11. Infections

11.1. Antibactériens
11.2. Antimycosiques
11.3. Antiparasitaires
11.4. Antiviraux

Ce chapitre concerne les médicaments utilisés dans les infections. Dans les rubriques "Positionnement" sous le titre "Indications principales en pratique ambulatoire", nous renvoyons, lorsque cela est pertinent, au "Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire" (édition 2022), publié par la Commission Belge de Coordination de la Politique Antibiotique (BAPCOC). Le guide de la BAPCOC pour la pratique ambulatoire est intégralement disponible dans le Répertoire en ligne, dans le chapitre *11.5.*, ainsi qu'en format PDF: cliquez *ici*. La BAPCOC et l'APB ont développé des fiches basées sur le guide BAPCOC édition 2022: pour la fiche "Indications", *cliquez ici*; pour la fiche "Information de première délivrance", *cliquez ici*.
Les directives de la BAPCOC pour le traitement anti-infectieux en milieu hospitalier sont disponibles sur *http://organesdeconcertation.sante.belgique.be/fr/documents/recommandations-de-traitements-anti-infectieux-en-milieu-hospitalier-2017-integral*.
Le *Tableau 11a. dans 11.1.* reprend les principaux micro-organismes pathogènes.

11.1. Antibactériens

Mécanisme d'action

- Les antibiotiques bloquent des processus métaboliques vitaux spécifiques des bactéries sensibles de sorte que leur développement est soit inhibé (effet bactériostatique), soit arrêté définitivement (effet bactéricide). La distinction entre l'activité bactériostatique et l'activité bactéricide repose sur des analyses *in vitro* et n'est pas facile à transposer en clinique. L'idée selon laquelle les antibiotiques bactéricides seraient supérieurs aux antibiotiques bactériostatiques dans les infections graves n'est pas étayée par des données cliniques. Même dans les indications classiques d'antibiotique bactéricide (endocardite, méningite, ostéomyélite et septicémie neutropénique), de bons résultats ont été rapportés avec des antibiotiques bactériostatiques.
- Plus important, l'effet antibactérien n'apparaît qu'à partir d'une certaine concentration de l'antibiotique, la concentration minimale inhibitrice (CMI); si la concentration descend en-dessous de la CMI, la croissance bactérienne reprend le plus souvent.
    - Pour la plupart des classes d'antibiotiques (p.ex. pénicillines, céphalosporines), il est admis que la durée pendant laquelle la concentration sérique reste supérieure à la CMI est cruciale pour l'activité. Cette durée dépend de la dose administrée mais surtout de l'intervalle de temps entre deux prises qui dépend de la vitesse à laquelle le médicament est éliminé de l'organisme (mesurée en fonction de la demi-vie). Une bonne répartition des prises est essentielle.
    - Pour d'autres antibiotiques (p.ex. aminoglycosides, quinolones), il importe surtout d'atteindre le pic de concentration étant donné l'existence d'un effet "post-antibiotique" (inhibition temporaire de la croissance microbienne même lorsque les concentrations de l'antibiotique ne sont plus mesurables); pour ces antibiotiques, une administration moins fréquente que celle estimée en fonction de la durée de demi-vie est donc suffisante.

Résistance

- Le problème de la résistance à l'échelle mondiale suscite beaucoup d'attention [*voir Folia d'octobre 2019* et *Folia de novembre 2022*].
- Une CMI est toujours une moyenne par rapport à une population de germes: certaines souches nécessitent une CMI plus élevée, d'autres plus basse. Lorsque les concentrations d'un antibactérien sont inférieures ou à peine supérieures à la CMI du germe, seuls les micro-organismes les plus sensibles sont

inhibés tandis que ceux qui sont moins sensibles, c.-à-d. ceux avec une résistance (partielle), continueront à se développer. C'est ainsi qu'un clone plus résistant peut être sélectionné lors d'un traitement antibiotique. Pour éviter cela, il convient d'utiliser une dose d'antibiotique suffisamment élevée à une fréquence d'administration adéquate. Avec les germes partiellement résistants, une dose d'antibiotique encore plus élevée peut toutefois être encore efficace. Dans les infections respiratoires, il faut par exemple tenir compte de la résistance partielle du pneumocoque et utiliser des doses d'amoxicilline plus élevées que dans l'érythème migrant par exemple.

- Une résistance peut être présente naturellement ("résistance naturelle"), apparaître suite à une mutation spontanée, ou être transmise par échange de matériel génétique entre différentes souches bactériennes ("résistance acquise"). En présence d'une pression de sélection due à l'exposition à des antibiotiques, les germes résistants déjà présents peuvent augmenter rapidement en nombre.

Tableau 11a. CLASSIFICATION DES PRINCIPAUX MICRO-ORGANISMES RENCONTRÉS EN PATHOLOGIE HUMAINE

Cocci Gram positif

Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis et autres staphylocoques coagulase-négatifs
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus pyogenes (groupe A, β-hémolytique) et groupes C et G
Streptococcus agalactiae (groupe B, β-hémolytique)
Streptococccus viridans
Streptococcus gallolyticus groupe D
Peptostreptococcus (streptocoque anaérobie)
Streptococcus pneumoniae (pneumocoque)
Enterococcus species

Cocci Gram négatif

Neisseria gonorrhoeae (gonocoque)
Neisseria meningitidis (méningocoque)
Moraxella catarrhalis

Bacilles Gram positif

Aérobies

- *Bacillus anthracis*
- *Corynebacterium diphtheriae*
- *Listeria monocytogenes*

Anaérobies

- *Clostridioides difficile* (anciennement *Clostridium difficile*)
- *Clostridium perfringens*
- *Clostridium tetani*

Bacilles Gram négatif

Aérobies

- Entérobactéries
  - *Citrobacter species*
  - *Enterobacter cloacae et aerogenes*
  - *Escherichia coli*
  - *Klebsiella pneumoniae*
  - *Proteus mirabilis*
  - *Providencia rettgeri, Morganella morganii, Proteus vulgaris* et *Providencia stuartii*
  - *Salmonella typhi* et autres *salmonellae*
  - *Serratia species*
  - *Shigella species*
  - *Yersinia enterocolitica*
- Autres bacilles Gram négatif

- *Acinetobacter species*
- *Bordetella pertussis*
- *Brucella*
- *Calymmatobacterium granulomatis*
- *Campylobacter species*
- *Francisella tularensis*
- *Gardnerella vaginalis*
- *Haemophilus ducreyi*
- *Haemophilus influenzae*
- *Helicobacter pylori*
- *Legionella pneumophila*
- *Leptotrichia buccalis*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Vibrio cholerae*

Anaérobies stricts

- *Bacteroides fragilis et non-fragilis*
- *Fusobacterium species*
- *Prevotella species*
- *Porphyromonas species*

Bacilles acido-résistants

Mycobacterium tuberculosis
Mycobacterium non-tuberculosis
Mycobacterium leprae

Actinomycètes

Actinomyces israelii
Nocardia species

Chlamydia

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis

Champignons et levures

Aspergillus species
Blastomyces dermatidis
Candida albicans et *non-albicans*
Coccidioides
Cryptococcus neoformans
Dermatophytes (*Tinea*)
Histoplasma capsulatum
Mucorales
Sporotrichum

Mycoplasmes

Mycoplasma genitalium
Mycoplasma hominis
Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

Spirochètes

Borrelia burgdorferi
Borrelia recurrentis
Leptospira
Treponema pallidum

Positionnement

- L'augmentation de la résistance des bactéries aux antibiotiques disponibles est inquiétante. Elle s'explique notamment par l'utilisation inappropriée des antibiotiques. Pour favoriser l'utilisation rationnelle des antibiotiques, des recommandations sont formulées par la Commission Belge de Coordination de la Politique Antibiotique (BAPCOC) (voir plus haut).
- Les antibiotiques ont une importance cruciale dans les infections bactériennes graves (méningite[1 2] , pneumonie[3 4] , septicémie[5 6] ...), mais ils n'apportent pas de bénéfice ou seulement un bénéfice marginal dans les infections évoluant spontanément de façon favorable telles que bronchite[7] , rhinosinusite[8] ou pharyngite[9] chez les patients dont l'immunité est normale.
- Dans les infections des voies respiratoires supérieures [*voir annuellement les Folia d'octobre ou de novembre*] mais aussi par exemple en cas de bactériurie asymptomatique [*voir Folia de juillet 2021*], un traitement antibiotique n'apporte la plupart du temps que peu ou pas de bénéfice. En revanche, les antibiotiques peuvent être à l'origine d'effets indésirables, de l'apparition de résistances ainsi que d'une augmentation du risque de récidives.
- Par contre, chez les patients atteints d'une infection grave aiguë, une antibiothérapie sera instaurée le plus rapidement possible, certainement en cas de suspicion de septicémie.
- Lors de l'instauration d'un traitement antibactérien en pratique ambulatoire, on ne pourra que rarement s'appuyer sur l'identification du germe causal et sur l'antibiogramme. Le choix empirique du traitement se base dès lors sur les germes les plus susceptibles d'être rencontrés dans cette infection, et s'oriente sur un antibiotique ayant le spectre le plus étroit possible. Même dans les infections nosocomiales, le choix initial de l'antibiotique est également empirique; étant donné le risque accru de germe résistant, ce choix empirique inclut souvent un antibiotique à plus large spectre, en tenant compte des données de résistance locale. Ce traitement est ensuite adapté en fonction de l'identification du micro-organisme responsable et de son antibiogramme; si le germe identifié est encore sensible à un antibiotique à spectre plus étroit, on passera à l'antibiotique à spectre plus étroit.
- Les associations d'antibactériens peuvent être utiles si l'association permet de contrecarrer l'apparition d'une résistance (p.ex. dans les infections à *Mycobacterium tuberculosis*[10] ou à *Helicobacter pylori*[11]), ou si le risque de ne pas couvrir suffisamment un pathogène éventuel avec une monothérapie empirique est élevé (par ex. en cas d'infections nosocomiales compliquées).
- Un traitement prophylactique par des antibiotiques n'est généralement pas justifié. Les exceptions à cette règle sont:
  - prophylaxie de courte durée lors de certaines interventions chirurgicales [voir l'avis du Conseil Supérieur de la Santé "Recommandations pour l'utilisation prophylactique des antibiotiques en chirurgie" ()];
  - prophylaxie en cas de morsure animale ou humaine, en fonction de la localisation ou en présence de facteurs de risque [*voir 11.5.3.4.*];
  - prophylaxie de l'endocardite bactérienne (*voir Folia de mai 2023*) ou d'infections postopératoires tardives de prothèses chez les patients à risque lors de certaines interventions; concernant l'utilisation prophylactique des antibiotiques en chirurgie dentaire: voir le rapport KCE "Guide clinique pour la prescription prudente d'antibiotiques en pratique dentaire" (*KCE Reports R332B, 2020*);
  - prophylaxie en cas de contact avec des patients atteints d'une méningite à méningocoques ou à Haemophilus influenzae. Il est préférable de demander conseil à ce sujet auprès des cellules de surveillance des maladies infectieuses des Communautés: pour la Fédération Wallonie-Bruxelles, via *www.wiv-isp.be/matra* (région Wallonne, cliquer *ici*; Bruxelles-Capitale, cliquer *ici*); pour la Communauté flamande, via *https://www.vlaanderen.be/departement-zorg*.
  - prophylaxie chez certains patients atteints d'immunosuppression sévère (p.ex. après une transplantation d'organe ou chez les patients infectés par le VIH avec un faible taux de lymphocytes CD4).[12]

Effets indésirables

- Tous les antibactériens peuvent influencer la flore commensale, avec pour conséquence possible de la diarrhée et des infections par des levures ou des champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile* peut survenir après un traitement par divers antibiotiques, mais plus fréquemment avec la lincomycine, la clindamycine, les pénicillines, les céphalosporines et les quinolones [*voir Folia de février 2016* pour le traitement de la diarrhée à C. difficile].

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Les céphalosporines (surtout la céfazoline) et le co-trimoxazole peuvent renforcer l'effet des antagonistes de la vitamine K; la rifampicine peut diminuer leur effet. Pour les autres antibiotiques, les preuves d'interactions sont plus faibles. Il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de n'importe quel traitement antibiotique.
- Les antibiotiques ne sont pas des inducteurs enzymatiques, exceptés la rifampicine (*voir 11.1.8.2.*) et la rifabutine (*voir 11.1.11.3.*). L'hypothèse selon laquelle les antibiotiques perturbent le cycle entéro-hépatique des estroprogestatifs et réduiraient ainsi leur absorption a été abandonnée. Aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est requise chez les femmes sous antibiothérapie (à l'exception de la rifampicine et de la rifabutine), sauf si l'antibiothérapie induit des vomissements sévères ou des diarrhées aqueuses sévères [*voir Folia de novembre 2021*].
- Pénicillines et céphalosporines: augmentation de la concentration plasmatique des pénicillines et certaines céphalosporines par diminution de l'excrétion rénale en cas d'association au probénécide, un inhibiteur des transporteurs OAT1 et OAT3.

Posologie

- Le cas échéant, nous indiquons dans ce chapitre les posologies mentionnées dans le guide BAPCOC (pratique ambulatoire).
- Des doses plus élevées peuvent s'avérer nécessaires lorsqu'il s'agit d'infections causées par des micro-organismes potentiellement moins sensibles ou d'infections au niveau d'organes avec une mauvaise pénétration tissulaire de l'antibiotique (p.ex. la prostate).
- Dans les infections des voies urinaires basses, à l'exception de la prostatite et de l'orchi-épididymite, les médicaments éliminés par voie rénale peuvent être administrés à des doses moins élevées en raison de leurs concentrations urinaires élevées.
- Chez les enfants, les doses d'antibiotiques doivent être calculées en fonction du poids corporel. Il n'existe pas de règle générale; lorsqu'une préparation est commercialisée sous une forme destinée à l'usage pédiatrique, la posologie pédiatrique est mentionnée.
- En cas d'insuffisance rénale, les médicaments éliminés par voie rénale doivent être administrés à plus faible dose. Cet ajustement est particulièrement important pour les médicaments ayant une marge thérapeutique-toxique étroite tels que les aminoglycosides [*voir Intro.6.2.*]. Nous indiquons, au niveau des spécialités, si le RCP recommande une réduction de la dose ou une contre-indication en cas d'insuffisance rénale. Pour plus d'explications, *voir Intro.2.4.*, rubrique "Contre-indications".

11.1.1. Antibiotiques bêta-lactames

Différentes classes d'antibiotiques appartiennent à ce groupe; elles se caractérisent par la présence d'un cycle β-lactame: les pénicillines (pénicillines à spectre étroit sensibles aux pénicillinases, pénicillines à spectre étroit résistantes aux pénicillinases, aminopénicillines, carboxypénicillines, acyluréidopénicillines, amidinopénicillines), les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames.
Le pivmécillinam est discuté en *11.1.7.*.

11.1.1.1. Pénicillines

Positionnement

- Les pénicillines sont les antibiotiques dont le profil est le plus adapté à la plupart des infections, aussi bien en pratique ambulatoire[11] qu'en milieu hospitalier.[13]
- **Spectre et résistances**
  - Les pénicillines naturelles (pénicilline G ou benzylpénicilline; pénicilline V ou phénoxyméthylpénicilline) ont un spectre antibactérien étroit; les amino-, carboxy- et acyluréidopénicillines semi-synthétiques ont un spectre plus large, étendu en particulier aux germes Gram négatif. Le pivmécillinam, une amidinopénicilline qui agit uniquement contre les germes Gram négatif, est abordé dans le chapitre des antibactériens urinaires (*voir 11.1.7.4.*).
  - Les pénicillines peuvent être inactivées par des enzymes bactériennes qui ouvrent le cycle β-lactame, également appelées les β-lactamases. Il s'agit entre autres des pénicillinases produites par les staphylocoques, et de différentes sortes de β-lactamases produites par des souches Gram négatif (*H. influenzae, M. catarrhalis, E. coli* et autres entérobactéries, *Pseudomonas*). La flucloxacilline n'est pas sensible aux pénicillinases produites par les staphylocoques. La témocilline est résistante à la plupart des β-lactamases produites par les germes Gram négatif. Pour certaines pénicillines, l'ajout d'un inhibiteur des β-lactamases permet d'éviter l'inactivation par les β-lactamases, p.ex. de l'acide clavulanique avec l'amoxicilline, ou du tazobactam avec la pipéracilline. On constate toutefois une prévalence accrue de nouvelles β-lactamases qui ne peuvent pas toujours être inactivées par les inhibiteurs des β-lactamases disponibles. Cela pose surtout des problèmes vis-à-vis de germes pathogènes hospitaliers; même en dehors de l'hôpital, la diffusion de ces germes est en augmentation constante.
  - Les souches de Staphylococcus aureus méticillino-résistants (MRSA, syn. staphylocoque doré résistant à la méthicilline ou SARM) sont résistantes à tous les antibiotiques β-lactames, à l'exception de la ceftaroline. Les souches de MRSA se rencontrent principalement en milieu hospitalier, dans les maisons de repos et de soins, et chez les éleveurs de porcs.
  - La plupart des pneumocoques sont toujours sensibles aux pénicillines, mais vu le pourcentage important de résistance partielle aux pénicillines, il est nécessaire d'utiliser un dosage élevé afin de garantir des concentrations suffisamment élevées. Dans la pratique ambulatoire, il n'y a que l'amoxicilline à dose élevée qui entre en ligne de compte pour le traitement oral des infections à pneumocoques. La résistance du pneumocoque n'étant pas liée à la production de β-lactamases, l'ajout d'un inhibiteur des β-lactamases (p.ex. l'acide clavulanique) à la pénicilline n'a aucune utilité pour éliminer un pneumocoque résistant partiellement à la pénicilline.[11]

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir *rubrique "Effets indésirables"*).

Effets indésirables

- *Voir 11.1.*
- Les pénicillines sont peu toxiques mais peuvent provoquer des manifestations allergiques (y compris un choc anaphylactique), de la diarrhée et des infections à *Clostridioides difficile* (colite pseudo-membraneuse) et à candida.
- **Allergie aux pénicillines**
  - Seuls les antécédents de symptômes d'anaphylaxie (< 1 h après la prise) ou de symptômes tels que urticaire, hypotension, arythmie cardiaque, œdème angioneurotique, œdème laryngé et/ou un bronchospasme dans les 72 heures suivant la prise, doivent faire renoncer à un traitement par les pénicillines.
  - L'incidence de l'allergie IgE-médiée à la pénicilline est souvent largement surestimée: un choc

anaphylactique ne survient que chez maximum 0,015 % des individus exposés. Seul un petit pourcentage des nombreux patients qui signalent des antécédents d'allergie aux pénicillines présentent en réalité une allergie IgE-médiée. Un test cutané peut être utile en cas de doute sur une allergie à la pénicilline IgE-médiée. Chez les enfants, les réactions anaphylactiques après prise de pénicilline sont encore plus rares.
- D'autres réactions, ne mettant pas la vie en danger, sont des réactions d'hypersensibilité de type II (anémie ou thrombopénie) ou de type III (maladie sérique), et d'autres réactions (éruptions cutanées maculo-papuleuses).
- Environ 10% des patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux pénicillines sont aussi allergiques aux céphalosporines de première et cinquième génération. Les patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux pénicillines peuvent toutefois être traités, sous observation en milieu hospitalier, par une céphalosporine de troisième ou de quatrième génération, le céfuroxime (deuxième génération), un monobactame ou un carbapénème.

11.1.1.1.1. Pénicillines à spectre étroit sensibles aux pénicillinases

Ce groupe comprend la pénicilline G (benzylpénicilline), la pénicilline V (phénoxyméthylpénicilline, plus disponible depuis mai 2019) et la phénéticilline.

Positionnement

- *Voir 11.1.1.1.*
- **Spectre et résistances**
  - Pour les pénicillines en général, *voir 11.1.1.1.*
  - Ces pénicillines à spectre étroit sensibles aux pénicillinases sont très actives sur la plupart des streptocoques, les bacilles Gram positif, les spirochètes (syphilis) et certaines neisseria. Elles ne sont que peu actives sur les entérocoques et l'*Haemophilus influenzae*, et ne sont pas actives sur la plupart des bacilles Gram négatif.
  - La plupart des souches de staphylocoques (> 90%) sont résistantes par production d'une pénicillinase.
  - La pénicilline V par voie orale (plus disponible) et la phénéticilline ne conviennent pas pour le traitement des infections à pneumocoques en raison d'une trop grande résistance qui empêche d'obtenir les concentrations tissulaires adéquates avec la thérapie orale.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Mal de gorge aigu lorsqu'un antibiotique est indiqué: la pénicilline V est le premier choix, mais elle n'est pas disponible sur le marché et les modalités pratiques compliquent fortement la préparation magistrale [*voir Folia de juin 2016*]. La phénéticilline utilisée à fortes doses peut remplacer la pénicilline V chez les patients gravement malades (le sirop n'est pas remboursé, situation au 01/01/23). Le céfadroxil (chez l'enfant et l'adulte) ou la céfalexine (chez l'adulte) constituent une alternative (*voir 11.1.1.2.1.*).
  - Syphilis primaire, secondaire et latente (infection symptomatique ou détectée à la suite d'un dépistage, ou dans le cadre du traitement d'un partenaire sexuel): la benzathine benzylpénicilline par voie intramusculaire est le premier choix.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir *rubrique "Effets indésirables"* au *point 11.1.1.1.*).

Effets indésirables

- *Voir 11.1.* et *11.1.1.1.*

Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de

malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Interactions

- *Voir 11.1.*
- Toxicité accrue du méthotrexate en cas d'association à une pénicilline.

Administration et posologie

- La pénicilline G (benzylpénicilline) est utilisée uniquement par voie parentérale car elle est détruite dans l'estomac. Les injections intramusculaires étant très douloureuses, 2 ml du solvant peuvent être remplacés par 2 ml de lidocaïne 1% ou 2%.

11.1.1.1.2. Pénicillines à spectre étroit résistantes aux pénicillinases

Ce chapitre concerne la flucloxacilline. Il n'existe plus de spécialité à base d'oxacilline.

Positionnement

- **Spectre et résistances**
  - Pour les pénicillines en général, *voir 11.1.1.1.*
  - Etant donné la bonne activité de la flucloxacilline vis-à-vis des staphylocoques producteurs de pénicillinases, les infections dues à ces micro-organismes représentent l'indication préférentielle. Les souches de *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA) sont toutefois résistantes à la flucloxacilline.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Infections de la peau et des tissus mous
    - Impétigo, en cas d'échec du traitement local [*voir aussi Folia de novembre 2018*]. La flucloxacilline constitue alors le premier choix.
    - Cellulite et érysipèle: un traitement antibiotique systémique est toujours recommandé. Ces infections sont surtout dues à des staphylocoques producteurs de pénicillinases, et à des streptocoques sensibles à la pénicilline. La flucloxacilline est le premier choix.
  - Mastite du postpartum, lorsqu'un traitement antibiotique est recommandé (c.-à-d. si, en plus de la mastite, une crevasse sur le mamelon est infectée, si les symptômes ne s'améliorent pas après 12 à 24 heures malgré que le lait ait été tiré efficacement ou si la culture du lait est positive): la flucloxacilline est le premier choix.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir *rubrique "Effets indésirables"* au *point 11.1.1.1.*).
- Atteinte hépatique (RCP).

Effets indésirables

- *Voir 11.1. et 11.1.1.1.*
- Hépatite cholestatique.

Grossesse et allaitement

- Flucloxacilline: les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Interactions

- *Voir 11.1.*
- La flucloxacilline mène à des concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques de voriconazole chez 50% des patients.
- Toxicité accrue du méthotrexate en cas d'association à une pénicilline.

11.1.1.1.3. Amoxicilline

L'amoxicilline est une aminopénicilline. L'association amoxicilline + acide clavulanique (un inhibiteur des β-lactamases) est abordée au point *11.1.1.1.4*.

Positionnement

- L'amoxicilline seule (c'est-à-dire non associée à l'acide clavulanique) reste un bon choix dans plusieurs infections. L'association amoxicilline + acide clavulanique (*voir 11.1.1.1.4.*) a uniquement une valeur ajoutée en présence d'un risque nettement accru de bactéries productrices de β-lactamases.
- **Spectre et résistances**
  - Pour les pénicillines en général, *voir 11.1.1.1.*
  - L'amoxicilline est surtout active sur les souches non productrices de β-lactamases d'*Haemophilus influenzae*, d'*Helicobacter pylori*, d'*Escherichia coli*, de *Proteus mirabilis*, et sur des souches de salmonella, shigella et listeria.
  - Par rapport à la pénicilline G, l'amoxicilline est plus active sur *Enterococcus faecalis*, mais un peu moins active sur la plupart des micro-organismes Gram positif (p.ex. *Streptococcus pneumoniae*).
  - L'amoxicilline est sensible aux β-lactamases et n'est donc pas active sur les germes producteurs de β-lactamases. Beaucoup d'entérobactéries (parmi lesquelles des souches d'*E. coli* et des souches de salmonella et de shigella), mais aussi de nombreuses souches d'*H. influenzae* et de *M. catarrhalis* et la plupart des staphylocoques produisent des β-lactamases.
  - Lorsque l'amoxicilline est utilisée dans une infection aiguë des voies respiratoires (voir « Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC »), la dose doit être suffisamment élevée: en Belgique, environ 16% (chiffres 2020) des pneumocoques sont partiellement résistants (*voir 11.1. rubrique "Résistance"*); environ 2% sont complètement résistants à l'amoxicilline.
- Après prise orale, l'amoxicilline est absorbée à environ 80%.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Infections respiratoires (nécessitant des doses élevées d'amoxicilline)
    - Infections des voies respiratoires inférieures (suspicion de pneumonie bactérienne communautaire et les rares cas où un antibiotique est indiqué dans la bronchite aiguë): chez les adultes sans comorbidité et chez les enfants, l'amoxicilline est le premier choix comme traitement empirique, vu sa bonne résorption intestinale et son efficacité contre le pneumocoque, le pathogène respiratoire le plus fréquent et le plus dangereux. La dose doit toutefois être suffisamment élevée (voir "Spectre et résistances").
    - Otite moyenne aiguë et rhinosinusite aiguë: premier choix lorsqu'un antibiotique est indiqué.
    - Mal de gorge aigu: deuxième choix, lorsque le céfadroxil ou la céfalexine ne peuvent pas être utilisés.
  - Érythème migrant dans la maladie de Lyme: chez les enfants de moins de 8 ans et les femmes enceintes ou allaitantes [*voir aussi Folia de mai 2015*].[14]
  - Eradication d'*Helicobacter pylori*: l'amoxicilline fait partie des schémas thérapeutiques (*voir 3.1.*).
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
  - Abcès dentaire: la prise en charge consiste d'abord en un traitement dentaire. Pour prévenir une diffusion systémique étendue et non-contrôlée des pathogènes, les antibiotiques peuvent être envisagés chez les patients qui souffrent d'un abcès péri-apical et qui présentent des signes d'expansion locale de l'infection ou signes systémiques d'infection (p.ex. cellulite faciale, lymphadénopathie, fièvre, malaise).
    - Amoxicilline 500 mg, 3x/jour pendant 3 à 7 jours, ou,
    - En cas d'allergie à la pénicilline: azithromycine 500 mg, 1x/jour pendant 3 jours, ou clarithromycine 500 mg, 2x/ jour pendant 3 à 7 jours.[15]
  - Chez les patients à haut risque d'endocardite infectieuse qui doivent subir une intervention dentaire invasive:

- Chez l'adulte: 1 dose de 2 g d'amoxicilline ou d'ampicilline 30 à 60 minutes avant le traitement dentaire, ou,
- En cas d'allergie à la pénicilline: 600 mg de clindamycine 30 à 60 minutes avant le traitement dentaire.
- Chez l'enfant: 1 dose d'amoxicilline ou d'ampicilline de 50 mg/kg de poids corporel 30 à 60 minutes avant le traitement dentaire, ou,
- En cas d'allergie à la pénicilline: clindamycine 20 mg/kg de poids corporel 30 à 60 minutes avant le traitement dentaire.[15]

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir *rubrique "Effets indésirables"* au *point 11.1.1.1.*).

Effets indésirables

- *Voir 11.1. et 11.1.1.1.*
- Troubles gastriques et diarrhée, surtout à doses élevées par voie orale.
- Les patients allergiques aux autres pénicillines le sont aussi à l'amoxicilline, l'inverse n'étant pas nécessairement vrai.
- Outre les réactions cutanées liées à une allergie aux pénicillines, l'amoxicilline expose aussi à un risque d'éruptions cutanées maculo-papuleuses. Cette réaction cutanée non allergique, difficile à distinguer d'une réaction allergique de type IV, est beaucoup plus fréquente chez les patients atteints de mononucléose infectieuse ou de leucémie lymphoïde, et en cas de traitement concomitant par l'allopurinol. La survenue d'une telle réaction non allergique n'est pas considérée comme une contre-indication à l'utilisation future d'une pénicilline.

Grossesse et allaitement

- Amoxicilline: les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Interactions

- *Voir 11.1.*
- Risque accru d'éruptions cutanées maculo-papuleuses en cas d'association à l'allopurinol.
- Toxicité accrue du méthotrexate en cas d'association à une pénicilline.

Précautions particulières

- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

11.1.1.1.4. Amoxicilline + acide clavulanique

Ce chapitre concerne l'association de l'amoxicilline avec l'acide clavulanique, un inhibiteur des β-lactamases. L'amoxicilline non associée est abordée au point *11.1.1.1.3.*

Positionnement

- Un usage restrictif de l'association amoxicilline + acide clavulanique est important: ce n'est qu'en présence d'un risque nettement accru de micro-organismes producteurs de β-lactamases que l'association d'amoxicilline + acide clavulanique a une valeur ajoutée. L'association d'amoxicilline + acide clavulanique est aussi utilisée dans des infections nécessitant une hospitalisation (p.ex. pneumonie sévère, infection intra-abdominale, infection de plaie[13]) et dans les infections nosocomiales.[13]
- **Spectre et résistances**
  - Pour les pénicillines en général, *voir 11.1.1.1.*
  - L'association d'acide clavulanique, un inhibiteur des β-lactamases, à l'amoxicilline étend le spectre

antibactérien à certains micro-organismes producteurs de β-lactamases tels que *S. aureus méticillino-sensible, Klebsiella spp, Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae, Escherichia coli* et *Bacteroides fragilis*. Le *Pseudomonas aeruginosa* est résistant par nature.
    - En milieu hospitalier, il existe une résistance acquise croissante vis-à-vis de l'amoxicilline + acide clavulanique.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
    - Adultes:
        - Infections respiratoires (nécessitant des doses élevées d'amoxicilline)
            - infections des voies respiratoires inférieures (suspicion de pneumonie bactérienne communautaire et les rares cas où un antibiotique est indiqué dans la bronchite aiguë): premier choix comme traitement empirique chez les adultes avec comorbidité;
            - pneumonie d'aspiration;
            - exacerbation aiguë de BPCO: premier choix lorsque des antibiotiques sont indiqués (p.ex. forte dégradation de l'état général, fonction pulmonaire dégradée, amélioration insuffisante malgré une bronchodilatation maximale et des glucocorticostéroïdes oraux);
            - otite moyenne aiguë et rhinosinusite aiguë: si aucune amélioration n'est notée après 2 à 3 jours d'amoxicilline, la moitié de la dose d'amoxicilline doit être remplacée par de l'amoxicilline + acide clavulanique;
        - Diverticulite lorsqu'un traitement antibactérien est jugé nécessaire (patients immunodéprimés, comorbidité significative ou diverticulite compliquée confirmée par un CT-scan de l'abdomen).
        - Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite aiguë, prostatite): à envisager en cas de contre-indication aux quinolones (*voir aussi 11.1.5.*).
    - Enfants: infections respiratoires:
        - l'association amoxicilline + acide clavulanique n'est jamais un premier choix;
        - rhinosinusite aiguë ou otite moyenne aiguë: si aucune amélioration n'est notée après 2 à 3 jours d'amoxicilline, la moitié de la dose d'amoxicilline doit être remplacée par de l'amoxicilline + acide clavulanique.
    - Morsures de chats, de chiens ou d'humains:
        - traitement en cas de morsures cliniquement infectées;
        - prophylaxie: recommandée en cas de morsures au niveau de la main/du poignet, de la jambe/du pied, des organes génitaux ou du visage; morsures profondes et morsures avec contusion; en présence de facteurs de risque (patients immunodéprimés, risque accru d'endocardite ou d'infection liée à une prothèse articulaire); si la plaie est immédiatement suturée.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir *rubrique "Effets indésirables"* au *point 11.1.1.1.*).
- Antécédents d'atteinte hépatique lors d'un traitement antérieur par l'amoxicilline + acide clavulanique (RCP).

Effets indésirables

- *Voir 11.1. et 11.1.1.1.*
- Troubles gastriques et diarrhée: plus fréquemment avec l'amoxicilline + acide clavulanique qu'avec l'amoxicilline seule.
- Les patients allergiques aux autres pénicillines le sont aussi à l'amoxicilline, l'inverse n'étant pas nécessairement vrai.
- Outre cette allergie aux pénicillines, l'amoxicilline expose aussi à un risque d'éruptions cutanées maculo-papuleuses. Cette réaction cutanée non allergique, difficile à distinguer d'une réaction allergique de type IV, est beaucoup plus fréquente chez les patients atteints de mononucléose infectieuse ou de leucémie lymphoïde, et en cas de traitement concomitant par l'allopurinol. La survenue d'une telle réaction non allergique n'est pas considérée comme une contre-indication à l'utilisation future d'une pénicilline.

