



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Principes de l'antibiothérapie curative[☆]



Principles of curative antibiotic treatments

R. Cohen^{a,b,c,d,*}, E. Grimpel^{d,e,f}, A. Rybak^{c,d,e,f},
I. Hau^{a,d,g}, F. Madhi^{a,d,g}, N. Ouldali^{c,d,h,i,j},
J. Raymond^{d,i}

^a Université Paris Est, IMRB-GRC GEMINI, 94000 Créteil, France

^b Unité court séjour, petits nourrissons, service de néonatalogie, centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, France

^c Association clinique et thérapeutique infantile du Val de Marne (ACTIV), 31, rue Le Corbusier, 94000 Créteil, France

^d Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie, Créteil, France

^e Sorbonne université, Paris, France

^f Service de pédiatrie générale et aval des urgences, hôpital Armand-Trousseau, Paris, France

^g Service de pédiatrie générale, centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, France

^h Service de pédiatrie générale, centre hospitalier Jean-Verdier, Bobigny, France

ⁱ Université Paris Descartes, hôpital Bicêtre, Paris, France

^j Université Paris Cité, IAME UMR 1137, Paris, France

MOTS CLÉS

Antibiothérapie ;
Principes ;
Enfants

Résumé Les connaissances sur les pathologies infectieuses et leurs traitements évoluent constamment. De nouveaux agents infectieux sont régulièrement découverts, essentiellement du fait de l'évolution des techniques d'identification notamment grâce au développement de la biologie moléculaire et de la spectrométrie de masse. Les modifications de l'épidémiologie des maladies infectieuses ne sont pas toujours explicables mais plusieurs facteurs jouent un rôle important comme l'histoire naturelle des maladies, l'impact des vaccinations, mais aussi l'usage trop souvent excessif et irrationnel des antibiotiques. La résistance aux antibiotiques est reconnue comme un des défis majeurs pour l'humanité d'autant plus que peu de nouvelles molécules ont été mises sur le marché ces dernières d'années. Celles-ci sont réservées à des infections graves dues à des bactéries résistantes aux autres antibiotiques et ne devraient pouvoir être prescrites que par des infectiologues formés à leur utilisation. La rationalisation de

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104780>.

[☆] Version française de l'article « Cohen R, Grimpel E, Rybak A, Hau I, Madhi F, Ouldali N, Raymond J. The principles of curative antibiotic treatments. Infect Dis Now. 2023;53(8S):104780 ». Merci d'utiliser la référence de l'article en anglais pour toute citation.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : robert.cohen@activ-france.fr (R. Cohen).

<https://doi.org/10.1016/j.jpp.2024.02.003>

0987-7983/© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

l'antibiothérapie est donc un des éléments clés pour réduire la résistance aux antibiotiques et la dissémination des bactéries résistantes. Dans ce guide, pour chaque situation clinique seront précisés, la ou les cibles bactériennes du traitement antibiotique, le choix antibiotique préférentiel, les alternatives thérapeutiques. Des commentaires concernant le diagnostic et le traitement de l'infection seront ajoutés si nécessaire.

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Antibiotic therapy;
Principles;
Children

Summary Knowledge of infectious diseases and their treatments is constantly evolving. New infectious agents are regularly discovered, due mainly to improvement of identification techniques, especially the development of molecular biology and mass spectrometry. While changes in the epidemiology of infectious diseases are not always predictable or readily understood, several factors regularly enter into consideration, such as not only the natural history of diseases and the impact of vaccinations, but also the excessive and irrational use of antibiotics. Antibiotic resistance is now recognized as one of the major challenges for humanity, especially since few new molecules have been put on the market in recent years. These molecules are reserved for serious infections caused by bacteria resistant to other antibiotics and should be prescribed only by infectious disease specialists trained in their use. Rationalization of antibiotic therapy is therefore one of the keys to reducing antibiotic resistance and the spread of resistant bacteria. In this guide, with regard to each clinical situation, the bacterial target(s) of antibiotic treatment, the preferred antibiotic choice, and the therapeutic alternatives will be specified. Comments on diagnosis and treatment of the infection will be added if necessary.

© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les maladies infectieuses et leurs traitements évoluent en permanence pour de multiples raisons. De nouveaux agents infectieux sont régulièrement découverts, essentiellement du fait de l'évolution des techniques d'identification, notamment grâce au développement de la biologie moléculaire (PCR, séquençage, métagénomique) et de la spectrométrie de masse. Qui, il y a 15 ans, avait conscience de la place de *Kingella kingae* dans les infections ostéoarticulaires du nourrisson et du jeune enfant, ou de la richesse des microbiotes et de l'importance de leurs variations dans différentes pathologies ? Les évolutions de l'épidémiologie des maladies infectieuses ne sont pas toujours explicables mais trois facteurs jouent incontestablement un rôle important : les modifications des climats, de l'écologie et des modes de vie, l'impact des vaccinations, et enfin les conséquences d'une prescription large et souvent inadaptée des antibiotiques.

