

**UNIVERSITE FERHAT ABBES SETIF 1**  
**FACULTE DES SCIENCES MEDICALES DE SETIF**  
**SERVICE MALADIES INFECTIEUSES**  
**COURS D'EXTERNAT**  
**4<sup>eme</sup> ANNEE DE MEDECINE**

**BACTERIEMIES A BACILLES  
GRAM NEGATIF**

**Dr GASMI ABDELKADER**  
**Maitre de Conférences A**

## **PLAN DU COURS**

**1° INTRODUCTION**

**2° EPIDEMIOLOGIE**

**3° CLINIQUE ET TYPE DE DESCRIPTION**

**4° FORMES CLINIQUES**

**5° DIAGNOSTIC**

**6° TRAITEMENT**

## **BACTERIEMIE A BACILLES GRAM NEGATIFS**

### **1° INTRODUCTION :**

Les Bactériémies à BGN sont des états infectieux caractérisés par le passage continue de BGN dans la circulation générale à partir d'un foyer septique. Sont habituellement regroupés sous le vocable de Septicémie à BGN les infections dues aux Entérobactéries ( E.Coli, Klebsiella , Entérobacter, Serratia , Proteus , providencia ) ; à Pseudomonas ; à Acinitobacter et ainsi qu'aux BGN anaérobies du genre bactéroïde à l'exclusion des septicémies à Salmonella ; à Shigella et à Brucella . La Bactériémies à bacille gram négatif est une septicémie à **point de départ thrombophlébitique**, celle-ci succédant à une colonisation de l'endoveine. C'est la fragmentation du caillot septique qui est à l'origine de l'essaimage bactérien. La phlébite elle-même n'est que rarement symptomatique. Elles représentent avec celles dues aux staphylocoques, les bactériémies les plus fréquentes en pathologie humaine.

Les

## **2° EPIDEMIOLOGIE :**

### **Agent causal :**

Les BGN regroupent :

- les Entérobactéries : E.Coli chef de file la plus fréquente , Klebsiella , Entérobacter, Serratia , Proteus , providencia ) .  
Ce genre se cultive facilement sur les milieux ordinaires , sur gélose , les colonies sont rondes blanchâtres de type S ( smooth ) mais il existe parfois en forme M ( muqueuse ) ou plus rarement en forme R ( rugueuse ) .  
Ils réduisent les nitrates en nitrites , donnent une réaction négative et dégradent les hydrates de carbone par un métabolisme fermentatif .  
Au sein du même genre , on peut classer les germes en sous-groupes par leur caractères biochimiques et antigéniques et leur sensibilité aux bactériophages .  
Le caractères antigéniques se divisent en 03 groupes dénommés « O » pour les antigènes somatiques , « H » pour les antigènes flagellaires , « K » pour les antigènes de surface .
- Pseudomonas : il est habituellement en cause dans sa variété aeruginosa . Ce sont des bactéries aérobies strictes , ils poussent sur les milieux ordinaires , ou simple,

## **3° CLINIQUE :**

### **TYPE DE DESCRIPTION : Forme septicémique (Bactériémie à BGN)**

L'aspect clinique des bactériémies à BGN ne revêt pas de singularité particulière si ce n'est que la fréquence du syndrome septique et du choc infectieux. Les signes cliniques ne sont pas spécifiques aux BGN mais évoque un état septicémique.

### **Début :**

- Il est brutal marqué par un ou plusieurs frissons violents, prolongés, suivis d'une ascension thermique à 40°.
- Il peut être progressif ou avec un état de choc septique.

### **Phase d'état :** la phase d'état est atteint rapidement associant

- Fièvre : élément essentiel, si non unique, elle peut revêtir tous les types. Son installation peut être brutale ou s'intriquer avec un train fébrile.

Elle est irrégulière 38-39°c et on peut avoir des accès à 40°c avec des frissons

- L'hypothermie peut se voir après une décharge toxinique avant l'installation de l'état de choc et a la même valeur diagnostique qu'un pic fébrile.
- Altération de l'état général avec asthénie, abattement, torpeur, signes de déshydratation et anorexie, sueurs profuses et un faciès terreux grisâtre.
- Autres manifestations :
  - Des signes neuropsychiques peuvent se voir à type d'agitations, délires, convulsions, coma
  - L'hyperventilation a une grande valeur diagnostique en absence du pic fébrile

### L'EXAMEN PHYSIQUE :

Il permettra de :