- Hépatite, surtout cholestatique, probablement due à l'acide clavulanique.

Grossesse et allaitement

- Amoxicilline + acide clavulanique : les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Interactions

- *Voir 11.1.*
- Risque accru d'éruptions cutanées maculo-papuleuses en cas d'association à l'allopurinol.
- Toxicité accrue du méthotrexate en cas d'association à une pénicilline.

Précautions particulières

- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

11.1.1.1.5. Carboxypénicillines

Ce chapitre concerne la témocilline.

Positionnement

- La témocilline est réservée aux infections sévères (voir *BAPCOC*).
- **Spectre et résistances**
  - La témocilline est active contre la plupart des germes Gram négatif, même en présence de β-lactamases entraînant une résistance aux céphalosporines de deuxième, troisième et quatrième génération. Les entérobactéries productrices de carbapénemase sont souvent résistantes à la témocilline.
  - Elle n'est pas active sur le *Pseudomonas aeruginosa* ni sur les micro-organismes Gram positif.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir *rubrique "Effets indésirables"* au *point 11.1.1.1.*).

Effets indésirables

- *Voir 11.1.* et *11.1.1.1.*

Interactions

- *Voir 11.1.*
- Toxicité accrue du méthotrexate en cas d'association à une pénicilline.

11.1.1.1.6. Acyluréidopénicillines

Ce chapitre concerne la pipéracilline, toujours associée au tazobactam, un inhibiteur des β-lactamases.

Positionnement

- L'association pipéracilline + tazobactam est réservée aux infections (nosocomiales) sévères (RCP).
- **Spectre et résistances**
  - L'ajout de tazobactam (comme inhibiteur des β-lactamases) à la pipéracilline étend l'activité de l'antibiotique à un grand nombre de micro-organismes producteurs de β-lactamases.
  - Le spectre antibactérien couvre de nombreux micro-organismes à Gram négatif (y compris les souches de Pseudomonas, les entérobactéries, Klebsiella et Serratia) et la plupart des anaérobies (notamment *Bacteroides fragilis*), ainsi que les streptocoques et *Enterococcus faecalis*. En milieu hospitalier, les bacilles Gram négatif (*Enterobacter spp, Klebsiella spp, E. coli*) sont cependant de plus

en plus résistants en raison de la présence et de la propagation de nouvelles β-lactamases (les β-lactamases dites à "spectre étendu" (ESBL) et les carbapénémases) et d'autres mécanismes de résistance.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.

Effets indésirables

- *Voir 11.1.* et *11.1.1.1.*

Grossesse et allaitement

- Pipéracilline + tazobactam: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette association pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- *Voir 11.1.*
- Toxicité accrue du méthotrexate en cas d'association à une pénicilline.

11.1.1.2. Céphalosporines

Les céphalosporines possèdent, comme les pénicillines, un cycle β-lactame et leur mécanisme d'action est comparable, mais leur cycle β-lactame est moins sensible à la dégradation par les β-lactamases.

Positionnement

- En pratique ambulatoire, les céphalosporines sont rarement prescrites en premier choix. Dans le cadre d'une politique antibiotique responsable, en cas d'infection respiratoire, une dose suffisamment élevée d'amoxicilline sera préférée, car elle est efficace dans > 99% des infections à pneumocoques.[16]
- Les céphalosporines ont une place en cas de résistance documentée à la pénicilline ou aux aminopénicillines.
- Les céphalosporines ont une place en cas d'allergie documentée à la pénicilline non IgE-médiée.[17]
- En cas d'allergie documentée à la pénicilline IgE-médiée, les céphalosporines de première ne sont pas des alternatives aux pénicillines. En revanche, le céfuroxime (deuxième génération) et les céphalosporines de troisième et quatrième génération peuvent être utilisés[18], à condition de surveiller le patient en milieu hospitalier.[19]
- Étant donné que les éruptions maculo-papuleuses non allergiques dues aux aminopénicillines ne constituent pas une réaction allergique, les antécédents d'une telle réaction ne sont pas une raison pour éviter l'utilisation des céphalosporines.
- **Spectre et résistances**
  - Les céphalosporines sont actives sur les staphylocoques producteurs de β-lactamases mais – à l'exception de la céfaroline - pas sur les staphylocoques résistants à la méticilline (MRSA). Les entérocoques sont par nature résistants à presque toutes les céphalosporines.
  - Les céphalosporines sont inactives sur les bactéries dites "atypiques" (*Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia*) et le *Legionella pneumophila*.

Effets indésirables

- *Voir 11.1.*
- Réactions allergiques (y compris choc anaphylactique); 2,5 à 10% des patients avec une allergie à la pénicilline médiée par des IgE sont également allergiques aux céphalosporines de première, de deuxième (à l'exception du céfuroxime) et de cinquième génération (*voir 11.1.1.1.*).
- Infections à *Clostridioides difficile*.
- Troubles hématologiques (entre autres anémie hémolytique, décrite surtout avec la ceftriaxone).

- Troubles neurologiques, surtout en cas de réduction insuffisante de la dose des céphalosporines de troisième et quatrième génération en présence d'insuffisance rénale.
- Troubles hépatiques et néphrotoxicité: rare.

Interactions

- *Voir 11.1.*
- Risque accru de néphrotoxicité en cas d'association à des aminoglycosides ou à des diurétiques de l'anse: rare.

11.1.1.2.1. Première génération

Ce chapitre concerne le céfadroxil, la céfalexine et la céfazoline.

Positionnement

- *Voir 11.1.1.2.*
- **Spectre et résistances**
  - Pour les céphalosporines en général, *voir 11.1.1.2.*
  - Les céphalosporines de première génération sont actives sur les streptocoques, mais moins que la pénicilline G.
  - Ces céphalosporines ont une activité limitée vis-à-vis des bacilles Gram négatif, tels que *Escherichia coli* et *Klebsiella*.
  - Elles ne sont presque pas actives sur *Haemophilus influenzae*.
- Ces céphalosporines passent difficilement la barrière hémato-encéphalique et ne peuvent donc pas être utilisées dans les méningites.
- Le céfadroxil et la céfalexine sont presque entièrement absorbés après administration orale.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Infections respiratoires: les céphalosporines de première génération ont un spectre d'action moins approprié que les céphalosporines de deuxième génération pour traiter une infection à pneumocoques chez un patient présentant une allergie à la pénicilline non IgE médiée. Les céphalosporines de deuxième génération sont une option bien documentée dans cette indication en pratique ambulatoire. Leur biodisponibilité n'étant pas optimale, elles ne sont pas recommandées dans les infections graves telles que la pneumonie.
  - Mal de gorge aigu lorsque des antibiotiques sont indiqués: céfadroxil (enfants et adultes) ou céfalexine (adultes).
  - Infections peau et tissus mous
    - Impétigo, lorsque le traitement local s'avère insuffisant [*voir aussi Folia de novembre 2018*]: le céfadroxil (chez l'enfant et l'adulte) et la céfalexine (chez l'adulte) constituent une alternative à la flucloxacilline. Le céfadroxil sirop n'est plus disponible depuis juin 2022 [voir Informations récentes de juillet 2022].
    - Mastite du postpartum: chez les patients présentant une allergie à la pénicilline non IgE-médiée lorsque des antibiotiques sont indiqués (*voir 11.1.1.1.2.*).
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
  - La céfazoline administrée par voie parentérale est principalement utilisée en prophylaxie périopératoire.
  - Prophylaxie de l'endocardite: en cas d'interventions dentaires spécifiques chez des patients à haut risque présentant une allergie à la pénicilline non IgE-médiée: céfalexine ou céfadroxil.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir *rubrique "Effets indésirables"* au *point 11.1.1.1.*).

Effets indésirables

- *Voir 11.1. et 11.1.1.2.*

Grossesse et allaitement

- Céfadroxil, céfalexine et céfazoline: les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont limitées mais rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Interactions

- *Voir 11.1. et 11.1.1.2.*
- Céfazoline: augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

11.1.1.2.2. Deuxième génération

Ce chapitre concerne le céfuroxime.

Positionnement

- *Voir 11.1.1.2.*
- Les céphalosporines de deuxième génération par voie intraveineuse sont surtout indiquées dans les infections nécessitant une hospitalisation (p.ex. pneumonie sévère, infections intra-abdominales, infections de plaies) et dans les infections nosocomiales.[13]
- Le céfuroxime axétil n'est absorbé qu'à 40% après administration orale. Il n'est donc pas recommandé dans les infections graves telles que la pneumonie.[13]
- **Spectre et résistances**
  - Pour les céphalosporines en général, *voir 11.1.1.2.*
  - Les céphalosporines de deuxième génération sont en général moins actives que les céphalosporines de première génération sur les streptocoques et les staphylocoques.
  - Elles ont un spectre d'activité plus large sur les bacilles Gram négatif (notamment *Haemophilus influenzae, Moraxella catharralis*) grâce à leur meilleure résistance aux β-lactamases.
  - Le céfuroxime est actif sur *Haemophilus influenzae* mais n'est pas indiqué dans les infections graves à *Haemophilus influenzae* telles que les épiglottites[20].
  - Il existe une résistance acquise croissante des bacilles à Gram négatif (*Enterobacter spp, Klebsiella spp, E. coli*) due à la présence et à la propagation de β-lactamases dites "à spectre étendu" (ESBL). Pseudomonas est résistant par nature.
- Pour traiter une infection à pneumocoques chez un patient présentant une allergie à la pénicilline non IgE-médiée, les céphalosporines de deuxième génération sont plus appropriées, en pratique ambulatoire, que celles de première génération.[21]
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Céfuroxime axétil
    - Infections respiratoires
      - Infections respiratoires: sa biodisponibilité n'étant pas optimale, le céfuroxime axétil n'est pas recommandé dans les infections graves telles que la pneumonie.
      - Enfants présentant une allergie à la pénicilline non IgE-médiée: otite moyenne aiguë et rhinosinusite aiguë, lorsqu'une antibiothérapie est indiquée.
      - Adultes présentant une allergie à la pénicilline non IgE-médiée: otite moyenne aiguë, lorsqu'une antibiothérapie est indiquée.
    - Cystite chez l'enfant lorsque la nitrofurantoïne ne peut pas être utilisée.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir *rubrique "Effets indésirables"* au *point 11.1.1.1.*).

Effets indésirables et interactions

- *Voir 11.1. et 11.1.1.2.*

Grossesse et allaitement

- Céfuroxime: les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont limitées mais rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

11.1.1.2.3. Troisième génération

Ce chapitre concerne le céfotaxime, la ceftazidime (éventuellement en association avec l'avibactam, un inhibiteur de β-lactamases) et la ceftriaxone.

Positionnement

- *Voir 11.1.1.2.*
- Les céphalosporines de troisième génération sont à réserver aux infections graves nécessitant une hospitalisation[13] (p.ex. pneumonie sévère, méningite bactérienne, infection de plaie) et aux infections nosocomiales. En pratique ambulatoire, elles ont seulement une place dans les IST.[22]
- **Spectre et résistances**
  - Pour les céphalosporines en général, *voir 11.1.1.2.*
  - Les céphalosporines de troisième génération sont beaucoup moins sensibles aux β-lactamases que les céphalosporines de première et deuxième génération.
  - En ce qui concerne les bactéries Gram négatif, les céphalosporines de cette génération ont un spectre qui s'étend à la plupart des *Enterobactéries*. Seule la ceftazidime est active contre le *Pseudomonas aeruginosa*. Les bacilles Gram négatif (*Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*, *E. coli*) sont de plus en plus résistants aux céphalosporines, en partie à cause de la présence et la propagation de β-lactamases dites à "spectre étendu" (ESBL). L'avibactam, un nouvel inhibiteur de β-lactamases, élimine la plupart des ESBL; en raison de l'émergence rapide de résistances, son utilisation doit être restrictive.
  - Les céphalosporines de troisième génération sont généralement moins actives que les céphalosporines de première génération sur les staphylocoques, mais le céfotaxime et la ceftriaxone sont actives sur la plupart des souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes à la pénicilline.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Infections urogénitales (pour les posologies, voir le cadre Posologie de la ceftriaxone)
    - Traitement empirique de l'urétrite pouvant impliquer aussi bien des gonocoques que le Chlamydia: ceftriaxone i.m. en combinaison avec l'azithromycine ou la doxycycline.
    - Traitement étiologique de l'urétrite à gonocoques: ceftriaxon i.m.
    - Traitement étiologique d'une infection à gonocoques asymptomatique (détectée suite à un dépistage) et traitement de partenaire: ceftriaxone i.m
    - Traitement empirique de la *pelvic inflammatory disease* (PID): ceftriaxone i.m. + doxycycline + métronidazole.
    - Traitement étiologique de la PID à *Chlamydia* et traitement étiologique (ou en cas de forte suspicion) de la PID à gonocoques: ceftriaxone i.m., toujours en combinaison avec d'autres antibiotiques.
    - L'orchi-épididymite avec suspicion d'IST: ceftriaxone i.m. + doxycycline *per os*; en cas de suspicion à la fois d'IST et d'entérobactéries: ceftriaxone i.m. + lévofloxacine + (en cas de chlamydia avérée) doxycycline.
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
  - Prophylaxie de la méningite à méningocoques après contact avec un cas index: ceftriaxone (*off-label*), à côté des alternatives par voie orale (ciprofloxacine ou rifampicine). Pour les recommandations des Communautés en matière d'antibioprophylaxie et concernant la vaccination éventuelle des contacts:

"Fiche infections invasives à méningocoques" (AVIQ); *"Meningokokken invasieve infecties"* (Vlaanderen > Departement Zorg).
- Le céfotaxime, la ceftazidime et la ceftriaxone atteignent des taux suffisants dans le liquide céphalorachidien pour le traitement de la méningite bactérienne; elles constituent, à doses élevées, les antibiotiques de premier choix pour cette indication.[23 13]
- La ceftazidime existe aussi en association fixe avec l'avibactam, un inhibiteur de β-lactamases. Vu l'émergence rapide de résistance contre cette association, son utilisation doit être strictement limitée au traitement ciblé de bacilles à Gram négatif hautement résistantes.[24 25]

Contre-indications

- Ceftriaxone: prématurés; nouveau-nés avec une hyperbilirubinémie; nouveau-nés âgés de moins de 28 jours recevant des solutions de perfusion contenant du calcium (*voir rubrique "Interactions"*).

Effets indésirables

- *Voir 11.1.1.2.*
- Ceftazidime: neurotoxicité (confusion, agitation, myoclonies), surtout lorsque les doses ne sont pas suffisamment diminuées en cas d'insuffisance rénale.
- Ceftriaxone: précipitation du sel calcique en cas d'administration concomitante de calcium (*voir rubrique "Interactions"*).

Grossesse et allaitement

- Céfotaxime, ceftazidime (en association ou non avec l'avibactam, un inhibiteur de β-lactamases) et ceftriaxone: les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont limitées mais rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Interactions

- *Voir 11.1. et 11.1.1.2.*
- Ne pas administrer la ceftriaxone simultanément avec des solutions intraveineuses contenant du calcium (notamment la nutrition parentérale), même en utilisant différentes tubulures de perfusion, en raison du risque de précipitation. La ceftriaxone et les solutions contenant du calcium peuvent toutefois être administrées de manière consécutive (mais pas chez un nouveau-né de moins de 28 jours), à condition que les tubulures soient soigneusement rincées avec une solution saline physiologique entre chaque administration de solution.

Précautions particulières

- L'administration intraveineuse se fait en injection lente ou en perfusion.

11.1.1.2.4. Quatrième génération

Ce chapitre concerne le céfépime.

Positionnement

- *Voir 11.1.1.2.*
- Le céfépime n'a de place que dans des infections nécessitant une hospitalisation (p.ex.pneumonie sévère, infection intra-abdominale, infection de plaie) et dans les infections nosocomiales (RCP).
- **Spectre et résistances**
  - Pour les céphalosporines en général, *voir 11.1.1.2.*
  - Le spectre du céfépime est comparable à celui de la ceftazidime (*voir 11.1.1.2.3.*); par rapport aux céphalosporines de troisième génération, le céfépime est moins sensible à un certain nombre de β-lactamases, et il possède une meilleure activité vis-à-vis des staphylocoques méticillino-sensibles.

Effets indésirables

- *Voir 11.1.1.2.*
- Neurotoxicité (confusion, agitation, myoclonies), surtout lorsque les doses ne sont pas suffisamment diminuées en cas d'insuffisance rénale.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- *Voir 11.1. et 11.1.1.2.*

11.1.1.2.5. Cinquième génération

Ce chapitre concerne la ceftaroline et le ceftolozane (en association avec le tazobactam, un inhibiteur de β-lactamases).

Positionnement

- *Voir 11.1.1.2.*
- La ceftaroline est réservée aux infections graves nécessitant une hospitalisation (p.ex. infections sévères de la peau et des tissus mous), et aux infections nosocomiales.[13]
- Le ceftolozane + tazobactam réservé aux infections intra-abdominales compliquées, les pneumonies nosocomiales et les infections des voies urinaires compliquées (y compris les pyélonéphrites), en cas d'hospitalisation. Afin de limiter le risque de résistances, cette association n'est à envisager que comme traitement de dernier recours, dans les situations de multirésistance bactérienne et après réalisation d'un antibiogramme.[26 27 28]
- **Spectre et résistances**
  - Pour les céphalosporines en général, *voir 11.1.1.2.*
  - Le spectre de la ceftaroline est similaire à celui du céfotaxime (*voir 11.1.1.2.3.*), mais la ceftaroline est toutefois active sur les *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA) et les souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes à la pénicilline. La ceftaroline a une activité limitée contre les entérocoques et est inactive contre *Pseudomonas aeruginosa*.
  - Le spectre de l'association ceftolozane + tazobactam est comparable à celui de la ceftazidime, mais l'association est plus active sur les germes Gram-négatif tels que les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (ESBL), *P. aeruginosa* (y compris les souches multirésistantes), et certains anaérobies tels que *B. fragilis*.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir *rubrique "Effets indésirables"* au *point 11.1.1.1.*).

Grossesse et allaitement

- Ceftaroline et ceftolozane (en association avec le tazobactam, un inhibiteur de β-lactamases): il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Effets indésirables et interactions

- *Voir 11.1. et 11.1.1.2.*

11.1.1.3. Carbapénèmes

Ce chapitre concerne le méropénem et l'association méropénem + vaborbactam.

Positionnement

- **Spectre et résistances**
  - Les carbapénèmes ont un spectre très large et exercent une activité vis-à-vis de la plupart des germes Gram positif (à l'exception des staphylocoques méticillino-résistants et *Enterococcus faecium*; l'activité sur *Enterococcus faecalis* est variable) et Gram négatif, y compris les anaérobies.
  - Les carbapénèmes sont également actifs sur des germes Gram négatif qui, en raison de la présence de β-lactamases dites "à spectre étendu" (ESBL), sont résistants aux pénicillines et aux céphalosporines. La grande majorité de ces germes Gram négatif qui apparaissent en Belgique sont encore sensibles aux carbapénèmes mais des résistances sont de plus en plus décrites suite à la production de carbapénémases par certaines bactéries.
  - Le vaborbactam est un inhibiteur de certaines carbapénémases (classe A et C) utilisé en association fixe avec le méropénem.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée (voir *rubrique "Effets indésirables"* au *point 11.1.1.1.*).

Grossesse et allaitement

- Méropénem et association fixe méropénem + vaborbactam: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Effets indésirables

- *Voir 11.1.*
- Effets au niveau du système nerveux central (hallucinations, confusion, convulsions et myoclonies): rare.

Interactions

- *Voir 11.1.*
- Diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque/valproate.

11.1.1.4. Monobactames

Ce chapitre concerne l'aztréonam, un antibiotique β-lactame monocyclique.

Positionnement

- **Spectre et résistances**
  - L'aztréonam n'est actif que sur les micro-organismes aérobies Gram négatif.
- L'aztréonam est utilisé en inhalation chez les patients atteints de mucoviscidose en cas d'infection chronique par *Pseudomonas aeruginosa* (RCP).
- Le risque d'allergie croisée avec d'autres antibiotiques β-lactames est faible, ce qui en fait une alternative aux pénicillines (à large spectre) en cas d'allergie IgE-médiée.

Effets indésirables

- *Voir 11.1.*
- Troubles hépatiques.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- *Voir 11.1.*

11.1.2. Macrolides

Ce chapitre concerne l'érythromycine, les néomacrolides azithromycine, clarithromycine et roxithromycine, et la spiramycine.
La roxithromycine n'est plus disponible depuis septembre 2024.

Positionnement

- Dans le traitement par voie orale, l'érythromycine est de plus en plus remplacée par un néomacrolide: les néomacrolides sont mieux absorbés que l'érythromycine après administration orale, leur demi-vie plus longue permet une administration moins fréquente, leur spectre antibactérien est similaire (voir plus loin) et les néomacrolides provoquent moins d'effets indésirables gastro-intestinaux.
- **Spectre et résistances**
  - Le spectre antibactérien des macrolides couvre de nombreux coques Gram positif aérobies et anaérobies, les neisseria, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni* et *Helicobacter pylori*. Contrairement aux antibiotiques β-lactames, les macrolides sont efficaces vis-à-vis des bactéries dites "atypiques" (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp*) et *Legionella pneumophila*.
  - Les macrolides ne conviennent pas au traitement empirique des infections respiratoires, vu la résistance importante de *S. pneumoniae* et le manque ou l'absence d'activité contre *H. influenzae* et *M. catarrhalis*.
  - Il existe une résistance croisée importante entre les différents macrolides.
- Le rôle de l'administration chronique de (néo)macrolides dans la BPCO est très limité. Il y a un gain sur le risque d'exacerbations lors d'un traitement continu par des macrolides (le mieux étayé pour l'azithromycine) chez les patients présentant des symptômes sévères et un risque d'exacerbations élevé malgré un traitement optimal par des bronchodilatateurs + CSI. Ceci doit être mis en balance avec les effets indésirables et le risque d'un impact négatif sur la résistance bactérienne. Il n'y a pas non plus de bénéfice sur la détérioration de la fonction pulmonaire et sur la mortalité. Enfin, il subsiste une incertitude quant à la posologie et la durée de traitement optimales, ainsi qu'au groupe cible ayant le plus grand bénéfice (*voir 4.1.*).

11.1.2.1. Érythromycine

Positionnement

- *Voir 11.1.2.*. Pour le traitement oral, l'érythromycine est de plus en plus remplacée par un néomacrolide.
- L'érythromycine est également utilisée comme gastroprocinétique, notamment chez les patients gravement malades alimentés par sonde (indication qui ne figure pas dans le RCP), sans plus-value avérée par rapport au métoclopramide.

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*), en particulier en cas d'administration intraveineuse.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- *Voir 11.1.*
- Troubles gastro-intestinaux: fréquent.
- Réactions allergiques: rare.
- Perturbations réversibles des tests hépatiques; plus rarement, hépatite cholestatique.
- A fortes doses: perte auditive temporaire et acouphènes.
- Effets centraux (réactions psychotiques, cauchemars).
- **Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes, surtout en cas d'injection**

intraveineuse trop rapide d'érythromycine; pour les facteurs de risque des torsades de pointes en général, *voir Intro.6.2.2.*

Grossesse et allaitement

- Érythromycine: les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Interactions

- *Voir 11.1.*
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association de l'érythromycine à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*), ou lors de l'inhibition du métabolisme de l'érythromycine par des inhibiteurs du CYP3A4.
- L'érythromycine augmente le risque de toxicité musculaire des statines.
- L'érythromycine est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Le Tableau Ie. dans Intro.6.3.*), avec entre autres risque accru de vasoconstriction et de gangrène par l'ergotamine et d'autres dérivés de l'ergot en cas d'association à l'érythromycine.

11.1.2.2. Néomacrolides

La roxithromycine n'est plus disponible depuis septembre 2024.

Positionnement

- *Voir 11.1.2.*
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Infections respiratoires
    - Les macrolides ne conviennent pas au traitement empirique des infections respiratoires telles que la pneumonie et l'otite moyenne, étant donné que *S. pneumoniae*, le principal agent pathogène, est devenu en grande partie résistant et que les macrolides sont par ailleurs peu actifs ou non actifs contre *H. influenzae* et *M. catarrhalis*.
    - Azithromycine:
      - (Suspicion de) pneumonie atypique si l'état clinique permet des soins à domicile: ajouter l'azithromycine au traitement existant.
      - Patients présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée, souffrant d'un mal de gorge aigu (enfants et adultes), d'une otite moyenne aiguë (enfants) ou d'une rhinosinusite aiguë (enfants)[29] et chez lesquels une antibiothérapie est indiquée.
      - *Pertussis* (coqueluche) (pour limiter la propagation de l'infection): l'azithromycine est le premier choix.
  - Infections gastro-intestinales
    - Gastro-entérite aiguë: azithromycine: seulement en cas de dysenterie (diarrhée avec fièvre, sang dans les selles et/ou altération importante de l'état général) et chez les patients immunodéprimés. Avant de débuter le traitement, prélever un échantillon des selles pour le diagnostic étiologique. Concernant la diarrhée du voyageur: voir plus bas.
    - Éradication d'*Helicobacter pylori*: la clarithromycine fait partie de plusieurs schémas thérapeutiques (*voir 3.1.*).
  - Infections urogénitales (pour les posologies, voir le cadre Posologie de l'azithromycine)
    - Traitement empirique de l'urétrite pouvant impliquer aussi bien des gonocoques que le *Chlamydia*: azithromycine (dose unique de 2 g per os) + ceftriaxone (dose unique de 1 g i.m.).
    - Traitement étiologique de l'urétrite à *Chlamydia*: azithromycine.
    - Traitement étiologique d'une infection à *Chlamydia* asymptomatique (détectée suite à un dépistage) et traitement de partenaire: azithromycine.
    - Traitement étiologique de l'urétrite à *M. genitalium*: azithromycine (en cas de sensibilité

confirmée à l'azithromycine).
    - Infections de la peau et des tissus mous
        - Érythème migrant dans la maladie de Lyme: azithromycine, mais seulement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la doxycycline ou à l'amoxicilline [*voir aussi Folia de mai 2015*].
        - Acné: *voir 15.6*. L'azithromycine a une place lorsqu'un traitement oral est indiqué.
        - Impétigo, cellulite et érysipèle: chez les patients présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie systémique est indiquée (*voir 11.1.1.1.2.*): azithromycine (alternative: clindamycine).
        - Mastite du postpartum: chez les patients présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie est indiquée (*voir 11.1.1.1.2.*): clarithromycine.
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
    - Diarrhée du voyageur en Asie et Afrique: auto-traitement lorsque des antibiotiques sont indiqués: dose unique de 1 g d'azithromycine; chez l'enfant 10 mg/kg une fois par jour pendant 3 jours [*voir Folia de mai 2019*] [Voir *Wanda for doctors*].
    - Infections par mycobactéries (atypiques) non tuberculeuses: la clarithromycine à forte dose et l'azithromycine ont une place, toujours en association à d'autres médicaments.[30]
    - Abcès dentaire: la prise en charge consiste d'abord en un traitement dentaire. Pour prévenir une diffusion systémique étendue et non-contrôlée des pathogènes, les antibiotiques peuvent être envisagés chez les patients qui souffrent d'un abcès péri-apical et qui présentent des signes d'expansion locale de l'infection ou signes systémiques d'infection (p.ex. cellulite faciale, lymphadénopathie, fièvre, malaise).
        - Amoxicilline 500 mg, 3x/jour pendant 3 à 7 jours, ou,
        - En cas d'allergie à la pénicilline: azithromycine 500 mg, 1x/jour pendant 3 jours, ou clarithromycine 500 mg, 2x/ jour pendant 3 à 7 jours.[15]
    - Prophylaxie de la méningite à méningocoques après contact avec un cas index: azithromycine. Pour les recommandations des Communautés en matière d'antibioprophylaxie et concernant la vaccination éventuelle des contacts: *"Fiche infections invasives à méningocoques" (AVIQ)*; *"Meningokokken invasieve infecties"* (Vlaanderen > Departement Zorg).

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Effets indésirables

- *Voir 11.1*.
- Troubles gastro-intestinaux, mais moins qu'avec l'érythromycine.
- Réactions allergiques: rare.
- Perturbation réversible des tests de la fonction hépatique; rarement hépatite cholestatique.
- A fortes doses: perte auditive temporaire et acouphènes.
- Effets centraux (réactions psychotiques, cauchemars).
- **Allongement de l'intervalle QT** et torsades de pointes; pour les facteurs de risque des torsades de pointes, *voir Intro.6.2.2.*. *Voir Folia d'octobre 2020*: Incertitudes concernant le risque cardio-vasculaire des macrolides.

Grossesse et allaitement

- Azithromycine et clarithromycine: les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Roxithromycine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- *Voir 11.1.*
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- La clarithromycine, et possiblement la roxithromycine, augmentent le risque de toxicité musculaire des statines.
- L'azithromycine est un substrat et un inhibiteur de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- La clarithromycine est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4, et un inhibiteur de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*, avec entre autres risque accru de vasoconstriction et de gangrène par l'ergotamine et d'autres dérivés de l'ergot en cas d'association à la clarithromycine.
- La roxithromycine est un inhibiteur du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

11.1.2.3. Spiramycine

Positionnement

- *Voir 11.1.2.*
- La spiramycine est utilisée dans le traitement de la toxoplasmose en début de grossesse (<18 semaines) pour diminuer le risque de transmission au fœtus; cet usage est peu documenté. Dans le RCP, la spiramycine a comme indication le traitement de la toxoplas-mose chez la femme enceinte lorsque la leucopénie contre-indique la prescription de pyrimé-thamine ou de sulfamide.[31]
- Prophylaxie de la méningite à méningocoques après contact avec un cas index. Pour les recommandations des Communautés en matière d'antibioprophylaxie et concernant la vaccination éventuelle des contacts: *"Fiche infections invasives à méningocoques" (AVIQ)*; *"Meningokokken invasieve infecties"* (Vlaanderen > Departement Zorg).

Effets indésirables

- *Voir 11.1.*
- Troubles gastro-intestinaux.
- Réactions allergiques: rare.
- Perturbation réversible des tests de la fonction hépatique; rarement hépatite cholestatique.
- Ototoxicité à forte doses.
- Effets centraux (réactions psychotiques, cauchemars).

Grossesse et allaitement

- Spiramycine: les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Interactions

- *Voir 11.1.*

11.1.3. Tétracyclines

Ce chapitre concerne les dérivés de la tétracycline: la doxycycline, l'éravacycline, la lymécycline, la minocycline et la tigécycline.