Un parallèle étroit peut être établi entre le réchauffement climatique et l'antibiorésistance. Dans les deux cas, les phénomènes s'aggravent de façon rapide et les mesures connues qui permettraient de les contrôler ne sont pas prises ou en tout cas, ne sont pas appliquées de façon suffisamment rigoureuse alors que ces deux situations s'avèrent catastrophiques pour l'humanité dans les prochaines années. L'antibiorésistance est en effet devenue une des principales causes de mortalité dans le monde et un des défis majeurs pour l'humanité [1,2]. Si l'apparition de souches résistantes aux antibiotiques est un phénomène inéluctable et donc attendu dans le monde bactérien, l'accroissement de leur

nombre et leur diffusion avec leurs conséquences cliniques sont directement liés au mésusage des antibiotiques. Or, peu de nouvelles molécules ont été mises sur le marché ces dernières années, ce qui a pour effet de compliquer davantage la situation actuelle. La rationalisation de l'antibiothérapie est donc un des éléments clés pour réduire la résistance aux antibiotiques.

Le guide de prescription des antibiotiques en pédiatrie a été publié pour la première fois en 2016–2017 [3]. Son actualisation était devenue nécessaire. Cette nouvelle version intègre les dernières recommandations, les conférences de consensus et les avis des sociétés savantes : Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) de la Société française de pédiatrie, Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et agences officielles sanitaires de l'état : Agence nationale de sécurité sanitaire (ANSM), Haute Autorité de santé (HAS) [4]. Elle aborde également de nouveaux sujets comme l'introduction de quelques nouveaux antibiotiques pour les infections graves dues à des espèces résistantes aux antibiotiques ; la notion d'antibiotiques « critiques » pour l'évolution des résistances bactériennes ; la disparition de certains antibiotiques peu rentables pour les fabricants du fait des relatives faibles prescriptions, des prix acceptés par les administrations, et de la meilleure connaissance de leurs effets indésirables.

Ce guide a pour but d'aider les cliniciens dans le choix et l'utilisation des antibiotiques dans une perspective d'optimisation des prises en charge des maladies infectieuses bactériennes du nourrisson et de l'enfant. Théoriquement, le choix d'un antibiotique dans une situation clinique donnée devrait être le fruit de la médecine

fondée sur les preuves « évidence based medicine » c'est-à-dire d'études randomisées démontrant la supériorité (ou au moins la non-infériorité) d'un schéma thérapeutique en termes d'efficacité et/ou de tolérance. En réalité, ces études sont rarement disponibles ou rarement adaptées du fait des évolutions des connaissances épidémiologiques et surtout des résistances bactériennes. En l'absence de ces données, d'autres facteurs sont pris en compte, notamment les paramètres pharmacocinétiques-pharmacodynamiques, la tolérance et de plus en plus, l'impact écologique. Ce sont souvent ces paramètres qui sont les principaux déterminants des choix antibiotiques dans les recommandations de ce guide.

Pour chaque situation clinique y sont précisés, la ou les cibles bactériennes du traitement antibiotique (préalable indispensable avant toute décision), le choix antibiotique préférentiel, les alternatives thérapeutiques, ainsi que les commentaires les plus importants pour le diagnostic et le traitement de l'affection. Les alternatives thérapeutiques ne sont pas les traitements à proposer en cas d'échec, mais d'autres possibilités de traitement offertes notamment en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'allergie reconnue ou fortement suspectée, au traitement préférentiel.

La résistance aux antibiotiques

La résistance des bactéries aux antibiotiques, notamment des bactéries à Gram négatif (BGN) productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) ou de carbapénémases, est devenue une urgence de santé publique, résultat d'une gestion inconsidérée et abusive de nos ressources antibiotiques [5,6]. Elle impose de réduire de façon massive les prescriptions d'antibiotiques, de mettre en place les outils de surveillance permettant de suivre les évolutions de ces résistances afin d'adapter au plus vite les stratégies diagnostiques et thérapeutiques.

Les axes principaux pour réduire les prescriptions des antibiotiques sont :

- la stricte limitation de leur utilisation aux situations cliniques dans lesquelles ils ont fait la preuve de leur efficacité ;
- la réduction au maximum de l'incertitude diagnostique et décisionnelle à l'aide d'une analyse clinique rigoureuse, de l'utilisation de tests de diagnostic rapide en prenant en compte la probabilité pré-test, les rapports de vraisemblance et la probabilité post-test (Encadré 1) [7].

Aujourd'hui, la réduction massive des prescriptions d'antibiotiques doit également s'accompagner en urgence d'une réflexion systématique et d'une rationalisation de nos choix, en évitant d'utiliser les classes d'antibiotiques dont le pouvoir sélectionnant des bactéries multirésistantes est le plus élevé, notamment au sein de la flore fécale. Ces « urgences écologiques » sont :

- la diminution de l'utilisation des céphalosporines et des quinolones dans l'objectif de freiner l'augmentation des EBLSE ;
- l'utilisation rigoureuse des pénèmes (pour limiter l'émergence des BGN résistants à tous les antibiotiques) et le suivi, au plus près, de leur consommation.