- **Rechercher une splénomégalie (SPM)**, inconstante, de grande valeur diagnostique dans un climat fébrile avec frissons faisant évoquer un syndrome septicémique;
- **De juger la gravité immédiate** : constantes hémodynamiques (Fréquence cardiaque et respiratoire, mesure de la tension artérielle, diurèse, état de conscience) : rechercher des signes de choc ou pourvoyeurs de choc septique
- **Dans la mesure où le diagnostic de septicémie est évoqué, l'examen recherchera comme dans toute septicémie une porte d'entrée (PE).**  
 Au cours des bactériémies à BGN, la PE peut être:
  - Urinaire : elle peut être : Lithiase ou Tumeur infectée, Intervention sur les voies urinaires, Sondage vésical, Examen endoscopique ou alors une Infection urinaire traitée incorrectement.
  - Digestive : (à suspecter surtout si signes digestifs associés) : Causes biliaires (lithiase ou autres causes compressive source d'angiocholite) ; Appendicite; Recto-colite ulcéro-hémorragique; Tumeur ou Diverticulose colique; Sigmoidite; Cirrhose (en cas d'HTP : ponction d'ascite ou surinfection); Examen endoscopique.
  - Gynécologique : surtout en post-partum ou au décours d'une intervention gynécologiques, rarement en post-partum;
  - Respiratoire surtout chez les patients soumis à une ventilation assistée;
  - Cutanée : par effraction du revêtement cutané (cathéter central : la responsabilité du cathéter veineux est retenue dans 2-20% selon les séries et un cathéter placé dans la veine fémorale est le plus dangereux);
  - Exceptionnellement transfusion de sang infecté.
  - Enfin la porte d'entrée peut rester indéterminée dans un cas (1/4) des cas.
    - **Il convient, par un examen clinique détaillé, de rechercher la présence d'éventuelles localisations secondaires**, d'expression clinique rarement bruyante à ce stade. Elles apparaissent plus ou moins lentement et le plus souvent décelées au cours de la surveillance de l'évolution. Ces localisations secondaires ne sont pas spécifiques aux BGN en dehors de l'ecthyma gangreneux de EHLERS qui mérite d'être recherché avec soin, car il est souvent précoce et possède une valeur diagnostique importante en faveur d'une infection septicémique à bacille pyocyanique ( Pseudomonas . A).
  - La localisation pulmonaire : elle doit être recherchée par un examen pleuro-pulmonaire pluri-quotidien et des examens radiologiques répétés, il peut s'agir :

- D'un épanchement pleural ( séro -fibrineux ou purulent ),
- D'un abcès pulmonaire,
- D'une embolie pulmonaires répétée septiques ,
- La localisation cardiaque : Si l'on considère l'ensemble des septicémies à BGN ou le cadre général des endocardites bactériennes, L'endocardite à BGN est une éventualité rare mais possible. L'endocardite a souvent une traduction clinique mineure qu'elle passe inaperçue . Elle peut se greffer sur un cœur sain ou anciennement lésé . Le diagnostic est évoqué devant la constatation d'un souffle cardiaque diastolique ou la netteté d'un souffle systolique dans un climat fébrile motivant la pratique de l'échocardiographie confirmant le diagnostic en mettant en évidence la végétation ou les végétations. Parfois se sont les signes de décompensation cardiaque qui donne l'alarme .
- La localisation hépatique : L'atteinte hépatique peut se révéler par la découverte d'une hépatomégalie, d'un ictère et biologiquement par la modification du bilan hépatique .

Au cours des bactériémies à BGN, l'apparition d'un ictère choléstatique est un caractère péjoratif. Le pronostic est cependant fonction de la gravité du tableau sous-jacent et non de l'atteinte hépatique.

Les abcès du foie résultent le plus souvent d'une affection des voies biliaires ou d'une bactériémie portale d'origine intestinale.

- La localisation neurologique : surtout :
  - Méningite purulente : complication redoutable mais heureusement exceptionnelle ( E.Coli < 05%) généralement survenant sur un terrain débilité (Cancer , Cirrhose). Les méningites sont secondaires à une bactériémie ,avec porte d'entrée urogénitale ou digestive.
  - Abcès du cerveau : syndrome déficitaire ou signes de focalisation.
- La localisation articulaire : arthrite septique ou spondylodiscite .
- La localisation rénale : En dehors de l'insuffisance rénale aiguë , on peut avoir abcès rénal , lésion interstitielle ...
- La localisation cutanée : se voit exclusivement avec le pseudomonas réalisant l'ecthyma gangreneux d'Ehlers . Il qui mérite d'être recherché avec soin, car il est souvent précoce et possède une valeur diagnostique importante en faveur d'une infection septicémique à bacille pyocyanique ( Pseudomonas . A) :
 

Description : la lésion initiale est une macule qui devient rapidement une papule puis une vésicule contenant un liquide trouble ou séro-hémorragique riche en bacilles. La vésicule rompue , la lésion prend l'aspect d'une escarre noirâtre entourée d'un anneau érythémateux.