Positionnement

- **Spectre et résistances**
  - Les tétracyclines sont actives sur des micro-organismes Gram positif et Gram négatif mais de nombreux micro-organismes sont devenus résistants. Le spectre couvre aussi les tréponèmes, les rickettsies, les borrélies et divers anaérobies. Comme les macrolides, les tétracyclines sont aussi

efficaces vis-à-vis des bactéries atypiques (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp*) et *Legionella pneumophila*.
    - De nombreux streptocoques étant résistants, les tétracyclines ne sont pas indiquées dans des pharyngites[9] et ne sont pas utiles dans d'autres infections à streptocoques β-hémolytiques du groupe A, ni dans les pneumonies à pneumocoques.[11]
    - Les pseudomonas, la plupart des proteus, les serratia et le *Mycobacterium tuberculosis* sont résistants.
    - L'éravacycline et la tigécycline ont une structure chimique apparentée à celle des tétracyclines, mais elles ont un spectre plus large incluant les germes Gram positif (y compris les staphylocoques méticillino-sensibles et méticillino-résistants) et Gram négatif (entérobactéries), y compris les anaérobies. Elles n'exercent pas d'activité vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Providencia et Morganella*.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
    - Infections respiratoires: les tétracyclines, y compris la doxycycline, ne sont plus sélectionnées pour le traitement des infections respiratoires en pratique ambulatoire, le risque de résistance étant trop élevé.
    - Infections urogénitales (pour les posologies, voir le cadre Posologie de la doxycycline)
        - Traitement empirique de l'urétrite pouvant impliquer aussi bien des gonocoques que le Chlamydia: ceftriaxone i.m.
        - Traitement étiologique de l'urétrite à Chlamydia: doxycycline.
        - Traitement étiologique d'une infection à Chlamydia asymptomatique (détectée suite à un dépistage) et traitement de partenaire: doxycycline.
        - Traitement empirique de la *pelvic inflammatory disease* (PID): ceftriaxone + doxycycline + métronidazole.
        - Traitement étiologique de la PID à Chlamydia: doxycycline, en combinaison avec d'autres antibiotiques.
        - Orchi-épididymite avec suspicion d'IST: ceftriaxone i.m. + doxycycline *per os*; en cas de suspicion à la fois d'IST et d'entérobactéries: ceftriaxone i.m. + lévofloxacine + (en cas de chlamydia avérée) doxycycline.
        - Syphilis primaire, secondaire et latente chez des patients allergiques à la pénicilline (infection symptomatique ou détectée à la suite d'un dépistage, et dans le cadre du traitement d'un partenaire sexuel): doxycycline per os.
    - Infections de la peau et des tissus mous
        - Forme sévère d'acné papulopustuleuse: *voir 15.6*. La doxycycline a une place en cas de réponse insuffisante à un traitement local. Parmi les tétracyclines, la doxycycline est privilégiée en raison du risque moins élevé d'effets indésirables par rapport à la minocycline.
        - Erythème migrant dans la maladie de Lyme: la doxycycline est le premier choix chez l'adulte et les enfants de plus de 8 ans [*voir aussi Folia de mai 2015*].
        - Morsures de chats, de chiens ou d'humains: chez les adultes présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée, lorsqu'une antibiothérapie est indiquée (*voir 11.1.1.1.3.*): doxycycline, en combinaison avec le métronidazole.
    - Éradication d'*Helicobacter pylori*: chez les patients allergiques à la pénicilline, la tétracycline peut faire partie du schéma thérapeutique (*voir 3.1.*). L'association qui est utilisée à cet effet (bismuth+métronidazole+tétracycline) est mentionnée au point *3.1.3.*
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
    - Voyages: prévention du paludisme: doxycycline 100 mg par jour (*voir 11.3.2.*).
    - Dans le RCP, l'éravacycline a comme indication le traitement en hospitalier des infections intra-abdominales compliquées.
    - Dans le RCP, la tigécycline a comme indication, en contexte hospitalier, les infections bactériennes compliquées de la peau et des tissus mous et pour les infections intra-abdominales impliquant diverses souches bactériennes ou à germes multirésistants. La tigécycline ayant été associée à un

taux de mortalité plus élevé que les autres antibiotiques.[32]

Contre-indications

- **Deuxième et troisième trimestre de la grossesse et enfants de moins de 8 ans (moins de 12 ans selon certains experts) (***voir la rubrique "Effets indésirables"***).**
- Lymécycline: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Minocycline: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- *Voir 11.1.*
- Accumulation de la tétracycline dans les os et les dents au cours de leur croissance (pendant la grossesse et chez les jeunes enfants). Cela peut provoquer un ralentissement réversible de la croissance osseuse, une coloration jaune irréversible des dents et éventuellement un risque accru de caries.
- Troubles hépatiques, surtout en présence d'une insuffisance rénale et chez les femmes enceintes.
- Troubles gastriques, nausées et diarrhée.
- Pancréatite.
- Photodermatose, fréquent avec la doxycycline.
- Hypertension intracrânienne bénigne, surtout avec la minocycline.
- Doxycycline: aussi ulcères œsophagiens avec toutes les formes solides, surtout après prise incorrecte (p.ex.en position couchée, sans boisson); réactions anaphylactiques.
- Lymécycline: aussi aggravation d'une insuffisance rénale pré-existante.
- Minocycline: aussi troubles vestibulaires disparaissant à l'arrêt du traitement, surtout chez les jeunes femmes; *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome* (*voir Intro.6.2.6.*) et réactions de type lupique avec des arthralgies en cas de traitement prolongé (p.ex. dans l'acné).
- Eravacycline et tigécycline: aussi réaction au site d'injection.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: **l'utilisation des tétracyclines pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse est contre-indiquée** (*voir la rubrique "Effets indésirables"*). L'utilisation au cours du premier trimestre n'est acceptable que pour des raisons impératives ou en l'absence d'alternative.
- Allaitement: la doxycycline peut être utilisée pendant une courte durée (c.-à-d. < 3 semaines).

Interactions

- *Voir 11.1.*
- Diminution de l'absorption des tétracyclines par la prise concomitante de sels de calcium, de magnésium et de fer ou d'aluminium; un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué. L'alimentation (notamment lait et produits laitiers) affecte, de façon limitée, l'absorption de la doxycycline, de la minocycline et de la lymécycline.
- Diminution de l'absorption du fer en cas d'association à des tétracyclines, un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué.
- Risque accru d'hypertension intracrânienne bénigne en cas d'utilisation concomitante d'isotrétinoïne ou d'acitrétine.
- L'éravacycline est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Les tétracyclines sont éliminées par voie rénale; la doxycycline et la tigécycline sont aussi éliminées par voie fécale.

11.1.4. Clindamycine et lincomycine

Positionnement

- **Spectre et résistances**
  - La lincomycine et son dérivé semi-synthétique, la clindamycine, ont vis-à-vis des coques Gram positif à peu près le même spectre d'activité que les macrolides, et une moins bonne efficacité que les pénicillines; elles n'ont, comme les macrolides, aucune activité contre les entérocoques.
  - Ces médicaments sont aussi actifs sur les anaérobies (y compris les *Bactéroïdes*, mais on note une augmentation de leur taux de résistance, estimé actuellement à 10-30%).
  - Ils sont moins actifs sur les neisseria, *Haemophilus influenzae* et les mycoplasmes; ils sont inactifs sur les chlamydia; ils n'ont pas ou peu d'activité vis-à-vis des bacilles Gram négatif aérobies.
  - Pour les *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA) et les pneumocoques, il existe une résistance croisée fréquente entre les macrolides et la clindamycine/lincomycine.
- La clindamycine est plus active et mieux absorbée que la lincomycine et elle doit lui être préférée.
- La clindamycine est surtout utilisée, éventuellement en association à d'autres médicaments anti-infectieux, dans des infections causées par une flore mixte de micro-organismes aérobies et anaérobies.[33]
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Infections peau et tissus mous
    - Impétigo, cellulite et érysipèle: chez les patients présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie systémique est indiquée (*voir 11.1.1.1.2.*): clindamycine (alternative: azithromycine).
    - Morsures de chats, de chiens ou d'humains: chez les enfants présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie est indiquée (*voir 11.1.1.1.3.*): clindamycine, en combinaison avec le co-trimoxazole.

Effets indésirables

- *Voir 11.1.*
- Troubles gastro-intestinaux: nausées, vomissements et surtout diarrhée.
- **Colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile*, même après administration parentérale.**

Grossesse et allaitement

- Clindamycine et lincomycine: les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont limitées mais rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Interactions

- *Voir 11.1.*
- La clindamycine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Administration et posologie

- La clindamycine n'est plus disponible sous forme de sirop depuis mai 2020. Si la clindamycine est requise chez un enfant, elle peut être prescrite sous forme magistrale:
  - R/ Clindamycine chlorhydrate gélules à xxx mg de clindamycine FTM
  - DT/. x gélules
  - S/ 3x/jour 1 gélule (ouvrir les gélules et avaler la poudre avec de l'eau ou des aliments) pendant xxx jours
  - (lorsque la posologie est de 25mg de clindamycine/kg/jour en 3 prises, cela revient, pour un enfant de 12 kg, à 100 mg de clindamycine/gélule)

11.1.5. Quinolones

Ce chapitre concerne la ciprofloxacine, la lévofloxacine, la moxifloxacine, la norfloxacine et l'ofloxacine. La norfloxacine n'est plus disponible depuis janvier 2023, et l'ofloxacine depuis octobre 2023.

Positionnement

- **En raison du développement rapide de résistance et des effets indésirables parfois très invalidants [***voir Folia de décembre 2018 et Folia de novembre 2020***], il est important de limiter l'utilisation des quinolones**[11] , comme le préconise également l'Agence européenne des médicaments (EMA). Dans les infections graves, les quinolones sont souvent la seule alternative orale aux antibiotiques intraveineux.
- **Spectre et résistances**
  - Les quinolones sont actives contre la plupart des bacilles Gram négatif (surtout les entérobactéries, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*), des coques Gram négatif (*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*) et certaines mycobactéries ainsi que, dans une moindre mesure, certains staphylocoques et entérocoques. Elles sont aussi actives contre des micro-organismes atypiques tels que *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydophilia pneumoniae*, et contre *Legionella pneumophila*.
  - La moxifloxacine a une meilleure activité sur les streptocoques et les staphylocoques que les autres quinolones, mais son utilisation dans les infections dues à ces pathogènes doit être limitée compte tenu des problèmes de résistance et du risque d'effets indésirables.[11]
  - Le nombre de souches résistantes, en particulier de *Pseudomonas aeruginosa*, d'*Escherichia coli*, de staphylocoques et de *Neisseria gonorrhoeae*, est en forte augmentation. Le contact de certains micro-organismes avec de faibles concentrations de quinolones entraîne rapidement une résistance. Il existe une résistance croisée entre les différentes quinolones.
- L'administration prolongée, en particulier de la norfloxacine qui donne de faibles concentrations plasmatiques, doit être évitée en raison du développement de résistance. En raison d'une mauvaise diffusion tissulaire, la norfloxacine n'a pas de place dans les infections des voies urinaires supérieures. Elle n'est plus disponible depuis janvier 2023.
- Avec les autres quinolones, les concentrations plasmatiques et tissulaires sont plus élevées, aussi bien après administration orale que parentérale, et peuvent dès lors aussi être utilisées dans d'autres infections que les infections urinaires. En raison de leur bonne absorption, les concentrations plasmatiques après prise orale sont comparables à celles obtenues après administration parentérale.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (***11.5.***)**
  - Infections urogénitales
    - Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite et prostatite aiguë): instaurer d'abord un traitement empirique par lévofloxacine ou ciprofloxacine, à corriger ensuite en fonction de l'antibiogramme. La résistance aux quinolones de l'*E. coli*, l'agent pathogène le plus fréquent, est élevée (près de 20 % en milieu hospitalier), surtout si le patient a pris des quinolones au cours des 6 mois précédents. Pour les infections urinaires basses non compliquées, les quinolones ne sont pas un bon choix.
    - Traitement de l'urétrite, de la *pelvic inflammatory disease* (PID) et de l'orchi-épididymite: la moxifloxacine ou la lévofloxacine sont parfois utilisées, parfois en combinaison avec d'autres antibiotiques.
  - Infections respiratoires: moxifloxacine:
    - adultes allergiques à la pénicilline (allergie IgE-médiée ou non IgE-médiée):
      - infections des voies respiratoires inférieures (suspicion de pneumonie bactérienne communautaire et les rares cas où un antibiotique est indiqué dans la bronchite aiguë);
      - exacerbation aiguë de BPCO, otite moyenne aiguë et rhinosinusite aiguë, lorsqu'une antibiothérapie est indiquée.
  - Diverticulite: chez les patients allergiques à la pénicilline lorsque des antibiotiques sont indiqués: ciprofloxacine + métronidazole.

- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
  - Prophylaxie de la méningite à méningocoques après contact avec un cas index: ciprofloxacine. Pour les recommandations des Communautés en matière d'antibioprophylaxie et concernant la vaccination éventuelle des contacts: *"Fiche infections invasives à méningocoques" (AVIQ)*; *"Meningokokken invasieve infecties"* (Vlaanderen > Departement Zorg).

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Enfants: anomalies de développement du cartilage chez de jeunes animaux de laboratoire, mais pas de preuves de lésions articulaires cliniquement pertinentes chez l'enfant. Le risque doit être mis en balance avec les bénéfices, notamment chez les enfants atteints de mucoviscidose.
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*), en particulier dans le cas de la ciprofloxacine, la lévofloxacine et la moxifloxacine.
- Moxifloxacine: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- *Voir 11.1. et Folia de décembre 2018 et Folia de février 2022.*
- Troubles gastro-intestinaux, colite pseudo-membraneuse à *Clostridioides difficile*.
- Rash, prurit; rarement photosensibilisation, réactions cutanées sévères et anaphylaxie.
- Arthralgies, tendinites et ruptures tendineuses (surtout chez les personnes âgées ou en cas d'utilisation concomitante de corticostéroïdes).
- Troubles du système nerveux central (avec vertiges, confusion, agitation; rarement hallucinations, psychose, cauchemars, convulsions). Troubles de la vue, de l'ouïe et du goût.
- Neuropathie périphérique, parfois irréversible.
- Toxicité hématologique et hépatique: rare.
- Anévrysme de l'aorte, valvulopathie cardiaque [*voir Folia de novembre 2020*].
- Hypoglycémie: rarement [*voir Folia d'octobre 2018*].
- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, *voir Intro.6.2.11.*).
- **Un allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes est décrit, certainement avec la ciprofloxacine, la lévofloxacine et la moxifloxacine, et est possible aussi avec la norfloxacine et l'ofloxacine** (pour les facteurs de risque de torsades de pointes, *voir Intro.6.2.2.*).

Grossesse et allaitement

- **Les quinolones sont contre-indiquées pendant la grossesse et la période d'allaitement, étant donné une atteinte du cartilage articulaire observée lors de l'administration chez l'animal pendant la période de croissance.**

Interactions

- *Voir 11.1.*
- Diminution de l'absorption des quinolones en cas de prise concomitante de nourriture (entre autres lait et produits laitiers) et de sels de calcium, de magnésium, de fer ou d'aluminium. Les fluoroquinolones doivent donc être administrées au moins 2 heures avant les sels de fer, de calcium et de magnésium ou les produits laitiers.
- Risque accru de tendinite et de rupture tendineuse en cas d'association à des corticostéroïdes.
- Risque accru de torsades de pointes (certainement avec la ciprofloxacine, la lévofloxacine et la moxifloxacine, et est possible aussi avec la norfloxacine et l'ofloxacine), en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Risque accru de convulsions en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments susceptibles de provoquer des convulsions (*voir Intro.6.2.8.*).

- La ciprofloxacine est un inhibiteur du CYP3A4 et du CYP1A2 avec, entre autres, une potentialisation de l'effet de la théophylline (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique (*voir Intro.6.2.11.*).

11.1.6. Co-trimoxazole

Le co-trimoxazole est l'association de sulfaméthoxazole et de triméthoprime. Pour le triméthoprime en monothérapie, *voir 11.1.7.2.*

Positionnement

- Les indications du co-trimoxazole sont limitées.
- **Spectre et résistances**
  - Le spectre des sulfamidés couvre la plupart des bactéries Gram positif et Gram négatif, de même que les chlamydia. Etant donné la résistance croissante et les effets indésirables, leur utilisation empirique dans les infections urinaires et respiratoires est à déconseiller.
  - Le triméthoprime est actif contre les entérobactéries telles que *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* et *Klebsiella pneumoniae*; le pseudomonas est résistant.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Morsures de chats, de chiens ou d'humains: chez les enfants présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie est indiquée (*voir 11.1.1.1.3.*): co-trimoxazole, en combinaison avec la clindamycine.
  - Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite aiguë, prostatite) en cas de contre-indication aux quinolones (*voir aussi 11.1.5.*).
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
  - Sur la base d'études cliniques, le co-trimoxazole est utilisé, en particulier chez les patients atteints du VIH, dans la prophylaxie et le traitement de la toxoplasmose[34 35] et de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*[36 37 38 39] (auparavant *Pneumocystis carinii*). Cette indication ne figure pas dans le RCP.
  - Le co-trimoxazole a une place dans la prise en charge des abcès cutanés non compliqués à *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA), uniquement en fonction des résultats de la culture et de l'antibiogramme.

Contre-indications

- Allaitement chez les prématurés et les enfants présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- Enfants de moins de 2 mois.
- Troubles hématologiques.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- *Voir 11.1.*
- Réactions allergiques avec rash, troubles hématologiques, maladie sérique; allergie croisée avec les sulfamidés hypoglycémiants.
- Troubles hépatiques et rénaux: rare.
- *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome*, *syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell* (*voir Intro.6.2.6.*): rare, mais très grave.
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë: très rare, mais très grave.
- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, *voir Intro.6.2.11.*).
- Troubles hématologiques par interférence du triméthoprime avec le métabolisme de l'acide folique.

- Hyperkaliémie due au triméthoprime (*voir Intro.6.2.7.*).
- Les effets indésirables sont beaucoup plus fréquents chez les patients atteints du SIDA.

Grossesse et allaitement

- **Dans le premier trimestre, il existe des indices d'un effet tératogène du triméthoprime en raison de son interférence dans le métabolisme de l'acide folique.** L'utilisation de co-trimoxazole est donc déconseillée pendant le premier trimestre. Si le co-trimoxazole ne peut être évité pendant le premier trimestre, une supplémentation en acide folique est recommandée, pour des raisons de sécurité. Les études disponibles ne permettent pas de déterminer une dose optimale; certaines de nos sources recommandent 0,4-0,5 mg/jour, d'autres 4-5 mg/jour[40 41].
- Les données sur l'utilisation du co-trimoxazole pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse sont rassurantes.
- **Peu avant l'accouchement, il y a un risque accru d'hyperbilirubinémie et d'ictère nucléaire chez le nouveau-né,** en particulier chez les prématurés et les nouveau-nés présentant un déficit en G6PD.

Interactions

- *Voir 11.1.*
- Risque accru de dépression médullaire due à l'azathioprine, à la mercaptopurine et au méthotrexate en cas d'association au co-trimoxazole.
- Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'association à d'autres médicaments entraînant une hyperkaliémie (*voir Intro.6.2.7.*).
- Le co-trimoxazole est un substrat du CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, et un inhibiteur du CYP2C8 et du CYP2C9 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec entre autres une augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

Précautions particulières

- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique (*voir Intro.6.2.11.*).

11.1.7. Antibactériens urinaires

Ce chapitre reprend les médicaments réservés spécifiquement au traitement des infections des voies urinaires basses. En raison de leur pénétration insuffisante dans les tissus, les médicaments discutés ici ne sont pas à utiliser en cas de prostatite, d'orchi-épididymite ou de pyélonéphrite; les quinolones sont à préférer dans ces indications.
Pour la prise en charge d'une infection des voies urinaires chez la personne âgée, *voir Folia de juillet 2021.*

11.1.7.1. Nitrofuranes

Ce chapitre concerne la nitrofurantoïne.

Positionnement

- *Voir 11.1.7.*
- **Spectre et résistances**
  - Les nitrofuranes ont un large spectre d'activité tant sur les micro-organismes Gram positif que Gram négatif, et même sur les anaérobies.
  - *Escherichia coli* est le plus sensible; les souches de klebsiella et d'enterobacter sont moins sensibles; les souches de proteus sont résistantes. *Pseudomonas aeruginosa* est presque toujours résistant.
  - Une résistance survient rarement et les nitrofuranes peuvent donc être utilisés de façon répétée en cas d'infections récidivantes des voies urinaires basses. Un usage chronique est par contre à déconseiller, certainement chez les personnes âgées et en cas d'insuffisance rénale.
- La nitrofurantoïne est plus active dans les urines acides et perd son efficacité à un pH>8.
- Un usage chronique est à déconseiller chez les personnes âgées, et en particulier chez les patients

atteints d'insuffisance rénale.[11 42]

- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Infections non compliquées des voies urinaires basses (cystite et cystite récidivante): la nitrofurantoïne est le médicament de premier choix, sauf chez les personnes très âgées et les patients atteints d'insuffisance rénale chez lesquels le triméthoprime constitue le premier choix, et en cas de cystite au cours des dernières semaines de grossesse, auquel cas le premier choix se porte sur la fosfomycine.

Contre-indications

- **Insuffisance rénale**: la nitrofurantoïne est dans ce cas inefficace (concentration urinaire trop faible) et dangereuse (vu sa toxicité systémique, surtout neuropathie périphérique).

Effets indésirables

- *Voir 11.1.*
- Réactions gastro-intestinales (moins fréquentes en cas de prise avec de la nourriture): fréquentes.
- Hypertension intracrânienne bénigne.
- Alopécie transitoire.
- Réactions d'hypersensibilité, notamment éruptions cutanées, angiœdème, myalgies, arthralgies.
- Réactions pulmonaires aiguës (avec entre autres fièvre, éosinophilie), généralement dans la première semaine du traitement et réversibles.
- Troubles hématologiques, notamment leucopénie, agranulocytose: rares. Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, *voir Intro.6.2.11.*).
- En cas d'utilisation prolongée, en particulier chez les insuffisants rénaux: toxicité pulmonaire chronique (pneumopathie interstitielle et fibrose pulmonaire), hépatotoxicité (ictère cholestatique, hépatite, nécrose hépatique), neuropathie périphérique.

Grossesse et allaitement

- Les nitrofuranes sont à éviter en fin de grossesse, car il existe un risque d'hémolyse chez le nouveau-né, surtout en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- Allaitement: risque d'anémie hémolytique chez les nourrissons de moins d'un mois, les nouveau-nés prématurés et les enfants présentant un déficit de la glucose-6-phosphate déshydrogénase, même si ce risque est très limité.

Précautions particulières

- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique (*voir Intro.6.2.11.*).
- En cas d'utilisation prolongée, surveiller la fonction pulmonaire et hépatique.

Administration et posologie

- La prise au cours des repas améliore l'absorption et diminue les effets indésirables gastro-intestinaux.
- La nitrofurantoïne peut être prescrite sous forme d'un sirop en magistrale (6 mg/ml) chez l'enfant ("Suspension pédiatrique à 30 mg de nitrofurantoïne/5 ml FTM"). La dose est de 5 à 7 mg/kg/jour, en 4 prises pendant 5 jours.

11.1.7.2. Triméthoprime

Le triméthoprime est utilisé en monothérapie ou en association avec le sulfaméthoxazole (voir co-trimoxazole *11.1.6.*).

Positionnement

- *Voir 11.1.7.*
- **Spectre et résistances**

- Le triméthoprime est actif contre les entérobactéries telles que *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* et *Klebsiella pneumoniae*; le *Pseudomonas aeruginosa* est résistant. La résistance au triméthoprime des germes uropathogènes augmente en Belgique.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Infections non compliquées des voies urinaires basses (cystite et cystite récidivante): le triméthoprime est seulement un premier choix chez les personnes très âgées et les patients insuffisants rénaux, la nitrofurantoïne étant contre-indiquée chez les patients en insuffisance rénale. Lorsqu'il est utilisé en cas de cystite récidivante, le traitement doit éventuellement être ajusté en fonction de l'antibiogramme.

Contre-indications

- Troubles hématologiques.

Effets indésirables

- *Voir 11.1.*
- Nausées et vomissements.
- Réactions allergiques cutanées.
- Troubles hématologiques, entre autres anémie macrocytaire, par interférence avec le métabolisme de l'acide folique: rare.
- Légère élévation de la créatininémie par inhibition de la sécrétion tubulaire de créatinine.
- Hyperkaliémie (*voir Intro.6.2.7.*).

Grossesse et allaitement

- **Dans le premier trimestre il existe des indices d'un effet tératogène du triméthoprime en raison de son interférence dans le métabolisme de l'acide folique.** L'utilisation de triméthoprime est donc déconseillée pendant le premier trimestre.
- Si un traitement par triméthoprime est nécessaire ou indiqué pendant le premier trimestre, une supplémentation en acide folique est recommandée, pour des raisons de sécurité. Les études disponibles ne permettent pas de déterminer une dose optimale; certaines de nos sources recommandent 0,4-0,5 mg/jour, d'autres 4-5 mg/jour.[40 41]
- Les données sur l'utilisation du triméthoprime pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse sont rassurantes.

Interactions

- *Voir 11.1.*
- Risque accru de dépression médullaire due à l'azathioprine, la mercaptopurine et le méthotrexate en cas d'association au triméthoprime.
- Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'association à d'autres médicaments entraînant une hyperkaliémie (*voir Intro.6.2.7.*).
- Le triméthoprime est un substrat du CYP2C19 et du CYP3A4, et un inhibiteur du CYP2C8 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Administration et posologie

- Actuellement, il n'y a pas de spécialité à base de triméthoprime commercialisée en Belgique.
- Le triméthoprime peut toutefois être prescrit sous forme de préparation magistrale.
  - Adulte: triméthoprime 300 mg par gélule
    - Traitement aigu: S/ 300 mg par jour en 1 prise le soir pendant 3 jours (femme) ou 7 jours (homme).
    - Cystite récidivante: S/100 mg p.j. en 1 prise pendant 6 mois.

11.1.7.3. Fosfomycine

Positionnement

- *Voir 11.1.7.*
- **Spectre et résistances**
  - La fosfomycine, aux concentrations atteintes dans les urines, est active sur les germes uropathogènes tant Gram positif (entre autres *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus faecalis*) que Gram négatif (entre autres *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*), mais n'est presque pas active contre le *Staphylococcus saprophyticus*, cause fréquente d'infections urinaires en première ligne.
- L'utilisation de la fosfomycine est mal documentée chez les personnes âgées et les groupes à risque tels que patients atteints de diabète, de maladies rénales ou urinaires. En ce qui concerne l'utilisation pendant la grossesse, les données sont limitées et ne suggèrent pas de problème lié à l'innocuité.
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Infections urinaires non compliquées (cystite et cystite récidivante): la fosfomycine est une alternative à la nitrofurantoïne, mais elle donne des taux de guérison plus faibles. La fosfomycine est toutefois le premier choix en cas de cystite pendant les dernières semaines de grossesse.

Effets indésirables

- *Voir 11.1.*
- Nausées et vomissements, diarrhée.
- Réactions allergiques cutanées.

Grossesse et allaitement

- Les données limitées n'indiquent pas de risque accru d'anomalies chez l'enfant.

Interactions

- *Voir 11.1.*

11.1.7.4. Pivmécillinam

Le pivmécillinam, une amidinopénicilline, est un précurseur du mécillinam. Il n'est plus disponible depuis janvier 2024.

Positionnement

- *Voir 11.1.7.*
- **Spectre et résistances**
  - Le pivmécillinam a un spectre étroit incluant seulement des germes Gram négatif (notamment E.coli).
  - Le niveau de résistance semble être faible, mais doit être surveillé dans le contexte belge.
  - Sa protéine-cible à la surface des bactéries Gram négatif est différente de celle des autres β-lactames. De ce fait, le risque de résistances croisées est faible.
- Le pivmécillinam est utilisé dans les cystites aiguës non compliquées de l'adulte (RCP).
- Le pivmécillinam est arrivé sur le marché belge en 2020, il n'a pas encore été évalué et positionné par la BAPCOC (pour les recommandations BAPCOC concernant la cystite aiguë, *voir 11.5.4.1.*). Dans les pays scandinaves et au Royaume-Uni, le pivmécillinam est considéré comme une option bien documentée dans la cystite non compliquée.[43 44]

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.
- Anomalies de l'oesophage.

Effets indésirables

- *Voir 11.1.*
- Troubles gastro-intestinaux; ulcérations oesophagiennes (peu fréquent).
- Mycoses vulvo-vaginales.
- Réactions allergiques.

Précautions particulières

- Le pivmécillinam doit être pris en position assise ou debout, avec un demi-verre de liquide pour limiter le risque d'ulcération oesophagienne.

Grossesse et allaitement

- Risque de faux positifs au dépistage néonatal de l'acidémie isovalérique en cas de prise proche de l'accouchement.

Posologie

- Cystite aiguë non compliquée: 400mg 3 x p.j. pendant 3 j.

11.1.8. Antituberculeux

Positionnement

- Tuberculose active[45]
  - Dans le traitement de la tuberculose, les agents tuberculostatiques sont administrés pendant au moins 6 mois.
  - En monothérapie, une résistance apparaît rapidement avec tous les antituberculeux. En phase initiale, le traitement avec quatre médicaments différents a une place, dans le but de prévenir le développement de résistances bactériennes.
  - L'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide et l'éthambutol en association constituent généralement le traitement initial en Belgique.
  - Après deux à trois mois, le traitement est poursuivi avec la seule association isoniazide-rifampicine, pour autant qu'une sensibilité complète à ces médicaments ait été démontrée et que la population bactérienne ait suffisamment régressé dans les foyers.
  - La bédaquiline est réservée au traitement de la tuberculose multirésistante (RCP), en association à d'autres antituberculeux. La rifabutine est également utilisée dans la tuberculose multirésistante.
- Tuberculose latente (notamment contact direct ou après virage du test de Mantoux)[45]
  - L'isoniazide (pendant 6 mois), l'association isoniazide + rifampicine (pendant 3 mois), ou - en cas de résistance avérée à l'isoniazide - la rifampicine (pendant 4 mois) sont utilisés.
- Voir aussi le site Web des organisations de lutte contre la tuberculose: en français: *https://www.fares.be/tuberculose*; en néerlandais: *https://tuberculose.vrgt.be*.
- La tuberculine utilisée pour le diagnostic de la tuberculose (test cutané tuberculinique, aussi appelé intradermo-réaction ou test de Mantoux) est mentionnée au point *19.3.*.

Administration et posologie

- La dose journalière des antituberculeux est toujours prise en une fois, le matin avant le petit déjeuner.

11.1.8.1. Isoniazide

Positionnement

- *Voir 11.1.8.*

Contre-indications

- Insuffisance hépatique sévère, atteinte hépatique suite à une administration précédente (RCP).

Effets indésirables

- *Voir 11.1.*
- Réactions allergiques: rare.
- Neuropathie périphérique (surtout des paresthésies au niveau des jambes et des pieds) chez 1 à 2% des patients, principalement chez les patients âgés ou en cas d'utilisation de doses trop élevées. L'administration de pyridoxine (vitamine B_6) à la dose de 20 à 40 mg par jour prévient ou atténue cet effet indésirable.
- Sédation et effets indésirables neuropsychiatriques.
- Troubles de la fonction hépatique: perturbation possible et généralement transitoire des tests hépatiques lors de l'instauration du traitement. Une hépatotoxicité sévère a parfois été observée. Un contrôle régulier des enzymes hépatiques est indiqué.
- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, *voir Intro.6.2.11.*).

Grossesse et allaitement

- Le risque lié au non-traitement d'une tuberculose active pendant la grossesse est plus important que les risques potentiels liés à l'utilisation de l'isoniazide. Pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources.
- Grossesse: augmentation de l'hépatotoxicité en cas d'association avec la rifampicine.

Interactions

- *Voir 11.1.*
- Augmentation de l'hépatotoxicité en cas d'association à la rifampicine.
- Augmentation de la sédation en cas de consommation d'alcool.
- L'isoniazide est un inhibiteur du CYP2C19 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique *voir Intro.6.2.11.*).

11.1.8.2. Rifampicine

Positionnement

- *Voir 11.1.8.*
- La rifampicine est réservée en principe au traitement de la tuberculose (en association à d'autres antituberculeux).[46]
- La rifampicine est utilisée, en association à d'autres antibiotiques, dans le traitement des infections causées par un corps étranger, sur la base de preuves limitées.[47 48]
- Prophylaxie de la méningite à méningocoques après contact avec un cas index. Pour les recommandations des Communautés en matière d'antibioprophylaxie et concernant la vaccination éventuelle des contacts: *"Fiche infections invasives à méningocoques" (AVIQ)*; *"Meningokokken invasieve infecties"* (Vlaanderen > Departement Zorg).

Contre-indications

- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- *Voir 11.1.*

- Troubles de la fonction hépatique: perturbation possible et généralement transitoire des tests hépatiques lors de l'instauration du traitement. Une hépatotoxicité sévère a parfois été observée. Un contrôle régulier des enzymes hépatiques est indiqué.
- Réactions d'hypersensibilité en cas d'administration intermittente: syndrome grippal, exceptionnellement dyspnée, choc, anémie hémolytique, thrombopénie et insuffisance rénale aiguë.
- Coloration rouge-orangée des urines, de la sueur, de la salive, des larmes et des selles.

Grossesse et allaitement

- Le risque lié au non-traitement d'une tuberculose active pendant la grossesse est plus important que les risques potentiels liés à l'utilisation de la rifampicine. Pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources.
- Grossesse: augmentation de l'hépatotoxicité en cas d'association avec l'isoniazide.
- Hémorragies postnatales chez la mère et chez l'enfant en cas d'utilisation en fin de grossesse.

Interactions

- *Voir 11.1.*
- Risque accru d'hépatotoxicité en cas d'association à l'isoniazide.
- La rifampicine est un substrat de la P-gp et un inducteur du CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*). Parmi les interactions importantes, citons la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence ; lorsqu'une contraception est indiquée, il convient d'opter pour la piqûre contraceptive ou un stérilet hormonal ou au cuivre (*voir Folia de novembre 2021*). Autres interactions importantes: les interactions avec les immunosuppresseurs ciclosporine, tacrolimus, sirolimus et évérolimus (risque de rejet d'organe), avec certains antirétroviraux et avec les antagonistes de la vitamine K.

11.1.8.3. Pyrazinamide

Positionnement

- *Voir 11.1.8.*

Contre-indications

- Goutte ou antécédents.
- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- *Voir 11.1.*
- Augmentation de l'uricémie avec parfois des crises de goutte.
- Troubles de la fonction hépatique: perturbation possible et généralement transitoire des tests hépatiques lors de l'instauration du traitement. Une hépatotoxicité sévère a parfois été observée. Un contrôle régulier des enzymes hépatiques est indiqué.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- *Voir 11.1.*

11.1.8.4. Éthambutol

Positionnement

- *Voir 11.1.8.*

Contre-indications

- Névrite optique.

Effets indésirables

- *Voir 11.1.*
- Névrite rétrobulbaire avec perte de la perception du rouge-vert, diminution de l'acuité visuelle, scotomes centraux et réduction du champ visuel: rare à la posologie normale, et réversible à l'arrêt du traitement ou en réduisant la dose.

Grossesse et allaitement

- Le risque lié au non-traitement d'une tuberculose active pendant la grossesse est plus important que les risques potentiels liés à l'utilisation de l'éthambutol. Pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources.

Interactions

- *Voir 11.1.*

11.1.8.5. Bédaquiline

Positionnement

- *Voir 11.1.8.*
- La bédaquiline, en association à d'autres antituberculeux, est réservée au traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (RCP). Une étude a montré un meilleur taux de guérison mais une augmentation de la mortalité, sans preuve d'un lien de causalité, chez des patients sous bédaquiline [*voir Folia de juin 2014*].

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Effets indésirables

- *Voir 11.1.*
- **Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (pour les facteurs de risques des torsades de pointes,** *voir Intro.6.2.2.***).**
- Elévation des enzymes hépatiques, certainement en cas de d'alcoolisme chronique ou de consommation excessive d'alcool [*voir Folia de mars 2017*].
- Infections pulmonaires.

