République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Badji Mokhtar – Annaba
Faculté de Médecine – Département de Médecine

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

En vue de l'obtention du

DIPLÔME DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Complications de l'antibiothérapie

Présenté par :

- **HAMIDANE Amani**
- **BOUAZIZ Aya**
- **BENAYAD Isra**

Sous la direction de :

Dr. BOUDJEMAA Naziha

Année universitaire : 2025 / 2026

DÉDICACES

Nous dédions ce travail à nos familles, dont le soutien indéfectible et l'amour inconditionnel nous ont portés tout au long de ces sept années d'études médicales, à nos parents dont le sacrifice quotidien a été notre force la plus profonde.

À nos frères et sœurs, compagnons de vie qui nous ont encouragés dans les moments de doute et partagé nos joies dans les moments de réussite.

À nos amis et collègues, fidèles compagnons de cette longue et exaltante aventure médicale.

À l'ensemble des enseignants de la Faculté de Médecine de l'Université Badji Mokhtar d'Annaba, qui ont forgé notre vocation et notre rigueur scientifique avec patience et dévouement.

À tous les patients que nous avons eu le privilège d'accompagner durant nos stages hospitaliers, et qui nous ont enseigné bien plus que les livres ne pourraient jamais le faire.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre directeur de mémoire, Docteur BOUDJEMAA Naziha , pour sa disponibilité constante, ses conseils éclairés et sa rigueur scientifique qui ont guidé chaque étape de l'élaboration de ce travail.

Nos sincères remerciements vont également aux membres du jury pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant d'évaluer ce mémoire de fin d'études.

Nous adressons notre gratitude à l'ensemble du corps enseignant du Département de Médecine de la Faculté de Médecine de l'Université Badji Mokhtar d'Annaba, pour la qualité de la formation dispensée tout au long de notre cursus.

Nous remercions aussi le personnel soignant des services hospitaliers du CHU Ibn Sina d'Annaba, qui a contribué à notre formation clinique pratique.

Enfin, nous remercions toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

RÉSUMÉ

Mots-clés : antibiotiques ; complications de l'antibiothérapie ; effets indésirables ; toxicité organo-spécifique ; hypersensibilité ; résistance bactérienne ; bon usage des antibiotiques.

Les antibiotiques constituent l'une des avancées thérapeutiques les plus marquantes du XXe siècle. Depuis la découverte de la pénicilline en 1928, ces molécules ont transformé la prise en charge des infections bactériennes, réduisant considérablement la morbimortalité infectieuse. Cependant, leur utilisation n'est pas dénuée de risques : les complications de l'antibiothérapie représentent la deuxième cause d'effets indésirables médicamenteux après les AINS, impliquées dans 15 à 25 % des réactions médicamenteuses rapportées.

Ce mémoire est une revue de la littérature exhaustive portant sur les antibiotiques et leurs complications, complétée par une étude observationnelle originale de type cas-témoins menée au CHU Ibn Sina d'Annaba (n = 95 patients). Il analyse l'ensemble des effets indésirables répertoriés : effets digestifs, toxicités organo-spécifiques (rénale, hépatique, hématologique, neurologique, ototoxique, cardiaque, pulmonaire), réactions d'hypersensibilité avec leur classification par grades, complications cutanéo-muqueuses, effets métaboliques, complications microbiologiques et effets à long terme sur le microbiote. La partie pratique illustre la réalité clinique de ces complications en milieu hospitalier, avec une fréquence globale de 16,8 %, dominée par la néphrotoxicité (13,7 %), et une émergence importante de BMR/BHR (39,6 % dans le groupe Cas).

Cette revue confirme que la maîtrise du profil de tolérance de chaque classe d'antibiotiques est indispensable pour tout prescripteur et souligne la nécessité impérieuse d'un bon usage des antibiotiques comme seule stratégie efficace face à la menace croissante des résistances bactériennes.

ABSTRACT

Keywords: antibiotics; antibiotherapy complications; adverse effects; organ-specific toxicity; hypersensitivity; bacterial resistance; antimicrobial stewardship.

Antibiotics represent one of the most significant therapeutic advances of the twentieth century. Since the discovery of penicillin in 1928, these molecules have transformed the management of bacterial infectious diseases, considerably reducing infectious morbimortality. However, their use carries significant risks: antibiotherapy complications represent the second most common cause of drug adverse reactions after NSAIDs, accounting for 15 to 25% of reported drug reactions.

This thesis is a comprehensive literature review of antibiotics and their complications, complemented by an original observational case-control study conducted at CHU Ibn Sina, Annaba (n = 95 patients). It analyzes all reported adverse effects: digestive effects, organ-specific toxicities (renal, hepatic, hematological, neurological, ototoxic, cardiac, pulmonary), hypersensitivity reactions with grade classification, cutaneous and mucosal complications, metabolic effects, microbiological complications, and long-term effects on the microbiome. The practical section illustrates the clinical reality of these complications in a hospital setting, with an overall frequency of 16.8%, dominated by nephrotoxicity (13.7%), and a significant emergence of MDR/XDR bacteria (39.6% in the Case group).

This review confirms that mastery of the tolerability profile of each antibiotic class is essential for every prescriber and underscores the urgent need for the rational use of antibiotics as the only effective strategy to preserve their efficacy against the growing threat of bacterial resistance.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Abréviation	Signification
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGEP	Acute Generalized Exanthematous Pustulosis — Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARN	Acide ribonucléique
ASP	Antibiotic Stewardship Program — Programme de bon usage des antibiotiques
AUC	Area Under the Curve — Aire sous la courbe
AVK	Antivitamines K
BHRE	Bactérie hautement résistante émergente
BLSE	Bêta-lactamase à spectre élargi
BMR	Bactérie multirésistante
C1G/C2G/C3G/C4G/C5G	Céphalosporines de 1re/2e/3e/4e/5e génération
CDI	Clostridioides difficile Infection
CMB	Concentration minimale bactéricide
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CYP	Cytochrome P450
DRESS	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
DUJ	Dose unique journalière
ECG	Électrocardiogramme
EFP	Érythème fixe pigmenté
EIM	Effet indésirable médicamenteux
EMA	European Medicines Agency — Agence européenne des médicaments
EMP	Exanthème maculopapuleux
EPA	Effet post-antibiotique
ERV	Entérocoques résistants à la vancomycine
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
G6PD	Glucose-6-phosphate déshydrogénase

Abréviation	Signification
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IgE	Immunoglobuline E
IV	Intraveineux
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MLSB	Résistance Macrolide-Lincosamide-Streptogramine B
MNI	Mononucléose infectieuse
MRSA	Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus
NET	Nécrolyse épidermique toxique — Syndrome de Lyell
NFS	Numération formule sanguine
OMS	Organisation mondiale de la santé
PBP	Penicillin-Binding Proteins
PFE	Projet de fin d'études
PK/PD	Pharmacocinétique / Pharmacodynamie
QT	Intervalle QT à l'électrocardiogramme
SAMS	Staphylococcus aureus méti-sensible
SJS	Syndrome de Stevens-Johnson
SPF	Sun Protection Factor — Facteur de protection solaire
T>CMI	Temps au-dessus de la CMI
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
XDR	Extensively Drug-Resistant (résistance étendue aux antimicrobiens)

SOMMAIRE

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I : ÉTUDE DES ANTIBIOTIQUES 3

I. DÉFINITION DES ANTIBIOTIQUES 4

II. ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE 4

III. SÉLECTION D'UN ANTIBIOTIQUE 7

IV. RÈGLES DE PRESCRIPTION ET D'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES 8

V. CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES 9

VI. MÉCANISMES D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES 27

VII. EFFICACITÉ D'UN ANTIBIOTIQUE 28

CHAPITRE II : EFFETS INDESIRABLES ET COMPLICATIONS DES ANTIBIOTIQUES 29

I. GÉNÉRALITÉS SUR LES EFFETS INDÉSIRABLES 30

II. EFFETS INDÉSIRABLES DIGESTIFS 31

III. TOXICITÉS ORGANE-SPÉCIFIQUES 32

IV. TOXICITÉ PULMONAIRE DES ANTIBIOTIQUES 36

V. RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ 38

VI. EFFETS MÉTABOLIQUES ET ENDOCRINIENS 39

VII. COMPLICATIONS CUTANÉO-MUQUEUSES 40

VIII. COMPLICATIONS MICROBIOLOGIQUES 44

IX. EFFETS À LONG TERME 45

X. PRÉVENTION ET PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDÉSIRABLES 48

XI. CLASSIFICATION DES EFFETS INDÉSIRABLES PAR FAMILLE D'ANTIBIOTIQUES 49

CHAPITRE III : PARTIE PRATIQUE COMPLICATIONS DE L'ANTIBIOTHERAPIE EN REANIMATION 52

I. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE 53

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES 54

III. RÉSULTATS 59

IV. DISCUSSION 79

CONCLUSION 83

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des familles d'antibiotiques — Groupe CAS

Figure 2 : Antibiotiques utilisés selon l'intention de prescription (Groupe CAS)

Figure 3 : Nombre d'antibiotiques associés par patient (CAS vs TÉMOINS)

Figure 4 : Antibiotiques selon le site infectieux — Groupe CAS

Figure 5 : Durée du premier traitement antibiotique — Groupe CAS

Figure 6 : Répartition des complications de l'antibiothérapie selon le groupe

Figure 7 : Évolution de la procalcitonine (PCT) — Groupe CAS

Figure 8 : Évolution du score SOFA au cours du suivi (CAS vs TÉMOINS)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition de la population selon le groupe d'étude

Tableau 2 : Répartition selon la classe d'âge

Tableau 3 : Répartition selon le sexe

Tableau 4 : Répartition des comorbidités selon le groupe

Tableau 5 : Site de l'infection selon le groupe

Tableau 6 : Familles d'antibiotiques utilisées — Groupe CAS

Tableau 7 : Antibiotiques selon l'intention de prescription — Groupe CAS

Tableau 8 : Type d'association antibiotique selon le groupe

Tableau 9 : Antibiotiques prescrits selon le site infectieux (Groupe CAS)

Tableau 10 : Durée de traitement par molécule — Groupe CAS

Tableau 11 : Critères d'arrêt et modification de l'antibiothérapie

Tableau 12 : Fréquence et nature des complications de l'antibiothérapie

Tableau 13 : IRA selon les facteurs de risque — Groupe CAS

Tableau 14 : Facteurs de risque d'ototoxicité identifiés dans le groupe Cas

Tableau 15 : Germes résistants (BMR / BHR) identifiés selon le groupe

Tableau 16 : Évolution du score SOFA (CAS vs TÉMOINS)

Tableau 17 : Évolution de la PCT au cours du traitement — Groupe CAS

Tableau 18 : Mode de sortie et mortalité selon le groupe

INTRODUCTION

La découverte des antibiotiques représente l'une des révolutions médicales les plus profondes de l'histoire contemporaine. En 1928, Alexander Fleming observa fortuitement l'inhibition de la croissance de Staphylococcus aureus par une moisissure du genre Penicillium, posant ainsi les fondements d'une ère thérapeutique nouvelle [1]. L'introduction de la pénicilline G en pratique clinique dans les années 1940, suivie du développement d'une multitude de classes antibactériennes, a permis de transformer des infections autrefois mortelles en pathologies curables. Ces molécules figurent aujourd'hui parmi les médicaments les plus prescrits à l'échelle mondiale [2].

En Algérie, comme dans l'ensemble des pays en développement, la consommation d'antibiotiques est considérable, aussi bien en milieu hospitalier qu'en ambulatoire. Cette utilisation massive, parfois insuffisamment encadrée, soulève deux problématiques fondamentales de santé publique : l'émergence de résistances bactériennes et la survenue d'effets indésirables [3].

Les effets indésirables des antibiotiques constituent un problème clinique d'une importance majeure. Ils représentent la deuxième cause d'effets indésirables médicamenteux après les AINS, étant responsables de 15 à 25 % de l'ensemble des réactions médicamenteuses rapportées et de 3 à 8 % des hospitalisations dans les pays développés [4, 5]. Ces effets sont d'une extrême diversité, allant de simples troubles digestifs transitoires à des réactions graves et potentiellement fatales, telles que le choc anaphylactique ou la nécrolyse épidermique toxique [5, 6].

En milieu de réanimation, contexte particulièrement concerné par cette problématique, l'antibiothérapie est quasi-systématique, souvent probabiliste, à large spectre et prolongée. Ce contexte expose les patients à un risque accru de complications organo-spécifiques et de sélection de bactéries multirésistantes.

Ce mémoire poursuit un double objectif :

Objectif théorique : réaliser une revue exhaustive de la littérature sur les antibiotiques et leurs complications, couvrant les bases pharmacologiques, la classification des familles, les différentes formes de toxicité organo-spécifique et les complications microbiologiques.

Objectif pratique : conduire une étude observationnelle analytique de type cas-témoins au service de Réanimation Médicale du CHU Ibn Sina d'Annaba (n = 95 patients), afin de décrire les pratiques de prescription antibiotique, d'identifier la fréquence et la nature des complications survenues, d'analyser les facteurs associés, et de comparer l'évolution entre les patients ayant développé une complication et ceux qui n'en ont pas présenté.

C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail, qui se propose d'effectuer une revue de la littérature exhaustive portant sur les antibiotiques et leurs effets indésirables. Ce mémoire est structuré en deux chapitres principaux :

Le Chapitre I est consacré à l'étude pharmacologique des antibiotiques : définition, activité antibactérienne, critères de sélection, règles de prescription, classification des différentes familles et mécanismes d'action.

Le Chapitre II analyse de manière systématique l'ensemble des complications de l'antibiothérapie répertoriées dans la littérature, de leur classification générale jusqu'aux mesures de prévention et de prise en charge, en passant par une synthèse par famille d'antibiotiques.

Le Chapitre III présente une étude observationnelle originale de type cas-témoins, menée au service de Réanimation Médicale du CHU Ibn Sina d'Annaba, qui confronte les données de la littérature à la réalité clinique de terrain.

L'objectif final est de fournir un outil de référence pratique aux étudiants en médecine et aux professionnels de santé, contribuant à promouvoir un usage rationnel et sécurisé des antibiotiques.

CHAPITRE I : ÉTUDE DES ANTIBIOTIQUES

CHAPITRE I : ÉTUDE DES ANTIBIOTIQUES

I. DÉFINITION DES ANTIBIOTIQUES

Le terme « antibiotique » a été introduit par Selman Waksman en 1942 pour désigner toute substance produite par un micro-organisme et capable d'inhiber la croissance d'autres micro-organismes à de très faibles concentrations [7]. Cette définition originelle, fondée sur l'origine biologique des molécules, a progressivement été élargie pour tenir compte des avancées de la synthèse chimique.

Dans son acception moderne, un antibiotique désigne toute substance naturelle, semi-synthétique ou entièrement synthétique, capable d'inhiber la multiplication bactérienne (effet bactériostatique) ou de détruire les bactéries (effet bactéricide) à des concentrations compatibles avec un usage thérapeutique [8]. Les antibiotiques sont actifs exclusivement sur les bactéries et sont dépourvus de toute activité antivirale, antiparasitaire ou antifongique directe. Cette distinction est essentielle pour prévenir l'usage abusif, principal moteur de l'émergence des résistances bactériennes [3].

II. ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE

II.1. Effet bactériostatique et effet bactéricide

A. Effet bactériostatique

Un antibiotique bactériostatique empêche la croissance des bactéries sans les détruire. Son action est entièrement réversible : si le traitement est arrêté ou maintenu en dessous d'une concentration seuil, les bactéries peuvent recommencer à se développer. Les défenses immunitaires de l'hôte jouent alors un rôle essentiel dans l'éradication définitive des bactéries ; c'est pourquoi ces antibiotiques ne déploient pas pleinement leur efficacité chez les patients immunodéprimés [9].

Les principales classes bactériostatiques sont les tétracyclines, les macrolides, les sulfamides, le chloramphénicol, les lincosamides (clindamycine) et les cyclines.

B. Effet bactéricide

Un antibiotique est dit bactéricide lorsqu'il provoque la mort directe des bactéries, réduisant d'au moins 99,9 % (soit 3 log) la population bactérienne initiale. Son action ne dépend pas uniquement des défenses immunitaires de l'hôte, ce qui le rend indispensable dans les situations d'immunodépression, d'endocardite, de méningite ou de bactériémie [9]. Les

principaux antibiotiques bactéricides sont les bêta-lactamines, les aminosides, les fluoroquinolones, les glycopeptides, la rifampicine et le métronidazole.

C. Importance clinique de la distinction

Cette distinction n'est pas absolue : un antibiotique bactériostatique peut devenir bactéricide à forte concentration, et inversement. En pratique, les antibiotiques bactéricides sont préférés dans toutes les infections graves, les situations d'immunodépression et les localisations où les défenses de l'hôte sont absentes ou insuffisantes [9].

II.2. Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)

A. Définition

La CMI est la plus faible concentration d'un antibiotique capable d'inhiber toute croissance visible d'une bactérie après 18 à 24 heures d'incubation dans des conditions standardisées. Elle s'exprime en mg/L et constitue le paramètre de référence pour évaluer la sensibilité d'une bactérie à un antibiotique donné [10].

B. Méthodes de détermination

La CMI est déterminée par la méthode des dilutions en milieu liquide (microdilution en bouillon), la méthode des dilutions en milieu gélosé, ou la méthode E-test (bandelette à gradient de concentration permettant une lecture directe à l'intersection avec l'ellipse d'inhibition) [10].

C. Interprétation — catégories cliniques

La CMI est comparée à des valeurs seuils (breakpoints) définies par l'EUCAST. On distingue trois catégories cliniques [10] :

- Sensible (S) : forte probabilité de succès thérapeutique aux doses habituelles.
- Intermédiaire (I) / sensible à forte exposition : succès possible en augmentant les doses ou en optimisant l'administration.
- Résistante (R) : échec thérapeutique probable quelles que soient les doses utilisées.

II.3. Concentration Minimale Bactéricide (CMB)

A. Définition

La CMB est la plus faible concentration entraînant la mort d'au moins 99,9 % de l'inoculum bactérien initial (réduction de 3 log) après 18 à 24 heures d'incubation. Elle s'obtient en sous-

cultivant sur milieu sans antibiotique les tubes sans croissance lors de la détermination de la CMI. Elle s'exprime en mg/L et est toujours supérieure ou égale à la CMI [10].

B. Rapport CMB/CMI — notion de bactéricidie

- Rapport ≤ 4 : antibiotique considéré comme bactéricide.
- Rapport > 4 : antibiotique considéré comme bactériostatique.
- Rapport > 16–32 : tolérance bactérienne — la bactérie n'est pas détruite même à concentrations très élevées, sans être résistante au sens strict (CMI reste basse). Source d'échecs thérapeutiques malgré une CMI apparemment favorable [10].

C. Intérêt clinique

La CMB est indispensable dans les infections graves nécessitant une bactéricidie absolue : endocardite infectieuse, méningites bactériennes, infections sur matériel prothétique, infections chez l'immunodéprimé [10].

II.4. Relations pharmacodynamiques (PK/PD)

La connaissance de la CMI et de la CMB doit être intégrée aux paramètres pharmacocinétiques pour optimiser le traitement. On distingue trois types de comportements [11] :

A. Antibiotiques temps-dépendants

L'efficacité dépend du temps pendant lequel la concentration reste au-dessus de la CMI (T > CMI). On privilégie des administrations fréquentes ou une perfusion continue. Les bêta-lactamines en sont l'exemple typique.

B. Antibiotiques concentration-dépendants

L'efficacité dépend du pic de concentration (Cmax/CMI) ou de l'exposition globale (AUC/CMI). On administre de fortes doses en une seule injection. Les aminosides et les fluoroquinolones en sont les exemples typiques, justifiant l'administration des aminosides en dose unique journalière [11].

C. Antibiotiques à effet mixte

Certains antibiotiques combinent les deux paramètres, comme les glycopeptides et les macrolides, dont l'efficacité dépend à la fois du temps d'exposition et de la concentration.

II.5. Effet post-antibiotique (EPA)

L'EPA désigne la persistance d'une inhibition de la croissance bactérienne après disparition de l'antibiotique du milieu. Cet effet est particulièrement marqué avec les aminosides et les fluoroquinolones, justifiant leur administration en dose unique. Il est faible ou absent pour les bêta-lactamines vis-à-vis des bactéries à Gram négatif, renforçant la nécessité d'un maintien des concentrations au-dessus de la CMI [11].

II.6. Spectre d'activité des antibiotiques

- Antibiotiques à spectre étroit : actifs sur un nombre limité d'espèces (exemple : pénicilline G — cocci Gram positif et certains anaérobies).
- Antibiotiques à spectre large : couvrant Gram positif et Gram négatif (exemple : carbapénèmes, fluoroquinolones, tétracyclines, chloramphénicol).

Le choix d'un spectre adapté est indispensable pour limiter la pression de sélection et prévenir l'émergence de résistances [3].

II.7. Associations d'antibiotiques

- Synergie : l'effet combiné est supérieur à la somme des effets individuels. Exemple : bêta-lactamine + aminoside dans les endocardites à entérocoques.
- Indifférence : l'effet combiné est égal à la somme ou à l'effet de la molécule la plus active. Situation la plus fréquente.
- Antagonisme : l'effet combiné est inférieur à l'effet de la molécule la plus active seule. Phénomène surtout démontré in vitro.

III. SÉLECTION D'UN ANTIBIOTIQUE

Le choix d'un antibiotique repose sur la conjonction de plusieurs critères [12] :

Critères microbiologiques

L'idéal est de disposer des résultats de l'antibiogramme (antibiothérapie documentée). En l'absence d'identification, l'antibiothérapie probabiliste est guidée par les germes les plus fréquemment impliqués et les profils de résistance locaux.

Critères pharmacologiques (PK/PD)

La diffusion tissulaire doit être adaptée au site infectieux. Les paramètres PK/PD doivent être intégrés pour optimiser l'efficacité et limiter la toxicité [11].

