre sans autres plaintes systémiques.

6. Utiliser le moins de médicaments possibles ;

a. Plusieurs médicaments peuvent conduire à l'antagonisme plutôt que la synergie :

Certains traitements, comme la pénicilline et les aminosides pour *Enterococcus.sp*, ont montré une synergie, c'est-à-dire que l'effet combiné est plus important que l'effet de chaque antibiotique administré seul. Dans d'autres cas, certaines combinaisons se sont révélées être antagonistes, par exemple : l'utilisation de la rifampicine associée à l'oxacilline est antagoniste chez certaines souches de *S. aureus*.

De nombreux traitements d'association n'ont pas été complètement étudiés, et l'hypothèse naturelle que plusieurs antibiotiques conduisent à plus de puissance bactéricide est souvent trompeuse.

b. L'utilisation de plusieurs antibiotiques augmente le risque des effets indésirables :

Les allergies médicamenteuses sont très fréquentes. Quand un patient développe une réaction allergique sur plus d'un antibiotique. Tous les antibiotiques deviennent des délinquants potentiels, et ces agents ne peuvent plus être utilisés. Dans certains cas, un traitement d'association peut augmenter le risque de toxicité, par exemple : La combinaison de la gentamicine et la vancomycine augmente le risque de néphrotoxicité.

CHAPITRE I : Généralités sur les antibiotiques

c. L'utilisation de plusieurs antibiotiques augmente souvent le coût et le risque d'erreur d'administration :

L'administration de deux ou plusieurs antibiotiques par voie intraveineuse nécessite plus de consommables qu'une simple antibiothérapie.

Les pharmaciens et les infirmiers et doivent administrer chaque dose d'antibiotique à part ce qui conduit à l'augmentation des coûts de main-d'œuvre, et du risque d'une erreur d'administration. En plus l'utilisation de deux médicaments ou plus augmente généralement les coûts d'acquisition.

d. L'utilisation de plusieurs antibiotiques augmente le risque d'infection par des organismes très résistants :

L'usage prolongé des antibiotique de large spectre augmente le risque d'infection par le SARM, l'ERV, les bacilles à Gram négatif multi-résistants et les champignons. Lorsque plusieurs antibiotiques sont utilisés, le spectre des bactéries tuées augmente ce qui entraîne la réduction des flores normale dans le pharynx et la flore gastro-intestinale. La flore normale est en compétition pour les nutriments et elle occupe les sites d'adhésion que les bactéries pathogènes utilisent autrement, et ces derniers vont répondre par la production des agents qui inhibent la croissance des concurrents. La perte de la flore normale permet aux pathogènes résistants de proliférer.

7. Passer aux antibiotiques à spectre étroit dans les 3 jours :

Dans les 3 jours qui suivent l'administration d'antibiotiques, les cultures séquentielles de flore buccale révèlent que le nombre et les types de bactéries commencent à changer de manière significative. La flore normale va mourir, et les bacilles à Gram négatif résistants, les cocci Gram positif et les champignons commencent à prédominer. Plus les pressions sélectives des antibiotiques de large spectre sont rapidement interrompues, Plus le risque de sélectionner des agents pathogènes hautement résistants est minime. Le traitement avec des antibiotiques de large spectre est raisonnable comme traitement initial empirique jusqu'à disponibilité des résultats de la culture. Au bout de 3 jours, le laboratoire de microbiologie peut généralement identifier le ou les agents pathogènes, et l'établissement d'un traitement avec un antibiotique à spectre étroit (voir **Tableau 1**).

CHAPITRE I : Généralités sur les antibiotiques

Malgré la disponibilité des résultats de la culture, des cliniciens continuent trop souvent le même schéma antibiotique de large spectre empirique, et ce comportement est un facteur essentiel pour expliquer les infections ultérieures avec les bactéries très résistants.

Tableau 1 : Spectre d'activité des antibiotiques.

Spectre étroit	Spectre modéré	Spectre large	Spectre très large
-Pénicilline	-Ampicilline	-Ampicilline-	-Ticarcilline-acide
-Oxacilline	-Ticarcilline	sulbactam	clavulinique
-Nafcilline	-Pipéracilline	-Amoxicilline-acide	-Pipéracilline-tazobactam
-Cefazoline	-Céfoxitine	clavulanique	-Céfépime
-Céphalexine	-Céfuroxime axetil	-Ceftriaxone	-Imipénème
-Aztréonam	-Cefaclor	-Céfotaxime	-Méropénème
-Aminosides	-Ciprofloxacine	-Ceftazidime	-Ertapénème
-Vancomycine	-Azithromycine	-Ceftizoxime	-Gatifloxacine
-Clindamycine	-Clarithromycine	-Cefixime	-Moxifloxacine
-Lineozide	-Talithromycine	-Cefpodoxime proxétil	-Tigecycline
-Quinupristine	-Sulfaméthoxazol-	-Tétracyclines	
-Dalfopristine	Triméthoprim	-Doxycilline	
-Daptomycine		-Chloramphénicol	
-Métronidazole		-Levofloxacine	

CHAPITRE I : Généralités sur les antibiotiques

8. Le choix du traitement efficace le moins coûteux :

La poly-antibiothérapie peut souvent être utilisée avec succès pour traiter une infection spécifique. Malgré le grand budget consacré à la médecine d'aujourd'hui, le médecin doit prendre en compte le coût du traitement. Trop souvent, les nouveaux antibiotiques plus coûteux sont choisis par rapport à des antibiotiques plus anciens et qui ont les deux la même efficacité.

Toutefois, dans l'évaluation des coûts, le choix selon la toxicité est aussi très important. Par exemple, le coût d'acquisition de la gentamicine est faible, mais pour des traitements de longue durée la surveillance de sa concentration dans le sang, et le contrôle obligatoire des taux d'azote uréique dans le sang, et de la créatinine sérique, en plus la possibilité d'une durée d'hospitalisation plus prolongée en raison de néphrotoxicité, sont pris en compte dans l'équation du coût, la gentamicine est souvent pas rentable.

Chapitre 2 :

Familles d'antibiotiques

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

Actuellement, il existe un nombre très important d'antibiotiques. Il est plus facile pour le praticien, en vue d'une prescription, d'avoir un classement rigoureux des molécules existantes. La posologie sera d'autant plus efficace, car le risque de prescrire deux antibiotiques aux effets redondants sera diminué. Une famille d'antibiotiques regroupe des composés dont les structures chimiques sont proches. Les modes d'action, ainsi que les spectres d'action, sont aussi semblables. Cette famille pourra ensuite être subdivisée en groupes et en sous-groupes. Cependant, il faut noter qu'il existe des antibiotiques «orphelins», n'appartenant à aucune famille tels que l'acide fusidique, la fosfomycine. [19, 20]

I. Bêta-lactamines : [2]

-Chimie et mécanisme d'action :

Les bêta-Lactamines ont une structure de base commune (voir **Figure 7**) constituée d'un cycle bêta-lactame et un cycle thiazolidine (dans les pénicillines et les carbapénèmes), ou d'un cycle bêta-lactame et un cycle dihydrothiazine (dans les céphalosporines). Le groupement attaché à l'anneau bêta-lactame (R1) détermine les caractéristiques antibactériennes spécifiques de l'antibiotique, et la structure de la chaîne latérale attachée à l'anneau dihydrothiazine (R2) détermine la pharmacocinétique et le métabolisme.

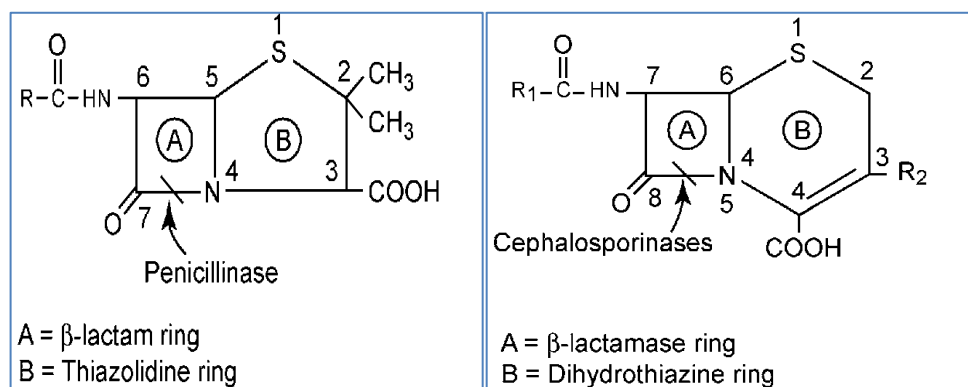


Figure 7: Structure des bêta-lactamines (A.pénicillines et B.céphalosporines).

Les bêta-Lactamines se lient à des différentes PBPs. Les PBPs représentent une famille d'enzymes importantes pour la synthèse de la paroi bactérienne, regroupant les carboxypeptidases, les endopeptidases, les transglycolases et les transpeptidases.

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

Une forte liaison aux PBP-1, une transpeptidase et transglycolase de la paroi bactérienne provoque la mort rapide de la bactérie. L'inhibition de cette transpeptidase empêche la réticulation du peptidoglycane de la paroi, résultant de la perte d'intégrité de la paroi bactérienne, Sans son enveloppe protectrice et suite à l'hyperosmolarité du contenu intracellulaire la bactérie se gonfle, et ensuite il y'a lyse de la membrane cellulaire.

L'inhibition de PBP-3, une transpeptidase et transglycolase qui intervient au cours de la division bactérienne, provoque la formation de longues chaînes filamenteuses des bactéries non divisionnaires et la mort bactérienne.

L'inhibition d'autres PBPs bloque la synthèse de la paroi cellulaire par d'autres mécanismes, et active la lyse bactérienne.

L'activité de toutes les bêta-Lactamines nécessite une croissance active des bactéries et de la synthèse active de la paroi cellulaire. Par conséquent, les bactéries dans une phase dormante ou statique ne seront pas tuées, mais ceux qui sont en phase de croissance sont rapidement lysées. Les agents bactériostatiques qui ralentissent la croissance bactérienne inhibent l'action des bêta-lactamines, c'est pour cela dans la plupart des cas, les bactériostatiques ne devraient pas être combinées avec des bêta-lactamines.

-Toxicité :

Les réactions d'hypersensibilité sont les effets secondaires les plus associés aux bêta-lactamines. Les pénicillines sont les agents qui causent la majorité des réactions allergiques, à des taux variant de 0,7% à 10%. Les réactions allergiques aux céphalosporines ont été rapportées à 1% à 3% des patients, et des pourcentages similaires ont été rapportés avec les carbapénèmes.

Toutefois, l'incidence des réactions sérieuses d'hypersensibilité immédiate, à médiation d'immunoglobulines E (IgE) sont moins fréquentes avec les céphalosporines qu'avec les pénicillines. Environ 1% à 7% des patients atteints d'allergies à la pénicilline s'avèrent également être allergiques aux céphalosporines et aux carbapénèmes.

Les pénicillines sont les plus allergisants des bêta-Lactamines parce que leurs produits de dégradation, en particulier le pénicilloyl et l'acide pénicillanique, sont capables de former des liaisons amide avec des protéines sériques. Les antigènes résultants augmentent la probabilité d'une réponse auto-immune. Les patients qui ont été sensibilisés par des

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

expositions précédentes à la pénicilline peuvent développer une réaction d'hypersensibilité immédiate provoquée par les IgE ce qui peut entraîner des anaphylaxies et des urticaires. Aux États-Unis, les réactions allergiques aux pénicillines entraînent 400 à 800 décès par an. En raison de ce danger potentiel, les patients ayant des antécédents d'une réaction d'hypersensibilité immédiate à la pénicilline ne devraient jamais prendre des bêta-lactamines, y compris la céphalosporine et les carbapénèmes. Des niveaux élevés d'immunoglobuline G anti pénicillines peuvent provoquer des maladies sériques, se manifestant par une fièvre, arthrite arthralgie, urticaire et des œdèmes diffus.

D'autres toxicités moins fréquentes sont associées aux bêta-lactamines, Les pénicillines naturelles et les imipénèmes abaissent le seuil épiléptogène et peuvent entraîner des crises tonico-cloniques. Le ceftriaxone est excrété avec des concentrations élevées dans la bile et peut se cristalliser, provoquant des cholécystites. Les antibiotiques contenant un anneau spécifique de methylthiotetrazole (céfamandole, cefoperazone, cefotetan) peuvent induire une hypoprothrombinémie et, en combinaison avec une mauvaise alimentation, peut augmenter les saignements post-opératoire. Le céfépime a été associée à l'encéphalopathie et la myoclonie chez les personnes âgées. Tous les antibiotiques de large spectre augmentent le risque de colite.

En combinaison avec les aminosides, les céphalosporines démontrent une augmentation de la néphrotoxicité.

I.1. PENICILLINES

Les pénicillines varient dans leur spectre d'activité. Les pénicillines naturelles ont un spectre étroit, les aminopénicillines ont un spectre intermédiaire, combinées avec des inhibiteurs de bêta-lactamase, les carboxy / uréidopénicillines ont un spectre très large.

I.1.1. Pénicillines naturelles :

-Pharmacocinétique :

Toutes les pénicillines naturelles sont rapidement excrétées par les reins, entraînant une courte demi-vie. En conséquence, les pénicillines doivent être administrées fréquemment, et la posologie doit être ajustée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Le probénécide retarde l'excrétion rénale, et cet agent peut être utilisé pour maintenir des taux sériques plus élevés.

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

Tableau 2: Les principales pénicillines, classification et spectre d'activité.

Pénicillines naturelles (spectre étroit)	Aminopénicillines (spectre modérément large)	Pénicillines résistantes aux Penicillinases (spectre étroit)	Carboxy/uréido pénicilline (associées) (spectre très large)
<ul style="list-style-type: none"> - Pénicilline G - Procaïne Pénicilline - Benzathine Pénicilline - Pénicilline V-K 	<ul style="list-style-type: none"> - Ampicilline - Amoxicilline - Amoxicilline–clavulanate - Ampicilline–sulbactam 	<ul style="list-style-type: none"> -Oxacilline -Nafcilline -Cloxacilline /dicloxacilline 	<ul style="list-style-type: none"> Ticarcilline–clavulanate Piperacilline–tazobactam
<p><i>Streptococcus pyogenes</i>, <i>S. pneumoniae</i>, <i>S. viridans</i>, Enterocoques pénicilline sensibles. Les germes de la flore buccale qui inclut: <i>Actinomyces israeli</i>, <i>Capnocytophaga canimorsus</i>, <i>Fusobacterium nucleatum</i>, <i>Eikenella corrodens</i>, <i>Clostridium perfringens</i>, <i>Clostridium tetani</i>, <i>Pasteurella multocida</i>, <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>, Spirochetes: <i>Treponema pallidum</i>, <i>Borrelia burgdorferi</i>, <i>Leptospira interrogans</i>, <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>.</p>	<p>Couvrent les mêmes germes que les pénicillines naturelles avec en plus: <i>Escherichia coli</i>, Proteus Enterocoques pénicilline sensibles <i>Salmonella sp.</i> <i>Shigella sp.</i> L'ajout du clavulanate permet de couvrir aussi: <i>H. influenzae</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i> Staphylocoque sensible à la méthicilline (SASM)</p>	<p>Spectre plus étroit que les pénicillines naturelles Pas d'activité contre les anaérobies, <i>Enterococcus</i>, ou les espèces gram-négatif Drogue de choix contre le <i>Staphylococcus aureus</i> sensible</p>	<p>Couvrent les mêmes germes que les pénicillines naturelles avec en plus: Staphylocoque Méthicilline sensible (SASM) <i>E. coli</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Enterobacter sp.</i>, <i>Citrobacter freundii</i>, <i>Serratia sp.</i>, <i>Morganella sp.</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Bacteroides fragilis</i>.</p>

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

Selon les spécialités, les pénicillines peuvent être administrées par voie intraveineuse ou intramusculaire. Certaines pénicillines sont formulées pour résister à l'acidité de l'estomac et peuvent être administrées par voie orale. Les pénicillines sont bien réparties dans le corps et sont capables de pénétrer les cavités les plus enflammées du corps. Cependant, leur capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique en l'absence d'inflammation est médiocre. En présence de l'inflammation, des niveaux thérapeutiques sont généralement réalisable dans le liquide céphalo-rachidien.

-Spectre d'activité et recommandations du traitement :

La Pénicilline G reste le traitement de choix pour *S. pyogenes* «streptocoques du groupe A » et le groupe des *S. viridans*. Il reste également l'agent le plus efficace pour le traitement des infections causées par les flores buccales. La Pénicilline G est aussi particulièrement recommandée pour *Clostridium perfringens*, *C. tetani*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Pasteurella multocida* et les spirochètes, y compris la syphilis et la leptospirose (voir **Tableau 2**).

Cet antibiotique reste aussi le principal traitement recommandé pour le *S. pneumoniae* sensible à la pénicilline (CMI <0,1µg/ ml). Cependant, dans de nombreuses régions des États-Unis, plus de 30% des souches sont modérément résistantes à la pénicilline (CMI = 0.1-1 µg/ml). Dans ces cas, le ceftriaxone, le céfotaxime, ou pénicilline à forte dose (supérieur à 12 millions d'unités par jour) peuvent être utilisés. Moyennement les souches de *S. pneumoniae* résistantes possèdent des PBP de faible affinité, et ce défaut de liaison peut être corrigé par des taux sériques élevés de la pénicilline dans le traitement de la pneumonie, mais non de la méningite. Les infections de forte résistance à la pénicilline de *S. pneumoniae* (CMI>2 µg/ml) nécessitent un traitement à la vancomycine ou autres antibiotiques.

I.1.2. Aminopénicillines :

-Pharmacocinétique :

Pour les aminopénicillines, une modification chimique de la pénicilline augmente la résistance à l'acidité de l'estomac, permettant à ces produits d'être administrés par voie orale. Ils peuvent également être administrés par voie intramusculaire ou intraveineuse.

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

L'amoxicilline a une excellente absorption orale : 75% contre 40% pour l'ampicilline. L'absorption n'est pas affectée par les aliments. Les pics élevés réalisables avec l'amoxicilline permettent un intervalle de traitement plus long, ce qui les rend plus pratiques par voie orale que l'ampicilline.

Comme observé avec les pénicillines naturelles, la demi-vie est courte (1 heure) et ces médicaments sont excrétés principalement, non modifiés, dans l'urine.

-Spectre d'activité et recommandations du traitement :

Le spectre d'activité des aminopénicillines est légèrement plus large que celui des pénicillines naturelles. L'ampicilline en intraveineuse est recommandée pour le traitement de *Listeria monocytogenes*, les entérocoques sensibles, *Proteus mirabilis*, et *Haemophilus influenzae* non productrice de bêta-lactamases.

Les aminopénicillines sont également efficaces contre *Shigella flexneri* et les souches sensibles de *Salmonella* non typhoïdique. L'amoxicilline peut être utilisée pour traiter l'otite moyenne et les sinusites. Lorsqu'ils sont combinés à un inhibiteur de bêta-lactamases (clavulanate ou sulbactame), les aminopénicillines sont également efficaces contre les *S. aureus* sensibles à la méthicilline (SASM), *Haemophilus influenzae* productrice de bêta-lactamases et *Moraxella catarrhalis*. Ces deux derniers organismes sont responsables de l'otite moyenne et les sinusites. Cependant, la supériorité de l'amoxicilline-acide clavulanique sur l'amoxicilline dans l'otite moyenne et les sinusites n'a pas été prouvée (voir **Tableau 2**).

I.1.3. Pénicillines Résistantes aux Pénicillinases :

-Pharmacocinétique :

Les pénicillinases-résistantes ont la même demi-vie comme la pénicilline (30 minutes) et exigent une administration à intervalles de 4 heures ou perfusion intraveineuse lente.

Contrairement aux pénicillines naturelles, ces agents sont éliminés par le foie, et les doses de nafcilline et d'oxacilline n'ont généralement pas besoin d'être ajustées pour une insuffisance rénale. Mais l'efficacité d'excrétion hépatique du nafcilline signifie que la dose doit être ajustée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. Le foie excrète l'oxacilline moins efficacement donc l'ajustement de la dose n'est pas nécessaire.

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

-Spectre d'activité et recommandations du traitement :

Les modifications synthétiques pour rendre la pénicilline résistante aux bêta-lactamases produites par *S. aureus* ont réduit la capacité de ces agents à tuer la flore buccale anaérobie et les *Neisseria sp.*

Ces antibiotiques sont strictement recommandés pour le traitement des SASM. Ils sont également utilisés pour traiter la cellulite lorsque les agents pathogènes les plus probables sont *S. aureus* et *S. pyogenes*. Parce que les formes orales entraînent une diminution considérable de la concentration sérique, la cloxacilline ou la dicloxacilline ne doivent pas être utilisés pour traiter les infections à *S. aureus*. Ces antibiotiques oraux sont utilisés principalement pour les formes légères des infections des tissus mous ou pour compléter le traitement d'une cellulite (voir **Tableau 2**).

I.1.4. Carboxypénicillines et les Uréidopénicillines :

-Pharmacocinétique :

Les demi-vies de la ticarcilline et la pipéracilline sont courtes, et ils ont besoin d'une posologie plus fréquente. La vente de la ticarcilline et la pipéracilline a été abandonnée en faveur de la ticarcilline-acide clavulanique et pipéracilline-tazobactam.

Une posologie toutes les 6 heures est recommandée pour la pipéracilline-tazobactam pour éviter l'accumulation du tazobactam. Dans les pneumonies à *P. aeruginosa*, la dose de pipéracilline-tazobactam devrait être augmentée de 3,375 g toutes les 6h à 4,5 g toutes les 8 heures pour atteindre des niveaux bactéricides de pipéracilline dans les crachats. En combinaison avec un aminoside, la pipéracilline-tazobactam démontre souvent une synergie contre *P. aeruginosa*. Toutefois, l'administration de la pipéracilline-tazobactam doit être séparée de l'administration de l'aminoside par 30 à 60 minutes.

-Spectre d'activité et recommandations du traitement :

La ticarcilline et la pipéracilline sont capables de résister aux bêta-Lactamases produites par *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Morganella*, et *Proteus Providencia*. A forte dose, la ticarcilline et la pipéracilline peuvent aussi tuer beaucoup de souches de *Bacteroides fragilis* et de fournir une couverture anaérobie efficace.

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

Ces antibiotiques peuvent être utilisés pour la couverture empirique des infections intra-abdominales modérés ou sévères. Ils ont été combinés avec un inhibiteur de bêta-lactamases (clavulanate ou tazobactam) pour être efficace contre les SASMs.

La ticarcilline et la pipéracilline sont des solutions de substitution raisonnables de la nafcilline ou l'oxacilline lorsque la couverture Gram négatif est également nécessaire.

Ces deux antibiotiques peuvent être utilisés à l'hôpital en cas d'une éventuelle pneumonie d'inhalation pour couvrir la flore buccale et les autres bacilles à Gram négatif semblables, et ils peuvent également être utilisés pour la prostatite aiguë, les infections intra-abdominales et gynécologiques. Ils ont été utilisés pour les infections de la peau et du tissu osseux causées par une combinaison des organismes Gram négatif et Gram positif.

I.2. CEPHALOSPORINES

Les céphalosporines sont classées en générations en se basant sur le spectre d'activité : Les céphalosporines de première génération sont surtout efficaces contre les coques à Gram positif. La deuxième génération montre une activité accrue contre les bacilles Gram négatif aérobies et anaérobies, mais elles ont une activité variable contre les cocci Gram positif. La troisième génération démontre encore une plus grande activité contre les bacilles à Gram négatif, mais seulement une activité limitée contre les coques à Gram positif. Enfin, la quatrième génération montre un spectre d'activité plus large, en étant efficace contre les cocci Gram positif et les bacilles à Gram négatif.

La classification des céphalosporines par génération conduit à l'hypothèse que la plus récente génération des céphalosporines est mieux que l'ancienne. Cependant, il est important de garder à l'esprit que, pour de nombreuses infections, la génération précédente des céphalosporines à spectre étroit est préférée à la plus récente des céphalosporines à large spectre.

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

Tableau 3 : Principales céphalosporines, classification et spectre d'activité.

<i>1° Génération</i> (Spectre étroit)	<i>2° Génération</i> (Spectre légèrement large)	<i>3° Génération</i> (Spectre large)	<i>4° Génération</i> (Spectre très large)
-Cefazoline -Céphalexine -Cephradine -Cefadroxil	-Céfoxitine -Cefotetan -Céfuroxime -Céfuroxime-axetil -Cefaclor	-Ceftriaxone -Céfotaxime -Ceftazidime -Céfixime -Cefpodoxime-proxetil	-Céfépime -Cefpirome
<i>Staphylococcus aureus</i> Methicilline-sensible (meilleure activité), <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i> Penicilline-sensible, <i>Escherichia coli</i> (certaines souches), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (certaines souches), <i>Proteus mirabilis</i> (certaines souches).	Couvrent les mêmes germes que la céfazoline mais ont une activité plus faible contre les Gram-positif Couvre également : <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> (certaines souches).	Couvrent les mêmes germes que la céfazoline mais ont une activité plus faible contre les Gram-positif et plus forte contre les Gram négatif Couvre également : <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Morganella sp</i> , <i>Salmonella sp</i> , <i>Shigella sp</i> .	Couvrent les mêmes germes que la céfazoline et le ceftriaxone Excellente activité contre gram-positif et les Gram négatif Couvrent également <i>S. pneumoniae</i> résistant aux pénicillines, <i>Enterobacter sp</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Serratia sp</i> .

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

❖ Céphalosporines de première génération :

-Pharmacocinétique :

La cefazoline, la céphalosporine de première génération préférée par voie parentérale, présente une demi-vie plus longue que la pénicilline, elle est principalement excrétée par le rein.

Les céphalosporines de première génération pénètrent dans la plupart des cavités du corps, mais ils ne parviennent pas à franchir la barrière hémato-encéphalique.

Les préparations orales (céphalexine, céphradine, céfadroxil) sont très bien absorbées, et atteignent des concentrations sériques maximales (0,5 g de céphalexine se traduit par un pic de 18 µg/ml). L'absorption n'est pas affectée par les aliments. Les demi-vies de la céphalexine et la céphradine sont courtes, c'est pour cela elles nécessitent une posologie fréquente, et leurs posologies doivent être corrigées lors d'une insuffisance rénale.

-Spectre d'activité et recommandations du traitement :

Les céphalosporines de première génération sont très actives contre les cocci Gram positif, y compris SARM, et ils ont également une activité modérée contre certains bacilles à Gram négatif à résistance communément acquise (voir **Tableau 3**). Elles sont actives contre les bactéries anaérobies de la cavité buccale, mais inefficaces pour le traitement de *B. fragilis*, *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, SARM, *S.pneumoniae* et *Enterococcus*.

Les céphalosporines de première génération sont des alternatives efficaces à la nafcilline ou l'oxacilline pour les infections des tissus mous causées par SARM ou *S. pyogenes*.