Localisation : cette lésion est à recherchée dans la région ano-génitale, face interne de la cuisse , le tronc et l'aisselle .

**Au terme de cet examen le diagnostic de bactériémie à BGN est évoqué, une prise en charge rapide est entrepris avec :**

- Hospitalisation, Mise en condition et Surveillance des constantes hémodynamique
- Hémocultures, Prélèvements PE, ablation des matériels étrangers et mise en cultures (sondes)
- Traitement antibiotique à large spectre probabiliste

#### **EVOLUTION :**

Une surveillance rigoureuse est indispensable notamment lors des premiers jours de l'évolution . La survenue d'un état de choc septique fait toute la gravité du

SBGN. Les localisations secondaires ( métastases septiques ) devront être recherchée systématiquement.

Cette surveillance comporte :

- Données cliniques : TA , pouls , température , diurèse . examen cardiovasculaire et pleuro-pulmonaire pluri-quotidien .
- Données paracliniques : fonction rénale , ionogramme sanguin téléthorax, ECG
- Négativations des hémocultures ...
- Cette surveillance doit tenir compte des tares associés et de la particularité du terrain sur lequel se greffe la SBGN.

#### 4° FORMES CLINIQUES :

##### 4.1) FORMES SYMPTOMATIQUES :

##### 1.A) FORMES GRAVES

##### 1.A.1) ETAT DE CHOC SEPTIQUE :

- **DEFINITION** : le choc septique associe un processus infectieux au moins cliniquement confirmé et une tension artérielle(TA) systolique < 90mm Hg ( ou une TA réduite de plus de 40mm Hg par rapport à la TA habituelle ) malgré un remplissage vasculaire adapté quantitativement et qualitativement.
- L'induction d'une réponse de l'hôte est liée soit à un produit de sécrétion du pathogène , soit à l'un de ses fragments. Pour les BGN ( comme pour les bactéries Gram positif), l'acide téichoïque et les liposaccharides constituent respectivement des fragments de la paroi capables d'induire un sepsis et un choc septique.

Face à cette agression l'hôte met successivement en jeu une série de moyens de défense comprenant :

- Les barrières naturelles ( épithélium...)
- L'immunité innée et adaptative ( macrophages, leucocytes, complément , les collectines, les défensines, et les autres peptides antimicrobiens .

L'activation de l'immunité innée et adaptative naît

- Une réponse cellulaire (système monocytomacrophagique libère des Cytokines ( TNF-alpha ) , les polynucléaires libèrent de nombreux médiateurs (LTB4 et IL-1, IL-6 ,...)

- Humorale : voies classiques et alternes du complément et système de Kallikréine-Kinine ( Bradykinine )

Le rôle de cette immunité innée est d'éliminer l'agent infectieux en orchestrant ces différents acteurs .

Un déséquilibre de ces différents moyens participe à l'évolution vers une réponse inadaptée se caractérisant cliniquement par la survenue de l'état de choc septique .

Le choc septique réalise une hypovolémie vraie .

- **CLINIQUE** : Reconnaître le choc septique : A la phase précoce du choc hyperkinétique. Des symptômes mineurs et non spécifiques doivent alerter : sensation de malaise, prostration , angoisse, troubles du comportement, nausées ,tachypnée.
- Les deux types du choc septique :

Symptômes	Choc chaud (hyperkinétique)	Choc froid (hypokinétique)
Fréquence cardiaque	Augmentée	Très augmentée
Pression artérielle	Normale ou pincée ou élevée	Basse
Marbrures ( Genoux)	-	+

Extrémités	Chaudes	Froides
Diurèse	Normale	< 20ml/H
Pression veineuse centrale	Basse	Augmentée

- le choc réalise une urgence médicale mettant en jeu le pronostic vital , le traitement est débuté immédiatement en préférence en réanimation .

#### **1.A.2) SUJET TARE :**

La SBGN revêt une gravité particulière chez les sujets tarés

- D'une part le pronostic de la pathologie sou-jacente qui peut être fatal et la possibilité de décompensation de cette pathologie
- Et d'autre part il est très difficile de reconnaître un état septicémique :  
Du fait d'un état fébrile permanent  
Du faite de la modération ou l'absence de décalage thermique au cours des septicémies d'emblée associée à une insuffisance rénale et/ou à un état de choc ou lorsque certains traitements prescrits notamment les corticoïdes masquent la fièvre .

#### **4. 1.B ) FORMES FEBRILES PURES :**

Posent un grand problème diagnostique et souvent ces patients sont reçus après une longue évolution et généralement après avoir reçu plusieurs thérapeutiques .