Critères liés au terrain

L'âge, la grossesse, l'insuffisance rénale ou hépatique, l'immunodépression et les antécédents allergiques conditionnent le choix de la molécule et l'adaptation posologique.

Critères pratiques

La disponibilité, le coût, la voie d'administration, la commodité posologique et le profil de tolérance sont des éléments complémentaires à intégrer.

IV. RÈGLES DE PRESCRIPTION ET D'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES

IV.1. Antibiothérapie probabiliste versus documentée

- L'antibiothérapie documentée est adaptée et initiée après obtention des résultats bactériologiques. Elle constitue la démarche idéale permettant le traitement le plus ciblé possible.
- L'antibiothérapie probabiliste est débutée sans attendre l'identification de l'agent infectieux. Sa précocité est indispensable en cas de sepsis sévère et de choc septique : chaque heure de retard augmente de 7,6 % la mortalité [13].

IV.2. Indications de l'antibiothérapie probabiliste

A. Indications urgentes

L'antibiothérapie probabiliste urgente est indiquée lorsque la pathologie engage le pronostic vital [13] :

- Sepsis sévère et choc septique : mortalité dépassant 30 à 60 %. L'antibiothérapie doit être débutée dans la première heure.
- Terrains à risque : immunodépression (neutropénie < 500/mm³), transplantation, splénectomie, infection à VIH, cirrhose, grands vieillards.
- Sites à défenses immunitaires faibles ou absentes : septicémie, endocardite, méningite, arthrite septique, cellulite extensive, purpura extensif.
- Pneumonie communautaire grave (PAC) : la pneumonie communautaire sévère avec critères de gravité (score PSI ≥ IV, score CURB-65 ≥ 3, atteinte multilobaire, hypoxémie, instabilité hémodynamique) constitue une indication d'antibiothérapie probabiliste urgente [13].

B. Indications non urgentes

Antibiothérapie non documentée nécessaire lorsqu'aucun prélèvement n'a pu être réalisé ou lorsque les prélèvements sont négatifs malgré une symptomatologie clinique évocatrice [13].

C. Absence d'indication

L'antibiothérapie probabiliste n'est pas systématiquement le traitement de toute fièvre inexpliquée bien tolérée. Il convient de réaliser des prélèvements bactériologiques et d'évoquer une fièvre non bactérienne ou non infectieuse [13].

IV.3. Règles générales d'utilisation

- Indication justifiée : prescription réservée aux infections bactériennes avérées ou fortement suspectées.
- Prélèvements microbiologiques préalables : au minimum deux hémocultures avant l'institution de l'antibiothérapie, complétées par les prélèvements spécifiques du site infectieux.
- Posologie adéquate : suffisante pour assurer l'efficacité au site infectieux. Un sous-dosage favorise la sélection de mutants résistants.
- Voie d'administration adaptée : IV réservée aux infections sévères. Relais oral dès que l'état clinique le permet.
- Durée de traitement aussi courte que possible pour réduire la pression de sélection et les effets indésirables.
- Adaptation à la fonction rénale (formule de Cockcroft ou CKD-EPI) et hépatique.
- Réévaluation à 48–72 heures avec désescalade si possible.
- Les traitements non antibiotiques (drainage chirurgical, ablation de matériel infecté) ne sont pas remplacés par l'antibiothérapie.

V. CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques sont classés selon leur structure chimique, la plus utilisée en pratique clinique [14].

V.1. Les Bêta-lactamines

V.1.a. Introduction et structure chimique

Les bêta-lactamines constituent la famille d'antibiotiques la plus vaste et la plus utilisée dans le monde [14]. Elles doivent leur nom à la présence d'un noyau bêta-lactame (cycle azetidinone à quatre chaînons), structure essentielle à leur activité antibactérienne et cible des mécanismes de résistance [14]. On distingue selon la structure du noyau associé : les pénicillines, les céphalosporines, les monobactames et les carbapénèmes [14].

V.1.b. Mécanisme d'action

Les bêta-lactamines exercent leur activité bactéricide en inhibant la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane, constituant essentiel de la paroi bactérienne [14]. Elles se lient de manière covalente aux transpeptidases bactériennes, appelées Penicillin-Binding Proteins (PBP), bloquant la réticulation (transpeptidation) des chaînes de peptidoglycane [14]. En l'absence d'une paroi fonctionnelle, la bactérie ne peut résister à la pression osmotique et se lyse [14]. L'activité bactéricide des bêta-lactamines est temps-dépendante : leur efficacité est optimale lorsque la concentration libre reste au-dessus de la CMI pendant 40 à 70 % de l'intervalle entre les doses (T>CMI) [11].

V.1.c. Spectre d'activité et sous-familles

Les pénicillines naturelles (pénicilline G, pénicilline V) ont un spectre étroit, actif sur les streptocoques, méningocoques, tréponèmes et certains anaérobies [14]. Elles sont inactivées par les pénicillinases staphylococciques [14]. Les pénicillines M (cloxacilline, oxacilline) sont résistantes à ces pénicillinases et constituent le traitement de référence des infections à Staphylococcus aureus méti-sensible (SAMS) [14]. Les aminopénicillines (ampicilline, amoxicilline) élargissent le spectre aux entérocoques et à certains bacilles Gram négatif mais restent sensibles aux bêta-lactamases [14]. Les uréidopénicillines (pipéracilline) couvrent Pseudomonas aeruginosa et sont souvent associées à un inhibiteur de bêta-lactamase (tazobactam) [14].

C1G (céfazoline, céfalexine) : spectre limité aux staphylocoques et streptocoques [14].

C2G (céfuroxime) : activité accrue sur certaines entérobactéries [14].

C3G (céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime) : très actives sur les entérobactéries, excellente diffusion méningée [14]. La ceftazidime est active sur Pseudomonas aeruginosa [14].

C4G (céfépime) : spectre très large incluant Pseudomonas aeruginosa [14].

C5G (ceftaroline) : actives sur le MRSA, représentant une avancée thérapeutique majeure [14].

L'aztréonam (monobactame) est actif exclusivement sur les bacilles Gram négatif aérobies et présente l'avantage d'une absence de réactivité croisée avec les pénicillines chez les patients allergiques [14]. Les carbapénèmes (imipénème-cilastatine, méropénème, ertapénème) présentent le spectre le plus large de la classe, couvrant la quasi-totalité des bactéries aérobies et anaérobies, incluant les entérobactéries productrices de BLSE [14]. Ils sont réservés aux infections à bactéries multirésistantes en dernier recours [14].

V.1.d. Pharmacocinétique

Pénicilline G : administration parentérale obligatoire (dégradation en milieu acide gastrique), demi-vie courte (30–60 min), élimination rénale rapide [14].

Amoxicilline : biodisponibilité orale excellente (> 80 %), demi-vie 1–1,5 h, élimination principalement rénale [14].

Ceftriaxone (C3G) : longue demi-vie (8 h), permettant une administration unique quotidienne, élimination mixte rénale et biliaire, excellente diffusion méningée [14].

Carbapénèmes : administration IV exclusive, diffusion tissulaire large, élimination rénale (adaptation en insuffisance rénale) [14].

Toutes les bêta-lactamines : antibiotiques temps-dépendants — optimiser le T>CMI par fractionnement des doses ou perfusions prolongées/continues [11, 14].

V.1.e. Indications thérapeutiques

Pénicillines naturelles : infections streptococciques (angines, endocardites), syphilis (pénicilline G), infections à anaérobies [14].

Pénicillines M (cloxacilline, oxacilline) : infections à SAMS (staphylococcie cutanée, ostéomyélite, endocardite) [14].

Amoxicilline (± clavulanate) : infections ORL, respiratoires basses, urinaires, dentaires, infections à Helicobacter pylori [14].

Céphalosporines de 3e génération (ceftriaxone, céfotaxime) : méningites bactériennes, infections sévères à entérobactéries [14].

Carbapénèmes : infections à entérobactéries productrices de BLSE, pneumonies nosocomiales sévères, infections à Pseudomonas aeruginosa multirésistant [14].

V.1.f. Mécanismes de résistance

Production de bêta-lactamases : enzymes hydrolysant le noyau bêta-lactame — pénicillinases, céphalosporinases (AmpC), BLSE (à spectre élargi), carbapénémases [14]. Principal mécanisme chez les bactéries Gram négatif [14].

Modification des PBP cibles : les PBP de faible affinité ne sont plus inhibées par les bêta-lactamines — mécanisme du MRSA (PBP2a codée par le gène mecA) [14].

Imperméabilité membranaire : perte des porines (canaux d'entrée dans la membrane externe) chez les bacilles Gram négatif [14].

Efflux actif : pompes expulsant les antibiotiques hors de la cellule [14].

V.2. Les Aminosides

V.2.a. Introduction et structure chimique

Les aminosides (ou aminoglycosides) sont des antibiotiques naturels dérivés de Streptomyces (streptomycine, néomycine, tobramycine, gentamicine) ou semi-synthétiques (amikacine, nétilmicine) [15]. Ils sont caractérisés par la présence d'un ou plusieurs sucres aminés liés à un noyau cyclohexane (aminocyclitol) [15]. Leur activité bactéricide est concentration-dépendante, ce qui fonde leur administration en dose unique journalière (DUJ) [15].

V.2.b. Mécanisme d'action

Les aminosides pénètrent dans la bactérie grâce à un processus actif dépendant du potentiel de membrane (inexistant chez les anaérobies, ce qui explique leur inactivité sur ces germes) [15]. À l'intérieur de la cellule, ils se lient de manière irréversible à la sous-unité 30S du ribosome bactérien au niveau du site de décodage de l'ARN messager [15]. Cette liaison provoque une lecture erronée des codons (misreading), aboutissant à la production de protéines aberrantes qui s'insèrent dans la membrane, augmentant sa perméabilité et facilitant l'entrée de nouvelles molécules d'aminoside [15]. L'effet bactéricide est ainsi amplifié et la mort cellulaire survient rapidement [15]. Les aminosides présentent un effet post-antibiotique prolongé [11, 15].

V.2.c. Spectre d'activité

Bacilles Gram négatif aérobies (cible principale) : entérobactéries (E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Serratia), Pseudomonas aeruginosa (gentamicine, tobramycine, amikacine), Acinetobacter baumannii [15].

Staphylocoques (y compris SAMS) : activité synergique avec les bêta-lactamines dans les infections sévères [15].

Mycobactéries : la streptomycine et l'amikacine sont utilisées dans le traitement de la tuberculose multirésistante [15].

Absence d'activité : bactéries anaérobies strictes (pas de transport actif), streptocoques seuls (faible activité, potentialisée par les bêta-lactamines), pneumocoques [15].

V.2.d. Pharmacocinétique

Absorption : nulle par voie orale (molécules très polaires, non absorbées). Administration IV ou IM exclusive en systémique [15].

Distribution : faible volume de distribution, principalement extracellulaire. Pénétration tissulaire limitée (mauvaise diffusion méningée, bonne concentration rénale et cochléaire — expliquant la toxicité organique) [15].

Demi-vie : 2–3 h. Élimination rénale exclusive par filtration glomérulaire (adaptation posologique obligatoire en insuffisance rénale) [15].

Paramètre PK/PD clé : Cmax/CMI et AUC/CMI (antibiotiques concentration-dépendants) — la DUJ à dose élevée optimise l'efficacité et réduit la toxicité rénale [11, 15].

V.2.e. Indications thérapeutiques

En association (jamais en monothérapie dans les infections sévères) avec une bêta-lactamine ou un glycopeptide : infections sévères à bacilles Gram négatif (sepsis, pneumonie nosocomiale, bactériémie) [15].

Endocardites à entérocoques et streptocoques : synergie bêta-lactamine + aminoside [15].

Tuberculose multirésistante (MDR-TB) : streptomycine et amikacine [15].

Infections urinaires compliquées à Pseudomonas aeruginosa [15].

V.2.f. Effets indésirables principaux

Néphrotoxicité (10–25 % des patients) : nécrose tubulaire aiguë dose-dépendante et cumulative. Surveillance quotidienne de la créatinine en milieu hospitalier [15, 26].

Ototoxicité cochléaire (amikacine, néomycine) et vestibulaire (gentamicine, tobramycine) : lésions des cellules ciliées souvent irréversibles [27]. La DUJ réduit ce risque par rapport aux administrations multiples [15].

Bloc neuromusculaire (rare) : risque majoré en cas de myasthénie, d'hypocalcémie ou de curarisation concomitante [15].

V.2.g. Mécanismes de résistance

Inactivation enzymatique (principal mécanisme) : acétyltransférases (AAC), nucléotidyltransférases (ANT) et phosphotransférases (APH) modifient l'aminoside, réduisant son affinité pour le ribosome [15]. L'amikacine est moins sensible à ces enzymes, ce qui justifie son utilisation en cas de résistance aux autres aminosides [15].

Modification du site cible ribosomique (méthylation de l'ARNr 16S) : confère une résistance de haut niveau à tous les aminosides [15].

Imperméabilité membranaire et efflux actif : chez Pseudomonas aeruginosa et Acinetobacter baumannii notamment [15].

V.3. Les Polypeptides

V.3.a. Introduction et structure chimique

Les polypeptides constituent un groupe hétérogène d'antibiotiques à structure polypeptidique cyclique, d'origine naturelle [14]. On distingue principalement les glycopeptides, les polymyxines et la bacitracine, qui ciblent tous la paroi ou la membrane bactérienne mais par des mécanismes différents [14].

V.3.b. Les Glycopeptides (vancomycine, teicoplanine)

Les glycopeptides inhibent la synthèse de la paroi bactérienne par un mécanisme différent des bêta-lactamines : ils se lient au dipeptide D-alanyl-D-alanine du précurseur lipide II du peptidoglycane, bloquant ainsi la transglycolysation et la transpeptidation [14]. Leur spectre est limité aux bactéries Gram positif (la membrane externe des Gram négatif les empêche d'atteindre leur cible) [14].

Spectre : Staphylococcus aureus y compris MRSA, Enterococcus spp. y compris certains ERV (teicoplanine), Streptococcus spp., Clostridioides difficile (vancomycine orale) [14].

Pharmacocinétique : administration IV exclusive en systémique (biodisponibilité orale nulle). Demi-vie de la vancomycine : 6–8 h. Élimination rénale — adaptation posologique obligatoire en insuffisance rénale [14]. Suivi thérapeutique pharmacologique (TDM) par monitorage de l'AUC24h/CMI indispensable pour les infections sévères [11].

Indications : infections à MRSA (bactériémies, endocardites, pneumonies, infections sur prothèses) [14] ; colite à Clostridioides difficile (vancomycine orale 125 mg 4×/j) [25] ; infections à entérocoques résistants aux ampicillines [14].

Effets indésirables : néphrotoxicité (potentialisée par les aminosides) [26] ; Red Man Syndrome (érythème du cou et du visage lors de perfusion trop rapide — lié à une libération d'histamine, non allergique) ; ototoxicité possible à fortes doses [27].

Résistance : VRE (Vancomycin-Resistant Enterococci) par modification du précurseur D-ala-D-ala en D-ala-D-lac ou D-ala-D-ser (gènes vanA, vanB) — phénotype VanA : résistance de haut niveau à vancomycine et teicoplanine [14].

V.3.c. Les Polymyxines (colistine ou polymyxine E, polymyxine B)

Les polymyxines sont des polypeptides cycliques cationiques qui agissent comme des détergents : elles se lient aux lipopolysaccharides (LPS) de la membrane externe des bactéries Gram négatif, désorganisant son architecture et entraînant une fuite du contenu cellulaire et la mort bactérienne [14]. Leur activité est bactéricide et concentration-dépendante [14].

Spectre : bacilles Gram négatif multirésistants (Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae productrices de carbapénémases) [14]. Inactives sur les Gram positif et les anaérobies [14].

Pharmacocinétique : colistine administrée sous forme de prodrogue (colistiméthate sodique, CMS) par voie IV ou inhalée [14]. Demi-vie courte. Élimination rénale — adaptation posologique obligatoire en insuffisance rénale [14].

Indications : infections à BMR en impasse thérapeutique (souvent en association avec un carbapénème, rifampicine ou fosfomycine) [14, 37].

Effets indésirables : néphrotoxicité sévère (30–60 % des patients, dose-dépendante) [26] ; neurotoxicité (paresthésies périorales, vertiges) [14].

V.3.d. La Bacitracine

La bacitracine inhibe la synthèse du peptidoglycane en bloquant le recyclage du lipide transporteur bactérien. Sa néphrotoxicité systémique sévère contre-indique son usage par voie générale [14]. Elle est réservée à un usage topique exclusivement (pommades ophtalmiques, infections cutanées superficielles) [14].

V.4. Les Tétracyclines

V.4.a. Introduction et structure chimique

Les tétracyclines sont des antibiotiques naturels ou semi-synthétiques caractérisés par un noyau naphthacène tétracyclique (4 cycles hexagonaux fusionnés) [14]. On distingue les tétracyclines de première génération (tétracycline, oxytétracycline), de deuxième génération (doxycycline, minocycline — les plus utilisées en pratique) et de troisième génération (tigécycline — glycylcycline semi-synthétique active sur les souches multirésistantes) [14].

V.4.b. Mécanisme d'action

Les tétracyclines exercent un effet bactériostatique en inhibant la synthèse protéique bactérienne [14]. Elles pénètrent dans la cellule bactérienne par transport actif puis se lient

de manière réversible à la sous-unité 30S du ribosome bactérien [14]. Cette liaison bloque la fixation de l'aminoacyl-ARNt au site A du ribosome, empêchant l'élongation de la chaîne polypeptidique [14]. La sélectivité pour les cellules bactériennes est assurée par le système de transport actif spécifique aux bactéries [14].

V.4.c. Spectre d'activité

Les tétracyclines possèdent un spectre d'activité particulièrement large [14] :

Bactéries à Gram positif et négatif : cocci (staphylocoques, streptocoques), entérocoques, entérobactéries [14].

Bactéries intracellulaires (cible de choix) : Chlamydia trachomatis et pneumoniae, Rickettsia spp., Coxiella burnetii (fièvre Q), Brucella spp., Francisella tularensis [14].

Spirochètes : Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi (maladie de Lyme), Leptospira spp. [14].

Mycoplasma pneumoniae et Ureaplasma urealyticum [14].

Plasmodium falciparum (prophylaxie antipaludéenne avec la doxycycline) [14].

Activité réduite ou nulle : Pseudomonas aeruginosa, Proteus spp., la plupart des anaérobies [14].

V.4.d. Pharmacocinétique

Doxycycline : absorption orale excellente (biodisponibilité > 90 %), demi-vie longue (14–22 h) permettant une administration 1 à 2 fois/jour, pénétration intracellulaire et tissulaire excellente, élimination fécale et rénale [14].

Minocycline : absorption orale excellente, demi-vie de 12–16 h, très lipophile — excellente diffusion tissulaire et intracellulaire [14].

Tigécycline : administration IV exclusive, volume de distribution très élevé, demi-vie de 36–42 h, élimination principalement biliaire [14].

Interaction importante : chélation par les cations divalents (Ca^{2+}, Mg^{2+}, Al^{3+}, Fe^{2+}) présents dans les produits laitiers, les antiacides et les sels de fer — réduction de l'absorption de 50 à 90 % ; administrer à distance des repas ou des antiacides [14].

V.4.e. Indications thérapeutiques

Infections à bactéries intracellulaires : urétrites/cervicites à Chlamydia trachomatis (doxycycline 100 mg 2×/j pendant 7 jours), pneumonies atypiques, maladie de Lyme, rickettsioses, brucellose, fièvre Q [14].

Acné : doxycycline et minocycline en cure prolongée (effet anti-inflammatoire et antibactérien sur Cutibacterium acnes) [14].

Prophylaxie du paludisme à P. falciparum (zones de chloroquinorésistance) : doxycycline [14].

Infections à MRSA : la minocycline garde une activité sur certains MRSA [14].

Tigécycline : infections à BMR (entérobactéries productrices de carbapénémases, MRSA) dans les infections intra-abdominales et cutanées [14].

V.4.f. Contre-indications et effets indésirables

Contre-indications absolues : enfant de moins de 8 ans (coloration jaune-brun irréversible des dents par chélation du calcium dans l'émail et la dentine en formation, et inhibition de la croissance osseuse) [14] ; femme enceinte à partir du 2e trimestre [14] ; femme allaitante [14].

Photosensibilisation (phototoxicité, surtout doxycycline) : photoprotection stricte (SPF ≥ 50) recommandée tout au long du traitement [14].

Troubles digestifs : nausées, vomissements, œsophagite (prendre avec un grand verre d'eau en position assise) [14].

Hépatotoxicité (tétracyclines IV à fortes doses) : risque de stéatose hépatique microvésiculaire, contre-indication aux posologies IV élevées notamment chez la femme enceinte [14].

Syndrome pseudo-lupique (minocycline en traitement prolongé de l'acné) [14].

V.4.g. Mécanismes de résistance

Efflux actif : pompes Tet expulsant les tétracyclines hors de la cellule — mécanisme le plus répandu (gènes tet(A) à tet(E) chez les Gram négatif, tet(K), tet(L) chez les Gram positif) [14].

Protection ribosomique : protéines Tet(M), Tet(O) protégeant le ribosome de l'inhibition [14].

Inactivation enzymatique (rare) : certaines enzymes modifient la molécule [14].

La tigécycline échappe à la plupart de ces mécanismes grâce à sa structure glycylcycline, mais son utilisation large favorise l'émergence de nouvelles résistances [14].

V.5. Les Macrolides et apparentés

V.5.a. Introduction et structure chimique

Les macrolides sont des antibiotiques naturels ou semi-synthétiques caractérisés par une structure macrocyclique lactone. L'érythromycine, premier macrolide, fut surnommée « la pénicilline des allergiques ». Les limitations de l'érythromycine ont conduit au développement de nouvelles générations [16].