La cefazoline est aussi l'antibiotique de choix pour une prophylaxie chirurgicale. En raison de son incapacité à franchir la barrière hémato-encéphalique, la cefazoline ne doit jamais être utilisée pour traiter des méningites d'origine bactérienne.

Les formes orales sont couramment utilisées pour traiter les infections moins sévères des tissus mous, y compris l'impétigo, le début de la cellulite et les ulcères du pied diabétique.

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

❖ Céphalosporines de deuxième génération :

-Pharmacocinétique :

Les céphalosporines de deuxième génération sont excrétées principalement par le rein. Elles ont des demi-vies entre 0,8 et 3,5 heures, et elles pénètrent toutes les cavités du corps.

-Spectre d'activité et recommandations du traitement :

Les céphalosporines de deuxième génération ont une très bonne activité contre les Gram négatif et elles traitent efficacement les SASMs et les streptocoques à l'exception des entérocoques (voir **Tableau 3**). Compte tenu de la disponibilité des céphalosporines de première, troisième et quatrième générations et les pénicillines, les nouvelles céphalosporines de deuxième génération sont rarement recommandées comme traitement de première intention.

Du fait que la céfoxitine et la cefotetan prouvent une bonne couverture des anaérobies, y compris de nombreuses souches de *B. fragilis*, elles couvrent également les gonocoques, ces deux agents sont utilisés comme partie du traitement de première intention dans la maladie inflammatoire pelvienne.

Elles sont également utilisées pour le traitement des formes modérément sévères des infections intra-abdominales et les infections mixtes aérobie-anaérobie des tissus mous, y compris les infections du pied diabétique.

La céfuroxime en forme orale atteint des niveaux sériques qui sont environ un dixième de ceux d'intraveineuse, et cet antibiotique est recommandé pour le traitement des infections urinaires basses et l'otite moyenne. D'autres antibiotiques oraux moins coûteux peuvent couvrir effectivement les mêmes organismes pathogènes.

La cefaclor, une autre forme orale de deuxième génération, est inactivée par les bêta-lactamases produites par *H. influenzae* et *M. catarrhalis*. Bien que le cefaclor ait été recommandé pour le traitement de l'otite moyenne, d'autres antibiotiques par voie orale sont généralement préférés.

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

❖ Céphalosporines de troisième génération :

-Pharmacocinétique :

A l'exception du ceftriaxone, les céphalosporines de troisième génération sont excrétées par le rein. le ceftriaxone est principalement éliminé par le foie, mais à des concentrations élevées il peut être excrété par la bile. La demi-vie de ces antibiotiques varie, étant aussi courte (1,5 heures) pour le céfotaxime mais plus longue (8 heures pour le ceftriaxone). Ils pénètrent effectivement dans plusieurs sites du corps.

-Spectre d'activité et recommandations du traitement :

Par rapport aux céphalosporines de la première et deuxième génération, celles de la troisième génération ont une activité accrue contre beaucoup d'aérobies bacilles Gram négatif, mais ils ne couvrent pas *Serratia marcescens*, *Acinetobacter* et *Enterobacter cloacae*.

À l'exception du ceftazidime et cefoperazone, les céphalosporines de troisième génération sont inefficaces contre *P. aeruginosa*.

Ces agents ont une excellente activité bactéricide contre *S. pneumoniae* (y compris les souches modérément résistantes à la pénicilline), *S. pyogenes* et autres streptocoques. Tous les antibiotiques de cette génération sont inefficaces contre *Enterococcus*, SARM, les pneumocoques très résistants à la pénicilline et *L.monocytogenes*.

Les BLSE augmentent en fréquence, et réduisent l'efficacité des céphalosporines de troisième et quatrième génération. Un grand nombre de céphalosporines de troisième génération est disponible, toutes avec des indications similaires. Des petites lacunes dans la couverture et la pharmacocinétique moins désirables ont affecté la popularité d'un certain nombre de ces médicaments.

Le ceftriaxone et le céfotaxime sont recommandés pour un traitement empirique des pneumonies et des méningites bactériennes communautaires acquises.

Les céphalosporines de troisième génération peuvent être utilisées en combinaison avec d'autres antibiotiques pour traiter empiriquement les patients septiques.

Le ceftriaxone est recommandé pour le traitement de *N. gonorrhoeae*. Le céfotaxime est éliminé par voie rénale et ne forme pas de calculs biliaires. Pour cette raison, cet agent est préférable au ceftriaxone par certains pédiatres, en particulier pour le traitement de la

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

méningite bactérienne chez l'enfant, où une thérapie à forte dose a été associée avec formation des calculs biliaires symptomatiques.

Le ceftazidime est la seule céphalosporine de troisième génération qui possède une excellente activité contre *P. aeruginosa*, mais les céphalosporines de quatrième génération telles que le céfépime et la monobactame aztréonam sont maintenant plus couramment utilisées pour la thérapie anti *Pseudomonas* dans de nombreux établissements.

Le céfixime en forme orale à une longue demi-vie, permettant une administration par jour. Le céfixime fournit une couverture efficace pour *S. pneumoniae* sensibles à la pénicilline, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Neisseria sp* et de nombreux bacilles à Gram négatif, mais il est inefficace contre *S. aureus*. Son absorption n'est pas affectée par les aliments. Cet agent est un traitement potentiel de deuxième intention pour les pneumonies d'origine communautaire, et c'est une alternative à la pénicilline pour le traitement de l'angine bactérienne.

Le cefpodoxime-proxetil, une autre forme orale, a un spectre anti-microbien similaire à celui du céfixime. En outre, il a une activité modérée contre *S. aureus* et ses indications d'utilisation sont similaires à celles du céfixime, le cefpodoxime-proxetil a été aussi recommandé comme une alternative de traitement pour la sinusite aiguë.

❖ La céphalosporine de quatrième génération :

-Pharmacocinétique :

Les céphalosporines de quatrième génération sont à élimination rénale, et la demi-vie de ces agents est similaire à celle des céphalosporines de troisième génération à élimination rénale. La substitution de R2 des céphalosporines de quatrième génération contient à la fois un groupement chargé positivement et un autre chargé négativement cette propriété zwitterionique qui permet à ces antibiotiques de pénétrer la paroi externe des bactéries gram-négatives et se concentrer dans l'espace péri plasmique. Cette caractéristique permet également une bonne pénétration de tous les compartiments de l'organisme, y compris le liquide céphalo-rachidien.

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

-Spectre d'activité et recommandations du traitement :

Les céphalosporines de quatrième génération sont résistantes contre la majorité des bêta-lactamases (voir **Tableau 3**). Ces agents se lient également aux PBPs des Gram positif avec une forte affinité.

Le céfépime a une bonne activité anti microbienne contre les bacilles à Gram négatif, y compris *P. aeruginosa* et offre une excellente couverture pour *S. pneumoniae* (y compris les souches moyennement résistantes à la pénicilline), *S. pyogenes*, et SASM. Le céfépime et le ceftazidime donnent une couverture comparable vis-à-vis de *P. aeruginosa*. Afin de maximiser les chances de guérison des infections graves à *P. aeruginosa*, une posologie plus fréquente (toutes les 8 heures) a été recommandée. Le céfépime n'est pas efficace contre, SARM, *L.monocytogenes*, ou *B. fragilis*.

Par rapport aux céphalosporines de troisième génération, le céfépime est plus résistant aux bêta-Lactamases, y compris les BLSE. Il a été effectivement utilisé pour traiter les méningites à Gram négatif. Le céfépime est efficace en monothérapie chez les patients neutropéniques fébriles, et il est un excellent agent pour la couverture initiale des infections nosocomiales.

Le cefpirome est disponible en Europe. Il se dispose d'un spectre anti-microbien semblable à celui du céfépime, mais il est un peu moins actif contre *P. aeruginosa*.

I.3. MONOBACTAMES (aztréonam) :

-Chimie et pharmacocinétique :

L'aztréonam était isolé de *Chromobacterium violaceum* et ensuite modifié. Cet antibiotique a une structure distincte de celle des céphalosporines, et c'est le seul antibiotique disponible dans sa catégorie. L'aztréonam, au lieu de deux cycles, ne présente qu'un seul cycle «structure monocyclique des bêta-Lactamines», et classé donc comme une monobactame.

En raison de sa structure unique, l'aztréonam ne présente pas une réactivité croisée avec d'autres bêta-lactamines. Il peut être utilisé en toute sécurité chez les patients allergiques à la pénicilline. Le médicament pénètre le tissu corporel et traverse la barrière hémato-encéphalique. L'aztréonam est éliminé par voie rénale et a une demi-vie semblable à celle des céphalosporines de troisième et quatrième génération à élimination rénale.

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

-Spectre d'activité et recommandations du traitement :

L'aztréonam ne se lie pas aux PBPs des organismes Gram positif ou anaérobies, mais plutôt il se lie, avec une forte affinité, à la PBP-3 (responsable de la formation des cloisons lors de la division bactérienne), des bacilles à Gram négatif, notamment *P. aeruginosa*. Les organismes exposés à l'aztréonam forment de longues structures filamenteuses et meurent.

L'aztréonam a été commercialisé comme une alternative non-néphrotoxique des aminosides. Cependant, contrairement aux aminosides, l'aztréonam ne fournit pas de synergie avec les pénicillines contre *Enterococcus*.

L'avantage majeur de l'aztréonam est son spectre antimicrobien restreint, qui permet la survie des Gram positif normaux et des anaérobies qui peuvent lutter contre les agents pathogènes les plus résistants.

L'aztréonam peut être utilisé pour le traitement de la plupart des infections à bacilles Gram négatif. Il a été efficace dans le traitement des pyélonéphrites, les pneumonies nosocomiales à Gram négatif, la bactériémie Gram négatif et les infections intra-abdominales à Gram négatif.

Il est important, cependant, que l'aztréonam ne fournisse aucune couverture contre les Gram positif et les anaérobies. Par conséquent, lorsque le patient est gravement infecté par des pathogènes Gram-positif on l'associe à la clindamycine, l'érythromycine ou la pénicilline.

I.4. CARBAPENEMES:[12,13]

Tableau 4 : Principales carbapénèmes, demi-vies et spectres d'activité.

Antibiotique	Demi-vie	Caractéristiques	Spectre
Imipénème/cilastatine (Tienam®)	1 heure	Cause des convulsions à forte doses	Très large
Méropénème (Meronem®)	1 heure	Moins épiléptogène que l'imipénème	Très large
Ertapénème (invanz®)	4 heures	Peut être administré 1 fois/jour Ne couvre pas le <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Très large

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

-Chimie et pharmacocinétique :

Les carbapénèmes ont à la fois un cycle thiazolidine modifié et un changement dans la configuration de la chaîne latérale qui rend le noyau bêta-lactame très résistant à la coupure.

Leur chaîne latérale hydroxy-éthyle à une conformation TRANS plutôt que CIS, et cette configuration est supposée être responsable de la résistance remarquable à l'activité bêta-Lactamase.

A pH physiologique, ces agents ont des caractéristiques zwitterioniques qui leur permettent de pénétrer facilement dans les tissus. Les carbapénèmes se lient, avec une forte affinité, aux PBP à poids moléculaire élevé des Gram positif et des Gram négatif.

L'imipénème est combiné à un ratio de 1:1 avec la cilastatine pour ralentir la dégradation rapide par la déshydropeptidase rénale.

Le méropénème et l'ertapénème ne sont pas significativement dégradés par cette enzyme et ne nécessitent pas de co-administration avec la cilastatine. Ces médicaments sont aussi à élimination rénale.

-Spectre d'activité et recommandations du traitement :

Les carbapénèmes ont un très large spectre d'activité, tuant de façon efficace la plupart des bactéries Gram positif et Gram négatif, y compris les bactéries anaérobies. L'imipénème a légèrement une meilleure activité contre les bactéries Gram positif.

Le méropénème et l'ertapénème ont une activité meilleure contre des agents pathogènes Gram négatif (à l'exception de *Pseudomonas*).

Ces agents sont bactéricides non seulement contre *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* et SASM, mais aussi contre les organismes qui ne sont pas couverts par les céphalosporines, y compris *Listeria*, *Nocardia*, *Legionella* et *Mycobacterium avium* intracellulaire (IMA). Ils ont une activité bactériostatique contre les entérocoques sensibles à la pénicilline, mais les souches les plus résistantes à la pénicilline sont également résistantes aux carbapénèmes (voir **Tableau 4**).

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

Le SARM, certaines souches de *S. pneumoniae* résistantes à la pénicilline, *C. difficile*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* sont aussi résistantes aux carbapénèmes. La résistance des bacilles à Gram négatif est le plus souvent secondaire à une perte d'une protéine de membrane externe appelé D2 qui est nécessaire pour la pénétration intracellulaire des carbapénèmes. Un nombre croissant des souches Gram négatif qui peuvent également produire des bêta-lactamases appelées carbapénémases qui peuvent hydrolyser ces médicaments.

L'imipénème et le méropénème peuvent être utilisés comme traitement empirique de la sepsis, et ils sont particulièrement utiles, si suspicion d'une infection poly microbienne dont la bactériémie est une forte possibilité. Ils peuvent également être utilisés pour traiter les infections intra-abdominales sévères et les pyélonéphrites compliquées.

Les infections attribuées aux bacilles à Gram négatif résistants aux céphalosporines et aux aminosides peuvent être sensibles à l'imipénème et la méropénème. Ils sont recommandés comme traitement de première intention contre *Serratia*.

Le méropénème peut être utilisé dans les méningites et il atteint des niveaux thérapeutiques dans le liquide céphalo-rachidien, l'imipénème n'est pas recommandé en raison de sa capacité à provoquer des convulsions.

En général, l'imipénème et le méropénème doivent être réservés pour les infections graves et les patients infectés par une bactérie très résistante et qui est sensible à cet antibiotique.

L'ertapénème a une demi-vie plus longue (voir **tableau 4**) et la posologie peut être réduite à une fois par jour, ce qui en fait un agent utile pour les intraveineuses à domicile. Cet agent n'est pas efficace contre *P. aeruginosa*, mais par ailleurs il présente un spectre semblable à celui du méropénème. Il est recommandé dans les infections intra-abdominales compliquées, dans les infections pelviennes post-opératoires aiguës et les infections complexes des tissus mous.

Vu que les carbapénèmes sont des agents de très large spectre, ils tuent presque toute flore normale. La perte de la flore normale augmente le risque d'infections nosocomiales par des agents pathogènes très résistants y compris le SARM, *Pseudomonas* et *Candida*.

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

II. Aminosides : [2]

Tableau 5 : Principaux aminosides, action, spectre, cinétique et indications.

ATB	Action	Spectre	Cinétique	Indications
Gentamicine	Interfère avec la liaison du formylméthionyl-RNA _i avec le ribosome pour empêcher l'initiation de la traduction et induire des erreurs de lecture.	- Bactéries aérobies à Gram négatif - Synergisme avec les β-lactamines	1. Faiblement absorbée par le tractus digestif 2. Pénétration faible dans le LCR 3. élimination rénale 4. Ajustements de dose en cas d'insuffisance rénale	- Infections par les aérobies Gram négatif - Applications topiques
Tobramycine				Infections à Gram négatif aérobies
Kanamycine				Infections par les aérobies Gram négatif
Amikacine				- Infections par les aérobies Gram négatif - Résistance aux enzymes inactivantes.
Netilmycine				
Streptomycine				Réservée à la tuberculose
Néomycine				Applications topiques

-chimie et mécanismes d'action :

Les aminosides sont à l'origine dérivés des *Streptomyces*. Ces agents ont un cycle à 6 atomes de carbone caractéristique avec des substitutions par des groupements amines et ils sont très solubles dans l'eau.

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

A pH neutre, ils sont chargés positivement, et cette charge positive contribue pour leur activité antibactérienne. A pH faible la charge est réduite et altère l'activité.

Cette charge positive provoque également leurs liaisons aux bêta-lactamines et par la suite leur désactivation. Donc les aminosides ne devraient jamais être dans la même solution avec les bêta-lactamines.

En pénétrant dans la bactérie, les aminosides interagissent avec l'ADN et d'autres composants anioniques et entraînent leur précipitation.

Les aminosides se lient également à la sous-unité 30S d'ARN ribosomal 16S de la bactérie et interfèrent avec la traduction. Ces effets combinés sont bactéricides (voir **Tableau 5**).

-Toxicité :

Les aminosides ont un intervalle étroit entre leurs doses thérapeutiques et toxiques, et le suivi de leurs taux sériques est généralement nécessaire pour éviter la toxicité. Ces agents sont parmi les médicaments toxiques les plus prescrits aujourd'hui, et ils doivent être évités dès la disponibilité d'un antibiotique alternatif plus sûr.

Deux toxicités majeures sont observées:

➤ Néphrotoxicité :

Une atteinte de la contourné proximale des tubules conduit à une réduction de la clairance de la créatinine. Les cellules de bordure en brosse du tubule proximal laissent entrer les aminosides par endocytose, l'entrée intracellulaire provoque une nécrose des cellules. Les aminosides causent une réduction importante de la filtration glomérulaire chez 5% à 25% des patients. Les facteurs de risques pour cette néphrotoxicité due aux aminosides sont : l'âge, les maladies rénales sous-jacentes, l'insuffisance hépatique, l'hypovolémie et l'hypotension. La réexposition aux aminosides augmente le risque de cette atteinte lors de l'utilisation des doses élevées avec une posologie fréquente et qui dépasse les 3 jours.

Le risque d'insuffisance rénale augmente lors la co-administration des aminosides avec la vancomycine, l'amphotéricine B, la clindamycine, pipéracilline, les céphalosporines ou le furosémide.

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

Du fait que les tubules rénales ont un pouvoir de régénération, le dysfonctionnement rénale apparait habituellement après l'arrêt de l'aminoside et du fait que les aminosides sont principalement éliminés par voie rénale, les taux sériques d'aminosides sont utiles pour détecter une aggravation de la fonction rénale (Les taux sériques d'aminosides augmentent le plus souvent avant ceux de la créatinine).

➤ Ototoxicité :

Les aminosides atteignent les liquides de l'oreille interne et entraînent des dommages importants des cellules ciliées externes dans la détection des sons de haute fréquence. Cette surdité pour les sons de haute fréquence a lieu dans 3% à 14% des patients traités avec des aminosides. Le risque est plus élevé lors d'un traitement prolongé, la plupart des cas développent cette surdité après 9 jours ou plus de traitement. Cette surdité est irréversible et elle peut même survenir quelques semaines après l'arrêt du traitement.

Le risque de l'ototoxicité dépend de l'aminoside. La néomycine a le plus de risques de toxicité, suivie dans l'ordre décroissant de fréquence par la gentamicine, la tobramycine, l'amikacine et la nétilmicine.

L'association avec le furosémide ou la vancomycine et l'exposition à des bruits aigus augmentent ce risque. Des études comparatives ont montré qu'une prise par jour réduit le risque toxique par rapport à une posologie de toutes les 8 heures.

Les aminosides peuvent provoquer, moins fréquemment, des blocks neuromusculaires, ils doivent être évités dans la myasthénie.

Compte tenu du risque élevé de toxicité, les aminosides devraient être utilisés seulement quand des antibiotiques alternatifs ne sont pas disponibles. Il est nécessaire que la durée du traitement doit être aussi brève que possible. Un prétraitement et un contrôle périodique d'audience de haute fréquence doivent être effectués, et les niveaux sériques de la créatinine et des aminosides doivent être surveillés.

-Pharmacocinétique :

Après une perfusion intraveineuse, les aminosides prennent 15 à 30 minutes pour leur distribution dans l'organisme. Par conséquent, pour déterminer leurs taux sériques maximaux, la prise des échantillons se fait 30 minutes après l'arrêt de la perfusion. La demi-vie d'aminosides est de 2 à 5 heures, et ces agents sont éliminés par voie rénale.

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

L'établissement d'une bonne posologie des aminosides est plus compliqué que la plupart des autres antibiotiques, ces agents exigent une surveillance étroite.

Dans de nombreux hôpitaux, un pharmacien est sollicité pour l'ajustement de la dose en cas de thérapie prolongée et à doses multiples.

Une dose d'attaque est d'abord donnée pour atteindre rapidement un taux sérique thérapeutique, les doses d'entretien sont ensuite administrées. Ces doses sont calculées en fonction du poids corporel.

Dans le cadre de l'insuffisance rénale, la posologie doit être ajustée avec soin, et les niveaux de pics sériques doivent être surveillés et lors de l'aggravation de l'insuffisance rénale, l'intervalle du dosage doit être prolongé.

Une posologie d'une fois par jour est désormais la conduite la plus adéquate parce qu'elle réduit la concentration de l'aminoside qui s'accumule dans le cortex rénal et abaisse la fréquence de néphrotoxicité.

Du fait que les aminosides sont concentration dépendants, les niveaux de pics élevés obtenus par cette méthode augmentent l'effet bactéricide et prolongent l'effet post-antibiotique. En outre, un traitement d'une dose par jour est plus simple et moins coûteux. Ce régime a réduit l'incidence des dysfonctionnements neuromusculaires.

Pour une insuffisance rénale, la dose quotidienne doit être réduite. La surveillance des concentrations sériques est recommandée pour les deux (multi-dose et mono-dose).

Avec un traitement multi-dose, la détermination du pic plasmatique (C_{max} , évaluant l'efficacité) devrait être établie 30 minutes après l'injection intraveineuse, et pour la concentration résiduelle (C_{min} , prédictive de la toxicité), elle est faite 30 minutes avant la prochaine injection. Ces deux paramètres doivent être établis après la troisième dose d'antibiotique pour assurer un bon équilibre de distribution dans le sang. Pour les patients gravement infectés, on procède à ces mesures, dès la première dose pour atteindre un niveau thérapeutique adéquat.

Pour une posologie à une seule prise par jour, les concentrations résiduelles doivent être surveillées pour assurer une bonne élimination. Les taux sériques après 18 heures doivent être $<1 \mu\text{g/ml}$, le prélèvement peut se faire entre 6 et 14 heures, un nomogramme, de ces valeurs, peut aider à décider la suite du traitement. Chez le patient gravement malade, le

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

prélèvement pour la détermination du pic se fait 30 minutes après la fin de la perfusion. Afin d'assurer l'effet thérapeutique (par la gentamicine et la tobramycine) une concentration de 16 à 24 µg/ml devrait être atteinte.

Cette méthode n'est pas recommandée pour le traitement des endocardites à entérocoques et n'a pas été suffisamment étudiée chez la femme enceinte ou chez les patients atteints d'une ostéomyélite ou de fibroses kystiques.

Tableau 6 : Spectre d'activité des aminosides.

Gentamicine	Tobramycine	Amikacine	Streptomycine
-La plupart des Enterobacteriaceae	-La plupart des Enterobacteriaceae	- La plupart des Enterobacteriaceae	- <i>Yersinia pestis</i>
- <i>Francisella tularensis</i>	- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	- <i>Mycobacterium avium</i> complexe	- <i>Francisella tularensis</i>
<i>Brucella sp</i> (associée à la doxycycline)	(synergie avec les pénicillines ou les céphalosporines anti-pseudomonas)		- <i>Brucella sp</i> (associée à la doxycycline)
- Synergie avec les penicillines, la vancomycine et le ceftriaxone,			- <i>M.Tuberculosis</i>
Pour <i>S. viridans</i>			
- Synergie avec les pénicillines et vancomycine pour <i>Enterococcus</i>			

-Spectre d'activité et recommandations du traitement :

Les aminosides ont un effet bactéricide sur les bacilles Gram négatif aérobies, y compris les espèces de *Pseudomonas*. Leur effet est très rapide et concentration dépendant. Ce qui conduit cette posologie à une dose par jour. Les aminosides ont montré une répression persistante de la croissance bactérienne pendant 1 à 3 heures après leur élimination (l'effet post-antibiotique). Les aminosides ont montré également une synergie avec les antibiotiques qui agissent sur la paroi cellulaire (les bêta-lactamines et les glycopeptides). Cette synergie est observé dans le traitement des entérocoques, *S. viridans*, *S. aureus*, staphylocoques coagulase-négative, *P. aeruginosa*, *Listeria monocytogenes*, et *JK corynebactéries*.

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

Une association avec d'autres antibiotiques est généralement recommandée pour le traitement des patients gravement malades avec un syndrome septique pour assurer une large couverture des bacilles à Gram négatif.

Un aminoside associé à la pénicilline est recommandé pour la couverture empirique de l'endocardite bactérienne.

La tobramycine combinée avec une pénicilline ou une céphalosporine anti-*Pseudomonas* est recommandée comme traitement primaire de *P. aeruginosa*.

La streptomycine ou la gentamicine sont le traitement de choix de la tularémie et *Yersinia pestis*, et chaque agent peut également être utilisé pour traiter *Brucella*. La gentamicine associée à la pénicilline est le traitement de choix pour les *S. viridans* et *Enterococcus faecalis* (voir **Tableau 6**).

III. Glycopeptides : [2]

Tableau 7 : Les principaux glycopeptides, demi-vies et particularités.

ATB	Demi-vie	Particularités
Vancomycine	4-6 H	En intraveineuse seulement
Teicoplanine	40-70 H	1. Action similaire à celle de la vancomycine 2. Utile pour germes résistants à la vancomycine 3. Posologie: 6 mg/kg/ IV ou IM puis 3 mg/kg/dose toutes les 24 heures

-Chimie et mécanisme d'action :

La vancomycine et la teicoplanine sont les glycopeptides complexes d'environ 1500 Da de poids moléculaire. Ces agents agissent principalement sur la paroi cellulaire des bactéries Gram-positif en se liant au précurseur de la D-alanine-D-alanine et l'empêchent d'être incorporé dans le peptidoglycane. La liaison de la vancomycine à ce précurseur de la

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

paroi cellulaire bloque la transpeptidase et la transglycolase, interférant avec la formation de la paroi cellulaire et l'augmentation de la perméabilité de la cellule.

Ces agents peuvent également interférer avec la synthèse de l'ARN. Ils se lient rapidement et fortement à la bactérie et tuent rapidement les organismes en croissance. Ils ont aussi un effet post-antibiotique de 2 heures.

-Toxicité :

L'effet indésirable le plus rencontré chez les glycopeptides est «le syndrome de l'homme rouge», qui survient le plus souvent lorsque la vancomycine est infusée rapidement. Le patient ressent une rougeur du visage, du cou et de la partie supérieure du thorax. Cette réaction est supposée être causée par libération massive d'histamine secondaire à une hyperosmolalité locale, mais elle n'est pas considérée comme une réaction d'hypersensibilité vraie. Une perfusion pendant 1 heure ou plus empêche généralement cette réaction. Il y a moins d'expérience sur la teicoplanine, mais cet agent ne provoque pas de thrombophlébites importantes, et cette rougeur de la peau est rare mais l'ototoxicité de ce produit a été signalée.