Grossesse et allaitement

- Bédaquiline: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- *Voir 11.1.*
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à des médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

- La bédaquiline est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

11.1.9. Aminoglycosides

Ce chapitre concerne l'amikacine, la gentamicine, la paromomycine et la tobramycine.

Positionnement

- **Spectre et résistances**
  - Les aminoglycosides sont actifs sur les micro-organismes Gram négatif aérobies, sur les staphylocoques et sur certaines mycobactéries, mais moins sur les autres micro-organismes Gram positif, et ils sont inactifs sur les anaérobies.
- Il est préférable d'utiliser les aminoglycosides en association pour élargir leur spectre d'action.[49] Ils sont associés à une pénicilline ou à une céphalosporine en cas d'infection grave due à des entérobactéries ou à *Pseudomonas aeruginosa*.[49]
- Les aminoglycosides sont utilisés de préférence en milieu hospitalier vu la nécessité d'un monitoring en raison de leur toxicité potentielle.
- L'amikacine liposomale (en inhalation) est indiquée pour le traitement de certaines infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses causées par le complexe *Mycobacterium avium* chez l'adulte (RCP).
- La tobramycine est utilisée en inhalation chez les patients atteints de mucoviscidose en cas d'infection chronique par *Pseudomonas aeruginosa* (RCP).
- La paromomycine est un aminoglycoside qui, comme les autres aminoglycosides, est très peu absorbée par voie orale mais trop toxique pour un usage systémique; c'est pourquoi elle est utilisée uniquement par voie orale dans des infections intestinales (p.ex. certaines infections à giardia, amibiase) (RCP).

Contre-indications

- Myasthénie grave.

Effets indésirables

- *Voir 11.1.*
- **Les aminoglycosides sont des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Ototoxicité (et vestibulo-toxicité).
- Néphrotoxicité, parfois très tardivement; l'excrétion diminue encore davantage, avec pour conséquence une augmentation des concentrations plasmatiques. En ce qui concerne les différences éventuelles de néphrotoxicité des différents aminoglycosides, les avis sont partagés. Pour plusieurs aminoglycosides, il a été prouvé que la néphrotoxicité est moins importante lorsque la dose journalière est administrée en une seule prise, avec une amélioration de l'efficacité.
- Aggravation des troubles de la conduction neuromusculaire, avec possibilité de parésies en cas d'administration en bolus intraveineux.
- Amikacine liposomale: très fréquent: dysphonie, toux, dyspnée et hémoptysie.

Grossesse et allaitement

- **L'exposition in utero à un aminoside peut être associée à un risque d'ototoxicité (décrit avec la kanamycine et la streptomycine, toutes deux non disponibles en Belgique), bien que ce risque ne soit pas clair pour les aminosides mentionnés ici. L'absorption de la paromomycine étant minimale, aucune exposition in utero n'est attendue.**

Interactions

- *Voir 11.1.*
- Augmentation de la néphro- et ototoxicité en cas d'association à des diurétiques de l'anse.
- Augmentation de la néphrotoxicité en cas d'association à d'autres médicaments néphrotoxiques.

- Amikacine liposomale: la co-administration avec tout autre aminoside, quelle que soit la voie d'administration est contre-indiquée.

Précautions particulières

- Les concentrations plasmatiques doivent être mesurées (*voir Intro.6.1.5.*), en particulier en cas de diminution de la fonction rénale.

Administration et posologie

- Les aminoglycosides sont peu ou pas absorbés au niveau de l'intestin; dans les infections systémiques, ils devront être administrés par voie parentérale.
- Ils pénètrent difficilement dans la bile et dans le liquide céphalorachidien mais traversent bien le placenta.
- Dans la plupart des cas, la dose journalière des aminoglycosides par voie parentérale est administrée en une seule prise afin de limiter la toxicité.
- En cas d'insuffisance rénale, la dose doit être réduite.

11.1.10. Glycopeptides

Ce chapitre concerne la teicoplanine et la vancomycine.

Positionnement

- **Spectre et résistances**
  - La teicoplanine et la vancomycine ne sont actives que sur des micro-organismes Gram positif, surtout les staphylocoques et streptocoques, et sur *Clostridioides difficile*.
  - Il semble y avoir une légère tendance à la baisse du nombre de souches d'*E. faecium* résistantes à la vancomycine isolées en Belgique ces dernières années (passant d'environ 4,2% en 2014 à 2,6% en 2018).
- Les glycopeptides par voie parentérale ne sont indiqués que dans le traitement d'infections graves lorsque les antibiotiques β-lactames ne peuvent être utilisés ou lorsqu'il s'agit de coques Gram positif résistants aux antibiotiques β-lactames (en particulier *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA), *Staphylcococcus epidermidis* méticillino-résistants (MRSE), entérocoques et *Streptococcus viridans*), leur efficacité clinique étant inférieure à celle des antibiotiques β-lactames[50 51 52] et leur utilisation ayant été associée à des signaux de surmortalité et de toxicité rénale.[53]
- La vancomycine par voie orale est utilisée dans le traitement de la colite pseudo-membraneuse grave due à *Clostridioides difficile*, sur la base d'études cliniques solides[54] ; la fidaxomycine (*voir 11.1.11.5.*) est, sous certaines conditions, une alternative. Le métronidazole est parfois utilisé dans les formes moins sévères [*voir Folia de février 2016*] mais son taux de guérison est inférieur à celui de la vancomycine[54] . En Belgique, il n'existe plus de spécialité à base de vancomycine pour usage oral. Il est possible d'effectuer une préparation à usage oral à partir de la poudre des flacons pour perfusion.
- En cas d'administration parentérale, il convient de suivre les concentrations plasmatiques pour prévenir la toxicité et éviter les concentrations sous-thérapeutiques.[55]

Effets indésirables

- *Voir 11.1.*
- Sensation de chaleur, prurit et nausées au moment de l'administration.
- Réactions allergiques (fièvre, rash…).
- Néphrotoxicité, ototoxicité.
- Thrombophlébite au site d'injection.
- Vancomycine: neutropénie.

Grossesse et allaitement

- Teicoplanine et vancomycine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- *Voir 11.1.*
- Augmentation de la néphrotoxicité en cas d'association à d'autres médicaments néphrotoxiques.

11.1.11. Antibiotiques divers

11.1.11.1. Linézolide

Positionnement

- **Spectre et résistances**
  - Le linézolide, un oxazolidinone, est actif sur les micro-organismes Gram positif, y compris les entérocoques résistants à la vancomycine et les *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA).
- Afin de limiter le risque de résistance, ce médicament ne peut être utilisé que dans les infections graves par des coques Gram positif résistants aux antibiotiques courants (p.ex. les glycopeptides), ou en cas d'effets indésirables graves avec les glycopeptides (RCP).[49]
- Le linézolide est également un inhibiteur de la MAO non sélectif et réversible, ce qui peut avoir des répercussions en termes d'interactions.

Contre-indications

- Utilisation concomitante d'un autre médicament inhibant les MAO ou dans les 2 semaines après son arrêt.

Effets indésirables

- *Voir 11.1.*
- Troubles gastro-intestinaux avec risque de colite pseudo-membraneuse.
- Céphalées, vertiges, insomnie.
- Rash.
- Toxicité grave et pouvant être fatale en cas d'utilisation prolongée (plus de 4 semaines): neuropathie optique et périphérique irréversible, troubles hématologiques réversibles (thrombopénie, leucopénie, anémie), acidose lactique.

Grossesse et allaitement

- Linézolide: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- *Voir 11.1.*
- Celles des inhibiteurs de la MAO (*voir 10.3.3.*), notamment risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres médicaments sérotoninergiques (*voir Intro.6.2.4.*).

Précautions particulières

- En raison des effets indésirables, il est déconseillé de prolonger le traitement au-delà de 4 semaines.
- En cas d'administration pendant plus de 10 jours, il est nécessaire de contrôler régulièrement l'hémogramme.

11.1.11.2. Thiamphénicol

Le chloramphénicol, qui n'est plus disponible sous forme de spécialité à usage systémique, est apparenté au thiamphénicol.

Positionnement

- **Spectre et résistances**
  - Le spectre du thiamphénicol englobe des micro-organismes Gram positif et Gram négatif.
- Vu le risque de toxicité médullaire (voir *rubrique "Effets indésirables"*), l'utilisation de thiamphénicol doit être limitée à des infections graves par des micro-organismes résistants aux autres antibiotiques (RCP).

Contre-indications

- Patients atteints de dépression médullaire ou d'autres troubles hématologiques.
- Enfants de moins de 6 mois.
- Allaitement.

Effets indésirables et interactions

- *Voir 11.1.*
- Dépression médullaire (dose-dépendante et réversible), en particulier en cas d'insuffisance rénale et chez les personnes âgées.
- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, *voir Intro.6.2.11.*).

Grossesse et allaitement

- Thiamphénicol: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Précautions particulières

- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique (*voir Intro.6.2.11.*).

11.1.11.3. Rifamycines

Ce chapitre concerne la rifabutine, la rifamycine, la rifampicine (*voir 11.1.8.2.*) et la rifaximine.

Positionnement

- **Spectre et résistances**
  - Les rifamycines sont actives sur le *Mycobacterium tuberculosis*, les coques Gram positif (à l'exception des entérocoques), le *Neisseria meningitidis* et des souches de legionella et de brucella. Elles sont modérément actives sur les bactéries Gram négatif.
- La rifabutine est utilisée dans les infections à mycobactéries atypiques (entre autres par *Mycobacterium avium*), ainsi que dans la tuberculose en cas de résistance aux autres traitements (RCP).
- La rifaximine n'est quasiment pas absorbée et agit localement sur la flore intestinale; elle est utilisée en prévention des récidives d'épisodes d'encéphalopathie hépatique (RCP) (généralement en association au lactulose, *voir 3.5.3.1.*).
- La rifampicine est réservée en principe au traitement de la tuberculose. Elle est abordée au point *11.1.8.2.*.

Contre-indications

- Rifamycine: insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Rifaximine: obstruction intestinale.

Effets indésirables

- *Voir 11.1.*

- Troubles hépatiques à doses élevées.
- Coloration des sécrétions corporelles.
- Rifaximine: aussi œdème périphérique, ascite, arthralgies, anémie.

Grossesse et allaitement

- Rifabutine, rifamycine, rifampicine et rifaximine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Hémorragies postnatales chez la mère et l'enfant en cas d'utilisation en fin de grossesse.

Interactions

- *Voir 11.1.*
- Diminution possible de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Rifabutine et rifamycine sont des inducteurs du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), qui peut entraîner une perte d'efficacité notamment des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence; lorsqu'une contraception est indiquée, il convient d'opter pour la piqûre contraceptive ou un stérilet hormonal ou au cuivre (*voir Folia de novembre 2021*).
- La rifabutine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La rifaximine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

11.1.11.4. Polymyxines

Ce chapitre concerne le colistiméthate sodique, la prodrogue de la colistine (syn. polymyxine E).

Positionnement

- **Spectre et résistances**
  - Le colistiméthate n'est actif que sur les micro-organismes Gram négatif.
- Il est utilisé en inhalation dans le traitement des infections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose (RCP).
- Il est utilisé par voie intraveineuse dans certaines infections sévères par des germes Gram négatif multirésistants en l'absence d'alternatives (RCP).

Contre-indications

- Myasthénie grave.

Effets indésirables

- *Voir 11.1.*
- Réactions allergiques.
- Néphrotoxicité et neurotoxicité (p.ex. apnées, paresthésies, vertiges), surtout à doses élevées.
- En inhalation: aussi toux et bronchospasme.

Grossesse et allaitement

- Colistiméthate sodium: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- *Voir 11.1.*

11.1.11.5. Fidaxomicine

La fidaxomicine est un antibiotique macrocyclique, structurellement apparenté aux macrolides.

Positionnement

- La fidaxomicine par voie orale n'est quasiment pas résorbée; elle a une efficacité comparable à celle de la vancomycine par voie orale dans le traitement de la diarrhée (sévère) à *Clostridioides difficile* mais on ne dispose pas de données chez les patients atteints de colite pseudo-membraneuse à *Clostridioides* très sévère ou en cas de récidives multiples [*voir Folia de février 2016*]. Le métronidazole (*voir 11.3.3.*) reste le premier choix de traitement dans les formes peu sévères.

Effets indésirables

- *Voir 11.1.*
- Troubles gastro-intestinaux, céphalées, vertiges.
- Leucopénie.
- Risque accru d'allergie croisée avec la fidaxomicine chez les patients ayant des antécédents d'allergie aux macrolides.[56]

Grossesse et allaitement

- Fidaxomicine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- *Voir 11.1.*
- La fidaxomicine est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

11.2. Antimycosiques

Positionnement

- Dans les infections superficielles par des levures ou par des champignons (cutanées, oropharyngées, vulvovaginales), un traitement local est moins susceptible d'entraîner des effets indésirables généraux qu'un traitement oral (*voir 15.1.3. et 6.1.*). Un traitement par voie systémique ne sera envisagé que lorsque les résultats du traitement local ne sont pas suffisants et en cas d'infection étendue ou de récidives fréquentes (voir Positionnement dans *11.2.3.*).
- Les mycoses des ongles (onychomycoses) ne constituent qu'un problème cosmétique chez les personnes en bonne santé. Le traitement local (*voir 15.1.3.*) est une alternative lorsque le traitement oral n'est pas souhaité. Il est moins efficace, souvent un antimycosique par voie systémique s'avère nécessaire (voir Positionnement dans *11.2.3.*).[57]
- Dans les mycoses du cuir chevelu, un antimycosique par voie systémique est généralement nécessaire (voir NHG). La terbinafine et l'itraconazole sont documentés dans cette indication (en *off-label* pour l'itraconazole).[57 58]
- Dans les infections mycosiques généralisées, un traitement par voie systémique est indiqué.[59 60]

11.2.1. Polyènes

Ce chapitre concerne l'amphotéricine B et la nystatine.

Positionnement

- **Spectre**
  - Les polyènes sont actifs contre les levures (entre autres *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* et *Candida non albicans*) et contre la plupart des champignons (entre autres *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Histoplasma*).
- L'amphotéricine B n'est disponible en Belgique que sous forme de complexe lipidique ou de liposomes. Selon le RCP, son utilisation est limitée aux infections graves et généralisées dues à des champignons ou

à des levures sensibles. L'amphotéricine B est également utilisée dans certaines formes de leishmaniose (indication non mentionnée dans le RCP).[61]
- L'usage oral de la nystatine n'est pas étayé dans le traitement des mycoses cutanées.[62]
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Nystatine: candidose oropharyngée:
    - muguet chez les enfants < 6 mois (le gel oral de miconazole est plus efficace mais contre-indiqué chez les nourrissons de cet âge, *voir 11.2.3.*);
    - stomatite chez les adultes immunocompétents: la nystatine est une option mais elle est moins efficace que le miconazole en gel oral.

Effets indésirables

- Amphotéricine B
  - Thrombophlébite au site d'injection.
  - Frissons, fièvre, nausées, vomissements et réactions anaphylactiques au moment de l'administration, surtout en cas d'administration trop rapide.
  - Néphrotoxicité dépendante de la dose totale: peut être partiellement contrecarrée par une hydratation suffisante. La néphrotoxicité est plus faible en cas d'utilisation sous forme de complexes lipidiques ou de liposomes. En cas de néphrotoxicité croissante, l'administration doit être temporairement ou définitivement interrompue.
  - Toxicité hématologique, neuropathie périphérique, convulsions et hypokaliémie.
  - Cardiotoxicité (e.a. arythmies, cardiomyopathie), surtout en cas de perfusion trop rapide ou de doses élevées.
- Nystatine: troubles gastro-intestinaux.

Grossesse et allaitement

- Amphotéricine B et nystatine : les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

Interactions

- Amphotéricine B: augmentation de la néphrotoxicité en cas d'association à d'autres médicaments néphrotoxiques.

Précautions particulières

- Amphotéricine B: une hydratation suffisante est très importante vu la toxicité rénale du médicament.
- Amphotéricine B: une dose-test (5 mg) est souvent administrée avant de débuter la perfusion intraveineuse afin de détecter une réaction anaphylactique éventuelle.

11.2.2. Échinocandines

Ce chapitre concerne l'anidulafungine et la caspofungine.

Positionnement

- Spectre
  - Les échinocandines sont actives contre les levures (entre autres *Candida albicans* et *Candida non albicans*) et contre certains champignons (entre autres *Aspergillus*).
- L'anidulafungine a pour indication dans le RCP le traitement des infections invasives à candida. Le recul d'utilisation chez les patients non neutropéniques est limitée (RCP).
- La caspofungine a pour indication, dans le RCP, le traitement de la candidose et aspergillose invasive chez les patients réfractaires aux autres traitements, ainsi que le traitement empirique des infections fongiques présumées chez les patients présentant une neutropénie et une fièvre ne répondant pas à une

antibiothérapie (RCP).

Effets indésirables

- Nausées, vomissements, fièvre, bouffées de chaleur, rash, démangeaisons, élévation des enzymes hépatiques.
- Thrombophlébite au site d'injection.

Grossesse et allaitement

- Anidulafungine et caspofungine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

11.2.3. Dérivés azoliques

Les dérivés azoliques à usage systémique sont discutés ici. Il s'agit du miconazole (un imidazole) et du fluconazole, de l'isavuconazole, de l'itraconazole, du posaconazole et du voriconazole (des triazoles). Pour les dérivés azoliques à usage vaginal (butoconazole, clotrimazole, miconazole et fenticonazole): *voir 6.1.1.*. Pour les dérivés azoliques à usage cutané (bifonazole, clotrimazole, isoconazole et kétoconazole): *voir 15.1.3.*.

Positionnement

- *Voir 11.2.*
- **Spectre**
  - Les dérivés azoliques sont actifs contre les levures, les dermatophytes et d'autres champignons, mais ils diffèrent dans leur spectre d'activité. Le fluconazole est particulièrement actif contre *Candida* et les cryptocoques. L'isavuconazole, l'itraconazole, le posaconazole et le voriconazole ont un spectre plus large et sont également actifs contre, entre autres, *Aspergillus*.
- Le fluconazole et l'itraconazole par voie systémique ont comme indications diverses infections systémiques et infections résistantes de la peau et des ongles (RCP). L'isavuconazole, le posaconazole et le voriconazole par voie systémique ont uniquement comme indication le traitement d'infections systémiques graves, entre autres à *Aspergillus* (RCP).
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Onychomycoses: le traitement n'est recommandé qu'en cas d'immunosuppression ou de diabète sucré, et peut également être envisagé pour des raisons esthétiques, après confirmation mycologique par microscopie ou culture. Comme premier choix, la BAPCOC opte pour un traitement systémique, et propose comme alternative (mais moins efficace) un traitement local par ciclopirox (*voir 15.1.3.*). Le traitement local exige une longue durée de traitement; il n'existe pas d'études randomisées comparant le traitement local au traitement systémique. Une réponse cliniquement et esthétiquement satisfaisante n'est observée que chez la moitié des patients traités.
    - Premier choix en cas d'onychomycose des pieds: terbinafine *per os*;
    - Premier choix en cas d'onychomycose des mains: itraconazole en traitement oral intermittent ("thérapie pulsée")
  - Infections à *Candida* et à dermatophytes: un traitement oral par terbinafine ou itraconazole peut être envisagé en cas d'échec du traitement local (*voir 15.1.3.*).
  - Candidose oropharyngée: chez les nourrissons, le muguet est généralement autolimitant après 3 à 8 semaines; le traitement peut raccourcir la durée des symptômes. Chez les enfants < 6 mois la nystatine (*voir 11.2.1.*) est le premier choix. Le gel oral de miconazole est le premier choix en cas de muguet chez les enfants > 6 mois et en cas de stomatite chez les adultes immunocompétents mais il n'est plus disponible depuis mars 2024. La nystatine peut être une alternative chez les enfants de plus de 6 mois et les adultes immunocompétents. En cas d'échec thérapeutique, un traitement systémique peut être envisagé (la BAPCOC optant alors pour le fluconazole).
  - Candidose vulvovaginale: les dérivés azoliques par voie locale (*voir 6.1.1.*) ou le fluconazole par voie orale présentent la même efficacité thérapeutique. Chez une femme non enceinte, le choix peut se

faire en fonction de la préférence de la femme; en cas de grossesse, BAPCOC opte pour un traitement vaginal pendant 7 jours. En cas de candidose vulvovaginale récidivante, aussi bien l'auto-traitement en cas de symptômes que le traitement prophylactique (oral ou local) constituent des stratégies appropriées.

- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
  - *Pityriasis versicolor*: le fluconazole et l'itraconazole sont utilisés lorsqu'un traitement systémique est indiqué (RCP). Un traitement local expose à moins d'effets indésirables.
  - *Tinea capitis*: l'utilisation *off-label* de l'itraconazole est peu documentée (voir NHG, Dynamed).[58 63]

Contre-indications

- **Fluconazole: grossesse** (sauf la dose unique en cas de candidose vulvovaginale, *voir 6.1.1.*); facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- **Miconazole gel oral: nourrissons de moins de 6 mois; jeunes enfants dont le réflexe de déglutition n'est pas suffisamment développé** [*voir Folia de septembre 2012*].

Effets indésirables

- **Fluconazole, possible aussi avec l'itraconazole, le posaconazole et le voriconazole: allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes** (pour les facteurs de risques de torsades de pointes, (*voir Intro.6.2.2.*).
- Fluconazole: troubles gastro-intestinaux, rash, élévation des enzymes hépatiques.
- Isavuconazole: troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques, dyspnée, céphalées, hypokaliémie, éruption cutanée, réaction au site d'injection.
- Itraconazole: troubles gastro-intestinaux, rash, hépatotoxicité, céphalées, neuropathie, insuffisance cardiaque.
- Miconazole: nausées et vomissements, diarrhée en cas de traitement prolongé. Des cas d'étouffement ont été rapportés lors de l'utilisation du gel oral chez les nourrissons et les jeunes enfants [*voir Folia de septembre 2012*].
- Posaconazole et voriconazole: fièvre, céphalées, troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques, œdème périphérique, troubles hématologiques, troubles visuels, thrombophlébite au site d'injection.
- Voriconazole: photosensibilisation (surtout en cas de traitement prolongé).

Grossesse et allaitement

- **Grossesse: le fluconazole est contre-indiqué.** Il est probable que la dose unique de 150 mg en cas de candidose vulvovaginale soit sûre, mais par sécurité, elle est déconseillée dans le guide BAPCOC. **Avec des doses élevées de fluconazole (surtout si ≥ 400 mg p.j.), il existe une forte suspicion d'un effet tératogène; des doses supérieures à 150 mg par jour ne sont pas recommandées.**
- Miconazole (local) et itraconazole: les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Isavuconazole, posaconazole et voriconazole: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Fluconazole (possible aussi pour l'itraconazole, le posaconazole et le voriconazole): risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments qui augmentent le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Voriconazole: la flucloxacilline mène à des concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques du voriconazole chez la moitié des patients.

- Itraconazole: diminution de l'absorption de l'itraconazole par les IPP par modification du pH gastrique [voir Folia d'avril 2024].
- Le fluconazole est un substrat du CYP2C9 et du CYP2C19, et un inhibiteur du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec entre autres une augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- L'isavuconazole est un substrat du CYP3A4, un inhibiteur du CYP3A4 et de la Pg-p (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- L'itraconazole est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le miconazole est un inhibiteur du CYP2C9 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec entre autres une augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Le posaconazole est un inhibiteur du CYP3A4 et un substrat de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le voriconazole est un substrat du CYP2C19 et du CYP3A4, et un inhibiteur du CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec entre autres une augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

Précautions particulières

- Pour le voriconazole, les concentrations plasmatiques peuvent varier considérablement d'une personne à l'autre et doivent être surveillées.
- Les comprimés gastro-résistants à base de posaconazole ont une meilleure biodisponibilité que la suspension; des effets indésirables graves ont été rapportés en cas de substitution entre les deux formes sans ajustement posologiques [*voir Folia de décembre 2018*].
- Les concentrations plasmatiques de l'itraconazole en gélules sont plus élevées lorsqu'il est administré pendant ou juste après le repas [voir Folia d'avril 2024].
- Chez les patients présentant une diminution de l'acidité gastrique (achlorhydrie ou prise de médicaments qui diminuent l'acidité gastrique (p.ex antiacides ou IPP)), conseillez de prendre l'itraconazole avec une boisson acide [voir Folia d'avril 2024].

11.2.4. Terbinafine

Positionnement

- *Voir 11.2.*
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Onychomycoses: *voir 11.2.3.* La terbinafine *per os* est le premier choix dans l'onychomycose des pieds.
  - Infections à *Candida* et à dermatophytes: un traitement oral par terbinafine ou itraconazole peut être envisagé en cas d'échec du traitement local (*voir 15.1.3.*).
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
  - La terbinafine a également pour indication la teigne du cuir chevelu (tinea capitis), une indication qui repose sur plusieurs études cliniques (voir RCP, BMJBP et NHG).[64 58]

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Dysgueusie, troubles gastro-intestinaux, rash.
- Élévation des enzymes hépatiques, atteinte hépatique grave: rare.
- Réactions cutanées sévères allant de la pustulose exanthématique au syndrome de Stevens-Johnson: rare.
- Suspicion d'un risque d'agranulocytose.

Grossesse et allaitement

- Terbinafine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- La terbinafine est un substrat du CYP2C19 et du CYP3A4, et un inhibiteur du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

11.3. Antiparasitaires

11.3.1. Anthelminthiques

Positionnement

- Ivermectine
  - Traitement de la gale: selon la BAPCOC (*voir 11.5.3.8.*, l'ivermectine orale et l'ivermectine locale (*off-label*, *voir 15.7.*) sont des alternatives à la perméthrine en crème.[65]
  - Traitement de certaines parasitoses tropicales: microfilarémie due à *Wuchereria bancrofti*, strongyloïdose.[66]
- Mébendazole
  - Traitement des infestations par des nématodes (vers ronds) tels que *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis* (syn. oxyure), *Trichuris trichiura* (trichocéphale), et *Ancylostoma duodenale* et *Necator americanus* (ankylostomes).[67] L'efficacité du mébendazole contre *T. trichiura* est limitée.[68]
  - Le mébendazole n'est pas une option thérapeutique en cas d'infestations par des cestodes (*Taenia*) même si cette indication figure dans le RCP.[69]
- Niclosamide
  - A une place dans le traitement des infections intestinales causées par des cestodes, tels que *Taenia saginata* (ténia du bœuf).[69]
- Certains anthelminthiques nécessaires au traitement des helminthiases tropicales (échinococcose, schistosomiase, filariose) ne sont pas commercialisés en Belgique.
- En cas d'échec du traitement en première ligne d'une parasitose tropicale et de connaissances insuffisantes sur ce type de maladies, le patient peut être orienté vers un centre spécialisé (p.ex. l'Institut de médecine tropicale ou un service de maladies infectieuses).

Indications (synthèse du RCP)

- Ivermectine: gale, microfilarémie due à *Wuchereria bancrofti*, strongyloïdose.
- Mébendazole: infections gastro-intestinales causées par des nématodes et des cestodes (mais voir la rubrique "Positionnement" concernant les cestodes).
- Niclosamide: infections intestinales causées par des cestodes, notamment du genre *Taenia*.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Ivermectine: exacerbation temporaire du prurit en cas de gale.

Précautions particulières

- Ivermectine: en cas d'infection sévère, certains guidelines ainsi que la BAPCOC recommandent d'administrer (éventuellement) une seconde dose après 7 à 14 jours. Selon le RCP, une seconde dose n'est nécessaire qu'en cas d'apparition de nouvelles lésions ou d'examen parasitologique positif.
- Ivermectine: écraser les comprimés pour les enfants de moins de 6 ans. Eviter la prise d'aliments dans les 2h avant ou après l'administration.

- Mébendazole: en cas d'oxyurose (*Enterobius vermicularis*), le traitement médicamenteux ne détruit pas les œufs qui sont localisés en dehors du corps, p.ex. sous les ongles; il convient dès lors d'administrer encore 100 mg de mébendazole après deux semaines. En cas d'infestation récidivante, les personnes de l'entourage immédiat doivent aussi être traitées.
- Niclosamide: éviter la prise d'alcool pendant le traitement (risque d'effets indésirables gastro-intestinaux par augmentation de l'absorption). Les comprimés doivent être dissous dans de l'eau ou mâchés.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de l'ivermectine orale pendant la grossesse (absence de données ou données insuffisantes).

11.3.2. Antipaludéens (médicaments contre la malaria)

Positionnement

- Parmi les espèces du genre *Plasmodium*, *Plasmodium falciparum* est la plus pathogène et l'espèce qui prédomine en Afrique subsaharienne. La résistance de *Plasmodium falciparum* à plusieurs antipaludéens continue d'augmenter. La chimioprophylaxie réduit très fortement le risque de paludisme à *P. falciparum*, même les formes sévères, mais ne confère pas de protection complète.[70]
- Les accès de paludisme provoqués par *Plasmodium non falciparum (P. vivax, P. ovale et P. malariae)* sont en général moins graves. La chimioprophylaxie ne cible pas ces espèces: elle protège contre les attaques primaires de ces espèces, mais pas contre la formation des formes hépatiques quiescentes (hypnozoïtes) de *P. vivax* et *P. ovale*.[71]
- Une infection à *Plasmodium knowlesi* (Asie du Sud-Est) peut provoquer des accès graves; le paludisme causé par cette espèce est très rare chez les voyageurs. On suppose que la chimioprophylaxie protège contre le paludisme causé par *P. knowlesi*, mais ceci est peu documenté.
- En cas de **fièvre au retour d'une zone à risque** (jusqu'à 3 mois après), il faut penser au paludisme[72] (même si une prophylaxie a été instaurée), et il est conseillé de réaliser un test de paludisme dès que possible.[73]
- Seules les grandes lignes de la prévention et du traitement du paludisme sont évoquées ici. Un service spécialisé, p.ex. l'Institut de Médecine Tropicale ou les services de maladies infectieuses, peut informer sur la posologie à suivre pour le traitement.

11.3.2.1. Prévention du paludisme

Tableau 11b. Médicaments utilisés dans la prévention du paludisme[a]

	Durée de traitement	Adulte	Enfant
Association fixe atovaquone + proguanil	à partir du jour précédant l'arrivée jusqu'à 1 semaine après avoir quitté la région endémique [b]	1 compr. **par jour** (au cours du repas)	**par jour** (au cours du repas): • < 5 kg: non recommandé • 5-8 kg: ½ compr. Junior • 8-10 kg: ¾ compr. Junior • 11-20 kg: ¼ compr. pour adulte ou 1 compr. Junior • 21-30 kg: ½ compr. pour adulte ou 2 compr. Junior

			• 31-40 kg: ¾ compr. pour adulte ou 3 compr. Junior • > 40 kg: 1 compr. pour adulte
Doxycycline	à partir du jour précédant l'arrivée jusqu'à 4 semaines après avoir quitté la région endémique	100 mg **par jour** en une prise **(contre-indiqué le 2ème et 3ème trimestres de la grossesse; emploi pendant le 1er trimestre seulement pour raison impérieuse)**	• < 8 ans: contre-indiqué • ⩾ 8 ans: 2 mg/kg (max. 100 mg) **par jour** en une prise • enfant > 45 kg: 100 mg par jour en une prise
Méfloquine[c, d]	à partir de 2 à 4 semaines avant l'arrivée jusqu'à 4 semaines après avoir quitté la région endémique[e]	250 mg **par semaine** en une prise	5 mg/kg **par semaine** en une prise (préparation magistrale à base de la spécialité Lariam® ou diviser le comprimé): • < 5 kg: non recommandé • 5-20 kg: 1/4 compr.; • 21-30 kg: 1/2 compr.; • 31-45 kg: 3/4 compr.; • > 45 kg: 1 compr.

[a] Pour la carte mondiale du paludisme de 2023 du Groupe d'Etude Belge de la Médecine des Voyages, voir *Wanda for doctors (Malaria – World map)*.

[b] Si la prise de l'association atovaquone + proguanil ne débute que durant le séjour dans une région où la malaria est endémique ou si la prise a été interrompue, il convient de continuer à la prendre jusqu'à 4 semaines (et non pas 7 jours) après avoir quitté la région endémique.

[c] Résistance importante dans certaines régions de l'Asie du Sud-Est.

[d] Concernant les effets indésirables, il est obligatoire, depuis 2014, de transmettre une "*carte de surveillance du patient*" à tout patient prenant de la méfloquine. Sur cette carte figurent aussi les coordonnées du médecin, utiles en cas d'effets indésirables.

[e] Cette recommandation a pour objectif de détecter les effets indésirables de la méfloquine et d'atteindre des taux plasmatiques suffisants. Si ce délai de 2 à 4 semaines n'est plus possible, le traitement doit quand même être débuté le plus rapidement possible. Au besoin, la méfloquine peut être prise à raison d'1 comprimé par jour pendant les trois jours précédant le départ, puis 1 comprimé par semaine.