Encadré 1 : Recommandations en cas de fièvre isolée

- En dehors des populations à risque (nouveau-nés et des patients aplasiques...) ne pas prescrire d'antibiotique pour une fièvre nue sans point d'appel clinique en l'absence de détresse vitale : un antibiotique n'est ni un antipyrétique (pour le malade), ni un anxiolytique (pour les parents ou le médecin) !
- Se donner les moyens d'identifier l'agent bactérien responsable de l'infection : hémocultures, cytotactériologie des urines si la bandelette urinaire est positive, prélèvements locaux (écoulement, ponction, site opératoire) selon les points d'appel.

Critères de choix des antibiotiques

Les règles générales de prescription des antibiotiques demeurent et doivent être connues de tous les prescripteurs. La majorité des prescriptions d'antibiotiques se fait de façon empirique avant l'isolement de l'agent pathogène responsable et du résultat de l'antibiogramme. Les critères de choix dépendent donc :

- du germe ou des germes le plus souvent responsables de l'infection en cause, ainsi que de leurs profils habituels de sensibilité aux antibiotiques : il faut s'astreindre à toujours « nommer la bactérie » qui sera la cible principale de l'antibiotique prescrit ;
- de la maladie, notamment du site de l'infection ;
- du malade, en tenant compte de son âge, d'une allergie éventuelle, d'une condition physiologique (grossesse, prématurité, immunodépression...) ou pathologique particulière ;
- du médicament (effets secondaires, impact écologique, facilité d'administration) mais aussi de nos connaissances des mécanismes d'action et des profils pharmacocinétiques-pharmacodynamiques (ce critère essentiel fait l'objet d'un article spécifique au sein de ce guide) ;
- du coût (rapport coût/efficacité).

Étapes du choix

Elles sont au nombre de 4 :

- 4.1 déterminer la bactérie la plus fréquemment responsable de l'infection dans ce site (nommer la bactérie) ;
- 4.2 choisir l'antibiotique théoriquement efficace contre la bactérie présumée responsable et diffusant au site de l'infection ; il figure généralement parmi ceux qui sont indiqués dans les recommandations officielles ;
- 4.3 réévaluer systématiquement l'indication d'antibiothérapie à 48–72 heures et modifier éventuellement le choix initial : arrêt, modification d'après les données cliniques, biologiques, bactériologiques (antibiogramme notamment), éventuellement après avoir pris l'avis d'un infectiologue ;
- 4.4 préciser la durée prévue de l'antibiothérapie. Trop souvent, les antibiothérapies sont prescrites pour des durées trop longues. Pour toutes les situations cliniques décrites dans le guide, les durées de traitement sont pré-

Encadré 2 : Critères de bon usage des antibiotiques [•]

- Réévaluer systématiquement l'indication et les modalités de l'antibiothérapie entre la 24^e et 72^e heure de traitement et les noter dans le dossier.
- Ne poursuivre l'antibiothérapie au-delà de 3–4 jours qu'après confirmation par un médecin sénior.
- En cas d'association d'antibiotiques, justifier dans le dossier son maintien au-delà de 3 jours.
- Incrire dans le dossier, à l'initiation du traitement, la durée prévisionnelle de celui-ci.
- Adapter systématiquement l'antibiothérapie aux données microbiologiques et prescrire le plus souvent une désescalade (sinon justifier la décision dans le dossier).
- Ne pas dépasser 8 jours d'antibiothérapie sans justification.

cisées : elles suivent les recommandations de la HAS [3]. Pour les malades hospitalisés (Encadré 2), il est conseillé de noter la durée prévue d'antibiothérapie sur la prescription journalière : J1/10, J2/10...

La notion d'antibiotiques critiques [8,9]

La classification AWARe des antibiotiques a été élaborée en 2017 par le Comité d'experts de l'OMS sur la sélection et l'utilisation des médicaments essentiels en tant qu'outil pour soutenir les efforts de gestion des antibiotiques. Les antibiotiques sont classés en trois groupes, accès, surveillance et réserve, en tenant compte de leur impact sur la résistance aux antimicrobiens, afin de souligner l'importance de leur utilisation appropriée. La mise à jour 2021 de cette classification inclut 78 antibiotiques supplémentaires. Il s'agit d'un outil utile pour surveiller la consommation d'antibiotiques, définir des objectifs et suivre les effets de la bonne gestion afin d'optimiser l'utilisation des antibiotiques et d'endiguer la résistance aux antimicrobiens.