-pharmacocinétique :

Les demi-vies sont longues: la vancomycine (4 à 6 heures) et la teicoplanine (40 à 70 heures). Les deux médicaments sont excrétés principalement par le rein. Chez les patients atteints d'une anurie, la demi-vie de la vancomycine augmente jusqu'à 7 à 9 jours (voir **Tableau 7**).

Pour la vancomycine, les niveaux de pics devraient atteindre 20 à 50 µg/ml, avec des concentrations résiduelles maintenues de 10 à 12 µg/ml. La vancomycine pénètre dans la plupart des espaces tissulaires, mais ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique en absence d'inflammation. Des taux thérapeutiques dans le liquide céphalo-rachidien sont obtenus chez les patients atteints de méningite. Contrairement à la vancomycine, qui est faiblement liée aux protéines, 90% de la teicoplanine est liée aux protéines, ce qui explique sa clairance rénale lente. La pénétration tissulaire n'a pas été étudiée, et peu de données sont disponibles sur la pénétration dans l'os, le péritoine et le liquide céphalo-rachidien.

-Spectre d'activité et recommandations du traitement :

La vancomycine et la teicoplanine ont une double couverture des SARM et SASM, et elles sont le traitement recommandé pour les SARM. Ces agents tuent aussi la plupart des

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

souches de staphylocoques coagulase-négative (*S. epidermidis*), qui sont généralement résistants à la méthicilline. Elles sont recommandées pour le traitement de la septicémie à staphylocoque coagulase-négative et l'endocardite bactérienne. Pour cette dernière infection, les glycopeptides doivent être combinés avec un ou plusieurs antibiotiques supplémentaires.

Les souches de *S. aureus* à résistance intermédiaire à la vancomycine ont été découvertes au Japon et ont également été identifiées en Europe et aux États-Unis. Ces souches ont une CMI de 8 à 16 g / ml et une résistance croisée à la teicoplanine. L'utilisation intense de la vancomycine a permis la sélection de ces souches et nous avertit que l'utilisation non contrôlée des glycopeptides doit être évitée. La vancomycine et la teicoplanine ont non seulement une excellente activité contre *Staphylococcus*, mais aussi contre les souches pénicillino-résistantes ou susceptibles de *S. pneumoniae*, et elles sont recommandées pour le traitement empirique d'une méningite à pneumocoques pour couvrir des souches hautement résistantes à la pénicilline. Les glycopeptides sont utilisés également pour traiter efficacement *S. pyogenes*, streptocoques du groupe B, *S. viridans* et *S. bovis*, et ils sont recommandés pour le traitement de ces infections pour les patients allergiques à la pénicilline.

Le *Corynebacterium jeikeium* (précédemment appelé *JK diphtéroïdes*) est sensible à la vancomycine, et cet antibiotique est recommandé pour son traitement. La vancomycine par voie orale est efficace contre *C. difficile* de l'intestin, et elle était recommandée pour le traitement de la diarrhée associée à des toxines de *C. difficile*. Cependant, en raison du risque accru de développer une résistance suite à une administration par voie orale, ce traitement n'est recommandé que pour les cas qui sont réfractaires au métronidazole ou pour les patients atteints d'infections graves (voir **Tableau 7**).

La vancomycine est fréquemment utilisée pour traiter *Enterococcus faecalis* et *E. faecium*, cependant, de nombreuses souches sont devenues résistantes. Trois gènes complexes transfèrent cette résistance. Le gène van A : qui contrôle la synthèse du peptidoglycane et convertit la D-alanine-D-alanine (le site d'action de la vancomycine) en D-alanine-D-lactate, réduisant nettement la fixation de la vancomycine et la teicoplanine. Les deux autres groupes de résistance de gènes, van B et van C, sont à l'origine de la résistance à la vancomycine, mais ne nuisent pas à l'activité de la teicoplanine.

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

Tableau 8 : Les principaux macrolides, action, spectre, cinétique et indications.

ATB	Action	Spectre	Cinétique	Indications
Erythromycine	liaison au site peptidyl-	Gram +	1. Absorption intestinale adéquate	Demi-vie longue (70H)
Azithromycine	transférase inhibition, bloc de	<i>Mycobacterium avium</i> ,	2. Inactivation par pH gastrique	chez l'enfant
Clarithromycine	l'élongation de la chaîne	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , et <i>chlamydia</i>	3. Distribution large, sauf SNC, LCR	Traitements de 3 à 5 jours
Talithromycine	polypeptidique Peuvent être bactéricide ou bactériostatiques		4. Elimination surtout biliaire 5. Interactions médicamenteuses (digoxine, cyclosporines, corticostéroïdes,... etc)	

IV. Macrolides et kétolides : [2]

-Chimie et mécanisme d'action :

L'érythromycine, Le membre fondateur de la famille des macrolides, a été purifiée à partir d'une bactérie du sol. Il a un cycle lactone macrocyclique à 14 atomes (qui donne naissance au nom de la classe "macrolides") fixé à deux sucres. L'azithromycine a un cycle lactone à 15 atomes et une substitution de l'azote. La clarithromycine résulte de la modification du groupe méthoxy sur le carbone 6 de la molécule d'érythromycine. Ces modifications améliorent l'absorption orale et élargissent le spectre antimicrobien.

La nouvelle classe d'agents macrolides, tels que les dérivés semi-synthétiques de l'érythromycine, est appelée Kétolides. Les kétolides, représentés par la talithromycine, ont un cycle macrolactone à 14 membres, avec un groupement cétone en position 3, avec les hydroxyles dans les positions 11 et 12, remplacés par une carbamate cyclique. Ces agents inhibent la synthèse protéique t en bloquant le passage des protéines à travers le tunnel de la sortie du ribosome. Dans le cas des macrolides classiques, l'inhibition est réalisée par la liaison à un seul domaine de la sous-unité 50S du ribosome (domaine V de la molécule d'ARNr 23). En la comparant aux macrolides la talithromycine se lie à la sous-unité 50S avec une plus grande affinité, la liaison à deux régions de la molécule d'ARNr 23S (domaines II et

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

V), au lieu d'une région. Ce mode de liaison unique, explique l'activité antimicrobienne accrue des kétolides contre les agents pathogènes résistants aux macrolides.

-Toxicité :

Les macrolides et les kétolides sont parmi les classes les plus sûres des antibiotiques. Les effets indésirables principaux sont liés à la capacité de ces agents de stimuler la motilité intestinale. En fait, l'érythromycine peut être utilisée pour traiter une parésie gastrique.

Particulièrement chez les patients plus jeunes : des crampes abdominales, des nausées, des vomissements, diarrhée et gaz, sont fréquents avec l'érythromycine. Ces symptômes sont dose-dépendants et sont plus fréquents avec les formes orales, mais peuvent également se produire avec l'administration intraveineuse. La toxicité gastro-intestinale peut être affaiblissante, forçant l'arrêt du traitement. L'azithromycine et la clarithromycine à des doses habituelles recommandées sont beaucoup moins susceptibles de causer ces effets indésirables.

L'administration de la Talithromycine entraîne une difficulté de l'accommodation, ce qui rend la vision floue. Les patients ont également connu une diplopie après l'administration de cet agent. Ce traitement a également entraîné l'apparition soudaine d'une hépatite sévère et parfois mortelle. Tous les patients recevant cet agent doivent donc être avertis de cet effet secondaire potentiel, et le médicament doit être prescrit uniquement pour les cas de pneumonie dont l'incidence des *S. pneumoniae* pénicillino-résistants est élevée. Dans ces circonstances une fluoroquinolone avec couverture Gram-positif est préférable.

Les macrolides et les kétolides peuvent aggraver une myasthénie et doivent être évités chez les patients présentant cette maladie. Les macrolides prolongent l'intervalle QT, dans l'ECG, et l'administration de l'érythromycine, occasionnellement, a été associée à une tachycardie ventriculaire. Ces agents sont métabolisés par le système du cytochrome P450 3A4, et ils provoquent une augmentation des taux sériques des autres médicaments métabolisés par ce système, y compris la plupart des statines et les benzodiazépines de courte durée d'action.

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

Tableau 9 : Spectre d'activité des macrolides. [14]

Erythromycine	Clarithromycine	Azithromycine	Talithromycine
1. <i>Streptococcus pyogenes</i> . Sensible à la Penicilline 2. <i>S. Pneumoniae</i> . 3. Flore buccale y compris les anaérobies, mais pas <i>Bacteroides fragilis</i> . 4. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> 6. <i>Neisseria meningitidis</i> 7. <i>Campylobacter jejuni</i> . 8. <i>Bordetella pertussis</i> . 9. <i>Legionella pneumophila</i> . 11. <i>Mycoplasma pneumoniae</i> . 12. <i>Ureaplasma urealyticum</i> . 13. <i>Chlamydia trachomatis</i> 14. <i>Chlamydia pneumoniae</i> 15. <i>Corynebacterium diphtheriae</i> 16. <i>Bartonella quintana</i>	Plus active contre: <i>I.S. pyogenes</i> Plus active contre PCN-sensible 2. <i>S. pneumoniae</i> 3. Tous les germes couverts par l'érythromycine avec en plus: <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Mycoplasma leprae</i> , <i>Mycobacterium avium complex</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Helicobacter pylori</i> .	Moins active contre <i>S. pyogenes</i> Moins active contre PCN-sensible <i>S. pneumoniae</i> Tous les germes couverts par l'érythromycine Plus active contre <i>H. influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> Plus active contre <i>Legionella pneumophila</i> <i>M. avium complex</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Plasmodium falciparum</i>	Plus active contre <i>S. pyogenes</i> Active contre certains germes érythromycine-résistants Active contre <i>S. pneumoniae</i> multirésistant Tous les germes couverts par l'érythromycine, plus les germes érythromycine-résistants <i>S. aureus</i> Bonne activités contre: <i>Enterococcus faecalis</i> , Mais pas <i>Enterococcus faecium</i> <i>H. influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> Faible activité contre: <i>M. avium complex</i>

-Pharmacocinétique :

Les stéarates, éthylsuccinates et éstolates d'érythromycine sont raisonnablement bien absorbées à jeun, atteignant des niveaux sériques maximaux 3 heures après l'ingestion. La clarithromycine, l'azithromycine et la talithromycine sont mieux absorbées par voie orale que l'érythromycine est ont des pics de concentrations après 1 heure.

L'érythromycine et l'azithromycine doivent être pris à jeun. La plupart des macrolides et des kétolides sont métabolisés et principalement éliminés par le foie. L'azithromycine n'est

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

pas métabolisée, étant excrétée sous forme inchangée dans la bile. De faibles pourcentages de ces médicaments sont excrétés dans l'urine. Ces agents sont largement distribués dans les tissus, dont les concentrations peuvent dépasser parfois la concentration sérique maximale, y compris la prostate et l'oreille moyenne. Les niveaux de clarithromycine dans le liquide de l'oreille moyenne peuvent atteindre 10 fois les concentrations sériques. Les concentrations de l'azithromycine dans les tissus dépassent les niveaux sériques d'un facteur de 10 à 100, et sa demi-vie moyenne dans les tissus est de 2 à 4 jours. Les niveaux thérapeutiques d'azithromycine ont été estimés à persister pendant 5 jours après l'achèvement d'un traitement de 5 jours. À l'exception de l'érythromycine en intraveineuse, ces agents ne parviennent pas à atteindre des niveaux significatifs dans le liquide céphalo-rachidien.

-Spectre d'activité et recommandations du traitement :

Les macrolides présentent une excellente activité contre la plupart des bactéries Gram-positif et certaines bactéries Gram-négatif (voir **Tableau 9**). L'érythromycine peut être bactériostatique ou bactéricide. L'activité bactéricide augmente lorsque les concentrations d'antibiotiques sont élevées et les bactéries se développent rapidement. Ces médicaments sont recommandés pour le traitement de la pneumonie communautaire acquise. Cependant la résistance de *S. pneumoniae* aux macrolides n'a cessé d'augmenter et se situe maintenant entre 10% et 15%. La résistance est plus probable chez les souches pénicillino-résistantes intermédiaires (40% sont résistantes aux macrolides) et les souches fortement pénicillinorésistantes (60% de résistance aux macrolides). Le *S. pneumoniae* multi-résistant peut être traité avec la talithromycine parce que ce dernier possède différents sites de liaisons ribosomiques. Dans la plupart des pays, dont les États-Unis, 95% des *S. Pyogenes* sont sensibles aux macrolides. Cependant, au Japon, où les macrolides sont couramment utilisés, 60% sont résistants. Du fait que *S. aureus* peut développer une résistance après une seule mutation, les macrolides ne sont pas recommandés.

Les macrolides et les kétolides sont efficaces contre la flore buccale, y compris les bactéries anaérobies, mais ils ne couvrent pas le *B. fragilis* anaérobie de l'intestin. Les macrolides sont également le traitement de choix pour *Legionella pneumophila*, par la talithromycine, l'azithromycine, la clarithromycine plus que par l'érythromycine.

Les macrolides sont des antibiotiques primaires utilisés pour traiter les deux principaux pathogènes associés à la pneumonie atypique: *Mycoplasma pneumoniae* et

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

Chlamydomphila pneumoniae. La talithromycine est également efficace contre la sinusite bactérienne aiguë.

Dans de nombreux cas, l'érythromycine peut être utilisée comme une alternative à la pénicilline chez les patients allergiques à la pénicilline. La clarithromycine est l'une des principaux antibiotiques utilisés pour le traitement des infections à mycobactéries atypiques (IMA). L'azithromycine en association avec d'autres antibiotiques est également recommandée pour le traitement de l'IMA complexe, et elle peut être utilisée seule pour une prophylaxie des IMAs, chez les patients atteints de VIH avec un taux de CD4 en dessous de 100 cellules/ml.

En association avec un traitement anti-acide, les traitements efficaces pour l'ulcère gastroduodéal causés par *Helicobacter pylori* comprennent l'azithromycine ou la clarithromycine combinées avec des sels de bismuth et de l'amoxicilline, le métronidazole, ou une tétracycline.

L'azithromycine à forte dose (1 g) traite efficacement le chancre mou, ainsi que l'urétrite et la cervicite causées par *Chlamydia trachomatis*. Une thérapie à dose unique guérit aussi l'urétrite à *Ureaplasma urealyticum* de l'homme.

V. Apparentés aux macrolides (Clindamycine) : [2]

-Chimie et mécanisme d'action :

Bien que la clindamycine soit structurellement différente de l'érythromycine, la plupart de leurs caractéristiques biologiques sont similaires. La clindamycine est constituée d'un acide aminé lié à une glucosamine, et elle est obtenue en modifiant la lincomycine. Elle a le même site de liaison ribosomique 50S utilisé par les macrolides, et inhibe la synthèse des protéines bactériennes.

-Toxicité :

La diarrhée est un problème majeur vu chez 20% des patients traités par la clindamycine. L'incidence est la plus élevée par voie orale. Presque la moitié des patients touchés, la cause de la diarrhée est la colite pseudomembraneuse, une maladie causée par la prolifération de *C. difficile* anaérobie.

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

-Pharmacocinétique :

La clindamycine est bien absorbée par voie orale, mais le médicament peut également être administré par voie intraveineuse pour atteindre des pics sériques plus élevés. La clindamycine pénètre dans la plupart des tissus, mais elle n'entre pas dans le liquide céphalo-rachidien. La clindamycine est principalement métabolisée par le foie et est excrétée dans la bile. Les concentrations thérapeutiques de la clindamycine persistent dans les selles pendant 5 jours ou plus après l'arrêt du traitement, et la réduction de la flore clindamycine-sensible persiste jusqu'à 14 jours. De faibles pourcentages des métabolites de clindamycine, sont excrétés dans l'urine.

-Spectre d'activité et recommandations du traitement :

La clindamycine est similaire à l'érythromycine dans son activité anti-streptocoques et anti-staphylocoques. Les *S. pneumoniae* modérément résistants à la pénicilline sont souvent sensibles à la clindamycine. Chez les patients allergiques à la pénicilline, la clindamycine est une alternative raisonnable dans les pharyngites à *S. pyogenes*. Parce que son activité contre *H. influenzae* est limitée, mais n'est pas recommandée pour le traitement de l'otite moyenne. La clindamycine se distingue des macrolides par son activité excellente contre la plupart des bactéries anaérobies. Elle est utilisée en combinaison avec un aminoside, l'aztréonam ou une céphalosporine de troisième génération pour traiter les saletés fécales du péritoine. Cependant, d'autres schémas thérapeutiques moins toxiques paraissent aussi efficaces : La clindamycine en association avec une céphalosporine de première génération peut être utilisée pour bloquer la production de toxines dans la cellulite grave et fasciite nécrosante causée par SASM ou *S. pyogenes*. Elle est également efficace pour le traitement des infections anaérobies pulmonaires et pleurales. La clindamycine a également une activité significative contre *Toxoplasma gondii* et elle est recommandée comme alternative thérapeutique chez le patient allergique aux sulfamides.

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

VI. Tétracyclines : [2]

-Chimie et mécanisme d'action :

Les tétracyclines se composent de quatre cycles à 6 atomes avec des substitutions en positions 4, 5, 6, et 7, qui altèrent la pharmacocinétique des différentes formes, mais, à l'exception de la tigécycline, ces changements n'ont aucun effet sur le spectre antimicrobien.

Les tétracyclines pénètrent dans les bactéries Gram-négatif par diffusion passive à travers les porines. Elles se lient à la sous-unité 30S du ribosome et bloquent la liaison de l'ARNt au complexe ribosomique de l'ARNm. Ce blocage empêche surtout la synthèse des protéines dans les bactéries, mais dans une moindre mesure, il affecte également la synthèse des protéines de cellules de mammifères, en particulier les mitochondries.

L'inhibition de la synthèse des protéines arrête la croissance bactérienne, mais ne tue pas la bactérie. Par conséquent, les tétracyclines sont appelées « bactériostatiques ».

-Toxicité :

Des réactions de photosensibilité, une éruption rouge sur les zones exposées au soleil, peuvent se développer. Des réactions d'hypersensibilité sont moins fréquentes que les pénicillines, mais ils se produisent. Les tétracyclines interfèrent avec la formation de l'émail, et chez les enfants, les dents se décolorent souvent de façon permanente. Par conséquent, ces agents ne sont pas recommandés pour les enfants moins de 8 ans, ou pour les femmes enceintes. Parce que les tétracyclines inhibent la synthèse des protéines, et elles augmentent l'azotémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La minocycline peut causer des vertiges, et cet effet secondaire a limité son utilisation. L'hypertension intracrânienne bénigne est un autre effet secondaire neurologique rare.

-Pharmacocinétique :

Les tétracyclines sont bien absorbées (70% à 80%) par le tractus gastro-intestinal. et l'alimentation interfère avec l'absorption. La doxycycline est presque complètement absorbée dans le tractus gastro-intestinal. Le calcium ou le magnésium présents dans les anti-acides, le lait ou les multi-vitamines diminuent l'absorption des tétracyclines, et l'ingestion simultanée de ces produits devrait être évitée. La tigécycline est la seule qui peut être administrée par voie intraveineuse.

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

Les tétracyclines sont principalement éliminées par le rein, d'autres agents, y compris la doxycycline et la tigécycline sont éliminés par le foie.

-Spectre d'activité et recommandations du traitement :

Les tétracyclines sont capables d'inhiber la croissance d'un large spectre de bactéries. Toutefois, pour les pathogènes les plus classiques, d'autres agents sont plus efficaces.

De fortes concentrations de tétracyclines sont atteintes dans l'urine, donc ces agents peuvent être utilisés pour les infections des voies urinaires sans complication. La doxycycline associée à la gentamicine est le traitement de choix pour la brucellose. Les tétracyclines sont également recommandées pour le traitement de la maladie de Lyme (*Borrelia burgdorferi*) et les infections à *Chlamydia* (y compris la pneumonie à *Chlamydia*, la psittacose, l'épididymite, l'urétrite, et les infections endocervicales). Les tétracyclines sont le traitement de choix pour les rickettsioses (y compris l'échrichiose, la fièvre Q et le typhus). Elles sont aussi souvent utilisées en combinaison avec d'autres antibiotiques pour le traitement de la maladie inflammatoire pelvienne. Le membre le plus récemment développé de cette famille, la tigécycline, a été dérivé de la minocycline. La tigécycline a un spectre d'activité plus large. Elle inhibe efficacement la croissance de nombreuses bactéries gram-positif résistantes. Cet agent démontre également une meilleure activité contre de nombreuses bactéries Gram négatif nosocomiales très résistantes, mais elle ne couvre pas efficacement les espèces *P. aeruginosa* et *Proteus sp.* La tigécycline est approuvée pour les infections intra-abdominales et les infections compliquées des tissus mous.

VII. Phénicolés (Le chloramphénicol) : [2]

-Chimie et mode d'action :

Le chloramphénicol est constitué d'un groupement nitro sur un cycle benzène et une chaîne latérale contenant cinq atomes de carbone. Le chloramphénicol utilise un transport actif pour entrer dans les bactéries, et une fois dans la cellule, se lie à la grande sous-unité 50S du ribosome 70S et bloque la fixation de l'ARNt. Il inhibe la synthèse des protéines bactériennes, il est considéré comme bactériostatique pour la plupart des bactéries, mais le chloramphénicol est létal pour *H. influenzae*, *S. pneumoniae* et *N. meningitidis*.

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

-Toxicité :

En raison de sa liaison au ribosome mitochondrial humain, cet agent a une toxicité significative de la moelle osseuse. Deux formes de toxicité médullaire ont été observées.

La première forme est liée à la dose, elle est couramment observée chez les patients recevant 4 g de chloramphénicol ou plus par jour. Le taux des réticulocytes diminue, et l'anémie se développe en association avec une augmentation du fer sérique. La leucopénie et la thrombopénie sont aussi couramment rencontrées. Ces changements sont réversibles après l'arrêt de l'antibiotique.

La deuxième forme de toxicité c'est l'anémie aplasique irréversible, elle est rare, mais souvent mortelle. Cette complication peut survenir des semaines ou même des mois après l'arrêt de l'antibiotique. Tout patient recevant le chloramphénicol nécessite une surveillance de FNS chaque 3 jour. Si le taux des leucocytes est inférieur à 2500/mm³, le médicament doit être arrêté.

-Pharmacocinétique :

En raison de l'incidence élevée de l'anémie aplasique idiosyncrasique associée à l'administration par voie orale par rapport à l'administration intraveineuse, les formes orales de chloramphénicol ne sont plus disponibles aux Etats-Unis. Le médicament est bien absorbé, et les concentrations sériques thérapeutiques peuvent être réalisées par voie orale. Le chloramphénicol est métabolisé par le foie. Il diffuse bien dans les tissus et traverse la barrière hémato-encéphalique dans les méninges non inflammatoires ainsi que inflammatoires. Un dosage sérique est disponible, et les taux sériques doivent être surveillés chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, pour maintenir la concentration sérique entre 10 et 25 µg/ml.

-Spectre d'activité et recommandation du traitement :

Le chloramphénicol a une excellente activité contre la plupart des bactéries Gram positif, à l'exception des entérocoques et *S. aureus*, ainsi que de nombreux agents pathogènes Gram négatif. Le chloramphénicol est également très actif contre les spirochètes, ainsi que les rickettsies, *Chlamydiae* et mycoplasmes. Mais en raison de sa toxicité pour la moelle osseuse, le chloramphénicol n'est pas considéré comme le traitement de choix pour aucune infection. Des agents alternatifs moins toxiques sont disponibles pour chaque indication.

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

Pour le patient allergique à la pénicilline, le chloramphénicol peut être utilisé pour la méningite bactérienne. Le chloramphénicol peut également être utilisé comme une thérapie alternative pour les abcès du cerveau, *C. perfringens*, psittacose, rickettsioses, *Vibriovulnificus*, et la fièvre typhoïde.

VIII. Quinolones : [2]

-Chimie et mécanismes d'action :

Les quinolones contiennent tous deux cycles à 6 atomes avec un atome d'azote en position 1, un groupement carbonyle en position 4, et un groupement carboxyle attaché au carbone en position 3. La puissance des quinolones est considérablement augmentée par l'addition du fluor en position 6, et l'activité contre les Gram négatif est renforcée par l'addition d'un cycle pipérazine contenant de l'azote en position 7. Les quinolones inhibent deux enzymes essentielles pour la synthèse de l'ADN: l'ADN gyrase, ce qui est important pour la régulation des rebondissements hélicoïdaux de l'ADN bactérien, et la topoisomérase IV, qui est responsable de la séparation de l'ADN nouvellement formé dans les cellules filles. La perte de ces activités bloque la synthèse de l'ADN et entraîne la mort rapide des bactéries, l'action est concentration dépendante.

-Toxicité :

Les effets indésirables les plus fréquents sont doux : l'anorexie, des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales. Les quinolones peuvent entraîner une arthropathie à cause des lésions du cartilage et des tendinites. Plus rarement, cette complication peut être affaiblissante, mais elle se manifeste habituellement quelques semaines ou mois après l'arrêt des quinolones. En raison de préoccupations au sujet des lésions du cartilage chez l'enfant, les quinolones ne sont pas recommandées pour l'administration de routine en pédiatrie. La prise de la gatifloxacine peut être associée à une sévère dérégulation de l'homéostasie du glucose et peut entraîner une hypoglycémie ou une hyperglycémie sévères. Les fluoroquinolones sont associées à un retard concentration-dépendant dans la repolarisation cardiaque, ce qui provoque un allongement de l'intervalle QT, une condition qui peut prédisposer à la tachycardie ventriculaire. En combinaison avec d'autres agents à effet de repolarisation, la moxifloxacine est parfois liée à des arythmies cardiaques potentiellement mortelles.

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

-Pharmacocinétique :

Les quinolones sont facilement absorbées par voie orale, mais peuvent aussi être administrées par voie intraveineuse. La ciprofloxacine, la lévofloxacine et la gatifloxacine sont éliminées essentiellement par le rein. La moxifloxacine est partiellement métabolisée par le foie, tandis que la gemifloxacine est principalement métabolisée par le foie. Toutes les quinolones montrent une pénétration tissulaire similaire. Etant concentrés dans les tissus de la prostate, les selles, la bile et le tissu pulmonaire, ces médicaments ont tendance à être très fortement concentrés dans les macrophages et les neutrophiles.

Tableau 10 : Spectre d'activité des quinolones.