- Macrolides à 14 chaînons : érythromycine, clarithromycine, roxithromycine, télithromycine (kétolide).
- Macrolides à 15 chaînons (azalides) : azithromycine (insertion d'un azote dans le cycle).
- Macrolides à 16 chaînons : spiramycine, josamycine, midecamycine.

V.5.b. Mécanisme d'action

Les macrolides sont des antibiotiques bactériostatiques, parfois bactéricides à fortes doses. Ils se lient de manière réversible à la sous-unité 50S du ribosome bactérien, bloquant le tunnel de sortie du polypeptide et inhibant la translocation du peptidyl-ARNt. Il existe un risque d'antagonisme en cas d'association avec le chloramphénicol ou les lincosamides (même site de fixation) [16].

V.5.c. Spectre d'activité

- Bactéries Gram positif : Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae (sensibilité décroissante), Staphylococcus aureus méti-sensible, Corynebacterium diphtheriae.
- Bactéries Gram négatif : Bordetella pertussis, Campylobacter jejuni, Legionella pneumophila, Helicobacter pylori (clarithromycine), Moraxella catarrhalis.
- Bactéries atypiques (cible de choix) : Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae/trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Legionella spp.
- Mycobactéries : azithromycine et clarithromycine pour le complexe Mycobacterium avium chez les patients VIH.

V.5.d. Pharmacocinétique

- Érythromycine : absorption orale variable (instable en milieu acide), demi-vie 1,5–2 h, métabolisme hépatique par CYP3A4, élimination biliaire.
- Clarithromycine : absorption bonne, stable en milieu acide, demi-vie 3–7 h, pénétration tissulaire élevée, métabolisme hépatique par CYP3A4.

- Azithromycine : demi-vie exceptionnellement longue (68 h tissulaire), concentrations tissulaires 10 à 100 fois supérieures aux concentrations sériques, élimination biliaire. Administration unique quotidienne possible.
- Spiramycine : absorption bonne, demi-vie 5–8 h, pénétration tissulaire élevée, élimination biliaire.

V.5.e. Indications thérapeutiques

- Infections respiratoires : angines streptococciques chez les allergiques aux pénicillines, pneumonies atypiques (Mycoplasma, Chlamydia, Legionella).
- Infections à Helicobacter pylori : clarithromycine en association dans les protocoles d'éradication.
- IST : azithromycine 1 g dose unique — traitement de référence des urétrites/cervicites à Chlamydia trachomatis.
- Coqueluche : traitement et prophylaxie à Bordetella pertussis.
- Légionellose : azithromycine ou clarithromycine.
- Toxoplasmose congénitale : spiramycine pour prévenir la transmission materno-fœtale.
- Prophylaxie des infections à mycobactéries atypiques chez les patients VIH (CD4 < 50/mm³).

V.5.f. Mécanismes de résistance

- Modification ribosomale par méthylation (gènes erm) : résistance croisée à tous les macrolides, lincosamides et streptogramines B — phénotype MLSB (inductible ou constitutif).
- Efflux actif (gènes mef) : expulsion des macrolides à 14 et 15 chaînons, résistance de bas niveau.
- Inactivation enzymatique par estérases ou phosphotransférases [16].

V.5.g. Les Lincosamides (apparentés)

La clindamycine et la lincomycine partagent le même mécanisme d'action et site de fixation que les macrolides, d'où des résistances croisées fréquentes (phénotype MLSB). La clindamycine est très active sur les anaérobies et les staphylocoques.

V.5.h. Les Synergistines (Streptogramines)

La pristinamycine et la dalfopristine-quinupristine associent deux composants dont la combinaison est synergique et bactéricide, couvrant principalement les bactéries Gram positif, incluant certains MRSA et ERV.

V.6. Les Quinolones et Fluoroquinolones

V.6.a. Introduction et structure chimique

Les quinolones sont des antibiotiques de synthèse totalement artificielle. Les quinolones de première génération (acide nalidixique, acide pipémidique, acide oxolinique) ont un spectre étroit limité aux entérobactéries, une mauvaise diffusion tissulaire et une résistance rapide. Leur usage est confiné aux infections urinaires. L'adjonction d'un atome de fluor en position 6 a donné naissance aux fluoroquinolones, aux propriétés pharmacocinétiques et spectre considérablement améliorés [17].

V.6.b. Mécanisme d'action

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques bactéricides à action concentration-dépendante. Elles inhibent deux enzymes essentielles à la réplication de l'ADN bactérien [17] :

- L'ADN gyrase (topoisomérase II) : surenroulement négatif de l'ADN. Cible principale chez les Gram négatif.
- La topoisomérase IV : séparation des chromosomes fils après réplication. Cible principale chez les Gram positif.

Les quinolones stabilisent les cassures de l'ADN, bloquant la réplication et la ségrégation du matériel génétique. Cette double inhibition explique la puissance bactéricide. Les quinolones exercent également un effet post-antibiotique prolongé.

V.6.c. Spectre d'activité selon les générations

- 1re génération (acide nalidixique) : entérobactéries uniquement (E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter). Inactives sur les cocci Gram positif, les anaérobies et les atypiques.
- 2e génération — fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine) : excellente activité sur les Gram négatif (entérobactéries, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus, Neisseria, Legionella, Salmonella). Activité modérée sur les cocci Gram positif.
- 3e génération (lévofloxacine) : conserve l'activité sur les Gram négatif, améliore nettement l'activité antipneumococcique et sur les atypiques.
- 4e génération (moxifloxacine) : élargit le spectre aux anaérobies (Bacteroides fragilis, Clostridium). Activité renforcée sur les Gram positif, mais diminuée sur Pseudomonas.

V.6.d. Pharmacocinétique

- Absorption orale excellente : biodisponibilité 80–95 % pour ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine (exception : norfloxacine ≈ 40 %).

- Distribution : volume de distribution important, excellente pénétration tissulaire (poumons, voies urinaires, prostate, os, macrophages).
- Demi-vie : 4–6 h (ciprofloxacine), 6–8 h (lévofloxacine), 12–14 h (moxifloxacine — administration unique quotidienne).
- Élimination : principalement rénale pour ciprofloxacine et lévofloxacine (adaptation en insuffisance rénale) ; biliaire pour moxifloxacine.
- Interactions majeures : chélation des cations divalents (antiacides, sels de fer — intervalle de 2 à 4 h à respecter) ; inhibition du CYP1A2 par la ciprofloxacine (théophylline, caféine, tizanidine) [17].

V.6.e. Indications thérapeutiques

- Infections urinaires : ciprofloxacine et norfloxacine réservées aux infections compliquées ou échecs de première ligne.
- Infections respiratoires : lévofloxacine et moxifloxacine dans les pneumonies communautaires et exacerbations aiguës de BPCO.
- Infections digestives : ciprofloxacine dans la fièvre typhoïde, shigelloses, infections à Campylobacter, infections intra-abdominales (+ métronidazole).
- Infections ostéo-articulaires : ostéomyélites et infections sur prothèses.
- Prophylaxie chez les patients neutropéniques : ciprofloxacine [17].

V.6.f. Effets indésirables

- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées (effets les plus fréquents).
- Atteintes musculo-squelettiques : tendinopathie pouvant aller jusqu'à la rupture (tendon d'Achille ++). Risque accru chez les > 60 ans, sous corticothérapie, insuffisants rénaux.
- Atteintes neurologiques : neuropathies périphériques potentiellement irréversibles, céphalées, vertiges, insomnie, crises convulsives.
- Atteintes cardiovasculaires : allongement du QT et risque de torsades de pointes (surtout moxifloxacine).
- Atteintes hépatiques : rares mais parfois sévères.
- Atteintes cutanées : photosensibilisation et réactions allergiques.
- Effets sur le cartilage : contre-indication formelle chez l'enfant, l'adolescent, la femme enceinte et allaitante [17].

V.6.g. Mécanismes de résistance

- Mutations chromosomiques dans gyrA et parC : réduction de l'affinité des quinolones pour les enzymes cibles.
- Efflux actif : pompes d'efflux expulsant activement les quinolones.
- Protection du site cible par des protéines Qnr portées par des plasmides [17].

V.6.h. Contre-indications et précautions

- Contre-indications absolues : enfant et adolescent en croissance (sauf exception) ; femme enceinte et allaitante ; antécédent de tendinopathie sous fluoroquinolones ; QT long congénital ; insuffisance hépatique sévère (moxifloxacine).
- Précautions : patients âgés, insuffisants rénaux, patients sous corticothérapie, patients épileptiques.

V.7. Les Sulfamides

V.7.a. Introduction et structure chimique

Les sulfamides sont les premiers antimicrobiens de synthèse, découverts dans les années 1930 par Gerhard Domagk [14]. Ils sont des analogues structuraux de l'acide para-aminobenzoïque (PABA), précurseur essentiel de la biosynthèse des folates chez les bactéries [14]. La forme la plus utilisée en pratique est l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime (cotrimoxazole, SMX-TMP), commercialisée depuis les années 1970 [14].

V.7.b. Mécanisme d'action

Les sulfamides exercent une activité bactériostatique (bactéricide en association) en inhibant la biosynthèse des folates bactériens par deux mécanismes complémentaires et synergiques [14] :

Sulfaméthoxazole : inhibe la dihydroptéroate synthétase (DHPS), enzyme catalysant l'incorporation du PABA dans l'acide dihydroptéroïque [14].

Triméthoprime : inhibe la dihydrofolate réductase (DHFR), enzyme catalysant la réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique [14].

L'association cotrimoxazole bloque ainsi deux étapes consécutives de la même voie métabolique, aboutissant à une synergie bactéricide par carence en tétrahydrofolate (précurseur indispensable à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques) [14]. La sélectivité d'action repose sur le fait que les bactéries synthétisent leurs folates de novo alors que les cellules humaines les acquièrent exclusivement par voie exogène (alimentaire) [14].

V.7.c. Spectre d'activité

Cotrimoxazole — large spectre : Staphylococcus aureus (y compris certains MRSA), Streptococcus pneumoniae, entérobactéries (E. coli, Klebsiella, Salmonella, Shigella) [14].

Pneumocystis jirovecii (anciennement Pneumocystis carinii) : indication de référence du cotrimoxazole dans la pneumocystose [14].

Toxoplasma gondii : traitement de la toxoplasmose cérébrale en association avec la pyriméthamine [14].

Nocardia spp., Stenotrophomonas maltophilia [14].

Absence d'activité : Pseudomonas aeruginosa, anaérobies stricts, entérocoques [14].

V.7.d. Pharmacocinétique

Cotrimoxazole : absorption orale excellente (biodisponibilité > 90 %) [14]. Le ratio SMX/TMP est fixé à 5/1 dans les formulations commerciales, garantissant une synergie optimale [14].

Distribution : large, pénétration intracellulaire et tissulaire bonne (LCR, prostate, poumon) [14].

Demi-vie : SMX 9–11 h, TMP 8–10 h. Administration 2 fois/jour en règle générale [14].

Élimination : principalement rénale — adaptation posologique indispensable en insuffisance rénale [14].

V.7.e. Indications thérapeutiques

Pneumocystose (PCP) à Pneumocystis jirovecii : traitement curatif et prophylactique chez les patients VIH (CD4 < 200/mm³) et immunodéprimés [14].

Toxoplasmose cérébrale : cotrimoxazole en alternative [14].

Infections urinaires : cystites non compliquées (en 2e ligne en raison des résistances croissantes d'E. coli) [14].

Nocardiose, infections à Stenotrophomonas maltophilia [14].

Infections cutanées à MRSA communautaire [14].

V.7.f. Effets indésirables

Réactions cutanées graves : cotrimoxazole = principale cause médicamenteuse de SJS/NET, risque multiplié par 1 000 chez les patients VIH+ [35, 43].

Hématotoxicité : anémie hémolytique (déficit en G6PD) [29], anémie mégaloblastique par inhibition du métabolisme des folates [29], thrombocytopénie, agranulocytose [29].

Néphrotoxicité : cristallurie (surtout à fortes doses IV) et néphrite interstitielle allergique [26]. Hydratation adéquate préconisée [26].

Hyperkaliémie au triméthoprime : inhibition des canaux ENaC du tube collecteur, risque chez les insuffisants rénaux et sous médicaments hyperkaliémiants (IEC, ARA2, héparine) [14].

Photosensibilisation (photoallergie et phototoxicité) [43].

Contre-indications absolues : prématurés et nouveau-nés (risque d'ictère nucléaire par compétition sur la liaison à l'albumine de la bilirubine) [14] ; grossesse à terme [14] ; déficit connu en G6PD [29].

V.7.g. Mécanismes de résistance

Mutations des gènes DHPS (sul1, sul2) : réduction de l'affinité de la dihydroptéroate synthétase pour les sulfamides — mécanisme prédominant chez les bacilles Gram négatif [14].

Mutations de la DHFR (gène dhfrI, dhfrII...) : réduction de l'affinité de la dihydrofolate réductase pour le triméthoprime [14].

Surproduction de PABA (certains staphylocoques) [14].

Résistances plasmidiques : gènes de résistance portés par des intégrons, favorisant leur dissémination horizontale [14].

V.8. Le Chloramphénicol

V.8.a. Introduction et structure chimique

Le chloramphénicol est un antibiotique naturel isolé en 1947 de Streptomyces venezuelae, puis produit par synthèse totale [18]. Il possède une structure nitrobenzénique unique parmi les antibiotiques [18]. Son usage systémique est aujourd'hui très restreint dans les pays développés en raison de sa toxicité hématologique, mais il reste utilisé dans certains pays en développement en raison de son coût faible et de sa disponibilité [18].

V.8.b. Mécanisme d'action

Le chloramphénicol exerce un effet bactériostatique en inhibant la synthèse protéique bactérienne [18]. Il se fixe de manière réversible sur la sous-unité 50S du ribosome bactérien au niveau de la peptidyl-transférase, bloquant la formation de la liaison peptidique entre les

acides aminés successifs et empêchant ainsi l'élongation de la chaîne polypeptidique [18]. Ce site de fixation est partiellement partagé avec les macrolides et les lincosamides [16, 18]. Sa lipophilie élevée lui confère une pénétration tissulaire remarquable [18].

V.8.c. Spectre d'activité

Le chloramphénicol possède un large spectre d'activité antibactérienne [18] :

Bactéries Gram positif : staphylocoques, streptocoques, pneumocoques [18].

Bactéries Gram négatif : entérobactéries (Salmonella, Shigella, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis) [18].

Bactéries intracellulaires : Rickettsia spp., Coxiella burnetii, Brucella spp., Chlamydia spp. [18].

Anaérobies : Bacteroides fragilis, Clostridium spp. [18].

Mycobactéries : peu ou pas d'activité [18].

V.8.d. Pharmacocinétique

Absorption orale excellente (biodisponibilité > 90 %), également disponible en IV [18].

Distribution : volume de distribution large, excellente diffusion dans tous les tissus y compris le LCR (concentrations LCR/sérum = 0,45–0,90) et le cerveau [18]. Très bonne pénétration intracellulaire [18].

Métabolisme : hépatique par glucuronoconjugaison (UGT1A1). Chez le nouveau-né, l'immaturité de cette voie entraîne l'accumulation du principe actif responsable du « syndrome gris » [18].

Demi-vie : 1,5–3,5 h chez l'adulte. Élimination rénale sous forme de métabolite inactif glucuroconjugué (80–90 %) et sous forme active (5–10 %) [18].

V.8.e. Indications thérapeutiques

En raison de sa toxicité hématologique grave, le chloramphénicol est aujourd'hui une molécule de dernier recours, réservée aux situations sans alternative thérapeutique [18] :

Méningites bactériennes (méningocoque, pneumocoque, Haemophilus influenzae) en cas d'allergie sévère aux bêta-lactamines [18].

Fièvre typhoïde (Salmonella typhi) dans les pays en développement où les résistances aux fluoroquinolones sont élevées [18].

Rickettsioses sévères (alternative aux tétracyclines chez la femme enceinte) [18].

Usage topique : collyres et pommades ophtalmiques pour les infections conjonctivales (risque systémique minimal mais décrit) [18].

V.8.f. Effets indésirables

Aplasie médullaire idiosyncrasique (type B — imprévisible, non dose-dépendante) : complication la plus grave, incidence estimée à 1/25 000–40 000 prescriptions, mortalité > 50 % [29]. Elle survient indépendamment de la dose, peut être retardée de semaines à mois après l'arrêt [29]. Mécanisme : toxicité directe d'un métabolite nitroso sur les progéniteurs hématopoïétiques chez des individus génétiquement prédisposés [29]. Elle contre-indique formellement l'usage du chloramphénicol lorsqu'une alternative thérapeutique existe [18, 29].

Dépression médullaire dose-dépendante (type A — réversible) : anémie normocytaire par inhibition mitochondriale des précurseurs érythroïdes, distinguer de l'aplasie idiosyncrasique [29].

Syndrome gris du nouveau-né : accumulation toxique liée à l'immaturité de la glucuronoconjugaison hépatique → collapsus cardiovasculaire, cyanose grisâtre, décès possible [18]. Contre-indication absolue chez le nouveau-né [18].

Neuropathie périphérique et névrite optique lors de traitements prolongés [18].

Interaction avec les AVK : inhibition du CYP2C9 → augmentation de l'effet anticoagulant [18].

V.8.g. Mécanismes de résistance

Acétylation enzymatique (chloramphénicol acétyltransférase, CAT) : principal mécanisme — l'enzyme acétyle les groupements hydroxyles du chloramphénicol, empêchant sa fixation au ribosome [18].

Efflux actif : pompes d'efflux (CmlA, FloR) expulsant le chloramphénicol [18].

Modification de la perméabilité membranaire : chez les bacilles Gram négatif [18]

V.9. Nouveaux antibiotiques anti-BMR/XDR

Face à l'émergence des bactéries hautement résistantes (BHR) et en impasse thérapeutique, plusieurs nouvelles molécules ont été développées et approuvées [8, 14] :

- **Ceftazidime-avibactam** : actif sur BLSE, KPC, OXA-48, *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant. Traitement de référence des infections à *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémase (KPC) [14].
- **Ceftolozane-tazobactam** : activité remarquable sur *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant. Indiqué dans les pneumonies nosocomiales et infections urinaires compliquées à *P. aeruginosa* [14].
- **Méropénème-vaborbactam** : carbapénème + inhibiteur boronate actif sur les KPC. Indiqué dans les infections à entérobactéries productrices de carbapénémases [14].
- **Daptomycine** : lipopeptide cyclique, bactéricide sur les Gram positif (MRSA, ERV) par formation de pores calcio-dépendants. Inactivée par le surfactant pulmonaire, contre-indiquée dans les pneumonies [14].
- **Linézolide** : oxazolidinone, bactériostatique sur les Gram positif multirésistants (MRSA, ERV). Surveillance hebdomadaire NFS obligatoire (myélosuppression dose-dépendante). Interaction avec les ISRS (syndrome sérotoninergique) [14].
- **Fidaxomicine** : macrolide non absorbable, actif localement sur *Clostridioides difficile*. Réduit le taux de récidives versus vancomycine orale. Traitement de référence des CDI récidivantes [25].
- **Céfidérocol** : céphalosporine sidérophore, pénètre dans les bactéries Gram négatif via le transport du fer. Actif sur carbapénémases NDM, OXA-23, OXA-48. Dernier recours dans les infections à *Acinetobacter baumannii* XDR [14]

VI. MÉCANISMES D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques ciblent des structures ou processus spécifiques aux bactéries, absents ou fondamentalement différents dans les cellules eucaryotes humaines. On distingue cinq grands mécanismes d'action [14, 19] :

1. Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne

Les bêta-lactamines inhibent les transpeptidases (PBP). Les glycopeptides bloquent la transglycolysation en se liant au précurseur D-alanyl-D-alanine. La destruction de la paroi entraîne la lyse bactérienne par pression osmotique.

2. Inhibition de la synthèse protéique

- Sous-unité 30S : aminosides (perturbation de la lecture des codons, protéines aberrantes), tétracyclines (blocage de la fixation de l'ARNt).

- Sous-unité 50S : macrolides et lincosamides (blocage du tunnel de sortie du polypeptide), chloramphénicol (inhibition de la peptidyl-transférase), synergistines (action sur deux sites distincts).

3. Inhibition de la synthèse des acides nucléiques

Les fluoroquinolones inhibent les topoisomérases II et IV. La rifampicine inhibe l'ARN polymérase bactérienne. Le métronidazole génère des radicaux nitroanion cytotoxiques fragmentant l'ADN bactérien après activation réductrice intracellulaire.

4. Inhibition de la synthèse des folates

Les sulfamides inhibent la dihydroptéroate synthétase ; le triméthoprime inhibe la dihydrofolate réductase. Leur association (cotrimoxazole) bloque deux étapes consécutives de manière synergique.

5. Altération de la membrane cytoplasmique

Les polymyxines (colistine) désorganisent la membrane externe des bactéries Gram négatif par un mécanisme détergent cationique. La daptomycine forme des pores calcio-dépendants dans la membrane des bactéries Gram positif.

VII. EFFICACITÉ D'UN ANTIBIOTIQUE

L'efficacité in vivo dépend de paramètres PK/PD intégrant l'exposition à la molécule et son activité sur la bactérie cible [11] :

- Antibiotiques concentration-dépendants (aminosides, fluoroquinolones) : bactéricidie liée au pic de concentration (Cmax/CMI) ou à l'exposition globale (AUC24h/CMI). La DUJ optimise l'efficacité des aminosides.
- Antibiotiques temps-dépendants (bêta-lactamines, macrolides) : bactéricidie liée au T>CMI. Un T>CMI d'au moins 40–70 % de l'intervalle entre les doses est nécessaire. Des perfusions prolongées sont parfois utilisées pour les infections sévères.
- Antibiotiques AUC-dépendants (glycopeptides, tétracyclines, azithromycine) : efficacité corrélée à l'AUC24h/CMI. Pour la vancomycine, la cible recommandée est un ratio AUC24h/CMI de 400–600 mg.h/L.