#### **41.C) FORMES NEURO-PSYCHIQUES :**

- Formes psychiques : avec désorientation temporo-spaciale , confusion mentale, agitation évoluant dans un cadre fébrile ce qui peut égarer le diagnostic,
- Formes neurologiques : avec un syndrome méningé , coma fébrile et signes déficitaires,
- Généralement ces signes psychiques et neurologiques sont intriqués.
- 

#### **4.2) FORMES SELON LA PORTE D'ENTREE**

On distingue les bactériémies communautaires de bactériémies nosocomiales :

##### **4.2.A) BACTERIEMIES COMMUNAUTAIRES :**

Le plus souvent dues à des germes dont la résistance aux antibiotiques est diminuée .

La majorité des entérobactéries font partie de la flore commensale du tube digestif.

Cela explique l'origine digestive ou urinaire des bactériémies communautaires à BGN

. Les portes d'entrée sont les suivants :

<b>Porte d'entrée digestive</b>	Gastro-entérite , Tumeurs , Diverticulose colique , Hypertension portale, Maladies inflammatoire du tube digestif
<b>Porte d'entrée urinaire</b>	Obstacle intrinsèque ou extrinsèque sur les voies excrétrices
<b>Porte d'entrée Biliaire</b>	Infections sur lithiase , antécédents d'intervention sur les voies biliaires ( anse en « Y »).

##### **4 . 2.B ) BACTERIEMIES NOSOCOMIALES :**

- Les principaux BGN rencontrés à l'hôpital au cours des infections nosocomiales sont : E.Coli ; Klebsiella ( surtout K. pneumoniae), Entérobacter , Serratia, Proteus indol(+) ou indol(-) , Acinitobacter et Pseudomonas ( surtout aeruginosa) ;
- L'hospitalisation peut entraîner une modification de l'habitat des BGN . Tous les BGN peuvent coloniser ou infecter les lésions cutané-muqueuses ou les dispositifs médicaux (sondes, humidificateurs, ...). L'eau ,distillé et/ou des circuits supposés stériles, peut être contaminée par les BGN notamment

Serratia et Acinetobacter , tout comme les surfaces de travail si la décontamination est insuffisante.

- 30-40% des bactériémie nosocomiales sont dues à des BGN . L'incidence est élevée dans les services de réanimations et de chirurgie ou sont réalisés des gestes invasifs .
- Les portes d'entrée des bactériémies à BGN peuvent être :

<b>Peau</b>	Cathéter vasculaire , Plaies, Brûlures
<b>Voies urinaires</b>	Sonde vésicale ,Chirurgie , Instrumentation
<b>Voies biliaires</b>	Chirurgie , Cathétérisme rétrograde
<b>Digestive</b>	Chirurgie
<b>Pulmonaires</b>	Ventilation assistée

- Sur le plan clinique le tableau clinique est le même que celui des bactériémies communautaires mais revêt une gravité particulière du fait qu'il se greffe chez des sujets déjà affaiblis par une autre pathologie ;
- Les phénotypes de résistances de ces germes sont très variés. Le niveau de résistance aux antibiotiques est très élevé et la multirésistance est souvent source de difficultés thérapeutiques ;
- La sensibilité de ces germes aux antiseptiques habituelles est bonne mais les BGN sont tous capables de devenir résistants à la polyvidone iodée ou à la chlorhexidine . En outre, ils peuvent contaminer les savons liquides si les distributeurs et les flacons ne sont pas lavés, décontaminés ou changés régulièrement .

#### **4.3) FORMES SELON LE TERRAIN :**

##### **3.A) NOUVEAU-NE :**

- Les bactériémies à BGN réalisent un tableau d'infection sévères et responsable de mortalité très élevée ;
- Sur le plan clinique , il existe un polymorphisme des signes cliniques. Les signes respiratoires sont toujours au premier plan. La constatation de signes neurologiques et de troubles circulatoires sont de mauvais pronostic ;
- E.Coli est la plus fréquente des BGN responsable de bactériémies et souvent avec atteinte méningée .

##### **4.3.B SUJET AGE :**

- Le nombre de sujets âgé de plus de 65 ans croit surtout dans les pays industrialisés . Ces sujets sont particulièrement sensible à l'infection ( 30% des décès relèvent d'une cause infectieuse ) :
  - Le système immunitaire vieillit avec l'âge : Lymphopénie ( involution thymique après l'âge de 50 ans ) ;
  - Altération fonctionnelle ( diminution de la production des cytokines ) ;
  - Altération fonctionnelle viscérale ( achlorhydrie gastrique ) ; Fragilisation des barrières cutanées et muqueuses ;
  - Pathologies sous-jacentes ( Cancers, adénome de la prostate , Diverticulose colique , artérites, HTA cardiopathies ... ) ;
  - Corps étrangers : sondes , prothèses ,...
- Les bactériémies à BGN sont le plus souvent d'origine urinaire ( adénome prostate ; sonde urinaire ; tumeurs ,...) et digestive ( diverticulose sigmoïdienne et tumeurs coliques,...) ;



- Le pronostic est souvent réservé . La sévérité du tableau clinique ( risque de choc septique ) et décompensation d'une pathologie sous-jacente .

