

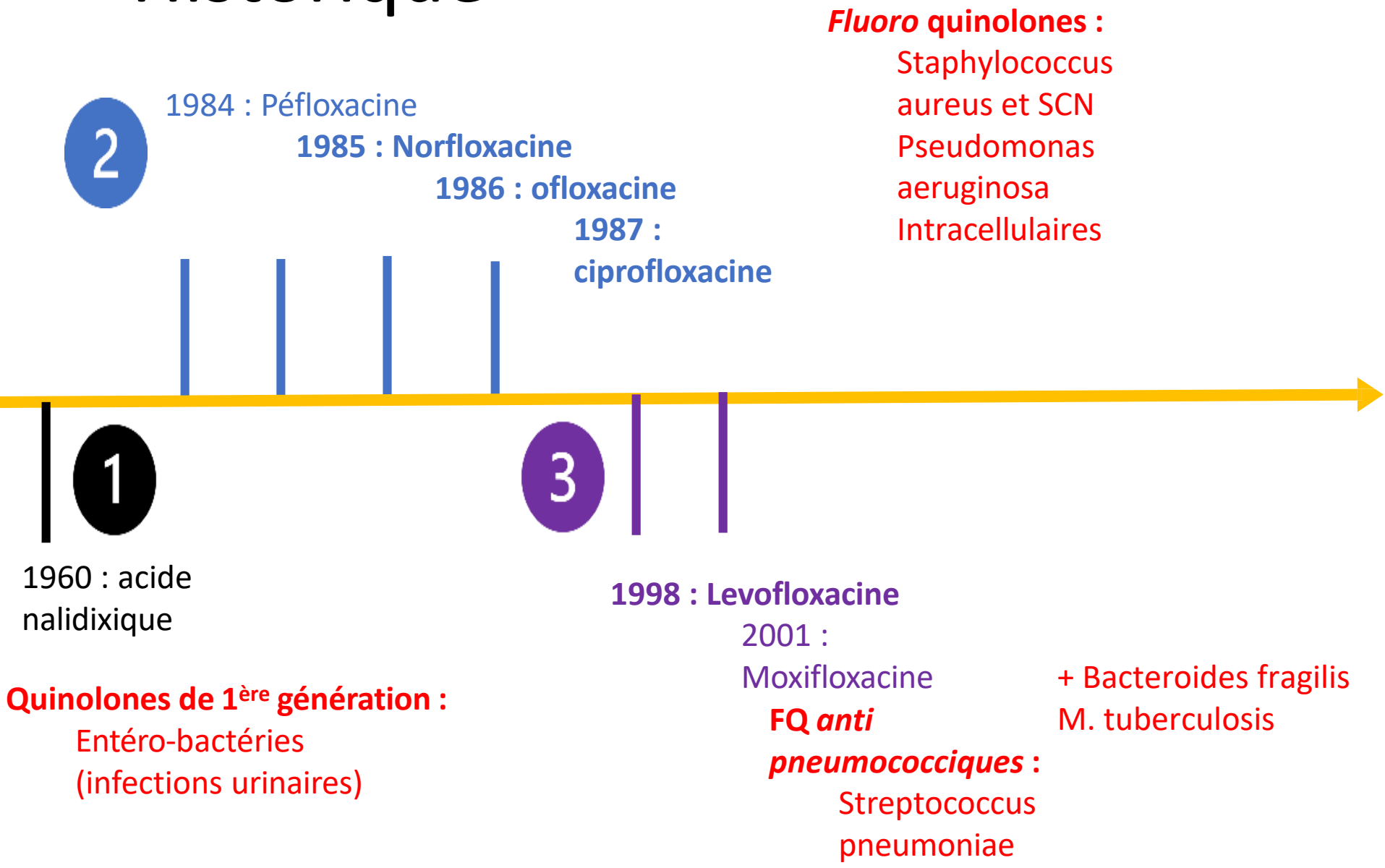
Fluoroquinolones, aminosides, macrolides, sulfamides, : quand les utiliser ?

Dr Jean-Luc Meynard
Service des maladies infectieuses
Hôpital Saint –Antoine
75012 Paris

**DIU Stratégies thérapeutiques et préventives
en pathologie infectieuse 2025**

Fluoroquinolones

Historique





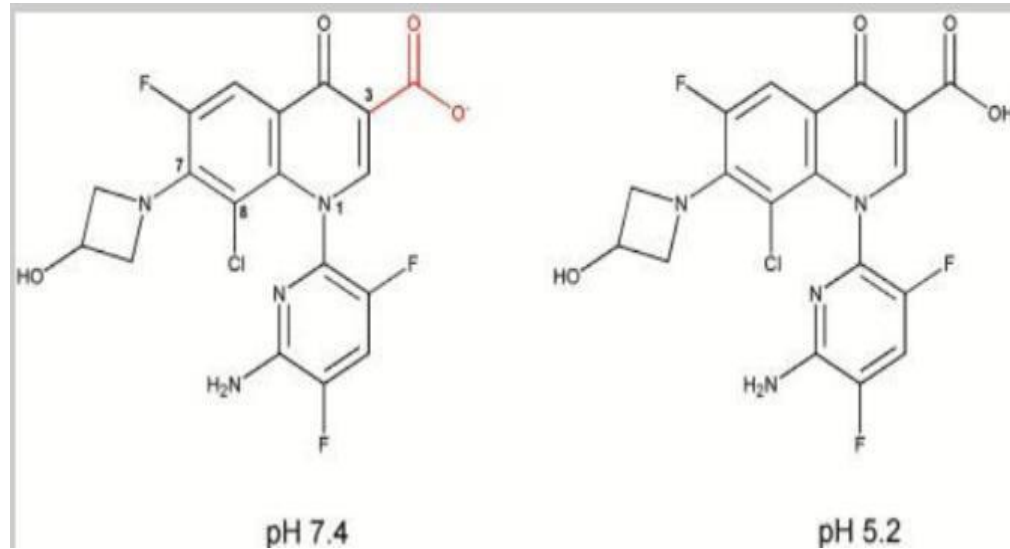
QUOFENIX



REFERÉNCIAMENT
DE LA FLOXACINE

Présentation

- Structure:



➤ Structure anionique à pH physiologique permet une activité renforcée en milieu acide, caractéristiques des sites infectieux

- Double mécanisme d'action (sensibilité similaire):
 - Inhibition de la topoisomerase IV
 - Inhibition de l'ADN Gyrase

Delafloxacine : Spectre Indication

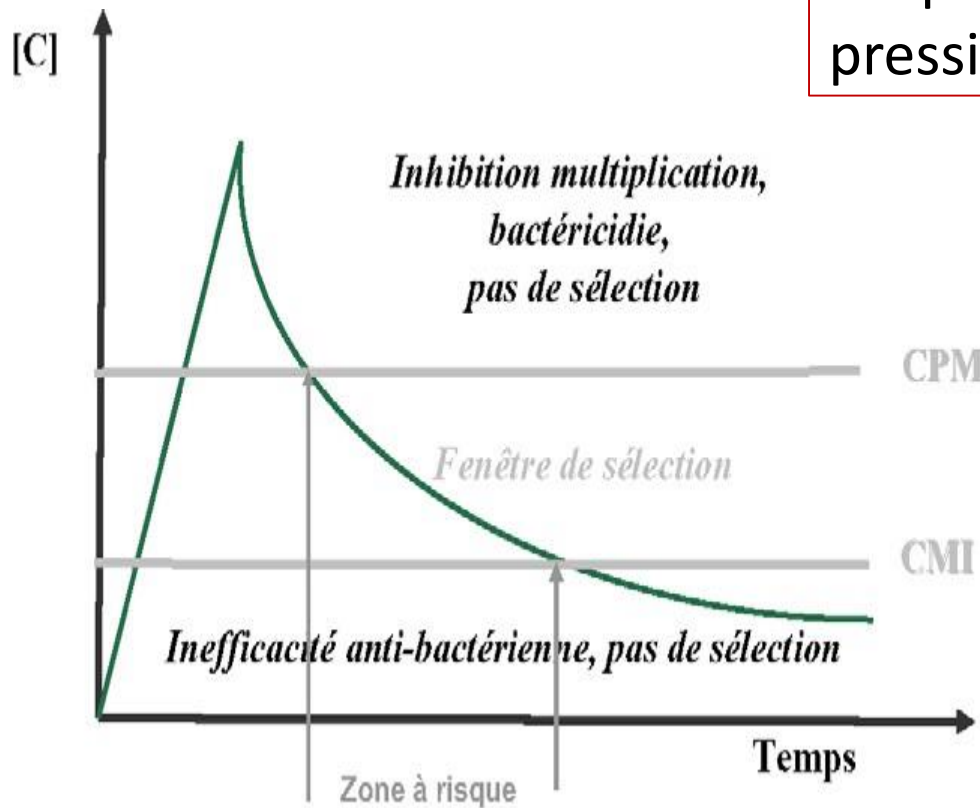
- **Activité sur le SARM**
- AMM : infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez l'adulte lorsque les autres antibiotiques habituellement recommandés en 1ere intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés
- Durée : 5-14 jours
- En fait peu d'intérêt dans cette indication...
- *Intéressant pour les infections à Staph meti R résistantes aux FQ Dans l'os ? Bonne diffusion du fait de sa classe Mais hors AMM ...*