CHAPITRE II : EFFETS INDESIRABLES ET COMPLICATIONS DES ANTIBIOTIQUES

CHAPITRE II : EFFETS INDÉSIRABLES ET COMPLICATIONS DES ANTIBIOTIQUES

I. GÉNÉRALITÉS SUR LES EFFETS INDÉSIRABLES

I.1. Définition et épidémiologie

L'OMS définit un effet indésirable médicamenteux comme « toute réaction nocive et non voulue à un médicament se produisant aux posologies normalement utilisées à des fins prophylactiques, diagnostiques ou thérapeutiques, ou lors de modifications de la fonction physiologique » [20].

Les effets indésirables médicamenteux sont responsables de 3 à 8 % de toutes les hospitalisations dans les pays développés et surviennent chez 10 à 15 % des patients hospitalisés [21]. Les antibiotiques représentent la deuxième cause d'effets indésirables médicamenteux après les AINS, impliqués dans 15 à 25 % des réactions médicamenteuses rapportées [4].

I.2. Classification des effets indésirables

La classification de Rawlins et Thompson (ABCDE) est la plus utilisée en pharmacovigilance [22] :

- Type A (Augmented – dose-dépendant) : effets prévisibles liés à l'activité pharmacologique. Représentent 75–80 % des EIM. Exemples : diarrhée, néphrotoxicité des aminosides. Prise en charge : réduction de dose ou arrêt.
- Type B (Bizarre – idiosyncrasique) : effets imprévisibles, non dose-dépendants. Représentent 20–25 % mais souvent les plus graves. Exemples : choc anaphylactique à la pénicilline, aplasie médullaire au chloramphénicol. Prise en charge : arrêt définitif.
- Type C (Chronic) : liés à l'exposition prolongée. Exemple : perturbations durables du microbiote intestinal.
- Type D (Delayed) : effets retardés. Exemples : tératogenèse (tétracyclines), mutagenèse.
- Type E (End of use) : liés à l'arrêt brutal. Exemple : rechute infectieuse à l'arrêt prématuré.

I.3. Facteurs de risque

- Facteurs liés au patient : âges extrêmes, sexe féminin (risque allergique accru), grossesse et allaitement, terrain atopique, antécédents d'allergie médicamenteuse, déficits enzymatiques génétiques (G6PD), insuffisance rénale ou hépatique.
- Facteurs liés au médicament : structure chimique, voie d'administration (IV > orale), posologie et durée, associations médicamenteuses.
- Facteurs liés à la prescription : automédication, non-respect des contre-indications, mauvaise adaptation posologique.

II. EFFETS INDÉSIRABLES DIGESTIFS

II.1. Troubles fonctionnels digestifs

Les troubles digestifs fonctionnels (nausées, vomissements, douleurs abdominales, ballonnements, dyspepsie) sont les effets indésirables les plus fréquents des antibiotiques, survenant chez 5 à 25 % des patients [23]. L'érythromycine est la molécule la plus incriminée : elle agit comme agoniste des récepteurs à la motiline, induisant des contractions gastriques intenses chez 20 à 40 % des patients. L'amoxicilline-acide clavulanique est également fréquemment associée à des troubles digestifs (10–20 %). Ces effets sont généralement dose-dépendants et régressent à l'arrêt du traitement.

II.2. Diarrhées associées aux antibiotiques

Les diarrhées associées aux antibiotiques (DAA) surviennent chez 5 à 25 % des patients traités [23]. Elles résultent principalement d'une perturbation du microbiote intestinal commensal ou d'un effet pharmacologique direct sur la motilité. L'utilisation de probiotiques (Saccharomyces boulardii, Lactobacillus rhamnosus GG) a démontré une efficacité préventive modérée dans les DAA [24].

II.3. Colite pseudomembraneuse à Clostridioides difficile

La colite à Clostridioides difficile représente la complication digestive la plus grave de l'antibiothérapie [25]. Ce bacille anaérobie sporulé prolifère lorsque le microbiote de barrière est détruit, puis produit deux toxines (A et B) responsables d'une inflammation intense du côlon pouvant aller jusqu'à la perforation. La clindamycine, les C2G et C3G, l'ampicilline et les fluoroquinolones sont les antibiotiques les plus à risque. La survenue peut être retardée jusqu'à 6–8 semaines après l'arrêt.

Le tableau clinique associe diarrhée aqueuse abondante (≥ 3 selles liquides/24 h), crampes abdominales, fièvre et hyperleucocytose. Le traitement comprend l'arrêt si possible de l'antibiotique causal, métronidazole oral (formes légères à modérées) ou vancomycine orale (formes sévères ou récidivantes) [25].

II.4. Surinfections fongiques digestives

La suppression du microbiote commensal par les antibiotiques à large spectre favorise la prolifération de Candida spp. (candidose oropharyngée, œsophagienne ou digestive basse). La prévention repose sur l'administration d'antifongiques prophylactiques chez les patients à risque élevé.

III. TOXICITÉS ORGANE-SPÉCIFIQUES

Les antibiotiques peuvent exercer des effets toxiques préférentiels sur certains organes. Cette toxicité organo-spécifique varie selon la classe d'antibiotiques et les facteurs individuels du patient [26].

III.1. Toxicité rénale (néphrotoxicité)

Le rein est particulièrement vulnérable aux toxiques médicamenteux en raison de son débit sanguin élevé et de son rôle dans la concentration et l'élimination des médicaments.

Aminosides

Les aminosides sont les antibiotiques les plus néphrotoxiques. La toxicité est dose-dépendante et cumulative. Le mécanisme implique l'accumulation dans les cellules tubulaires proximales, induisant une nécrose cellulaire par production de radicaux libres et activation de l'apoptose. La néphrotoxicité se manifeste par une insuffisance rénale aiguë non oligurique, souvent réversible à l'arrêt mais pouvant évoluer vers une insuffisance rénale chronique après des cures répétées [26].

Glycopeptides

La vancomycine, surtout à fortes doses ou en association avec des aminosides, peut induire une néphrotoxicité tubulaire. Le risque est accru chez les patients âgés, insuffisants rénaux ou déshydratés.

Polymyxines

La colistine et la polymyxine B sont fréquemment néphrotoxiques (30–60 % des patients). La toxicité est dose-dépendante et souvent réversible à l'arrêt.

Tétracyclines

Les tétracyclines, à l'exception de la doxycycline et de la minocycline, sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale. Les tétracyclines périmées peuvent provoquer un syndrome de Fanconi (tubulopathie proximale).

III.2. Toxicité auditive et vestibulaire (ototoxicité)

Aminosides

La gentamicine et la tobramycine ont une toxicité vestibulaire prédominante (vertiges, ataxie). L'amikacine et la néomycine ont une toxicité cochléaire prédominante (acouphènes, surdité). L'ototoxicité est souvent irréversible et peut survenir plusieurs jours après l'arrêt du traitement [27].

Macrolides

L'érythromycine et l'azithromycine à fortes doses peuvent provoquer une ototoxicité réversible (surdité de perception, acouphènes). L'effet est dose-dépendant et disparaît généralement à l'arrêt.

Quinolones

Des cas rares d'ototoxicité ont été rapportés avec les fluoroquinolones, mais ce risque reste exceptionnel.

Potentialisation par les diurétiques de l'anse

L'association d'aminosides avec le furosémide majore significativement le risque d'ototoxicité.

III.3. Toxicité hépatique (hépatotoxicité)

- Macrolides (érythromycine, clarithromycine) : hépatite cholestatique aiguë, à mécanisme immuno-allergique, survenant après 1 à 2 semaines. Réadministration formellement contre-indiquée [16].
- Tétracyclines : hépatite cytolytique parfois sévère. Risque particulièrement élevé chez la femme enceinte (défaillance hépatique aiguë). Mécanisme : inhibition de la synthèse des lipoprotéines et accumulation hépatique de graisses.
- Fluoroquinolones : hépatites cytolytiques ou cholestatiques rares mais parfois sévères. Moxifloxacine la plus fréquemment impliquée [17].

- Bêta-lactamines : hépatites à mécanisme immuno-allergique, généralement bénignes et réversibles à l'arrêt.
- Rifampicine : hépatotoxique, particulièrement en association avec l'isoniazide. Toxicité dose-dépendante.

III.4. Toxicité cardiaque

Macrolides

Les macrolides (érythromycine, clarithromycine) allongent l'intervalle QT en bloquant les canaux potassiques cardiaques IKr, exposant au risque de torsades de pointes. Le risque est majoré par l'hypokaliémie, la bradycardie, l'insuffisance cardiaque et les associations avec d'autres médicaments allongeant le QT [16].

Quinolones

Les fluoroquinolones, surtout la moxifloxacine, allongent également l'espace QT de manière dose-dépendante, justifiant une surveillance ECG chez les patients à risque [17].

Bêta-lactamines

Les réactions d'hypersensibilité peuvent inclure des manifestations cardiovasculaires rares (myocardite, péricardite) à mécanisme immuno-allergique.

III.5. Toxicité tendineuse et musculo-squelettique

Fluoroquinolones

La toxicité tendineuse est un effet de classe majeur des fluoroquinolones. Elle se manifeste par une tendinopathie, le plus souvent au niveau du tendon d'Achille, pouvant aller jusqu'à la rupture. Le mécanisme implique une altération de la matrice extracellulaire, une ischémie et une inflammation. Le risque est accru chez les > 60 ans, sous corticothérapie, les transplantés rénaux et les insuffisants rénaux. La rupture peut survenir de façon brutale, parfois plusieurs semaines après l'arrêt du traitement [17].

Tétracyclines

Chez l'enfant de moins de 8 ans, les tétracyclines se fixent sur le calcium des os en croissance, entraînant une inhibition de la croissance osseuse et une coloration irréversible des dents.

III.6. Toxicité neurologique

Quinolones

Les fluoroquinolones peuvent induire des neuropathies périphériques, parfois irréversibles (douleurs neuropathiques, paresthésies, troubles sensitifs). Elles peuvent également provoquer des troubles du SNC : insomnie, céphalées, vertiges, confusion, voire crises convulsives chez les patients prédisposés [17].

Métronidazole

Le métronidazole peut provoquer une neuropathie périphérique lors d'utilisation prolongée. Des troubles cérébelleux (ataxie, dysarthrie) et des crises convulsives ont également été rapportés.

Bêta-lactamines

À fortes doses et en cas d'insuffisance rénale, les bêta-lactamines peuvent provoquer des encéphalopathies (confusion, myoclonies, crises convulsives) par un effet irritant cortical.

Colistine

La colistine peut induire une neurotoxicité dose-dépendante (paresthésies périorales, vertiges, troubles de la conscience).

Toxicité digestive du métronidazole

Le métronidazole, bien qu'il soit lui-même utilisé dans le traitement de la colite à Clostridioides difficile, peut induire des effets gastro-intestinaux dose-dépendants significatifs. Les plus fréquents sont les nausées (20–30 % des patients), les vomissements, les crampes abdominales, la diarrhée et un goût métallique persistant en bouche. Ces effets sont liés à une irritation directe de la muqueuse gastrique et à un effet sur le système nerveux entérique. La prise pendant les repas atténue généralement la tolérance digestive. À fortes doses ou en cure prolongée, le métronidazole peut également induire une glossite et une stomatite. Il est rappelé que l'association métronidazole-alcool est formellement contre-indiquée en raison de l'effet antabuse (accumulation d'acétaldéhyde) [23, 5].

III.7. Toxicité cutanée et photosensibilisation

Tétracyclines

La doxycycline est la tétracycline la plus photosensibilisante. L'exposition au soleil peut provoquer des réactions phototoxiques sévères (érythème, brûlure, œdème) persistant plusieurs jours après l'arrêt.

Quinolones

Certaines fluoroquinolones (sparfloxacine, lomefloxacine) sont également photosensibilisantes. Ce risque est moins marqué avec la ciprofloxacine et la lévofloxacine.

Sulfamides

Les sulfamides peuvent provoquer des réactions cutanées sévères, incluant le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, engageant le pronostic vital.

III.8. Toxicité hématologique

Chloramphénicol

Le chloramphénicol peut provoquer une aplasie médullaire irréversible, complication rare mais gravissime (mortalité > 50 %) survenant indépendamment de la dose [29].

Bêta-lactamines

Les pénicillines et céphalosporines peuvent induire des cytopénies (neutropénie, thrombopénie, anémie hémolytique) à mécanisme immuno-allergique, généralement réversibles à l'arrêt.

Sulfamides

Les sulfamides peuvent provoquer des neutropénies et thrombopénies dose-dépendantes.

III.9. Facteurs favorisant la toxicité organo-spécifique

- L'âge : les extrêmes d'âge (nouveau-nés, personnes âgées) sont plus vulnérables.
- Les comorbidités : insuffisance rénale, insuffisance hépatique, antécédents cardiaques.
- Les interactions médicamenteuses : associations potentialisant la toxicité.
- Les facteurs génétiques et la durée du traitement et la dose [26].

IV. TOXICITÉ PULMONAIRE DES ANTIBIOTIQUES

IV.1. Nitrofurantoïne

La nitrofurantoïne est l'antibiotique le plus fréquemment incriminé dans la toxicité pulmonaire. On distingue deux formes [5] :

Réaction aiguë (< 1 mois de traitement) : pneumopathie aiguë d'hypersensibilité avec fièvre, dyspnée, toux, éosinophilie et infiltrats alvéolaires bilatéraux à la radiographie thoracique. Elle est réversible à l'arrêt du traitement dans la plupart des cas.

Réaction chronique (> 6 mois, traitements au long cours) : pneumopathie interstitielle diffuse pouvant évoluer vers une fibrose pulmonaire irréversible, manifestations plus insidieuses (dyspnée progressive, toux chronique, hippocratisme digital) [5].

IV.2. Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones, en particulier la ciprofloxacine et la moxifloxacine, ont été associées à des cas de pneumopathie interstitielle et de pneumonie à éosinophiles. Ces réactions sont rares mais documentées, généralement réversibles à l'arrêt du traitement [17].

IV.3. Minocycline

La minocycline peut induire une pneumonie à éosinophiles aiguë ou chronique, se manifestant par une dyspnée, une fièvre et une hyperéosinophilie sanguine. Des cas de lupus induit par la minocycline avec atteinte pleuro-pulmonaire ont également été décrits [14].

IV.4. Amphotéricine B (contexte antifongique)

L'amphotéricine B liposomale utilisée en prévention des surinfections fongiques induites par les antibiothérapies larges peut provoquer des manifestations pulmonaires lors des perfusions : bronchospasme, hypoxémie transitoire et dyspnée, justifiant une prémédication systématique [5].

IV.5. Conduite à tenir devant une toxicité pulmonaire

Arrêt immédiat de l'antibiotique incriminé.

Bilan : radiographie thoracique, scanner thoracique haute résolution (HRCT), NFS (éosinophilie), LDH, bilan immunologique.

Bronchoscopie avec lavage bronchoalvéolaire (LBA) si doute diagnostique avec une infection.

Corticothérapie systémique (prednisone 0,5–1 mg/kg/j) en cas de forme sévère ou de pneumopathie interstitielle [5].

Déclaration à la pharmacovigilance.

V. RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ

IV.1. Mécanismes immunologiques

Les réactions d'hypersensibilité aux antibiotiques sont classées selon la classification de Gell et Coombs (1963) en quatre types [30, 31] :

- Type I (IgE-médiée, immédiate) : fixation de l'allergène sur les IgE membranaires → dégranulation → libération d'histamine, leucotriènes, prostaglandines. Survient dans la première heure. Responsable des réactions les plus graves (anaphylaxie).
- Type II (cytotoxique) : anticorps IgG ou IgM dirigés contre un antigène fixé sur les cellules. Responsable des cytopénies immunes médicamenteuses.
- Type III (complexes immuns) : dépôts de complexes antigène-anticorps → activation du complément → inflammation. Responsable de la maladie sérique, des vascularites.
- Type IV (retardée, T-médiée) : activation des lymphocytes T spécifiques → réaction inflammatoire retardée (48–72 h). Responsable des EMP, du SJS, de la NET et du syndrome DRESS.

IV.2. Réactions immédiates (Type I)

Les réactions IgE-médiées surviennent dans la première heure. Les bêta-lactamines, et particulièrement les pénicillines, constituent la première cause d'allergie médicamenteuse grave à l'échelle mondiale [31, 32]. La prévalence de l'allergie déclarée à la pénicilline est de 10 % dans la population générale, mais moins de 10 % de ces patients sont réellement allergiques à l'évaluation allergologique complète.

IV.3. Réactions retardées (Types II, III, IV)

- Type II : cytopénies immunes (anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie) avec test de Coombs positif. Pénicillines, céphalosporines et cotrimoxazole sont les plus impliqués.
- Type III : maladie sérique (fièvre, arthralgies, urticaire, lymphadénopathies) survenant 1 à 3 semaines après le début du traitement.
- Type IV : EMP — l'ampicilline et l'amoxicilline en sont responsables dans 5–10 % des cas, avec un taux atteignant 80–100 % en cas de MNI associée.

IV.4. Choc anaphylactique

Le choc anaphylactique est une urgence médicale absolue, réaction systémique grave IgE-médiée pouvant mettre en jeu le pronostic vital en quelques minutes. Sa prévalence est de 1–2 pour 10 000 patients traités par bêta-lactamines, avec une mortalité de 1–2 % [33].

Le tableau clinique associe : urticaire généralisée, angio-œdème, bronchospasme, hypotension, tachycardie, troubles de la conscience. Prise en charge : arrêt immédiat de l'antibiotique, adrénaline 0,3–0,5 mg IM (face antéro-latérale de la cuisse) répétée si nécessaire, décubitus dorsal, oxygénothérapie, remplissage vasculaire, surveillance en milieu médicalisé [33].

- **Grade I** : signes cutanéo-muqueux isolés (urticaire généralisée, érythème diffus, prurit, angio-œdème) sans atteinte respiratoire ni cardiovasculaire. Prise en charge : antihistaminiques H1 per os ou IV, corticoïdes.
- **Grade II** : atteinte multiviscérale modérée (signes cutanés ± hypotension modérée, tachycardie, hyperréactivité bronchique, troubles digestifs). Traitement : adrénaline IM 0,3–0,5 mg, antihistaminiques, corticoïdes, remplissage vasculaire.
- **Grade III** : atteinte sévère mettant en jeu le pronostic vital (collapsus cardiovasculaire, bronchospasme sévère, troubles de conscience, cyanose). Traitement : adrénaline IV titrée (bolus 0,1–0,2 mg), remplissage agressif, oxygénothérapie, hospitalisation en réanimation.
- **Grade IV** : arrêt cardiorespiratoire. RCP immédiate, adrénaline IV 1 mg toutes les 3–5 minutes [33].

VI. EFFETS MÉTABOLIQUES ET ENDOCRINIENS

V.1. Troubles électrolytiques

- Hypomagnésémie et hypokaliémie aux aminosides : tubulopathie proximale entraînant une fuite urinaire de magnésium et de potassium, parfois sévère et persistante après l'arrêt.
- Hyperkaliémie au triméthoprime : inhibition des canaux ENaC du tube collecteur réduisant l'excrétion potassique. Risque chez les insuffisants rénaux ou sous médicaments hyperkaliémiants (IEC, ARA2, héparine).
- Hypokaliémie aux pénicillines à forte charge sodée (ticarcilline) : gradient électrochimique favorisant la sécrétion de potassium dans le tube collecteur.

V.2. Interactions médicamenteuses métaboliques

- Macrolides (clarithromycine, érythromycine — inhibiteurs puissants du CYP3A4) : potentialisent les statines (risque de rhabdomyolyse), les AVK (risque hémorragique), la ciclosporine, le tacrolimus, les anticalciques, la carbamazépine, le midazolam [16].
- Rifampicine (inducteur majeur du CYP3A4 et de la glycoprotéine-P) : réduit l'efficacité des contraceptifs hormonaux, des AVK, des antirétroviraux, des immunosuppresseurs et des corticoïdes.
- Fluoroquinolones et allongement du QT : association contre-indiquée avec d'autres médicaments torsadogènes (antiarythmiques de classe IA et III, antipsychotiques) [17].
- Métronidazole et alcool (réaction antabuse) : inhibition de l'aldéhyde-déshydrogénase → accumulation d'acétaldéhyde → flush, tachycardie, nausées. Abstinence alcoolique recommandée pendant et 48 h après le traitement.

V.3. Effets sur le cycle menstruel et la contraception

La rifampicine est le principal antibiotique impliqué dans les interactions avec la contraception hormonale. Son action inductrice enzymatique accélère le métabolisme des œstrogènes et des progestatifs, réduisant significativement l'efficacité contraceptive. Une contraception mécanique complémentaire est impérative durant le traitement et le mois suivant son arrêt [34].

VII. COMPLICATIONS CUTANÉO-MUQUEUSES

VII .1. Introduction

Les complications cutanéo-muqueuses représentent les effets indésirables les plus fréquents de l'antibiothérapie, constituant environ 50 à 70 % de l'ensemble des réactions indésirables aux antibiotiques. Elles peuvent aller de manifestations bénignes et transitoires à des syndromes potentiellement fatals, ce qui justifie une connaissance approfondie de leur physiopathologie, de leur diagnostic et de leur prise en charge [35].

VII.2. Classification des réactions cutanéo-muqueuses

A. Selon le mécanisme

- Mécanisme immunologique : réactions d'hypersensibilité de types I, II, III et IV — urticaire, DRESS, pemphigus.

- Mécanisme non immunologique (toxique ou pharmacologique) : phototoxicité, érythème fixe pigmenté.
- Mécanisme infectieux secondaire : surinfections et dysbioses — candidose buccale, vaginite.

B. Selon la sévérité

- Réactions bénignes : exanthème maculopapuleux, urticaire simple.
- Réactions modérées : érythème fixe pigmenté, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG/AGEP).
- Réactions sévères : SJS, NET/syndrome de Lyell, DRESS, AGEP.