#### **4.3.C NEUTROPENIQUE :**

- **Les neutropénies exposant à un risque infectieux sont essentiellement celles inférieure à 500 /mm<sup>3</sup> . L'infection réalise une urgence thérapeutique**
- La neutropénie peut être :
  - Acquisie : Envahissement médullaire ( Blastose, métastases cancéreuses ) ; d'origine infectieuse ( tuberculose); Immunologique ; Toxique ; Idiopathique ;
  - Iatrogène : Protocoles de chimiothérapie
- La fréquence et la gravité des accidents infectieux sont proportionnelles à la profondeur et à la durée de la granulopénie et à la multiplicité des portes d'entrée et lde l'origine communautaire ou nosocomiale du germe en cause .
- La fièvre est souvent le seul symptôme de l'infection ;
- Le pronostic est très réservé mais il est amélioré par la prescription rapide d'antibiothérapie présomptive et l'utilisation de facteurs de croissance .
- Les BGN souvent en cause sont :

<b>E.Coli</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Très fréquents,</li> <li>• Origine digestive(ou urinaire );</li> <li>• Permanence de ce risque tout au long de la phase de neutropénie</li> </ul>
<b>Klebsiella spp</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moins fréquentes ;</li> <li>• Origine digestive , urinaire , respiratoire ;</li> <li>• Risque d'acquisition de résistance élevée</li> </ul>
<b>Autres Entérobactéries</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plus rares ;</li> <li>• Origine endogène ou environnement ;</li> <li>• Souvent résistantes à de nombreux antibiotiques</li> </ul>
<b>Pseudomonas spp</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fréquents ;</li> <li>• La colonisation du tube digestif précède l'apparition des bactériémies.</li> </ul>

#### **5° DIAGNOSTIC**

##### **DIAGNOSTIC POSITIF :**

Le diagnostic de septicémie à BGN est évoqué de principe devant un syndrome septicémique , la porte d'entrée(PE) , le choc septique , et les localisations secondaires

##### **ARGUMENTS DE CERTITUDES :**

**Hémocultures :** faites avec asepsie rigoureuse avant toute antibiothérapie de préférence au moment des pics fébrile ou frissons ou au moment de l'hypothermie . répétées généralement on pratiquera 03-04 hémocultures .

Elle permettent d'isoler et identifier le germe en cause et ester sa sensibilité aux antibiotiques ( antibiogramme ) .

**Prélèvement de la porte d'entrée :** la PE est à rechercher systématiquement devant tout syndrome septicémique et faire un prélèvement : (PE urinaire : ECBU ; PE génitale : prélèvement vaginal .... ) . Si la PE est iatrogène ( sonde au cathéter) , il faut l'enlever et le mettre en culture.

**Prélèvement au niveau des localisations secondaires** ( ponction pleural si pleurésie...).

**Autres examens :**

- NFS montre une hyperleucocytose . La leucopénie est péjorative ;
- VS est généralement accélérée et la CRP est fortement positive
- Appréciation de la fonction rénale et hépatique ; glycémie
- Certains examens sont demandés selon la situation : radiographie du thorax pour rechercher une localisation pleuro-pulmonaire ; Echographie rénale et biliaire( si porte d'entrée urinaire ou digestive ) Echocardiographie si suspicion d'endocardite infectieuse.

**DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :** se discute avant les résultats des hémocultures :

- Autres septicémies : staphylocoque, streptocoque ....
- Paludisme
- Viroses .

**6° TRAITEMENT :**

**TRAITEMENT CURATIF :** Il est urgent basé sur une antibiothérapie active sur les utilisée en association synergique prescrite en 1ere intention par voie parentérale .

**Buts :**

- Stérilisation de l'organisme et éviter l'apparition de localisations secondaires ;
- Traitement d'une porte d'entrée et de localisations secondaires si elle existe ;
- Lutter contre le choc septique .

**Moyens :**

**ANTIBIOTIQUES :**

**A. Bétalactamines :**

**A.1 Aminopénicillines :** ont perdu leur place de traitement de 1<sup>er</sup> choix en vue de l'augmentation des résistance des BGN à cette classe d'antibiotiques et ne sont utilisées actuellement que si le germe est testé sensible par un antibiogramme. On utilise : Amoxicilline ou Ampicilline : 200 mg/Kg/j en 4-6prises réparties par jour par voie intraveineuse directe (IVD) toujours an association à un aminoside.