Paramètres

Pharmacodynamie

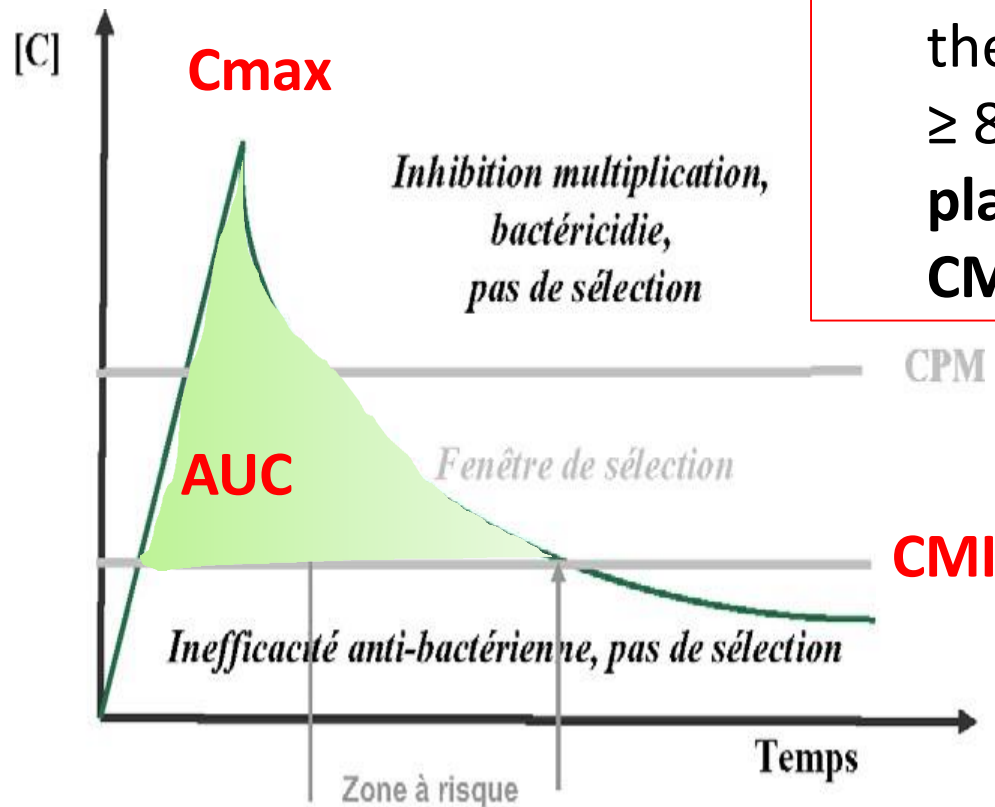
Grande fenêtre de sélection de mutants résistants

= Émergence de résistance fréquente sous la pression de sélection



Pharmacodynamie

Efficacité (évolution favorable + éradication microbiologique)
= corrélée à C_{max}/CMI (QI)
et/ou AUC/CMI (AUIC) Effet thérapeutique maximal si $QI \geq 8$ à 12
Objectif = pics de C° plasmatique $\geq 8-12 \times CMI$



CPM

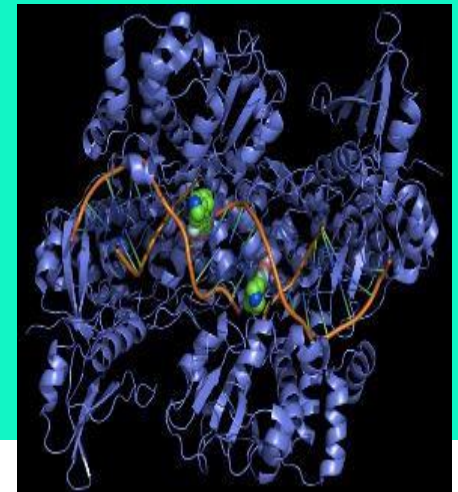
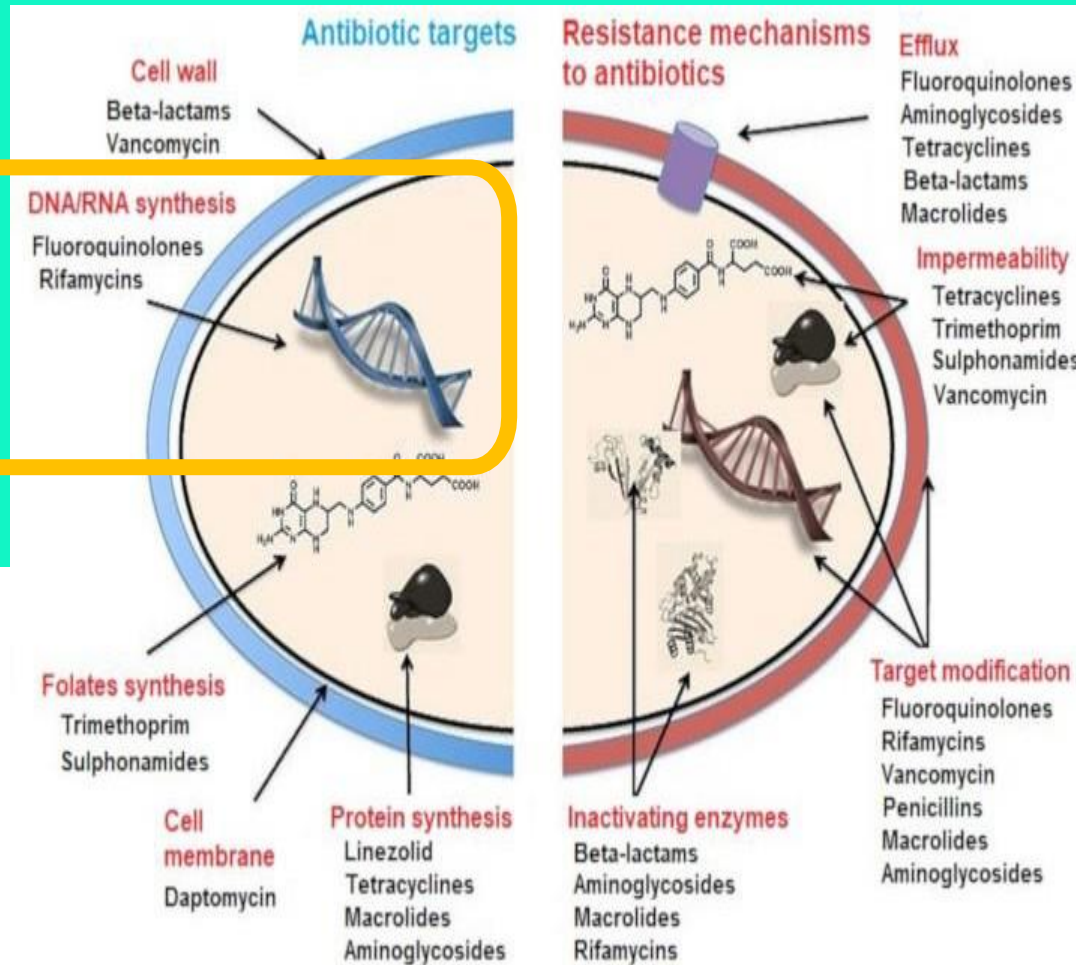
Concentration prévenant les mutations :

- Concentration d'ATB à laquelle aucun mutant n'apparaît pour une souche donnée en présence d'inoculum bactérien élevé
- Maintien de **[ATB] > CPM** pendant **20% de l'intervalle entre 2 doses** limite considérablement l'émergence de mutants résistants

PK/PD

- **Bactéricide**
- Activité principalement **concentration** dépendant
- Biodisponibilité équivalente PO ou IV (sauf ciproflo)
- Diffusion **excellente** (+ os, prostate, SNC,...)
- /!\ Émergence de **résistance** sous la pression de sélection

Mécanisme d'action



Resistance

Prévenir !

- **Posologie** correcte
- Attention si **innoculum** **elevé**
- **Durée** de traitement adapté
- **Moindre utilisation** : toujours penser aux alternatives+++



Spectre

Spectre

1

Quinolones de 1^{ère} génération :
Entérobactéries (infections urinaires)

2

Fluoroquinolones 2^{ème} génération : En plus de 1)
staphylococcus aureus et SCN Pseudomonas
aeruginosa (ciprofloxacin) Intracellulaires

3

Fluoroquinolones 3^{ème} génération : En plus de 2)
Streptococcus pneumoniae Bacteroides fragilis
M. tuberculosis

Gram -

• Entérobactéries

- E. coli,
- Klebsiella,
- Proteus, Providencia,
- Enterobacter, Serratia,
- Salmonella, Shigella, Yersinia,

+

- Haemophilus influenzae
- Helicobacter, Campylobacter
- Brucella, Pasteurella
- Bordetella pertussis
- Neisseria meningitis et gonorrhoeae,
- Moraxella catarrhalis
- Acinetobacter spp
- Pseudomonas aeruginosa

2

Gram +

• Staphylocoques

- SAMS, SCN

• B. anthracis

• Anaérobies

- Propionibacterium acnes

3

Récupèrent:

- Streptocoques (S. pneumoniae ++)
- Entérocoque faecalis I ou S
- Entérocoque faecium I
- Certains anaérobies
 - Clostridium perfringens S
 - Fusobacterium S
 - Peptostreptococcus S
 - B. fragilis I ou S
 - Prevotella I ou S

Delafloxacine recupere SARM

Et n'oublions pas

- **Intracellulaires ++**

- L. pneumophila,
- Mycoplasmes,
- Chlamydia spp.,
- Coxiella burnetii

- **Mycobactéries:**

- M. tuberculosis (Moxiflo ++ et Levofloxacin)
- Certaines mycobactéries atypiques

- **Francisella tularensis**

Spectre utile ++

- Entérobactéries (IU)
- Staphylocoques (Os)
- Pneumocoque
- Intracellulaires

Le « trou » des fluoroquinolones

- *Listeria*
- SAMR (90%) (sauf delafloxacine)
- *Nocardia*
- *Stenotrophomonas maltophilia*



EI

Effets indésirables



- SNC : (attention sujet agé)

- Céphalées (6 –9%)
- Vertiges (3 –5%)
- Confusion / Psychose

- Dermatologique :

- Photo-toxicité (fqt)
 - Erythème diffus sur les zones photo-exposées «coup de soleil»

- Cardiovasculaire

- Allongement du QT : risque de bradycardie, torsade de pointe Alerte moxifloxacine (2008)
- Anévrisme et de dissection aortique (2018) (attention sujet age et hypertendu)