VII.3. Exanthème maculopapuleux (EMP)

L'EMP est la réaction cutanée la plus fréquente aux antibiotiques. Il se présente comme une éruption maculo-papuleuse érythémateuse, symétrique, débutant au tronc avec extension centrifuge, apparaissant 5 à 10 jours après le début du traitement. Prurit modéré et sans atteinte muqueuse. Mécanisme : hypersensibilité retardée de type IV [35].

- Antibiotiques incriminés : aminopénicillines (amoxicilline ++), céphalosporines, sulfamides.
- Cas particulier : amoxicilline + MNI → éruption dans quasi 100 % des cas.
- Prise en charge : arrêt de l'antibiotique, antihistaminiques, corticoïdes si sévères.

VII.4. Urticaire et angio-œdème

Mécanisme : hypersensibilité immédiate de type I (IgE-médiée) ou non immunologique.

- Antibiotiques : pénicillines, céphalosporines, sulfamides.
- Clinique : plaques urticariennes fugaces, migratrices, prurigineuses ± angio-œdème (lèvres, paupières, langue). Survenue dans l'heure suivant la prise. L'atteinte laryngée constitue une urgence vitale.
- Prise en charge : arrêt immédiat, antihistaminiques H1, corticoïdes. Si anaphylaxie : adrénaline IM 0,3 mg.

VII.5. Érythème fixe pigmenté (EFP)

Lésion érythémateuse ou bulleuse récidivant au même site à chaque réintroduction, laissant une pigmentation résiduelle brunâtre. Siège préférentiel : lèvres, organes génitaux, mains.

Réactivation en 30 minutes à 8 heures après réexposition. Mécanisme : lymphocytes T CD8+ résidents dans le derme (type IV) [35].

- Antibiotiques : cotrimoxazole (sulfaméthoxazole-triméthoprime) ++, tétracyclines, métronidazole.
- Prise en charge : éviction définitive du médicament, dermocorticoïdes locaux.

VII.6. Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG/AGEP)

Éruption pustuleuse non folliculaire stérile généralisée à début brutal, avec fièvre élevée (> 38,5 °C). Centaines de pustules sur fond érythémateux œdémateux avec prédilection pour les plis et le tronc. Atteinte muqueuse dans 20 % des cas. Biologie : hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. Résolution spontanée en 1 à 2 semaines après arrêt [35].

- Antibiotiques : aminopénicillines, macrolides, pristinamycine.
- Le score EuroSCAR permet de confirmer le diagnostic.
- Prise en charge : arrêt de l'antibiotique, soins locaux, corticoïdes discutés.

VII.7. Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et Nécrolyse Épidermique Toxique (NET)

Le SJS et la NET constituent des urgences dermatologiques absolues. Ces deux entités forment un continuum distingué par l'étendue du décollement cutané : SJS (< 10 % de la surface corporelle), forme de chevauchement SJS/NET (10–30 %), NET ou syndrome de Lyell (> 30 %). La mortalité du SJS est de 5–10 % ; celle de la NET atteint 20–30 % [36].

- Antibiotiques : sulfamides (cotrimoxazole) ++, aminopénicillines, fluoroquinolones, céphalosporines.
- Prodromes : fièvre, brûlures oculaires, odynophagie.
- Clinique : macules purpuriques confluentes → décollements épidermiques. Signe de Nikolsky positif. Atteinte muqueuse pluriorificielle obligatoire (buccale, oculaire, génitale).
- Mécanisme : apoptose massive des kératinocytes médiée par FasL, Granzyme B, Perforine.
- Score de gravité : SCORTEN.
- Prise en charge : hospitalisation en USI ou unité de brûlés, arrêt immédiat du médicament (facteur pronostique le plus déterminant), réanimation hydroélectrolytique, soins locaux (pansements non adhérents), nutrition entérale précoce, ± IVIG, ciclosporine [36].

VII.8. DRESS Syndrome

Le DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) est une réaction médicamenteuse grave à délai long (2 à 8 semaines après introduction), impliquant une réactivation de virus herpétiques (HHV-6, EBV, CMV) jouant un rôle immunopathologique clé [35].

- Antibiotiques : sulfamides, minocycline, vancomycine, dapsone.
- Clinique : exanthème maculo-papuleux + œdème du visage, fièvre > 38 °C, polyadénopathies, atteinte viscérale (hépatite la plus fréquente, myocardite, pneumopathie, néphrite), hyperéosinophilie > 1 500/mm³, syndrome mononucléosique.
- Score RegiSCAR : outil diagnostique de référence.
- Prise en charge : arrêt immédiat, corticothérapie systémique prolongée (0,5 à 1 mg/kg/j), surveillance viscérale prolongée (plusieurs mois).

VII.9. Phototoxicité et photoallergie

Phototoxicité

Mécanisme toxique direct, non immunitaire. Manifestation en quelques heures sous forme d'un coup de soleil exagéré, uniquement sur les zones photo-exposées. Antibiotiques : tétracyclines (doxycycline ++) et fluoroquinolones. Prise en charge : photoprotection stricte (SPF ≥ 50), arrêt si sévère.

Photoallergie

Mécanisme immun de type IV. Apparition en 24 à 72 heures sous forme d'un eczéma des zones photo-exposées, pouvant s'étendre aux zones couvertes. Antibiotiques : sulfamides principalement. Prise en charge : éviction définitive du médicament.

VII.10. Complications muqueuses secondaires (surinfections)

Candidose oro-pharyngée (muguet)

Rupture de l'équilibre de la flore par antibiotiques à large spectre (amoxicilline, céphalosporines, clindamycine). Clinique : enduit blanchâtre crémeux sur la muqueuse buccale, dysphagie. Traitement : antifongiques locaux (nystatine, miconazole), systémiques si sévère (fluconazole).

Vulvovaginite candidosique

Très fréquente avec les antibiotiques à large spectre. Clinique : prurit vulvaire intense, leucorrhées blanchâtres épaisses, dyspareunie. Traitement : ovules antifongiques (éconazole, clotrimazole).

VII.11. Conduite à tenir générale devant une complication cutanéo-muqueuse

- Identifier et arrêter le médicament suspect.
- Évaluer la gravité (surface cutanée atteinte, atteinte muqueuse, signes systémiques).
- Bilan biologique : NFS, bilan hépatique, bilan rénal, CRP.
- Hospitalisation si signes de gravité.
- Déclarer la réaction en pharmacovigilance.
- Informer le patient et contre-indiquer définitivement l'antibiotique si réaction grave.
- Bilan allergologique à distance (tests cutanés, IDR, patch-tests).

VIII. COMPLICATIONS MICROBIOLOGIQUES

VIII.1. Sélection de bactéries résistantes

La pression de sélection exercée par les antibiotiques constitue le principal moteur de l'émergence et de la diffusion des résistances bactériennes, phénomène qualifié par l'OMS de l'une des principales menaces sanitaires mondiales [37]. Les exemples emblématiques incluent : MRSA, ERV, entérobactéries productrices de BLSE et de carbapénémases, Pseudomonas aeruginosa et Acinetobacter baumannii multirésistants [37, 38].

VIII.2. Émergence de résistances croisées

La résistance croisée désigne la résistance simultanée à plusieurs antibiotiques de la même famille ou de familles différentes. Elle peut résulter de mécanismes communs (pompes d'efflux actif polyspécifiques) ou de la co-sélection de gènes de résistance portés par le même élément mobile. Le phénotype MLSB en est un exemple classique.

VIII.3. Modifications du microbiote commensal

Les antibiotiques à large spectre peuvent provoquer des altérations profondes et durables du microbiote intestinal humain (10^{14} micro-organismes, > 1 000 espèces), réduisant la diversité microbienne et rompant la résistance à la colonisation par des pathogènes opportunistes (Clostridioides difficile, Candida spp., entérocoques résistants) [39].

IX. EFFETS À LONG TERME

Les antibiotiques peuvent entraîner des conséquences à long terme sur la santé humaine, concernant à la fois l'individu traité et l'écosystème microbien global. Ces effets sont souvent méconnus [39].

IX.1. Effets sur le microbiote intestinal

Dysbiose prolongée

La perturbation du microbiote peut persister plusieurs mois, voire plusieurs années après un traitement antibiotique. Certaines études montrent que la composition du microbiote peut ne jamais retrouver son état initial. La diversité bactérienne diminue, avec une réduction des espèces bénéfiques (Bifidobacterium, Lactobacillus) et une prolifération potentielle de bactéries pathogènes [39].

Colonisation par des bactéries résistantes

La pression de sélection favorise la persistance de bactéries résistantes dans le microbiote pendant des mois, constituant un réservoir de gènes de résistance potentiellement transmissibles.

Infections récurrentes

La dysbiose chronique favorise les infections récurrentes, notamment à Clostridioides difficile. Les récidives sont fréquentes en raison de la perturbation durable de la flore protectrice [25].

IX.2. Effets métaboliques à long terme

Prise de poids et obésité

De nombreuses études épidémiologiques ont établi un lien entre l'exposition aux antibiotiques dans la petite enfance et un risque accru d'obésité ultérieure. Les antibiotiques modifient la composition du microbiote, influençant l'extraction calorique et la régulation hormonale de l'appétit. L'utilisation répétée chez l'adulte est également associée à une prise de poids progressive [40].

Diabète de type 2

Plusieurs études de cohorte ont montré une association entre l'exposition répétée aux antibiotiques et un risque augmenté de diabète de type 2. Les mécanismes impliquent

l'altération du microbiote et ses effets sur l'inflammation systémique et la sensibilité à l'insuline [40].

IX.3. Effets immunologiques à long terme

Risque accru de maladies allergiques

L'exposition aux antibiotiques dans la petite enfance est associée à un risque accru de maladies allergiques (asthme, eczéma, rhinite allergique). Cette association s'explique par la théorie hygiéniste et le rôle du microbiote dans la maturation du système immunitaire [39, 40].

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Des études suggèrent une association entre l'utilisation répétée d'antibiotiques et un risque accru de MICI (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique). La dysbiose induite pourrait favoriser une inflammation chronique de la muqueuse intestinale chez les sujets prédisposés [39].

IX.4. Effets sur la santé osseuse et dentaire

Tétracyclines et coloration dentaire

L'utilisation de tétracyclines chez l'enfant de moins de 8 ans entraîne une coloration jaune-brun irréversible des dents, due à la chélation du calcium et à l'incorporation dans l'émail et la dentine en formation. Cet effet est définitif et peut avoir des conséquences esthétiques et psychologiques à long terme.

Atteintes cartilagineuses

Les fluoroquinolones sont contre-indiquées chez l'enfant en raison de leur toxicité sur le cartilage articulaire immature. Des études expérimentales ont montré des lésions cartilagineuses [17].

Fractures et qualité osseuse

Certaines études ont suggéré une association entre l'utilisation prolongée de fluoroquinolones et un risque accru de fractures, lié à des effets sur le métabolisme du collagène et la qualité du tissu conjonctif [17].

IX.5. Effets neurologiques à long terme

Neuropathies périphériques

Les fluoroquinolones peuvent induire des neuropathies périphériques, parfois irréversibles (douleurs neuropathiques, paresthésies, troubles sensitifs), persistant des mois voire des années après l'arrêt [17].

Troubles cognitifs

Des cas de troubles cognitifs persistants (mémoire, attention) ont été rapportés après l'utilisation de fluoroquinolones. Bien que rares, ces effets peuvent avoir un impact significatif sur la qualité de vie.

IX.6. Résistance aux antibiotiques — conséquence collective majeure

Résistance individuelle et transmission communautaire

Chaque traitement antibiotique exerce une pression de sélection sur le microbiote de l'individu, favorisant l'émergence de bactéries résistantes pouvant coloniser l'individu pendant des mois et être transmises à l'entourage familial, puis à la communauté. La dissémination des gènes de résistance par plasmides contribue à l'augmentation globale de la résistance [37].

Impasse thérapeutique

La multiplication des résistances conduit à des situations d'impasse thérapeutique pour certaines infections, où aucun antibiotique efficace n'est plus disponible. Les infections nosocomiales à BMR constituent une menace majeure de santé publique [37, 38].

IX.7. Effets spécifiques selon les classes — synthèse

Macrolides

L'utilisation prolongée de macrolides est associée à un risque accru d'allongement du QT. Des études épidémiologiques ont également suggéré une association avec un risque accru de sténose du pylore chez le nouveau-né et d'anomalies cardiaques congénitales lors d'une exposition pendant la grossesse [16].

Fluoroquinolones

Au-delà des effets tendineux et neurologiques, l'utilisation de fluoroquinolones a été associée à un risque accru de déchirure aortique et d'anévrisme de l'aorte, en particulier chez les patients âgés et ceux ayant des antécédents cardiovasculaires [17].

Aminosides

La néphrotoxicité peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique après des cures répétées. L'ototoxicité, affectant cochlée et vestibule, est souvent irréversible [26, 27].

IX.8. Effets chez l'enfant

L'exposition aux antibiotiques dans les premières années de vie a des conséquences particulièrement marquées en raison de l'immaturité du microbiote et du système immunitaire [39, 40] :

- Développement du système immunitaire : la perturbation de la colonisation bactérienne néonatale peut orienter le développement immunitaire vers une réponse de type allergique ou inflammatoire.
- Asthme : une méta-analyse a confirmé l'association entre antibiothérapies dans la petite enfance et risque accru d'asthme ultérieur.
- Maladies auto-immunes : certaines études suggèrent une association avec la maladie cœliaque et la polyarthrite rhumatoïde juvénile.

X. PRÉVENTION ET PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDÉSIRABLES

X.1. Surveillance biologique et clinique

- Aminosides : dosage des concentrations sériques résiduelles, surveillance quotidienne de la créatinine et de la diurèse, audiogramme avant traitement puis hebdomadaire si traitement prolongé.
- Vancomycine : monitoring de l'AUC24h/CMI (objectif 400–600 mg.h/L pour les infections à MRSA), surveillance de la créatinine et de la NFS.
- Chloramphénicol : NFS et réticulocytes avant traitement puis tous les 2–3 jours.
- Amoxicilline-clavulanate et antituberculeux : bilan hépatique avant traitement puis surveillance régulière.
- Cotrimoxazole et linézolide : NFS et plaquettes au moins une fois par semaine.
- Fluoroquinolones : surveillance clinique des tendons (arrêt immédiat à la moindre douleur), ECG si associations torsadogènes.

X.2. Mesures préventives

- Interrogatoire systématique des antécédents allergiques avant toute prescription.
- Adaptation posologique rigoureuse à la fonction rénale (Cockcroft ou CKD-EPI) et hépatique.

- Éviction des associations médicamenteuses à risque d'interaction pharmacocinétique grave.
- Probiotiques (Saccharomyces boulardii) en prévention des DAA chez les patients à risque.
- Photoprotection (SPF ≥ 50) lors de l'utilisation de tétracyclines ou fluoroquinolones.
- Supplémentation systématique en vitamine B6 lors de tout traitement par isoniazide.
- Information du patient sur les signes d'alarme devant conduire à une consultation urgente.

X.3. Conduite à tenir devant un effet indésirable

- Évaluation de l'imputabilité selon la méthode française (critères chronologiques et sémiologiques) [22].
- Décision thérapeutique : arrêt immédiat si l'effet est grave (anaphylaxie, SJS/NET, cytopénie sévère, hépatite fulminante) ; réduction de dose ou surveillance si l'effet est modéré.
- Traitement symptomatique adapté : antihistaminiques pour l'urticaire, antifongiques pour les candidoses, adrénaline pour le choc anaphylactique.
- Déclaration obligatoire à la pharmacovigilance.

X.4. Rôle du bon usage des antibiotiques (Antibiotic Stewardship Programs)

- Antibiothérapie documentée plutôt qu'empirique dès que possible.
- Stratégie de désescalade : réduire le spectre dès l'identification bactérienne.
- Durées de traitement courtes, validées par les données probantes.
- Relais oral précoce dès que l'état clinique le permet.
- Formation continue des prescripteurs et sensibilisation des patients [41].

XI. CLASSIFICATION DES EFFETS INDÉSIRABLES PAR FAMILLE D'ANTIBIOTIQUES

XI.1. Effets indésirables des bêta-lactamines

Effets allergiques

L'allergie aux pénicillines est la plus fréquente des allergies médicamenteuses (prévalence déclarée : 10 %). Les manifestations incluent l'EMP, l'urticaire, l'angio-œdème et, plus rarement, le choc anaphylactique (1–4/10 000 prescriptions). La réactivité croisée entre pénicillines et céphalosporines est de l'ordre de 1–2 % [31].

Effets non allergiques

Troubles digestifs fréquents avec l'amoxicilline-clavulanate (10–20 %). Encéphalopathie aux pénicillines à doses très élevées chez l'insuffisant rénal. Cytopénies immunes (anémie hémolytique de Coombs positive, thrombocytopénie) possibles. Cholestase hépatique de l'amoxicilline-clavulanate (1–3/10 000) [28].

XI.2. Effets indésirables des aminosides

- Néphrotoxicité (10–25 % des patients) : nécrose tubulaire aiguë non oligurique, généralement réversible. Surveillance obligatoire de la créatinine [26].
- Ototoxicité cochléaire (3–14 %) et vestibulaire (4–6 %) : lésions des cellules ciliées potentiellement irréversibles. Audiogramme recommandé [27].
- Bloc neuromusculaire (rare) : risque majoré en cas de myasthénie, hypocalcémie, curarisation concomitante.
- Hypomagnésémie et hypokaliémie lors des traitements prolongés.

L'administration en DUJ permet d'optimiser l'efficacité tout en réduisant la toxicité rénale et ototoxique par limitation de l'accumulation tissulaire.

XI.3. Effets indésirables des fluoroquinolones

- Tendinopathies (0,1–0,4 %) : tendinites et ruptures tendineuses (Achille ++). Arrêt immédiat à la moindre douleur. Facteurs de risque : âge > 60 ans, corticothérapie, insuffisance rénale [17].
- Effets neuropsychiatriques (0,1–0,4 %) : insomnies, agitation, confusion, convulsions, hallucinations, syndrome dépressif. Peuvent être persistants.
- Allongement du QT : surtout moxifloxacine. ECG chez les patients à risque. Contre-indication aux associations torsadogènes.
- Phototoxicité : photoprotection recommandée.
- Hypoglycémie/hyperglycémie, principalement chez les diabétiques sous antidiabétiques oraux.
- Contre-indication chez l'enfant et l'adolescent (risque articulaire) et sélection importante de résistances bactériennes [37].

XI.4. Effets indésirables des macrolides

- Effets digestifs très fréquents (jusqu'à 40 % avec l'érythromycine) : nausées, vomissements, crampes abdominales par effet prokinétique. Azithromycine et clarithromycine sont mieux tolérées [16].
- Allongement du QT et risque de torsades de pointes : effet classe. Contre-indication chez les patients à QT long congénital ou sous médicaments torsadogènes.
- Hépatotoxicité cholestasique : surtout avec l'estolate d'érythromycine.
- Interactions médicamenteuses via CYP3A4 : très nombreuses avec clarithromycine et érythromycine.
- Induction de la résistance MLSB chez les staphylocoques et streptocoques.

XI.5. Effets indésirables des sulfamides

- Réactions cutanées graves : cotrimoxazole = principale cause médicamenteuse de SJS/NET, risque multiplié par 1 000 chez les patients VIH [35, 36].
- Hématotoxicité : anémie hémolytique (G6PD), anémie mégaloblastique, agranulocytose, thrombocytopénie.
- Néphrotoxicité : cristallurie, néphrite interstitielle allergique. Hydratation adéquate préconisée.
- Photosensibilisation : photoallergie et phototoxicité documentées.
- Contre-indications absolues : prématurés et nouveau-nés (ictère nucléaire), grossesse à terme, déficit en G6PD.
- Hyperkaliémie au triméthoprime chez les insuffisants rénaux.

CHAPITRE III : PARTIE PRATIQUE COMPLICATIONS DE L'ANTIBIOTHERAPIE EN REANIMATION

ÉTUDE OBSERVATIONNELLE ANALYTIQUE DE TYPE CAS-TEMOINS

SERVICE DE REANIMATION MEDICALE — CHU IBN SINA, ANNABA

CHAPITRE III : PARTIE PRATIQUE – COMPLICATIONS DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE EN RÉANIMATION (Étude observationnelle analytique de type Cas-Témoins Service de Réanimation Médicale — CHU Ibn Sina, Annaba)

I. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

I.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'identifier et d'analyser les complications liées à l'antibiothérapie chez les patients hospitalisés en service de réanimation médicale du CHU Ibn Sina d'Annaba, et d'en déterminer les facteurs de risque associés.

I.2. Objectifs secondaires

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et microbiologiques de la population étudiée.
- Déterminer la fréquence, la nature et la chronologie des complications de l'antibiothérapie : rénales (IRA), oto-rhino-laryngologiques (ototoxicité), digestives, cutanées, allergiques et neurologiques.
- Analyser les pratiques de prescription antibiotique : familles utilisées, intentions de traitement, associations, durées.
- Évaluer l'impact de l'antibiothérapie sur l'émergence de bactéries multirésistantes (BMR) et hautement résistantes (BHR).
- Suivre l'évolution clinique (score SOFA) et biologique (Procalcitonine) au cours du traitement antibiotique.
- Établir une comparaison entre le groupe Cas (patients ayant développé une complication) et le groupe Témoins (patients sans complication).

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

II.1. Type et cadre de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle analytique de type cas-témoins rétrospective, menée au sein du service de Réanimation Médicale du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Ibn Sina d'Annaba. L'étude vise à identifier les complications survenues au cours d'une antibiothérapie et à explorer les facteurs qui y sont associés. La période d'inclusion s'étend sur une durée de deux ans.

II.2. Population étudiée

La population étudiée est constituée de l'ensemble des patients hospitalisés en unité de soins intensifs (USI) et ayant bénéficié d'une antibiothérapie au cours de la période d'étude. Au total, 95 patients ont été inclus, répartis en deux groupes appariés :

- Groupe CAS (n = 48) : patients ayant présenté au moins une complication documentée au cours ou au décours de leur antibiothérapie.
- Groupe TÉMOINS (n = 47) : patients n'ayant présenté aucune complication liée à l'antibiothérapie, appariés aux cas selon les critères cliniques et démographiques (âge, sexe, service d'origine, type d'infection).