**A.2 Céphalosporines :**

- **Céphalosporine de 1<sup>ere</sup> génération :**

ACTIF	INACTIF
Sur la plupart des souches d'E.Coli	Pseudomonas
Modérément sur Proteus indol négatif ,	Entérobacter
Inconstamment sur Klebsiella .	Serratia
	Proteus indol positif
	Acinitobacter

Est utilisé : Céfazoline : Céfacidal<sup>®</sup> 100 mg/Kg/j en 4-6prises réparties par jour par voie intraveineuse directe (IVD) toujours an association à un aminoside.

Les effets secondaires sont généralement risque d'allergie ou de choc anaphylactique

- **Céphalosporine de 3<sup>eme</sup> génération :**

Classe d'antibiotique utilisée actuellement en 1er choix dans le traitement des SBGN

- La Ceftazidime , le Céfépime et la Cefpirome se différencient des autres C3G par leur activité supérieure sur Pseudomonas aeruginosa .

- Les C3G injectables ont une bonne diffusion sérique et, tissulaire générale et une diffusion méningée satisfaisante à forte posologie.
- Leur élimination est biliaire importante pour ceftriaxone et céfopérazone, urinaire sous forme active pour toutes les autres.
- La ceftriaxone se caractérise par une demi-vie élevée, autorisant une seule administration par 24H,
- Effets secondaires :
  - Allergie croisée dans 5-10% avec les autres pénicillines,
  - Trouble de la coagulation avec les molécules comportant le radical MTT ( N-methyl-thiotétrazole) ( céfopérazone),
  - Pseudo-lithiase vésiculaire : Ceftriaxone.
  - Molécules, voie rythme et posologie :

Molécules	Voie et rythme d'administration	Posologie	
		Adulte	Enfant
Céfotaxime : Claforan®	IV 3-4 fois/j	100-200mg/kg/j	50-100mg/kg/j
Ceftizoxime : Céfizox®	IV 3-4 fois/j	100mg/kg/j	-
Céfopérazone: Céfobis®	IV 3-4 fois/j	2-4g/j	50-100mg/kg/j
Ceftriaxone: Rocéphine®	IV 1-2 fois/j	70-100mg/kg/j	30-50mg/kg/j
Ceftazidime : Fortum®	IV 3- fois/j	2-6g/j	50-100mg/kg/j
Cefsulodine : pyocéfal®	IV 3-4 fois/j	2-6g/j	30-60mg/kg/j
Céfépime : Axépim®	IV 2-3 fois/j	100-200mg/kg/j	-
Cefpirome : Céfrom®	IV 2 fois/j	2-4 g/kg/j	-

### A.3 CARBOXYPENICILLINES :

- Ont une action sur E.Coli et Entérobacter , Proteus indol( -) et Pseudomonas.
- Leur diffusion est moindre dans le LCR, sécrétion bronchique .
- Leur indication principale est les épisodes fébriles chez les patients neutropéniques et infection sévères à BGN sur données de l'antibiogramme.

TICARCILLINE : TICARPEN®	IV en 3 injections /j	Posologie	
		Adulte :	Enfant :
		250mg/kg/j	250mg/Kg/j

- Effets secondaires –Contre-indications :
  - Apport sodé de 5,2mmol de sodium par gramme de Ticarcilline , risque de surcharge sodée chez les patients insuffisants cardiaque et/ou rénaux .
  - Hypokaliémie avec alcalose métabolique
  - Thrombopathie associée éventuellement à des phénomènes hémorragiques .

### A.4 UREIDOPENICILLINES :

- Sont des pénicillines d'hémisynthèse d'utilisation parentérale exclusive.
- Elles ont une bonne diffusion méningée (15-25% des concentration sériques ) et une diffusion très intéressante dans la bile, avec obtention des taux biliaires largement supérieurs aux taux sériques.
- Leur principale indication est les épisodes fébriles chez les neutropéniques .
- Molécules, voie rythme et posologie :

Mezlocine : Baypen®	IV en 3 injections /j	Posologie	
		Adulte :	Enfant :
		150-250mg/kg/j	200mg/Kg/j

- Effets indésirables et contre-indications :
  - Manifestations variées d'hypersensibilité : contre-indication chez les patients allergiques aux pénicillines;
  - Neutropénie réversible,
  - Allongement du temps de saignement,
  - élévation des transaminases .