Positionnement

- *Voir 11.3.2.*, *Folia de mai 2019* et *Wanda for doctors (Malaria)*.
- La prévention consiste toujours à prendre des mesures visant à réduire ou à supprimer le contact avec les anophèles (vêtements couvrants, moustiquaire, répulsifs après le coucher du soleil; concernant les répulsifs, *voir Folia de mai 2019*).
- La décision de compléter éventuellement ces mesures préventives du paludisme par une chimioprophylaxie et le choix du médicament se feront en fonction de chaque voyageur individuel

(présence éventuelle de facteurs de risque de complications du paludisme; conditions de voyage éventuellement risquées), en tenant compte bien entendu de facteurs tels que le pays et la région de destination [voir *Wanda for doctors (Countries)*].[71]

- Chimioprophylaxie antipaludique: on utilise la méfloquine, la doxycycline (*voir 11.1.3.*) et l'association atovaquone + proguanil. La méfloquine est de moins en moins utilisée en raison de ses effets indésirables potentiellement graves.[74] En raison du développement de résistances, la (hydroxy)chloroquine n'a qu'une place très limitée dans la prévention du paludisme. Le *Tableau 11b. dans 11.3.2.1.* indique la posologie et la durée du traitement des différents médicaments utilisés en prévention du paludisme.

Grossesse et allaitement

- *Voir Folia de mai 2019*
- La chimioprophylaxie chez les femmes enceintes ou allaitantes mérite une attention particulière. Un avis actualisé et individualisé peut être obtenu à l'Institut de Médecine Tropicale ou auprès des services de maladies infectieuses.
- **Grossesse**
  - Pour la méfloquine et pour l'atovaquone + proguanil, les données n'indiquent pas un risque accru de malformations chez l'enfant.
  - **La doxycycline est contre-indiquée pendant le 2e et le 3e trimestre de la grossesse (***voir 11.1.3.***)**; l'utilisation pendant le 1er trimestre de la grossesse est acceptable en cas d'urgence ou en l'absence d'alternative.
  - Le traitement du paludisme chez la femme enceinte nécessite une hospitalisation urgente.
- Allaitement
  - la doxycycline peut être utilisée, mais pour une durée maximale de 3 semaines. Les données avec la méfloquine sont limitées. Il n'y a pas de données avec l'atovaquone + le proguanil (d'après certaines sources à n'utiliser que lorsque l'enfant allaité pèse 5 kg ou plus).
  - L'utilisation par la mère d'une prophylaxie antipaludique médicamenteuse ne protège pas l'enfant allaité.

11.3.2.1.1. Association atovaquone + proguanil

Positionnement

- *Voir 11.3.2. et 11.3.2.1.*
- L'association atovaquone + proguanil peut être utilisée partout en chimioprophylaxie, même dans les régions qui connaissent une résistance à la chloroquine ou à la méfloquine.[71]

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Rash, perte de cheveux et ulcérations buccales: rare.

Grossesse et allaitement

- *Voir 11.3.2.1.*
- **Grossesse**: les données limitées n'indiquent pas de risque accru d'anomalies chez l'enfant. Dans les situations à haut risque de paludisme, l'association atovaquone + proguanil a actuellement un rapport bénéfice/risque favorable.
- **Allaitement**: il n'y a pas de données sur l'association atovaquone + proguanil; selon certaines sources, l'association ne peut être utilisée que lorsque l'enfant allaité pèse 5 kg ou plus.

Interactions

- Le proguanil est un substrat du CYP2C19 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Administration et posologie

- Atovaquone + proguanil: à prendre avec de la nourriture ou une boisson lactée pour obtenir une bonne absorption.

11.3.2.1.2. Méfloquine

Positionnement

- *Voir 11.3.2. et 11.3.2.1.*
- La méfloquine est de moins en moins utilisée en raison de ses effets indésirables potentiellement graves.[74] Une résistance importante est observée dans certaines régions, notamment en Asie du Sud-est [voir *Wanda for doctors (Malaria)*].

Contre-indications

- Epilepsie, troubles psychiques ou antécédents de dépression, de troubles anxieux ou de psychose.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, palpitations, céphalées, vertiges, acouphènes.
- Troubles psychiques (insomnie, cauchemars, anxiété allant jusqu'à de la confusion et des hallucinations). Pour les détecter, il est recommandé, particulièrement lors d'une première utilisation, de débuter la prise de méfloquine au moins 2 semaines avant le départ, de préférence 3 semaines.

Grossesse et allaitement

- *Voir 11.3.2.1.*
- Méfloquine: les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la méfloquine pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations).

Interactions

- La méfloquine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Prudence en cas d'arythmies.
- Depuis 2014, une "*carte de surveillance du patient*" doit être transmise à tout patient prenant de la méfloquine. Cette *carte de surveillance* contient également les coordonnées du médecin traitant, utiles en cas d'effets indésirables.

11.3.2.1.3. Doxycycline

Positionnement

- *Voir 11.3.2. et 11.3.2.1.*
- La doxycycline a également pour indication la chimioprophylaxie dans le RCP. Certaines sources internationales accordent elles aussi une place à la doxycycline dans la chimioprophylaxie.[75] Pour les longs voyages, la doxycycline est moins chère que les alternatives (atovaquone/proguanil et méfloquine), mais il faut tenir compte du risque de phototoxicité. Les spécialités de doxycycline sont reprises au point

11.1.3.

Contre-indications

- **Deuxième et troisième trimestre de la grossesse.**

Effets indésirables

- *Voir 11.1.3.* (entre autres phototoxicité).

Grossesse et allaitement

- *Voir 11.3.2.1.*
- **Grossesse: la doxycycline est contre-indiquée pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse (***voir 11.1.3.***)**; l'utilisation au cours du premier trimestre n'est acceptable que pour des raisons impératives ou en l'absence d'alternative.
- **Allaitement**: la doxycycline peut être utilisée, mais pour une durée maximale de 3 semaines.

Posologie

- *Voir Tableau 11b. dans 11.3.2.1.*

11.3.2.2. Traitement du paludisme

Positionnement

- *Voir 11.3.2.*. Pour tout traitement antipaludique, l'avis d'un service spécialisé est nécessaire, par exemple l'Institut de Médecine Tropicale ou un service de maladies infectieuses.
- Pour le traitement du paludisme, les associations artéméther + luméfantrine ou atovaquone + proguanil (*voir 11.3.2.1.1.*) ou la quinine (jamais en monothérapie) peuvent être utilisées.[76] La méfloquine, en raison de ses effets indésirables fréquents et de la résistance croissante de *Plasmodium falciparum*, n'est utilisée dans le traitement du paludisme qu'en l'absence d'autres options.[76]
- L'association fixe artéméther + luméfantrine est un traitement bien documenté dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* et autres espèces de *Plasmodium*.[77] Cette association n'est pas adaptée à la prévention du paludisme.[75] L'association atovaquone + proguanil est une bonne alternative si le médicament susmentionné n'est pas disponible ou est contre-indiqué.[77]
- Le traitement du paludisme sévère est une urgence et nécessite un traitement en milieu hospitalier.

Contre-indications

- *Voir 11.3.2.1.*
- Artéméther + luméfantrine et pipéraquine + arténimol (syn. dihydroartémisinine): facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Effets indésirables

- *Voir 11.3.2.1.*
- Dérivés de l'artémisinine: troubles digestifs et neurologiques.
- **L'association artéméther + luméfantrine: allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes** (pour les facteurs de risque des torsades de pointes, *voir Intro.6.2.2.*).

Grossesse et allaitement

- *Voir 11.3.2.1.*
- **Grossesse**: le traitement du paludisme chez une femme enceinte nécessite une hospitalisation urgente et l'avis d'un service spécialisé, par exemple l'Institut de médecine tropicale ou un service de maladies infectieuses.
- **Allaitement**: il est nécessaire de demander l'avis d'un service spécialisé, par exemple l'Institut de

médecine tropicale ou un service de maladies infectieuses.

Interactions

- Les associations artéméther + luméfantrine et pipéraquine + arténimol (syn. dihydroartémisinine): risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- L'artéméther et la luméfantrine sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

11.3.3. Dérivés du nitro-imidazole

Ce chapitre concerne le métronidazole, l'ornidazole et le tinidazole. Le tinidazole n'est plus disponible depuis septembre 2021.
Pour le métronidazole par voie vaginale, *voir 6.1.2.*
Pour le métronidazole à usage dermatologique, *voir 15.7.*
Pour l'association fixe métronidazole + bismuth + tétracycline pour l'éradication de l'H. pylori, *voir 3.1.3.*

Positionnement

- Le métronidazole et l'ornidazole sont surtout utilisés comme antiprotozoaires contre *Giardia intestinalis* (*lamblia*)[78 79] et contre *Trichomonas vaginalis* (contre lequel le partenaire doit aussi être traité[80]).
- Le métronidazole est actif contre *Gardnerella vaginalis* dans la vaginose bactérienne (*voir 6.1.2.*).
- Le métronidazole et l'ornidazole sont aussi utilisés comme antiprotozoaires, contre *Entamoeba histolytica* (traitement de courte durée en cas de dysenterie amibienne, traitement de plus longue durée en cas d'abcès amibien hépatique, toujours suivi d'un traitement par la paromomycine, un amoebicide de contact, *voir 11.1.9.*).[81]
- Le métronidazole et l'ornidazole sont aussi actifs contre les germes anaérobies stricts (y compris *Bacteroides fragilis*).
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Infections urogénitales (pour les posologies, voir le cadre Posologie du métronidazole)
    - Traitement empirique de la *pelvic inflammatory disease* (PID): ceftriaxone i.m. + doxycycline + métronidazole.
    - Traitement étiologique de la PID à *Chlamydia* et traitement étiologique (ou en cas de forte suspicion) de la PID à gonocoques: métronidazole, toujours en combinaison avec d'autres antibiotiques.
    - Vulvo-vaginite aiguë: vaginose bactérienne: le métronidazole *per os* constitue l'une des options (*voir 6.1.2.*).
    - Vulvo-vaginite aiguë due à *Trichomonals vaginalis* (infection symptomatique ou détectée à la suite d'un dépistage, ou dans le cadre du traitement d'un partenaire): métronidazole *per os* ou tinidazole *per os* (plus disponible depuis septembre 2021).
  - Éradication d'*Helicobacter pylori*: le métronidazole fait partie des schémas thérapeutiques (*voir 3.1.*).
  - Morsures de chats, de chiens ou d'humains: chez les adultes présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie est indiquée (*voir 11.1.1.1.3.*): métronidazole, en combinaison avec la doxycycline.
- **Indications qui ne figurent pas dans le guide BAPCOC**
  - Le métronidazole est également utilisé dans le traitement des formes moins graves de colite pseudo-membraneuse à *Clostridioides difficile* [*voir Folia de février 2016*].

Grossesse et allaitement

- Métronidazole: les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Ornidazole: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Effets indésirables

- Nausées, céphalées, vertiges.
- Goût métallique.
- Neuropathie périphérique après un usage prolongé: rare.
- Vertiges rotatoires, troubles de la marche, confusion, idées noires (rare à très rare).

Interactions

- Effet de type disulfirame en cas d'association avec l'alcool. La consommation d'alcool est à éviter, par principe de précaution, pendant le traitement avec du métronidazole et, a minima, le jour suivant l'arrêt du traitement.
- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

11.3.4. Atovaquone et pentamidine

Ce chapitre aborde l'atovaquone et la pentamidine.
Pour l'association fixe atovaquone + proguanil, *voir 11.3.2.1.1.*

Positionnement

- L'atovaquone et la pentamidine sont utilisés dans la prévention (pentamidine en aérosol) et dans le traitement (atovaquone par voie orale et pentamidine en intraveineux ou intramusculaire) de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (appelé antérieurement *Pneumocystis carinii*) en cas de résistance ou de contre-indication au co-trimoxazole.[82 83]
- L'atovaquone est utilisée en association au proguanil dans la prévention et le traitement du paludisme (*voir 11.3.2.*).
- L'atovaquone est parfois utilisée dans l'encéphalite toxoplasmique (*Toxoplasma gondii*) chez les patients infectés par le VIH (*off-label*).[84]
- La pentamidine est utilisée dans certaines formes de maladie du sommeil et dans la leishmaniose (*off-label*).[85]

Contre-indications

- Pentamidine: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Effets indésirables

- Atovaquone: nausées, rash.
- **Pentamidine: allongement de l'intervalle QT avec un risque de torsades de pointes** (pour les facteurs de risque des torsades de pointes, *voir Intro.6.2.2.*), pancréatite, hyperglycémie et hypoglycémie, néphrotoxicité, hypocalcémie.

Grossesse et allaitement

- Atovaquone et pentamidine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Pentamidine
  - Risque accru d'hypocalcémie en cas d'association au foscarnet.
  - Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
  - La pentamidine est un substrat du CYP2C19 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

11.3.5. Pyriméthamine

Positionnement

- La pyriméthamine associée à un sulfamidé, est utilisée dans le traitement de la toxoplasmose symptomatique (RCP), également pendant la grossesse.[31] L'administration d'acide folinique à raison de 15 mg par jour est recommandée pendant le traitement afin de réduire le risque de dépression médullaire[86] ; l'acide folique ne réduit pas ce risque.
- La pyriméthamine n'a plus de place dans la prévention du paludisme.[71]

Grossesse et allaitement

- **Dans le RCP, il est précisé que la pyriméthamine est contre-indiquée pendant le premier trimestre de la grossesse, étant donné que la pyriméthamine s'est révélée tératogène dans les études sur l'animal.** Les données cliniques sont insuffisantes pour se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (pas ou peu d'informations). Si la pyriméthamine ne peut être évitée pendant le premier trimestre, une supplémentation en acide folique (4-5 mg/jour) est recommandée, pour des raisons de sécurité.

Effets indésirables

- Dépression médullaire.

11.4. Antiviraux

11.4.1. Médicaments contre les virus herpétiques

Ce chapitre concerne l'aciclovir et sa prodrogue le valaciclovir, ainsi que la brivudine (plus disponible depuis mai 2024), le foscarnet.
Pour l'aciclovir à usage dermatologique et ophtalmique, voir respectivement *15.1.4. et 16.1.4.*
Pour les agents topiques penciclovir et docosanol, *voir 15.1.4.*

Positionnement

- L'aciclovir et sa prodrogue, le valaciclovir, sont actifs contre les virus herpès simplex de type I et II, et contre le virus varicella-zoster. Ils ont la même efficacité dans le traitement des affections provoquées par ces virus; le valaciclovir a une meilleure biodisponibilité.
- **Varicelle**
  - L'aciclovir et le valaciclovir ne sont utilisés qu'en cas de risque élevé de complications (encéphalite, pneumonie), en particulier chez les personnes immunodéprimées.[87]
- **Herpès zoster (zona)**
  - L'aciclovir et le valaciclovir n'ont pas d'effet sur la douleur pendant la phase éruptive, ni en cas d'administration dans les 72 heures suivant l'apparition des premières lésions cutanées. L'administration dans les 72 heures a toutefois un effet limité sur la douleur des premières semaines qui suivent la disparition des lésions cutanées, et peut-être sur la durée de la névralgie postherpétique.[88] [89] [90] [91] Ce traitement est surtout recommandé chez les personnes âgées ainsi que chez les personnes immunodéprimées chez lesquelles l'aciclovir est souvent administré par voie intraveineuse.[11] En cas de zona ophtalmique, un traitement systémique est indispensable.[92]
  - La brivudine est indiquée dans le traitement précoce du zona chez les patients immunocompétents (RCP), sur la base de preuves limitées; sa place en prévention des douleurs postherpétiques n'est pas claire.[93]
  - La vaccination contre le zona peut être envisagée chez les patients immunodéprimés et les patients programmés pour un traitement immunosuppresseur. Le principal objectif d'une vaccination contre le zona est la prévention des névralgies post-herpétiques (NPH), qui deviennent plus fréquentes et plus invalidantes avec l'âge. L'expérience dans ces populations reste cependant limitée, et on ne dispose

que de très peu de données solides sur le bénéfice concret en termes de prévention des formes graves de zona (*voir 12.1.1.10.*).

- **Herpès simplex**
  - Les antiviraux (acicivlor, valaciclovir) sont généralement plus efficaces dans une primo-infection qu'en cas de récidive. Comme ils n'éradiquent pas le virus, une réactivation ultérieure est possible.
  - **Herpès labial:**
    - Un traitement systémique par aciclovir ou valaciclovir au moment de l'accès aigu n'a qu'un effet limité.[11] Il n'y a pratiquement aucune différence d'effet entre le traitement local (*voir 15.1.4.*) ou oral.[11]
    - Le traitement préventif chronique a une place très limitée: seul le traitement oral a un effet limité, aucun effet n'a été démontré avec le traitement local. Le traitement préventif chronique se justifie surtout chez les personnes immunodéprimées.[11]
  - **Herpès génital**
    - Les indications d'un traitement systémique par aciclovir ou valaciclovir dans l'herpès génital sont une primo-infection et des récurrences gênantes.[11]
    - Le traitement au moment de l'accès aigu réduit la durée et la gravité des symptômes et limite l'excrétion virale, mais son effet est limité[11] , même lorsqu'il est instauré très tôt.
    - En cas d'herpès génital grave et récurrent, on peut opter pour un traitement préventif chronique par voie orale.[11]
    - Le traitement local ne se justifie pas, en raison du manque de preuves d'efficacité.[94]
- **Infections à cytomégalovirus (CMV)**: outre son indication dans les infections sévères à Herpès simplex, le foscarnet a aussi pour indication les infections à CMV, selon le RCP. Compte tenu de sa toxicité, le foscarnet est réservé au traitement des infections sévères à cytomégalovirus (p.ex. atteinte d'organe par le CMV).[95]
- **Indications principales en pratique ambulatoire selon la BAPCOC (*11.5.*)**
  - Varicelle: un traitement antiviral est rarement indiqué.
  - Herpès zoster (zona): valaciclovir *per os* ou aciclovir *per os*: en particulier chez les patients immunodéprimés et en cas de zona ophtalmique.
    - Herpès labial:
      - Traitement: les antiviraux ont une place limitée. Le traitement local (choix: aciclovir, *voir 15.1.4.*) est préféré au traitement *per os* (choix: valaciclovir).
      - Prévention de récidives: à n'envisager que chez les patients immunodéprimés ou présentant des récidives très fréquentes et sévères. Le choix se porte alors sur le valaciclovir *per os*.
    - Herpès génital: choix: valaciclovir *per os* ou aciclovir *per os*.
      - Traitement: à instaurer systématiquement en cas de primo-infection, et à envisager, en fonction de la gravité des symptômes, en cas de récidives.
      - Prévention des récidives: en cas de récidives très fréquentes (au moins 6 par an), un traitement prophylactique à long terme est possible (seul l'aciclovir est remboursé dans ce cas-là, à partir de 6 récidives par an).
      - Chez les femmes enceintes et les patients immunodéprimés, il est recommandé de se concerter avec un spécialiste.

Effets indésirables

- Aciclovir, valaciclovir et brivudine
  - Troubles gastro-intestinaux.
  - Effets centraux (céphalées, confusion, convulsions, ...).
  - Détérioration de la fonction rénale (importance d'une bonne hydratation).
  - En cas d'administration intraveineuse: réactions au site d'injection pouvant être graves en cas d'extravasation.
- Foscarnet: effets indésirables graves, entre autres néphrotoxicité, troubles hématologiques; foscarnet:

aussi hypocalcémie aiguë.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**
  - Les infections herpétiques, dont les infections à cytomégalovirus (CMV), en période de grossesse, peuvent entraîner des séquelles (graves) chez l'enfant. Il faut évaluer le rapport bénéfice/risque du traitement en tenant compte du risque lié à la maladie.
  - Aciclovir: les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
  - Foscarnet: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
  - Brivudine: contre-indiquée pendant la grossesse.
- **Allaitement**
  - Brivudine: contre-indiquée en période d'allaitement.
  - Foscarnet: il est déconseillé d'allaiter pendant le traitement; en cas d'allaitement, être attentif aux effets indésirables potentiellement graves chez l'enfant allaité.

Interactions

- Brivudine: augmentation de la toxicité des analogues de la pyrimidine tel le fluorouracil, **pouvant aller jusqu'à des réactions fatales**.
- Foscarnet: risque accru d'hypocalcémie en cas d'association à la pentamidine.
- L'aciclovir est un inhibiteur du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

11.4.2. Médicaments contre des virus respiratoires (influenza et VRS)

L'oséltamivir est un inhibiteur de la neuraminidase, une glycoprotéine présente à la surface des virus influenza A et B. Il empêche ainsi la libération des particules virales des cellules infectées.
Le baloxavir est un inhibiteur de certaines endonucléases présentes dans les virus influenza A et B. Il empêche ainsi la réplication du virus. Il n'est plus disponible depuis novembre 2023.
Le palivizumab et le nirsévimab sont des anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre le virus respiratoire syncytial (VRS).
Le remdésivir, utilisé dans la COVID-19, est abordé au point *11.4.7.*

Positionnement

- **Oséltamivir et baloxavir dans la grippe**
  - Le baloxavir et l'oséltamivir ont une place très limitée dans la prise en charge de la grippe et ne remplacent en aucun cas la vaccination annuelle contre la grippe chez les patients à risque (*voir 12.1.1.5.*) (*voir BAPCOC 2022: 11.5.2.10.*). Pour ces deux médicaments, la surveillance du risque de résistance est importante.
  - Traitement de la grippe. L'oséltamivir et le baloxavir réduisent la durée des symptômes de la grippe d'un jour tout au plus, chez les patients traités dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes.[96] Ce bénéfice doit être mis en balance avec les effets indésirables possibles. Ni l'oséltamivir (voir Folia d'août 2019) ni le baloxavir (*voir Infos récentes octobre 2021*) n'ont un effet bénéfique prouvé sur les complications graves de la grippe telles que pneumonie et hospitalisation, ou sur la mortalité.[97]
  - Prévention de la grippe après exposition ("prophylaxie post-exposition", cette indication figure uniquement dans le RCP de l'oséltamivir). D'après le Guide de pratique clinique sur la prévention de l'influenza en médecine générale (*2018, EBPracticeNet*), l'oséltamivir n'a pas de place en prophylaxie post-exposition [*voir aussi Folia d'août 2019*]. Les données sont insuffisantes pour déterminer la place du baloxavir (notamment manque de données chez les personnes à haut risque) [*voir Infos récentes octobre 2021*].

- Prévention de la grippe en cas d'exposition prévue ("prophylaxie pré-exposition", cette indication figure uniquement dans le RCP de l'oséltamivir). D'après le guideline belge sur la prévention de l'influenza en médecine générale, l'oséltamivir n'a pas de place en prophylaxie pré-exposition [*voir aussi Folia d'août 2019*].[98] Pour être efficace en prophylaxie, l'oséltamivir doit être pris pendant toute la période de l'épidémie, avec le risque d'effets indésirables et le coût que cela comporte. En outre, cet usage prolongé d'oséltamivir peut favoriser le développement de résistance.

- **Nirsevimab en palivizumab bij RSV**
  - Le **nirsévimab** est utilisé dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS, chez les nouveau-nés et les nourrissons jusqu'à 1 an. Chez les enfants à haut risque, une administration est aussi recommandée au cours de la 2ème année de vie. Une seule administration de nirsévimab est recommandée par saison (*voir Folia d'août 2024*).
  - Le **palivizumab** est utilisé dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS, chez les prématurés et les enfants de moins de 2 ans à haut risque (détresse respiratoire chronique, cardiopathie congénitale grave)[99] , pendant les périodes à risque d'infections à VRS (première dose de préférence avant le début de la saison de VRS (RCP), ensuite une fois par mois; maximum 5 doses).

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Il existe deux stratégies de **protection du nourrisson contre le VRS**:
  - la vaccination maternelle pendant la grossesse avec le vaccin Abrysvo (*zie 12.1.1.18.*), et
  - l'administration de nirsévimab au jeune nourrisson.
- Selon l'*Avis (9760, 2023) du CSS*, l'une ou l'autre stratégie peut être choisie chez la plupart des nourrissons. Dans certains cas spécifiques (par exemple chez les nourrissons à haut risque), il pourrait être envisagé d'administrer du nirsévimab aux nourrissons nés de mères vaccinées. Le CSS recommande également de remplacer le palivizumab par le nirsévimab chez les enfants à haut risque.

Indications (synthèse du RCP)

- Oséltamivir:
  - traitement des infections par les virus influenza A et B (tout âge);
  - prévention d'une infection grippale après exposition ("prophylaxie post-exposition", à partir de l'âge de 1 an);
  - prévention d'une infection en cas d'exposition prévue ("prophylaxie pré-exposition", à partir de l'âge de 1 an).
- Baloxavir:
  - traitement des infections par les virus influenza A et B (uniquement grippe non compliquée et à partir de l'âge de 1 an);
  - prévention d'une infection grippale après exposition ("prophylaxie post-exposition", à partir de l'âge de 1 an).
- Nirsevimab:
  - prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le virus VRS chez les nouveau-nés et nourrissons jusqu'à 1 an;
  - prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les enfants jusqu'à l'âge de 24 mois qui demeurent vulnérables à une infection sévère due au VRS au cours de leur deuxième saison de VRS.
- Palivizumab:
  - prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le virus VRS chez les enfants à haut risque âgés de moins de 2 ans.

Effets indésirables

- Nausées, diarrhée, bronchite et céphalées: fréquent.

- Baloxavir: des réactions d'hypersensibilité (urticaire, angiœdème, anaphylaxie) ont été rapportées
- Oséltamivir: vomissements, douleurs abdominales, insomnie, vertiges; rarement rash et réactions allergiques; en particulier chez les jeunes, des effets neuropsychiatriques (tels que convulsions, confusion, agitation, hallucination) ont été rapportés.
- Nirsévimab: rarement: éruption cutanée, fièvre et réaction au site d'injection.
- Palivizumab: fièvre, réactions au site d'injection, nervosité, rash; rarement: réactions allergiques.

Grossesse et allaitement

- Oséltamivir: les données d'utilisation de cette préparation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Baloxavir et palivizumab: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Baloxavir: risque de diminution d'absorption en cas d'administration concomitante d'antiacides ou de préparations contenant du zinc, du fer, du calcium ou du magnésium.
- L'oséltamivir est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

11.4.3. Antirétroviraux contre le VIH

Ce chapitre reprend des inhibiteurs de la transcriptase inverse (inhibiteurs nucléosidiques, inhibiteurs nucléotidiques et inhibiteurs non nucléosidiques), des inhibiteurs de la protéase virale, des inhibiteurs d'entrée, des inhibiteurs d'intégrase et des inhibiteurs d'attachement.

Positionnement

- **Traitement de l'infection par le VIH**
  - Etant donné que le virus VIH devient rapidement résistant en cas de monothérapie, ces médicaments sont toujours débutés en association. Une observance rigoureuse du traitement est indispensable pour limiter l'apparition de résistances.[100]
  - Classiquement, le traitement comprend trois antirétroviraux, généralement deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse associés à un inhibiteur d'intégrase, ou parfois un inhibiteur de la protéase virale ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (cART: *combination AntiRetroviral Therapy*). Quelques bithérapies spécifiques, telles que la bithérapie dolutégravir/lamivudine, ont également été autorisées pour le traitement initial de certains patients.[101] En cas de résistance, il convient de rechercher l'association optimale de plusieurs principes actifs.[100]
  - Un traitement adéquat permet de bloquer la réplication virale, de rétablir l'immunité, de diminuer fortement les infections opportunistes, d'offrir une meilleure espérance de vie et de diminuer fortement la transmission, mais il n'entraîne pas l'éradication du virus.[102 103]
  - Les associations d'antiviraux permettant une seule prise journalière améliorent l'observance du traitement. Il existe des antiviraux qui peuvent être administrés par voie intramusculaire tous les deux mois, en traitement d'entretien [*voir Folia d'octobre 2021*].
- **Prévention de l'infection par le VIH**
  - Chez les personnes à haut risque d'infection par le VIH, la prise préventive d'inhibiteurs du VIH (en particulier Truvada®), à savoir la "prophylaxie pré-exposition (PrEP)", est à envisager, en plus des autres mesures de précaution (utilisation de préservatifs, tests VIH réguliers).[104] La PrEP est remboursée à certaines conditions. (cliquez sur le symbole b ! sur pour afficher les modalités de remboursement).
- **Exposition accidentelle à du sang ou à des fluides corporels contaminés par le virus VIH**
  - Un traitement prophylactique est recommandé en cas d'exposition accidentelle au VIH (p.ex. piqûre accidentelle, rapport sexuel); il doit être adapté en fonction du risque de contamination. Le

traitement prophylactique doit être instauré dans les 72 heures suivant l'exposition, en concertation avec un centre spécialisé.[105]

- Un certain nombre d'antirétroviraux sont aussi utilisés dans des infections chroniques qui ne sont pas dues à des rétrovirus (telle l'hépatite B chronique, *voir 11.4.4.*).

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Le traitement des femmes enceintes infectées par le VIH diminue fortement le risque d'infection chez le fœtus.
  - Les femmes enceintes séropositives au VIH doivent être traitées par des spécialistes du VIH dans des centres spécialisés.
  - Dolutégravir: certaines données indiquent un risque accru d'anomalies du tube neural; l'utilisation au cours du premier trimestre de la grossesse est déconseillée.
- Allaitement: en particulier dans les pays occidentaux, l'allaitement est en principe déconseillé aux femmes infectées par le virus VIH, en raison du risque de transmission du VIH, même lorsque la femme est sous traitement. En cas de charge virale indétectable, le risque de transmission est considéré comme faible.

Interactions

- **Des interactions importantes ont été décrites, aussi bien entre les différents antirétroviraux qu'entre les antirétroviraux et d'autres médicaments, notamment les antagonistes de la vitamine K (diminution ou augmentation de l'effet). Il est nécessaire de consulter des sources d'informations détaillées**, voir p.ex.*www.hiv-druginteractions.org* et *Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*

11.4.3.1. Inhibiteurs de la transcriptase inverse

Ce chapitre reprend des inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse, des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

11.4.3.1.1. Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse

Le ténofovir est le seul inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse. Il est utilisé sous la forme de la prodrogue ténofovir disoproxil dans les infections par le VIH (toujours en association) et dans l'hépatite B chronique active (parfois en association à l'interféron). La prodrogue ténofovir est utilisée dans l'hépatite B chronique active (*voir 11.4.4.*) et dans certaines associations fixes contre le HIV (*voir 11.4.3.6.*): ces prodrogues sont abordées dans le chapitre *11.4.4.* Les associations fixes contre le VIH contenant du ténofovir disoproxil sont mentionnées dans les chapitres *11.4.3.1.4.* et *11.4.3.6.*

11.4.3.1.2. Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

Ce chapitre concerne l'abacavir (ABC), la didanosine (DDI), l'emtricitabine (FTC), l'entécavir, la lamivudine (3TC), la stavudine (D4T) et la zidovudine (AZT). Il n'existe plus de spécialité à base de didanosine ou de stavudine.

Positionnement

- *Voir 11.4.3.*
- Ces médicaments sont toujours utilisés en association.[100]
- La lamivudine est utilisée dans les infections par le VIH, et aussi (sous un autre nom de spécialité) chez les patients atteints d'une hépatite B chronique active (*voir 11.4.4.*).
- L'entécavir est utilisé uniquement dans l'hépatite B chronique active (*voir 11.4.4.*).

Contre-indications

- Abacavir: porteurs de l'allèle HLA B5701.
- Zidovudine: neutropénie, anémie; nouveau-nés présentant une forme sévère d'hyperbilirubinémie ou une

augmentation des transaminases (RCP).

Grossesse et allaitement

- *Voir 11.4.3.*

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Asthénie, céphalées, fièvre, douleurs musculaires.
- Troubles métaboliques (hyperlipidémie, hyperuricémie).
- Hépatotoxicité, pancréatite.
- Troubles hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie).
- Rash.
- Abacavir: aussi réactions d'hypersensibilité graves telles que syndrome DRESS (en particulier chez les porteurs de l'allèle HLA-B*5701, *voir Folia de mai 2021*). Le RCP recommande de dépister la présence de l'allèle HLA-B*5701 chez tous les patients avant de commencer un traitement (situation au 01/10/22).
- Zidovudine: aussi acidose lactique, lipodystrophie.

Interactions

- Voir *www.hiv-druginteractions.org*
- L'emtricitabine est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

11.4.3.1.3. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Ce chapitre concerne la doravirine, l'éfavirenz, l'étravirine, la névirapine et la rilpivirine.
La rilpivirine est également disponible sous forme injectable à administrer par voie intramusculaire tous les deux mois, après une période d'essai de prise orale quotidienne pendant 1 mois (test de tolérance). Dans ce schéma d'administration tous les 2 mois, la rilpivirine est co-administrée avec le cabotégravir (*voir 11.4.3.4.*).
L'éfavirenz n'est plus disponible depuis juillet 2024.

Positionnement

- *Voir 11.4.3.*
- Ces médicaments sont toujours utilisés en association.[100]

Contre-indications

- Éfavirenz, névirapine et les associations qui contiennent ces substances: insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Rilpivirine: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Effets indésirables

- Effets centraux: p.ex. céphalées, vertiges, sédation, insomnie, cauchemars et réactions psychotiques (surtout avec l'éfavirenz).
- Rash parfois grave (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell).
- Troubles gastro-intestinaux.
- Troubles hématologiques.
- Hépatite, pancréatite.
- Troubles du métabolisme lipidique et glucidique.
- Rilpivirine: un allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes, ne peut être exclu (pour les facteurs de risque des torsades de pointes en général, *voir Intro.6.2.2.*).