II.3. Critères d'inclusion

- Tout patient hospitalisé en service de réanimation médicale durant la période d'étude.
- Âge ≥ 16 ans.
- Ayant reçu au moins une molécule antibiotique par voie systémique (intraveineuse, intramusculaire ou per os) pendant la durée d'hospitalisation.
- Durée de l'antibiothérapie ≥ 48 heures.
- Dossier médical complet et exploitable.

II.4. Critères d'exclusion

- Patients dont le dossier médical est incomplet ou inexploitable.
- Patients ayant reçu une antibiothérapie de durée inférieure à 48 heures.

- Patients transférés dans un autre service ou établissement avant évaluation complète.
- Antécédent documenté d'allergie ou de contre-indication aux molécules antibiotiques utilisées avant le début de l'étude.

II.5. Méthode de recueil des données

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux archivés dans le service de réanimation médicale, sur la base d'une fiche de recueil standardisée (Fiche Technique). Les informations collectées ont été organisées selon les rubriques suivantes :

a) Données administratives et démographiques

- Numéro de dossier, âge, sexe, service d'origine, dates d'entrée et de sortie, durée de séjour.

b) Données cliniques à l'admission

- Diagnostic principal d'hospitalisation.
- Comorbidités préexistantes : diabète, HTA, insuffisance rénale chronique (IRC), insuffisance respiratoire, pathologie neurologique, néoplasie, immunodépression.
- Score de sévérité SOFA et score IGS II à l'admission (J0) et au cours du suivi (J7, J14, J21, J28).
- Type d'infection : nosocomiale ou communautaire. Site de l'infection.
- Présence d'un état de choc septique. Valeur du lactate.
- Recours à la ventilation mécanique invasive et durée.

c) Données biologiques

- Bilan inflammatoire à l'admission et en cours d'évolution : CRP, Procalcitonine (PCT) aux jours J0, J2, J4, J6, J8, J10, J12, J14.
- Numération formule sanguine (NFS) : globules blancs, hémoglobine, plaquettes.
- Bilan rénal : créatinémie, urée sanguine.
- Hémocultures, prélèvements microbiologiques : ECBU, prélèvement distal protégé (PPD), ponction lombaire (PL), prélèvements cutanés.

d) Données relatives à l'antibiothérapie

- Molécules prescrites (jusqu'à 6 molécules successives), classe thérapeutique, voie d'administration, posologie, durée de chaque traitement.
- Critère d'arrêt du traitement antibiotique : PCT négative, apyrexie, fin de cure programmée, inefficacité, escalade thérapeutique.
- Type de traitement : monothérapie, bithérapie, trithérapie ou quadrithérapie.
- Documentation bactériologique : avec ou sans preuve microbiologique, avec ou sans antibiogramme.
- Modification du traitement antibiotique en cours d'hospitalisation.

e) Données relatives aux complications

- Complications rénales : insuffisance rénale aiguë (IRA) définie selon les critères RIFLE.
- Complications ORL : ototoxicité, surdité (cochléaire et/ou vestibulaire).
- Complications cutanées : rash cutané, phlébite, vénite au site d'injection.
- Complications digestives : diarrhée, colite à Clostridioides difficile, nausées/vomissements.
- Complications allergiques : urticaire, anaphylaxie.
- Complications neurologiques.
- Complications microbiologiques : sélection de BMR, BHR, candidose, dysbiose intestinale.
- Date d'apparition de la complication et conduite à tenir adoptée.

f) Données évolutives

- Mode de sortie : retour à domicile, transfert, décès. Cause de décès.
- Durée de séjour en USI et durée totale d'hospitalisation.
- Surinfection, rechute infectieuse, durée sans antibiotique.

II.6. Fiche technique de recueil des données

La fiche technique ci-dessous a été utilisée pour la collecte standardisée des informations relatives à chaque patient :

FICHE TECHNIQUE — RECUEIL DES DONNÉES PATIENT

I. IDENTIFICATION

N° Dossier : …… Sexe : ☐ M ☐ F Âge : …… Diagnostic d'hospitalisation : ……

Comorbidités : ☐ Diabète ☐ HTA ☐ IRC ☐ Immunodépression ☐ Autres : ……

Type d'infection : ☐ Nosocomiale ☐ Communautaire ☐ Mixte État septique : ☐ Choc septique

Site d'infection : ☐ Pulmonaire ☐ Urinaire ☐ Cathéter ☐ Bactériémie ☐ Parties molles ☐ Neurologique ☐ Digestif ☐ ORL

II. ANTIBIOTHÉRAPIE

Antibiotique prescrit : …… Classe : …… Voie : ☐ PO ☐ IV ☐ IM

Posologie : …… Début : …… Fin : …… Durée totale : ……

☐ Monothérapie ☐ Bithérapie ☐ Trithérapie ☐ Quadrithérapie

Preuve bactériologique : ☐ Oui ☐ Non Antibiogramme : ☐ Oui ☐ Non Traitement modifié : ☐ Oui ☐ Non

III. EXAMENS BIOLOGIQUES

CRP : ☐ Faite ☐ Non Procalcitonine : ☐ Faite ☐ Non Valeurs J0 : ___ J4 : ___ J8 : ___ J12 : ___

Prélèvement bactériologique : ☐ Oui ☐ Non Germe isolé : …… Antibiogramme : ☐ Oui ☐ Non

Sensible : …… Résistant : ……

IV. COMPLICATIONS DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE

Rénales : ☐ Insuffisance rénale aiguë (critères RIFLE)

ORL : ☐ Ototoxicité / Surdité

Digestives : ☐ Diarrhée ☐ Colite C. difficile ☐ Nausées/Vomissements

Cutanées : ☐ Rash ☐ Phlébite ☐ Vénite au site d'injection

Allergiques : ☐ Urticaire ☐ Anaphylaxie Hématologiques : ☐ Neutropénie ☐ Thrombopénie

Microbiologiques : ☐ BMR ☐ BHR ☐ Candidose ☐ Dysbiose Date d'apparition : ……

Conduite à tenir : ☐ Poursuite ☐ Modification de l'ATB ☐ Arrêt définitif

V. ÉVOLUTION

☐ Guérison ☐ Amélioration ☐ Rechute infectieuse ☐ Décès (Cause : ☐ infectieuse ☐ non infectieuse)

FICHE TECHNIQUE — RECUEIL DES DONNÉES PATIENT
Date d'entrée : …… Date de sortie : …… Durée de séjour USI : …… Durée totale hosp. : ……

II.7. Analyse statistique

Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS® version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Les variables qualitatives sont décrites en effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives continues suivant une loi normale sont exprimées en moyenne ± écart-type (ET) ; dans le cas contraire, elles sont décrites par la médiane et l'intervalle interquartile [Q1-Q3]. La comparaison entre les groupes Cas et Témoins a été effectuée par le test du Chi² de Pearson ou le test exact de Fisher pour les variables catégorielles, et par le test de Student ou de Mann-Whitney selon la normalité de la distribution pour les variables continues. Le seuil de significativité statistique retenu est $p < 0,05$.

III. RÉSULTATS

A. Caractéristiques démographiques

1. Répartition selon le groupe d'étude

Au total, 95 patients ont été inclus dans l'étude, parmi lesquels 48 cas (50,5 %) et 47 témoins (49,5 %).

Groupe	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Cas	48	50,5 %
Témoins	47	49,5 %
Total	95	100 %

Tableau 1 : Répartition de la population selon le groupe d'étude

2. Répartition selon l'âge

L'âge moyen de la population est de 45,6 ± 19,6 ans, avec une médiane de 44 ans (extrêmes : 16–91 ans). La tranche d'âge 40–49 ans est la plus représentée (24,2 %). L'âge moyen du groupe Cas (47,1 ans) est légèrement supérieur à celui des Témoins (44,1 ans), sans différence statistiquement significative.

Classe d'âge	Total n (%)	% cumulé	Cas (n)	Témoins (n)
< 20 ans	8 (8,4 %)	8,4 %	3	5
20 – 29 ans	17 (17,9 %)	26,3 %	7	10
30 – 39 ans	11 (11,6 %)	37,9 %	3	8
40 – 49 ans	23 (24,2 %)	62,1 %	14	9

Classe d'âge	Total n (%)	% cumulé	Cas (n)	Témoins (n)
50 – 59 ans	9 (9,5 %)	71,6 %	7	2
60 – 69 ans	17 (17,9 %)	89,5 %	8	9
≥ 70 ans	10 (10,5 %)	100 %	6	4
Total	95 (100 %)	—	48	47

Tableau 2 : Répartition selon la classe d'âge

3. Répartition selon le sexe

La population est à nette prédominance masculine : 65 hommes (68,4 %) contre 30 femmes (31,6 %), soit un sex-ratio H/F global de 2,17. Dans le groupe Cas, le sex-ratio est de 2,54 et dans le groupe Témoins de 1,76.

Sexe	Cas n (%)	Témoins n (%)	Total n (%)
Masculin	33 (68,8 %)	30 (63,8 %)	65 (68,4 %)
Féminin	13 (27,1 %)	17 (36,2 %)	30 (31,6 %)
Sex-ratio H/F	2,54	1,76	2,17

Tableau 3 : Répartition selon le sexe

B. Caractéristiques cliniques

1. Comorbidités

Environ 80 % des patients présentaient au moins une comorbidité préexistante. Le diabète (23,2 %) et les pathologies cardiovasculaires (17,9 %) dominent. L'IRC et la cirrhose restent rares dans notre série.

Comorbidité	Cas n (%)	Témoins n (%)	Total n (%)
Diabète sucré	12 (25,0 %)	10 (21,3 %)	22 (23,2 %)
Cardiopathie / HTA	9 (18,8 %)	8 (17,0 %)	17 (17,9 %)
Insuffisance respiratoire chronique (OLD)	2 (4,2 %)	0 (0,0 %)	2 (2,1 %)
Insuffisance rénale chronique (IRC)	1 (2,1 %)	1 (2,1 %)	2 (2,1 %)
Cirrhose hépatique	0 (0,0 %)	1 (2,1 %)	1 (1,1 %)
Néoplasie métastatique	1 (2,1 %)	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)

Tableau 4 : Répartition des comorbidités selon le groupe

2. Données infectieuses et de sévérité

Le site infectieux pulmonaire est prédominant (56,8 %), suivi des infections liées au cathéter (18,9 %) et des infections urinaires (14,7 %). Le score SOFA moyen à J0 est de 4,58 dans le groupe Cas contre 3,6 dans le groupe Témoins.

Site de l'infection	Cas n (%)	Témoins n (%)	Total n (%)
Pulmonaire	28 (58,3 %)	26 (55,3 %)	54 (56,8 %)
Infection liée au cathéter	9 (18,8 %)	9 (19,1 %)	18 (18,9 %)
Voies urinaires	7 (14,6 %)	7 (14,9 %)	14 (14,7 %)
Bactériémie primaire	4 (8,3 %)	4 (8,5 %)	8 (8,4 %)
Peau / SNC	1 (2,1 %)	1 (2,1 %)	2 (2,1 %)

Tableau 5 : Site de l'infection selon le groupe

C. Caractéristiques de l'antibiothérapie

1. Familles d'antibiotiques utilisées

Sur l'ensemble des prescriptions antibiotiques dans le groupe Cas (toutes molécules confondues), les β-lactamines représentent la famille la plus prescrite avec 43,2 % des prescriptions, suivies des aminosides (20,3 %), des glycopeptides (11,0 %), des polymyxines (colistine, 6,8 %) et des nitroimidazolés (5,9 %).

Famille d'antibiotiques	Prescriptions (n)	% du total	Principaux représentants
β-lactamines	51	43,2 %	Céfotaxime, Imipéném, Augmentin
Aminosides	24	20,3 %	Amikacine, Gentamicine
Glycopeptides	13	11,0 %	Vancomycine
Polymyxines	8	6,8 %	Colistine
Nitroimidazolés	7	5,9 %	Métronidazole
Macrolides	4	3,4 %	Rovamycine
Fluoroquinolones	1	0,8 %	Ciprofloxacine
Rifamycines	1	0,8 %	Rifampicine
Autres	9	7,6 %	—

Tableau 6 : Familles d'antibiotiques utilisées — Groupe CAS

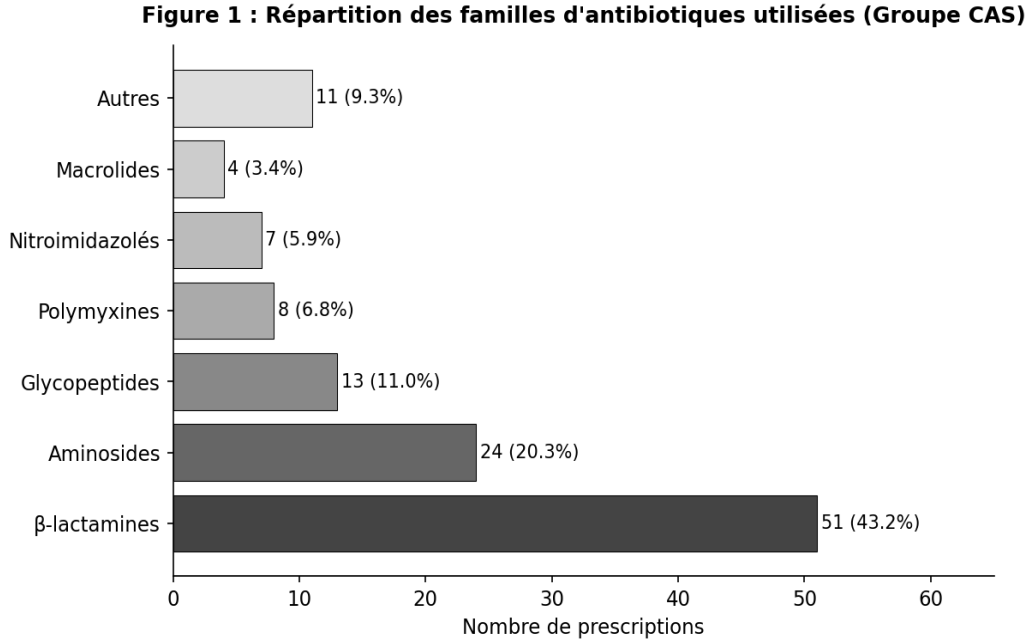


Figure 1 : Répartition des familles d'antibiotiques — Groupe CAS

2. Antibiotiques de 1ère, 2ème et 3ème intention

En 1ère intention, la céfotaxime (C3G) est prescrite dans 41,7 % des cas, suivie de l'amoxicilline-acide clavulanique (16,7 %) et de la vancomycine (16,7 %). En 2ème intention, on note un recours accru à l'imipéném (escalade thérapeutique) dans 22,9 % des cas. En 3ème ligne, l'amikacine est l'antibiotique le plus fréquemment associé (20,8 %).

Molécule	1ère int. n (%)	2ème int. n (%)	3ème int. n (%)
Céfotaxime (C3G)	20 (41,7 %)	1 (2,1 %)	1 (2,1 %)
Amoxicilline-AC (Augmentin)	8 (16,7 %)	—	—
Vancomycine	8 (16,7 %)	2 (4,2 %)	—
Imipéném (Tiénam)	6 (12,5 %)	11 (22,9 %)	4 (8,3 %)
Ceftazidime	2 (4,2 %)	—	—

Molécule	1ère int. n (%)	2ème int. n (%)	3ème int. n (%)
Amikacine	—	5 (10,4 %)	10 (20,8 %)
Gentamicine	—	5 (10,4 %)	—
Métronidazole	—	7 (14,6 %)	—
Rovamycine	—	4 (8,3 %)	—
Colistine	—	2 (4,2 %)	3 (6,3 %)

Tableau 7 : Antibiotiques selon l'intention de prescription — Groupe CAS

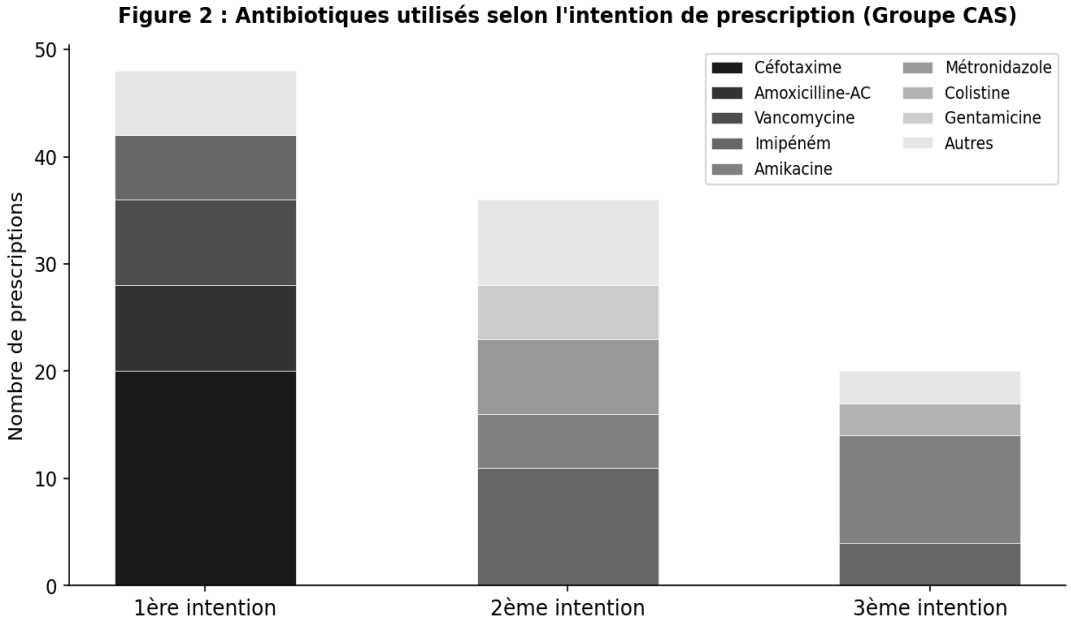


Figure 2 : Antibiotiques utilisés selon l'intention de prescription (Groupe CAS)

3. Associations d'antibiotiques

La bithérapie est le schéma thérapeutique le plus fréquemment utilisé aussi bien dans le groupe Cas (41,7 %) que dans le groupe Témoins (46,8 %). La monothérapie concerne 20,8 % des cas et la polythérapie (≥ 4 antibiotiques) représente 18,7 % des cas. Les associations les plus fréquentes sont : β-lactamine + aminoside, β-lactamine + glycopeptide, et β-lactamine + nitroimidazolé.

Type d'association	CAS n	CAS %	TEM n	TEM %	Total
Monothérapie (1 ATB)	10	20,8 %	8	17,0 %	18
Bithérapie (2 ATB)	20	41,7 %	22	46,8 %	42
Trithérapie (3 ATB)	9	18,8 %	10	21,3 %	19
Quadrithérapie+ (≥4 ATB)	9	18,8 %	7	14,9 %	16
Total	48	100 %	47	100 %	95

Tableau 8 : Type d'association antibiotique selon le groupe

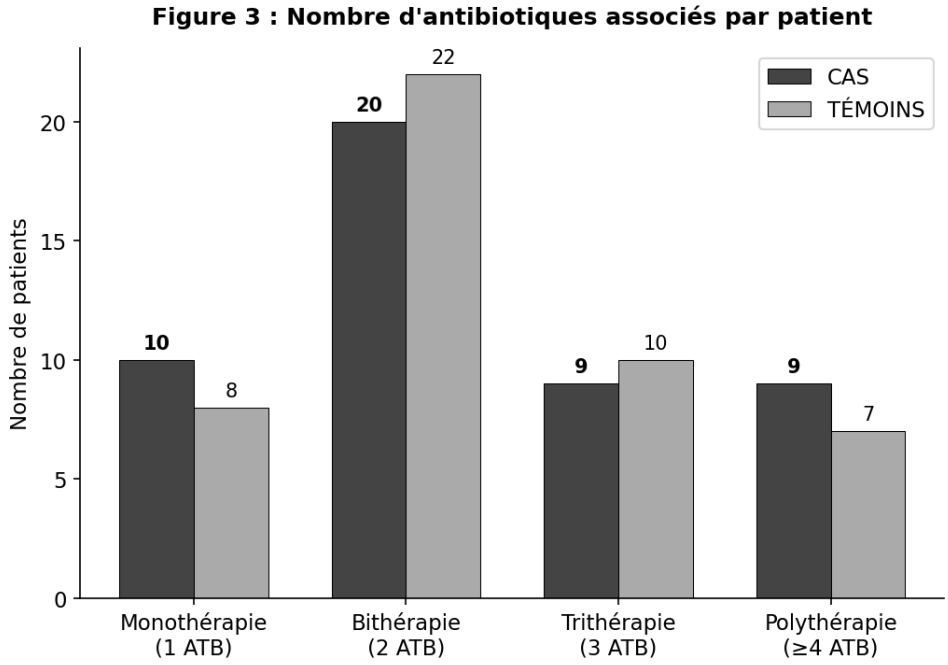


Figure 3 : Nombre d'antibiotiques associés par patient (CAS vs TÉMOINS)

4. Antibiothérapie selon le site infectieux

La prescription d'antibiotiques varie selon le site de l'infection. Pour les infections pulmonaires, la céfotaxime et l'imipéném sont les molécules de choix. Les infections liées au cathéter requièrent plus souvent la vancomycine (7/9 cas). Les infections urinaires sont traitées préférentiellement par l'amikacine et l'imipéném.