En 2022, la SPILF a publié une mise à jour de la liste des antibiotiques critiques disponibles en France pour les patients ambulatoires et hospitalisés. Les antibiotiques dits « critiques » sont classés en deux catégories :

- d'une part, les antibiotiques particulièrement à risque, soit parce que leurs concentrations sont proches des CMI, soit en raison de leur longue demi-vie entraînant une exposition prolongée des bactéries à ces anti-infectieux, soit en raison de leur fort impact sur la flore normale, notamment le microbiote digestif ;
- d'autre part, les antibiotiques de dernier recours, utilisés dans des situations cliniques avec peu d'alternatives thérapeutiques.

Plusieurs exemples peuvent être cités :

- les C3G et les C2G favorisent l'émergence d'entérobactéries productrices de BLSE, entraînant une résistance, non seulement à toutes les céphalosporines, mais aussi à la quasi-totalité des pénicillines. C'est la raison principale, prise en compte en 2011 par le GPIP et la SPILF, pour établir des recommandations

dans le cadre des infections ORL, considérant ainsi pour la première fois l'impact écologique comme un déterminant majeur du choix [10]. Ces recommandations ont été reprises par la HAS en 2021 [11] ;

- les quinolones favorisent non seulement l'émergence d'espèces bactériennes résistantes aux quinolones mais aussi au C3G ;
- les pénèmes, qui constituent le traitement de référence des infections causées par des bactéries résistantes aux C3G, favorisent l'émergence de bactéries à Gram négatif résistantes à toutes les β -lactamines ;
- l'azithromycine, du fait de sa demi-vie prolongée, malgré une durée de traitement courte, favorise l'émergence de cocci à Gram positif (notamment les pneumocoques) résistants non seulement aux macrolides mais aussi aux pénicillines (Encadré 1) ;
- enfin, l'association amoxicilline+clavulanate qui a un spectre très large incluant les anaérobies, induit des perturbations importantes du microbiome digestif.

Ainsi, les antibiotiques dont nous disposons peuvent être classés en 3 classes :

- classe 1 : molécules à usage préférentiel ;
- classe 2 : molécules aux indications restreintes en raison de leur impact sur la résistance bactérienne ;
- classe 3 : molécules réservées, notamment en milieu hospitalier, utilisées dans des infections graves pour lesquelles il existe très peu ou pas d'alternatives thérapeutiques, pour préserver leur efficacité.

La classe d'un antibiotique peut varier selon qu'il est prescrit à un patient ambulatoire ou à un patient hospitalisé. Il est évident que les patients hospitalisés peuvent être dans un état grave, avoir des pathologies sous-jacentes qui les fragilisent, et/ou avoir un risque plus élevé de résistance bactérienne.

À notre avis, un certain nombre d'antibiotiques dits « critiques » de classe 3 ou de classe 2 ne devraient être prescrits que par des praticiens qualifiés en maladies infectieuses ou, au minimum, devraient impliquer une bonne formation actualisée des prescripteurs, incluant la connaissance d'outils permettant de réduire l'incertitude diagnostique.

Pour les enfants ambulatoires :

- la classe 1 comprend l'amoxicilline, les céphalosporines de première génération (1GC), le cotrimoxazole, les macrolides (à l'exception de l'azithromycine) et la doxycycline ;
- la classe 2, à éviter autant que possible, comprend les C3G et C2G, l'azithromycine et l'amoxicilline-clavulanate.

Pour les patients hospitalisés, l'amoxicilline-clavulanate et les C2G et C3G sont inclus dans les molécules de la classe 1, car ils sont susceptibles d'éviter la prescription de pipéracilline-tazobactam ou de pénèmes.

Les aminoglycosides (principalement l'amikacine) sont encore actifs sur la grande majorité des entérobactéries productrices de BLSE. Ils constituent une classe particulière, en raison de leur utilisation en monothérapie dans les infections urinaires et de leur très faible passage digestif qui limite la sélection de souches résistantes aux antibiotiques.

La disparition de nombreux antibiotiques

Depuis 2016, de très nombreux antibiotiques ne sont plus disponibles. On en a vu disparaître certains sans regret, mais pour d'autres, la situation est nettement préoccupante. Ainsi :

- l'amoxicilline injectable risque de disparaître mais elle peut être remplacée sans perte de chance pour les malades, par de l'ampicilline injectable ;
- pratiquement toutes les C1G orales pédiatriques ont disparu, notamment le céfadroxyl. Elles étaient utiles dans le traitement des infections cutanées et en relais de traitement de toutes les infections à *Staphylococcus aureus* meti-S. Restent disponibles le céfaclor dont l'activité contre les cocci à Gram positif notamment les staphylocoques et les pneumocoques est plus que médiocre et la céfalexine ;
- le céfamandole proposé dans le traitement d'attaque IV des infections osseuses a également disparu. Il peut être remplacé sans perte de chance pour les malades par le céfuroxime ;
- parmi les macrolides disponibles en pédiatrie, ne persistent que l'azithromycine et la clarithromycine. Le premier est à éviter quand il n'est pas indispensable car c'est un antibiotique critique du fait de sa longue demi-vie générant plus que les autres des résistances. Son activité sur le pneumocoque est par ailleurs suboptimale.