CI

- Déficit en G6PD (Risque d'hémolyse)
- ATD Allergie
- Tendinopathie

Bon usage des fluoroquinolones administrées par voie systémique chez l'adulte

Règles de prescription des FQ

- Eviter la prescription en probabiliste chez les patients ayant eu une prescription antérieure de FQ dans les 6 mois précédents quelle qu'en soit l'indication
- Pour certaines espèces (ex : *P. aeruginosa*, *S. aureus*), il faut utiliser de fortes doses ET associer un 2ème antibiotique (a la phase initiale)
- Pour les souches ayant acquis une résistance de 1er niveau*
 - il faut éviter de prescrire les fluoroquinolones
 - en l'absence d'alternative, il faut utiliser de fortes doses ET associer un 2ème antibiotique

* Commentaire du groupe recommandation: Résistance à l'acide nalidixique pour les entérobactéries, à la norfloxacin pour les coques à Gram positif

Posologies

Fluoroquinolones	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Ciprofloxacine	0,5 g x 2 oral ou 0,4 g x 2 IV	0,75 g x 2 oral ou 0,4 g x 3 IV		
Délafloxacine	0,45 g x 2 oral ou 0,3 g x 2 IV	-		
Lévofloxacine	0,5 g x 1 oral ou 0,5 g x 1 IV	0,5 g x 2 oral ou 0,5 g x 2 IV		
Moxifloxacine	0,4 g x 1 oral ou 0,4 g x 1 IV	-		
Norfloxacine		-	0,4 g x 2 oral (usage non-recommandé)	
Ofloxacine	0,2 g x 2 oral ou 0,2 g x 2 IV	0,4 g x 2 oral ou 0,4 g x 2 IV		

Indications

- **IU** → Pyélonéphrite ambulatoire **UNIQUEMENT**
! éviter si prise dans les 6 derniers mois, R de bas niveau
IU masculines
- **Infections osseuses** → Sur documentation
- **Légionellose** → Si grave et/ou immunodéprimé (mono ou bithérapie)
! non grave = Macrolide
- **Pneumonies aiguës communautaires** → Pas en première intention !
- **Diarrhées aigues bactériennes** → *Shigelle, salmonelle, campylobacter, yersinia*
privilégier Azithromycine
- **Fièvre typhoïde** → traitement empirique = ceftriaxone, Sur documentation si retour d'Asie
- **Infections intra-abdominales** → Sur documentation! ajouter anti-anaérobie
- **Tuberculose** si effets secondaires graves traitement classique (moxifloxacine, levofloxacine)

Modalités d'administration

- Per os
 - Éviter la prise simultanée de laitage, ou de boisson riche en minéraux
 - Respecter un délai de 2 heures avec les médicaments contenant du fer, du zinc, du sucralfate.
 - Respecter un délai de 4 heures entre la prise des FQ et celle des pansements digestifs (contenant des sels d'aluminium, de calcium ou de magnésium)
- Perfusion IV lente
 - 30 minutes :
 - ciprofloxacin (solution de 200 mg),
 - ofloxacin, lévofloxacin (présentation 250 mg/50 ml) ;
 - 60 minutes :
 - ciprofloxacin (solution de 400 mg),
 - lévofloxacin (présentation 500 mg/100 ml),
 - moxifloxine,

La forme orale doit être privilégiée (biodisponibilité équivalente, réduction coût, prise en charge ambulatoire, iatrogénie de la voie veineuse)

Toxicité cardiaque:

Risque potentiel d'allongement de l'intervalle QT

- Risque élevé
 - Moxifloxacin , forme IV surtout
 - Contre-indiquée chez les patients avec facteurs de risque de torsade de pointes
 - Hypokaliémie, hypomagnésémie, bradycardie,
 - Allongement congénital du QT
 - Co-prescription de molécules à risque d'allongement de l'intervalle QT
- Risque faible (à ne prendre en compte que si surdosage)
 - Lévoﬂoxacin, Norﬂoxacin, Ofﬂoxacin

Autres toxicités



- Tendinopathies (incluant rupture du tendon d'Achille)
 - Toutes les FQ sont concernées
 - Risque majoré si :
 - Sujet âgé
 - Corticothérapie
 - Patient greffé
 - Toute douleur tendineuse **même modeste** doit faire suspendre le traitement
- Toxicité hépatique (Moxifloxacine+++)
- Troubles neuro-cognitifs (sujets âgés)
- Photosensibilisation
-

FQ et personnes âgées

- Plus exposées au risque d'interactions médicamenteuses et aux effets indésirables
- Respect des recommandations suivantes:
 - Adaptation des doses à la fonction rénale
 - En cas de traitement prolongé et d'insuffisance rénale sévère ($< 30\text{ml/mn}$), il faut proposer un dosage plasmatique
 - Hydratation correcte
 - Prise en compte des interactions médicamenteuses ;

FQ et insuffisance rénale



Antibiotique	Clairance de la créatinine			Epuration Extra-rénale	
	60-30 mL/min	30-10 mL/min	<10 mL/min	Dialyse	Epuration continue
Ciprofloxacin	<u>Per os</u> 250-500 mg/12h	<u>Per os</u> 250-500 mg/24h	<u>Per os</u> 250-500 mg/24h	<u>Per os</u> 250-500 mg/24h post dialyse	<u>Per os</u> 250-500 mg/24h post dialyse
	<u>Intra veineux</u> 200-400 mg/12h	<u>Intra veineux</u> 200-400 mg/24h	<u>Intra veineux</u> 200-400 mg/24h	<u>Intra veineux</u> 200-400 mg/24h post dialyse	<u>Intra veineux</u> 200-400 mg/24h
Levofloxacin	250 mg/12- 24h	125 mg/12- 24h	125 mg/24h	250-500 mg/48h avec dose post dialyse	250-500 mg/24h
Ofloxacin	200 mg/24h	<u>20 à 30</u> <u>ml/min</u> 200 mg/48h	<u>Si <20</u> <u>mL/min</u> 200 mg/48h	200 mg/48h avec dose post dialyse	ND
Moxifloxacin	Pas d'adaptation de psosologie				
Norfloxacin	400 mg/12- 24h	Absence de données	Absence de données	Absence de données	Absence de données

FQ et insuffisance hépatique

- L'ensemble de ces données sont issues des RCP
- Pas d'ajustement posologique lié à une insuffisance hépatique
 - Norfloxacin
 - Ciprofloxacine
 - Lévofloxacine*
- Ofloxacine* ne pas dépasser 400mg/24h
- Moxifloxacine contre indiquée chez les patients Child C et si les transaminases sont supérieures à 5 fois la normale

FQ et autres terrains

- Obésité (IMC>30) :
 - Aucune donnée ne permet de proposer une augmentation des doses
- Grossesse :
 - Prescription de FQ déconseillée quel que soit le terme mais possible si pas d'alternative (ciprofloxacine)
- Allaitement :
 - Prescription de FQ déconseillée durant l'allaitement

Aminosides

Principes généraux



- En association dans la grande majorité des cas

En début traitement (inoculum potentiellement élevé, incertitude sur l'efficacité du traitement)

Pour une durée < 5 jours : balance efficacité/toxicité

Arrêt dès 48-72h dans la majorité des cas

- **Monothérapie** : utilisation rare, essentiellement certaines infections urinaires en cas d'allergie aux β -lactamines ou de résistance aux C3G

Mode d'administration

Dose unique journalière (IV 30 minutes)

Posologie variable en fonction de la gravité du tableau clinique, du terrain et du pathogène identifié ou suspecté

Gentamicine, tobramycine, netilmicine

De 3-5 mg/kg/j

Amikacine

De 15-20 mg/kg/j à 25-30 mg/kg/j

Quand doser les aminosides ?

Durée \leq 3 jours

- Aucun dosage sauf
- Clairance créatinine < 30 ml/min: résiduelle
- Patient grave: 1^{er} pic

Durée $>$ 5 jours

- Résiduelle après 48h puis deux fois/semaine



Pic (C_{max})=Efficacité

- A réaliser 30 minutes après la fin de la perfusion
- Permet d'adapter la dose unitaire

Résiduelle (C_{min})=Tolérance

- A réaliser à 24h, avant l'injection suivante si fonction rénale normale
- Permet d'adapter l'intervalle entre deux injections

Objectifs de concentration



- Si probabiliste : pathogènes et CMI inconnus

	Pic (mg/L)	Résiduelle (mg/L)
Genta, Tobra, Netil	30-40	< 0.5
Amikacine	60-80	< 2.5

- Si CMI connue → objectif : $\text{Pic} \geq 8-10 \times \text{CMI}$

Posologie et insuffisance rénale



- Les objectifs Pk/Pd restent les mêmes

La dose unitaire est identique à celle du sujet avec une fonction rénale normale, quel que soit le degré d'insuffisance rénale

- Si plusieurs injections:
 - dosages de résiduelle pour ajuster les intervalles entre les injections
 - Surveillance fonctions auditives +++ (Audiogramme)

Argumentaire

Pharmacocinétique/Pharmacodynamie

- Bactéricidie concentration-dépendante
- Effet thérapeutique maximal si $\text{pic/CMI} \geq 8$ à 10
- Absence d'effet inoculum
- Effet post-antibiotique (EPA) prolongé
- Phénomène de résistance adaptative après la 1^{ère} dose (réduction vitesse de bactéricidie et EPA)
- Risque de sélection de mutants-R si $\text{pic/CMI} < 8$

Facteurs de risque de toxicité



- **Contre-indication:** Cirrhose grade B ou C de Child-Pugh
- Age > 75 ans
- Néphropathie préexistante ou concomitante
- Déshydratation, hypoalbuminémie, hypovolémie, états de choc cardiogénique ou insuffisance ventriculaire gauche
- Association avec un traitement diurétique
- Associations avec drogues :
 - néphrotoxiques: IEC, AINS, vancomycine, amphotéricine B, colimycine, ciclosporine, les produits de contraste iodés...
 - ototoxiques: vancomycine, furosémide, cisplatine...