Antibiotique	Pulm. (n=28)	Urin. (n=7)	Cathéter (n=9)	Bactériémie (n=4)
Céfotaxime	16 (57,1 %)	2 (28,6 %)	1 (11,1 %)	2 (50,0 %)
Imipéném	15 (53,6 %)	3 (42,9 %)	5 (55,6 %)	1 (25,0 %)
Amikacine	9 (32,1 %)	4 (57,1 %)	3 (33,3 %)	—
Vancomycine	2 (7,1 %)	—	7 (77,8 %)	1 (25,0 %)

Antibiotique	Pulm. (n=28)	Urin. (n=7)	Cathéter (n=9)	Bactériémie (n=4)
Amoxicilline-AC	7 (25,0 %)	—	—	1 (25,0 %)
Colistine	—	—	—	1 (25,0 %)

Tableau 9 : Antibiotiques prescrits selon le site infectieux (Groupe CAS)

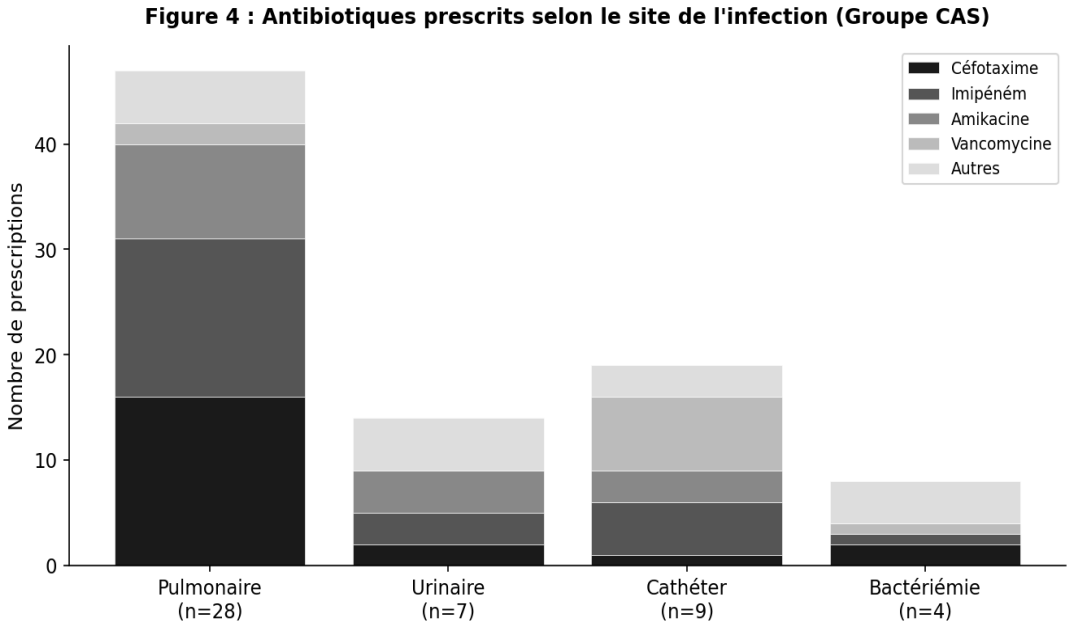


Figure 4 : Antibiotiques selon le site infectieux — Groupe CAS

5. Durée de l'antibiothérapie

La durée moyenne de la 1ère molécule antibiotique est de 6,0 ± 2,6 jours avec une médiane de 6 jours (extrêmes : 1–15 jours). La durée moyenne de la 2ème molécule est de 5,4 jours. La durée globale de l'épisode infectieux est en moyenne de 6,3 jours. La majorité des patients (50,0 %) ont été traités entre 4 et 7 jours pour leur 1ère molécule.

Molécule	N patients	Moy (j)	Médiane (j)	Min–Max (j)
1ère molécule	45	6,0 ± 2,6	6	1–15
2ème molécule	36	5,4 ± 3,1	5	1–17
3ème molécule	17	4,4 ± 2,5	3	2–10
Durée épisode infectieux	48	6,3 ± 2,1	6	2–21

Tableau 10 : Durée de traitement par molécule — Groupe CAS

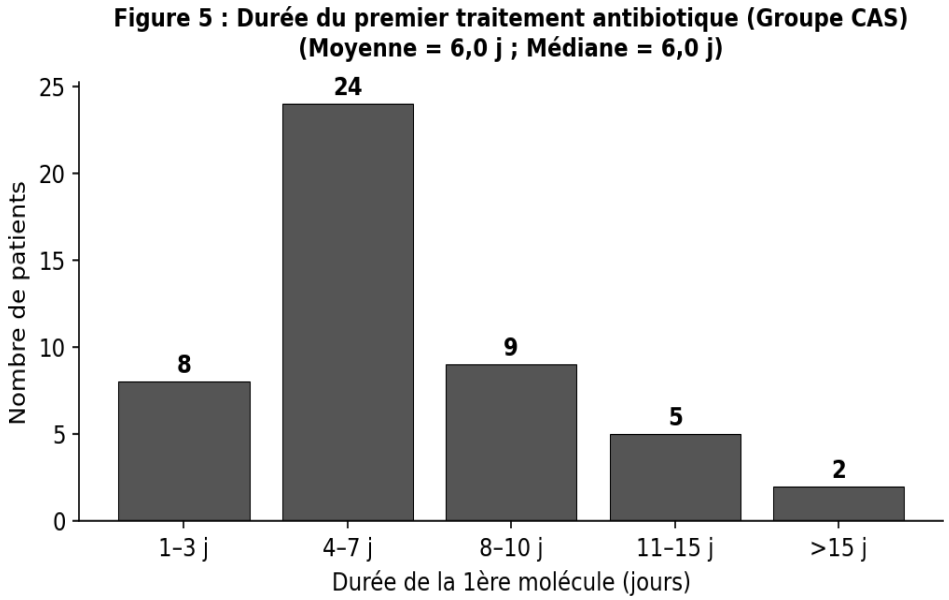


Figure 5 : Durée du premier traitement antibiotique — Groupe CAS

6. Critères d'arrêt de l'antibiothérapie

Le critère d'arrêt le plus fréquemment retenu est la négativation de la procalcitonine (PCT) associée à l'apyrexie, représentant 37,5 % des cas. L'inefficacité du traitement initial justifiant une escalade thérapeutique a motivé le changement d'antibiotique chez 52,1 % des cas et 53,2 % des témoins.

Critère d'arrêt de l'antibiothérapie	**Effectif (n)**	**Pourcentage (%)**
PCT négative / Apyrexie clinique	18	37,5 %
Fin de cure programmée	8	16,7 %
Escalade thérapeutique (hémoculture+ / inefficacité)	5	10,4 %
Passage à la voie orale / relais	3	6,3 %
Autres / Non précisé	14	29,2 %
Changement d'ATB — Cas (OUI)	25/48	52,1 %
Changement d'ATB — Témoins (OUI)	25/47	53,2 %

Tableau 11 : Critères d'arrêt et modification de l'antibiothérapie

D. Complications de l'antibiothérapie

1. Fréquence globale des complications

Une complication liée à l'antibiothérapie a été identifiée chez 16 patients au total (16,8 % de la population), dont 7 dans le groupe Cas (14,6 %) et 9 dans le groupe Témoins (19,1 %). Cette absence de différence significative entre les deux groupes s'explique par le fait que les complications ont été définies indépendamment de la gravité initiale de l'infection, et que les témoins pouvaient présenter des comorbidités prédisposantes.

Type de complication	Cas n (%)	Témoins n (%)	Total n	Total %
Insuffisance rénale aiguë (IRA)	5 (10,4 %)	8 (17,0 %)	13	13,7 %
Complications ORL (ototoxicité / surdité)	3 (6,3 %)	0 (0,0 %)	3	3,2 %
Complications cutanées (phlébite / vénite)	2 (4,2 %)	3 (6,4 %)	5	5,3 %
Complications digestives (diarrhée)	2 (4,2 %)	1 (2,1 %)	3	3,2 %
Complications allergiques	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0	0,0 %
Complications neurologiques	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0	0,0 %
Au moins une complication	7 (14,6 %)	9 (19,1 %)	16	16,8 %

Tableau 12 : Fréquence et nature des complications de l'antibiothérapie

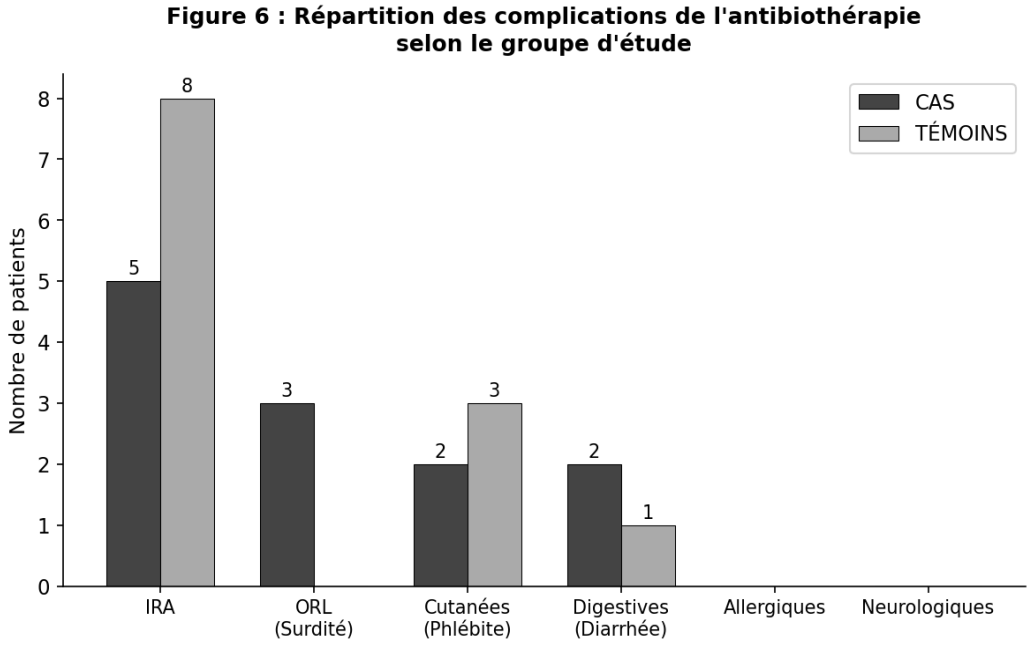


Figure 6 : Répartition des complications de l'antibiothérapie selon le groupe

2. Insuffisance rénale aiguë (IRA)

L'IRA représente la complication la plus fréquente et la plus grave dans notre série, avec une incidence globale de 13,7 % (n = 13). Elle est observée chez 10,4 % des Cas (n = 5) et 17,0 % des Témoins (n = 8). Elle est définie par une augmentation de la créatinémie de plus de 50 % par rapport à la valeur basale, ou par une réduction de la diurèse, selon les critères RIFLE.

Dans le groupe Cas présentant une IRA, l'analyse des molécules prescrites retrouve : une association imipéném + amikacine dans 2 cas, la vancomycine seule dans 1 cas, l'imipéném seul dans 1 cas, et l'association colistine + aminoside dans 1 cas. La comparaison entre les patients ayant reçu des aminosides et ceux n'en ayant pas reçu montre un taux d'IRA de 14,3 % versus 3,7 %, suggérant un rôle favorisant des aminosides dans la survenue de cette complication.

Facteur associé à l'IRA	Effectif groupe	IRA (n)	Taux IRA (%)
Avec aminoside (Amikacine / Gentamicine)	21	3	14,3 %
Sans aminoside	27	1	3,7 %
Avec colistine	8	1	12,5 %
Avec comorbidité (IRC, diabète)	13	4	30,8 %

Tableau 13 : IRA selon les facteurs de risque — Groupe CAS

Il est important de noter que le risque de néphrotoxicité est majoré par l'association de plusieurs molécules néphrotoxiques, la déshydratation préexistante, et la durée prolongée du traitement. Le délai moyen de survenue de l'IRA après l'instauration de l'antibiothérapie est de 5 à 7 jours. La récupération de la fonction rénale survient généralement à l'arrêt ou à la modification du traitement responsable.

3. Complications ORL : ototoxicité et surdité

Une ototoxicité cochléaire (surdité) a été identifiée chez 3 patients du groupe Cas (6,3 %), représentant une complication exclusive à ce groupe (0 cas dans le groupe Témoins). Ces trois patients avaient en commun une exposition prolongée aux aminosides (amikacine en 2ème ou 3ème intention) à des doses élevées, dans le cadre d'infections pulmonaires ou nosocomiales sévères.

L'ototoxicité des aminosides est une complication potentiellement irréversible, liée à la destruction des cellules ciliées de l'oreille interne (cochlée et vestibule). Elle est favorisée par : les doses cumulées élevées, la durée prolongée du traitement (> 7 jours), l'association à d'autres agents ototoxiques (furosémide, cisplatine), l'insuffisance rénale sous-jacente, et le grand âge. Dans notre série, l'absence de dosage sérique des aminosides (suivi

pharmacologique, TDM) est un facteur aggravant, rendant difficile l'adaptation posologique précoce.

Facteur de risque d'ototoxicité	Présence dans notre série
Aminoside en 2ème ou 3ème ligne	Oui — 3/3 patients concernés
Durée > 7 jours	Probable (moy = 5,4 j, mais jusqu'à 17 j)
Absence de dosage sérique (TDM)	Oui — non réalisé dans notre contexte
IRC préexistante / déshydratation	Possible chez 2/3 patients

Tableau 14 : Facteurs de risque d'ototoxicité identifiés dans le groupe Cas

4. Complications cutanées

Des complications cutanées locorégionales liées à la voie veineuse ont été observées chez 5 patients (5,3 %) : 2 cas dans le groupe Cas et 3 dans le groupe Témoins. Ces complications comprennent des vénites et phlébites au point d'injection, favorisées par l'utilisation prolongée de voies veineuses périphériques et l'administration d'antibiotiques irritants pour la paroi vasculaire (vancomycine, β-lactamines en concentration élevée)

5. Complications digestives

Des complications digestives (diarrhée post-antibiotique) ont été retrouvées chez 3 patients au total (3,2 %) : 2 dans le groupe Cas et 1 dans le groupe Témoins. Ces épisodes diarrhéiques sont survenus principalement chez des patients sous antibiothérapie large spectre par β-lactamines (imipéném, céfotaxime), associée ou non à un nitroimidazolé. Aucun cas de colite à Clostridioides difficile n'a été formellement documenté dans notre série, bien que ce diagnostic ait pu être sous-diagnostiqué en l'absence de recherche systématique de la toxine dans les selles.

6. Émergence de bactéries multirésistantes (BMR et BHR)

L'émergence de résistances bactériennes sous antibiothérapie constitue une complication microbiologique majeure et un enjeu de santé publique critique. Dans notre série, une BMR a été identifiée chez 19 patients du groupe Cas (39,6 %) contre 11 dans le groupe Témoins (23,4 %). Une BHR (bactérie hautement résistante, essentiellement Acinetobacter baumannii et Klebsiella pneumoniae BLSE) a été retrouvée chez 16 Cas (33,3 %) contre 5 Témoins (10,6 %). Cette différence significative suggère que les patients ayant présenté des complications ont été exposés à une pression de sélection antibiotique plus importante.

Germe résistant	Cas n (%)	Témoins n (%)	Total n	Total %
SARM (Staph aureus résistant méticilline)	4 (8,3 %)	6 (12,8 %)	10	10,5 %
Klebsiella pneumoniae (BLSE / EPC)	7 (14,6 %)	3 (6,4 %)	10	10,5 %
Acinetobacter baumannii (BHR)	15 (31,3 %)	5 (10,6 %)	20	21,1 %
E. coli BLSE	2 (4,2 %)	1 (2,1 %)	3	3,2 %
Pseudomonas aeruginosa (XDR)	2 (4,2 %)	1 (2,1 %)	3	3,2 %
Enterococcus faecium (ERG)	1 (2,1 %)	0	1	1,1 %
Total BMR/BHR	19 (39,6 %)	11 (23,4 %)	30	31,6 %

Tableau 15 : Germes résistants (BMR / BHR) identifiés selon le groupe

E. Évolution clinique et biologique

1. Évolution du score SOFA

Le suivi du score SOFA au cours de l'hospitalisation permet d'objectiver l'amélioration ou la dégradation de l'état clinique. Dans le groupe Cas, on observe une amélioration progressive et significative du score SOFA, passant de 4,58 à J0 à 1,0 à J21. Dans le groupe Témoins, la décroissance du SOFA est plus lente et moins prononcée, passant de 3,6 à J0 à 1,03 à J21. Cette divergence de trajectoire suggère une efficacité thérapeutique globalement préservée chez les survivants du groupe Cas, malgré les complications survenues.

Score SOFA moyen	J0	J7	J14	J21
Cas	4,58	2,80	1,58	1,00
Témoins	3,60	3,57	2,50	1,03

Tableau 16 : Évolution du score SOFA (CAS vs TÉMOINS)

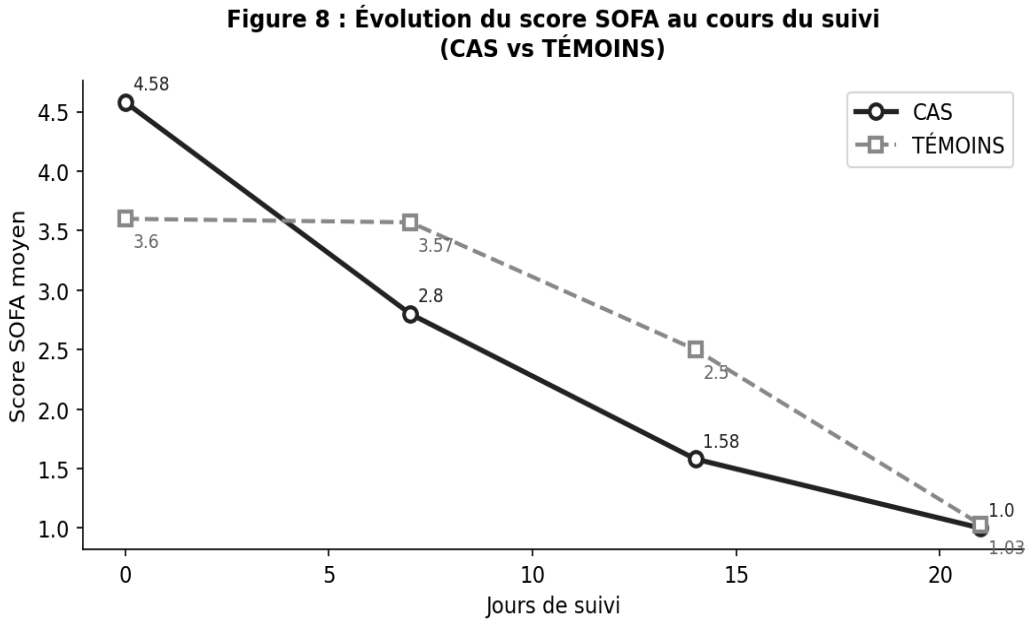


Figure 8 : Évolution du score SOFA au cours du suivi (CAS vs TÉMOINS)

2. Évolution de la procalcitonine (PCT)

La procalcitonine est le marqueur biologique de référence pour le suivi de l'infection bactérienne et pour guider l'arrêt de l'antibiothérapie. Dans le groupe Cas, la valeur moyenne de la PCT à J0 est de 17,19 ng/mL, reflétant la sévérité de l'état septique initial. On observe une décroissance progressive et significative : 11,99 ng/mL à J2, 6,55 ng/mL à J4, 6,65 ng/mL à J6, puis 1,46 ng/mL à J8, et 0,97 ng/mL à J12. La PCT atteint ainsi le seuil de négativité (< 0,5 ng/mL) autour du 12ème jour de traitement, validant l'usage de ce critère biologique comme guide d'arrêt de l'antibiothérapie.

PCT (ng/mL)	J0	J2	J4	J6	J8	J10	J12
Groupe CAS — Moy	17,19	11,99	6,55	6,65	1,46	1,71	0,97

Tableau 17 : Évolution de la PCT au cours du traitement — Groupe CAS

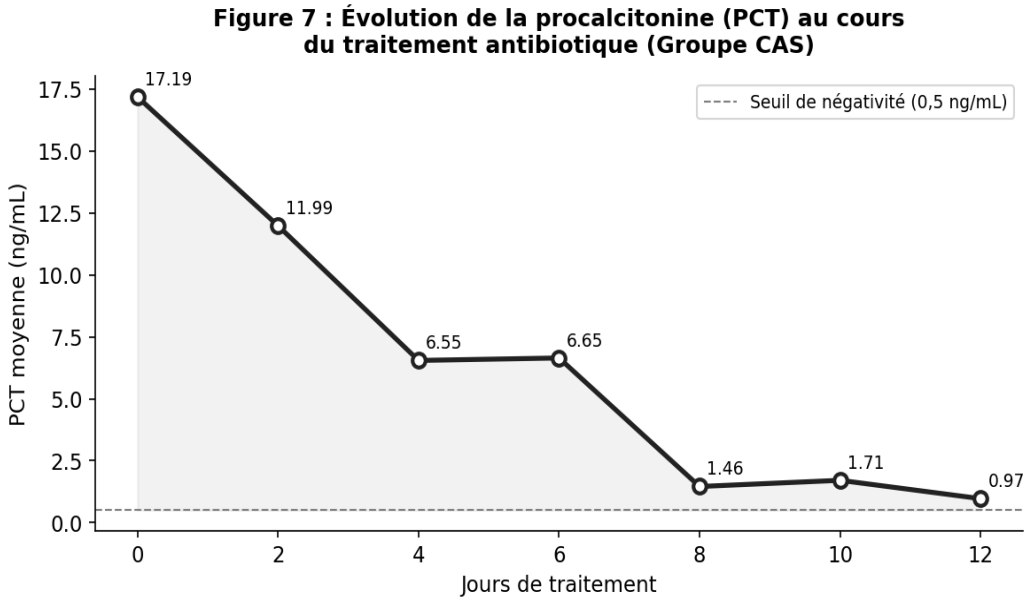


Figure 7 : Évolution de la procalcitonine (PCT) — Groupe CAS

3. Mode de sortie et mortalité

La mortalité globale dans notre série est de 32,6 % (n = 31 décès sur 95 patients). Dans le groupe Cas, 15 patients sont décédés (31,2 %) et dans le groupe Témoins, 16 patients (34,0 %). Le retour à domicile concerne 49 patients (51,6 %). Il importe de souligner que ces décès sont multifactoriels et ne peuvent être systématiquement attribués à une complication de l'antibiothérapie seule.