Grossesse et allaitement

- *Voir 11.4.3.*

Interactions

- **Avec les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, des interactions importantes sont décrites: il est nécessaire de consulter des sources détaillées**, voir p.ex.*www.hiv-druginteractions.org* et *Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*
- Augmentation ou diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Rilpivirine: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Rilpivirine: diminution des concentrations plasmatiques en cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs de la pompe à protons (en raison de l'augmentation du pH gastrique).
- La doravirine et la rilpivirine sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- L'éfavirenz est un substrat du CYP2B6, et un inducteur du CYP2B6, CYP2C19 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- L'étravirine est un substrat et un inhibiteur du CYP2C19, et un inducteur du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La névirapine est un substrat du CYP2B6 et du CYP3A4, et un inducteur du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Éfavirenz, étravirine et névirapine : une interaction importante résultant de leur effet inducteur du CYP3A4 est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception d'urgence hormonale par voie orale [*voir Folia de novembre 2021*, incluant des recommandations pour éviter l'interaction].

11.4.3.1.4. Associations de plusieurs inhibiteurs de la transcriptase inverse

Positionnement

- *Voir 11.4.3.*
- Ces associations fixes d'antirétroviraux sont proposées dans l'espoir d'améliorer l'observance.

Contre-indications

- Celles des différents constituants.
- Associations contenant de l'éfavirenz ou de la névirapine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Ceux des différents constituants.

Grossesse et allaitement

- *Voir 11.4.3.*

Interactions

- Voir aussi *www.hiv-druginteractions.org*
- Celles des différents constituants.

11.4.3.2. Inhibiteurs de la protéase virale

Ce chapitre concerne l'atazanavir, le darunavir, le fosamprénavir (prodrogue de l'amprénavir), le lopinavir, le ritonavir, le saquinavir et le tipranavir. Le saquinavir n'est plus disponible depuis janvier 2022, le fosamprénavir depuis novembre 2022 et le tipranavir depuis juin 2023.

Positionnement

- *Voir 11.4.3.*
- Ces médicaments sont le plus souvent utilisés en association à deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.[100]

- Le ritonavir n'est pas utilisé en monothérapie[100] ; vu qu'il entraîne une forte inhibition du CYP3A4, il est utilisé à faibles doses en association à d'autres inhibiteurs de la protéase virale pour augmenter leur concentration plasmatique; le lopinavir n'est disponible qu'en association fixe avec le ritonavir.
- Le cobicistat n'exerce pas d'action antivirale; il augmente la biodisponibilité de l'elvitégravir et du darunavir.

Contre-indications

- Atazanavir, lopinavir et saquinavir: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Atazanavir, darunavir, saquinavir et tipranavir et les associations contenant ces substances: insuffisance hépatique (sévère) (RCP).

Effets indésirables

- Surtout pour l'atazanavir, le lopinavir et le saquinavir, **l'allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes** n'est pas à exclure (pour les facteurs de risques de torsades de pointes, *voir Intro.6.2.2.*).
- Troubles gastro-intestinaux: fréquent.
- Effets indésirables métaboliques tels que, hyperglycémie, dyslipidémie et lipodystrophie chez les patients traités par plusieurs antirétroviraux; les inhibiteurs de la protéase virale semblent surtout en cause.
- Atazanavir: augmentation de la bilirubine et des amylases, lithiase rénale.
- Darunavir: diarrhée, vomissements, rash.
- Fosamprénavir: rash, paresthésies buccales ou périorales.
- Lopinavir: vomissements, diarrhée.
- Ritonavir: paresthésies périorales et périphériques, diarrhée et altération du goût.
- Saquinavir: céphalées, diarrhée.
- Tipranavir: diarrhée, hépatotoxicité.

Grossesse et allaitement

- *Voir 11.4.3.*

Interactions

- **Avec les inhibiteurs de la protéase, des interactions importantes sont décrites: il est nécessaire de consulter des sources détaillées**, voir p.ex. *www.hiv-druginteractions.org* et *Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*.
- Diminution ou augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Surtout avec l'atazanavir, le lopinavir, et le saquinavir: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Le cobicistat est un inhibiteur du CYP3A4 qui augmente la biodisponibilité de l'elvitégravir et du darunavir. Le cobicistat est de plus un inhibiteur du CYP2D6, un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- L'atazanavir et dans une moindre mesure aussi le saquinavir et le tipranavir: forte diminution de leurs concentrations plasmatiques en cas d'association à des médicaments qui augmentent le pH gastrique; un intervalle de quelques heures est indiqué en cas d'utilisation d'antiacides et l'utilisation concomitante d'IPP est déconseillée.
- Les inhibiteurs de la protéase virale sont des substrats et des inhibiteurs du CYP3A4; l'atazanavir est en outre un substrat de la P-gp; le ritonavir est en outre un inhibiteur du CYP2D6, un inducteur du CYP2B6 et du CYP2C9, et un substrat et un inhibiteur de la P-gp; le saquinavir est en outre un substrat et un inhibiteur de la P-gp; le tipranavir est en outre un substrat de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Certains inhibiteurs de la protéase virale (atazanavir + ritonavir; lopinavir + ritonavir) sont des inhibiteurs

des transporteurs OATP et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des statines.
- Le ritonavir, par induction de la glucuronoconjugaison, peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et du contraceptif d'urgence oral au lévonorgestrel [*voir Folia de novembre 2021*, incluant des recommandations pour éviter l'interaction].

11.4.3.3. Inhibiteurs d'entrée

Il s'agit du maraviroc qui inhibe l'entrée du virus dans la cellule par antagonisme du récepteur membranaire CCR-5.

Positionnement

- *Voir 11.4.3.*
- Le maraviroc est utilisé en association à d'autres antirétroviraux. Il convient d'évaluer auparavant le tropisme viral et de vérifier qu'il s'agit bien du VIH-1 à tropisme CCR5.[106]

Contre-indications

- VIH-1 à tropisme CXCR4 ou virus à tropisme double/mixte.
- Allergie aux cacahuètes et au soja.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Asthénie, céphalées, fièvre, douleurs musculaires, paresthésies.
- Hépatotoxicité.
- Rash.

Grossesse et allaitement

- *Voir 11.4.3.*

Interactions

- Voir aussi *www.hiv-druginteractions.org*
- Le maraviroc est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir p.ex. *www.hiv-druginteractions.org* et *Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

11.4.3.4. Inhibiteurs d'intégrase

Le bictégravir, le cabotégravir, le dolutégravir, l'elvitégravir et le raltégravir sont des inhibiteurs de l'intégrase, une enzyme virale permettant l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN humain. Le bictégravir et l'elvitégravir ne sont disponibles que sous forme d'associations fixes (*voir 11.4.3.6.*).
Le cabotégravir est administré par voie intramusculaire tous les deux mois, après une période d'essai de prise orale quotidienne pendant 1 mois (test de tolérance). Dans ce schéma d'administration, le cabotégravir est co-administré avec la rilpivirine (*voir 11.4.3.1.3.*).

Positionnement

- *Voir 11.4.3.*
- Les inhibiteurs d'intégrase sont utilisés en association à d'autres antirétroviraux.[100]

Effets indésirables

- Vertiges, fatigue, céphalées.
- Troubles gastro-intestinaux, augmentation des enzymes hépatiques.
- Rash.
- Suspicion de troubles psychiques (insomnie, cauchemars, dépression).
- Cabotégravir: aussi réactions au site d'injection et fièvre.

Grossesse et allaitement

- *Voir 11.4.3.*
- Dolutégravir: suspicion d'un **risque accru d'anomalies du tube neural**; l'utilisation au cours du premier trimestre de la grossesse n'est pas recommandée.

Interactions

- Voir aussi *www.hiv-druginteractions.org*
- Forte diminution de l'absorption par les antiacides contenant du magnésium et de l'aluminium. L'absorption de certains antiviraux de ce groupe peut également être fortement réduite par des préparations à base de calcium et de fer. Si la combinaison est inévitable, prendre l'antiviral 2 heures avant ou 6 heures après la prise d'antiacides, de calcium ou de fer. Voir le RCP pour plus de détails.
- Diminution des concentrations plasmatiques du raltégravir en cas d'association à la rifampicine, bien que le raltégravir ne soit pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450.
- Augmentation des concentrations plasmatiques du raltégravir en cas d'association à des médicaments qui augmentent le pH gastrique.
- Augmentation de la concentration plasmatique de la metformine en cas d'association avec le dolutégravir.
- Le dolutégravir est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le raltégravir est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

11.4.3.5. Inhibiteurs de l'attachement

Ce chapitre concerne le fostemsavir, une prodrogue du temsavir.

Positionnement

- *Voir 11.4.3.*
- Le fostemsavir, en association avec d'autres antirétroviraux, peut être une option chez les patients avec une infection au VIH-1 résistante aux autres traitements.[100]

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Effets indésirables

- Céphalées, troubles gastro-intestinaux, éruption cutanée: fréquent.
- **Un allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes** n'est pas à exclure (pour les facteurs de risques de torsades de pointes, *voir Intro.6.2.2.*).

Grossesse et allaitement

- *Voir 11.4.3.*

Interactions

- Voir aussi *www.hiv-druginteractions.org*
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Le fostemsavir est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

11.4.3.6. Associations de plusieurs classes d'antirétroviraux

L'elvitégravir et le bictégravir sont des inhibiteurs d'intégrase. Le cobicistat n'a pas d'action antivirale; il augmente la biodisponibilité de l'elvitégravir.

Positionnement

- *Voir 11.4.3.*
- Ces associations fixes d'antirétroviraux sont proposées dans l'espoir d'améliorer l'observance du traitement.

Contre-indications

- Celles des différents constituants.
- Darunavir + cobicistat + emtricitabine + tenofovir: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Ceux des différents constituants.

Grossesse et allaitement

- *Voir 11.4.3.*

Interactions

- Voir aussi *www.hiv-druginteractions.org*
- Celles des différents constituants.
- Augmentation ou diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Le cobicistat est un inhibiteur du CYP2D6, un substrat et un inhibiteur du CYP3A4, et un inhibiteur de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- L'elvitégravir est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le bictégravir est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

11.4.4. Médicaments de l'hépatite B chronique

Positionnement

- Les interférons α-2a et α-2b et le peginterféron α-2a (*voir 12.3.2.3.1.*) sont utilisés entre autres dans le traitement de l'hépatite B chronique active (RCP). Seul le peginterféron α-2a est encore disponible sur le marché belge.
- L'entécavir, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, est utilisé exclusivement dans l'hépatite B chronique active (RCP).
- La lamivudine, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, est utilisée chez les patients atteints d'hépatite B chronique active (parfois en association à l'interféron). Elle est aussi utilisée à doses plus élevées dans les infections par le VIH (*voir 11.4.3.1.2.*).[107]
- Le ténofovir est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse. Il est utilisé sous forme de la prodrogue ténofovir disoproxil dans les infections par le VIH (toujours en association) et dans l'hépatite B chronique active (parfois en association à l'interféron).[108] Une autre prodrogue, le ténofovir alafénamide, est uniquement utilisée dans l'hépatite B chronique active (parfois en association à l'interféron) (RCP).

Effets indésirables

- Fatigue, troubles gastro-intestinaux, céphalées, rash, augmentation des transaminases, exacerbation de l'hépatite (rare).
- Adéfovir dipivoxil: aussi pancréatite, troubles de la fonction rénale, tubulopathie rénale proximale (avec ostéomalacie et myopathie).
- Entécavir: aussi insomnie, acidose lactique (rare).
- Lamivudine: aussi troubles métaboliques (dyslipidémie, hyperuricémie), pancréatite, troubles hématologiques, acidose lactique (rare).
- Ténofovir: aussi néphrotoxicité (entre autres syndrome néphrotique, syndrome de Fanconi), sécrétion

inappropriée d'ADH, acidose lactique et pancréatite: rare. Diminution de la densité osseuse. Le ténofovir alafénamide exposerait moins à une néphrotoxicité et à une diminution de la densité osseuse que le ténofovir disoproxil.

Grossesse et allaitement

- Lamivudine et ténofovir: les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Adéfovir et entécavir: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Voir aussi *www.hep-druginteractions.org*
- Le ténofovir est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*). En cas d'association du ténofovir alafénamide avec le ritonavir ou le cobicistat, la dose de ténofovir alafénamide doit être réduite.

11.4.5. Médicaments de l'hépatite C chronique

L'association d'elbasvir + grazoprévir n'est plus disponible depuis juillet 2024.

Positionnement

- *Voir Folia de septembre 2014*, *Folia de novembre 2017*, *Folia de septembre 2018 et Folia de février 2019 et Folia d'avril 2023*.
- Le traitement dépend fortement du génotype du virus de l'hépatite C (VHC).[109]
- Les peginterférons sous-cutanés α-2a et α-2b (*voir 12.3.2.3.1.*) peuvent faire partie du traitement antiviral (RCP). Seul le peginterféron α-2a est encore disponible sur le marché belge.
- Des antiviraux oraux à action directe tels que l'elbasvir, le glécaprévir, le grazoprévir, le lédipasvir, le pibrentasvir, le sofosbuvir, le télaprévir, le velpatasvir et le voxilaprévir sont des inhibiteurs de protéines spécifiques du VHC.
  - Ils sont utilisés en association entre eux, ou en cas d'échec thérapeutique, en association avec d'autres antiviraux tels que le peginterféron et la ribavirine.
  - Les études sur les antiviraux oraux à action directe montrent globalement, après une durée de traitement de 8 à 12 semaines, un taux très élevé d'éradication virale (> 90%), et ce avec une administration par voie orale et un faible risque d'effets indésirables (surtout fatigue, insomnie, céphalées et troubles digestifs) et d'interactions. Les incertitudes concernant leur effet sur les complications de l'hépatite C et leur innocuité à long terme, ainsi que leur coût très élevé restent des obstacles importants (*voir Folia d'avril 2023*).

Contre-indications

- Ribavirine: **grossesse**, cardiopathie sévère, hémoglobinopathies.
- Elbasvir + grazoprévir: insuffisance hépatique (RCP). Sur le site Web "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*", cette association est considérée comme « à éviter » en cas de cirrhose hépatique.
- Glécaprévir + pibrentasvir: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Fatigue, céphalées, insomnie, troubles gastro-intestinaux.
- Arythmie (rare).
- Réactivation possible de l'hépatite B chronique chez les patients atteints d'hépatite B chronique et + infectés par le virus de l'hépatite C [*voir Folia de mars 2017*].
- Elbasvir + grazoprévir: aussi élévation tardive des enzymes hépatiques.
- Ribavirine: aussi anémie, effets tératogènes et mutagènes.

- Sofosbuvir et lédipasvir + sofosbuvir: aussi élévation de la lipasémie, hypertension artérielle, myalgies, neutropénie, troubles de l'humeur, atteintes cutanées.
- Velpatasvir + sofosbuvir: aussi éruptions cutanées et troubles de l'humeur.
- Velpatasvir + sofosbuvir + voxilaprévir: aussi myalgies, augmentation de la bilirubine totale.

Grossesse et allaitement

- **La ribavirine est contre-indiquée pendant la grossesse en raison d'une tératogénicité chez l'animal.**
- Sofosbuvir, elbasvir, grazoprévir, glécaprévir, pibrentasvir, lédipasvir, velpatasvir et voxilaprévir: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Voir aussi *www.hep-druginteractions.org*. En raison des nombreuses interactions possibles, il est souhaitable de réduire autant que possible la co-médication pendant la période du traitement antiviral.
- Influence imprévisible sur l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Risque d'hypoglycémie sous traitement antidiabétique, en particulier au cours des 3 premiers mois du traitement antiviral.
- Lédipasvir + sofosbuvir, sofosbuvir + velpatasvir et sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir: risque accru de bradycardie sévère et de bloc auriculo-ventriculaire en cas d'association à l'amiodarone.
- L'elbasvir et le grazoprévir sont des substrats du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le glécaprévir et le pibrentasvir sont des substrats et inhibiteurs de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le lédipasvir et le sofosbuvir sont des substrats de la P-gp; le lédipasvir est aussi un inhibiteur de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*)
- Le velpatasvir est un substrat du CYP2B6, du CYP2C8 et du CYP3A4, et un substrat et un inhibiteur de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le voxilaprévir est un substrat de CYP3A4, et un substrat et inhibiteur de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*). Le voxilaprévir augmente l'exposition au fumarate de ténofovir disoproxil (anti-VIH) lorsque celui-ci est associé à un booster pharmacocinétique (cobicistat).

Précautions particulières

- Surveiller la glycémie en cas de diabète, en particulier pendant les 3 premiers mois du traitement antiviral (altération de la tolérance au glucose et hypoglycémie possibles).

11.4.6. Médicaments contre le cytomégalovirus CMV

Ce chapitre concerne le ganciclovir, le létermovir, le maribavir et valganciclovir.

Positionnement

- Le ganciclovir et le valganciclovir sont uniquement indiqués, compte tenu de leur toxicité, dans le traitement des infections graves à cytomégalovirus (p.ex. atteinte d'organe par le CMV) chez les patients immunodéprimés (RCP). Concernant l'utilisation *off-label* du ganciclovir ou du valganciclovir dans la prévention ou le traitement de l'infection fœtale par le cytomégalovirus (CMV), voir *rubrique "Grossesse et allaitement"*.
- Le létermovir a pour indication, dans le RCP, la prophylaxie de la réactivation du cytomégalovirus (CMV) chez les patients receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Maribavir: aussi chez les patients receveurs d'une greffe d'organe solide (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.

- Fièvre.
- Éruptions cutanées.
- Létermovir: effets indésirables cardiaques (tachycardie, fibrillation auriculaire).
- Ganciclovir et valganciclovir: effets indésirables graves, notamment néphrotoxicité, troubles hématologiques.
- Ganciclovir et valganciclovir: suspicion d'inhibition de la spermatogenèse.
- Maribavir: aussi altération du goût.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**
  - L'usage du ganciclovir ou du valganciclovir pour la prévention ou le traitement de l'infection fœtale par le cytomégalovirus (CMV) ne figure pas parmi les indications du RCP. Il n'existe pratiquement pas de données concernant leur efficacité dans cette indication, ou concernant leur profil d'innocuité pendant la grossesse. Une tératogénicité et une embryotoxicité ont été constatées dans les études chez l'animal.
  - Létermovir et maribavir: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- **Allaitement:** ganciclovir et valganciclovir: il est déconseillé d'allaiter pendant le traitement; en cas d'allaitement, être attentif aux effets indésirables potentiellement graves chez l'enfant allaité.

Interactions

- Les interactions potentielles du létermovir sont nombreuses, et les mécanismes complexes.
- Le létermovir est notamment un substrat et un inducteur de la P-gp, du CYP2C9 et du 2C19, avec entre autres une diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K, et un inhibiteur de plusieurs CYP, dont le CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le maribavir est substrat du CYP3A4 et inhibiteur de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le maribavir peut être antagoniste de l'action antivirale du ganciclovir et du valganciclovir. Le RCP contre-indique l'utilisation concomitante du maribavir avec ces agents.

11.4.7. Médicaments contre la COVID-19

Le nirmatrelvir est un inhibiteur de protéase du SARS-CoV-2 et bloque la réplication virale. Le ritonavir (également un inhibiteur de protéase, mais non actif contre le SARS-CoV-2) y est associé, à faible dose, pour ralentir le métabolisme du nirmatrelvir.
Le remdésivir est un inhibiteur de l'ARN polymérase et bloque la réplication virale.
Le tixagévimab + cilgavimab sont des anticorps monoclonaux (AcM) dirigés contre la protéine Spike du virus SARS-CoV-2. Cette association n'est plus disponible depuis novembre 2023.

Positionnement

- Balises belges pour le traitement médicamenteux de la COVID-19 non sévère en **contexte ambulatoire** et **en milieu hospitalier**: *interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium (site Web KCE, version novembre 2023).*
- **Nirmatrelvir + ritonavir**
  - Chez les patients ambulatoires atteints de COVID-19 qui présentent un risque accru de développer une forme sévère, une étude randomisée a montré une réduction des hospitalisations et des décès par rapport au placebo [voir Informations récentes de mai 2022 dans *Folia juni 2022*]. Une méta-analyse du KCE basée sur des données plus récentes (incluant des études publiées après octobre 2022) montre un effet protecteur moins important contre le décès et l'hospitalisation liés à la COVID-19. Ceci s'explique par le taux élevé de couverture vaccinale, la présence de souches moins virulentes et l'immunité obtenue par des infections antérieures (*voir Folia de novembre 2023*). Les balises belges

pour la prise en charge médicamenteuse ambulatoire de la COVID-19 émettent une recommandation forte (*strong recommendation for*) en faveur de l'utilisation du nirmatrelvir + ritonavir chez les patients sévèrement immunodéprimés, et une recommandation conditionnelle (*conditional recommendation for*) chez les patients à risque modéré, dans les 5 jours suivant les premiers symptômes et après évaluation du risque d'interactions [*interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium (site Web KCE, version mars 2024)]*.
    - Le nirmatrelvir + ritonavir n'a pas été étudié chez les patients hospitalisés.
- **Remdésivir**
    - Chez les patients ambulatoires atteints de COVID-19 qui présentent un risque accru de développer une forme sévère, une étude randomisée a montré une réduction des hospitalisations par rapport au placebo.[110] Les balises belges pour la prise en charge médicamenteuse de la COVID-19 émettent une « recommandation conditionnelle » (conditional recommendation for) pour l'utilisation du remdésivir en contexte hospitalier chez les patients sévèrement immunodéprimés, dans les 5 jours suivant les premiers symptômes, lorsque le nirmatrelvir + ritonavir est contre-indiqué [*Interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium* (site Web KCE, version mars 2024)]. La voie intraveineuse nécessite l'administration en milieu hospitalier.
    - Chez les patients hospitalisés avec une COVID-19 sévère, on manque de preuves concernant l'effet bénéfique du remdésivir sur des critères d'évaluation cliniquement importants, tels que la mortalité ou la nécessité de ventilation mécanique [*voir Folia de janvier 2021* et *Informations récentes février 2021* dans *Folia de mars 2021*]. Les balises belges pour la prise en charge médicamenteuse de la COVID-19 en milieu hospitalier n'accordent pas de place au remdésivir pour les patients avec une forme sévère de COVID-19 et accordent une place très limitée pour les patients avec une forme légère ou modérément sévère de COVID-19 à risque d'évolution très sévère [*Interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium* (site Web KCE, version mars 2024)].
- **Tixagévimab + cilgavimab (prophylaxie pré-exposition)**
    - Dans les balises belges pour la prise en charge médicamenteuse ambulatoire de la COVID-19, le tixagévimab + cilgavimab n'est plus recommandé en raison de la perte d'efficacité sur les variants circulant actuellement[111] [*Interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium* (site Web KCE, version mars 2024)].

Indications (synthèse du RCP)

- Nirmatrelvir + ritonavir: traitement de la COVID-19 chez les adultes qui ne nécessitent pas d'oxygénothérapie et qui présentent un risque accru de développer une forme sévère.
- Remdésivir:
    - Traitement de la COVID-19 chez les adultes qui ne nécessitent pas d'oxygénothérapie et qui présentent un risque accru de développer une forme sévère.
    - Traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans présentant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie non-invasive au début du traitement.
- Tixagévimab + cilgavimab:
    - Prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg.
    - Traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg), qui ne nécessitent pas d' oxygénothérapie et qui présentent un risque accru de développer une forme sévère.

Effets indésirables

- Nirmatrelvir + ritonavir: dysgueusie, troubles gastro-intestinaux, céphalées.
- Remdésivir: les plus fréquents: élévation des transaminases, céphalées, nausées, éruption cutanée. Une bradycardie sévère a été rapportée.
- Tixagévimab + cilgavimab: fréquent: réactions d'hypersensibilité (éruption cutanée p.ex.) et réactions au

site d'injection. Des réactions anaphylactiques ont été décrites.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer au sujet de la sécurité d'emploi du remdésivir, du nirmatrelvir + ritonavir et du tixagévimab + cilgavimab au cours de la grossesse et de la période d'allaitement (information absente ou insuffisante).

Interactions

- Voir aussi *www.covid19-druginteractions.org*
- Nirmatrelvir + ritonavir: il existe un **risque important d'interactions** avec de nombreux médicaments. Une attention particulière est accordée aux médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite, tels que les immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, évérolimus et sirolimus. Le RCP recommande une surveillance étroite lorsque le Paxlovid® doit être pris en même temps que l'un de ces médicaments.
  - Le nirmatrelvir est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
  - Le ritonavir est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp, un inhibiteur puissant des CYP2D6, CYP3A4 et de la P-gp, et un inducteur des CYP2B6 et CYP2C9 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Remdésivir:
  - L'efficacité du remdésivir pourrait être diminuée en cas d'administration concomitante de chloroquine ou d'hydroxychloroquine.
  - Le remdésivir est un substrat des CYP2C8, CYP2D6 et CYP3A4, et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Nirmatrelvir + ritonavir: réduire la dose chez les patients avec une insuffisance rénale modérée; ne pas instaurer en cas d'insuffisance rénale sévère.
- Remdésivir:
  - Les enzymes hépatiques doivent être mesurées avant et pendant la durée du traitement. Le remdésivir ne doit pas être administré si le taux d'ALAT est ⩾ 5 fois la limite supérieure de la normale.
  - Le remdésivir ne doit pas être instauré en cas d'insuffisance rénale sévère.

11.5. BAPCOC – Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire - 2022

11.5.1. Introduction: une utilisation rationnelle des antibiotiques

L'édition 2021 (mise à jour du guide 2019) du « Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire » fait le point sur les connaissances scientifiques actuelles concernant l'utilité et l'efficacité des médicaments anti-infectieux dans le traitement des infections courantes en pratique ambulatoire. Le guide présente des recommandations pour le traitement de ces infections, basées sur la littérature scientifique et validées par des experts locaux pour une utilisation en Belgique. Le guide se penche principalement sur les infections bactériennes et leurs traitements, toutefois, une attention particulière a également été accordée aux infections virales, aux infections dues aux levures et aux champignons et par conséquent aux antiviraux et aux antimycotiques pertinents pour la pratique ambulatoire. De façon délibérée, l'importance et la place de la vaccination ne sont pas traitées dans ce « guide antibiotique ». Concernant d'éventuels traitements autres que anti-infectieux, nous référons à des recommandations élargies de bonne pratique médicale.
Pour la méthodologie de la mise à jour du guide BAPCOC, *voir 11.5.10.*

11.5.1.1. Indications et risques du traitement antibiotique

Le corps humain possède d'excellentes défenses naturelles contre les infections. La plupart des infections

courantes dans la pratique ambulatoire guérissent spontanément et les antibiotiques n'ont que très peu, voire aucune influence sur l'évolution de la maladie. Les antibiotiques ne sont nécessaires que pour le traitement des infections causées par des bactéries virulentes, lorsque le système immunitaire du patient est gravement affecté (immunosuppression) ou lorsqu'une infection évolue très sévèrement (par ex. septicémie). La relation entre le bénéfice potentiel de l'antibiothérapie et le risque d'effets secondaires (y compris le développement d'une résistance) doit être envisagée pour chaque patient. Un antibiotique peut également être envisagé en cas de comorbidité ou pour les groupes d'âge vulnérables (très jeunes enfants ou personnes très âgées). Souvent, les données scientifiques nécessaires pour appuyer la stratégie à adopter dans ces groupes de patients particuliers ne sont pas disponibles. C'est alors au médecin de juger qui sont les patients à risque et quand un antibiotique est justifié, sur la base des facteurs de risque, des antécédents et du tableau clinique.
Pour le sens du terme « **immunodéprimé** », nous renvoyons à l'avis du Conseil supérieur de la Santé intitulé « Vaccination des enfants et des adultes immunodéprimés et atteints de maladies chroniques » (1) : les personnes peuvent être immunodéprimées suite à un trouble immunitaire primaire ou congénital ou à un trouble immunitaire secondaire ou acquis. Ces derniers sont principalement dus à des **troubles immunitaires** ou à des **médicaments immunosuppresseurs**. Les troubles sous-jacents comprennent les **troubles hémato-oncologiques , le VIH avec un nombre de CD4 < 500**. En cas de troubles inflammatoires auto-immuns chroniques tels que les maladies rhumatismales et systémiques, les maladies inflammatoires de l'intestin et le psoriasis, il n'y a pas d'immunosuppression significative. Exception faite du **lupus actif**. *La liste des médicaments immunosuppresseurs est disponible sous ce lien.*
Tout traitement antibiotique peut entraîner le développement de souches résistantes, tant chez les bactéries commensales que pathogènes. Les mécanismes de résistance microbienne peuvent se transmettre entre bactéries. En outre, les bactéries résistantes peuvent aussi se transmettre d'une personnes à l'autre. Par exemple, il semble que les personnes qui ont été hospitalisées récemment ou qui ont récemment reçu des antibiotiques et les enfants qui séjournent dans les crèches sont plus susceptibles d'être porteuses de bactéries résistantes (2, 3, 4). Il a aussi été démontré que la prévalence des pneumocoques résistants est plus élevée dans les régions où l'utilisation des antibiotiques est élevée (5).
L'utilisation rationnelle des antibiotiques est donc essentielle pour enrayer l'augmentation de la résistance microbienne. En effet, le traitement des bactéries (multi)résistantes peut s'avérer très difficile et contraindre les patients concernés à recevoir des antibiotiques administrés par voie parentérale, qui ont plus d'effets secondaires et/ou qui sont plus coûteux

11.5.1.2. Utilisation appropriée des antibiotiques

Les antibiotiques sont indispensables dans le traitement des infections graves - telles que la méningite bactérienne, la septicémie, la pyélonéphrite et l'ostéomyélite - mais ils peuvent également s'avérer utiles dans le traitement d'autres infections moins sévères. En tout cas, leur utilisation appropriée est essentielle pour réduire le risque de développement de résistance. Les aspects suivants doivent être considérés avec attention :

- **une dose correcte** (suffisamment élevée);
- **une durée correcte** (la plus courte possible);
- **une fréquence d'administration correcte**;
- **la limitation de cures successives d'antibiotiques chez un même patient** (surtout s'il s'agit de molécules différentes);
- **la réduction au minimum du nombre de traitements antibiotiques au sein d'une communauté ou d'une population plus large** (surtout s'il s'agit de molécules différentes).
- **le respect des conditions d'administration** (par exemple, en lien avec le repas).

Dans le corps humain, une interaction va s'établir entre l'antibiotique et l'agent pathogène, en fonction des paramètres pharmacodynamiques importants suivants : la concentration minimale inhibitrice (CMI), la concentration maximale de l'antibiotique (C_{max}), l'intervalle de temps pendant lequel la concentration de l'antibiotique dépasse la CMI (temps au-dessus de la CMI), et l'aire sous la courbe des concentrations dans le temps (aire sous la courbe ou AUC).
L'importance de ces paramètres varie selon la classe d'antibiotiques. L'effet de certains antibiotiques, notamment

des aminosides et des quinolones, est fortement lié à leur concentration maximale - plus la concentration maximale est élevée, meilleur sera l'effet obtenu (concentration-dependent killing). Les paramètres pertinents sont C_{max}/CMI et AUC/CMI. Il est préférable de répartir ces antibiotiques sur un nombre limité d'administrations afin d'obtenir les concentrations maximales les plus élevées possibles (exemple : moxifloxacine en 1 prise par jour).
Pour les antibiotiques bêta-lactames, l'effet n'est pas seulement lié à leur concentration, mais aussi à la durée de l'exposition - plus la bactérie est exposée longtemps à une concentration d'antibiotique supérieure à la CMI, meilleur sera l'effet (time-dependent killing). Le paramètre pertinent est le « temps au-dessus de la CMI ». Il est préférable de répartir ces antibiotiques sur un grand nombre d'administrations afin de prolonger au maximum la durée d'exposition (exemple : amoxicilline en 3 à 4 prises par jour).
Dans ce guide, la durée du traitement est également mentionnée pour chaque traitement. Souvent, les conditionnements sont plus grands que nécessaire. Il est important d'expliquer aux patients que dans ces cas, ils ne doivent pas vider la boîte, mais bien suivre la prescription du médecin.

11.5.1.3. Choix de l'antibiotique

Lors du choix d'une classe particulière d'antibiotiques, le foyer de l'infection, le ou les pathogènes incriminés et l'anamnèse médicamenteuse sont importants. Les choix exposés dans ce guide sont basés sur la littérature scientifique. Les critères suivants doivent être utilisés pour choisir entre différentes molécules ayant une efficacité similaire :
a. spectre d'action (aussi étroit que possible);
b. effets indésirables;
c. résistances locales connues;
d. observance du traitement attendue;
e. coût.
Sur cette base, l'option se portait généralement sur une molécule en particulier plutôt que sur une classe d'antibiotiques. Par ailleurs, il a été décidé de réserver certaines molécules aux traitements de deuxième ligne.