Toxicité

Toxicité auditive (souvent irréversible) et rénale
Toxicité corrélée à la durée traitement (> 5-7 jours)

- Rénale

Toxicité liée à la C_{\min}

Toxicité indépendante
de la C_{\max}

- Auditivité et vestibulaire

Pas de preuve d'une
corrélation à la C_{\max}

Commentaires du groupe,

- Seule l'utilisation de doses importantes permet d'atteindre les objectifs thérapeutiques pour les pathogènes à CMI élevée.
En conséquences elles sont à privilégier pour le traitement probabiliste
- En cas de résiduelle élevée, il faut retarder l'injection suivante et effectuer un nouveau contrôle
- Le groupe recommande l'injection 2-4h avant la dialyse

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- BITHERAPIE :
- Monothérapie : Infections urinaires : allergie
- INDICATION :
 - Choc septique non documentés
 - Infection à risque en probabiliste:
 - Nosocomiales tardives
 - Sujets à risque : ID sévère, nouveau né, mucoviscidose
 - Listériose et méningites à *Listeria monocytogenes*
 - Infections documentées ou suspectées à *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.*, Enterobactéries groupe 3
 - Endocardite à cocci+ et *Bartonellasp.*

Gravite

Sujet a risque

probabiliste

Aminosides et endocardite infectieuse :

Quelques vignettes cliniques

- Patient #1 : endocardite sur **valve native**
- Hémocultures à ***Staphylococcus aureus*** sensible à la méticilline
- Actuellement sous cloxacilline (pénicilline M) IV
- Créatininémie = 120 $\mu\text{mol/l}$ (DFG = 50 ml/min)

- Vous mettez des aminosides ? **NON**

Quelques vignettes cliniques

- Patient #2 : endocardite sur valve native
- Hémocultures à *Streptococcus gallolyticus* (antibiogramme en cours)
- Actuellement sous amoxicilline (pénicilline A) IV
- Créatininémie = 150 $\mu\text{mol/l}$ (DFG = 40 ml/min)

- Vous mettez des aminosides ? **NON**
- Car les *S. gallolyticus* (et les strepto β -hémolytiques) ont toujours des CMI de l'amox $\leq 0,125$ mg/L
- Méfiance avec les streptocoques oraux

Quelques vignettes cliniques

- Patient #3 : endocardite sur valve native
- Hémocultures à *Enterococcus faecalis*
- Actuellement sous amoxicilline (pénicilline A) IV

- Vous mettez des aminosides ?
 - OUI si DFG normal et pas de chirurgie prévue
 - Si OUI : combien de temps ? = **2 semaines max**
 - Attention, seule bithérapie validée pour *Enterococcus non faecalis*
 - Attention, à **ne pas utiliser si haut niveau de résistance à la genta** (« genta-R » sur antibiogramme)
 - NON si
 - DFG bas ou chir programmée = favoriser amox/C3G (moins néphrotoxique), **si et seulement si *E. faecalis***
 - **Haut niveau de résistance à la genta (10-20% des isolats) = amox/C3G obligatoire**

Quelques vignettes cliniques

- Patient #4 : endocardite sur valve **prothétique**
- Hémocultures à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline
- Actuellement sous cloxacilline (pénicilline M) IV
- Créatininémie = 200 μ mol/l (DFG = 25 ml/min)

- Vous mettez des aminosides ?
 - OUI
 - NON
 - JE VEUX CHANGER d'ANTIBIO

Synthèse : traitement de l'EI sur prothèse à *Staphylococcus*

- Niveau de preuve très bas :
 - β -lactamine anti-staphylococcique (cloxa ou céfazo) si SASM ou vanco (si SARM)
 - +/- gentamicine initialement (jusqu'à négativation des hémocultures ou chirurgie ?).
Intégrer l'insuffisance rénale à la prise de décision = balance bénéfique/risque
 - +/- rifampicine (après négativation des hémocultures ou post-chirurgie ?) = balance bénéfique/risque
- Autres stratégies (si SARM) ?
 - daptomycine/ β -lactamine anti-staphylococcique ?
 - daptomycine/fosfomycine (à l'Espagnole) ?

Peut se discuter:
Genta jusqu'à chir ou hémoc négative
Puis introduction rifamp

Dans quels cas restent-ils indispensables ?

- *Bartonella* (10% des EI à hémoc négatives)
- Endocardites à hémocultures négatives (14j → 7j?)
- Traitement court des EI à streptocoques 14j

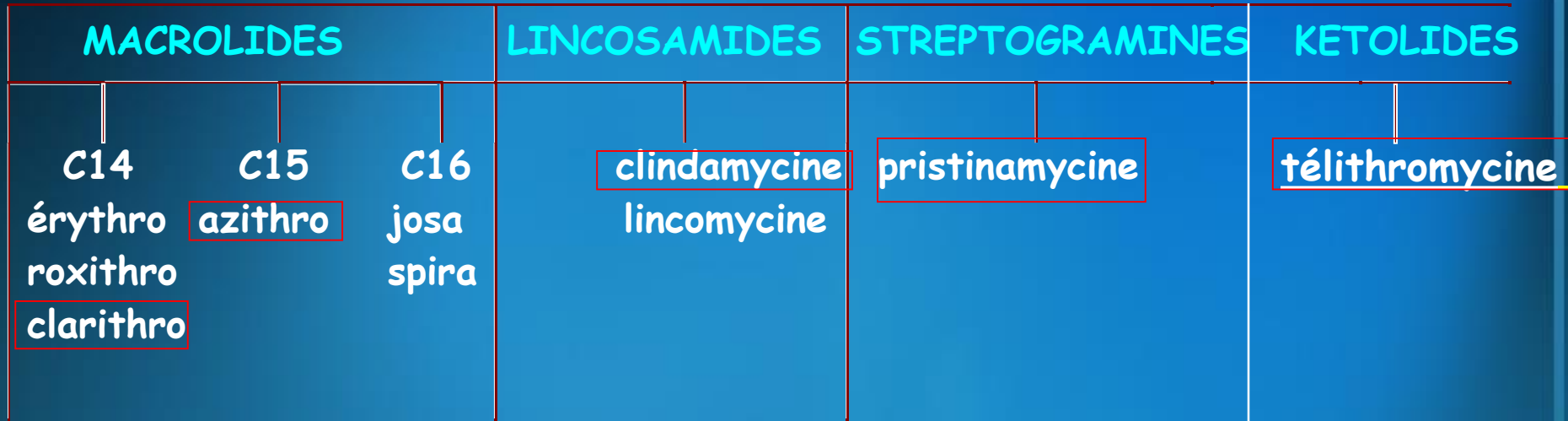
Conclusion

- La place des aminosides chute
- *Bartonella*, hémoc négatives ou traitements courts des EI à streptocoques = probablement OUI
- *E. faecalis* : amox/C3G en première option ?
- Streptocoques : être plus permissifs sur la CMI amox limite ? 0,5, 1 ?
- *Staphylococcus* PVIE :
 - AG quelques jours puis rifamp en post-op ou quand les hémoc sont négatives ?
 - Autres combinaisons ?

Macrolides Lincosamides Streptogramines



La famille MLSK



Macrolides : mode d'action

- **Inhibition de la synthèse protéique bactérienne**
 - Liaison à la sous unité 50S du ribosome bactérien
 - Bloquent la réunion des deux sous unités par inhibition compétitive
- **Bactériostatique**
- Efficacité : temps (ction AB) > CMI



Spectre

Bactérie

Fréquence de résistance acquise (> 10 %)

Sensibles

C. diphtheriae	
Entérocoques	50 - 70 %
Rh. équi	
Staph. méthi S	
Strepto B	
Strepto non groupables	30 - 40 %
St. pneumoniae	35 - 70 %
Strepto A.....	20 - 31 %

B. pertussis
B. catarrhalis
Campylobacter
Legionella

Actinomyces
Peptostreptocoques 30 - 40 % |

P. acnes

Chlamydia
M. pneumoniae
T. pallidum

10%

Spectre

Bactérie

Fréquence de résistance acquise (> 10 %)

Modérément sensibles

Haemophilus*

Gonocoque

C. perfringens

Ureaplasma

* R aux macrolides à 16 atomes

NB1 : mycobactéries atypiques S à Clarithro et Azi

NB2 : H. pylori S à Clarithro (10-20 % R)

RESISTANCE DES STAPHYLOCOQUES AUX MLS

→ Résistance par modification de la cible

Gènes *erm* (erythromycin resistance methylase) ↓ Affinité / cible

Phénotype MLS_B inductible ou constitutif

- **Inductible** : méthylase produite en présence d'un inducteur (ERY ou autre C14)
- **Constitutif** : méthylase produite en permanence
R croisées d'emblée

→ Résistance par inactivation enzymatique

- Linco, LSA, SA + SB (PRI)

→ Résistance par efflux → R ery et C15

RESISTANCE DES STAPHYLOCOQUES AUX MLS (III)

		cible		R enzymatique				
		MLS _B		L	LS _A	S _A +S _B	Efflux	
		Induct	Const					
C14	Erythro Oléandomycine Roxithromycine	R	R	S	S	S	R	
	C16	Spiramycine Josamycine Midécamycine	S	R	S	S	S	S
		Lincomycine	S	R	R	R	S	S
Clindamycine		S	R	s→R	s→R	S	S	
	Pristinamycine	S	S (I)	S	s→R	R	S	

s→R : perte d'activité bactéricide

MLS_B inductible : antagonisme entre érythromycine et lincomycine

MLS_B constitutif : synergie conservée entre composés A et B (in Vitro)

fréquence ++ chez SDMR

RESISTANCE DES STAPHYLOCOQUES AUX MLS (IV)

- En cas de Résistance type MLS B inductible ,
 - la pyostacine peut être utilisée .
- Par contre en cas de résistance type MLS B constitutive (ery R et Linco R)
 - in vivo l'activité bactéricide est très inconstante et il est préférable de ne pas l'utiliser dans cette situation