Meilleures connaissances des effets indésirables

Deux points sont à souligner : la meilleure connaissance des effets indésirables des quinolones et la levée progressive de la contre-indication de la doxycycline pour les enfants de moins de 8 ans pour certaines infections à condition que la durée de traitement ne dépasse pas 3 semaines :

- les quinolones étaient déjà peu utilisées en pédiatrie, mais la liste des effets indésirables parfois graves, s'allonge et surtout leur fréquence apparaît désormais beaucoup plus importante que celle qui était estimée lors des premières années d'utilisation [12]. En pédiatrie, leur utilisation doit donc être limitée à des infections le plus souvent documentées sur le plan bactériologique et après avis d'un infectiologue pédiatre ;
- l'utilisation des tétracyclines a historiquement été limitée en raison d'une possibilité de décoloration permanente des dents chez les enfants de moins de 8 ans, leurs produits de dégradation étant incorporés dans l'émail dentaire. La doxycycline se lie moins facilement au calcium que les autres tétracyclines mais en raison de la crainte d'un effet de classe, son utilisation était jusqu'à présent limitée aux patients âgés de 8 ans et plus. Des données récentes provenant des États-Unis et d'Europe suggèrent que la doxycycline ne provoque pas de coloration visible définitive des dents ou d'hypoplasie de l'émail chez les enfants de moins de 8 ans. Ces données rassurantes appuient la recommandation de l'AAP selon laquelle la doxycycline peut être administrée pour de courtes durées (c'est-à-dire 21 jours ou moins) sans tenir compte de l'âge du patient [13]. Lorsqu'elle est uti-

lisée, les patients doivent éviter une exposition excessive au soleil en raison de la photosensibilité associée à la doxycycline ;

- l'utilisation des pénèmes (imipénem et méropénem) doit être limitée, du fait du risque d'émergence de souches résistantes, à l'ensemble des β -lactamines, mais en pédiatrie, le méropénem doit être le plus fréquemment utilisé : spectre très proche, souvent meilleur profil PK/PD et surtout meilleure tolérance et facilité d'utilisation.

Associations d'antibiotiques

La France est l'un des pays développés où les associations d'antibiotiques sont les plus utilisées, bien qu'il n'y ait pas de preuve évidente de leur intérêt [14], sauf dans des situations particulières comme les infections à *Helicobacter pylori* ou la tuberculose. Avant de prescrire une association, il est donc indispensable d'en préciser les objectifs et de vérifier si la situation clinique répond aux indications reconnues. Ces indications sont au nombre de trois :

- la première est d'élargir le spectre. Parfois, l'infection est causée par plusieurs bactéries qu'on ne peut traiter par un seul antibiotique comme, une perforation digestive, situation où l'on peut craindre à la fois une entérobactériale et des germes anaérobies résistants aux céphalosporines de 3^e génération (C3G) ;
- la seconde est de prévenir l'émergence de résistance sous traitement. Ceci était recommandé essentiellement pour certaines bactéries comme *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Providencia*, *Morganella* (*Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*) pour lesquelles il faut initialement élargir le spectre de couverture aux souches les moins sensibles. Mais dès que le profil de résistance est connu une β -lactamine active in vitro suffit. Une seule exception *acinetobacter*. De plus, du fait du risque d'émergence rapide de résistances sous traitement, certains antibiotiques ne doivent jamais être prescrits seuls : acide fusidique, colimycine, fosfomycine, rifampicine ;
- la troisième est d'obtenir une synergie ainsi qu'une bactéricidie plus rapide. C'est l'objectif théorique principal de l'association d'une bêtalactamine à un aminoside pendant 2 à 5 jours dans les infections sévères. En réalité, le nombre de situations pour lesquelles ce bénéfice a été démontré sur le plan clinique est extrêmement faible (principalement l'endocardite, l'aplasie profonde...).

Ainsi, les indications des associations d'antibiotiques sont très limitées et se résument à :

- aplasie fébrile sévère, PNN < 500 mm³ ;
- sepsis sévère avec mauvaise tolérance hémodynamique en attendant les résultats microbiologiques ;
- infections plurimicrobiennes ;
- endocardites ;
- traitement initial d'infections à *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Providencia*, *Morganella*... en attendant les résultats de la sensibilité aux antibiotiques ;
- infection à *Acinetobacter* ;

- antibiothérapie comportant : rifampicine, acide fusidique, fosfomycine, colimycine.

Utilisation des aminosides

En dehors des infections urinaires, dans l'immense majorité des cas, les aminosides sont utilisés dans le cadre d'une association d'antibiotiques (cf. Associations d'antibiotiques).

Ils doivent toujours être administrés en une injection quotidienne intraveineuse (IV) lente (durée recommandée : 30 minutes) sauf dans les endocardites pour lesquelles 2 administrations par jour restent conseillées. Deux exceptions nécessitent un délai plus long entre les injections : la prématurité et l'insuffisance rénale.