Ciprofloxacine	Levofloxacine, Gemifloxacine, Gatifloxacine, Moxifloxacine
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Proteus sp</i> , <i>Providencia</i> , <i>Salmonella</i> , y compri <i>Sal. typhi</i> , <i>Shigella sp</i> , <i>Yersinia sp</i> <i>Campylobacter sp</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia sp</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Bartonella henselae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> .	Même que Ciprofloxacine, avec en plus: <i>Staphylococcus aureus</i> Méthicilline-sensible, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> <i>Enterococcus</i> Vancomycine-sensible, Gatifloxacine et Moxifloxacine: anaérobies

-Spectre d'activité et recommandation du traitement :

La ciprofloxacine est la quinolone la plus puissante contre *P. aeruginosa*. Suite à un excellent spectre Gram négatif (voir **Tableau10**), la ciprofloxacine est l'un des antibiotiques de base recommandés pour le traitement des infections des voies urinaires. Elle se concentre dans la prostate et est recommandée pour le traitement de la prostatite, et pour le traitement de l'urétrite gonococcique, elle est une alternative efficace au céftriaxone. La ciprofloxacine est utilisée pour le traitement des diarrhées le plus souvent causées par les entérotoxigènes, *E. coli* et *Shigella* des voyages. Elle est le médicament de choix pour *Salmonella typhi* (fièvre

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

typhoïde), et également recommandée pour le traitement de *Salmonella gastroenteritis* lorsque le traitement antibiotique est nécessaire. La ciprofloxacine est le traitement recommandé pour la maladie des griffes de chat causée par *Bartonella henselae*. La lévofloxacine, la moxifloxacine, la gatifloxacine, et gémifloxacine démontrent une meilleure couverture Gram positif et ont été recommandées comme l'un des traitements de première intention pour les pneumonies communautaires chez l'adulte en bonne santé qui ne nécessitait pas une hospitalisation. A l'exception de la gémifloxacine, ces agents peuvent également être utilisés dans l'infection des tissus mous dans lesquels on soupçonne une combinaison de bactéries Gram-positif et Gram-négatif. Compte tenu des profils de toxicité des trois nouveaux agents (la moxifloxacine, la gatifloxacine, et la gémifloxacine), la lévofloxacine devrait probablement être la fluoroquinolone de choix pour ces infections. La gatifloxacine et la moxifloxacine démontrent une activité in vitro modérée contre les anaérobies et peuvent être envisagées pour le traitement des infections mixtes sensées inclure les anaérobies. Les indications exactes pour ces agents évoluent actuellement. Le risque de la sélection des pathogènes résistants suite à leur utilisation étant limité dans la plupart des hôpitaux.

IX. Oxazolidones (Linézolide) : [2]

-Chimie et mécanismes d'action :

Les oxazolidones possèdent une structure monocyclique, constitué d'un cycle à 5 atomes contenant un atome d'oxygène et un atome d'azote. L'azote se lie à un cycle à 6 atomes, et chaque composé possède des chaînes latérales spécifiques substituants les deux cycles au niveau des positions A et B. Ces agents se lient au ribosome 50S à un site similaire à celui utilisé par le chloramphénicol. Cependant, contrairement au chloramphénicol, ils n'empêchent pas la fixation de l'ARNt, ils bloquent l'initiation de la synthèse protéique en empêchant la sous-unité 30S de proximité de former le complexe d'initiation 70S. Les oxazolidones sont bactériostatiques contre les staphylocoques et les entérocoques.

-Toxicité :

La linézolide est le seul antibiotique commercialisé dans cette classe. Une thrombopénie réversible a été rapportée à une longue durée de traitement par cet agent, et la surveillance des taux plaquettaires est recommandée chez les patients recevant du linézolide pendant deux semaines ou plus. Une leucopénie et une élévation des enzymes hépatiques ont également été signalées. Parce que cet agent est un inhibiteur faible de la monoamine oxydase

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

(IMAO), l'hypertension a été rapportée en association avec l'ingestion de grandes quantités de tyramine. Les inhibiteurs de la recapture de la pseudoéphédrine et inhibiteurs sélectifs de la sérotonine doivent être prescrits avec précaution.

-Pharmacocinétique :

La linézolide est bien absorbée par voie orale, et les pics sériques sont atteints en 1 à 2 heures. Les aliments diminuent l'absorption, mais n'ont aucune influence sur le pic sérique. Une forme intraveineuse est également disponible. La linézolide réalise une excellente pénétration dans tous les espaces des tissus, y compris le liquide céphalo-rachidien. Le médicament est en partie métabolisé par le foie et excrété dans les urines.

-Spectre d'activité et recommandation du traitement :

La linézolide a démontré une activité exclusive contre les organismes Gram-positif. Elle a une activité bactériostatique contre *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* résistants à la vancomycine (ERVs). Cet agent est également actif contre SASM et SARM, et possède une activité contre le *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline. La linézolide est recommandée principalement pour le traitement des ERV.

X. Streptogramines (Synergistines) : [2]

Tableau 11 : Spectre d'activité des streptogramines.

Espèces sensibles	Espèces inconstamment sensibles
Staphylocoques , <i>S.aureus</i> , <i>S.epidermidis</i> Streptocoques, <i>S.mitis</i> , <i>S.sanguis</i> , <i>S.pyogenes</i> , <i>S.pneumoniae</i> <i>C. diphtheriae</i> <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>N.meningitidis</i> <i>H. influenzae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Mycoplasmes</i> <i>Chlamydia</i> <i>Légionelles</i> Bacilles anaérobies	<i>Enterococcus</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i>

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

-Chimie et mécanismes d'action :

Les streptogramines appartiennent à la famille des macrolides. Ils sont dérivés de la pristinamycine. La quinupristine est un peptide dérivé de la pristinamycine I.A et la dalfopristine est dérivée de la pristinamycine I.B. Une combinaison de 30:70 quinupristine:dalfopristine a une activité synergique optimale. Ces deux agents inhibent la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité 50S du ribosome bactérien. La quinupristine inhibe l'allongement de la chaîne peptidique, et la dalfopristine interfère avec l'activité du peptidyl-transférase. Tandis que les pristinamycines sont des composés naturels constituant un mélange de métabolites secondaires produits par *Streptomyces pristinaespiralis* (24-38 % quinupristine / 54-68 % dalfopristine), Les virginiamycines, une autre classe, représentent également des composés naturels et constituent un mélange de métabolites secondaires produits par *Streptomyces virginiae*.

-Toxicité :

Les myalgies et les arthralgies sont les réactions indésirables les plus fréquentes et sévères, et peuvent forcer l'arrêt du traitement. Leur administration a été également associée à une hyperbilirubinémie.

-Pharmacocinétique :

Les streptogramines sont administrées par voie intraveineuse, et elles sont métabolisées principalement dans le foie.

-Spectre d'activité et recommandation du traitement :

La synergistine est principalement active contre les bactéries Gram-positif. Elle s'est avérée être efficace dans le traitement de l'ERV et le SARM. Les synergistines et les oxazolidones sont le traitement de choix pour les ERV (voir **Tableau 11**).

XI. Lipopeptides (Daptomycine) : [2]

-Chimie et mécanismes d'action :

La daptomycine est un grand lipopeptide cyclique ($C_{72}H_{101}N_{17}O_{26}$) avec un poids moléculaire de 1620 qui a été dérivée à partir de *Streptomyces roseosporus*. La daptomycine a un mécanisme d'action qui est nettement différent à celui des autres antibiotiques. Elle se lie aux membranes bactériennes et provoque une dépolarisation rapide du potentiel de

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

membrane. En conséquence la synthèse des protéines, d'ADN et d'ARN est inhibée. Cet antibiotique est bactéricide et provoque une action rapide concentration-dépendante, mais elle n'aboutit pas à la libération systémique de la membrane cellulaire ou le contenu de la paroi cellulaire. Il démontre également l'effet post-antibiotique important. Une synergie avec les aminosides, les bêta-lactamines et la rifampicine a été observée.

-Toxicité :

La douleur musculaire et la faiblesse sont rapportées chez moins de 5% des patients. Ce médicament est également associé à une augmentation de la créatine phosphokinase (CPK), Les taux de CPK du patient doivent être contrôlés chaque semaine, et le médicament devrait être arrêté si CPK supérieur à 1000 en association avec des symptômes de myopathie, ou si CPK supérieur à 2000 en l'absence de symptômes. D'autres médicaments associés à une rhabdomyolyse, en particulier les inhibiteurs de réductase HMG-CoA réductase (statines), ne devraient pas être administrés avec la daptomycine.

Moins fréquemment, l'administration de la daptomycine a donné lieu à une neuropathie associée à un ralentissement de la vitesse de conduction nerveuse. Les nerfs périphériques ou crâniens peuvent être affectés. Les patients peuvent éprouver des paresthésies ou la paralysie de Bell. Cette toxicité rare a également été observée dans les études animales.

-Pharmacocinétique :

La daptomycine est administrée par voie intraveineuse avec une dose 4-mg/kg, elle atteint des pics sériques de 58 µg/ml et 92% de la daptomycine est liée.

La capacité de pénétration de la daptomycine dans les différents compartiments de tissus, y compris le liquide céphalo-rachidien n'a pas encore été étudiée, l'excrétion est rénale.

-Spectre d'activité et recommandation du traitement :

La daptomycine tue les organismes Gram positif aérobies et facultatifs notamment : *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* (y compris l'ERV), *S. aureus* (y compris SARM), *S. epidermidis* (y compris les souches méthicillino-résistantes), *S. pyogenes* et *Corynebacterium jeikeium*. Elle est approuvée pour le traitement des infections compliquées et les infections des tissus mous par *S. aureus* (y compris SARM), de l'endocardite droite et la bactériémie. Elle n'est pas actuellement approuvée pour l'ERV, en raison des données

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

cliniques qui sont insuffisantes. La daptomycine est inactivée par le surfactant pulmonaire et ne doit pas être utilisée pour le traitement des pneumonies.

XII. Imidazoles (Métronidazole) : [2]

-Chimie et mécanismes d'action :

Le métronidazole est un nitro-imidazole avec un faible poids moléculaire qui lui permet de diffuser facilement dans les tissus. Dans une bactérie, cet antibiotique agit comme un capteur d'électrons et diminue rapidement. Les radicaux libres ainsi formés sont toxiques pour la bactérie, produisant des dommages à l'ADN et d'autres macromolécules. Le métronidazole a une activité significative contre les anaérobies.

-Toxicité :

Le métronidazole est habituellement bien toléré, mais il peut être responsable d'une réaction disulfirame avec l'alcool. Pour le potentiel mutagène de cet agent, plusieurs études ont été faites sur les mammifères et n'ont pas réussi à démontrer des anomalies importantes d'ADN. Le métronidazole n'est pas recommandé pendant la grossesse, et il doit généralement être évité chez les patients sous Coumadine* (Anticoagulant oral), car il altère le métabolisme de ce médicament.

-Pharmacocinétique :

Cet agent est rapidement et complètement absorbé par voie orale, mais il peut également être administré par voie intraveineuse. Des niveaux thérapeutiques sont obtenus dans tous les fluides corporels, y compris le liquide céphalo-rachidien et le contenu d'abcès cérébral. Le métronidazole est principalement métabolisé dans le foie.

-Spectre d'activité et recommandation du traitement :

Le métronidazole a été utilisé principalement pour *Trichomonas vaginitis*, étant efficace pour ces deux formes topique et orale. Il est également efficace pour traiter les abcès et la giardiose amibienne. Le métronidazole est plus létal pour les bactéries anaérobies, et il est l'antibiotique de choix pour couvrir les bactéries anaérobies. Parce que le métronidazole n'a aucune activité significative contre les aérobies, il est habituellement administré en association avec une céphalosporine pour la couverture des aérobies. Le métronidazole est le médicament de choix pour le traitement de la colite pseudomembraneuse due à la prolifération

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

de *C. difficile*. Le métronidazole est également recommandé dans le cadre d'une thérapie d'infection gastrique ou duodénale à *Helicobacter pylori*.

XIII. Sulfamides et Triméthoprime : [2]

-Chimie et mécanismes d'action :

Les sulfamides ont tous une structure analogue à l'acide para-aminobenzoïque (PABA), un substrat nécessaire à la synthèse de l'acide folique bactérien. Tous les sulfamides inhibent la synthèse de l'acide folique bactérien par inhibition compétitive de l'incorporation de PABA en acide tetrahydroptéroïque. Ces agents sont bactériostatiques. Un radical sulfonyle est fixé sur le carbone 1 du cycle à 6 chaînons, ce qui augmente l'inhibition de PABA. Des modifications dans le radical sulfonyle déterminent la plupart des propriétés pharmacocinétiques de ces composés.

Le triméthoprime se compose de deux cycles à 6 chaînons, dont l'un a deux atomes d'azote et deux groupes amino, l'autre ayant trois groupes méthoxy-benzyle. Cet agent inhibe fortement la dihydrofolate réductase et complète les sulfamides dans l'inhibition du métabolisme des folates. L'inhibition de la dihydrofolate réductase bactérienne par la triméthoprime est presque sélective, elle est de l'ordre de 100.000 fois plus que l'inhibition de cet enzyme chez les mammifères, minimisant ainsi la toxicité de cette molécule pour le patient.

-Toxicité :

Les réactions d'hypersensibilité représentent les cas de toxicité les plus sévères. L'éruption cutanée maculo-papuleuse, l'érythème polymorphe, le syndrome de Steven-Johnson, vascularite (y compris le lupus induit), les réactions de type sérique et l'anaphylaxie ont été signalées. Une anémie hémolytique peut être associée à la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Les sulfamides doivent être évités dans le dernier mois de la grossesse, car ils déplacent la bilirubine conjuguée vers l'albumine plasmatique et augmentent les concentrations fœtales en bilirubine non conjuguée.

-Pharmacocinétique :

Les sulfamides sont classés selon la durée d'action (courte, moyenne et longue), en fonction de la demi-vie. Le sulfisoxazol a une durée d'action courte, ayant une demi-vie de 5 à 6 heures. Le sulfaméthoxazole et le sulfadiazine sont à durée moyenne. Tous ces agents sont

CHAPITRE II : Familles d'antibiotiques

généralement bien absorbés par voie orale. Les formes intraveineuses sont disponibles pour certains agents. Leur métabolisme est hépatique, où, ils subissent une acétylation et une glucuronidation, et les métabolites sont excrétés dans les urines.

Le triméthoprim est principalement excrété par les tubules rénaux, et de très fortes concentrations de médicament se retrouvent dans l'urine. Une partie du triméthoprim est également excrétée dans la bile. La demi-vie du triméthoprim est de 9 à 11 heures correspondants à la demi-vie du sulfaméthoxazole. Le ratio de triméthoprim au sulfaméthoxazole fourni est de 1:5.

-Spectre d'activité et recommandation du traitement :

Les sulfamides démontrent une activité contre les organismes Gram positif et Gram négatif, mais les résistances communautaires et nosocomiales sont très répandues. Les sulfamides sont révélés être efficace pour le traitement empirique des infections urinaires non compliquées, mais en raison de la résistance généralisée, ils sont rarement utilisés comme traitement empirique dans d'autres infections. Les sulfamides sont le traitement de choix pour *Nocardia asteroides*, et sont utiles en combinaison avec d'autres agents pour le traitement de *M. kansasii*.

Le triméthoprim est généralement administré en association avec le sulfaméthoxazole. Cette combinaison se traduit souvent par une activité nettement améliorée.

Le sulfaméthoxazol-triméthoprim (SMX -TMP) démontre une excellente activité contre *Listeria monocytogenes*, et il est l'antibiotique de choix chez les patients allergiques à la pénicilline dans les listérioses. Il peut être utilisé pour traiter un certain nombre d'autres agents pathogènes Gram positif et Gram négatif. Cependant, la résistance plasmidique est commune, et pour n'importe quel agent pathogène, un traitement n'est initié qu'après confirmation de la sensibilité des tests microbiologiques. Cette combinaison est très efficace pour tuer *Pneumocystis carinii*, et SMX-TMP est le médicament de choix pour le traitement ou la prophylaxie de l'infection chez les patients immunodéprimés, notamment les patients atteints du sida.

Chapitre III :

**Antibiothérapie probabiliste dans les
infections courantes de l'enfant:**

I. Infections respiratoires :

I.1. Infections respiratoires hautes :

I.1.1. Rhinopharyngite:

a) Mesures générales

Le traitement des rhinopharyngites consiste d'abord à :

- Rassurer les parents.
- Eviter les antibiotiques.
- Lavages fréquents des fosses nasales au sérum physiologique à 9 ‰ (ou à défaut préparer une solution à base de 2 cuillères à café de sel avec une cuillère à café de bicarbonate dans 1 litre d'eau bouillie) avec une seringue ou un compte-gouttes qu'il faut laver après chaque utilisation. [24]

b) Antibiothérapie : [2, 21, 23, 24]

L'antibiotique n'est administré qu'après apparitions des complications suivantes :

- Fièvre élevée > 4 jours
- Réascension de la fièvre
- Aggravation des symptômes

Traitement :

- Amoxicilline 50 mg/Kg/24 H en 3 prises pendant 10 jours
- Erythromycine 30 à 50 mg/Kg/j, ou Azithromycine, ou Clarithromycine, ou virginiamycine, si allergie aux pénicillines.

I.1.2. Angine : [2, 21, 23, 24]

a) Germes responsables

- virus (50% des cas) :

Adénovirus, coronavirus, entérovirus, Epstein-Barr virus (EBV), herpès virus, rhinovirus, virus respiratoire syncytial, virus influenzae et para-influenzae, beaucoup plus rarement VIH.

- Bactéries :

Streptocoque β -hémolytique du groupe A germe le plus fréquent (25 à 40 %) rare avant 3 ans.

CHAPITRE III : Antibiothérapie probabiliste des infections courantes

b) Mesures générales :

- Désinfection nasale
- Lutte contre la fièvre.

c) Antibiothérapie

La distinction clinique entre angine virale et bactérienne est impossible, le risque de RAA (Rhumatisme Articulaire Aigue) après l'âge de 4 ans et la sensibilité constante du streptocoque bêta hémolytique du groupe A expliquent les recommandations suivantes :

- Enfant âgé de plus de 4 ans : (Programme National RAA)
 - Une injection en I.M. unique de Benzyl-Benzathine Pénicilline 600.000 U.I si poids < 30 Kg, 1.200.000 U.I si poids >30 Kg.
 - Ou pénicilline V : 50.000 à 100.000 UI/Kg/J en 3 prises pendant 10 jours.
- Enfant âgé de moins de 4 ans :
 - Angine érythémateuse :
 - Pas d'antibiotique.
 - Traitement symptomatique.
 - Angine érythémato-pultacée :
 - Pénicilline V : 50.000 à 100.000 UI/Kg / 24 H ou Amoxicilline : 50 mg/Kg/J pendant 10 jours
 - En cas d'allergie à la pénicilline : Erythromycine 30 à 50 mg/Kg/J ou Azithromycine, ou Clarithromycine, ou Virginiamycine pendant 10 jours.

I.1.3. Otite moyenne aigue : [2, 24, 24]

a) Germes responsables :

- l'*Hémophilus influenzae* et le pneumocoque,
- plus rarement streptocoque A et *staphylococcus aureus*.

b) Antibiothérapie :

- Amoxicilline 80 à 100 mg/Kg/J per os en 3 prises pendant 10 jours

Contrôle au troisième jour Si Echec du traitement on passe à:

- Amoxicilline-Acide clavulanique 80 mg/Kg/J (2ème intention)
- Avis spécialisé.

CHAPITRE III : Antibiothérapie probabiliste des infections courantes

I.1.4. Sinusite et rhinosinusite aigue : [24]

a) Germes en cause : (idem que l'otite)

Hemophilus influenzae, Pneumocoque, Staphylocoque.

b) Traitement :

- Soins locaux (idem que la rhinopharyngite)
- Lutter contre la fièvre
- Antibiothérapie :

1^{ère} intention : Amoxicilline 80 mg/Kg/J en 3 prises pendant 10 jours.

2^{ème} intention : Amoxicilline-Acide clavulanique 80 mg/Kg/24 H/10 jours.

I.1.5. Ethmoïdite : [23, 24]

a) Germes en cause : (idem que l'otite)

Hemophilus influenzae, Pneumocoque, Staphylocoque.

b) Traitement

- Hospitalisation,
- Soins locaux (idem que la rhinopharyngite)
- lutter contre la fièvre
- Antibiothérapie

1^{ère} intention : Ampicilline ou Amoxicilline + Gentamicine

Ampicilline ou Amoxicilline 100 à 150 mg/Kg/24 h I.V. en 4 prises + gentamicine IM 7,5 mg/kg/J en 1 dose /jour.[6]

Durée : 30 jours (arrêt de la gentamicine après 12 jours).

2^{ème} intention : Céfotaxime 100 mg/Kg/24 h par voie I.V. en 4 prises+ Gentamicine IM 7,5 mg/Kg/J par voie I.M, en 2 prises.

Durée : 30 jours (arrêt de la gentamicine après 12 jours).

CHAPITRE III : Antibiothérapie probabiliste des infections courantes

I.1.6. Epiglottite aigue: [24]

a) Germe en cause :

Hémophilus Influenzae type B +++ (100% des cas)

b) Traitement

- Hospitalisation d'urgence
 - Examen prudent
 - Respecter la position assise : ne pas s'allonger.
 - Eviter toute manipulation avant liberté des voies aériennes
 - Pas d'abaisse langue.
 - Intubation en urgence.
- Traitement antibiotique :

Céfotaxime 100 mg/Kg/J en 4 injections IV.

I.2. Les infections respiratoires basses :

I.2.1. Bronchiolite aigue :

a) Etiologie :

- L'agent étiologique principal est le VRS (virus respiratoire syncitial), il est à l'origine de plus de 87 % des bronchiolites.
- Autres virus : *Myxovirus parainfluenzae*, *Adénovirus*, virus de la grippe et *Rhinovirus*.

b) Mode de contagion

- Grande contagiosité :
- Le VRS se transmet soit directement par les sécrétions (toux, éternuements) soit indirectement par les mains ou le matériel souillé (nébuliseurs ou chambre d'inhalation).
- Les nourrissons sont contaminés par contact avec les enfants d'âge scolaire et les adultes et au niveau des crèches.
- La bronchiolite survient chez 50 % des nourrissons infectés.

c) Indications du traitement antibiotique dans la bronchiolite : [25, 26, 27]

- Rhinorrhée purulente au-delà de 48 heures malgré traitement locale.
- Otorrhée purulente ou tympan bombé.
- Stigmates cliniques et/ou radiologiques de pneumonie alvéolaire.

CHAPITRE III : Antibiothérapie probabiliste des infections courantes

- Pour certains si atélectasie segmentaire ou plus.
- Profil de la fièvre :
 - Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, au de la de 5 jours.
 - Apparition après installation des autres symptômes.
 - Reprise après apyrexie de 48 heures ou plus, même si sous antipyrétique.
- Pathologie sous-jacente invalidante.
- Polynucléose neutrophile et/ou CRP $> 60 \text{ mg/L}$.

d) Traitement antibiotique :

1^{ère} Intention : Ampicilline (ou amoxicilline) IV (même chez le nouveau-né) ou Amoxicilline per os.

2^{ème} Intention : Céfotaxime avec ou sans aminosides.

I.2.2. Pneumonie aigue :

a) Agents infectieux responsables :

- Les virus 40 %
 - Virus respiratoire syncitial.
 - Virus grippaux (influenza A et B), parainfluenzae.
 - *Rhinovirus*, *Adénovirus*...
- Les bactéries 60%
 - Surtout le pneumocoque.
 - *Hémophilus influenza*.
 - Staphylocoque aureus.

b) Principes du traitement antibiotique dans la pneumonie : [2, 24]

Le choix de l'antibiotique est basé sur les critères suivants :

1. Age.
2. Forme clinique.
3. Prévalence locale des souches résistantes.

Toute pneumonie chez un enfant de moins de 5 ans doit être traitée par une antibiothérapie.

CHAPITRE III : Antibiothérapie probabiliste des infections courantes

Le choix du traitement antibiotique sera probabiliste selon l'âge, sauf pour la staphylococcie, où on tiendra compte de critères radiologiques.

➤ Chez le nouveau-né (0 à 1 mois)

Germes présumés : *E.coli*, Streptocoques du groupe B, *Listeria monocytogenes*.

ATB: Ampicilline et gentamicine ou ampicilline + gentamicine et céfotaxime

➤ Age de 30 jours à 24 mois :

- Pneumopathie peu fébrile

- **Germes présumés** : *Chlamydia trachomatis* , *Bordetella pertussis*.

- **Antibiothérapie** : Erythromycine ou josamycine ou clarithromycine ou azithromycine per os en ambulatoire pendant 10 à 15 jours ou en IV si hospitalisation.

- Pneumopathie fébrile

- **Germes présumés** : *Streptococcus pneumoniae* , *Hemophilus influenzae* .

- **Antibiothérapie** : Céfotaxime IV ou ceftriaxone IV /IM en intra-hospitalier pendant 10 jours.

➤ Age: 2 à 5 ans :

- **Germes présumés**: *Streptococcus Pneumoniae* +++ , *Mycoplasma pneumoniae* + ; *Staphylococcus aureus* +.

- **Antibiothérapie** :

- Pneumonie Simple : Amoxicilline per os pendant 10 jours.
- Pneumonie grave: Ampicilline ou amoxicilline IV en intra-hospitalier pendant 10 jours.
- Si images de bulles à la radiographie : Oxacilline IV + gentamicine IM en intra-hospitalier pendant 3 semaines. (Arrêt gentamicine à J 12), relai per os dicloxacilline ou céphalexine pendant 3 semaines.

II. Infections du système nerveux central :

II.1. Méningite bactérienne du nourrisson et de l'enfant : [28, 29, 30, 31]

a) Germes prédominants

Chez les enfants âgés de 3 mois et plus, trois germes prédominent :

-*Haemophilus influenzae* type B.

-*Streptococcus pneumoniae*.

-*Neisseria meningitidis*.

b) Indications de l'antibiothérapie :

- Dans les régions où le pneumocoque résistant aux β -lactamines est élevé (ex Etats-Unis, France) : [28, 29, 31]

Céfotaxime (ou Ceftriaxone) IV + vancomycine IV en attente des résultats de la culture et de l'antibiogramme.

- En Algérie : [28, 30]

Céfotaxime (ou le Ceftriaxone) seul au début (en attendant les résultats de la culture et de l'antibiogramme refaire une ponction lombaire au bout de 24 à 48 heures de traitement pour s'assurer que l'examen direct au Gram de la culture soit négatif).

Si méningite grave : Céfotaxime (ou ceftriaxone) IV + Vancomycine IV.

- Méningites à germes inhabituels (Bacille Gram négatif : *E. coli* et *Klebsiella*)

On utilise généralement les céphalosporines à large spectre, seuls ou en associations.

II.2. Méningite néonatale : [32, 33, 34]

a) Germes en cause:

E. Coli, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus* du groupe B.

b) Traitement :

-Ampicilline-Céfotaxime-gentamicine. (ou nétilmycine) pendant 21 jours et 14 jours si infection à streptocoque B.

-Certains associent la fluoroquinolone.

CHAPITRE III : Antibiothérapie probabiliste des infections courantes

III. Infections ostéo articulaires (Ostéomyélite,arthrites et ostéoarthrite bactérienne): [1]

a) Germes en cause :

Staphylococcus +++, *Hémophilus*, méningocoques.

b) Antibiothérapie :

Oxacilline + gentamicine IV pendant 21 jours puis céphalexine per os pendant 21 jours.