***S. Pneumoniae* et résistance aux macrolides**

- En France le principal mécanisme (98 %)de résistance de *S. pneumoniae* aux macrolides est de **type MLS B inducible** .
- Contrairement aux staphylocoques l'induction touche l'ensemble des macrolides (Y compris les C16 , les lincosamines et streptogramines B) .
- L'antibiogramme va vous être rendu : Ery R, Linco R, **Synergistines S (activité bactéricide conservée)** .
- **On ne peut sur ce résultat différencier le phénotype MLS B constitutif du phénotype inducible** .
- **Cependant comme le mécanisme principal est l'induction on sait que les ketolides et synergistines restent sensibles ds cette situation ds 99 % des cas . Les macrolides en C16 sont R**
- Le mécanisme d'efflux reste rare en France (3 à 5%) . **Dans ce cas les C16 , les synergistines et les ketolides restent actifs**

S.Pyogenes et résistance aux macrolides

- 2 mécanismes principaux
 - Efflux : gène *mef A*
 - Ne touche que les macrolides (C14-C15)
 - Sensibilité conservé L et S et Ketolides et C16
 - Modification de la cible : (methylation)
 - Erm B : MLS B constitutif : **R à tous les composés y compris Kétolides ; sensibilité S A mais synergistines non recommandées ds cette situation**
 - Erm A : MLS B Inductible
 - Sensibilité conservé aux Kétolides et synergistines
 - Résistances à l'ensembles des macrolides y compris les C16

**En cas de phenotype MLS B , l'antibiogramme sera rendu ery R et linco R .
Comme pour le pneumocoque , impossibilité de différencier induction de
constitutif sur le rendu de l'antibiogramme .**

Macrolides : pharmacologie

- Biodisponibilité :
 - Variable , meilleure pour les nouvelles molécules
- Métabolisme hépatique , métabolites inactifs (sauf clarithromycine)
- Pénétration tissulaire
 - Ctions tissulaires élevées > aux ctions sanguines (azithro ++)
 - Bonne diffusion sauf LCR
 - Ctions intracellulaires élevées
- Interactions médicamenteuses
 - moins importantes avec les néomacrolides , les kétolides , les molécules à 16 atomes

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- Erythromycine : métabolisme par Cytochrome P450 3A4
- •Macrolides C16 et néomacrolides : nette diminution affinité Cyt P450 entraînant moins d'interactions médicamenteuses
- •Interaction avec canaux potassiques et sodiques : risque de torsade de pointe
- Attention aux interactions avec autres molécules allongeant le QT (neuroleptiques)

MÉDICAMENTS DONT LES TAUX SÉRIQUES SONT AUGMENTÉS PAR L'ADMINISTRATION DE MACROLIDES

- Ergotamine : association contre-indiquée
- Carbamazépine
- Ciclosporine
- Digoxine
- Benzodiazépines
- Théophylline
- Anticoagulants oraux
- Statines (télithromycine) : **arrêter la statine !**



Association à éviter,
suivi thérapeutique

Tableau III. Médicaments dont le taux sérique est augmenté par l'administration de macrolides [9].

Macrolide	Médicament coadministré	Attitude clinique
Érythromycine	Tertéfadine (anti-H1 non sédatifs)	Contre-indiqué
	Ergotamine	Contre-indiqué
	Carbamazépine	Éviter l'usage ; suivi thérapeutique et réduction de la dose de 25 %
	Ciclosporine	Éviter l'usage ; suivi thérapeutique et réduction de la dose de 50 %
	Théophylline	Suivi thérapeutique si concentration sérique en théophylline > 12 mg/l et si traitement à l'érythromycine 7 jours
	Digoxine	Éviter l'usage ; suivi thérapeutique et réduction de dose
Rosithromycine	Benzodiazépines	Éviter l'usage ; réduction de la dose de 50 %
	Bromocriptine	Éviter l'usage
	Anticoagulants oraux	Prudence chez la personne âgée
	Tertéfadine (anti-H1 non sédatifs)	Contre-indiqué
	Ergotamine	Contre-indiqué
	Ciclosporine	À surveiller
Clarithromycine	Théophylline	Suivi thérapeutique si concentration sérique en théophylline > 12 mg/l
	Bromocriptine	Éviter l'usage
	Tertéfadine (anti-H1 non sédatifs)	Contre-indiqué
	Ergotamine	Contre-indiqué
	Carbamazépine	Éviter l'usage ; suivi thérapeutique et réduction de la dose de 25-50 %
	Ciclosporine	Éviter l'usage ; suivi thérapeutique et réduction de la dose
Azithromycine	Théophylline	Suivi thérapeutique si concentration sérique en théophylline > 12 mg/l
	Bromocriptine	Éviter l'usage
	Anticoagulants	À surveiller (données insuffisantes)
	Digoxine	À surveiller (données insuffisantes)
	-	Ergotamine et anti-H1 non sédatifs contre-indiqués par mesure de sécurité
	-	Ergotamine et anti-H1 non sédatifs contre-indiqués par mesure de sécurité
Miacamycine	-	Ergotamine et anti-H1 non sédatifs contre-indiqués par mesure de sécurité
	Carbamazépine	Éviter l'usage ; suivi thérapeutique et réduction de la dose de 15 %
	Ciclosporine	Éviter l'usage ; suivi thérapeutique et réduction de la dose
Josamycine	Ergotamine et anti-H1 non sédatifs	contre-indiqués par mesure de sécurité
	Carbamazépine	Éviter l'usage ; suivi thérapeutique
	Ciclosporine	Éviter l'usage ; suivi thérapeutique et réduction de la dose
	Théophylline	Prudence chez l'enfant
	Bromocriptine	Éviter l'usage
Spiramycine	Ergotamine et anti-H1 non sédatifs	contre-indiqués par mesure de sécurité
Télithromycine	Tertéfadine (anti-H1 non sédatifs)	Contre-indiqué
	Ergotamine	Contre-indiqué
	Statines	Interrompre le traitement par la statine
	Benzodiazépines	Suivi thérapeutique et ajuster la dose
	Ciclosporine	Suivi thérapeutique et ajuster la dose
	Digoxine	Vérification du taux sérique de la digoxine

Macrolides : indications


- Indications curatives
- Voies respiratoires supérieures
 - Angines
 - Azythromycine 3 à 5 j
 - Clarithromycine 5j
 - Josamycine 5j
 - **Du fait du % important de souche résistant aux macrolides a n utiliser qu'après résultats de l'antibiogramme**
 - Sinusites aiguës
 - En cas d'allergie aux beta lactamines
 - Pristinamycine 1g x 3 /j 5 J

Macrolides : indications

- Indications curatives
- Voies respiratoires inférieures
- Coqueluche
 - Diminution du temps de portage
 - Azithromycine (3j) ou clarithromycine 5j
- Pneumopathies
 - D'allure atypique sans signe de gravité
 - En association en cas de signes de gravité ou de terrain à risque
 - *Légionella, mycoplasma, chlamydia, moraxella*
 - Azythro ou clarithromycine

Posologies et mode d'administration des antibiotiques en cas de légionellose confirmée



Famille d'antibiotique	DCI	Posologies quotidiennes pour un adulte à fonctions rénale et hépatique normales
Macrolides* 	azithromycine	VO: 500mg x 1/jour
	clarithromycine	VO: 500 mg x 2/jour
	roxithromycine	VO: 150 mg x 2/jour
	josamycine	VO: 1g x 2/jour
	spiramycine	IV: 3M UI x 3/jour VO: 9M UI x en 2 ou 3 prises
	érythromycine	IV: 1g x 3 ou 4/jour VO 1g x 3/jour
Fluoroquinolones*	levofloxacin	IV ou VO: 500 mg x 1 à 2/jour
	ofloxacin	IV ou VO: 400 à 800 mg/jour en 2 à 3 prises
	ciprofloxacine	IV: 400mg x 2 à 3/jour VO: 500 à 750 mg x2/jour
Rifampicine	rifampicine	IV ou VO: 20 à 30 mg/Kg/j en 2 perfusions ou prises par jour

* Substances listées, pour chaque famille, par ordre de préférence basé sur le rapport bénéfice-sécurité d'emploi de chaque antibiotique dans cette indication

Stratégie thérapeutique

- Une monothérapie par macrolide est recommandée en l'absence de forme grave.
- Dans les formes graves (Hospitalisation en USI ou en réanimation) et/ou chez l'immunodéprimé, les macrolides doivent être utilisés en association par voie orale ou injectable.
- La présence de troubles digestifs même mineurs, doit conduire à utiliser la voie injectable IV, en préférant la spiramycine à l'érythromycine
- La durée de traitement est de 8 à 14 jours pour les formes non graves (5 jours pour l'azithromycine) et allongée à 21 jours dans les formes graves et/ou chez l'immunodéprimé (10 jours pour l'azithromycine)

Macrolides : indications

- Indications curatives
- Infections cutanées liée aux streptocoques après antibiogramme
- Infections génitales
 - Urétrites , cervicites : azythromycine 1 g dose unique*** (**attention emergence R M génitallium**)
donc non recommande
- Toxoplasmose
 - Spiramycine
 - Clarithromycine
- Infection à *M.avium*
 - Clarythromycine
 - azythromycine

M. genitalium : traitement


- 1^{ère} ligne :
 - **azithromycine**
 - DU favorise l'émergence de la résistance
 - ttt recommandé : 500 mg à J1 puis 250 mg de J2 à J5
- 2^e ligne : **si échec ou résistance aux macrolides**:
 - **moxifloxacin**e 400 mg/j pdt 10 j
- 3^e ligne :
 - **pristinamycine** 4g/j pdt 10 j
- **Test de guérison : 4-5 semaines après**

M. genitalium : prise en charge



- Ne pas rechercher systématiquement Mg
- Ne pas traiter les patients **asymptomatiques** dépistés fortuitement
- Dépister uniquement les patients **symptomatiques et leurs partenaires**
- Recherche de **résistance** aux macrolides +++
- **Privilégier la doxycycline** 200 mg/j pdt 7 j pour les traitements présomptifs et éviter l'azithromycine en DU
- Contrôle de guérison après 4-5 semaines

Macrolides : indications

- Indications curatives
 - Maladie des griffes du chat : azythromicine 4j
 - Ulcère gastroduodéal: clarithromycine + amox+ IPP
 - Infections à certains bacilles à Gram négatif: *salmonella* , *shigella* , *campylobacter* : azithromycine
 - Infections à M avium : azythro ou clarythromycine en association
- 

Macrolides et mucoviscidose (1)

- Propriétés immunomodulatrices des macrolides
 - Diminution de la réponse oxydative
 - Majoration de la dégranulation des PNN
 - Réduction de l'activité phagocytaire des PNN
 - Diminution de la production de cytokines (IL6-IL8)
- Inhibition de la production d'alginate (composant essentiel des biofilms) avec un effet dose dépendant (même avec faibles doses)
 - ➔ augmentation de l'interaction PNN-biofilm

Mucoviscidose & Azithromycine au long cours

Méta-analyse

Cai et al. J Antimicrob chemother 2011

- VEMS : amélioration
 - chez les patients colonisés à *P. aeruginosa*
 - mais pas chez les patients non colonisés
- Nombre d'exacerbations : non modifié
- Nombre d'hospitalisations : non modifié
- Nombre de cures antibiotiques per os : diminué
- Nombre de cures antibiotiques IV : non modifié

⇒ Azithromycine au long cours indiqué chez les patients colonisés à *P. aeruginosa* en particulier

Pour les autres ?