Les dosages sériques doivent être effectués :

- au pic, pour évaluer l'efficacité (dès la première dose en cas de suspicion de germe à concentration minimale inhibitrice (CMI) élevée, de mucoviscidose et pour les patients en réanimation) ;
- en résiduel, pour évaluer le risque et réduire la toxicité, essentiellement chez l'insuffisant rénal ou en cas de traitement prolongé au-delà de 5 jours.

Enfin, le choix des aminosides doit également être raisonné :

- la gentamicine est l'aminoside de base, car le plus actif (meilleurs paramètres pharmacocinétiques-pharmacodynamiques) sur les cocci à Gram positif ;
- l'amikacine est prescrite en cas d'infection nosocomiale ou de suspicion d'infection à EBLSE (plus particulièrement BGN) ;
- la tobramycine est l'aminoside préférentiel en cas d'infection prouvée ou suspectée à *P. aeruginosa*.

Utilisation des C3G injectables

Céfotaxime et ceftriaxone ont un profil d'activité microbiologique proche mais des propriétés pharmacocinétiques très différentes. La ceftriaxone a plusieurs caractéristiques pharmacocinétiques particulières par rapport aux autres β -lactamines :

- une demi-vie très longue (> 7 heures) permettant une seule administration journalière ;
- une très forte fixation aux protéines plasmatiques (95 %), la contre-indiquant chez le nouveau-né notamment en cas d'ictère ;
- une élimination principalement biliaire, justifiant son choix privilégié en cas d'infection biliaire ou digestive (salmonelloses ou shigelloses) mais devant faire craindre, en contrepartie, un impact écologique important et prolongé sur la flore digestive ;
- des performances pharmacocinétiques et pharmacodynamiques modestes sur le *S. aureus* sensible à la méticilline et une marge limitée pour augmenter les doses au-delà des doses habituelles.

C'est pour ces raisons que dans ce guide, le céfotaxime lui a été souvent préféré, non seulement pour les nouveau-nés, mais aussi pour les patients hospitalisés et lorsqu'une voie d'abord IV est justifiée (Encadré 3).

Encadré 3 : Dosage des antibiotiques

Les dosages d'antibiotiques ont pour objectifs de réduire le risque de toxicité et de prédire leur efficacité. Deux familles d'antibiotiques sont fréquemment dosées en pratique clinique : les glycopeptides (vancomycine notamment) et les aminosides.

Vancomycine :

- variabilité pharmacocinétique inter-individuelle très importante ;
- toxicité rénale dépendante des autres traitements néphrotoxiques associés et du terrain (insuffisance rénale préexistante) ;
- dosage recommandé dès que la durée de traitement dépasse 2 jours.

Les taux sériques attendus sont :

- en l'absence de connaissance du germe (et/ou de la CMI) :
 - vingt à 30 mg/L en cas d'administration continue (à doser au-delà de la 24^e heure),
 - huit à 15 mg/L en taux résiduel en cas d'administration discontinuée (à doser avant la 6^e dose) ;
- Lorsqu'un germe est isolé :
 - dix à 20 fois la CMI en cas d'administration continue (à doser au-delà de la 24^e heure),
 - cinq à 10 fois la CMI en taux résiduel en cas d'administration discontinuée (à doser avant la 6^e dose).

Aminosides

Généralement sans dosage si la durée prévisible de traitement est de 3 jours ou moins. Si un dosage est demandé :

- dosage du pic plasmatique ($C^{\circ}max$) évaluant l'efficacité :
 - conseillé après la 1^{re} injection dans les situations sévères en réanimation,
 - réalisé 30' après la fin de l'administration d'une perfusion de 30',
 - l'objectif est d'obtenir un taux ≥ 10 fois la CMI lorsqu'un germe est isolé ;
- dosage de la concentration résiduelle ($C^{\circ}min$) prédictive de la toxicité rénale :
 - uniquement si la durée de traitement est > 5 jours ou en cas d'insuffisance rénale,
 - réalisé juste avant l'injection suivante,
 - à répéter 2 fois par semaine,
 - toujours associé à une surveillance de la fonction rénale.

Après administration d'une dose unique journalière :

- $Cmax$ cible au pic (en l'absence de CMI)* mg/L ;
 - $Cmin$ cible en résiduel mg/L.
- Gentamycine, tobramycine, nétilmicine : 30 à 40, < 0,5.
Amikacine : 60 à 80, < 2,5.
*Si la CMI est déterminée, la valeur cible est au moins 10 fois la CMI.