IV. Infections urinaires : [35]

Antibiothérapie :

- Âge < 2 mois : Amoxicilline et un Aminoside.
- Âge entre 2 et 6 mois: Ceftriaxone.
- Age > 6 mois :
 - Infection urinaire fébrile (pyélonéphrite)
 - Céphalosporine de troisième génération.
 - Infection urinaire afébrile (cystite)
 - Sulfaméthoxazol-triméthoprime per os ou Amox-Ac clavulanique ou Céphalosporine de deuxième génération ou Céphalosporine de troisième génération.

Quand l'âge < 6 mois, toutes les infections urinaires (fébriles et ou non) doivent être traitées par voie intraveineuse.

CHAPITRE III : Antibiothérapie probabiliste des infections courantes

V. Infections digestives :

Les infections digestives courantes les germes responsables et leurs antibiothérapies sont résumés dans le tableau suivant : [21]

Tableau 12 : Infections digestives, germes responsables et traitement antibiotique.

Diagnostic	Germes	Antibiotiques
Fièvre typhoïde	<i>Salmonella typhi</i>	Ceftriaxone IV 50 mg/Kg/J une injection en une seule prise par jour pendant 7 jours. Si échec ou âge sup à 12 ans : Ciprofloxacine per os 20 mg/Kg /J, une injection en une seule prise par jour pendant 3 jours.
Salmonella (non typhique)	<i>S. Enteridis,</i> <i>S. Typhimurium</i>	Ceftriaxone IV 50 mg/Kg/J une injection en une seule prise par jour pendant 3 jours. Si échec ou âge sup à 12 ans : Ciprofloxacine per os 20 mg/Kg /J, une injection en une seule prise par jour pendant 3 jours.
Diarrhée invasive fébrile	<i>Shigella Sp,</i> <i>Campilobacter jejuni</i>	Ceftriaxone IV 50 mg/Kg/J, une injection en une seule prise par jour pendant 3 jours. Si échec ou âge sup à 12 ans : Ciprofloxacine per os 20 mg/Kg /jour, une injection en une seule prise par jour pendant 3 jours. Si diarrhée prolongée (sup à 15 j) Erythromycine Per os 50 mg/Kg/j en 2 prises pendant 5 jours.
Diarrhée invasive non fébrile	<i>Entamoeba histolytica</i>	Métronidazole : 30 mg/Kg/j en 4 prises pendant 7 à 10 jours.
Péritonite primitive (syndrome néphrotique)	<i>S.pneumoniae,</i> Streptocoque A, <i>E.Coli</i> Si cathéter de dialyse <i>S.aureus, Candida.</i>	Ceftriaxone IV 50 mg /kg /j en 1 fois par jour+ Gentamycine 6 mg /kg /j IM en 1 fois par jour+ Vancomycine 40 mg/Kg/j en 4 fois par jour.

CHAPITRE III : Antibiothérapie probabiliste des infections courantes

VI. Infections cutanées et des tissus mous :

Les infections cutanées et des tissus mous courantes, les germes responsables et leurs antibiothérapies sont résumés dans le tableau suivant : [36, 37]

Tableau 13 : Infections cutanées et des tissus mous, germes responsables et traitement antibiotique.

Diagnostic	Germes	Antibiotiques
Impétigo	Staphylocoque, Streptocoque	Céphaléxine : per os 50 mg/Kg /j en 3 fois / 8 j
Erysipèle	Streptocoque A	Penicilline V : per os.
Cellulite	Streptocoque Pneumocoque Staphylocoque <i>Hemophilus influenzae</i>	Modérée: Céphaléxine per os ou Amox-Ac clavulanique per os. Sévère : Oxacilline IV + Gentamycine ou céfotaxime ou ceftriaxone IV
Furonculose	Staphylocoque	Céphaléxine per os ou pristinamycine per os

PARTIE PRATIQUE

Chapitre 4 :

Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

I. Introduction :

Une étude a été réalisée sur les antibiotiques prescrits et administrés chez les enfants âgés de 1 mois à 15ans hospitalisés au sein du service de pédiatrie générale et des urgences pédiatriques de l'EHS « mère –enfant » de Tlemcen, pour infections diverses.

II. Matériel et méthodes :

II.1. Lieu de l'étude :

II.1.1. Le service de pédiatrie générale :

Le service de pédiatrie générale est situé à l'EHS (mère-enfant) de Tlemcen, il comprend :

- 07 salles d'hospitalisation avec 4 lits (mère + enfant), soit 28 lits au total dont une salle d'isolement.
- Une chambre des internes et une chambre des résidents.
- Un secrétariat médical.
- Un réfectoire.
- Bureaux des médecins spécialistes.
- Une salle de réunion.
- Bureau du surveillant médical.
- Une pharmacie du service.
- Des vestiaires et des sanitaires.

Concernant le personnel il comprend :

- 05 pédiatres de santé publique.
- 22 corps paramédical.
- 08 corps commun.
- 24 internes, 18 résidents, 02 maitres assistants et un professeur.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

Les activités du service :

Elles sont constituées par :

- la formation théorique et pratique des médecins en spécialisation et des étudiants en médecine.
- La consultation externe : (3000 consultations par mois au niveau des UMCp)
- L'hospitalisation : la visite des malades hospitalisés est quotidienne et effectuée par les médecins pédiatres, les médecins en cours de spécialisation, les internes et les infirmiers.
- Les gardes : elles sont assurées, au niveau des UMCp, par le personnel paramédical, les étudiants en fin de cycle, les médecins en cours de spécialisation et supervisées par un médecin pédiatre. Un staff est tenu tous les matins en vue d'apprécier les prestations de la garde.

II.1.2. Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques :

Le service des UMCp est situé à 400 m du service de pédiatrie et il comprend :

- Un accueil et une salle d'attente.
- Le secrétariat.
- Un box de consultations pédiatriques.
- Un box de consultations CCI.
- Des sanitaires.
- Une pharmacie.
- Une salle de soins.
- Un bureau des assistants en pédiatrie et en CCI.
- Une chambre des hospitalisations pédiatriques avec 10 petits lits mécaniques et 04 grands lits mécaniques pour enfants adultes.
- Une chambre des hospitalisations CCI.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

Pour le personnel il comprend :

- 01 surveillant médical
- 02 corps commun
- 18 corps paramédical
- 08 internes, 06 résidents, 03 médecins spécialistes, 02 assistants.

II.2. Questionnaire :

La collecte des données est faite à l'aide d'un questionnaire qui contient les différentes informations suivantes (voir annexes):

- Informations relatives au malade :
 - ✓ N° d'ordre.
 - ✓ Nom et prénom du malade.
 - ✓ L'âge et le poids du malade.
 - ✓ Les antécédents personnels.
 - ✓ Les antibiotiques déjà pris par le malade.
 - ✓ La date d'hospitalisation et la date de sortie.
- Informations relatives à la prise en charge :
 - ✓ Lieu d'hospitalisation.
 - ✓ Le motif d'hospitalisation.
- Informations relatives au traitement antibiotique :
 - ✓ L'antibiotique prescrit forme et voie d'administration.
 - ✓ Les associations d'antibiotique.
 - ✓ La posologie.
 - ✓ Dose journalière (mg/Kg/J).
 - ✓ La durée du traitement.
 - ✓ Le résultat (guérison ou échec).
- Commentaires.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

Pour les informations concernant les malades on a interrogé les parents, et en ce qui concerne le traitement, on a interrogé les médecins traitants. Pour la posologie des médicaments on a suivi les fiche thérapeutiques des patients et pour les doses des formes orales on a consulté: Les notices d'emploi des médicaments et le guide de la pharmacopée pédiatrique.

II.3. Type d'étude et durée :

Il s'agit d'une étude transversale réalisée au niveau du service de pédiatrie EHS (mère et enfant) Tlemcen, du 11 novembre 2012 au 11 février 2013.

II.4. Population d'étude :

La population d'étude était constituée par tous les enfants âgés de 1 mois à 15 ans hospitalisés dans le service de pédiatrie ou dans les urgences médico-chirurgicales pédiatriques.

II.5. Critères d'inclusion :

Etaient inclus dans cette étude, tous les enfants âgés de 1 mois à 15 ans admis en hospitalisation, ayant reçu un traitement antibiotique.

II.6. Critères d'exclusion :

Nous n'avons pas pris en compte les patients non hospitalisés, ainsi que ceux hospitalisés mais n'ayant pas bénéficié de prescriptions d'antibiotique ou les patients dont l'âge est inférieur à 1 mois.

II.7. Traitement et analyse des données :

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Microsoft office Excel 2010.

Le document de thèse a été saisi sur le logiciel Microsoft office Word 2010.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

III. Résultats de l'étude:

Durant cette étude 153 malades ont été hospitalisés (pour au moins un jour) pour des maladies d'origine infectieuse.

III.1. Etude selon le sexe :

Tableau 14 : Répartition selon le sexe.

Sexe	Fréquence	Pourcentage %
Masculin	77	50,33
Féminin	76	49,67
Total	153	100

Le sexe masculin était le plus représenté avec 50,33%.

Le sexe ratio est de 1,03 en faveur du sexe masculin.

III.2. Etude selon l'âge :

Tableau 15 : Répartition selon l'âge.

Tranche d'âge	Fréquence	Pourcentage %
De 1 à 12 mois	98	64,05
De 13 à 24 mois	19	12,42
De 2 à 5 ans	18	11,76
De 6 à 10 ans	13	8,50
De 10 à 15 ans	5	3,27
Total	153	100

Les nourrissons de moins de 12 mois étaient les plus représentés avec 64,05%, suivis des nourrissons de 13 à 24 mois avec 12,42%.

La catégorie la moins représentée était celle de 10 à 15 ans avec 3,27%.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

III.3. Etude selon le lieu de l'hospitalisation :

Tableau 16 : Répartition selon le lieu de l'hospitalisation.

Lieu d'hospitalisation	Fréquence	Pourcentage %
UMCp	57	37,25
UMCp puis Service de pédiatrie	41	26,80
Le service de pédiatrie	55	35,95
Total	153	100

Parmi l'ensemble des patients admis, 64,05 % ont été hospitalisés au niveau du service des urgences pédiatriques, dont 26,80 % ont été transférés vers le service de pédiatrie, tandis que pour 35,95% des malades, l'hospitalisation avait directement eu lieu au niveau du service de pédiatrie générale.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

III.4. Etude selon l'antibiotique précédemment prescrits :

Tableau 17 : Répartition selon l'antibiotique précédemment prescrit.

Antibiotique	Fréquence	Pourcentage %
Amoxicilline	61	59,80
Josamycine	20	19,61
Amox-Ac clavulanique	5	4,90
Céfixime	5	4,90
Pénicilline V	3	2,94
Clarithromycine	2	1,96
Sulfaméthoxazol-Triméthoprim	2	1,96
Céfdimir	1	0,98
Métronidazole	1	0,98
Spiramycine	1	0,98
Erythromycine	1	0,98
Total	102	100

Sur les 153 patients, 60 ont reçu au moins un antibiotique auparavant soit 39.22%. Les antibiotiques les plus utilisés à titre externe (avant hospitalisation) étaient de loin l'Amoxicilline et la Josamycine en Per-os à raison de 59.80% et 19.61% respectivement.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

III.5. Etude selon le motif d'hospitalisation et/ou le diagnostic de l'infection :

Tableau 18 : Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation.

Motif d'hospit/ Dc d'infection	Fréquence	Pourcentage %
Bronchiolite	47	30,72
Pneumopathie	15	9,80
Autres (prophylaxie)	15	9,80
Pyélonéphrite	13	8,50
Méningite à LCR clair	11	7,19
Syndrome infectieux	10	6,54
Convulsion fébrile	9	5,88
Asthme surinfecté	6	3,92
Gastro-entérite	4	2,61
Méningite à LCR trouble	3	1,96
Laryngite	3	1,96
Infection urinaire	2	1,31
Arthrite	2	1,31
Pleurésie d'origine infectieuse	2	1,31
Pneumonie	2	1,31
Ventriculite	1	0,65
Aplasie médullaire	1	0,65
Omphalite	1	0,65
Fièvre à long court	1	0,65
Angine	1	0,65
Infection post circoncisionelle	1	0,65
Stomatite	1	0,65
Abcès fessier	1	0,65
Pyurie	1	0,65
Total	153	100

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

L'infection majoritaire est la bronchiolite à raison de 30,72%, suivie des pneumopathies 9.80%, et des pyélonéphrites 8.50%.

La pyurie, l'abcès fessier, la stomatite, l'infection post circoncisionnelle, l'angine, l'omphalite, la ventriculite, représentent les infections minoritaires avec un taux de 0.65% chacune.

Pour les autres maladies non infectieuses, pour lesquelles l'antibiotique a été prescrit à titre prophylactique, le taux était de 9.80%. Une aplasie médullaire et une fièvre à long court étaient représentées par un taux de 0.65% chacune.

III.6. Etude selon la durée d'hospitalisation :

Tableau 19 : Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation.

Durée d'hospitalisation	Fréquence	Pourcentage %
De 1 à 5 jours	56	36,60
De 6 à 10 jours	55	35,95
De 11 à 15 jours	22	14,38
De 16 à 20 jours	10	6,54
Supérieur à 20 jours	10	6,54
Total	153	100

La durée moyenne d'hospitalisation était de 8.85 (allant de 1 jour à 83 jours).

Les patients dont le séjour, était de 1 à 5 jours et de 6 à 10 jours, étaient les plus nombreux à raison de 36.60% et 35.95% respectivement.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

III.7. Etude selon l'antibiotique prescrit au cours d'hospitalisation:

Tableau 20 : Répartition des prescriptions selon le type d'antibiotique.

Famille d'ATB	Antibiotique prescrit	Fréquence	Pourcentage %
Bêta-lactamines	Céfotaxime	66	28,82
	Amoxicilline	45	19,65
	Amox-Ac clavulanique	14	6,11
	Ampicilline	11	4,80
	Oxacilline	6	2,62
	Ceftriaxone	3	1,31
	Imipenème	2	0,87
	Ceftazidime	1	0,44
Macrolides	Josamycine	31	13,54
	Azithromycine	3	1,31
Aminosides	Gentamicine	29	12,66
	Amikacine	6	2,62
Sulfamides et triméthopri- me	Sulfaméthoxazol- Triméthopri- me	4	1,75
			1,75
Glycopeptides	Vancomycine	3	1,31
Imidazoles	Métronidazole	3	1,31
Quinolones	Ciprofloxacine	2	0,87
Total		229	100,00

Le céfotaxime (28,82%) et l'amoxicilline (19,65 %) étaient de loin les antibiotiques les plus prescrits, suivis de la josamycine et la gentamicine avec un taux de 13,54% et 12,66% respectivement. Par contre le ceftazidime n'a été prescrit qu'une fois, soit 0.65%.

La famille d'antibiotique la plus utilisée était celle des bêta-lactamines elle constitue 64,63% de l'ensemble des antibiotiques prescrits.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

III.8. Etude selon la voie d'administration :

Tableau 21 : Répartition selon la voie d'administration.

Voie d'administration	Fréquence	Pourcentage %
Voie parentérale	186	81,22
Voie orale	43	18,78
Total	229	100

La voie parentérale était la voie la plus utilisée (81,22%).

III.9. Etude des associations d'antibiotiques :

Tableau 22 : Répartition des antibiotiques selon leurs associations.

Association	Fréquence	Nombre d'ATBs	Pourcentage %
Monothérapie	119	119	51,97
Bithérapie	41	82	35,81
Trithérapie	8	24	10,48
Quadrithérapie	1	4	1,75
Total		229	100

Sur les 229 antibiotiques prescrits 51,97% ne sont pas en association et 48,03% sont en bi, tri et quadrithérapie.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

A. Antibiotiques utilisés en monothérapie :

Tableau 23 : Antibiotiques prescrits en monothérapie.

Antibiotique prescrit	Fréquence	Pourcentage %
Amoxicilline	39	32,77
Céfotaxime	30	25,21
Josamycine	19	15,97
Amox-Ac clavulanique	13	10,92
Ampicilline	4	3,36
Azithromycine	3	2,52
Ceftriaxone	3	2,52
Sulfaméthoxazol-Triméthoprième	2	1,68
Ciprofloxacine	2	1,68
Oxacilline	1	0,84
Vancomycine	1	0,84
Imipénème	1	0,84
Ceftazidime	1	0,84
Gentamicine	0	0,00
Amikacine	0	0,00
Métronidazole	0	0,00
Total	119	100

L'amoxicilline (32,77%) et le céfotaxime (25,21%) étaient les antibiotiques les plus prescrits en monothérapie.

La gentamicine, l'amikacine et le métronidazole n'ont pas été prescrits en monothérapie.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

B. Antibiotiques utilisés en bithérapie :

Tableau 24 : Antibiotiques prescrits en bithérapie.

Antibiotique prescrit	Fréquence	Pourcentage %
Céfotaxime + Gentamicine	16	39,02
Céfotaxime + Amikacine	5	12,20
Amoxicilline + Josamycine	5	12,20
Oxacilline + Gentamicine	4	9,76
Céfotaxime + Josamycine	3	7,32
Céfotaxime + Vancomycine	2	4,88
Sulfaméthoxazol-Triméthoprim + Métronidazole	2	4,88
Céfotaxime + Ampicilline	1	2,44
Imipenème + Amikacine	1	2,44
Amoxicilline + Gentamicine	1	2,44
Amox-Ac clavulanique + Ampicilline	1	2,44
Total	41	100

Parmi les 41 associations en bithérapie, L'association (céfotaxime + gentamicine) était la plus prescrite (39,02% des cas).

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

C. Antibiotiques utilisés en trithérapie :

Tableau 25 : Antibiotiques prescrits en trithérapie.

Antibiotique prescrit	Fréquence	Pourcentage %
Céfotaxime + Ampicilline + Gentamicine	3	37,50
Céfotaxime + Josamycine + Gentamicine	2	25,00
Céfotaxime + Oxacilline + Gentamicine	1	12,50
Céfotaxime + Métronidazole + Gentamicine	1	12,50
Céfotaxime + Ampicilline + Josamycine	1	12,50
Total	8	100

Sur les 8 patients ayant reçu une trithérapie, l'association (céfotaxime + ampicilline + gentamicine) était la plus prescrite dans 37,5% des cas.

➤ Cette trithérapie a été utilisée chez les patients suivants :

Céfotaxime + Ampicilline + Gentamicine :

1. Un nourrisson âgé de 2 mois hospitalisé pour un syndrome infectieux sévère avec hypothermie et apnée.
2. Un nourrisson âgé de 37 jours hospitalisé pour une hémorragie digestive + convulsion.
3. Un nourrisson âgé de 30 jours hospitalisé pour une bronchiolite sévère + un ictère tardif.

Céfotaxime + Josamycine + Gentamicine :

1. Un nourrisson âgé de 14 mois hospitalisé pour un syndrome infectieux + une bronchiolite sévère + fièvre à 39°C.
2. Un nourrisson âgé de 62 jours hospitalisé pour une méningite à liquide clair + syndrome infectieux + fièvre à 39.7°C.

Céfotaxime + Oxacilline + Gentamicine :

-Un nourrisson âgé de 4 mois hospitalisé pour une bronchiolite modérée surinfectée (suspicion de staphylocoque pulmonaire).

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

Céfotaxime + Métronidazole + Gentamicine :

-Un nourrisson âgé de 11 mois hospitalisé pour une mastoïdite + bronchiolite.

Céfotaxime + Ampicilline + Josamycine :

-Un nourrisson âgé de 37 jours hospitalisé pour pneumopathie + détresse respiratoire.

D. Antibiotiques utilisés en quadrithérapie :

Tableau 26 : Antibiotiques prescrits en quadrithérapie.

Antibiotique prescrit	Fréquence	Pourcentage %
Céfotaxime + Josamycine +Ampicilline + Gentamicine	1	100,00

Un seul patient a été mis sous une quadrithérapie. Cette antibiothérapie a été utilisée chez un nourrisson âgé de 46 jours, petit poids de naissance (2,5 Kg) qui présentait une bronchiolite sévère avec apnée.

NB : Nous avons considéré comme associations d'antibiotiques celles de plusieurs molécules dans des présentations différentes. Par conséquent, les associations galéniques comme l'amoxicilline - acide clavulanique ou le Sulfaméthoxazol-Triméthoprimé n'ont pas été prises en compte.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

III.10. Etude selon la dose et la durée de traitement :

Tableau 27 : Répartition des antibiotiques selon la dose et la durée du traitement.

Antibiotique prescrit	La durée moyenne (jour)	La dose moyenne (mg/Kg/J)
Vancomycine	25,33	36,27
Métronidazole	15,66	32,00
Ciprofloxacine	13,50	22,75
Sulfaméthoxazol-Triméthoprime	11,25	11,25
Imipénème	10,50	43,50
Ceftazidime	10,00	108,50
Josamycine	10,00	50,00
Céfotaxime	9,55	132,92
Oxacilline	8,16	130,50
Ampicilline	8,09	133,27
Amikacine	7,00	15,33
Amoxicilline	6,49	106,02
Amox-Ac clavulanique	6,46	83,14
Gentamicine	3,79	4,43
Azithromycine	3,00	10,00
Ceftriaxone	3,00	67,00

La durée moyenne la plus longue était celle de la vancomycine avec 25,33 jours, la plus courte celle de l'azithromycine et du ceftriaxone avec 3 jours.

La durée moyenne pour les antibiotiques les plus couramment recommandés dans l'antibiothérapie probabiliste a été, pour l'amoxicilline (6,49 jours), pour amoxicilline-ac clavulanique (6,46 jours), pour le céfotaxime (9,55 jours), pour le ceftriaxone (3 jours) ainsi que pour la josamycine (10 jours) et l'azithromycine (3 jours).

III.11. Etude selon la localisation de l'infection :

Les infections citées précédemment sont groupées en classes et chaque classe a été étudiée a part:

- Les infections du système nerveux central : méningite et ventriculite.
- Les infections respiratoires :
 - Les infections respiratoires hautes : stomatite, laryngite et angine.
 - Les infections respiratoires basses : bronchiolite, asthme surinfecté, pneumonie, pleurésie d'origine infectieuse et pneumopathies.
- Les infections urinaires : pyélonéphrite, infection urinaire et pyurie.
- Les infections digestives : gastro-entérite.
- Les infections cutanées : infection post circoncisionnelle, omphalite et abcès fessier.
- Infections osteo-articulaires : arthrite.
- Autres infections :
 - Fièvre à long court.
 - Syndromes infectieux.
- Convulsions fébriles.
- Traitement d'une aplasie médullaire suite à une leucémie.
- Antibiothérapie à titre prophylactique.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

III.11.1. Infections du système nerveux central :

Les patients hospitalisés pour des infections du système nerveux central étaient au nombre de 15 soit 9,80%.

Tableau 28 : ATBs prescrits, durées moyennes et doses moyennes pour les infections du SNC.

Type d'infection	Antibiotique	Fréquence (n=11 ; 3 ; 1)	Pourcentage (%)	La durée moyenne (jour)	La dose moyenne (mg/Kg/J)
Méningite à LCR clair n=11	Céfotaxime	11	100,00	9,45	199,93
	Gentamicine	3	27,27	2,66	4,33
	Josamycine	1	9,09	10,00	50,00
	Vancomycine	1	9,09	19,00	13,33
Méningite à LCR trouble n=3	Amoxicilline	1	9,09	2,00	100,00
	Céfotaxime	3	100,00	8,33	195,00
	Josamycine	1	33,33	10,00	50,00
Ventriculite n=1	Céfotaxime	1	100,00	41,00	192,00
	Vancomycine	1	100,00	41,00	42,50
	Ampicilline	1	100,00	8,00	127,00
	Métronidazole	1	100,00	28,00	36,00
	Sulfaméthoxazol- Triméthoprim	1	100,00	28,00	24,00
	Ciprofloxacine	1	100,00	5,00	25,50
	Ceftazidime	1	100,00	10,00	108,50

Pour les méningites à liquide clair, le céfotaxime était l'antibiotique le plus prescrit (100%), une durée moyenne de 9,45 jours et une dose moyenne de 199,93 mg/Kg/J.

La durée de traitement la plus longue était celle de la vancomycine avec 19 jours, la plus courte celle de l'amoxicilline avec 2 jours.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

Pour les méningites à liquide trouble, le céfotaxime était l'antibiotique le plus prescrit (100%), une durée moyenne de 8,33 jours et une dose moyenne de 195 mg/Kg/J.

III.11.2. Infections respiratoires :

A. Infections respiratoires hautes :

Les patients hospitalisés pour des infections respiratoires hautes étaient au nombre de 5 soit 3,27%.

Tableau 29 : ATBs prescrits, durées moyennes et doses moyennes pour les IRH.

Antibiotique	Fréquence (n=5)	Pourcentage (%)	La durée moyenne (jour)	La dose moyenne (mg/Kg/J)
Amoxicilline	4	80,00	10,50	118,50
Josamycine	2	40,00	10,00	50,00
Céfotaxime	1	20,00	9,00	57,00

Pour les infections respiratoires hautes l'amoxicilline représente à la fois l'antibiotique le plus utilisé (80%), et la durée de traitement la plus longue avec 10,5 jours, sa dose moyenne était de 118,50 mg/Kg/J.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

B. Infections respiratoires basses :

Les patients hospitalisés pour des infections respiratoires basses étaient au nombre de 72 soit 47,06%.

Tableau 30 : ATBs prescrits, durées moyennes et doses moyennes pour les IRB.

Antibiotique	Fréquence (n=72)	Pourcentage (%)	La durée moyenne (jour)	La dose moyenne (mg/Kg/J)
Josamycine	25	34,72	10,00	50,00
Amoxicilline	23	31,94	6,56	103,11
Céfotaxime	20	27,78	9,10	117,95
Amox-Ac clavulanique	11	15,28	5,50	82,18
Gentamicine	8	11,11	3,75	3,31
Ampicilline	5	6,94	10,20	130,00
Azithromycine	3	4,17	3,00	10,00
Oxacilline	2	2,78	12,00	166,50
Métronidazole	1	1,39	6,00	30,00

Pour les infections respiratoires basses la josamycine était l'antibiotique le plus prescrit (34,72%), une durée moyenne de 10 jours, et une dose moyenne de 50,00 mg/Kg/J.

La durée de traitement la plus longue était celle de l'oxacilline avec 12 jours, la plus courte celle de la gentamicine avec 3,75 jours.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

III.11.3. Infections urinaires :

Les patients hospitalisés pour des infections urinaires étaient au nombre de 16 soit 10,46%.

Tableau 31 : ATBs prescrits, durées moyennes et doses moyennes pour les IU.