Effets 2ndaires notamment sur la flore respiratoire (résistance) à surveiller



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Azithromycine et pathologies bronchiques chroniques : quels patients ? Quels bénéfices ? Quelles modalités ?



Azithromycine and chronic bronchial diseases: For which patients? For which benefits? With what modalities?

P. Pronost^{a,*}, C. Tromeur^{a,b,c}

^a Département de médecine interne et pneumologie, hôpital de la Cavale-Blanche, CHRU de Brest, boulevard Tanguy-Prigent, 29200 Brest, France

^b Groupe d'étude de la thrombose de Bretagne Occidentale, équipe d'accueil 3878, CHRU de Brest, 29200 Brest, France

^c Centre d'investigation clinique, Inserm 1412, université de Bretagne Occidentale, 29200 Brest, France

4. En pratique

L'azythromycine au long cours peut être proposé à des patients atteints de BPCO ou de DDB ayant plus de 3 exacerbations l'année précédente ou ayant une dégradation de leur fonction respiratoire malgré un traitement de fond bien conduit [7]. Ce traitement semble aussi être utile chez les patients asthmatiques dont le traitement inhalé est optimal et qui présentent de nombreuses exacerbations. Ce traitement ne remplace pas les traitements de fond

Le traitement par macrolide au long cours ne doit pas être proposé en cas de pathologie cardiaque évoluée, d'intervalle QT > 450 ms, de traitement pouvant allonger l'intervalle QT, de tachycardie > 100/min [17]. Ainsi, une surveillance clinique, avec en particulier la recherche de troubles auditifs et électrocardiographique peut être proposée tous les trois mois. Il est aussi

Lincomycines

- Lincomycine
 - Clindamycine
- Activité de la lincomycine toujours inférieure à la clindamycine



Lincomycines

- Mode d'administration
- Po
- Iv
- Clindamycine cp à 150 et 300 mg ,
ampoules à 600 mg
- Posologie : 10 à 40 mg / kg /J en 3 ou 4
administrations

Lincomycines

- **INDICATIONS**
- Infections cutanées et musculaires
 - S aureus meti S
 - S pyogenes en association avec peni G
 - **Activité anti toxinique**
- Infections ostéo articulaires
 - S aureus ou epidermidis meti S , en seconde intention et toujours en association avec FQ ou rifampicine

Effectiveness of adjunctive clindamycin in β -lactam antibiotic-treated patients with invasive β -haemolytic streptococcal infections in US hospitals: a retrospective multicentre cohort study



Ahmed Babiker, Xiaobai Li, Yi Ling Lai, Jeffrey R Strich, Sarah Warner, Sadia Sarzynski, John P Dekker, Robert L Danner, Sameer S Kadri

**Lancet Infect Dis 2021;
21: 697–710**

Lincomycines

- **INDICATIONS**
- Infections opportunistes au cours du sida
 - Clindamycine + pyrimethamine
 - 600 mg x 4 / J en attaque , demi dose en entretien

Lincomycines

- Effets secondaires
 - Diarrhée banale 20 %
 - Leuconeutropénie, thrombopénies rares
 - Effets hépatiques
 - Colite pseudo membraneuse
 - 0.1 à 10 %
 - ARRET DE L'ANTIBIOTIQUE

SYNERGISTINES

- Structure
- Constituée d'un mélange d'au moins 2 composés appartenant à deux groupes d'AB
- Gp AM II : strept A , virginiamycine M, pristinamycines II
- Gp SB I : strept B , virginiamycine S, pristinamycines I
- Synergie entre les deux constituants

SYNERGISTINES

- Pristinamycine (pyostacine ®) voie orale



SYNERGISTINES

- Bactériologie

Synercid® : spectre d'activité antibactérienne

Microbiologie

Espèces sensibles : Aérobie à Gram ⊕

	Fréquences de résistance en Europe
● <i>S. aureus</i> sensible à l'érythromycine ^{1 - 3}	0 - 0,4 %
● <i>S. aureus</i> résistant à l'érythromycine ²	0 - 5 %
● <i>Enterococcus faecium</i> ¹	1,5 - 2 %
● <i>Streptococcus pneumoniae</i>	0 - 0,5 %
● <i>Streptococcus pyogenes</i>	
● <i>Streptococcus agalactiae</i>	

1 - L'efficacité clinique a été démontrée sur les souches sensibles dans les indications cliniques approuvées.

2 - Parmi les SARM, le taux de souches présentant le phénotype de résistance MLS_B-C est d'environ 75 - 80 %. Synercid® n'a pas montré d'activité bactéricide et présente un effet post-antibiotique modéré. Les données cliniques sont limitées.

3 - Parmi les SASM, le taux de souches présentant le phénotype de résistance MLS_B-C est d'environ 5 - 20 % dans l'Union Européenne.

SYNERGISTINES

- Mode d'administration
- Pristinamycine : cp à 500 mg
- 1g 3 fois par jour à la fin des repas



Synergistine – Indications (1)

Pristina

- **Infections à staphylocoques**

Attention, si infection “difficile”, ne pas utiliser si R aux M16 ou Clinda (même si Pristina donnée S)

- **Impétigo (strepto-staph) et érysipèle** : si CI aux pénicillines

- **Pneumonies communautaires**

Adulte sans facteur de risque de mortalité ni signe de gravité, si doute entre Sp et atypiques et/ou si CI aux bêta-lactamines

- **Exacerbations de BPCO (4j)**

Stades 1 et 2, sans facteur de risque

- **Angines à SGA**, si CI BL et plus de 6 ans (au moins 8j)

- **Sinusites maxillaires aiguës (4j)**

Si CI aux bêta-lactamines

Conclusion

- Intérêt des nouveaux macrolides en terme de CMI et PK : azythromycine , clarythromicine
- Indications : germes intra cellulaires
- Attention aux résistances aux streptocoques
- Synergistines : intérêt sur SARM , Pneumocoque résistant

Sulfamides

Sulfamides en association

- ▶ Sulfaméthoxazole+Triméthopriime = cotrimoxazole
 - Bactrim[®], Eusaprim[®]
- ▶ [®] Sulfadiazine+Pyriméthamine
Adiazine[®]/Malocide[®]

Mécanisme d'action

- ▶ Sulfamides
 - Inhibition synthèse de l'acide folique
 - Bactériostatique
- ▶ Triméthoprim
 - Inhibiteurs de la dihydrofolateréductase microbienne
- ▶ Synergie entre les 2 composants (si les 2 sont S):
 - bactéricide
- ▶ Découverte synergie TMX/SMX: 1968

Spectre anti-bactérien

- ▶ Gram +
 - Corynébactéries, entérocoques, *Listeria*, *Staphylococcus aureus*, staphylocoques à coagulase négative (5 - 40 % R), streptocoques (5 - 20 % R), pneumocoque (10 - 50 % R), *Nocardia*
- ▶ Gram-:
 - Entérobactéries (10 à 40% de résistance)
 - *Haemophilus* (5 - 15 % R)
 - *Pasteurella*
 - *Stenotrophomonas*
- ▶ Autres
 - *Borrelia*, Spirochètes
- ▶ Parasites
 - *Isospora belli*, *Pneumocystis*, *Toxoplasma*

Pharmacocinétique cotrimoxazole

- ▶ PO/IV
- ▶ Biodisponibilité 90%
- ▶ $\frac{1}{2}$ vie: 9-12h
- ▶ Métabolisme hépatique
- ▶ Elimination rénale
 - Adapter si DFG < 30 ml/mn
- ▶ Diffusion tissulaire
 - Très bonne dont urine et prostate

Indications antibactériennes

800/160mg x2 à 3/j

- ▶ Sur antibiogramme montrant une sensibilité
 - Infection urinaire (cystites, relais des PNA et IUM)
 - Nocardiose
 - *Stenotrophomonas*
 - Infections à staphylocoque, si S
 - Gastroentérite à germes invasifs si S: salmonelles, shigelles
 - Chancre mou
- ▶ En alternative si CI bêta-lactamines
 - Otite MA
 - Sinusite de l'enfant
 - *Listeria*

Indications antiparasitaires

- ▶ Pneumocystose
 - Prophylaxie (VIH, greffe d'organe, hémopathies etc...)
 - 400/80 x1/j ou 800/160 x3/sem
 - Curatif:
 - 80-100 mg/kg/j SMT et 16-20 mg/kg/j TMP
 - En 3 à 4 fois/j
- ▶ Toxoplasmose
 - Prophylaxie (VIH, greffe d'organe, hémopathies etc...)
 - 400/80 x1/j ou 800/160 x3/sem
 - Utilisable en curatif
- ▶ *Isospora belli*
 - 800/160mg x2 à 3/j