### **A.5 UREIDO et CARBOXYPENICILLINES en association avec inhibiteur de bêtalactamase :**

#### **\* Ticarcilline + acide clavulanique : Claventin®**

- Réservé aux hôpitaux, à usage parentéral exclusif
- Présentation :

Flacon	Ticarcilline	Acide clavulanique
	03 gramme	200 mg
	05 gramme	200mg
	1,5 gramme	100 mg

- Posologie :
  - Adulte : 12-15 g/j de Ticarcilline en 3-4 administrations. Ne jamais dépasser 200mg d'acide clavulanique par injection et 1200mg par 24H.
  - Enfant de 30 mois à 14 ans : 225mg/kg/j en 3-4 injections (IV lente ou perfusion de 20 à 30minutes),
  - Nouveau-né de 0 à 01 mois: 225mg/kg/j en 3-4 injections (IV lente ou perfusion de 20 à 30minutes),
- Bactéries sensibles mais un taux de résistance augmenté : E.Coli , Pseudomonas et Acinetobacter ,
- Bactéries résistantes : Entérobacter
- Indication : épisodes fébriles chez le neutropénique

#### **\* Pipéracilline + Tazobactam : Tazocilline® :**

- Réservé aux hôpitaux, à usage parentéral exclusif,
- Adulte et enfant de plus de 12 ans
- Présentation :

Flacon	Pipéracilline	Tazobactam
	02 gramme	250 mg
	04 gramme	500mg

- Posologie : 04grammes de pépiracille /0,5g de Tazobactam toutes les 08H ou 12g de Pipéracilline/1,5g de Tazobactam par 24H.
- Posologie maximale 16g de Pipéracilline/1,5g de Tazobactam par 24H.
- Administration en perfusion de 30minutes
- Indication : épisodes fébriles chez le neutropénique

### **A.6 RBAPENEMES :**

- Les carbapénèmes sont des bêtalactamines dont le spectre d'activité exceptionnellement large touche la plupart des bactéries aérobies et anaérobies, des résistances acquises ayant toutefois émergé pour certaines espèces.
- L'imipenem modifie la synthèse de la paroi bactérienne se fixant sur la PLP(essentiellement 1 et 2, son affinité pour la PLP3 est plus faible que celle

de l'ensemble des autres bêta-lactamines ). Il existe un effet post-antibiotique sur les BGN .

- Les concentrations tissulaires sont au-dessus des CMI de la plupart des pathogènes habituellement sensibles.
- Il est métabolisé rapidement sous une forme inactive au niveau de la bordure en brosse du tubule proximal du rein , pour cette raison il est associé à la cilastatine, inhibiteur de la déhydropeptidase qui permet ainsi une élimination rénale sous forme active,
- Effets indésirables :
  - Réactions allergiques rash , prurit , purpura, fièvre)
  - Troubles digestifs ( nausées, vomissement, diarrhée),
  - Colite à Clostridium difficile
  - Allergie croisée avec les autres bêta-lactamines,
  - Convulsions ( dose en général trop élevée , insuffisance rénale, pathologie cérébrale sous jacente , association avec la ganciclovir).
  - Possibilité de la positivation du test de Coombs direct.
- Présentation, Posologie, Voie et rythme d'administration :

<b>Imipenem, cilastatine : Tiénam®</b>	<b>IV ( perfusion) 3-4fois/j</b>	<b>Adulte 2-4g/j</b>	<b>Enfant 60mg/kg/j</b>
--	--------------------------------------	--------------------------	-----------------------------

- Indiqué dans les infections sévères et nosocomiales

#### A.7 MONOBACTAMES ( ou Bêta-lactamines monocyclique ) : AZTREONAM

- Les Monobactames ont un spectre d'activité étroit sur les BGN aérobies.
- La diffusion tissulaire est bonne dans le poumon, le liquide péritonéal ,la bile et le rein,
- L'Aztréonam ne peut être que par voie parentérale dans les infections sévères documentées a BGN( à l'exclusion des méningites ) sur antibiogramme. L'association à un aminoside est synergique contre la plupart des Pseudomonas aeruginosa .
- Présentation, Posologie, Voie et rythme d'administration :

<b>Aztréonam :Azactam®</b>	<b>IV 3fois/j</b>	<b>Adulte 3-8 g/j</b>	<b>Enfant 30-50mg/kg/j</b>
----------------------------	-------------------	---------------------------	--------------------------------

- Effets secondaires :
  - Manifestations cutanées allergiques,
  - Troubles digestifs ( nausées, vomissement),
  - Augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines chez 10% des patients, réversibles à l'arrêt de l'antibiotique , Colite à Clostridium difficile
  - Une hypersensibilité à l'aztréonam n'a été observée que chez moins de 01% des patients connus comme hypersensibles aux bêta-lactamines .