Voie orale

Pour les patients ambulatoires, la voie orale est la norme. Pour ceux qui sont hospitalisés, elle doit être privilégiée chaque fois que possible en raison des risques liés aux injections (douleur, infection nosocomiale...) et dans le but de raccourcir les durées d'hospitalisation. Elle doit être utilisée d'emblée en l'absence de signe clinique de gravité ou secondairement en relais d'une antibiothérapie initiale parentérale, dès que le contrôle de l'infection est obtenu (généralement à 48–72 h devant l'amélioration nette des symptômes cliniques et le cas échéant du syndrome inflammatoire) et en l'absence de trouble digestif gênant la prise de médicaments ou l'absorption.

Les antibiotiques disponibles par voie orale et ayant une bioéquivalence IV/per os, sont les suivants : fluoroquinolones, métronidazole, tétracyclines, cotrimoxazole, linezolid, antifongiques azolés (fluconazole, voriconazole) et à un moindre degré l'amoxicilline. Pour cette dernière molécule, les doses maximales compatibles avec une administration orale ne sont généralement pas suffisantes pour traiter une méningite ou une endocardite, sauf exception, après avis d'un infectiologue.

Allergie aux pénicillines [15]

Les pénicillines, notamment l'amoxicilline (et l'association amoxicilline-acide clavulanique) sont les antibiotiques le plus souvent prescrits en pédiatrie. La notion d'allergie à la pénicilline, bien que très souvent rapportée chez l'enfant, ne conduit que très rarement à l'authentification d'une allergie vraie, mais par contre constitue une véritable perte de chance pour les patients. Le fait d'être « étiqueté » allergique à un antibiotique de la famille des pénicillines est associé non seulement à une éviction de l'antibiotique en question, mais fréquemment à une éviction large (autres pénicillines, céphalosporines voire carbapénèmes). Les symptômes classés à « bas risque » doivent clairement faire reconsidérer ce diagnostic : il s'agit d'éruption urticarienne ou non, de prurit, diarrhées, vomissements, rhinorrhée, nausées, toux, céphalées, vertiges, antécédents familiaux d'allergie à la pénicilline. Pour les manifestations à haut risque d'allergie (choc anaphylactique, œdème facial, œdème de Quincke, œdème labial, œdème des voies aériennes, gêne respiratoire, *wheezing*, lésions phlycténulaires ou bulleuses, symptômes systémiques), le diagnostic doit être confirmé ou le plus souvent infirmé par un allergologue.

Les β -lactamines sont composées d'un noyau β -lactame, dont la structure est conservée parmi les différentes β -lactamines, et de chaînes latérales, variables d'une molécule à une autre. Les supports principaux des réactions allergiques sont le plus souvent et de loin, les chaînes latérales. Les allergies croisées, quand elles sont présentes, ne sont donc à envisager qu'entre certains antibiotiques dont les chaînes latérales sont identiques ou présentent de fortes similarités. Or les chaînes latérales des pénicillines notamment de l'amoxicilline (la molécule la plus prescrite et de loin) diffèrent des principales céphalosporines de troisième génération (C3G) : céfotaxime, ceftriaxone, cefpodoxime, céfixime, mais présentent des similarités avec celles de

certaines céphalosporines de 1^{re} (C1G), à l'exclusion de la céfalotine et de 2^e génération (C2G) à l'exclusion du céfuroxime. En cas d'allergie vraie, le risque de réaction croisée concerne les C1G (sauf la céfalotine molécule la plus utilisée par voie IV en antibioprophylaxie chirurgicale et en curatif pour les infections à *S. aureus* méti-S) et les C2G (sauf le céfuroxime) qui possèdent des similarités dans leurs chaînes latérales, et non les C3G, qui peuvent donc être prescrites. Dans les rares cas d'allergie avérée ou de forte suspicion d'allergie aux pénicillines, ces céphalosporines représentent la meilleure alternative en termes d'efficacité et de sécurité (céfotaxime, ceftriaxone, cefpodoxime, céfixime, céfuroxime, céfalotine). Ce sont elles qui sont le plus souvent indiquées en fonction du tableau clinique et du ou des bactéries ciblées.

Pénuries d'antibiotiques [16]

Les chaînes de fabrication des médicaments, en particulier des antibiotiques, sont complexes et internationalisées afin de réduire les coûts de production et l'impact écologique. Ainsi, la plupart des ingrédients actifs sont fabriqués en Chine et/ou modifiés en Inde.

Ces dernières années, des ruptures de stock prolongées de nombreux antibiotiques (pénicilline M IV, fosfomycine IV, céfépime, pipéracilline-tazobactam IV, amoxicilline IV, ceftolozane-tazobactam, formule pédiatrique IV d'amoxicilline-acide clavulanique, aztréonam...) ont été observées. Pour chaque pénurie, un traitement alternatif a été trouvé. Heureusement, les volumes de prescription de ces antibiotiques, du fait de leurs cibles thérapeutiques relativement faibles, étaient suffisamment modestes pour qu'un « effet domino » ne soit pas observé. Il n'en va pas de même pour les difficultés d'approvisionnement, voire les pénuries d'amoxicilline et d'amoxicilline-acide clavulanique. Un fort effet domino est à craindre pour la quasi-totalité des antibiotiques de seconde ligne. Différents scénarios sont donc possibles.