Antibiotique	Fréquence (n=16)	Pourcentage (%)	La durée moyenne (jour)	La dose moyenne (mg/Kg/J)
Céfotaxime	14	87,50	10,00	100,93
Gentamicine	11	68,75	4,09	4,82
Amikacine	4	25,00	6,75	15,00
Ampicilline	1	6,25	1,00	94,00
Imipénème	1	6,25	11,00	50,00
Ciprofloxacine	1	6,25	22,00	20,00

Pour les infections urinaires, le céfotaxime était l'antibiotique le plus prescrit (87,50%), une durée moyenne de 10 jours et une dose moyenne de 100,93 mg/Kg/J.

La durée de traitement la plus longue était celle de la ciprofloxacine avec 22 jours, la plus courte celle de l'ampicilline avec un jour.

La ciprofloxacine était prescrite dans un seul cas de pyurie avec une durée de 22 jours.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

III.11.4. Infections digestives :

Les patients hospitalisés pour des infections digestives étaient au nombre de 4 soit 2,61%.

Tableau 32 : ATBs prescrits, durées moyennes et doses moyennes pour les infections digestives.

Antibiotique	Fréquence (n=4)	Pourcentage (%)	La durée moyenne (jour)	La dose moyenne (mg/Kg/J)
Ceftriaxone	3	75,00	3,00	67,00
Amoxicilline	1	25,00	5,00	65,00

Pour les infections digestives le ceftriaxone était l'antibiotique le plus prescrit avec un taux de 75,00%, une durée moyenne de 3 jours, et une dose moyenne de 67,00 mg/Kg/J.

III.11.5. Infections cutanées :

Les patients hospitalisés pour des infections cutanées étaient au nombre de 3 soit 1,96%.

Tableau 33 : ATBs prescrits, durées moyennes et doses moyennes pour les infections cutanées.

Antibiotique	Fréquence (n=3)	Pourcentage (%)	La durée moyenne (jour)	La dose moyenne (mg/Kg/J)
Oxacilline	3	100,00	4,33	104,33
Gentamicine	2	66,66	5,50	4,50

Pour les infections cutanées tous les patients ont été mis sous oxacilline avec une durée moyenne de 4,33 jours, et une dose moyenne de 104,33 mg/Kg/J.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

III.11.6. Infections osteo-articulaires :

Les patients hospitalisés pour des infections osteo-articulaires étaient au nombre de 2 soit 1,31%.

Tableau 34 : ATBs prescrits, durées moyennes et doses moyennes pour les infections osteo-articulaires.

Antibiotique	Fréquence (n=2)	Pourcentage (%)	La durée moyenne (jour)	La dose moyenne (mg/Kg/J)
Oxacilline	1	50,00	12,00	200,00
Amoxicilline	1	50,00	5,00	100,00
Gentamicine	1	50,00	4,00	5,00

Pour les infections osteo-articulaires, l'oxacilline, l'amoxicilline et la gentamicine étaient prescrits équitablement avec 50,00% chacune.

La durée de traitement la plus longue était celle de l'oxacilline avec 12 jours, la plus courte celle de la gentamicine avec 4 jours.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

III.11.7. Autres infections :

Les patients hospitalisés pour des infections diverses étaient au nombre de 11 soit 7,19%.

Tableau 35: ATBs prescrits, durées moyennes et doses moyennes pour d'autres infections.

Antibiotique	Fréquence (n=11)	Pourcentage (%)	La durée moyenne (jour)	La dose moyenne (mg/Kg/J)
Céfotaxime	7	63,64	4,71	80,00
Amoxicilline	2	18,18	6,50	100,00
Gentamicine	2	18,18	2,50	5,00
Ampicilline	2	18,18	3,00	151,00
Sulfaméthoxazol- Triméthoprime	1	9,09	13,00	7,00
Josamycine	1	9,09	10,00	50,00
Métronidazole	1	9,09	13,00	30,00
Imipénème	1	9,09	10,00	37,00
Amikacine	1	9,09	6,50	12,00

Le céfotaxime représente l'antibiotique le plus prescrit avec 63,64%, une durée moyenne de 4,71 jours, et une dose moyenne de 80,00 mg/Kg/J.

La durée de traitement la plus longue était celle du sulfaméthoxazol-triméthoprime et du métronidazole avec 16 jours, la plus courte celle de la gentamicine avec 2,5 jours.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

III.11.8. Convulsions fébriles :

Les patients hospitalisés pour des convulsions fébriles étaient au nombre de 9 soit 5,88%.

Tableau 36: ATBs prescrits, durées moyennes et doses moyennes pour les convulsions fébriles.

Antibiotique	Fréquence (n=9)	Pourcentage (%)	La durée moyenne (jour)	La dose moyenne (mg/Kg/J)
Amoxicilline	8	88,89	3,00	90,00
Céfotaxime	1	11,11	16,00	200,00
Sulfaméthoxazol- Triméthoprime	1	11,11	1,00	7,00
Vancomycine	1	11,11	16,00	53,00

L'amoxicilline était l'antibiotique le plus prescrit (88,89%) avec une durée moyenne de 3 jours et une dose moyenne de 90 mg/Kg/j.

III.11.9. Traitement d'une aplasie médullaire suite à une leucémie :

Un patient était admis pour cette pathologie soit 0,65%.

Tableau 37 : ATB prescrit, durée moyenne et dose moyenne pour le traitement d'une aplasie médullaire.

Antibiotique	Fréquence (n=1)	Pourcentage (%)	La durée moyenne (jour)	La dose moyenne (mg/Kg/J)
Céfotaxime	1	100,00	8,00	100,00

Le céfotaxime a été prescrit chez un enfant âgé de 8ans leucémique qui a présenté une aplasie médullaire avec fièvre après chimiothérapie.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

III.11.10. Antibiothérapie à titre prophylactique :

Les patients hospitalisés qui ont reçu une antibiothérapie à titre prophylactique étaient au nombre de 15 soit 9,80%.

Tableau 38 : ATBs prescrits à titre prophylactique, durées moyennes et doses moyennes.

Antibiotique	Fréquence	Pourcentage (%)	La durée moyenne (jour)	La dose moyenne (mg/Kg/J)
Céfotaxime	7	46,67	10,50	137
Amoxicilline	5	33,33	6,00	79,75
Amox-Ac clavulanique	3	20,00	10,00	86,66
Gentamicine	2	13,33	3,50	6
Ampicilline	2	13,33	11,50	146,50
Josamycine	1	6,67	10,00	50,00
Amikacine	1	6,67	8,00	20,00
Sulfaméthoxazol-Triméthoprim	1	6,67	3,00	7,00

L'antibiotique le plus prescrit à titre prophylactique était le céfotaxime, dans 46,67% des cas, sa durée moyenne est de 10,5 jours et sa dose moyenne de 137 mg/Kg/J.

La durée de traitement la plus longue était celle de l'ampicilline avec 11,5 jours, la plus courte celle du sulfaméthoxazol-triméthoprim avec 3 jours.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

III.12. Etude selon le coût du traitement :

Pour les 153 patients admis le coût total de leurs traitements antibiotiques était :
281 284,46 dinars à raison de 1838,46 DA/patient.

Tableau 39 : ATBs prescrits et leur coût journalier moyen.

Antibiotique prescrit	Coût journalier moyen (DA/jour)
Ciprofloxacine	1501,50
Imipénème	1004,85
Azithromycine (forme orale)	198,83
Amox-Ac clavulanique	137,18
Vancomycine	134,73
Ceftazidime	108,50
Amoxicilline	97,21
Josamycine (forme orale)	67,70
Amox-Ac clavulanique (forme orale)	59,33
Céfotaxime	57,02
Oxacilline	48,09
Ceftriaxone	44,11
Ampicilline	43,45
Sulfaméthoxazol-Triméthoprim	37,68
Gentamicine	26,97
Métronidazole	16,9
Métronidazole (forme orale)	15,53
Amikacine	11,30

L'antibiothérapie la plus onéreuse était celle de la ciprofloxacine (1501,50 DA/jour), suivi de l'imipénème (1004,85 DA/jour).

Le traitement le moins cher était celui de l'amikacine (11,30 DA/jour).

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

Tableau 40 : Coût moyen d'antibiothérapie selon le motif d'hospitalisation.

Motif d'hospitalisation	Coût moyen du traitement antibiotique (DA)
Ventriculite	24888,20
Infection urinaire	4751,88
Méningite à LCR clair	2382,12
Méningite à LCR trouble	2033,26
Autre infections	1847,52
Aplasie médullaire	1736,00
Infection respiratoire haute	1477,86
Prophylaxie	1395,54
Infection respiratoire basse	1189,75
Convulsion fébrile	888,63
Infection osteo-articulaire	585,60
Infection cutanée	294,30
Infection digestive	220,73

La ventriculite était la plus chère à traiter (24888,20 DA), la moins chère était la gastro-entérite (220,73 DA).

Les infections les plus courantes (les infections respiratoires hautes) étaient de coût moyen (1477,86 DA).

NB : Pour le coût du traitement on a comptabilisé que le prix de l'antibiotique seul, c'est-à-dire, le coût des examens complémentaires (antibiogrammes, analyse de la CRP...) ainsi que le coût du consommable (seringue, sérum, tubulaires...) n'ont pas été pris en considération.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

IV. Discussions :

Au terme de cette étude nous pouvons établir les remarques et les discussions suivantes :

IV.1. Limites de l'étude :

IV.1.1. Le lieu de l'étude :

Nous constatons l'exiguïté du service de pédiatrie par rapport au nombre exorbitants de malades qu'il reçoit, aussi bien en ce qui concerne le nombre de consultations en urgence 24h/24 et le nombre d'enfants hospitalisés, ce qui nous a énormément gêné dans le recueil des données cliniques ou thérapeutiques nécessaires pour notre étude.

D'autant plus que certains malades étaient transférés des UMCp vers le service de pédiatrie qui est situé à 400m plus loin.

Dans beaucoup de cas, le malade n'était pas transféré en même temps que son dossier, ce qui nous a obligés à aller enquêter sur un dossier qui était aux UMCp alors que le malade était déjà transféré vers le service.

IV.1.2. Le questionnaire :

Contrairement à ce qu'on souhaitait au début nous n'avons pu établir un questionnaire assez exhaustif qui nous aurait permis de recueillir plus facilement les données. Vu l'absence d'un dossier d'hospitalisation complet et précis, la fiche d'observation était remplie soit sur des fiches cartonnées ou bien sur des feuilles volantes. Beaucoup de fiches d'observation étaient incomplètes et il en est de même pour les fiches thérapeutiques et les fiches de surveillance, ce qui nous poussait à chaque fois d'aller nous renseigner auprès des médecins ou du personnel paramédical et parfois même auprès des internes.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

Cependant nous avons pu surmonter certaines difficultés en allant interroger les parents et le personnel soignant du malade.

IV.2. Rappel des résultats généraux et les principaux faits :

IV.2.1. Etude selon le sexe :

Le taux de prescription d'antibiotiques élevé, était observé chez les patients du sexe masculin (50,33%), soit un ratio de 1,03 en faveur de ce dernier, ce ratio ne permet pas de juger de la majorité du sexe masculin.

Ce résultat est comparable à celui de Konaté ND [44] et de KANTA [38], qui ont trouvé un taux de 52,3% et 56,3 % respectivement en faveur des patients du sexe masculin.

IV.2.2. Etude selon l'âge :

La prescription des antibiotiques était très élevée dans la tranche d'âge de moins d'un an (64,05%). Kolar *et al* et Senga *et al* avaient également rapporté la même conclusion avec des taux respectifs de 88,6% et 44,8%. [43,42]

Nous avons constaté dans notre étude que les nourrissons, et d'une manière générale les enfants de moins de 2 ans ont été le plus souvent hospitalisés pour des infections du jeune âge constatées dans la littérature. Il est bien connu que dans cette catégorie d'âge les infections sont fréquentes vu son immunocompétence relative par rapport aux enfants plus grands qui ont déjà subi une stimulation antigénique par des germes (virus ou bactéries) quand ils étaient plus jeunes, c'est pour cela que l'on constate qu'il y'a peu d'hospitalisations, pour infections, pour la catégorie d'âge de plus de 10 ans (3,27%).

Durant ses dix premières années, l'enfant subit près de 100 infections, qu'elles soient banales ou sévères. Arrivé à l'âge de 10 ans et plus, il est naturellement immunisé contre beaucoup de maladies infectieuses.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

IV.2.3. Antibiotiques précédemment prescrits :

Nous avons constaté que les antibiotiques les plus souvent utilisés étaient l'amoxicilline et la josamycine, ce qui semble en concordance avec l'antibiothérapie probabiliste en cas d'infections présumées bactériennes à titre externe.

Nous aurions vu une plus large prescription de la pénicilline V à titre externe vu la susceptibilité de certaines souches bactériennes telles que les streptocoques souvent responsables d'infections banales (angine, pyodermite,...etc) à titre externe.

IV.2.4. Etude selon le motif d'hospitalisation :

L'infection la plus rencontrée chez l'enfant, d'après notre étude, est la bronchiolite (30,72% des cas) suivie des pneumopathies (9,80%). KANTA a eu la même conclusion avec un taux de 32,9% et 18,4% respectivement. [38]

Etant donné que notre étude s'est déroulée pendant la période hivernale il est logique de constater que les infections respiratoires basses (bronchiolites, pneumopathies,...) sont prédominantes.

Nous remarquons que les méningites à liquide clair prédominent (11 cas parmi 14), tandis que les méningites à liquide trouble certainement bactériennes ne sont qu'au nombre de 3. Ce qui laisse présumer que la majorité des méningites hospitalisées seraient d'origine virale.

IV.2.5. La durée d'hospitalisation :

Les patients dont le séjour, était de 1 à 5 jours, ont été les plus nombreux, soit 36,60%, ce résultat est comparable à celui de KONATE qui a trouvé 45,3%. [44]

La durée moyenne d'hospitalisation était de 8,85 jours, comparable à celle de SANOU I [39] qui avait trouvé 7,6 jours comme durée moyenne d'hospitalisation.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

Nous avons constaté que dans 27.45% des cas le séjour était supérieur à 10 jours, ce qui est, à notre avis, un séjour trop long, et que l'on peut mettre sur le compte de l'utilisation trop fréquente de la voie parentérale (IV) allant jusqu'à 4 injections par jour, alors que ce qui est recommandé dans l'antibiothérapie probabiliste c'est de prescrire une voie générale jusqu'à disparition de la fièvre et amélioration de l'état général de l'enfant ce qui demanderait 2 à 3 jours en cas de réponse favorable puis passer à la voie per os qui peut se faire à domicile permettant ainsi d'écourter le séjour, d'autant plus que les structures d'hospitalisation sont restreintes et permettre ainsi une meilleure rotation des lits d'hospitalisation.

IV.2.6. Antibiotique prescrit au cours d'hospitalisation:

Les antibiotiques les plus prescrits, selon notre étude, étaient le céfotaxime et l'amoxicilline avec un taux de 28,82% et 19,65% respectivement. KONATE a trouvé 69,08% pour le ceftriaxone, céphalosporine de 3^{ème} génération comme le céfotaxime, et 28,29% d'amoxicilline, KONE MS [41], avait trouvé un taux de 53,8% pour le ceftriaxone. Par contre SANOU I et SENGA P ont trouvé que l'amoxicilline était la plus prescrite avec des proportions respectives de 34,9% [39] et de 28,3% [42].

En ce qui concerne la prescription d'amoxicilline, notre résultat s'apparente à ceux de SANOU I [39] et de SENGA P [42] (28,82% des cas dans notre étude).

L'utilisation à titre probabiliste de l'amoxicilline injectable et du céfotaxime injectable semble, à notre avis, tout à fait en harmonie avec les recommandations, ainsi les antibiotiques de dernière intention tels que : l'imipénème, la vancomycine, la ciprofloxacine et le ceftazidime ne sont pas prescrits en première intention ce qui semble tout à fait raisonnable.

IV.2.7. Etude selon la voie d'administration :

Nous constatons que la voie parentérale a été trop souvent utilisée (81,22%) alors qu'elle ne semble utile que pendant 2 ou 3 jours, sauf pour les infections sévères (septicémie,

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

méningite...) laissant la place à la voie orale. KONATE avait eu la même conclusion avec 95,4% [44] en faveur de la voie parentérale.

IV.2.8. Association des antibiotiques :

La monothérapie a été utilisée dans 51.97% des cas. Notre résultat est comparé à celui de SANOU I qui a trouvé que 77.9% [39] des antibiotiques sont utilisés seuls.

L'antibiotique de choix pour la monothérapie, selon notre étude, était l'amoxicilline, utilisé dans 32,77% des cas suivi du céfotaxime (25,21%). SANOU I a trouvé le même résultat avec l'amoxicilline (34,9%) suivie de l'ampicilline (20,0%). [39]

Ce résultat nous a permis d'apprécier le choix des bêta-lactamines dans la monothérapie. La prescription de l'amoxicilline et du céfotaxime en monothérapie dans 57.98% des cas semble raisonnable puisque c'est l'antibiothérapie probabiliste en monothérapie la plus rencontrée surtout en cas d'infections respiratoires.

La non prescription, en monothérapie, de la gentamicine, l'amikacine et le métronidazole (idem pour KONATE [44]) est une attitude tout à fait logique, puisque ces antibiotiques ne peuvent être utilisés seuls qu'après culture du germe et antibiogramme.

En ce qui concerne **la bithérapie** : C'est l'association céfotaxime + gentamicine qui a été la plus utilisée (39,02% des cas), par contre, l'association amoxicilline + gentamicine a été très peu prescrite (9,76%) alors qu'elle est largement préconisée comme antibiothérapie de 1^{ère} intention dans la littérature. KONATE a trouvé 71,56% pour ceftriaxone + gentamicine, et 25,49% pour l'association amoxicilline + gentamicine. [44]

Pour **la trithérapie** : Nous avons trouvé que 10,48% des antibiotiques sont utilisés dans le cadre d'une trithérapie, tandis que KONATE et SANOU I n'ont trouvé que 3,95% et 3,00% respectivement. [44 ; 39]

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

L'utilisation de la trithérapie céfotaxime + ampicilline + gentamicine, semble tout à fait justifiée parce qu'elle a été utilisée chez des petits nourrissons âgés de 1 à 2 mois qui avaient des infections sévères. Pour l'association céfotaxime + gentamicine + josamycine, l'utilisation du (céfotaxime + gentamicine) semble être justifiée chez le nourrisson de 62 jours qui présentait un syndrome infectieux sévère, l'ajout de la josamycine nous semble discutable puisqu'elle est indiquée, à cet âge-là, pour les pneumopathies peu fébriles où l'on suspecte le *Chlamydia trachomatis* ou *Chlamydia pneumoniae*.

En ce qui concerne les nourrissons de 14 mois la josamycine ne semble pas une indication tout à fait justifiée puisqu'à cet âge-là les infections à *Chlamydia* sont exceptionnelles.

En ce qui concerne l'association céfotaxime + oxacilline + gentamicine, la prescription en 1^{ère} intention de l'association oxacilline + gentamicine aurait été plus logique en cas de suspicion de *Streptococcus pneumoniae*, l'ajout du céfotaxime semble superflus en raison de son activité encore moindre par rapport à l'oxacilline sur des Gram positif comme le *Staphylococcus*.

En ce qui concerne l'association céfotaxime + métronidazole + gentamicine, la prescription du métronidazole n'est pas tout à fait justifiée, en raison de la rareté des infections anaérobies dans les bronchiolites surinfectées et les mastoïdites.

L'association céfotaxime + ampicilline + gentamicine est tout à fait justifiée chez ce nourrisson âgé de 37 jours qui a une pneumopathie sévère avec détresse respiratoire, car elle permet de couvrir le plus large spectre possible des germes les plus probables tels que : les Streptocoques du groupe B, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia trachomatis* et *Streptococcus pneumoniae*.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

En ce qui concerne **la quadrithérapie**, c'est une association trop lourde. Une trithérapie céfotaxime + josamycine + ampicilline semble être suffisante.

IV.2.9. Etude selon les doses et la durée du traitement :

Les doses moyennes des antibiotiques sont tout à fait en harmonie avec les fourchettes thérapeutiques que l'on rencontre dans les fiches de posologie infantiles des antibiotiques.

En ce qui concerne la durée, nous pouvons constater qu'elle semble trop courte pour la gentamicine et l'azithromycine où la durée moyenne du traitement doit être 5 et 7 jours respectivement.

La durée courte pour le ceftriaxone (3 à 5 jours) est tout à fait justifiée puisqu'il a été utilisé pour des gastro entérites fébriles.

IV.2.10. Les infections du système nerveux central :

Les patients qui se sont présentés avec des infections méningées constituent 9,80% des cas, SANOU I a obtenu un résultat comparable (8,30%). [39]

Les méningites à LCR trouble sont certainement d'origine bactérienne, bien que cela aurait pu être confirmé par un examen direct, une culture et un antibiogramme qui n'ont pas pu être obtenus auprès du laboratoire.

Le céfotaxime en 1^{ère} intention est une attitude raisonnable puisqu'elle répond aux directives nationales du traitement de la méningite bactérienne chez l'enfant en Algérie.

L'association céfotaxime + josamycine a été prescrite chez un nourrisson âgé de 3 mois atteint d'hydrocéphalie, dans ce cas-là, le choix de la josamycine semble injustifié, puisque cet antibiotique n'est prescrit que per os, et ne traverse pas la barrière hémato

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

encéphalique, et ne couvre pas les germes les plus probables notamment l'*Haemophilus influenzae* et beaucoup de souches de pneumocoques.

En ce qui concerne les méningites à LCR clair, comme il n'a pas été possible de prouver leur origine, bactérienne ou virale, et/ou la gravité de la méningite bactérienne. Toutes ces méningites à LCR clair, même lymphocytaires, ont été traitées par des antibiotiques, ce qui semble une attitude défendable.

Quant à la ventriculite, il s'agit d'un cas d'hydrocéphalie compliquée et qui en dépit de plusieurs ponctions intra-ventriculaires, aucun germe n'a pu être isolé et il y'a eu résistance à plusieurs antibiotiques, ce qui explique toute la panoplie d'antibiotiques utilisée chez ce malade, 7 au total, bien que le *Staphylococcus epidermidis* et le germe le plus fréquent en cas de méningite hydrocéphalie.

IV.2.11. Infections respiratoires :

Dans notre étude, les infections respiratoires ont été les indications les plus fréquentes (50,33%). Senga, Nadji et SANOU I l'avaient également conclu avec des proportions respectives de 56%, 51% et 42% [42, 40, 39]. Les infections respiratoires aiguës occupent une place importante dans l'infectiologie pédiatrique. Il faut cependant reconnaître que la part des étiologies virales n'est pas toujours faite avant de prescrire les antibiotiques, si bien que les I.R.A. sont aussi d'importantes causes d'abus d'antibiotiques. Nadji et *al* avaient trouvé que les I.R.A. représentaient 72% des causes d'antibiothérapie injustifiée [40].

L'utilisation des trois antibiotiques : amoxicilline, josamycine, gentamicine est tout à fait justifiée de même que pour leurs durées de traitement.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

IV.2.12. Infections urinaires :

Les infections urinaires représentaient 10,46% de la totalité des pathologies, SANOU I n'a trouvé que 1,5%. [39]

L'indication du céfotaxime semble tout à fait justifiée de même que la dose, mais la durée moyenne semble être trop longue car en antibiothérapie probabiliste l'attitude thérapeutique la plus préconisée est la suivante : céfotaxime IV ou ceftriaxone IM associé ou non à la gentamicine pendant 3 jours, c'est-à-dire, après chute de la fièvre et amélioration de l'état général et relais per os par le céfixime pendant 7 jours en une à deux prises par jour, et en cas de cystite isolée, un seul antibiotique per os suffit pendant 5 à 7 jours tel que : sulfaméthoxazol-triméthoprimine, amoxicilline-acide clavulanique, céfixime.

La ciprofloxacine a été utilisée dans un cas de pyurie chez un enfant âgé de 13 ans, avec infection urinaire et vessie neurogène, la ciprofloxacine a été utilisée sans aucun critère antibiogramme et à la suite d'aucune antibiothérapie de 1ère intention préalable ce qui est une attitude qui ne semble pas adéquate, d'autant plus que c'est un antibiotique à élimination rénale, et que la ciprofloxacine n'est pas recommandée pour utilisation courante chez l'enfant, de plus, la durée du traitement était trop longue (22 jours) au lieu de 5 à 7 jours.

En ce qui concerne l'imipénème, il a été utilisé en association avec l'amikacine dans un cas d'infection urinaire à *Klebsiella*, ce qui aurait permis d'éviter l'utilisation de l'imipénème qui est un antibiotique indiqué dans les infections nosocomiales sévères à germes multi-résistants.

Quant à la dose moyenne des antibiotiques utilisés en cas d'infection urinaire elle semble tout à fait appropriée.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

Nous n'avons pas pu obtenir une distinction entre cystite et pyélonéphrite, dont l'antibiothérapie probabiliste est différente, ceci est dû au fait qu'il n'existe pas un dossier d'hospitalisation avec un recueil des données.

Quant aux infections digestives, elles ne sont présentées dans le dossier que sous forme de gastro-entérites fébriles, sans avoir les résultats de la coproculture qui auraient permis de mettre en évidence le caractère entéro-invasif du germe tel que *Salmonella*, *Shigella*, car c'est le caractère entéro invasif qui justifie l'antibiothérapie parentérale dans ce genre d'infections.

IV.2.13. Les infections cutanées :

Dans notre étude les infections cutanées constituent 1,96% des cas, ce résultat est comparable à celui de SANOU I (1,6%). [39]

Il s'agit d'infections cutanées sévères (abcès fessier, omphalite, infection post circoncisionnelle), l'association oxacilline + gentamicine est tout à fait justifiée bien que la durée est très courte, normalement 10 jours en moyenne, ainsi que la dose moyenne d'oxacilline qui dans ce cas doit être de 200mg/Kg/J.

IV.2.14. Infection osteo-articulaire :

Il s'agit de deux arthrites présumées septiques où l'association oxacilline + gentamicine est impérative, l'utilisation de l'amoxicilline dans ce genre d'infection est tout à fait non recommandée, vu la fréquence des germes résistants à l'amoxicilline notamment le Staphylocoque qui secrète la pénicillinase.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

IV.2.15. Aplasie médullaire après chimiothérapie dans un cas de leucémie :

L'utilisation du céfotaxime en 1^{ère} intention semble une antibiothérapie un peu modeste vu la fréquence des germes opportunistes dans ce cas-là.

Une association de type ceftazidime + gentamicine ou ceftazidime + amikacine semble plus appropriée, puisque le ceftazidime par rapport au céfotaxime couvre le *Pseudomonas aeruginosa*.