#### B . AMINOSIDES :

- Les aminosides sont des antibiotiques puissamment et rapidement bactéricides. Ils sont dotés d'un effet post-antibiotique important,
- Ils sont utilisés en association avec les bêta-lactamines et fluoroquinolones dans un but d'accroître la vitesse de bactéricidie synergique et de diminuer le risque de résistance ( fluoroquinolones)
- Molécules, Posologie, voies et rythme d'administration :

Gentamycine: Gentalline®	2-3mg/Kg/j	1à2 perfusions par 24H
Amikacine : Amiklin®	15 mg/kg/j	1à2 perfusions par 14H
Nétilmicine : Nétromycine®	IM, IV	1à2 perfusions par 24H

Adulte 4-6mg/Kg/24H Enfant 6-7,5mg/Kg/24H	
Tobramycine : Nebcine <sup>®</sup> IM, IV	1à2 perfusions par 24H
Adulte 3/Kg/24H Enfant 3- 5mg/Kg/24H	

- Effets secondaires :
  - Néphrotoxicité : risque de 10% surtout si doses journalières trop élevées , des traitements prolongés au-delà de 10jours, une insuffisance rénale préexistante des troubles hémodynamiques, des désordres acido-basiques( acidose) ou hydro-électrolytiques ( hypovolémie, hyponatrémie, hypokaliémie), l'association à des médicaments néphrotoxiques. L'évolution des accidents néphrotoxiques des aminosides est habituellement favorable ,sans séquelles histologiques ou fonctionnelles.
  - Toxicité cochléovestibulaire : l'incidence varie selon les études et les produits de 03-14% pour l'atteinte cochléaire et de 01-14% pour l'atteinte vestibulaire . L'atteinte cochléaire est irréversible et non appareillable .
  - Réaction allergique mineures : rash cutanés ou d'urticaire. Ces phénomènes cessent à l'arrêt du traitement

### **C FLOUROQUINOLONES :**

- Les fluoroquinolones systémiques présentent une excellente biodisponibilité par voie orale,
- Leur diffusion sérique et tissulaire et la pénétration intracellulaire sont très bonnes, avec obtention dans de nombreux tissus ou liquides biologiques de concentrations supérieurs au CMI des germes incriminées,
- L'Ofloxacin est éliminée sous forme inchangée dans les urines,  
La Péfloxacin a un métabolisme hépatique important (principal métabolite = norfloxacin),  
La Ciprofloxacine présente l'avantage d'une double élimination rénale et hépatique.
- Les fluoroquinolones ne devront pas être utilisées en monothérapie car risque énorme de résistance, généralement en association avec les aminosides.
- Spectre d'action sur les BGN : Elles sont habituellement actives sur les entérobactéries. La Ciprofloxacine est active sur le Pseudomonas aeruginosa .
- Présentation, Posologie, voies et rythme d'administration :

Péfloxacin :	Péflacine <sup>®</sup>	Orale ou IV	2fois/j	800mg/j
Ofloxacin :	Oflocet <sup>®</sup>	Orale ou IV	2fois/j	400-600mg/j
Ciprofloxacine:	Ciflox <sup>®</sup>	Orale	2fois/j	1000-1500mg/j
		IV	2-3fois/j	400-1200mg/j

- Effets secondaires :
  - Troubles digestifs ,
  - Accidents convulsifs , troubles neurosensoriels, myoclonies,
  - Arthralgies, myalgies,
  - Tendinopathies ( Ofloxacin , Péfloxacin) avec risque de rupture du tendon d'Achille plus fréquents chez les sujets âgés, lors du traitement prolongé , en cas de corticothérapie,
  - Cristallurie si traitement à doses élevées
  - Cytolyse hépatique.

Contre-indications :

- Femme enceinte ou allaitant,
- Enfant en période de croissance ( Généralement sont contre-indiqués avant l'âge de 15 ans sauf infection sévère ),
- Hypersensibilité
- Déficit en G6PD .

**D) POLYPEPTIDES : POLYMYXINE E : Colistine®**

- La colistine a un effet bactéricide par détersion de la membrane externe des BGN .
- Elle est active sur Pseudomonas aeruginosa , Acinitobacter et sur les entérobactéries sauf Proteus
- Effets secondaires :
  - Néphrotoxicité : dose dépendante , potentialisée par l'association aux aminosides,
  - Risques de troubles neuropsychiques,
  - Potentialisation des curares
- Contre-indications :
  - Allergie aux polymyxines ,
  - Myasthénie

**Polymyxine E : Colistine® IV :50 000 à 100 000 U/Kg/ 24H en 2à3prises( 8-12H)**