11.5.1.4. Allergie à la pénicilline

L'allergie à la pénicilline peut s'exprimer de différentes façons. Les réactions immédiates IgE médiées (type I) peuvent donner lieu à un choc anaphylactique. Cette réaction anaphylactique peut se manifester sous différentes formes : érythème, prurit, œdème de Quincke, urticaire, bronchospasme, œdème laryngé, hyperpéristaltisme, hypotension ou arythmie cardiaque. Les réactions mortelles sont extrêmement rares : entre 1972 et 2007, une personne est décédée d'une réaction anaphylactique après avoir pris de l'amoxicilline par voie orale au Royaume-Uni alors qu'environ 100 millions de personnes y ont été exposées. (6).
Les réactions de type retardé non IgE médiées (type II, III ou IV) comprennent la maladie sérique, l'anémie hémolytique, la thrombopénie et les réactions idiopathiques (éruption maculopapuleuse ou morbilliforme).
Dans le cas d'une allergie de type I, une allergie croisée entre la pénicilline et d'autres antibiotiques bêta-lactames est possible et toute administration d'antibiotiques bêta-lactames (sauf l'aztréonam) présente donc un risque. Si la pénicilline est le premier choix de traitement, nous proposons toujours une alternative pour les patients qui ont des allergies de type I à la pénicilline. Étant donné que 2 % (6) de cas d'allergie croisée sont rapportés avec les céphalosporines, dans ce cas, aucune céphalosporine (surtout de première ou deuxième génération) ne sera recommandée. Pour les allergies non IgE médiées, les céphalosporines constituent une bonne alternative.

11.5.1.5. Un germe important, le pneumocoque

Les infections respiratoires sont la principale cause d'utilisation d'antibiotiques dans la pratique ambulatoire. La majorité de ces infections sont d'origine virale. De plus, dans les infections respiratoires virales et bactériennes, l'évolution spontanée est généralement favorable.
Le pneumocoque est la cause bactérienne la plus importante des infections respiratoires en dehors de l'hôpital. Bien que la majorité de ces infections évoluent favorablement, le pneumocoque peut parfois donner lieu à des

infections invasives (septicémie, méningite, pneumonie). Si une infection respiratoire est traitée avec des antibiotiques, le traitement sera principalement dirigé contre le pneumocoque.
La plupart des pneumocoques sont encore très sensibles à la pénicilline. En 2017, le pourcentage de pneumocoques présentant une sensibilité réduite à la pénicilline (CMI > 0,06 mg/l) provenant d'isolats d'infections invasives était de 11,1%. (7)
En cas de sensibilité intermédiaire à la pénicilline (CMI 0,06-1 mg/l), il suffit d'augmenter la dose de l'antibiotique bêta-lactame.
La résistance complète à la pénicilline (CMI > 1 mg/l) est très rare. Dans ce cas, la pénicilline ne sera plus efficace même à fortes doses. La résistance à la pénicilline des pneumocoques est due à la modification de la cible de l'antibiotique, à savoir les transpeptidases ou protéines de liaison à la pénicilline, et non à la production de bêta-lactamase. Il est donc inutile d'ajouter de l'acide clavulanique pour surmonter cette résistance. Avec une résistance totale à la pénicilline, certaines quinolones, comme la moxifloxacine et (dans une moindre mesure) la lévofloxacine, conservent une bonne activité pour le moment. Il est cependant de la plus haute importance d'utiliser le moins possible ces antibiotiques, afin de prévenir le développement d'une résistance (non seulement au niveau des pneumocoques, mais aussi et surtout au niveau des Enterobacteriaceae de la flore intestinale). De plus, les avertissements concernant les effets secondaires potentiellement graves des quinolones augmentent. Compte tenu des taux de résistance élevés des macrolides (16,2% en 2017) et des tétracyclines (14,3% en 2017), ces classes ne sont pas non plus des alternatives (7).
Dans le cadre d'une politique antibiotique responsable, en cas d'infection respiratoire, une dose suffisamment élevée d'amoxicilline sera préférée, car elle est efficace dans > 99% des infections à pneumocoques..En cas d'allergie à la pénicilline de type I, les quinolones susmentionnées (de préférence la moxifloxacine) seront proposées comme alternative.

11.5.1.6. La résistance microbienne dans une population spécifique : l'exemple des infections des voies urinaires

En cas d'infection urinaire chez une jeune femme non enceinte, le médecin généraliste limitera souvent le diagnostic à la détection des nitrites et des globules blancs dans l'urine par tigette. Une culture d'urine est habituellement réservée aux infections compliquées ou aux infections qui connaissent une évolution défavorable malgré le traitement. Les bactéries cultivées en laboratoire ne sont donc pas représentatives de la situation réelle de la pratique ambulatoire, mais plutôt d'un "pire scénario". Ceci s'applique également à d'autres infections. Il en résulte un écart entre le schéma réel de résistance dans la pratique ambulatoire et les chiffres obtenus sur la base des données de laboratoire. Ceci a été confirmé par des études dans lesquelles des cultures systématiques ont été réalisées pour toutes les infections urinaires et où il a été démontré que la résistance est moindre que sur des échantillons sélectionnés. (7)

11.5.1.7. Réglementation et évolution

a. Depuis avril 2017, les antibiotiques ne sont plus remboursés dans la catégorie B (spécialités pharmaceutiques importantes sur le plan thérapeutique) mais dans la catégorie C (médicaments destinés au traitement symptomatique). Cela a conduit à une augmentation de la quote-part des patients dans le prix des antibiotiques.
b. Les quinolones ont été incluses dans le chapitre IV pour remboursement. Cela signifie que le remboursement est assorti de conditions spécifiques. Les quinolones ne sont remboursées que dans les cas suivants :

- pyélonephrite aiguë, après prise d'échantillon de culture pour antibiogramme;
- prostatite aiguë;
- prostatite chronique, après prise d'échantillon de culture pour antibiogramme;
- urétrite aiguë, après prise d'échantillon de culture pour antibiogramme;
- orchi-épididymite;
- pelvic Inflammatory Diseases;
- diverticulite aiguë, non compliquée;
- pour les patients ayant une comorbidité sévère ou sous traitement avec un immunosuppresseur ou présentant une malignité ou atteints d'une infection VIH;

- dans une situation exceptionnelle et urgente qui nécessite l'initiation d'un traitement par quinolone.

Pour les conditions complètes de remboursement, voir : *https://www.cbip.be/fr/chapters/12?frag=10165*

11.5.1.8. Références

- 1. *https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/immunogecompromitteerde%20en%20chronisch%20zieke%20kinderen%20en%20volwassenen.pdf*
- 2. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2007;369(9560):482-90
- 3. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. BMJ 2010;340(7756)
- 4. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M and the ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet 2005;365(9459):579-87
- 5. *https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017*
- 6. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. JAMA 2019; 15: 188-199.
- 7. Surveillance van de pneumokokkeninfecties in België. Verslag voor 2017. Nationaal Referentiecentrum voor de surveillance van Streptococcus pneumoniae. Laboratorium microbiologie Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg. Leuven. *https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_labo/streptococcus_pneumoniae_invasive/Rapporten/Streptococcus%20pneumoniae%202017.pdf*
- 8. Heytens S, Boelens J, Claeys G, De Sutter A, Christiaens T. Uropathogen distribution and antimicrobial susceptibility in uncomplicated cystitis in Belgium, a high antibiotics prescribing country: 20-year surveillance. Eur J Clin Micorbio Infect Dis 2017; 36:105–113

11.5.2. Infections respiratoires

11.5.2.1. Mal de gorge aigu

Une infection de la gorge est causée tant par des virus que par des bactéries. En général, la maladie évolue favorablement de façon naturelle avec une guérison spontanée dans les sept à dix jours. Pour la plupart des patients, il suffira de donner des conseils adéquats ainsi qu'un antidouleur adapté.

11.5.2.1.1. Positionnement des antibiotiques

Les antibiotiques ne sont généralement pas indiqués chez les patients souffrant d'un mal de gorge aigu (GRADE 1A). Sur la base des symptômes et des signes cliniques, il est impossible de faire la distinction entre une origine bactérienne et une origine virale. Même si l'origine est bactérienne, une antibiothérapie n'est généralement pas nécessaire.

Les antibiotiques sont, par contre, indiqués dans les cas suivants (GRADE 1C*):

Attention : Un mal de gorge associé à un stridor grave et/ou à une insuffisance respiratoire et/ou à de graves problèmes de déglutition est une indication absolue pour le relais vers la deuxième ligne.

11.5.2.1.2. Traitement antimicrobien

11.5.2.1.2.1. Premier choix
11.5.2.1.2.2. Alternatives

11.5.2.1.3. Références

- Angine aiguë - Premiers Choix Prescrire, actualisation juin 2018. Rev Prescrire 2018 ; 38 (420) : 769
- WOREL - Odeurs Philippe, M. J., De Meyere Marc, Peremans Lieve, Van Royen Paul. Guide de pratique

clinique sur le mal de gorge aigu (mise à jour 2017)
- L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Réunion de consensus du 2 juin 2016. Rapport du jury Extrait de **https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf**
- Dagnelie CF, De Jongh E, Lemmen WH, et al. NHG-Standaard Acute keelpijn (Derde herziening). NHG 2015.
- Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2007;369(9560):482-90.

11.5.2.2. Otite moyenne aiguë

Une otite moyenne aiguë est causée tant par des virus que par des bactéries. L'infection dure environ une semaine et la plupart des enfants vont mieux après 3 jours sans antibiotiques. Les antibiotiques ne semblent pas contribuer à réduire les complications graves (rares).

11.5.2.2.1. Positionnement des antibiotiques

Les antibiotiques ne sont donc généralement pas indiqués en cas d'infection aiguë de l'oreille moyenne (GRADE 1A)
Les antibiotiques oraux peuvent raccourcir la durée de la douleur et de la fièvre dans les cas suivants (GRADE 2A):

Les antibiotiques locaux peuvent raccourcir la durée de l'écoulement de l'oreille en cas d'écoulement de l'oreille avec des aérateurs transtympaniques.

Les antibiotiques oraux sont indiqués dans les cas suivants (GRADE 1C*):

Attention : En raison du peu d'études sur l'adulte, les recommandations disponibles pour les enfants sont extrapolées aux adultes.

Un écoulement par les aérateurs transtympaniques s'arrête généralement sans traitement. Par rapport à une politique attentiste ou à l'utilisation d'antibiotiques oraux, les antibiotiques locaux peuvent raccourcir la durée de l'écoulement (GRADE 2B). Le traitement par gouttes antibiotiques auriculaires est poursuivi jusqu'à ce que le patient se réveille l'oreille sèche et propre le matin.

11.5.2.2.2. Traitement antimicrobien oral

11.5.2.2.3. Traitement antimicrobien local

11.5.2.2.4. Références

- Otite moyenne aiguë - Premiers Choix Prescrire, actualisation mars 2019. Rev Prescrire 2019 ; 39 (428) : 451
- Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG91]. Published date: March 2018
- Dawson-Hahn EE, Mickan S, Onakpoya I, Roberts N, Kronman M, Butler CC, Thompson MJ. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. Fam Pract. 2017 Sep 1;34(5):511-519. doi: 10.1093/fampra/cmx037.
- Otite moyenne aiguë purulente de l'enfant de plus de 3 mois. Recommandation de bonne pratique. HAS. Mis en ligne: le 18 nov. 2016
- Otite moyenne aiguë purulente de l'adulte. Recommandation de bonne pratique. HAS. Mis en ligne le 18 nov. 2016
- Venekamp RP, Javed F, van Dongen TMA, Waddell A, Schilder AGM. Interventions for children with ear discharge occurring at least two weeks following grommet (ventilation tube) insertion. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD011684. DOI: 10.1002/14651858.CD011684.pub2
- INAMI (2016). L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Réunion de consensus du

2 juin 2016. Rapport du jury Extrait de **https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf**
- Venekamp RP, Prasad V, Hay AD. Are topical antibiotics an alternative to oral antibiotics for children with acute otitis media and ear discharge? BMJ. 2016 Feb 4;352:i308. doi: 10.1136/bmj.i308. Review.
- Norme NHG Otite moyenne chez les enfants (Troisième révision) Damoiseaux RAMJ, Venekamp RP, Eekhof JAH, Bennebroek Gravenhorst FM, Schoch AG, Burgers JS, Bouma M, Wittenberg J.. Huisarts Wet 2014;57(12):648.
- Alrwisan A, Antonelli PJ, Winterstein AG. Quinolone ear drops after tympanostomy tubes and the risk of eardrum perforation: a retrospective cohort study. Clinical Infectious Diseases 2017; 64 : 1052-1058.

11.5.2.3. Rhinosinusite aiguë

Une rhinosinusite aiguë est causée tant par des virus que par des bactéries. En général, la maladie évolue favorablement de façon naturelle avec une réduction spontanée des symptômes après quelques jours à une semaine. Pour la plupart des patients, il suffira de donner des conseils adéquats ainsi qu'un traitement symptomatique.

11.5.2.3.1. Positionnement des antibiotiques

En règle générale, les antibiotiques ne sont pas indiqués chez les patients présentant une rhinosinusite aiguë (GRADE 1A) Sur la base des symptômes et des signes cliniques, il est impossible de faire la distinction entre une origine bactérienne et une origine virale. Même si l'origine est bactérienne, une antibiothérapie n'est généralement pas nécessaire. Les antibiotiques ne semblent pas contribuer à réduire les complications (rares).

Les antibiotiques sont, par contre, indiqués dans les cas suivants (GRADE 1C*)

- Adultes gravement malades (rhinorrhée purulente avec fièvre, douleur, limitations fonctionnelles dans les activités quotidiennes) ou fièvre persistant plus de 5 jours, ou retour de la fièvre après une amélioration initiale
- Enfants gravement malades (fièvre élevée, dégradation de l'état général) ou symptômes persistant plus de 10 à 15 jours sans amélioration
- Patients à risque. le médecin généraliste juge sur la base des facteurs de risque, des antécédents et du tableau clinique quels sont ces patients à risque ; notamment : patients immunodéprimés, patients oncologiques, les enfants souffrant d'hydrocéphalie, etc.).

11.5.2.3.2. Traitement antimicrobien

11.5.2.3.3. Références

- Sinusite aiguë infectieuse - Premiers Choix Prescrire, actualisation février 2019
- Rev Prescrire 2019 ; 39 (426) : 282 Précisions
- L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Rapport du jury de l'INAMI sur la réunion de consensus de 2016. *https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf*
- Venekamp RP, D. S. A., Sachs A, Bons SCS, Wiersma Tj, De Jongh E. (2014). NHG Norme NHG Rhinosinusite aiguë (Troisième révision).
- Lemiengre, M. B., van Driel, M. L., Merenstein, D., Young, J., & De Sutter, A. I. (2012). Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *The Cochrane database of systematic reviews, 10*, Cd006089. doi:10.1002/14651858.CD006089.pub4
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C et al. European Position Paper on Rhinosinutis and Nasal Polyps. Rhinology 2012; 50: sppl 23. *http://www.ep3os.org/EPOS2012.pdf*

11.5.2.4. Épiglottite aiguë

En cas d'épiglottite aiguë (GRADE 1C*), **un traitement n'est instauré en ambulatoire.**

L'épiglottite est une urgence et exige **une hospitalisation immédiate** pour permettre une intubation ou une trachéotomie en cas d'évolution vers une obstruction des voies respiratoires menaçant le pronostic vital. À

l'hôpital, un traitement antibiotique intraveineux doit être instauré le plus rapidement possible.
À l'hôpital, un traitement antibiotique intraveineux doit être instauré le plus rapidement possible.
Depuis l'introduction de la vaccination anti-Hib, l'incidence de l'épiglottite a diminué et l'épiglottite est relativement plus souvent diagnostiquée chez des adultes.

11.5.2.4.1. Références

- WOREL 'Acute keelpijn' 2017. Odeurs Philippe, Matthys Jan, De Meyere Marc, Peremans Lieve, Van Royen Paul
- L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Rapport du jury de l'INAMI sur la réunion de consensus de 2016.
- NHG - Dagnelie CF, De Jongh E, Lemmen WH, Opstelten W, Pos M, Van Staaij BK, Zwart S. Acute keelpijn 2015

11.5.2.5. Laryngitis stridulosa

La laryngite striduleuse est une affection virale dont l'évolution clinique est favorable dans les 24 heures.
Les antibiotiques ne sont pas indiqués en cas de laryngite striduleuse (GRADE 1C*).

11.5.2.5.1. Références

- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport Retrieved from *https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf*
- NHG - Verheij ThJM, H.R., Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP†, Sachs APE, Thiadens HA, Verlee E. (2013). NHG standaard Acuut hoesten (Eerste herziening).
- Laryngite aiguë : effet symptomatique de la corticothérapie
- Rev Prescrire 2006 ; 26 (269) : 134

11.5.2.6. Infections aiguës des voies respiratoires inférieures chez l'enfant

La bronchite aiguë est presque toujours d'origine virale. Peu importe qu'il s'agisse d'une infection d'origine bactérienne ou virale, cette infection des voies respiratoires a généralement une évolution favorable en une à trois semaines. Cependant, les symptômes de toux peuvent persister plus longtemps (jusqu'à plus de quatre semaines).

11.5.2.6.1. Positionnement des antibiotiques

Les antibiotiques ne sont pas indiqués dans le traitement de la bronchite aiguë chez un enfant en bonne santé. (GRADE 1B)
Les antibiotiques sont indiqués en cas de forte suspicion de pneumonie bactérienne sur la base de symptômes cliniques (toux avec dyspnée, tachypnée, respiration sifflante ; souvent associée à de la fièvre ; parfois accompagnée de douleurs thoraciques et abdominales, de vomissements et de maux de tête). (GRADE 1C*)
Une hospitalisation est nécessaire dans les cas suivants: (GRADE 1C*)
*Critères de l'OMS : >60 respirations/minute chez le nourrisso<2 mois ; >50 respirations/minute chez le nourrisson entre 2 et 11 mois ; >40 respirations/minute chez les enfants >11 mois

11.5.2.6.2. Traitement antimicrobien

11.5.2.6.3. Références

- Pneumonies communautaires peu graves chez les enfants. Amoxicilline en premier choix quand un antibiotique est justifié Rev Prescrire 2018 ; 38 (417) : 518-523
- L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Rapport du jury de l'INAMI sur la réunion de consensus de 2016. **https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf**

- Gardiner SJ, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD004875. DOI: 10.1002/14651858.CD004875.pub5.
- NHG - Verheij ThJM, H. R., Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP†, Sachs APE, Thiadens HA, Verlee E. (2013). NHG standaard Acuut hoesten (Eerste herziening).

11.5.2.7. Bronchiolite

La bronchiolite est généralement causée par le virus respiratoire syncytial (VRS). La maladie touche principalement les jeunes enfants (<1 an) et les personnes âgées. La guérison est généralement spontanée dans les 3 à 7 jours.

La bronchiolite ne constitue pas une indication d'antibiothérapie (GRADE 1A)

11.5.2.7.1. Références

- Bronchiolite chez un nourrisson - Premiers Choix Prescrire, actualisation mai 2019
- Rev Prescrire 2019 ; 39 (430) : 604
- INAMI (2016). L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Réunion de consensus du 2 juin 2016. Rapport du jury Extrait de **https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf**
- NHG - Verheij ThJM, H. R., Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP†, Sachs APE, Thiadens HA, Verlee E. (2013). NHG standaard Acuut hoesten (Eerste herziening).

11.5.2.8. Infections aiguës des voies respiratoires inférieures chez l'adulte

La bronchite aiguë est presque toujours d'origine virale. Même en cas d'infection bactérienne, la maladie évolue favorablement de façon spontanée en une à trois semaines. Cependant, les symptômes de toux peuvent persister plus longtemps (jusqu'à plus de quatre semaines).

11.5.2.8.1. Positionnement des antibiotiques

Les antibiotiques ne sont généralement pas indiqués en cas de bronchite aiguë (GRADE 1A)**.**

Des antibiotiques peuvent être envisagés chez les patients à haut risque (tableau clinique inquiétant, patients oncologiques, patients immunodéprimés, patients âgés polypathologiques). (GRADE 2C).

Les antibiotiques sont, par contre, indiqués en cas de suspicion de pneumonie bactérienne fondée sur des symptômes cliniques, examen de laboratoire (CRP > 20) ou signes radiologiques (GRADE 1C*).

Une hospitalisation est nécessaire dans les cas suivants (GRADE 1C*)

L'hospitalisation est envisagée dans les cas suivants (GRADE 1C*)

11.5.2.8.2. Traitement antimicrobien

11.5.2.8.3. Références

- Pneumonie communautaire chez un adulte - Premiers Choix Prescrire, actualisation septembre 2018 Rev Prescrire 2019 ; 39 (423) : 68
- Smith, S. M., Fahey, T., Smucny, J., & Becker, L. A. (2017). Antibiotics for acute bronchitis. *The Cochrane database of systematic reviews, 6*, Cd000245. doi:10.1002/14651858.CD000245.pub4
- Laopaiboon, M., Panpanich, R., & Swa Mya, K. (2015). Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *The Cochrane database of systematic reviews*(3), Cd001954. doi:10.1002/14651858.CD001954.pub4
- Pakhale, S., Mulpuru, S., Verheij, T. J., Kochen, M. M., Rohde, G. G., & Bjerre, L. M. (2014). Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. *The Cochrane database of systematic reviews*(10), Cd002109. doi:10.1002/14651858.CD002109.pub4
- NHG - Verheij ThJM, H. R., Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP†, Sachs APE, Thiadens HA, Verlee E. (2013). NHG standaard Acuut hoesten (Eerste herziening).

- Maggie McNally, James Curtain, Kirsty K O'Brien, Borislav D Dimitrov and Tom Fahey. Validity of British Thoracic Society guidance (the CRB-65 rule) for predicting the severity of pneumonia in general practice: systematic review and meta-analysis. Br J Gen Pract 2010; 60 (579): e423-e433. DOI: https://doi.org/10.3399/bjgp10X532422

11.5.2.9. Exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Une exacerbation de la BPCO peut être aussi bien virale que bactérienne. En cas d'exacerbation non compliquée, 70% des patients guérissent sans antibiotique en quatre semaines.

11.5.2.9.1. Positionnement des antibiotiques

En règle générale, les antibiotiques ne sont donc pas indiqués en cas d'exacerbation de BPCO (GRADE 1A)

Les antibiotiques sont, par contre, indiqués dans les cas suivants

Une hospitalisation est nécessaire d'urgence en présence d'au moins un symptôme d'alerte:

Une hospitalisation est nécessaire en cas d'exacerbation sévère de la BPCO (présence d'un ou plusieurs des symptômes suivants : dyspnée au repos ; recrutement des muscles respiratoires accessoires ; fréquence respiratoire > 30/min ; fréquence cardiaque > 120/min ; saturation en oxygène ≤ 90%) lorsque:

11.5.2.9.2. Traitement antimicrobien

11.5.2.9.3. Références

- Butler CC, Gillespie D, White P, et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. N Engl J Med. 2019 Jul 11;381(2):111-120. doi:10.1056/NEJMoa1803185.
- Exacerbation d'une BPCO légère à modérée. Antibiothérapie rarement justifié Rev Prescrire 2018 ; 38 (420) : 756-759 En quelques mots
- Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 10. Art. No.: CD010257. DOI: 10.1002/14651858.CD010257.pub2
- NHG-Standaard COPD (Derde herziening) Snoeck-Stroband JB, Schermer TRJ, Van Schayck CP, Muris JW, Van der Molen T, In 't Veen JCCM, Chavannes NH, Broekhuizen BDL, Barnhoorn MJM, Smeele I, Geijer RMM, Tuut MK..Huisarts Wet 2015;58(4):198-211.
- Miravitlles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. Eur Respir J 2013;41:1252-6.

11.5.2.10. Influenza (grippe saisonnière)

Les antiviraux (oseltamivir) ne sont pas indiqués pour le traitement ou la prophylaxie de la grippe tant donné le rapport coûts-bénéfices négatif (GRADE 1A).

La prévention de la grippe par la vaccination des groupes à risque reste d'une importance capitale.

Vous pouvez également consulter la liste des personnes à risque pour lesquelles la vaccination contre la grippe est recommandée dans la recommandation Vaccination contre la grippe saisonnière du Conseil supérieur de la Santé *https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/avis_9531_vaccination_grippe_2019-2020_1.pdf*

11.5.2.10.1. Références

- Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep' winterseizoen 2018-2019. *https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/*

css_9488_avis_grippe_update201810.pdf
- WOREL. Mokrane S., Delvaux, N. & Schetgen, M. (2018). Prévention de l'influenza en médecine générale. Mise à jour.
- Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya IJ, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD008965. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
- Michiels B. Efficacité de l'oséltamivir en cas d'influenza chez l'adulte. Minerva bref 15/10/2013.

11.5.2.11. Rhinite

Les antibiotiques ne sont pas indiqués en cas de rhinite (GRADE 1A).
Il n'existe actuellement aucun antiviral capable de prévenir les refroidissements et/ou ses complications ou de permettre une reprise plus rapide des activités quotidiennes.**Par conséquent, il n'y a aucune indication d'utilisation d'antiviraux** (GRADE 1C*).

11.5.2.11.1. Références

- Kenealy, T., & Arroll, B. (2013). Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. The Cochrane database of systematic reviews(6), Cd000247. doi:10.1002/14651858.CD000247.pub3
- Harris, A. M., Hicks, L. A., & Qaseem, A. (2016). Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Annals of internal medicine, 164*(6), 425-434. doi:10.7326/m15-1840

11.5.2.12. Coqueluche (Bordetella pertussis)

11.5.2.12.1. Positionnement des antibiotiques

La coqueluche peut être grave, voire mortelle, chez les nourrissons jusqu'à l'âge d'un an. (GRADE 1A). La prévention par le biais d'une vaccination adéquate et d'une vaccination de l'entourage (cocoon) est donc cruciale (GRADE 1C*) pour les nourrissons à partir de 2 mois et pour les femmes enceintes entre la 24ème et la 32ème semaine de grossesse (que la femme soit ou non en ordre de vaccination ou de rappel).

Attention : Les nourrissons atteints de coqueluche doivent être hospitalisés (GRADE 1C*).

En cas d'épidémie avérée de coqueluche (dans les crèches, par exemple), les antibiotiques peuvent **prévenir la propagation de l'infection coquelucheuse** (GRADE 1A) en traitant les patients dont le diagnostic de coqueluche est confirmé et dont les symptômes sont présents depuis moins de 3 à 4 semaines.

11.5.2.12.2. Traitement antimicrobien

11.5.2.12.3. Références

- Michiels B. Kinkhoestvaccin tijdens de zwangerschap. Minerva bondig 17/12/2018.
- Conseil Supérieur de la Santé. (2014). Vaccination contre la coqueluche. Extrait de *https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/13036470/Vaccination%20anticoquelucheuse%20%28avril%202014%29%20%28CSS%209110%29.pdf*
- NHG- Verheij ThJM, H. R., Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP†, Sachs APE, Thiadens HA, Verlee E. (2013). Norme NHG Toux aiguë (Première révision).
- Altunaiji, S., Kukuruzovic, R., Curtis, N., & Massie, J. (2007). Antibiotics for whooping cough (pertussis). *The Cochrane database of systematic reviews*(3), Cd004404. doi:10.1002/14651858.CD004404.pub3

11.5.3. Infections peau et tissus mous

11.5.3.1. Acné

11.5.3.1.1. Positionnement des antibiotiques

Le traitement avec des agents non antibiotiques est le traitement de base de tout type d'acné et doit également être associé si un traitement antibiotique est instauré, afin de prévenir le **développement de la résistance** et d'augmenter l'effet du traitement (GRADE 1A).
L'acné comédonique n'est traitée qu'avec des agents non antibiotiques topiques (GRADE 1A).
En cas d'acné papulo-pustuleuse légère à modérée, des antibiotiques locaux peuvent être ajoutés (GRADE 1A).
En cas d'acné papulo-pustuleuse sévère, un traitement avec des antibiotiques oraux (GRADE 1A) peut être instauré immédiatement. Ces antibiotiques doivent aussi être combinés avec des agents **non antibiotiques** topiques.

11.5.3.1.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.1.3. Références

- Acné - Premiers Choix Prescrire, actualisation novembre 2018. Rev Prescrire 2019 ; 39 (424) : 120
- Kim, J.E., et al., Comparison of the Efficacy of Azithromycin Versus Doxycycline in Acne Vulgaris: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Annals of Dermatology, 2018. 30(4): p. 417-426.
- Acné - Guide de pratique clinique national – 2017 *https://www.ebpnet.be/fr/pages/display.aspx?ebmid=ebm0114b*
- NHG - Bruinsma M, J. A., De Ruijter W, Verhoeven ICL, Verstappen V, Van Vugt SF, Wiersma TJ, Van der Zee HH. (2017). Norme NHG Acné (Troisième révision).
- Zaenglein, A.L., et al., Guidelines of care for the management of acne vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology, 2016. 74(5): p. 945-973.e33.

11.5.3.2. Impétigo

11.5.3.2.1. Positionnement des antibiotiques

En cas de lésions limitées, un traitement avec un antibiotique topique (GRADE 1A) est suffisant. En cas de lésions étendues, d'échec du traitement local, d'adénopathies ou de symptômes systémiques, l'utilisation d'antibiotiques per os (GRADE 1C*) est impérative.
En cas d'infections récidivantes fréquentes ou résistantes au traitement ou si plusieurs membres de la famille sont concernés, un échantillon doit être prélevé pour la détection du SARM (staphylocoque doré résistant à la méthicilline) ou du *S. aureus* produisant de la leucocidine de Panton-Valentine (PVL+) (GRADE 1C*). Le choix de l'antibiotique se fait alors sur la base de l'antibiogramme.
En cas de portage du SARM ou de S. aureus PVL+, il peut être conseillé de décoloniser le patient et les membres de la famille. Pour plus de détails sur la politique à adopter, voir le chapitre sur S. aureus et le SARM.

11.5.3.2.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.2.2.1. Traitement local
11.5.3.2.2.2. Traitement par voie orale

11.5.3.2.3. Références

- Impétigo. Mesures d'hygiène et souvent mupirocine cutanée. La Revue Prescrire, Février 2018, Tome 38 N° 421
- INAMI (2016). L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Réunion de consensus - 2 juin 2016. Rapport du jury. Texte complet (version longue) *https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf*

- Edge, R. and C. Argaez, CADTH Rapid Response Reports, in Topical Antibiotics for Impetigo: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines. 2017, Canadian Agency for Drugs andTechnologies in Health. Copyright (c) 2017 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.: Ottawa (ON).
- MRSA colonisation (eradicating colonisation in peaople without active /invasive infection. Braldley, S.F. BMJ Clin Evid, 2011, 2011 : 0923. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217659/*
- MRSA: treating people with infection. Nathwani D., Davey P. G., and Marwick C. A. BMJ Clin Evid, 2011, 2010 :0922. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217712/*

11.5.3.3. Cellulite et érysipèle

11.5.3.3.1. Positionnement des antibiotiques

Un traitement antibiotique est toujours recommandé. En cas de signes systémiques importants d'infection, d'immunosuppression et chez les enfants de moins de 3 ans, l'hospitalisation pour antibiothérapie IV et monitoring est recommandée (GRADE 1C*).

11.5.3.3.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.3.3. Références

- Premiers Choix Prescrire. Erysipèle de jambe chez un adulte. Actualisation août 2018.
- NHG - Bons SCS, B. M., Draijer LW, Koning S, Mulder L, Warnier MJ, Wichers IM. (2017). Norme NHG Infections cutanées bactériennes (Deuxième révision).
- INAMI (2016). L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Réunion de consensus - 2 juin 2016. Rapport du jury. Texte complet (version longue) *https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf*
- Ferreira, A., M.J. Bolland, and M.G. Thomas, Meta-analysis of randomised trials comparing a penicillin or cephalosporin with a macrolide or lincosamide in the treatment of cellulitis or erysipelas. Infection, 2016. 44(5): p. 607-15.

11.5.3.4. Morsures

11.5.3.4.1. Positionnement des antibiotiques

Ces recommandations se limitent aux morsures de chats, de chiens ou d'humains.

1. Une *prophylaxie* **antibiotique doit être administrée dans les cas suivants :**

- morsures au niveau de la main/du poignet, de la jambe/du pied, des organes génitaux ou du visage (GRADE 1B).
- morsures profondes et morsures avec contusion (GRADE 1C*)
- patients à risque : immunodéprimés, ayant un risque accru d'endocardite ou d'infection liée à une prothèse articulaire (GRADE 1C*)
- si la plaie est immédiatement suturée

2. L'*infection d'une morsure* **doit toujours être traitée avec des antibiotiques (GRADE 1C*).**

En cas de morsure, il faut toujours vérifier le statut vaccinal tétanique (vacciner si nécessaire) et évaluer un risque éventuel de rage.

11.5.3.4.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.4.3. Références

- Premiers Choix Prescrire. Morsure de chien ou de chat. Actualisation Mars 2018.
- FR - Recommandations de traitements anti-infectieux en milieu hospitalier. BAPCOC 2017
- NHG – Wichers IM, B. M. (2017). NHG-Behandelrichtlijn Traumatische wonden en bijtwonden.
- Kwak, Y.G., et al., Clinical Guidelines for the Antibiotic Treatment for Community-Acquired Skin and Soft

Tissue Infection. Infection & Chemotherapy, 2017. 49(4): p. 301-325.

11.5.3.5. Herpès labial

11.5.3.5.1. Positionnement des agents antiviraux

Herpès labial est **autolimitant** en 8 à 10 jours.
Le traitement antiviral procure un soulagement un peu plus rapide de la douleur (+/- une demi-journée) et une guérison légèrement plus rapide (+/- 1 jour) (GRADE 1B). L'effet est pratiquement identique entre un traitement local ou per os. Les moyens locaux sont donc préférés en raison du risque plus faible d'effets secondaires potentiellement graves.
La prévention des récidives des épisodes d'herpès labial par traitement local n'est pas recommandée en raison du manque de preuves sur son effet. Chez les patients immunodéprimés ou présentant des récidives très fréquentes et sévères, les effets du traitement préventif oral sont limités (GRADE 2B).