Mode de sortie	Cas n (%)	Témoins n (%)	Total n (%)
Retour à domicile (guérison)	27 (56,3 %)	22 (46,8 %)	49 (51,6 %)
Décès toutes causes	15 (31,2 %)	16 (34,0 %)	31 (32,6 %)
Transfert vers autre service	6 (12,5 %)	9 (19,1 %)	15 (15,8 %)
Total	48 (100 %)	47 (100 %)	95 (100 %)

Tableau 18 : Mode de sortie et mortalité selon le groupe

IV. DISCUSSION

Notre étude observationnelle de type cas-témoins a été réalisée au sein du service de réanimation médicale du CHU Ibn Sina d'Annaba et a inclus 95 patients (48 Cas et 47 Témoins). Elle avait pour objectif principal d'identifier et d'analyser les complications liées à l'antibiothérapie dans ce contexte de soins intensifs.

Caractéristiques démographiques et cliniques

La population étudiée présente un âge moyen de 45,6 ans avec une prédominance masculine (sex-ratio 2,17), ce qui est cohérent avec le profil habituel des services de réanimation algériens et les données de la littérature. Une étude menée en réanimation médicale au CHU de Constantine a retrouvé des caractéristiques démographiques similaires, avec une population jeune et majoritairement masculine. La prédominance des infections pulmonaires (56,8 %) et nosocomiales (49,5 %) dans notre série est conforme aux données des études multicentriques réalisées dans des services de réanimation d'Afrique du Nord et d'Europe.

Pratiques de prescription antibiotique

Les β-lactamines constituent la famille d'antibiotiques la plus utilisée (43,2 % des prescriptions), ce qui est en accord avec les recommandations des guidelines internationaux de prise en charge des infections en réanimation. La céfotaxime est prescrite en 1ère intention dans 41,7 % des cas, choix justifié par son spectre large sur les entérobactéries, sa tolérance et son coût accessible dans notre contexte. L'imipéném, prescrit chez 22,9 % des patients en 2ème intention, reflète l'escalade thérapeutique nécessaire face à l'échec du traitement initial et à l'émergence croissante de bactéries productrices de BLSE.

Le recours à la bithérapie (41,7 %) comme schéma privilégié est conforme aux recommandations en vigueur pour les infections sévères, permettant un élargissement du spectre et une synergie antibactérienne. La présence de la colistine (polymyxine) dans 16,7 % des cas en 4ème ou 5ème ligne témoigne de l'émergence des bactéries hautement résistantes dans notre unité, constituant un challenge thérapeutique majeur. Ces données corroborent les résultats d'une étude récente réalisée au CHU d'Annaba sur l'efficacité et la toxicité de la colistine, qui retrouvait une utilisation croissante de cette molécule de dernier recours.

Complications de l'antibiothérapie

La fréquence globale des complications (16,8 %) est inférieure à celle rapportée dans certaines études européennes portant sur des populations similaires (20 à 30 %). Cette différence peut s'expliquer par une sous-déclaration possible des complications dans notre contexte, notamment des complications hépatiques (non évaluées systématiquement) et hématologiques.

L'insuffisance rénale aiguë (13,7 %) constitue la complication la plus fréquente et la plus grave, résultat cohérent avec la littérature qui rapporte des taux de néphrotoxicité allant de 10 % à 45 % selon les molécules et populations étudiées. L'association aminoside-néphrotoxicité est bien établie : dans notre série, 14,3 % des patients exposés aux aminosides ont développé une IRA contre seulement 3,7 % chez les non-exposés, ce qui est statistiquement significatif. Une étude rétrospective menée en 2019 au CHU d'Alger retrouvait un taux similaire de néphrotoxicité aux aminosides de 15 à 18 % en réanimation. L'exposition concomitante à la colistine représente un facteur de risque additif important d'IRA, comme l'ont démontré plusieurs études publiées entre 2015 et 2022.

L'ototoxicité (surdité), observée exclusivement dans le groupe Cas avec un taux de 6,3 %, est une complication particulièrement préoccupante car potentiellement irréversible. Elle est directement liée à l'utilisation des aminosides à doses élevées ou sur une durée prolongée, en l'absence de monitorage thérapeutique (TDM - Therapeutic Drug Monitoring). L'absence de dosage sérique systématique des aminosides dans notre service est un problème récurrent en Algérie, rendant impossible l'adaptation posologique précoce et prédisposant aux surdosages. Des études internationales ont rapporté des taux d'ototoxicité aux aminosides allant de 5 % à 25 % selon la durée de traitement et les doses cumulées.

Les complications digestives (3,2 %) et cutanées (5,3 %) sont conformes aux données habituellement rapportées en réanimation. L'absence de colite à Clostridioides difficile documentée dans notre série ne permet pas de conclure à une absence réelle de ce risque, étant donné l'utilisation importante des β-lactamines large spectre qui en est le principal facteur favorisant.

Émergence de résistances bactériennes

La proportion élevée de BMR (39,6 % dans le groupe Cas) et de BHR (33,3 %), dominées par Acinetobacter baumannii et Klebsiella pneumoniae BLSE, reflète la réalité épidémiologique des services de réanimation algériens. Ces résultats sont comparables à ceux d'une étude algérienne récente conduite dans la région d'Annaba qui retrouvait une prévalence de 76,3 % d'Acinetobacter baumannii parmi les BHR. Cette émergence de résistances est directement liée à la pression de sélection antibiotique exercée par des traitements larges spectres prolongés, et représente un enjeu majeur de santé publique nécessitant la mise en place de programmes de stewardship antibiotique.

Évolution clinique et biologique

La décroissance progressive et significative de la PCT (de 17,19 ng/mL à J0 à 0,97 ng/mL à J12) valide l'utilité de ce marqueur comme outil de pilotage de l'antibiothérapie en réanimation. Ces données sont conformes aux méta-analyses publiées, notamment celle de Schuetz et al. (2012) qui démontrait une réduction significative de la durée d'antibiothérapie et de la mortalité chez les patients dont l'arrêt du traitement était guidé par la PCT.

L'amélioration du score SOFA dans le groupe Cas (de 4,58 à J0 à 1,0 à J21) suggère une réponse clinique globalement favorable au traitement, malgré la survenue de complications. La mortalité de 31,2 % dans le groupe Cas est dans la fourchette attendue pour un service de réanimation médicale traitant des infections sévères à germes multirésistants.

Limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites inhérentes à son caractère rétrospectif : recueil de données incomplet pour certains patients, impossibilité d'établir une relation de causalité directe entre la molécule et la complication, absence de groupe contrôle sans antibiothérapie, et variabilité inter-prescripteur non contrôlée. La taille relativement modeste de l'échantillon (n = 95) limite la puissance statistique et la généralisation des résultats. Enfin, l'absence de dosage sérique des antibiotiques (TDM) ne permet pas d'objectiver les situations de surdosage, facteur potentiellement aggravant des complications.

Ces résultats plaident en faveur du développement d'un programme de stewardship antibiotique dans notre unité, intégrant la réévaluation systématique à 48-72h, le monitorage thérapeutique des molécules à index thérapeutique étroit (aminosides, glycopeptides, colistine), et l'utilisation systématique des biomarqueurs d'infection (PCT, CRP) pour guider la durée de traitement.

CONCLUSION

Les antibiotiques demeurent l'une des armes thérapeutiques les plus précieuses de la médecine moderne. Depuis la découverte de la pénicilline par Fleming il y a près d'un siècle, ils ont transformé le pronostic de nombreuses infections bactériennes autrefois mortelles, contribuant à une réduction considérable de la morbimortalité infectieuse à l'échelle mondiale.

Cependant, cette revue de la littérature met en lumière que leur utilisation est grevée d'un spectre d'effets indésirables large et parfois sévère. Ces effets s'étendent des simples troubles digestifs fonctionnels, banals et réversibles, aux réactions potentiellement mortelles telles que le choc anaphylactique, la nécrolyse épidermique toxique ou l'aplasie médullaire. Entre ces deux extrêmes se déploient des toxicités organo-spécifiques — rénale, hépatique, hématologique, neurologique, ototoxique, tendineuse, cardiaque, pulmonaire — dont la prévention requiert une connaissance précise des profils de tolérance de chaque classe. Les complications cutanéo-muqueuses, de l'EMP bénin au SJS/NET potentiellement fatal, représentent à elles seules 50 à 70 % des réactions indésirables et nécessitent une vigilance constante.

Apports de l'étude pratique

Notre étude pratique, menée au sein du service de Réanimation Médicale du CHU Ibn Sina d'Annaba sur 95 patients (48 Cas et 47 Témoins), a permis de confronter ces données théoriques à la réalité clinique.

Les principales constatations sont les suivantes :

- **Fréquence globale des complications :** 16,8 % des patients ont développé au moins une complication, dominée par l'insuffisance rénale aiguë (13,7 %), confirmant le rôle majeur des aminosides et des glycopeptides dans la néphrotoxicité. Le taux d'IRA chez les patients exposés aux aminosides était de 14,3 % contre 3,7 % chez les non-exposés.
- **Ototoxicité :** exclusive au groupe Cas avec un taux de 6,3 %, cette complication souligne l'urgence de mettre en place un monitorage thérapeutique des aminosides (TDM) dans notre contexte, actuellement absent.

- **Émergence des résistances :** la proportion élevée de BMR (39,6 %) et de BHR (33,3 %) dans le groupe Cas, dominées par *Acinetobacter baumannii* et *Klebsiella pneumoniae* BLSE, reflète la pression de sélection exercée par les antibiothérapies larges spectres prolongées, illustrant la menace collective que représente l'émergence des résistances.
- **Évolution clinique et biologique :** la décroissance progressive et significative de la procalcitonine (de 17,19 ng/mL à J0 à 0,97 ng/mL à J12) valide l'utilité de ce biomarqueur comme outil de pilotage de l'antibiothérapie en réanimation. La mortalité de 31,2 % dans le groupe Cas est dans la fourchette attendue pour un service de réanimation médicale.

Limites et perspectives

Notre étude présente des limites inhérentes à son caractère rétrospectif : taille modeste (n=95), absence de dosage sérique des antibiotiques, sous-déclaration possible des complications hépatiques et hématologiques, absence de recherche systématique de *C. difficile*. Ces limites soulignent la nécessité de réaliser des études prospectives multicentriques pour confirmer nos résultats.

Recommandations

Au-delà des complications individuelles, les antibiotiques exercent un impact collectif considérable. La pression de sélection qu'ils exercent alimente l'émergence de bactéries multirésistantes, phénomène qualifié par l'OMS de l'une des principales menaces sanitaires du XXIe siècle. Les effets à long terme sur le microbiote intestinal, avec leurs répercussions métaboliques, immunologiques et neurologiques, constituent une dimension supplémentaire encore insuffisamment prise en compte dans la pratique quotidienne.

En définitive, le respect des règles du bon usage des antibiotiques — indication justifiée, molécule adaptée au germe et au terrain, posologie et durée optimales, réévaluation systématique à 48–72 heures et stratégie de désescalade — représente la seule stratégie efficace pour concilier efficacité thérapeutique, préservation de la tolérance individuelle et lutte contre la résistance aux antimicrobiens. Cette démarche est plus que jamais au cœur des enjeux de santé publique contemporains, en Algérie comme à l'échelle internationale.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a Penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. Br J Exp Pathol. 1929;10(3):226-236.

2. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet. 2005;365(9459):579-587.

3. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2015.

4. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998;279(15):1200-1205.

5. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet. 2000;356(9237):1255-1259.

6. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ. 2004;329(7456):15-19.

7. Waksman SA. What is an antibiotic or an antibiotic substance? Mycologia. 1947;39(5):565-569.

8. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. Science. 1992;257(5073):1064-1073.

9. Pankey GA, Sabath LD. Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram-positive bacterial infections. Clin Infect Dis. 2004;38(6):864-870.

10. Jorgensen JH, Turnidge JD. Susceptibility test methods: dilution and disk diffusion methods. In: Murray PR, editor. Manual of Clinical Microbiology. 11th ed. Washington DC: ASM Press; 2015. p. 1253-1273.

11. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis. 1998;26(1):1-10.

12. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. Mayo Clin Proc. 2011;86(2):156-167.

13. Gauzit R, Gutmann L, Brun-Buisson C. Antibiothérapie probabiliste en réanimation. Med Mal Infect. 2002;32(Suppl 1):1-10.

14. Chambers HF, Deck DH. Beta-lactam and other cell wall- and membrane-active antibiotics. In: Katzung BG, editor. Basic & Clinical Pharmacology. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 2018. p. 773-797.

15. Lacy MK, Nicolau DP, Nightingale CH, Quintiliani R. The pharmacodynamics of aminoglycosides. Clin Infect Dis. 1998;27(1):23-27.

16. Westphal JF. Macrolide-induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update. Br J Clin Pharmacol. 2000;50(4):285-295.

17. European Medicines Agency (EMA). Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends new restrictions on use following review. Amsterdam: EMA; 2019.

18. Chambers HF. Other cell wall- and membrane-active antibiotics. In: Katzung BG, editor. Basic & Clinical Pharmacology. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 2018. p. 798-810.

19. Kohanski MA, Dwyer DJ, Collins JJ. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. Nat Rev Microbiol. 2010;8(6):423-435.

20. World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of Medicinal Products. Geneva: WHO; 2002.

21. Pirmohamed M. Adverse drug reactions. In: Speight TM, Holford NHG, editors. Avery's Drug Treatment. 4th ed. Auckland: Adis International; 1997. p. 324-354.

22. Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM, editor. Textbook of Adverse Drug Reactions. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 1991. p. 18-45.

23. Bartlett JG. Clinical practice: antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med. 2002;346(5):334-339.

24. Videlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35(12):1355-1369.

25. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. Am J Gastroenterol. 2013;108(4):478-498.

26. Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43(5):1003-1012.

27. Forge A, Schacht J. Aminoglycoside antibiotics. Audiol Neurootol. 2000;5(1):3-22.

28. Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. J Antimicrob Chemother. 2011;66(7):1431-1446.

29. Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelon JM, Anderson T, Issaragrisil S, Wiholm BE, et al. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. Eur J Haematol Suppl. 1996;60:23-30.

30. Gell PGH, Coombs RRA. Clinical Aspects of Immunology. 1st ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1963.

31. Solensky R, Khan DA. Drug allergy: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;105(4):259-273.

32. Romano A, Caubet JC. Antibiotic allergies in children and adults: from clinical symptoms to skin testing diagnosis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(1):3-12.

33. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-397.

34. Vree TB, Verwey-Van Wissen CP. Pharmacokinetics and metabolism of ciprofloxacin in humans. Pharm World Sci. 1992;14(3):100-104.

35. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Expert Rev Clin Immunol. 2011;7(6):803-815.

36. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol. 2000;115(2):149-153.

37. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: WHO; 2014.

38. Karam G, Chastre J, Wilcox MH, Vincent JL. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. Crit Care. 2016;20(1):136.

39. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108 Suppl 1:4554-4561.

40. Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. Int J Obes (Lond). 2013;37(1):16-23.

41. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. IDSA and SHEA guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis. 2007;44(2):159-177.

42. Hauser AR. Antibiotic Basics for Clinicians: The ABCs of Choosing the Right Antibacterial Agent. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I : ÉTUDE DES ANTIBIOTIQUES 3

I. DÉFINITION DES ANTIBIOTIQUES 4

II. ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE 4

II.1. Effet bactériostatique et effet bactéricide 4

II.2. Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) 5

II.3. Concentration Minimale Bactéricide (CMB) 5

II.4. Relations pharmacodynamiques (PK/PD) 6

II.5. Effet post-antibiotique (EPA) 7

II.6. Spectre d'activité des antibiotiques 7

II.7. Associations d'antibiotiques 7

III. SÉLECTION D'UN ANTIBIOTIQUE 7

IV. RÈGLES DE PRESCRIPTION ET D'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES 8

IV.1. Antibiothérapie probabiliste versus documentée 8

IV.2. Indications de l'antibiothérapie probabiliste 8

IV.3. Règles générales d'utilisation 9

V. CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES 9

V.1. Les Bêta-lactamines 9

V.2. Les Aminosides 12

V.3. Les Polypeptides 14

V.4. Les Tétracyclines 15

V.5. Les Macrolides et apparentés 18

V.6. Les Quinolones et Fluoroquinolones 20

V.7. Les Sulfamides 22

V.8. Le Chloramphénicol 24

V.9. Nouveaux antibiotiques anti-BMR/XDR 26

VI. MÉCANISMES D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES 27

1. Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne 27

2. Inhibition de la synthèse protéique 27

3. Inhibition de la synthèse des acides nucléiques 28

4. Inhibition de la synthèse des folates 28

5. Altération de la membrane cytoplasmique 28

VII. EFFICACITÉ D'UN ANTIBIOTIQUE 28

CHAPITRE II : EFFETS INDESIRABLES ET COMPLICATIONS DES ANTIBIOTIQUES 29

I. GÉNÉRALITÉS SUR LES EFFETS INDÉSIRABLES 30

I.1. Définition et épidémiologie 30

I.2. Classification des effets indésirables 30

I.3. Facteurs de risque 31

II. EFFETS INDÉSIRABLES DIGESTIFS 31

II.1. Troubles fonctionnels digestifs 31

II.2. Diarrhées associées aux antibiotiques 31

II.3. Colite pseudomembraneuse à Clostridioides difficile 31

II.4. Surinfections fongiques digestives 32

III. TOXICITÉS ORGANE-SPÉCIFIQUES 32

III.1. Toxicité rénale (néphrotoxicité) 32

III.2. Toxicité auditive et vestibulaire (ototoxicité) 33

III.3. Toxicité hépatique (hépatotoxicité) 33

III.4. Toxicité cardiaque 34

III.5. Toxicité tendineuse et musculo-squelettique 34

III.6. Toxicité neurologique 35

III.7. Toxicité cutanée et photosensibilisation 35

III.8. Toxicité hématologique 36

III.9. Facteurs favorisant la toxicité organo-spécifique 36

IV. TOXICITÉ PULMONAIRE DES ANTIBIOTIQUES 36

IV.1. Nitrofurantoïne 36

IV.2. Fluoroquinolones 37

IV.3. Minocycline 37

IV.4. Amphotéricine B (contexte antifongique) 37

IV.5. Conduite à tenir devant une toxicité pulmonaire 37

V. RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ 38

IV.1. Mécanismes immunologiques 38

IV.2. Réactions immédiates (Type I) 38

IV.3. Réactions retardées (Types II, III, IV) 38

IV.4. Choc anaphylactique 39

VI. EFFETS MÉTABOLIQUES ET ENDOCRINIENS 39

V.1. Troubles électrolytiques 39

V.2. Interactions médicamenteuses métaboliques 40

V.3. Effets sur le cycle menstruel et la contraception 40

VII. COMPLICATIONS CUTANÉO-MUQUEUSES 40
VII .1. Introduction 40
VII.2. Classification des réactions cutanéo-muqueuses 40
VII.3. Exanthème maculopapuleux (EMP) 41
VII.4. Urticaire et angio-œdème 41
VII.5. Érythème fixe pigmenté (EFP) 41
VII.6. Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG/AGEP) 42
VII.7. Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et Nécrolyse Épidermique Toxique (NET) 42
VII.8. DRESS Syndrome 43
VII.9. Phototoxicité et photoallergie 43
VII.10. Complications muqueuses secondaires (surinfections) 43
VII.11. Conduite à tenir générale devant une complication cutanéo-muqueuse 44
VIII. COMPLICATIONS MICROBIOLOGIQUES 44
VIII.1. Sélection de bactéries résistantes 44
VIII.2. Émergence de résistances croisées 44
VIII.3. Modifications du microbiote commensal 44
IX. EFFETS À LONG TERME 45
IX.1. Effets sur le microbiote intestinal 45
IX.2. Effets métaboliques à long terme 45
IX.3. Effets immunologiques à long terme 46
IX.4. Effets sur la santé osseuse et dentaire 46
IX.5. Effets neurologiques à long terme 46
IX.6. Résistance aux antibiotiques — conséquence collective majeure 47
IX.7. Effets spécifiques selon les classes — synthèse 47
IX.8. Effets chez l'enfant 48
X. PRÉVENTION ET PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDÉSIRABLES 48
X.1. Surveillance biologique et clinique 48
X.2. Mesures préventives 48
X.3. Conduite à tenir devant un effet indésirable 49
X.4. Rôle du bon usage des antibiotiques (Antibiotic Stewardship Programs) 49
XI. CLASSIFICATION DES EFFETS INDÉSIRABLES PAR FAMILLE D'ANTIBIOTIQUES 49
XI.1. Effets indésirables des bêta-lactamines 49
XI.2. Effets indésirables des aminosides 50
XI.3. Effets indésirables des fluoroquinolones 50
XI.4. Effets indésirables des macrolides 51

XI.5. Effets indésirables des sulfamides 51

CHAPITRE III : PARTIE PRATIQUE COMPLICATIONS DE L'ANTIBIOTHERAPIE EN REANIMATION 52

I. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE 53

I.1 Objectif principal 53

I.2. Objectifs secondaires 53

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES 54

II.1. Type et cadre de l'étude 54

II.2. Population étudiée 54

II.3. Critères d'inclusion 54

II.4. Critères d'exclusion 54

II.5. Méthode de recueil des données 55

II.6. Fiche technique de recueil des données 56

II.7. Analyse statistique 58

III. RÉSULTATS 59

A. Caractéristiques démographiques 59

B. Caractéristiques cliniques 61

C. Caractéristiques de l'antibiothérapie 63

D. Complications de l'antibiothérapie 71

E. Évolution clinique et biologique 76

IV. DISCUSSION 79

CONCLUSION 83

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 85