Si le déficit ne dépasse pas 40 à 50 %, l'application stricte des recommandations devrait suffire car près de 40 % des traitements antibiotiques pédiatriques en France sont prescrits pour des infections présumées virales (bronchite, rhinite, bronchiolite, fièvre sans origine, etc.) et pourraient être fortement réduits sans craindre de dommages [17].

Si la pénurie est plus sévère, des changements transitoires dans les recommandations pour les affections les plus courantes qui justifiaient auparavant des antibiotiques seront nécessaires pour continuer à traiter les affections les plus graves, celles pour lesquelles les antibiotiques sont indispensables. Les otites et les amygdalites représentent plus de 80 % des prescriptions recommandées actuellement pour les patients ambulatoires et les changements proposés pourraient être les suivants :

- le raccourcissement de la durée des traitements ;
- l'adoption transitoire de protocoles recommandés dans plusieurs pays d'Europe du Nord, qui prescrivent moins d'antibiotiques, à savoir :
 - pour les otites moyennes aiguës, traiter par des antibiotiques en première intention uniquement les nourrissons de moins de 6 mois et à tout âge, toutes les compliquées. Chez les patients plus âgés atteints d'une

otite moyenne non compliquée, les antibiotiques ne seraient prescrits qu'en deuxième intention si aucune amélioration n'était observée au bout de 36 à 48 heures sous traitement antalgique seul [18],

- pour les angines, ne traiter que les formes les plus sévères, même si le streptocoque du groupe A est en cause [19].

Financement

Aucun.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Antimicrobial Resistance C. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399(10325):629–55, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).
- [2] Centers for disease control and prevention. Antibiotic resistance threats in the United States. 18 July 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.
- [3] Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP). Guide de prescription d'antibiotiques en pédiatrie. 17 July 2023. Available from: https://gpip.sfpediatrie.com/sites/sfp-specialites.02.prod.cyim.com/files/documents/arcped_gpip_15_juin_new_couv_bs.0.pdf.
- [4] Haute Autorité de santé. Choix et durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes. 18 July 2023. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/reco360_synthese_durees_antibiotherapies_coi.2021.07.15.v2.pdf.
- [5] Infectious diseases society of America. IDSA 2023 Guidance on the treatment of antimicrobial resistant gram-negative infections. 18 July 2023. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>.
- [6] Paul M, Carrara E, Retamar P, Tangden T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect* 2022;28(4):521–47, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025>.
- [7] Cohen R. Approaches to reduce antibiotic resistance in the community. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(10):977–80, <http://dx.doi.org/10.1097/O1.inf.0000239271.10784.1e>.
- [8] World health organization. 2021 AWaRe classification. 17 July 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>.
- [9] Société de pathologie infectieuse de langue française. Actualisation de la liste des antibiotiques critiques disponibles en France pour l'exercice libéral et en établissements de santé. 17 July 2023. Available from: <https://www.infectiologie.com/fr/actualites/antibiotiques-critiques-disponibles-en-france-n.html>.
- [10] Société de pathologie infectieuse de langue française. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. 17 July 2023. Available from: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf>.
- [11] Haute Autorité de santé. Choix et durée de l'antibiothérapie: otite moyenne aiguë purulente de l'enfant. 17 July 2023. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722749/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-otite-moyenne-aigue-purulente-de-l-enfant.
- [12] European medicines agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. 17 July 2023. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf.
- [13] Centers for disease control and prevention. Research on doxycycline and tooth staining. 17 July 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/rmsf/doxycycline/index.html>.
- [14] Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013(6):CD003038, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003038.pub2>.
- [15] Ouldali N, Rybak A, Cohen R. Allergy to penicillin in children: what reality and when to give up amoxicillin? *Rev Prat* 2018;68(4):355–8 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30869377>.
- [16] Gauzit R, Castan B, Bonnet E, et al. Anti-infectious treatment duration: the SPILF and GPIP French guidelines and recommendations. *Infect Dis Now* 2021;51:114–39.
- [17] Trinh NTH, Cohen R, Lemaitre M, Chahwakilian P, Coulthard G, Bruckner TA, et al. Community antibiotic prescribing for children in France from 2015 to 2017: a cross-sectional national study. *J Antimicrob Chemother* 2020;75(8):2344–52, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkaa162>.
- [18] Suzuki HG, Dewez JE, Nijman RG, Yeung S. Clinical practice guidelines for acute otitis media in children: a systematic review and appraisal of European national guidelines. *BMJ Open* 2020;10(5):e035343, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035343>.
- [19] Van Brusselen D, Vlieghe E, Schelstraete P, De Meulder F, Vandeputte C, Garmyn K, et al. Streptococcal pharyngitis in children: to treat or not to treat? *Eur J Pediatr* 2014;173(10):1275–83, <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-014-2395-2>.