IV.2.16. Infections diverses :

En ce qui concerne de syndrome infectieux ou de fièvre au long court, il s'agit de situations dans lesquelles aucun foyer infectieux n'est retrouvé où il existe un risque de bactériémie occulte, une antibiothérapie est souvent indiquée par voie générale et qui est globalement non codifiée ce qui explique la diversité des antibiotique utilisés dans ce cas-là.

IV.2.17. Prophylaxie :

L'antibiothérapie à visée prophylactique représente 9,80 %, comparable au résultat de Nadji qui a trouvé 6,15%. [40]

Toute cette antibiothérapie ne semble pas être justifiée puisqu'il n'existe aucun symptôme d'infection, ni fièvre, ni altération de l'état général ou un foyer infectieux évident.

Cette antibiothérapie risque de favoriser l'apparition de souches résistantes, quant à la durée du traitement, elle semble correcte ainsi que la dose moyenne.

IV.2.18. Le coût :

Le coût élevé dans le traitement de certaines infections est dû d'une part à la durée étendue du traitement et d'autre part au prix du médicament, exemple : pour la ventriculite la durée du traitement était de 83 jours au cours de laquelle on a utilisé 7 antibiotiques différents

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

dont la ciprofloxacine (1501,50 DA/jour). Les antibiotiques les plus chers, ciprofloxacine et imipénème, n'ont été utilisés que deux fois. Tandis qu'une antibiothérapie par le céfotaxime, antibiotique le plus utilisé, ne revient pas chère (57,02 DA/jour).

IV.3. Etude des cas isolés :

Cas numéro 1 :

Un nourrisson âgé de 8 mois et pesant 8Kg800 , atteint d'une bronchiolite modérée en plus d'une maladie métabolique, présentant une allergie à l'amoxicilline, a reçu cet antibiotique malgré son allergie, et il a présenté les signes suivants : irritation cutanée, vomissements, refus de tétée qui sont des effets indésirables, puis après passage au céfotaxime tous les signes ont disparu.

Cas numéro 2 :

Un enfant âgé de 3 mois qui pesait 3Kg700 à son entrée, a séjourné 83 jours à l'hôpital, au 60^{ème} jour il a pesé 5Kg et les doses médicamenteuses n'ont pas été changées. La correction de la dose avait eu lieu après notre recommandation auprès du médecin traitant.

V. Recommandations :

➤ Lieu de l'étude :

Nous recommandons de concevoir un service de pédiatrie plus grand, plus adapté pour la prise en charge de nombreux malades qu'il reçoit avec intégration des urgences dans la pédiatrie générale, ce qui permet d'éviter l'évacuation des malades, et d'utiliser en commun les ressources humaines, personnel paramédical et médical, ainsi que les moyens matériels, ce qui rendrait plus facile toute étude sur les différentes pathologies des enfants hospitalisés dans cette structure.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

➤ Recueil des données :

Dans le but de faciliter le recueil des données pour études scientifiques, épidémiologiques ou autres, la mise en place d'un dossier d'hospitalisation de pédiatrie, qui concerne l'enfant ou le nourrisson est nécessaire.

Nous avons pris connaissance de la mise au point d'un prototype d'un dossier médical complet qui a été rétabli par le chef de service et qui ne demanderait qu'à être imprimé, avec un dossier pour chaque malade, qui demande aussi à être correctement rempli par les médecins résidents et/ou internes, et contrôlé par les médecins spécialistes en pédiatrie pour s'assurer de sa bonne tenue par les résidents, puisque la tenue des dossiers médicaux fait partie du programme de spécialité de pédiatrie pour ces derniers.

➤ Antibiotiques à titre externe :

Nous recommandons une meilleure antibiothérapie à titre externe qui doit être évitée en cas d'infections présumées virales et indiquée en cas d'infection bactérienne patente ou probable. On doit utiliser une antibiothérapie qui doit couvrir les germes les plus susceptibles d'être à l'origine de l'infection selon le site ; par exemple : en cas d'angine, couvrir le streptocoque du groupe A en utilisant la benzathine pénicilline ou la pénicilline G par voie parentérale ou la pénicilline V par voie orale, et en cas d'allergie à la pénicilline, les macrolides (érythromycine, josamycine, azithromycine, clarithromycine). Ces recommandations sont valables également pour l'antibiothérapie prescrite pour les infections qui nécessitent une hospitalisation, exemple : en cas de méningite bactérienne, prescrire en 1^{ère} intention le céfotaxime ou céfotaxime + vancomycine si la méningite est grave. Certains antibiotiques à large ou très large spectre tels que : l'imipénème, ceftazidime, pipéracilline, tazobactame, ticarcilline, ne doivent être réservés qu'en cas d'infections nosocomiales sévères à germes multi-résistants.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

➤ **Durée d'hospitalisation :**

La durée d'hospitalisation doit être la plus courte possible, elle doit viser à améliorer l'état général et à faire chuter la fièvre, autrement, une antibiothérapie par voie orale de relais est tout à fait adéquate et permet la sortie du malade et un traitement à domicile, sauf pour les infections sévères (méningites bactériennes et septicémies).

➤ **Voie d'administration :**

La voie parentérale ne doit être utilisée que pendant 2 à 3 jours, et dès amélioration de l'état général et chute de la fièvre, passer à la voie orale, sauf pour les méningites et les septicémies, car cette dernière voie d'administration risque de ne pas atteindre les CMI dans ce genre d'infections.

➤ **Associations d'antibiotiques :**

La monothérapie est toujours souhaitable, cependant dans certains cas une bi ou une trithérapie s'impose mais elle doit être la plus appropriée, c'est-à-dire la plus efficace, la moins toxique, et la moins onéreuse possible.

Exemple : l'amoxicilline chez un enfant âgé de 2 à 5 ans en cas de pneumonie, Macrolides ou kétolides (azithromycine, érythromycine, clarithromycine) en cas de pneumonie d'âge supérieur à 5ans, car les infections à *Mycoplasma pneumoniae* . sulfaméthoxazol-triméthoprime, ou amoxicilline-acide clavulanique en cas de cystite (voir étude bibliographique chapitre 2)

➤ **Durée du traitement antibiotique :**

Chez l'enfant la dose et la durée du traitement antibiotique doivent être calculées selon le poids de l'enfant jusqu'à 40 kg, à partir de ce poids la dose adulte pourrait être alors administrée.

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

Une attention particulière doit être portée à certains antibiotiques, où le seuil thérapeutique n'est pas très loin du seuil toxique tels que les aminosides (gentamicine, amikacine) ou il est même préconisé de faire des dosages sériques.

➤ Tenir compte des pathologies sous-jacentes :

En cas d'insuffisance rénale, on doit respecter les posologies des antibiotiques selon la clearance à la créatinine, notamment ceux qui sont éliminés par voie rénale.

➤ Choix d'antibiotique :

Dans les méningites bactériennes il est recommandé impérativement de prescrire des antibiotiques qui diffusent bien dans le LCR, et ajuster les doses pour que l'antibiotique atteigne des concentrations thérapeutiques dans le LCR. Exemple : céfotaxime 200 à 300mg/Kg/J en cas de méningites, vancomycine à 40mg/Kg/J.

Dans les infections osteo-articulaires il est recommandé d'utiliser d'emblée au moindre doute et en urgence l'association oxacilline + gentamicine par voie parentérale.

➤ Distinction entre infection virale et bactérienne :

En ce qui concerne l'indication de l'antibiothérapie dans les bronchiolites il faut savoir que le taux de surinfection bactérienne est de 1%, par conséquent nous recommandons de respecter scrupuleusement l'indication de l'antibiothérapie dans ce type d'infections d'origine virale, qui est très fréquente en automne et en hiver où elle peut toucher près de 50% des nourrissons (voir chapitre 3).

➤ Préciser bien le diagnostic :

En cas d'infections urinaires, il faut bien distinguer une cystite d'une pyélonéphrite, avant de décider d'une antibiothérapie (voir chapitre 3).

CHAPITRE IV : Etude de l'antibiothérapie en pédiatrie

➤ Respecter les modalités d'antibiothérapie :

Dans les infections digestives, gastro entérites, l'antibiothérapie est rarement indiquée sauf en cas de suspicion de germes entéro-invasifs.

➤ Connaitre le spectre de l'antibiotique :

Dans les infections cutanées mineurs (impétigo, furoncle, ecthyma, cellulite modérée), l'antibiothérapie probabiliste doit couvrir le *Streptococcus pyogenes* et le *Staphylococcus aureus* sensible à l'oxacilline ou à la méthicilline, par conséquent on doit préconiser les antibiotiques suivants en per os tels que : la céphalexine, amoxicilline-acide clavulanique, érythromycine, azithromycine, clarithromycine, par contre, dans les infections cutanées sévères telles que : cellulite étendue, gros abcès, syndrome de Ritter (épidermolyse bulleuse staphylococcique) , choc toxinique, on doit préconiser l'association oxacilline + gentamicine ou vancomycine en cas de suspicion de SARMs.

➤ Prophylaxie :

Contrairement à ce qu'on a constaté dans cette étude l'antibiothérapie de couverture à titre prophylactique sans raisons valables doit être proscrite.

➤ Estimation du germe le plus probable :

Dans le but d'établir une antibiothérapie probabiliste plus efficace sur les germes communautaires locaux, nous recommandons une étude à large échelle sur l'écologie microbienne, avec antibiogramme.

➤ Coût du traitement :

Nous recommandons de tenir compte du coût du traitement des antibiotiques utilisés car certains sont très onéreux, dans la mesure du possible il faut tenter d'utiliser en 1^{ère} intention selon le site infectieux l'antibiotique le plus efficace et le moins cher possible.

Conclusion générale

Conclusion générale :

Nous avons mené une étude intitulée, évaluation de l'antibiothérapie probabiliste chez les enfants âgés de 1 mois à 15 ans hospitalisés pour maladies infectieuses dans les UMC et le service de pédiatrie de l'EHS (mère-enfant) de Tlemcen, durant l'hiver 2012-2013.

Dans une première étape nous avons entrepris une étude bibliographique sur la base de documentation et d'études spécialisées en antibiothérapie.

Nous avons ciblé les études récentes ce qui nous a permis de nous enquérir sur l'antibiothérapie moderne, notamment les nouveaux antibiotiques.

Cette étude bibliographique nous a permis de ressortir les différentes classes d'antibiotiques utilisées actuellement, les types d'antibiotiques qui sont pratiquement abandonnés (chloramphénicol.....) et les nouvelles indications antibiotiques imposées par la résistance actuelle des germes aux antibiotiques, cette étude analytique nous a permis également de mieux clarifier les principes et les recommandations concernant l'antibiothérapie actuelle chez l'enfant ainsi que les nouvelles posologies, notamment chez le nouveau née, le nourrisson et l'enfant en tenant compte de la maturité rénale et hépatique.

Notre étude pratique a concerné 153 enfants âgés de 1 mois à 15 ans, atteints d'une maladie infectieuse plus ou moins grave qui a imposé l'hospitalisation.

Nous avons remarqué que, vu leur vulnérabilité, les nourrissons de moins de 1 an ont représenté la catégorie d'âge la plus hospitalisée.

Les motifs d'hospitalisation les plus fréquemment rencontrés ont été, les infections respiratoires, notamment, les bronchiolites et les pneumopathies.

L'indication du traitement antibiotique qui dans beaucoup de cas a été justifiée cliniquement ou biologiquement devant des infections bactériennes, par contre dans les infections présumées virales, la surinfection qui a justifié l'antibiothérapie probabiliste était en général adéquate.

L'utilisation d'antibiotique à large spectre et à germes multi résistants n'a pratiquement pas été prescrite (imipènème, ceftazidime, pipéracilline).

Nous avons constaté durant cette étude qu'il n'a pas été facile de recueillir toutes les données sur notre questionnaire, étant donné l'absence d'un dossier médical préétabli, et l'absence de possibilités d'isolement du germe par le laboratoire.

Au terme de cette étude nous avons émis des recommandations dans le but de :

1) Permettre à l'avenir de mieux recueillir les données cliniques ou biologiques pour une étude ultérieure.

2) De mieux concevoir une antibiothérapie probabiliste de 1^{ère} intention plus adéquate, qui doit tenir compte de la sensibilité des germes communautaires à l'échelle locale qui nécessiterait une étude microbiologique avec sensibilité aux antibiotiques des germes pathogènes communautaires locaux.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie :

1-BEGUE P.

L'antibiothérapie en pédiatrie. Annales de Pédiatrie, Paris, 1991,38 (8), p519-520.

2-Frederick S, Southwick MD.

Infectious Diseases, A Clinical Short Course. McGraw-Hill Medical Publishing Divison, Second edition.2007.

3. A. PHILIPPON.

Cours de Bactériologie Générale Faculté de Médecine COCHIN-PORT-ROYAL, Université PARIS V.

4. Yves Cohen et Christian Jacquot,

Pharmacologie, Elsevier Masson, 2008, p345.

5. L. Manvila, A. Manvila, N. Nicolin.

Dictionnaire médical de poche, Édition Masson (1995).

6. Lechat P, Calvo F, de Cremoux P, Giroud JP, Logier G, Lechat P, Rouveix B, Weber S.

Pharmacol Méd Masson 5^{ème} Edition, 1990, p114-190.

7. A Petit,

Cours de microbiologie, Université François-Rabelais Tours, 2012.

8. Françoise Van Bambeke, Paul Tulkens MD.

Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire Université catholique de Louvain, 2007.

9. François Boucher MD, FRCPC.

ANTIBIOTHERAPIE EN PEDIATRIE, Conseil du médicament, Québec 2011.

10. Image provenant du site :<http://www.antibiotique.eu/>

11. Antoine Andremont, Denis Corpet, Patrice Courvalin.

La résistance des bactéries aux antibiotiques, Pour la science, n°232, février 1997, p 66-73

12. Julian Davies et Didier Mazel,

Comment la résistance vient aux bactéries, Biofutur 170, septembre 1997, p14-17.

13. Image provenant du site : <http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/>

BIBLIOGRAPHIE

14. Image provenant du site : <http://tpe-noordover.e-monsite.com/>

15. Thierry Eberlin.

Les antibiotiques, 1994, Nathan université.

16. Alain.Philippon,

Cours antibiotiques, Université Paris V, <http://www.microbes-edu.org/>

17. Fondation recherche médicale.

Découvrir pour guérir, <http://www.frm.org>

18. Joseph Aszoldi et Dominique Le Beller,

Nouvelles cibles, nouveaux antibiotiques, Biofutur170, septembre 1997, p18-22

19. M Wolff, ML Joly-Guillou, O Pajot.

Les carbapénèmes, Réanimation (2009) 18, p199-208, Elsevier Masson S. 2009

20. Site <http://www.infectio-lille.com/> , Les antibiotiques.

21. L El Harim Roudies , A El Malki Tazi.

L'antibiothérapie dans les infections courantes de l'enfant, Bulletin SMSM Tome VIII, Numéro 5, Octobre 1997.

22. Denis Sergent, Marina Julienne.

Le mécanisme de résistance des bactéries selon la nature des antibiotiques. Eurêka, n°31. © Bayard Presse S.A. mai 1998.

23. PEDIATRIC PHARMACOPEIA. 13Th edition.

Pharmacy department ,Royal Children's Hospital, Flemington road , Parville 3052, Australia, 2006.

24. Ministère de la population et de la réforme hospitalière, direction de la prévention.

Guide national sur les infections respiratoires aigues de l'enfant. Alger,Algérie. 2002.

25. Z. Massen.

Bronchiolite,Conférence de résidanat de Pédiatrie. Faculté de médecine de Tlemcen,Mars 2009.

26. SE Laalaoui.

Bronchiolites aigues. Pédiatrie CHU Nefissa Hamoud Parnet,Oct 2006.

BIBLIOGRAPHIE

27. American Academy of Pediatrics ,

Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics 2006;118(4):1774–93.

28. Z. Massen.

Méningite bactérienne du nourrisson et de l'enfant. Conférence de résidanat de Pédiatrie. Faculté de médecine de Tlemcen, Février 2009.

29. Xavier Saez L, Lorensgeorge H, GH Maccracken.

Bacterial meningitidis beyond the neonatal period in Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, Sarah S. Long M.D, chapter 41, 2° edition 2003.

30. Rapport National De Consensus.

Lutte contre les méningites bactériennes. 2009.

31. Bernard L, Maria, James F Bale.

Infections of the Nervous System Chapter7 in Child Neurology, 7th Edition John H Menkes Harvey B Sarnat 2006 Lippincott Williams & Wilkins copyright Ac Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

32. Z. Massen.

Infections bactériennes du nouveau-né, Conférence de résidanat de pédiatrie, Faculté de médecine de Tlemcen, Mars 2008.

33. Agence national d'accréditation et d'évaluation en santé.

Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né. 2002.

34. Y Aujard. Infections néonatales.

Encyclopédie médicochirurgicale de Pédiatrie, 2001.

35. Eric Girardin.

Traitement des infections urinaires chez l'enfant, Groupes suisses de travail de néphrologie et d'infectiologie pédiatrique, Genève, Lausanne.

36. GARY L. DARMSTADT.

Cellulitis and Superficial Skin Infections. Chapter 74 in Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases 2nd Edition by Sarah S. Long (Editor), Larry K. Pickering (Editor), Charles G. Prober (Editor) By Churchill Livingstone (October 2002).

BIBLIOGRAPHIE

37. Susan Baykiss MD , allana Bree MD , Peggy Chern MD.

Bacterial and spirochetal diseases of the skin in children in illustrated manual of pediatric dermatology diagnostic and management chapter 7.imprint Taylor and Francis (2005).

38. KANTA S,

Antibiothérapie dans le service de pédiatrie du centre hospitalier universitaire de GABRIEL TOURE (MALI),2008.

39. Sanou I, Kam A.D, Bationo A.Traore F.Koueta L.Dao Dye.Sawadogo S.A.

Analyse de la prescription des antibiotiques dans le service de pédiatrie du C.H.U national Yelgado Ouedraogo de Ouagadougou (Burkina Faso).1996.

40. Nadji A, N.khuffash, FA.Shaid WA.

Antibiotic misuse in a pediatrie teaching department in Kuwait. Annals of tropical pediatries 1988, p145-148.

41. Kone MS

Evaluation de la prescription des antibiotiques en consultation externe au service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Toure (These Medecine-Bamako) ,2007.

42. Senga.P.Betho V.M F, Loukeka JC, Mouko A.

Prescription et consommation des antibiotiques dans un service de pediatrie.Med.Afr.Noire, 1993, p187-1991.

43. Kolar JV, Kadakova E.

Prescription of antimicrobial drugs to hospitalized children. The Annals of Pharmacotherapy 27,1993, p 974-977.

44. ND Konaté

Etude de la prescription et de distribution des antibiotiques à l'hôpital Gabriel Toure. (These, Pharmacie -Bamako-) ,2005.

Annexes :

A. Le questionnaire :

Centre Hospitalo- Universitaire de Tlemcen
 -Etablissement Hospitalier Spécialisé « MERE ET ENFANT »-
FICHE D'ANTIBIOTHERAPIE N°:

Nom :		Prénom :		Age :		Poids :	
ATCDs :				ATCDs ATB :			
Date d'hospitalisation :				Motif d'hospitalisation :			
Date de sortie :							
RQ	ATB :	Posologie :	Dose (mg/Kg/J) :	Durée :		Résultat :	
				du	au		
Commentaire :							
PRISE EN CHARGE : <input type="checkbox"/> UMC <input type="checkbox"/> SERVICE DE PEDIATRIE							

B. Les fiches d'antibiotique :

1. Gentamycine

Age: 0 à 28 jours :

Dose unique: IM/IV

Age gestationnel < 30 Semaines 2,5 mg/kg/ 24 H en une dose unique.

Age gestationnel 30 à 35 Semaines : 3,5 mg/kg/24 H en une dose unique.

Age gestationnel = ou > à 36 semaines.

-Âge postnatal 0 à 7 jours : 5mg/kg /24 H en une dose unique.

-Age postnatal 8 jours à 28 jours : 7,5 mg/kg /24 H en une dose unique.

Dose traditionnelle: IM/IV

Age gestationnel < 30 Semaines 2,5 mg/kg/dose/24 H.

Age gestationnel 30 à 35 semaines 2,5 mg/kg/dose toutes les 18 heures.

Age gestationnel = ou > 36 semaines.

-Âge postnatal 0 à 7 jours : 2,5 mg/kg/ dose toutes les 12 heures.

-Âge postnatal 8 à 28 jours: 2,5 mg/kg/dose toutes les 8 heures.

Age : 1mois à 10 ans :

Dose unique IM/IV : 7,5 mg/kg/24 H en une dose unique.

Dose traditionnelle: IM/IV : 2,5 mg/Kg/dose toutes les 8 heures.

Enfant d'âge > à 5 ans : 2 mg/kg/dose toutes les 8heures.

Age > à 10 ans et adulte :

Dose unique: IM/IV 6mg/kg/24 H en une dose unique (Dose maximum à ne pas dépasser 240 à 360 mg).

Dose traditionnelle: IM/IV 1à2 mg/kg/des toutes les 8 heures.

L'injection IV doit se faire en petite perfusion de Sérum glucosé ou salé isotonique en 20 à 30 minutes.

2. Céphalexine :

Céphalosporine de 1^{ère} génération à spectre moyen

Age 28 jours à 15 ans :

Dose: 25 à 50 mg/kg/jour en 4 prises per os, on peut augmenter la dose jusqu'à 100mg/kg/jour si nécessaire.

Adulte :

Dose: Per os à 250-500mg/dose toutes les 6 heures.

3. Céfotaxime

Céphalosporines de 3^{ème} génération à large spectre.

Nouveau-né 0 à 28 jours :

Dose: IV,IM

- 0 à 7 jours de vie: 100 mg/kg/jour en 2 injections.

- 8 à 28 jours de vie: 100 mg/kg/jour en 3 injections.

Age: 29 jours à 15 ans (nourrisson et enfant) :

Dose IV,IM : 75 à 150mg/kg/jour en 3 injections.

Si infection sévère, 200 mg/kg/jour en 4 injections.

Adulte:

Dose:IM,IV

1 à 2 g/dose toutes les 8 heures, Maximum 2 g /dose et 6 g/jour.

ANNEXES

RMQ: L'injection en IV doit se faire à la concentration de 100mg/ml ou moins et injectée lentement en 3 mn ou en perfusion dans du SG ou SSI en 30 mn.
En IM la concentration de 300mg/ ml. Pas plus de 4g par site d'injection chez l'adulte.

4. Amoxicilline-Acide clavulanique

Pénicilline à large spectre avec inhibiteur de β -lactamase

Age: Nouveau-né, nourrisson et enfants :

Dose, orale :

Si produit DUO : 25 à 50 mg/kg/jour en 2 prises.

Si produit non DUO: 22,5 mg à 45 mg/kg/jour en 3 prises.

En cas d'infection sévère (sinusite et otite) on peut augmenter jusqu'à 75 mg/kg/jour.

Adulte:

Orale, avec des produits DUO: 500 à 875 mg/dose en 2 prises /jour.

5. Amoxicilline

Nouveau-né (0 à 28 jours)

En IV:

- 0 à 7 jours de vie: 50 à 100 mg/kg/jour en 2 injections.

- 8 à 28 jours de vie: 50 à 100 mg/kg/jour en 3 injections et si infection sévère en 4 injections.

En orale: 22,5 à 75 mg/kg/jour en 3 prises.

Nourrisson et enfants (28 jours à 15 ans)

IV/IM:

30 à 75 mg/kg/jour en 3 injections.

Si infection sévère: 200mg/kg/jour en 4injections et même 300 mg/kg/jour en 6 injections.

Oral: 22,5 à 50 mg/kg/jour en 3 prises, si suspicion de pneumocoque à sensibilité réduite à la pénicilline : 240 mg/kg/jour en 3 prises.

Adulte:

IV: 500 à 1 g:dose toutes les 6 à 8 heures (maximum 12 g/jour).

Oral: 250 à 500 mg/dose 3 fois /jour.

6. Pipéracilline-Tazobactam

Pénicilline à large spectre avec inhibiteur de β -lactamase.

Age: 0 à 6 mois

IV, IM : 300 mg/kg/jour en 3 injections.

Age: 6 mois à 15 ans

IV, IM : 300 mg/kg/jour en 3 injections.

- si infection sévère: 400 mg/kg/jour en 4 injections.

Adulte:

IV, IM : 2 à 4 g/dose toutes les 6 à 8 heures (maximum 24 g/jour).

7. Métronidazole

Préparations

Injection: 5 mg/ml, Cp 200 mg,400 mg , solution buvable 40 mg/ml, Suppo 500 mg

Compatibilité : sérum glucosé et sérum salé.

Dosage

Nouveau-né

IV: dose de charge de 15 mg/kg, puis 7,5 mg/kg/dose toutes les 12 heures à commencer 12 h après la dose de charge.

ANNEXES

Orale: 7,5 mg/kg /dose toutes les 12 h.

Nourrisson et enfants

IV, Orale : 7,5 mg/kg /dose toutes les 8 h .

Rectale: 1 à 5 ans : 250 mg/kg/dose toutes les 8 Heures.

-Giardiase: Oral: 30 mg/kg (max 2 g) une fois /jour pendant 3 jours.

-Amibiase: Orale: 35 à 50 mg/kg en 3 prises pendant 5 jours.

-Eradication de l'*Helicobacter pylori*: Orale: 15 à 20 mg/kg/jour en 2 prises.

Adulte: IV: 500 mg/dose toutes les 8 heures (max 4 g/ jour)

Orale: 200 à 400 mg /dose toutes les 8 heures

Rectal: 1 g/dose toutes les 8 heures

-Eradication de l'*Helicobacter pylori* Orale : 800 mg /jour en 3 à 4 prises.

8. Piperacilline :

Préparation

Injections 1 g, 2 g, 4 g

Mode d'administration en IV ou IM

Iv : Au moins 5 ml d'eau pour préparation injectable par g

IM 400 mg/ ml avec du sérum salé isotonique (SSI) ou lignocaïne 0,5 à 1%

Compatibilité : sérum glucosé, sérum salé.

Iv: 100 mg/ml à injecter en 3 mn ou en petite perfusion sur 30 mn.

IM : Dose maximale au site d'injection: enfant: 0,5 adulte 2 g.

Dosage

Nouveau-né

IV:

-0 à 7 jours de vie: 50 mg.kg/dose toutes les 8 heures.

-8 à 28 jours de vie : 50 à 75 mg/kg /dose toutes les 6 heures.

Nourrissons et enfants

IV, IM: 50 mg/kg /dose toutes les 6 heures.

-Si infection sévère: 75 mg/kg /dose toutes les 6 heures.

Adultes:

IV, IM: 2 à 4 g /dose toutes les 4 à 6 heures (max 24 g/jour)

NB: La piperacilline ne doit être mélangée dans la même perfusion ou solution avec les aminosides.

Contient 1,85 mmol de Na/g.

9. Pyrazinamide :

Préparation

Comprimés 500 mg

Dosage

Enfants et adultes

Orale:

-20 à 35 mg/kg/jour (max 1,5 g/jour) en 1 à 3 doses.