Effets indésirables

- ▶ 6-8% en général
 - 25-80% chez les patients infectés par le VIH
- ▶ Allergie (1-8%): du rash simple au syndrome de Lyell
- ▶ Hémato:
 - neutropénie, anémie, thrombopénie ou pancytopénie
- ▶ Digestifs
 - nausées, vomissements,
- ▶ Neurologique
 - Céphalées, vertiges, acouphènes
- ▶ Cytolyse hépatique
- ▶ Cristallurie

Contre - Indications

- ▶ Allergie aux sulfamides
- ▶ Association au méthotrexate
- ▶ Insuffisance hépatique sévère
- ▶ Déficit en G6PD
- ▶ Prématurés et NN < 1 mois
- ▶ Eviter au 1^{er} trimestre de grossesse

conclusion

Règles d'Utilisation des FQ :

- ▶ • Eviter de prescrire une FQ dans les situations où d'autres antibiotiques peuvent être utilisés ;
- ▶ • Ne pas prescrire des FQ de façon répétée chez un même patient, et tenir compte des antécédents de traitement par FQ, avec prise en compte d'une prescription antérieure d'une FQ dans les 6 mois précédents quelle qu'en soit l'indication (facteur important d'isolement de souche résistante) ;
- ▶ • Choisir la FQ la plus active sur la bactérie isolée ou présumée responsable de l'infection ;
- ▶ • Choisir la FQ qui a la pharmacocinétique la plus adéquate au site de l'infection ;
- ▶ • Respecter la posologie recommandée de la FQ car elle permet d'obtenir les objectifs Pk/Pd requis

Conclusion

- La place des aminosides chute
- *Bartonella*, hémoc négatives ou traitements courts des EI à streptocoques = probablement OUI
- *E. faecalis* : amox/C3G en première option ?
- Streptocoques : être plus permissifs sur la CMI amox limite ? 0,5, 1 ?
- *Staphylococcus* PVIE :
 - AG quelques jours puis rifamp en post-op ou quand les hémoc sont négatives ?
 - Autres combinaisons ?

Conclusion

- ▶ Intérêt des nouveaux macrolides en terme de CMI et PK : azythromycine , clarythromicine
- ▶ Indications : germes intra cellulaires
- ▶ Attention aux résistances aux streptocoques
- ▶ Synergistines : intérêt sur SARM , Pneumocoque résistant



Mécanismes par mutations chromosomiques



1

- **Mutation de la cible :**

gyrA de l'ADN-gyrase (Gram-) et parC de la topoisomérase IV (Gram+), parfois gyrB, parE

Accumulation de mutations => haut niveau de R

2

- **Imperméabilité de la paroi :**

Réduction de l'expression du gène codant pour les porines (GN),

Résistance de bas niveau

- **Surexpression d'une pompe à efflux :**

Réduction de la concentration d'ATB intra bactérienne (GN)

Résistance de bas niveau, mais à plusieurs ATB

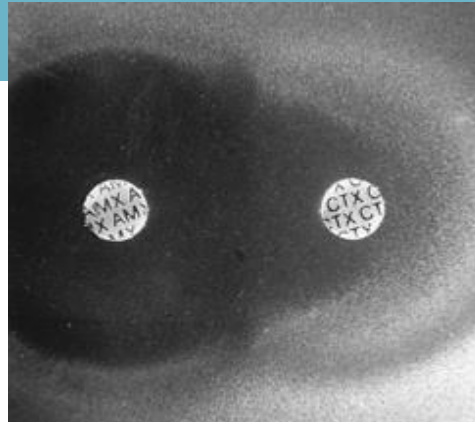
Autres adaptations posologiques

- ▶ Patients > 75 ans
 - Pas de schéma posologique particulier
- ▶ Obésité
 - Posologie à calculer sur la masse maigre
 - Poids corrigé = poids idéal + 0,43 x surcharge pondérale

EI à entérocoque et traitement amox/C3G

Enterococcus : C3G-R

E. faecalis : Synergie AMX/C3G



Saturation de PLP
différentes par
l'amoxicilline et le
céfotaxime

Etude prospective ouverte : 246 EI à *E. faecalis*

Genta \geq 2 semaines en 1, 2 ou 3 injections/j (obj 0,5-1 résiduelle)

Variable	Ampicillin + Ceftriaxone (n = 159)	Ampicillin + Gentamicin (n = 87)	P Value
Failures			
Death during treatment	35 (22%)	18 (21%)	0.81
Death during 3-mo follow-up	13 (8%)	6 (7%)	0.72
Adverse effects requiring treatment withdrawal	2 (1%)	22 (25%)	<0.001
Treatment failure requiring change of antimicrobials	2 (1%)	2 (2%)	0.54
Relapse	3/124 (3%)	3/69 ^a (4%)	0.67

^a These patients had received 28, 36, and 42 days of ampicillin plus gentamicin, respectively.

Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte

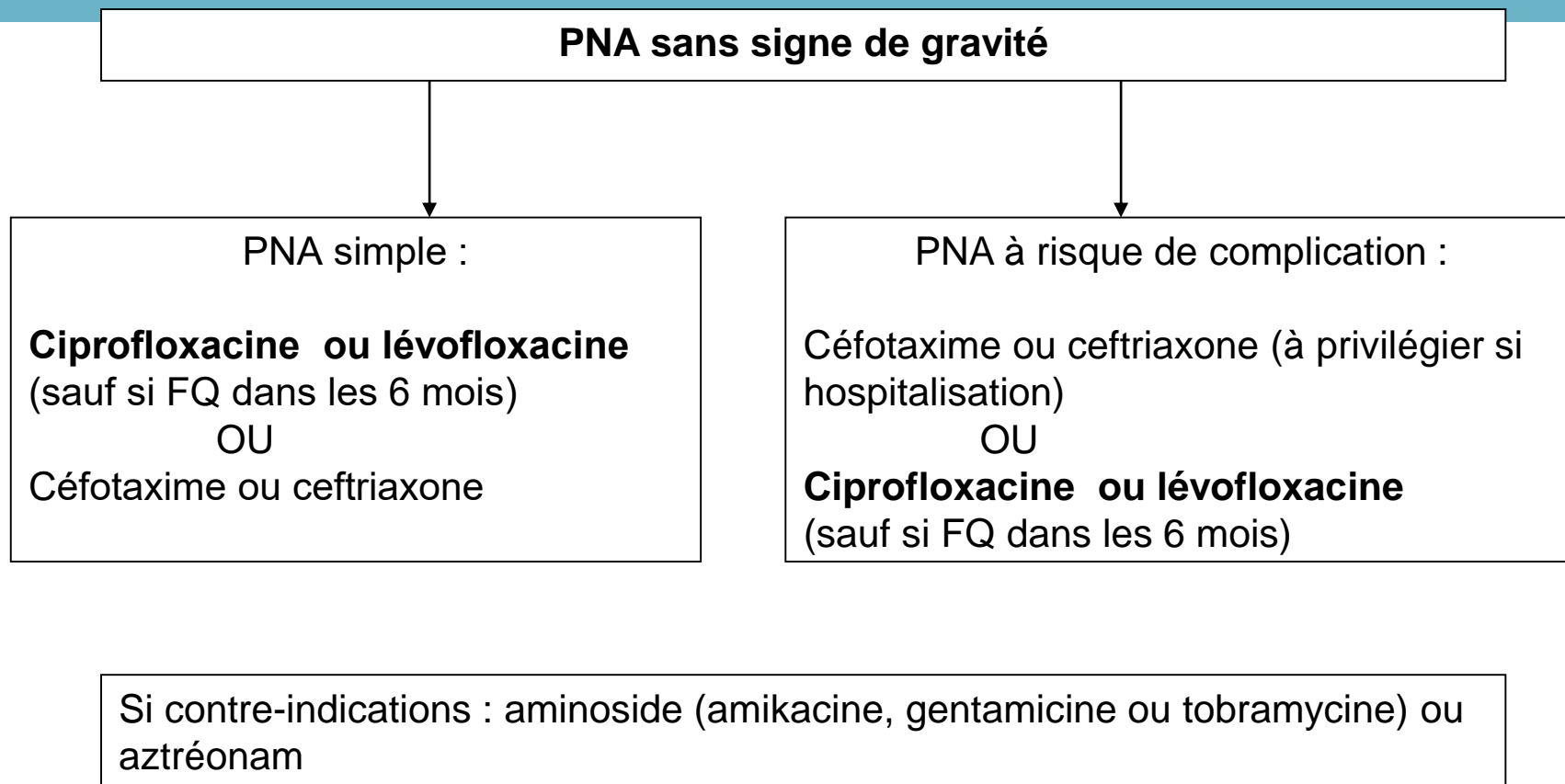
**Actualisation 2017 des recommandations de
2014**

Jeu de diapositives réalisé par le comité des référentiels
de la SPILF

07 février 2018

Cystites simples , a risque de complications , recidivantes : Pas de FQ

PNA - stratégie probabiliste (1)



PNA - stratégie probabiliste (2)

PNA avec signes de gravité (quick-SOFA \geq 2) OU geste urologique urgent

Pas de FQ

Pas de choc septique

Céfotaxime ou ceftriaxone + amikacine

Si allergie : aztréonam + amikacine

Si atcd d'IU/colonisation urinaire à EBLSE < 6 mois, choix selon la documentation microbiologique antérieure :

- Piperacilline-tazobactam + amikacine si souche sensible
- A défaut imipénème ou méropénème + amikacine

Choc septique

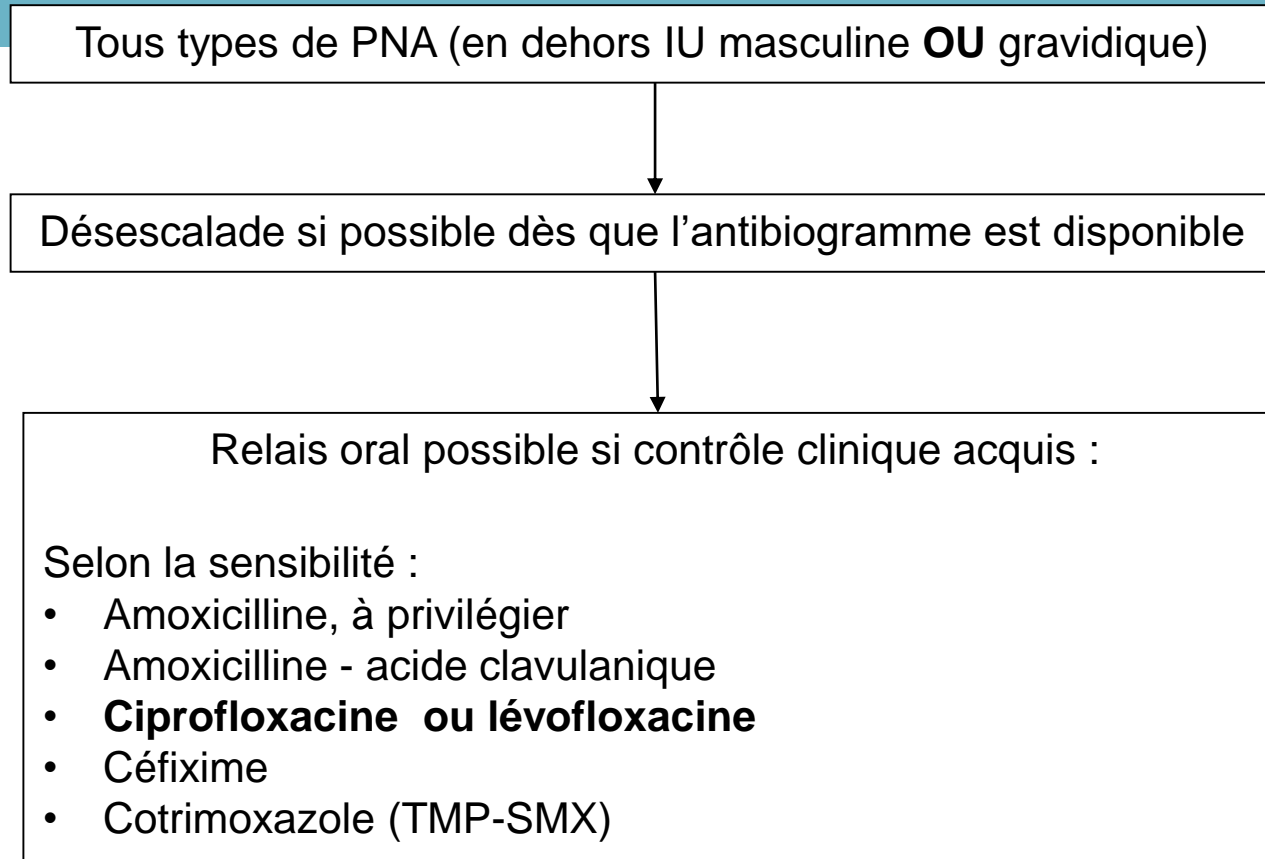
Céfotaxime ou ceftriaxone + amikacine

Si allergie : aztréonam + amikacine

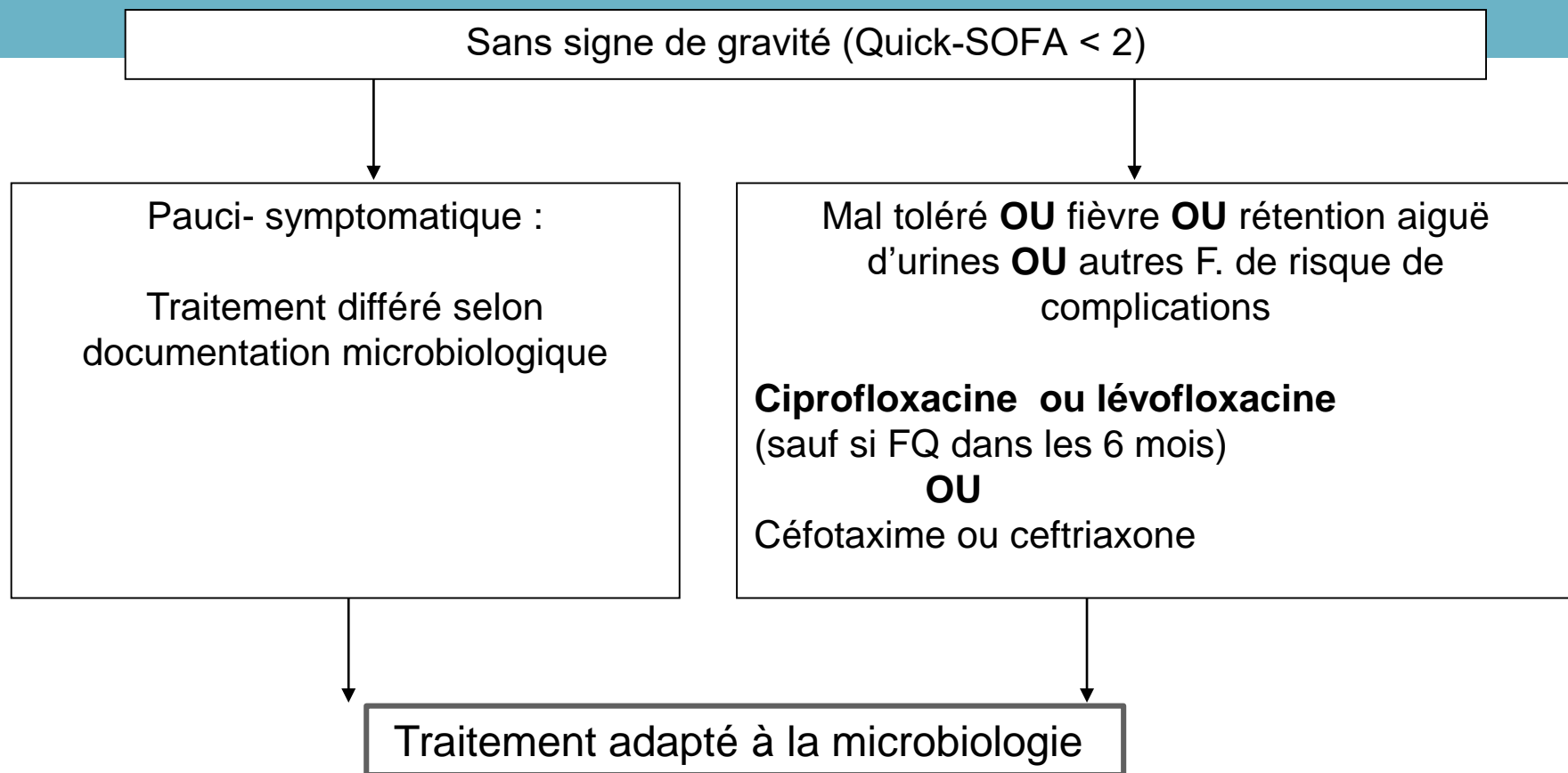
Si atcd d'IU/colonisation à EBLSE < 6 mois, **OU** amox-clav/C2G-C3G/FQ < 6 mois **OU** voyage en zone d'endémie EBLSE

Imipénème ou méropénème + amikacine

PNA - antibiothérapie de relais



IU masculine - stratégie probabiliste (1)



Durée de traitement

- **14 j si ciprofloxacine, lévofloxacine**, cotrimoxazole, β -lactamines injectables
- 21 j pour les autres molécules **OU** si uropathie sous jacente non corrigée

IU masculines – traitement documenté

	Choix antibiotique selon la sensibilité
1 ^{er} choix	Ciprofloxacin, lévofloxacin
2 ^{ème} choix	Cotrimoxazole (SMX-TMP)
3 ^{ème} choix	Céfotaxime, ceftriaxone
4 ^{ème} choix	Céfoxitine (<i>E. coli</i>), pipéracilline-tazobactam, témocilline
5 ^{ème} choix	Imipénème, méropénème Ertapénème (si ≥ 80 kg : 1 g x 2)

▶ FLUOROQUINOLONES ET LEGIONELLES

- ▶ Les fluoroquinolones doivent être réservées aux formes graves en raison de leur impact sur la résistance des entérobactéries à cette classe et sur la sélection de souches sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu
- ▶ La preuve de la supériorité d'une association par rapport à une monothérapie n'est pas démontrée
- ▶ En cas d'association antibiotiques, il est préférable de combiner fluoroquinolones et macrolides.

Endocardite à entérocoques et aminosides

Table 18 Antibiotic treatment of infective endocarditis due to *Enterococcus* spp.

Antibiotic	Dosage and route	Duration, weeks	Class ^g	Level ^h	Ref. ⁱ	Comments
Beta-lactam and gentamicin-susceptible strains (for resistant isolates see ^{a,b,c})						
Amoxicillin* with Gentamicin ^d	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose Paediatric doses: ^e Ampicillin 300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses Gentamicin 3 mg/kg/ day i.v. or i.m. in 3 equally divided doses	4–6 2–6**	I I	B B	6,8, 129, 135, 136, 186	6-week therapy recommended for patients with >3 months symptoms or PVE
Ampicillin with Ceftriaxone	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 4 g/day i.v. or i.m. in 2 doses Paediatric doses: ^e Amoxicillin as above Ceftriaxone 100 mg/ kg/12 h i.v. or i.m.	6 6	I I	B B	183– 185	This combination is active against <i>Enterococcus faecalis</i> strains with and without HLAR, being the combination of choice in patients with HLAR <i>E. faecalis</i> endocarditis. This combination is not active against <i>E. faecium</i>

SYNERGISTINES

▶ Bactériologie

Espèces modérément sensibles

Aérobies à Gram positif

- Streptocoques du groupe C
- Streptocoques du groupe G

Anaérobies

- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus* spp.