-Ou 75 mg/kg /jour (max 3 g) 2 jours /semaine.

-Ou 50 mg/kg/jour (max 2 g /jour) 3 jours /semaine.

Note:

Doit être administré avec au moins un autre antituberculeux.

10. Rifampicine

Préparations

Injectable : 600mg.

Gélules 150,300mg.

Comprimés 150,300mg.

Solution buvable 20mg/ml.

Mode d'administration en IV

Reconstitution: mélanger dans 10 ml du diluant qui est fourni avec, puis agiter pendant 30 secondes.

Compatibilité: sérum glucosé et sérum salé.

Administration: 6mg/ml ou plus faible en 30 à 60 minutes.

Dosage

Nouveau-né IV,Orale: 10mg/kg une fois/jour.

Nourrissons, enfants et adultes IV,Orale: 10-20 mg/kg /jour (max 600mg) en 1 à 2 doses .

En cas de prurit dans les cholestases sévères

Enfants et nourrissons Orale : 10 mg/kg (max 300mg) une fois/jour.

Note :

A prendre sur un estomac vide

Peut colorer en rouge les fluides (salive,larmes,urines)

Inducteur des enzymes hépatiques et peut interférer avec d'autres drogues comme les contraceptifs.

11. Benzathine benzyl pénicilline

Pénicilline du groupe G à durée d'action longue.

Préparations

Forme injectable

- 600 000 UI, poudre et solvant pour suspension injectable IM, 1 flacon de poudre + ampoule de solvant de 2 ml.

- 1200 000 UI, poudre et solvant pour suspension injectable IM, 1 flacon de poudre + ampoule de solvant de 4 ml.

- 2400 000 UI, poudre et solvant pour suspension injectable IM 1 flacon de poudre + ampoule de solvant de 8 ml.

Modalités de préparation pour IM

Faire IM profonde jamais en IV ou sous cutanée.

À injecter de préférence dans 2 sites différents si l'âge est inf à 2 ans.

Dosage

Nouveau-né Syphilis congénitale IM: 37,5 mg/kg en 1 seule dose.

Nourrissons, enfants et adulte

Syphilis congénitale **IM:** 37,5 mg/kg (max 1,8g) une fois par semaine en 3 doses au total

Infections respiratoire au streptocoque A (angine) : 6000000 UI si poids < 30 Kg, 1.200.000 ui si poids sup à 30 Kg.

Prophylaxie RAA : 600.000 ui si poids < 30 Kg 1.200.000 ui si poids sup à 30 Kg tous les 3 à 4 semaines .

Notes

Les infections sévères sont mieux traitées avec les pénicillines à durée d'action courtes.

600 mg (=1 million IU).

12.Ampicilline

Pénicilline à large spectre

Préparations

Forme injectable 500 mg, 1g.

Cp 250,500 mg.

Modalité de préparation pour IV

500mg dans 0,3mL 1g dans 0,7ml

Administration:100mg/ml en 3 minutes, les fortes doses doivent être administrées en perfusion.

Dosage

Nouveau-né

IV: 25-50mg/kg/dose en 2 injections si âge entre 0 et 7 jours et toutes les 6-8 heures si âge entre 8 et 28 jours.

Nourrisson et enfant

IV, IM: 10-25mg/kg/dose toutes les 6 heures.

- Si infection sévère: 50mg/kg/dose toutes les 4 heures.

Orale: 7,5-25mg/kg /dose toutes les 6 heures.

Adulte

IV: 500mg à 1g /dose toutes les 6 heures (max 14g/jour).

Note : La dose orale doit être prise sur un estomac vide.

13.Pénicilline G (Benzylpénicilline)

Préparations

Forme injectable 600, 1,2g, 3g.

Mode de préparation pour IV, IM

Volume de la poudre: 0,4 ml pour 600mg.

Reconstitution : eau pour préparation injectable.

Administration en IV : lentement en 3 minutes, ne pas dépasser 300mg/mn. Les doses sup à 30mg/kg doivent être perfusées en 30 à 60 minutes pour éviter la toxicité cérébrale et les convulsions

Administration en IM: 300mg/ml.

Dosage

Nouveau-né IV, IM

Infection courante :

- 0 à 7 jours de vie: 30mg/kg/dose toutes les 12 heures.

- 8 à 28 jours de vie : 30mg/kg/dose toutes les 6 à 8 heures.

Infection sévère:

- 0 à 7 jours de vie: 60mg/kg/jour toutes les 12 heures.

- 8 à 28 jours de vie: 60mg/kg/dose toutes les 6 à 8 heures.

Nourrisson et enfant IV,IM

-Infection courante: 30mg/kg: dose toutes les 6 heures.

-Infection sévère: 60mg/kg/dose toutes les 4 à 6 heures.

Adulte

IV;IM: 1 à 2 g/dose toutes les 4 à 6 heures (max 24g/jour)

Notes

600mg de peni G = 1000000 (1M Unités) Unités et contient 1,7 mmol de sodium.peut avoir une toxicité cérébrale à très fortes doses.

14. Cefotaxime

Céphalosporine 3^o génération à large spectre à action anti *Pseudomonas aeruginosa*

Préparations

Forme injectable 1 g, 2 g

Modalités de préparation pour IV, IM

Volume de la poudre: 1 g = 1,1mL, 2 g = 1,8mL

Reconstitution pour IV : eau pour préparation injectable

Reconstitution pour IM : eau pour préparation injectable ou lignocaïne 0,5%.

Compatibilité: sérum glucosé ou sérum salé

Concentration pour administration en IV: 100mg/ml ou plus faible en 3 minutes ou perfusion en 30 minutes.

Concentration pour administration en IM: 1g/3ml (dose max à injecter en IM=1 g seulement).

Dosage

Nouveau-né

IV, IM

- 0 à 7 jours de vie: 50 mg/kg/dose toutes les 12 heures.

- 7 à 28 jours de vie : 50 mg/kg : dose toutes les 8 heures.

Nourrisson et enfant

IV, IM

- Infection courante: 25 mg/kg /dose toutes les 8 heures.

- Infections sévère: 50 mg/kg/dose toutes les 8 heures.

Adulte IV, IM: 1 à 2 g /dose toutes les 8 à 12 heures (max 6 g/jour).

15. Ceftriaxone

Céphalosporine 3^o génération à large spectre

Préparations

Forme injectable 250, 500, 1g, 2g.

Modalités de préparations pour injection IV, IM

Volume de la poudre : 0,1ml pour 250 mg

Reconstitution pour IV: Eau pour préparation injectable

Reconstitution pour IM : eau pour préparation injectable ou lignocaïne 1%

Compatibilité : sérum glucosé, sérum salé.

Concentration pour IV: 100 mg/ml ou plus faible à injecter en 3 minutes ou à perfuser en 30mn

Concentration pour IM : 250mg/ml, max 350mg/ml, s'il est reconstitué avec lignocaïne.

Pas plus de 1g par site d'injection.

Dosage

Nourrisson à partir de 1 mois d'âge de vie et enfant IV,IM

- Infection courante : 50 mg/kg /dose toutes les 24 heures

- Infections sévère (y compris méningite): 100 mg/kg/dose toutes les 24 heures ou 50 mg/kg/dose toutes les 12 heures

Prophylaxie dans la méningite à méningocoque

IM: Enfant: 125 mg en 1 dose unique

Prophylaxie de la méningite à *Hemophilus B*

IM: nourrisson et enfant: 50mg/kg (max 1g) toutes les 24h pendant 2 jours.

Adulte IM,IV: 1 à 2 g/jour toutes les 12 à 24 heures

Prophylaxie de ma méningite à méningocoque IM: 250 mg en dose unique

Prophylaxie de la méningite à *Hémophilus B* IM: 1g/jour pendant 2 jours

NB: non recommandé chez les nouveau-né et en cas d'hyperbilirubinémie indirecte .

16. Ciprofloxacine

Famille des quinolones

Préparations

Forme injectable 2 mg/ml [50 ml, 100 ml].

CP: 250mg, 500mg, 750mg.

Collyre 3mg/ml

Modalité de préparation et d'administration en IV

Compatibilité : sérum glucosé, sérum salé

Administration : 2 mg/ml ou plus faible en 60 minutes , de préférence à travers une grosse veine pour limiter une irritation

Dosage

Nourrisson et enfant

IV, Orale: 5-10 mg/kg/dose (max 750mg toutes les 12 heures)

Adulte

IV: 200-400 mg/dose toutes les 12 heures

Prophylaxie de la méningite à méningocoque Oral: 500 mg en dose unique.

À tout âge

Ulcère de cornée et infections oculaires sévères : 1 goutte/heure pendant 24 à 48 heures (donner toutes les 4 à 6 heures la nuit) puis réduire la fréquence sur « jours pour rester à 1 goutte toutes les 4 à 6 heures

NB: A avaler en per os l'estomac vide de préférence. A donner PO 2 heures avant ou après le fer, les antiacides et le lait .maintenir un bon apport hydrique pendant le traitement, à éviter en cas de déficit en G6PD. Peut entraîner une photosensibilité.

Un traitement de plus de 3 semaines dans la mucoviscidose peut augmenter fortement la résistance bactérienne.

Il a été rapporté des cas de tendinite chez l'adulte traité aux quinolones .Une controverse persiste sur le risque d'arthropathies chez l'enfant.

17. Clarithromycine

Macrolide

Préparations

CP: 250 mg;500 mg.

Solution buvable 50 mg/ml.

Dosage

Nourrisson et enfant

Orale: 7,5 mg/kg/dose (max 500 mg) toutes les 12 heures

En cas d'infection à *Mycobacterium avium* orale: 7,5 à 15 mg/kg/dose toutes les 12 heures

Adulte

Orale: 250 à 500 mg/dose toutes les 12 heures.

Notes

L'association avec le cisapride ou le pimozide est contre indiquée.

Si associé à la théophylline il faut monitorer la théophyllinémie.

18. Cotrimoxazole (Sulfaméthoxazol-Triméthoprime)

Préparations

Injection 16 mg-80 mg/ml [5 ml].

CP 80 mg-400 mg, 160mg-800 mg.

Solution 8 mg-40 mg/ml.

Mode de préparation pour administration en IV

En situation de non restriction hydrique: 1ml dans 10 ml à perfuser en 60 à 90 mn.

Stable pendant 24 heures avec du SG 5% ou du sérum salé isotonique.

ANNEXES

En situation de restriction hydrique: 1 ml dans 10 ml de SG 5% seulement .
Ne pas perfuser si la solution devient trouble, opaque ou cristallisée.

Dosage

Doivent être exprimées en triméthoprime.

Nourrisson et enfant

IV: 2,5- 5mg/kg/dose toutes les 12 heures

Orale: 4 mg/kg/dose toutes les 12 heures

- Dose prophylactique: 2 mg/kg/dose en 1 seule prise/jour la nuit

Adulte

IV: 160-320 mg/dose toutes les 12 heures

Orale: 80-160mg/dose toutes les 12 heures

Dose prophylactique: 80 mg une fois/jour, la nuit.

À toute âge

En cas de pneumonie à *Pneumocystis carini* et/ou d'infections sévères :

IV,Orale: 5 mg/kg/dose toutes les 6 heures (max 320 mg).

5 mg/kg/dose (max 160 mg) une fois/jour et 3 jours /semaine.

Ou 2,5 mg/kg/dose (max 80 mg) toutes les 12 heures et 3 jours par semaine.

NB: ne pas utiliser en cas d'ictère néonatale, prendre la prise orale avec ou après les repas de préférence. A éviter en cas de déficit en G6PD.peut entrainer une photosensibilité.

19.Erythromycine

Préparations

Injections 50 mg/ml [2 ml] ,300mg, 1 g.

Gélules 125, 175,250 mg.

CP 250,400 mg.

Solution orale 40 mg/mL,50 mg/mL,80 mg/ml.

Gel 2 %.

Mode de préparation pour injection IV

Volume pour de la poudre : négligeable.

Compatibilité : sérum glucosé ou salé.

Reconstitution: 50 mg/ml avec eau pour préparation injectable.

Administration: 1,5 mg/ml en 60-120 mn, une concentration plus faible perfusée sur une plus longue durée est moins douloureuse.

Dosage

Nouveau-né

IV, Orale: 0-7jours de vie: 10 mg/kg/dose toutes les 12 H, 7-28 jours de vie: 10mg/kg/dose toutes les 8 heures.

Nourrisson et enfant

IV, Orale:

Infection non sévère : 7,5 mg/kg/dose toutes les 6 heures

Infection sévère: 2,5 mg/kg/dose toutes les 6heures ou 15 mg/kg/ dose toutes les 8 heures

En cas de coqueluche: n'utiliser que l'éstolate d'érythromycine, **Orale:** 12,5 mg/kg/dose toutes les 6 heures

Adulte IV,orale: 250 mg à 1 g /dose toutes les 6 heures.

IM (Erythromycine IM) : 100 mg/dose toutes les 4 à 8 heures.

NB: l'injection en IM est douloureuse et donc non recommandée chez le jeune enfant en raison de la faible masse musculaire, si associée à la théophylline monitorer la théophyllinémie, éviter l'association avec le cisapride,le pimosideet les affections hépatiques. -
-Des cas de sténose hypertrophique du pylore ont été décrits chez les nouveau-nés traités prophylactiquement avec l'érythromycine.

20. Imipénème-Cilastatine

Injection: 250-250 mg, 500-500 mg.

Modalités de préparation et d'administration en IV

Volume de la poudre: 0,4 ml/250 mg.

Reconstitution: 10 ml dans de l'eau pour préparation injectable pour former une suspension

Compatibilité: sérum glucosé ou sérum salé.

Administration: diluer jusqu' à 5 mg/ml pour obtenir une solution claire. Perfuser en 30 mn ou en 60 mn si de fortes doses sont prescrites.

Dosage

Les doses sont exprimées en imipénème

Nouveau-né

IV:

- 0 à 7 jours de vie: 25 mg/kg/dose toutes les 12 heures.

- 8 à 28 jours de vie: 25 mg/kg/dose toutes les 8 heures.

Nourrisson et nouveau-né

IV:

-Infection non sévère: 15 mg/kg/dose toutes les 6 heures.

-Infection sévère: 25 mg/kg/dose toutes les 8 heures.

Adulte

IV:250 mg à 1g/dose toutes les 6 à 8 heures.

NB: Peut entraîner des convulsions chez les malades atteints d'affections du SNC ou rénales.

21. Vancomycine

Préparations

Injection 500 mg, 1 g.

CP 125,250 mg.

Modalités de préparation et d'administration en IV et Intrathécale(IT)

Volume de la poudre: négligeable.

Reconstitution en IV: 10 ml d'eau pour préparation injectable pour 500 mg

Reconstitution pour IT: 10 ml Eau pour préparation injectable préservative pour 500mg

Compatibilité : sérum glucosé ou salé.

Administration IV: 5 mg/ml dans du SG 5% ou salé.

En cas de restriction hydrique : 10 mg/ml par voie centrale uniquement, à perfuser en 60 mn (max 10 mg/mn) ou plus lentement en 2 heures pour éviter le REDMAN syndrome

Chez le nouveau-né : À perfuser en 2 heures chez le nouveau-né et diluer dans du sérum salé isotonique à la concentration de 2-5 mg/ml si on injecte en intrathécale.

Dosage

Nouveau-né

IV: dose de charge de 15 mg/kg puis 10 mg/kg/dose toutes les 24 heures

Nouveau-né à terme

- 0 à 7 jours de vie: 10 mg/kg/dose toutes les 12 heures.

- 8 à 28 jours de vie: 10 mg/kg/dose toutes les 8 heures.

- Infection sévère: 15 mg/kg/dose.

IT, intraventriculaire: 5-10/dose une par jour.

Nourrisson et enfant

IV: 10-15 mg/kg/dose toutes les 6 heures.

IT, Intraventriculaire: 5-10 mg une fois/jour (sans dépasser 20 mg/jour chez l'enfant).

Adulte: IV: 500mg/dose toutes les 6 heures ou 1 g/dose toutes les 12 heures.

IT, Intraventriculaire: 20 mg en 1 seule prise.

ANNEXES

22. Amikacine

Aminoside, Injections 250 mg/ml [2 ml].

Modalités de préparation et d'administration en IV

Compatibilité: Sérum glucosé ou salé.

Administration: En dose unique: perfuser zen 20-30 mn.

Dose traditionnelle : injecter en 5 mn ou perfuser en 20 mn.

Dosage

Nouveau-né

Dose unique IV, IM:

Age gestationnel inf. à 30 semaines : 7,5 mg/kg/dose une fois/jour.

Age gestationnel entre 30-35 semaines: 10 mg/kg/dose une fois/jour.

Nouveau-né à terme:

-0 à 7 jours de vie: 15 mg/kg/dose une fois/jour.

-8 à 28 jours de vie: 22,5 mg/kg/dose une fois/jour.

Dose traditionnelle :IV, IM: 7,5 mg/kg/dose .

Age gestationnel inf à 30 semaines: une fois/jour.

23. Azithromycine

Préparations : CP 250, 500,600 mg, Solution buvable 40 mg/ml.

Dosage

Nourrisson d'âge sup à 6mois et enfant

Pharyngite et angine streptococcique :

Orale: 10 mg/kg (max 500 mg) une fois/jour pendant 3 jours.

Trachome : **Orale:** 20 mg/kg une fois/semaine en 1 à 3 doses au total.

Adulte

Trachome : **Orale:** 1g/semaine en 1 à 3 doses au total.

Prophylaxie des infections à *Mycobactérim avium complex* : **Orale** : 1,2 g une fois/semaine.

Nb: Prendre le sirop ou le Cp sur un estomac vide et à distance des antiacides.

24. Tétracycline

Préparations

CP 250 mg.

Pommade ophtalmique 1%.

Dosage

Enfant d'âge sup à 8 ans et adulte

-En cas d'infections sévère : **Orale:** 250 mg/dose toutes les 6 heures ,jusqu'à 500mg/dose toutes les 6 heures

-En cas d'acné sévère : **Orale:** 500 mg/dose 2 fois/jour réduire à 250 mg /dose 2 fois/jour selon la réponse

-Eradication de l'*Helicobactre pylori* : **Oral:** 500 mg/dose 2 fois/jour en association avec d'autres drogues.

A tout âge

Pommade ophtalmique: toutes les 2 à 8 heures. Continuer pendant quelques jours après résolution des symptômes.

NB:

Eviter les tétracyclines pendant le développement dentaire (18 mois de gestation jusqu' à l'âge de 8 ans) car risque de coloration permanente des dents en jaune.

À prendre 2 heures avant ou après le fer, les antiacides et le lait.

25. Méropénème

De la famille des carbapénèmes, nom de spécialité : MEROPENEM PANPHARMA.

Préparations

Injection mg, 1 g.

Modalités de préparation et d'administration en IV

Volume de la poudre : 0,44 ml pour 500 mg.

Reconstitution: eau pour préparation injectable.

Compatibilité: Sérum glucosé, sérum salé.

Administration: 50 mg/ml à injecter en 5 mn ou perfuser en 30 mn.

Dosage

Nouveau-né en nourrisson âgés jusqu'à l'âge de 3 mois

Peu d'informations valables mais les doses suivantes ont été utilisées

IV:

- 0 à 7 jours : 20-40 mg/kg/dose toutes les 12 heures.

- 7 à 28 jours : 20-40 mg/kg/dose toutes les 8 heures.

Nourrisson d'âge sup à 3 mois et enfant

IV:

-Infection peu sévère: 10-20 mg/kg/dose toutes les 8 heures.

-Infection sévère: 40 mg/kg/dose toutes les 8 heures.

Adulte

IV: 500 mg-1 g /dose toutes les 8 heures (max 6 g / jour)

NB: Contient 3,92 mmol de sodium (Na) par gramme.

26. Cefazoline

Céphalosporines 1° génération à spectre modéré

Modalités de préparation et d'administration en IV, IM

Volume de la poudre: 500 mg = 0,2 ml, 1 g = 0,5 ml.

Administration en IV : 100 mg /ml ou concentration plus faible à injecter en 3 mn ou perfuser en 30 mn.

Administration en IM: 330 mg/ml, pas plus que 4 ml par site d'injection (adulte).

Dosage :

Nouveau-né :

IV, IM:

-0 à 7 jours : 20 mg/kg/dose toutes les 12 heures.

-7 à 28 jours: 20 mg/kg /dose toutes les 8 heures.

Nourrisson et enfant :

IV, IM:

-Infection non sévère : 10-15 mg /kg/dose toutes les 8 heures.

-Infection sévère: 25-37,5 mg /kg/dose toutes les 6 heures.

Adulte :

IV, IM: 0,5-2 g /dose toutes les 8 heures (max 12 g/jour).

27. Ticarcilline-potassium clavulanate

C'est une carboxy-pénicilline associée à l'acide clavulanique qui est un inhibiteur des pénicillinases à une action anti *Pseudomonas aeruginosa* (pyocyanique) nom commerciale : CLAVENTIN.

Préparations

Injection 3 g-100 mg

Modalités de préparation et d'administration en IV

Volume de la poudre : 3 g-100 mg = 2 ml.

Compatibilité : Sérum glucosé, sérum salé.

Administration en IV: 100 mg de ticarcilline /ml. A perfuser en 30 mn.

Dosage

Dose exprimée en ticarcilline :

Nouveau-né

IV:

-0 à 7 jours de vie : 50 mg /kg/dose toutes les 8 heures.

-7 à 28 jours de vie : 50 mg /kg/dose toutes les 6 heures.

Nourrisson et enfant

IV:

Infection non sévère: 50 mg /kg/dose toutes les 6 heures.

Infection sévère: 50 mg/kg/dose toutes les 4 à 6 heures.

Adulte

IV: 3 g /dose toutes les 4 à 6 heures

NB: Ne doit pas être mélangé avec les aminosides. A injecter à distance des aminosides si ces derniers sont prescrits associés au clavantin .l'effet secondaire le plus commun est un gout métallique qui s'aggrave si le médicament est administré trop rapidement.

28. Chloramphénicol

Préparations

Injection 1 g, CP 250 mg, Collyre et gouttes auriculaires 0,5 %.

Modalités de préparation et d'administration en IV

Volume de la poudre: 1 g = 1 ml.

Comptabilité: sérum glucosé et ou salé.

Administration: 100 mg / ml à injecter en 3 mn ou perfuser en 30 mn.

Dosage

Nouveau-né

En cas d'infection sévère donner une dose de charge de 20 mg/kg IV puis 12 heures plus tard :

IV, Orale:

-0 à 7 jours de vie: 25 mg /kg /dose toutes les 24 heures.

-8 à 28 jours de vie : 25 mg /kg /dose toutes les 12 heures.

Nourrisson et enfant

IV, Orale :

-Infection non sévère : 12,5 mg /kg /dose toutes les 6 à 8 heures.

-Infection sévère : 25 mg /kg: dose toutes les 6 à 8 heures.

Adulte

IV: 1 g /dose toutes les 6 heures.

Orale: 0,5-1g /dose toutes les 6 heures.

A tout âge

Collyre : 1 goutte toutes les 2 à 6 heures continuer pendant 3 jours après que les yeux sont devenus normaux puis passer à 3-4 fois / jour.

Gouttes auriculaires: 4 gouttes 4 fois / jour.

ANNEXES

NB: Un traitement au long cours et des traitements répétés doivent être évités vu le risque d'aplasie médullaire .Risque d'hémolyse à fortes doses en cas de déficit en G6PD.

29.Pristinamycine

Nom commercial PYOSTACINE, famille des synergistines

Présentations

CP: sécable et pelliculé à 500 mg.

Mode d'administration : VOIE ORALE.

Posologie

Adultes

La posologie est de 2 g/jour à 3 g/jour.

Enfants

Orale: 50 mg par kg de poids et par jour, en deux ou trois prises.

Dans les infections sévères, cette posologie peut être portée à 100 mg/kg/jour.

La posologie chez l'enfant ne doit pas dépasser la posologie de l'adulte.

La pristinamycine étant peu éliminée par le rein, aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients insuffisants rénaux.

A prendre au moment des repas.

NB: Les comprimés sont à avaler avec une boisson. Lorsque l'administration chez un jeune enfant est envisagée, les comprimés peuvent être écrasés dans un peu de lait ou dans un excipient sucré, ex. Confiture.

30.Josamycine

Antibiotique antibactérien de la famille des macrolides

Présentations :

Orale 125 mg/5ml, 250 mg/ 5 ml, 500 mg/5 ml, CP pelliculé 500 mg.

Dosage :

Enfant de 10 à 40 kg :

Orale: 50 mg/kg de poids et par jour, en deux prises par jour.

Résumé :

Le but de cette étude était d'évaluer l'antibiothérapie dans le service de pédiatrie de l'EHS (mère et enfant) Tlemcen. La taille de l'échantillon était de 153. Les données ont été collectées à l'aide d'un questionnaire.

Cette étude nous révèle la forte incidence des maladies d'origine infectieuse chez les nourrissons de moins d'un an (64,05% des cas), les infections respiratoires étaient les plus fréquentes (50,33%) notamment les bronchiolites (30,72%). Les bêta-lactamines représentaient la famille d'antibiotique la plus utilisée (64,63%). Le céfotaxime avec 28,82% était l'antibiotique le plus prescrit. Vu l'usage de la voie parentérale (81,22%) la durée d'hospitalisation était en moyenne de 8.85 jours. Les doses et les durées d'antibiothérapies étaient généralement en harmonie avec la littérature. Chaque type d'infection a été étudié à part pour mieux apprécier les indications des antibiotiques probables. Le coût total des antibiotiques mis en jeu était 281 284,46 dinars.

La rédaction des protocoles thérapeutiques et d'arbres décisionnels ainsi que la création d'un comité pour l'antibiothérapie à usage hospitalier devraient permettre de mieux rationaliser les prescriptions des antibiotiques.

Les mots clés: antibiotique, infection, pédiatrie.

Abstract:

The purpose of this study was to evaluate the antibiotic therapy in the pediatric department of the Specialized Health Establishment (mother and child) Tlemcen. The sample size was 153. Data were collected using a questionnaire.

This study reveals the high incidence of infectious diseases in infants less than one year (64.05% of the cases); respiratory infections were the most frequent (50.33%) including bronchiolitis (30, 72%). Beta-lactam antibiotics were the most used family (64.63%). Cefotaxime with 28.82% was the most prescribed antibiotic. Given the use of the parenteral administration (81.22%), the average length of the hospital stay was 8.85 days. Both doses and duration of antibiotic therapy were generally consistent with the literature. Each type of infection was studied separately to better appreciate the indications of probable antibiotics. The cost of antibiotic treatments was 281 284,46 dinars.

Treatment protocols, decision trees and the creation of a committee to antibiotics used in hospitals should better streamline the antibiotics requirements.

Key words: antibiotic, infection, pediatric.