11.5.3.5.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.5.3. Références

- Premiers Choix Prescrire. Herpès labial chez un adulte. Actualisation Février 2018.
- 2. NHG Behandelrichtlijn 2017 *https://www.nhg.org/themas/publicaties/nhg-behandelrichtlijn-koortslip-herpes-labialis*
- Chen, F., et al., Efficacy and safety of nucleoside antiviral drugs for treatment of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology, 2017. 46(8): p. 561-568.
- Chi, C. C., Wang, S. H., Delamere, F. M., Wojnarowska, F., Peters, M. C., & Kanjirath, P. P. (2015). Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips). The Cochrane database of systematic reviews(8),

11.5.3.6. Varicelle et herpès zoster (zona)

11.5.3.6.1. Varicelle: positionnement des agents antiviraux

La varicelle est une affection autolimitante et généralement bénigne. Chez les nouveau-nés, les enfants de plus de 12 ans, les adultes, les femmes enceintes et les patients immunodéprimés immunosuppresseurs, le risque de complications parfois sévères est accru.
L'administration chez les personnes en bonne santé d'un antiviral dans les 24 heures qui suivent l'apparition de l'éruption diminue la durée de la fièvre d'un jour et limite le nombre de lésions (GRADE 1B). Il n'existe pas de recherche sur l'effet du traitement antiviral sur les complications (y compris la pneumonie).
Le traitement antiviral n'est pas recommandé chez les enfants en bonne santé en raison de son évolution favorable (GRADE 1B).
Un traitement antiviral peut être envisagé chez les enfants plus âgés, à partir de 12 ans et chez les adultes (GRADE 1B).
En cas d'aggravation ou de complications, chez les patients immunodéprimés et les nouveau-nés, il est recommandé d'administrer un traitement antiviral par voie intraveineuse (GRADE 1C*). Pendant la grossesse, il faut consulter le gynécologue et, si nécessaire, initier le traitement également par voie intraveineuse (GRADE 1C*).

11.5.3.6.2. Herpes zoster (zona): positionnement des agents antiviraux

Chez les patients immunodéprimés et en cas de zona ophtalmique, un traitement antiviral systémique est nécessaire.
Dans les autres cas, l'instauration d'un traitement antiviral dans les 72 heures qui suivent l'apparition de l'éruption n'a aucun effet sur l'incidence des douleurs postzostériennes après 4 et 6 mois (grade 1A). Il est possible que les

douleurs diminuent de manière limitée après 4 semaines (GRADE 2B).
Selon les experts, un traitement antiviral peut être envisagé chez les patients de plus de 60 ans (chez lesquels les névralgies postzostériennes sont plus fréquentes) en cas de lésions importantes et si la douleur précède l'éruption (GRADE 2C).

11.5.3.6.3. Traitement antimicrobien

11.5.3.6.4. Références

- Premiers Choix Prescrire. Zona. Actualisation 2018
- Gonzalez, F. and P. Rojas, Is acyclovir effective for the treatment of varicella in children and adolescents? Medwave, 2018. 18(6): p. e7269.
- CBIP - BCFI. (2017). Fiche de transparence Zona. Extrait de *https://tf.bcfi.be/fr/frontend/indication-group/82/summary*
- Schuster, A. K., Harder, B. C., Schlichtenbrede, F. C., Jarczok, M. N., & Tesarz, J. (2016). Valacyclovir versus acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus in immunocompetent patients. The Cochrane database of systematic reviews, 11, Cd011503. doi:10.1002/14651858.CD011503.pub2
- Cohen, J. and J. Breuer, Chickenpox: treatment. BMJ clinical evidence, 2015. 2015: p. 0912.
- Chen, N., Li, Q., Yang, J., Zhou, M., Zhou, D., & He, L. (2014). Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. The Cochrane database of systematic reviews(2), Cd006866. doi:10.1002/14651858.CD006866.pub3

11.5.3.7. Maladie de Lyme - Erythème migrant (EM)

L'érythème migrant est la manifestation clinique de la borréliose de Lyme qui peut apparaître rapidement (dans les 3 à 30 jours) après une morsure de tique infectée. L'érythème migrant est bénin et est généralement autolimitant.
Cependant, une petite proportion des patients développera plus tard des manifestations plus sévères de la borréliose de Lyme.

11.5.3.7.1. Positionnement des antibiotiques

Le début du traitement aux antibiotiques pendant la phase d'érythème migrant réduit le risque de présenter ultérieurement des formes plus graves de borréliose de Lyme (GRADE 1B).
En Europe, il n'existe aucune indication d'antibiothérapie prophylactique (GRADE 1A) en cas de morsure de tique. Le traitement ne commence qu'après apparition de l'érythème migrant ou d'autres signes de la maladie de borréliose de Lyme. Une sérologie positive sans signe clinique n'est pas une indication pour le traitement antibiotique (GRADE 1A).
Pour le traitement des stades ultérieurs de la borréliose de Lyme, il faut référer à la deuxième ligne.

11.5.3.7.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.7.3. Références

- Borréliose de Lyme, reconnaître et traiter un érythème migrant. La revue Prescrire Mai 2015, Tome 35, N° 37
- Torbahn, G., et al., Efficacy and Safety of Antibiotic Therapy in Early Cutaneous Lyme Borreliosis: A Network Meta-analysis. JAMA dermatology, 2018.
- BAPCOC (2016) Borréliose de Lyme (infection à Borrelia) *https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/fr/documents/recommandations- borreliose-de-lyme-2017.pdf*

11.5.3.8. Scabies (Gale)

11.5.3.8.1. Positionnement des antibiotiques

Le traitement est indispensable et la préférence va à un traitement local (GRADE 1B).
Tous les cohabitants et les contacts intimes doivent être traités en même temps et les vêtements et la literie doivent être décontaminés (GRADE 1C*).

11.5.3.8.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.8.3. Références

- Thadanipon, K., et al., Efficacy and safety of antiscabietic agents: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of the American Academy of Dermatology, 2019. 80(5): p. 1435-1444.
- Premiers Choix Prescrire. Gale. Actualisation mars 2019
- Rosumeck, S., A. Nast, and C. Dressler, Ivermectin and permethrin for treating scabies. The Cochrane database of systematic reviews, 2018. 4: p. Cd012994.
- BASHH - Sashidharanm, P. N., Basavaraj, S., Bates, C.M. (2016). 2016 UK National Guideline on the Management of Scabies. Retrieved from *https://www.bashhguidelines.org/media/1137/scabies-2016.pdf*
- *CBIP Folia avril 2015. Traitement de la gale.*

11.5.3.9. Mastite du postpartum

11.5.3.9.1. Positionnement des antibiotiques

Le traitement de base de la mastite consiste à éviter la stase de lait en vidant correctement le sein, par allaitement, drainage manuel ou tire-lait (GRADE 1C*).
Un traitement antibiotique est recommandé si, en plus de la mastite, une crevasse sur le mamelon est également infectée, si les symptômes ne s'améliorent pas après 12 à 24 heures malgré que le lait ait été tiré efficacement et/ou si la culture du lait est positive (GRADE 1C*).

11.5.3.9.2. Traitement antimicrobien

L'allaitement peut être poursuivi avec tous les traitements ci-dessous.

11.5.3.9.3. Références

- Adaptation des recommandations e Duodecim : 'Postpartum mastitis' therapie en opvolging. Masterproef Katrien Danhieux (2018). Disponible via: *https://www.icho-info.be/application/content/thesislist*
- Mastite puerpérale – 2017. *https://www.ebpnet.be/fr/pages/display.aspx?ebmid=ebm01000*
- NHG – Zwangerschap en kraamperiode – 2015. *https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/zwangerschap-en-kraamperiode*

11.5.3.10. Candidoses et autres mycoses cutanées (Intertrigo ; dermatite des langes ; tinea pedis, corporis, cruris)

11.5.3.10.1. Positionnement des antibiotiques

ISi les mesures d'hygiène locales et éventuellement de séchage ne sont pas suffisantes, un **ltraitement antimicrobien local** (GRADE 1B) constitue le traitement de premier choix aussi bien pour les infections à Candida que pour les infections fongiques de la peau (GRADE 1B).
En cas d'échec thérapeutique du traitement local de l'infection, un traitement oral peut être instauré (GRADE 1B).

11.5.3.10.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.10.3. Références

- Fiches de Transparence Dermatomycoses – mise à jour 2019.*https://tf.bcfi.be/fr/frontend/indication-group/75/summary*
- Bell-Syer, S. E., Khan, S. M., & Torgerson, D. J. (2012). Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot. The Cochrane database of systematic reviews, 10, CD003584. doi:10.1002/14651858.CD003584.pub2
- El-Gohary, M., van Zuuren, E. J., Fedorowicz, Z., Burgess, H., Doney, L., Stuart, B., . . . Little, P. (2014). Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. The Cochrane database of systematic reviews(8), CD009992. doi:10.1002/14651858.CD009992.pub2

11.5.3.11. Candidose oropharyngée

11.5.3.11.1. Positionnement des antibiotiques

Chez les nourrissons, le muguet est généralement autolimitant après 3 à 8 semaines. Le traitement peut raccourcir la durée des symptômes.
Chez les adultes, les causes sous-jacentes (par exemple, mauvaise hygiène des prothèses dentaires) doivent être traitées, afin de permettre une guérison durable.
Si le traitement est jugé nécessaire en raison de douleurs ou de problèmes nutritionnels, le **traitement local** constitue le premier choix (GRADE 1B). En cas d'échec thérapeutique, un **traitement systémique** peut être envisagé (GRADE 1B). Dans ce cas, les nourrissons de moins de 1 mois sont référés au pédiatre.

11.5.3.11.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.11.3. Références

- 1. Fiches de Transparence Dermatomycoses – mise à jour 2019. *https://tf.bcfi.be/fr/frontend/indication-group/75/summary*
- Vitor Martins, Karine & Gontijo, Sávio. (2017). Treatment of denture stomatitis: literature review.. Revistas. 74. 215. 10.18363/rbo.v74n3.p.215.
- Zhang, L.-W., et al., Efficacy and safety of miconazole for oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. 2016. 22(3): p. 18
- Lyu, X., et al., Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. Drug design, development and therapy, 2016. 10: p. 1161-1171
- Pankhurst, C. L. (2013). Candidiasis (oropharyngeal). BMJ clinical evidence, 2013

11.5.3.12. Onychomycose

11.5.3.12.1. Positionnement des antibiotiques

Pour les onychomycoses, le traitement n'est recommandé qu'en cas d'immunosuppression ou de diabète sucré (GRADE 1C*) mais peut également être envisagé pour des raisons esthétiques, après confirmation mycologique par microscopie ou culture (GRADE 2C).
Chez les **enfants** l'onychomycose est très rare. Les traitements disponibles sont off-label et ne devraient, de préférence, être instaurés qu'après confirmation mycologique par microscopie ou culture (GRADE 2C).
L'effet du traitement ne peut pas être évalué directement. Une réponse clinique et mycologique optimale n'est obtenue que 6 à 9 mois après le traitement de l'infection des ongles. L'effet esthétique n'est souvent pas satisfaisant.

11.5.3.12.2. Traitement antimicrobien

11.5.3.12.3. Références

- Fiches de Transparence Dermatomycoses – mise à jour 2019. *https://tf.bcfi.be/fr/frontend/indication-group/75/summary*
- Gupta, A.K., et al., Onychomycosis in children: Safety and efficacy of antifungal agents. 2018. 35(5): p. 552-559.
- Kreijkamp-Kaspers, S., et al., Oral antifungal medication for toenail onychomycosis. The Cochrane database of systematic reviews, 2017. 7: p. Cd010031.
- Premiers Choix Prescrire. Mycoses des ongles. Actualisation Juillet 2017.
- Ferrari, J. (2014). Fungal toenail infections. BMJ clinical evidence, 2014.

11.5.4. Infections urogénitales

11.5.4.1. Cystite aiguë

La cystite est souvent **autolimitante** sur une période de 1 à 2 semaines, avec toutefois un risque réel de **récidive** des symptômes.
les **enfants de moins de 12 ans** courent un risque accru d'évolution compliquée et de lésions du parenchyme rénal et présentent souvent des anomalies anatomiques sous-jacentes.
Il existe **un risque accru de complications** de la cystite au cours de la grossesse, chez les hommes, chez les patients diabétiques, immunodéprimés, en cas d'anomalies anatomiques des reins et des voies urinaires, de troubles neurologiques de la vessie ou d'un cathéter intravésical à demeure.

11.5.4.1.1. Positionnement des antibiotiques

Cystite chez les femmes sans risque accru
Infections récidivantes des voies urinaires chez les femmes (sans cause identifiée)
Infection des voies urinaires chez les enfants (jusqu'à 12 ans)
Cystite chez les patients présentant un risque accru de complications

La bactériurie asymptomatique n'est traitée que chez les femmes enceintes. *Dans tous les autres cas (entre autres, chez les femmes âgées), le traitement n'est pas nécessaire.*

11.5.4.1.2. Traitement antimicrobien

11.5.4.1.3. Références

- Dmochowski, R.R., In premenopausal women with recurrent cystitis, increasing water intake for 12 months reduced recurrence. Annals of Internal Medicine, 2019. 170(4): p. JC16-JC16.
- Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing NICE guideline [NG109] Published date: October 2018
- Premiers Choix Prescrire. Cystite aiguë simple chez une femme. Actualisation mai 2018.
- Muller, A.E., et al., Nitrofurantoin's efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2017. 23(6): p. 355-362.
- Ahmed, H., et al., Long-term antibiotics for prevention of recurrent urinary tract infection in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ open, 2017. 7(5): p. e015233.
- La cystite chez la femme - Guide de pratique clinique national – 2016 *https://www.ebpnet.be/fr/pages/display.aspx?ebmid=ebm0114b*
- INAMI (2016). L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Réunion de consensus - 2 juin 2016. Rapport du jury. Texte complet (version

longue)*https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf*
- Widmer, M., Lopez, I., Gulmezoglu, A. M., Mignini, L., & Roganti, A. (2015). Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews(11), Cd000491. doi:10.1002/14651858.CD000491.pub3
- Smaill, F. M., & Vazquez, J. C. (2015). Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews(8), Cd000490. doi:10.1002/14651858.CD000490.pub3
- Huttner, A., et al., Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. The Journal of antimicrobial chemotherapy, 2015. 70(9): p. 2456-64.
- NHG- Standaard urineweginfecties 2013. *https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-urineweginfecties*
- Vazquez, J. C., & Abalos, E. (2011). Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews(1), Cd002256. doi:10.1002/14651858.CD002256.pub2
- Formulaire de soins aux Personnes Agées *https://farmaka.cbip.be/fr/formularium/334#main*

11.5.4.2. Pyélonéphrite aiguë

11.5.4.2.1. Positionnement des antibiotiques

Il est indiqué de commencer un traitement antibiotique empirique, après le prélèvement d'un échantillon d'urine mais avant même le résultat de la **culture et de l'antibiogramme** (GRADE 1C*).
L'avis d'un gynécologue est requis en cas de pyélonéphrite chez une **femme enceinte** et d'un urologue en cas de **problème urologique sous-jacent** (GRADE 1C*).
Chez l'homme, la distinction entre pyélonéphrite et **prostatite**. est souvent difficile à établir cliniquement. Si nécessaire, le traitement doit être poursuivi plus longtemps après l'évaluation clinique (voir durée du traitement prostatite aiguë) (GRADE 1C*).
S'il y a des signes de **sepsis,** une hospitalisation est nécessaire pour un traitement intraveineux (GRADE 1C*).
La pyélonéphrite chez l'enfant (jusqu'à l'âge de 12 ans) nécessite une référence chez un pédiatre et une hospitalisation est généralement recommandée (GRADE 1C*).

11.5.4.2.2. Traitement antimicrobien

Commencer par un traitement empirique, puis ajuster en fonction de l'antibiogramme.
Si le patient a déjà pris des quinolones au cours des 6 derniers mois, le risque de résistance augmente. Les résultats de la culture et de l'antibiogramme doivent être surveillés de près. Si le germe semble être résistant, il faut consulter un urologue et, si nécessaire, relayer pour un traitement par voie intraveineuse.

11.5.4.2.3. Références

- Premiers Choix Prescrire. Pyélonéphrite aiguë simple chez un adulte. Actualisation Février 2018.
- Cattrall, J.W.S., et al., A systematic review of randomised clinical trials for oral antibiotic treatment of acute pyelonephritis. 2018. 37(12): p. 2285-2291.
- Recommandations de traitements anti-infectieux en milieu hospitalier. BAPCOC 2017. *https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/documents/bapcoc_guidelineshospi_2017_sbimc-bvikm_fr_v1.pdf*
- van Nieuwkoop, C., et al., Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women. BMC medicine, 2017. 15(1): p. 70.
- INAMI (2016). L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Réunion de consensus - 2 juin 2016. Rapport du jury. Texte complet (version longue) *https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf*
- Neumann, I., & Moore, P. (2014). Pyelonephritis (acute) in non-pregnant women. BMJ clinical evidence, 2014.
- NHG - Van Pinxteren B, K. B., Geerlings SE, Visser HS, Klinkhamer S, Van der Weele GM, Verduijn MM, Opstelten W, Burgers JS, Van Asselt KM. (2013). Urineweginfecties (derde herziening).

- Vazquez, J. C., & Abalos, E. (2011). Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews(1), Cd002256. doi:10.1002/14651858.CD002256.pub2

11.5.4.3. Prostatite aiguë

11.5.4.3.1. Positionnement des antibiotiques

Il est indiqué de commencer le traitement antibiotique empirique , après le prélèvement d'un échantillon d'urine et avant même les résultats de la **culture et de l'antibiogramme** (GRADE 1C*).
La distinction entre **prostatite aiguë** et **pyélonéphrite** est souvent difficile à établir cliniquement. Le traitement initial est donc identique, mais une durée plus longue peut convenir pour la prostatite (GRADE 1C*).
En outre, la prostatite peut également impliquer des agents pathogènes des **IST** (chlamydia, gonocoques, mycoplasmes) (GRADE 1C*).
En cas de suspicion d'IST, d'autres maladies sexuellement transmissibles doivent être dépistées et traitées chez le patient et son ou ses partenaires sexuels. (GRADE 1C*). Plus d'informations sur le diagnostic et le suivi des IST et le traitement des partenaires sont disponibles via *l'outil IST* du KCE.

11.5.4.3.2. Traitement antimicrobien

Commencer par un traitement empirique, puis ajuster en fonction de l'antibiogramme.
Si le patient a déjà pris des quinolones au cours des 6 derniers mois, le risque de résistance augmente. Les résultats de la culture et de l'antibiogramme doivent être surveillés de près. Si le germe semble être résistant, consultez un urologue et, si nécessaire, relayez pour un traitement par voie intraveineuse.

11.5.4.3.3. Références

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Prostatitis (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline NG 110. *https://www.nice.org.uk/guidance/ng110/chapter/Recommendations* 2018; Update 2019.
- Bouma, M., et al., *NHG-Standaard Urineweginfecties*. 2020.
- Richtlijnen voor anti-infectieuze behandeling in ziekenhuizen BAPCOC 2017 *https://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/bapcoc_guidelineshospi_2017_sbimc-bvikm_nl_v1.pdf*
- Unemo, M., et al., 2020 *European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults*. International Journal of STD & AIDS, 2020.
- Lanjouw, E., et al., 2015 *European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections*. International journal of STD & AIDS, 2016. **27**(5): p. 333-48.
- van Nieuwkoop, C., et al., *Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women*. BMC medicine, 2017. **15**(1): p. 70.
- De Baetselier, I., et al., *Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance surveillance report of Belgium* – 2021. 2021.
- Hazra, A., M.W. Collison, and A.M. Davis, *CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines*, 2021. JAMA, 2022. **327**(9): p. 870-871.

11.5.4.4. Orchi-épididymite

11.5.4.4.1. Positionnement des antibiotiques

L'orchi-épididymite chez l'enfant est généralement d'origine virale et ne nécessite pas d'antibiotique. Le diagnostic différentiel avec la torsion testiculaire doit toujours être fait jusqu'à l'âge de 18 ans (GRADE 1C*).
Le traitement antibiotique est recommandé chez l'adolescent (à partir de 12 ans) et chez l'adulte (GRADE 1C*).
L'orchi-épididymite est habituellement causée par une infection secondaire en cas d'infection des voies urinaires ou d'IST (chlamydia, gonorrhée et mycoplasmes).
Après le début du traitement empirique, le traitement doit être ajusté si nécessaire en fonction de

l'antibiogramme.
En cas de suspicion d'IST, d'autres maladies sexuellement transmissibles doivent être dépistées et traitées chez le patient et son ou ses partenaires sexuels (GRADE 1C*). Plus d'informations sur le diagnostic et le suivi des IST et le traitement des partenaires sont disponibles via *l'outil IST* du KCE.

11.5.4.4.2. Traitement antimicrobien

11.5.4.4.3. Références

- Verlee, L. and M. Bouma, *NHG-Behandelrichtlijn Acute epididymitis bij volwassenen*. 2016.
- Jespers V, et al., *Diagnostic et prise en charge de la gonorrhée et de la syphilis. Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles. Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2019. KCE Report 310B. Disponible https://kce.fgov.be/fr/publications/tous-les-rapports/diagnostic-et-prise-en-charge-de-la-gonorrhee-et-de-la-syphilis*
- Street, E.J., et al., *The 2016 European guideline on the management of epididymo-orchitis. International Journal of STD & AIDS*, 2017. **28**(8): p. 744-749.
- Unemo, M., et al., *2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. International Journal of STD & AIDS*, 2020.
- De Baetselier, I., et al., *Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance surveillance report of Belgium - 2021*. 2021.
- Hazra, A., M.W. Collison, and A.M. Davis, *CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines*, 2021. JAMA, 2022. **327**(9): p. 870-871.

11.5.4.5. Pelvic Inflammatory Disease (PID)

11.5.4.5.1. Positionnement des antibiotiques

Un traitement antibiotique est toujours recommandé (GRADE 1C*). Les patients dont l'état de santé général est bon, sans signe d'infection systémique et sans suspicion de complication, peuvent être traités en ambulatoire (GRADE 1A).
La salpingite peut être causée par une IST, mais elle peut aussi être causée par la flore commensale du vagin ou par des entérobactéries. Les schémas de traitement visent à lutter contre ce large éventail d'agents pathogènes potentiels.

Le traitement doit être adapté si nécessaire en fonction des résultats de la PCR et de la culture du col de l'utérus.
Si les symptômes ne se sont pas améliorés de manière significative après 72h, la patiente est référée pour un ajustement de l'antibiothérapie et des diagnostics supplémentaires (GRADE 1C).
En cas de suspicion de salpingite chez les femmes enceintes ou les enfants, consulter un gynécologue (ou un pédiatre) (GRADE 1C*).

En cas de suspicion d'IST, les autres maladies sexuellement transmissibles doivent être dépistées et traitées chez la patiente et son ou ses partenaires sexuels. (GRADE 1C*). Plus d'informations sur le diagnostic et le suivi des IST et le traitement des partenaires sont disponibles via *l'outil IST* du KCE.

11.5.4.5.2. Traitement antimicrobien

11.5.4.5.3. Références

- Ross, J., et al., 2017 *European guideline for the management of pelvic inflammatory disease*. International journal of STD & AIDS, 2018. 29(2): p. 108-114.
- Unemo, M., et al., 2020 *European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults*. International Journal of STD & AIDS, 2020.
- Savaris, R.F., et al., *Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease*. Cochrane Database of Systematic

Reviews, 2020(8)
- De Baetselier, I., et al., Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance surveillance report of Belgium – 2021. 2021.
- Hazra, A., M.W. Collison, and A.M. Davis, *CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines*, 2021. JAMA, 2022. 327(9): p. 870-871.

11.5.4.6. Vulvo-vaginite aiguë

11.5.4.6.1. Positionnement des antibiotiques

- **Vaginose bactérienne**
- **Trichomonas vaginalis**
- **Candidose vulvo-vaginale**

11.5.4.6.2. Traitement antimicrobien

11.5.4.6.3. Références

- La Revue Prescrire – Interactions médicamenteuses 2019 - Patientes ayant une infection vulvovaginale ou du col utérin.
- Guide de pratique clinique sur la vaginite / vaginose – 2017 *https://www.ebpnet.be/fr/pages/display.aspx?ebmid=ebm0110b*
- Howe, K. and P.J. Kissinger, Single-Dose Compared With Multidose Metronidazole for the Treatment of Trichomoniasis in Women: A Meta-Analysis. Sexually transmitted diseases, 2017. 44(1): p. 29-34.
- Amaya-Guio, J., Viveros-Carreno, D. A., Sierra-Barrios, E. M., Martinez-Velasquez, M. Y., & Grillo-Ardila, C. F. (2016). Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. The Cochrane database of systematic reviews, 10, Cd011701. doi:10.1002/14651858.CD011701.pub2
- Haahr, T., et al., Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery – a clinical recommendation. 2016. 95(8): p. 850-860.
- Fluor Vaginalis NHG (Tweede herziening) 2016 *https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-fluor-vaginali*
- Thinkhamrop, J., et al., Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(6).
- Meites, E., et al., A Review of Evidence-Based Care of Symptomatic Trichomoniasis and Asymptomatic Trichomonas vaginalis Infections. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2015. 61 Suppl 8(Suppl 8): p. S837-S848.
- Nurbhai, M., et al., Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007(4)
- CBIP Fiche de transparence « prise en charge de la leucorrhée », dernière mise à jour 12-02-2019 *https://ft.cbip.be/fr/frontend/indication-group/113/summary*
- *https://www.lecrat.fr/*
- *https://www.lareb.nl/nl*

11.5.4.7. Urétrite

11.5.4.7.1. Positionnement des antibiotiques

Un traitement antibiotique est toujours recommandé (GRADE 1C*). En cas de symptômes légers, il faut attendre les résultats de l'examen étiologique avant d'instaurer le traitement. En cas de symptômes sévères, un traitement empirique est instauré en attendant les résultats de l'examen étiologique. Ce traitement empirique est axé sur *Chlamydia spp.* et *N. gonorrhoeae.* Dès que ces résultats sont connus, passer à un traitement étiologique.
Lorsque les symptômes persistent après le traitement d'une infection gonococcique avérée, un nouvel échantillon doit être prélevé pour déterminer la résistance du gonocoque (par culture sur un écouvillon génital) (GRADE 1C).

Pour les affections persistantes, mais sans infection à chlamydia ou gonocoque, les trichomonas et *Mycoplasma genitalium* (via un PCR) doivent également être détectés. De préférence, déterminer la sensibilité à l'azithromycine en même temps que le dépistage de *M. genitalium*. (GRADE 1C).
Lorsque les symptômes ont disparu, un contrôle de guérison (ToC) est facultatif et peut être effectué au plus tôt 4 semaines après la fin du traitement. (GRADE 1C)
En cas de suspicion d'IST, les autres maladies sexuellement transmissibles doivent être dépistées et traitées chez le patient et son ou ses partenaires sexuels. Plus d'informations sur le diagnostic et le suivi des IST et le traitement des partenaires sont disponibles via l'outil IST du KCE.
Pour prévenir la réinfection, il est conseillé au patient et leur(s) partenaire(s) de ne pas avoir de contacts sexuels tant qu'ils présentent des symptômes et pendant au moins 7 jours après le début du traitement. (GRADE 1C*).

11.5.4.7.2. Traitement antimicrobien

11.5.4.7.3. Références

- Jespers V, et al., *Diagnostic et prise en charge de la gonorrhée et de la syphilis. Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles. Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2019. KCE Report 310B*. Disponible *https://kce.fgov.be/fr/publications/tous-les-rapports/diagnostic-et-prise-en-charge-de-la-gonorrhee-et-de-la-syphilis*
- Cornelissen, T., et al., *GDRPL - Guide de pratique clinique pour le diagnostic, le traitement, le suivi et l'orientation des infections à Chlamydia trachomatis en première ligne*. 2019.
- Haute Autorité de Santé, H.A.S., *Choix et durée de l'antibiothérapie : Urétrites et cervicites non compliquées*. 2021: Saint-Denis La Plaine.
- AB, E., et al., NHG-standaard: Het soa-consult. 2022.
- Lanjouw, E., et al., *2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections*. International journal of STD & AIDS, 2016. 27(5): p. 333-48.
- Unemo, M., et al., *2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults*. International Journal of STD & AIDS, 2020.
- Moi, H., K. Blee, and PJ. Horner, *Management of non-gonococcal urethritis*. BMC Infectious Diseases, 2015. 15(1): p. 294.
- De Baetselier, I., et al., *Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance surveillance report of Belgium* – 2021. 2021.
- Hazra, A., M.W. Collison, and A.M. Davis, *CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines*, 2021. JAMA, 2022. 327(9): p. 870-871.

11.5.4.8. Syphilis

11.5.4.8.1. Positionnement des antibiotiques

La syphilis doit toujours être traitée avec des antibiotiques (GRADE 1C*).
La syphilis peut se présenter sous diverses formes. La syphilis latente et primaire peut être traitée par un médecin généraliste. En cas de syphilis secondaire et tertiaire, il faut collaborer avec le spécialiste concerné ou orienter le patient vers ce dernier.

- **Syphilis primaire** : chancre génito-anal (ulcère anorectal).
- **Syphilis secondaire** : dissémination systémique avec lésions diffuses de l'épiderme et diverses manifestations aiguës possibles dans plusieurs organes.
- **Syphilis tertiaire** : lésions cutanées de type nodules, plaques ou ulcères, neurosyphilis, syphilis cardiovasculaire.
- **Syphilis latente** : sérologie positive tandis que le patient ne remarque pas (plus) de symptômes. Une distinction est faite entre :
  - **syphilis latente "précoce"** : qui est restée sans traitement pendant moins d'un an.
  - **syphilis latente "tardive"** : qui est restée sans traitement pendant plus d'un an ou qui est d'une durée

inconnue.

En cas de syphilis chez l'enfant, chez la femme enceinte ou chez les patients atteints du VIH, il est toujours nécessaire - quel que soit le stade de la maladie - de consulter le spécialiste concerné.

La syphilis doit toujours être suivie sur le plan sérologique (RPR ou VDRL) après le traitement.

Les autres IST doivent être systématiquement dépistées. Le(s) partenaire(s) sexuel(s) doit (doivent) également être traité(s) (GRADE 1A). Envisagez également le dépistage de la syphilis congénitale chez les (jeunes) enfants de mères infectées qui seraient nés dans des circonstances sans garantie suffisante de prise en charge adéquate (GRADE 1C*).

11.5.4.8.2. Traitement antimicrobien

11.5.4.8.3. Références

- Diagnostic et prise en charge de la gonorrhée et de la syphilis – Résumé. Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles : Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2019. KCE Reports 310As. D/2019/10.273/18.
- Liu, H.-Y., et al., Comparison of efficacy of treatments for early syphilis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. PloS one, 2017. 12(6): p. e0180001-e0180001.
- Traitements d'une syphilis précoce. La Revue Prescrire, Novembre 2017, Tome 37 N° 409
- Kingston, M., French, P., Higgins, S., McQuillan, O., Sukthankar, A., Stott, C., Sullivan, A. (2016). UK national guidelines on the management of syphilis 2015. International journal of STD & AIDS, 27(6), 421-446. doi:10.1177/0956462415624059
- CDC 2015 STD Treatment guidelines https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf
- NHG - Van Bergen JEAM, D. J., Boeke AJP, Kronenberg EHA, Van der Spruit R, Burgers JS, Bouma M, Verlee E. . (2013). Het soa-consult.
- Bai, Z. G., Wang, B., Yang, K., Tian, J. H., Ma, B., Liu, Y., . . . Li, Y. (2012). Azithromycin versus penicillin G benzathine for early syphilis. The Cochrane database of systematic reviews(6), Cd007270. doi:10.1002/14651858.CD007270.pub2

11.5.4.9. Herpès génital

11.5.4.9.1. Positionnement des antibiotiques

En cas de premier épisode d'herpès génital, un traitement antiviral oral doit être instauré le plus rapidement possible afin de diminuer les symptômes et la durée des lésions (GRADE 1B).

En cas de **récidive** , en fonction de la gravité des symptômes, le patient pourra choisir un traitement symptomatique ou un traitement antiviral. Un traitement antiviral oral, initié dans les 24 heures suivant l'apparition des premiers symptômes, réduit la durée des symptômes (1 à 2 jours), la durée des lésions et le nombre de poussées (GRADE 1A).

En cas de récidives très fréquentes (au moins 6 par an) **un traitement prophylactique antiviral à long terme est également possible**. Cela peut réduire le nombre des récidives (GRADE 1B). Évaluer après 6 à 12 mois, éventuellement envisager d'interrompre le traitement et de le reprendre si nécessaire en cas de récidives fréquentes. Évaluer ensuite chaque année.

Pour les **femmes enceintes** atteintes d'herpès génital actif ou qui ont des antécédents d'herpès génital, il est nécessaire de consulter un gynécologue et de prendre des mesures prophylactiques pour l'accouchement (GRADE 1A).

Chez les **patients immunodéprimés** atteints d'herpès génital, il est recommandé de se concerter avec le spécialiste ou l'infectiologue traitant (GRADE 1C*).

11.5.4.9.2. Traitement antimicrobien

11.5.4.9.3. Références

- 1. Duodecim Herpès Genital – 2018 *https://www.ebpnet.be/fr/pages/display.aspx?ebmid=ebm00258*
- Patel, R., et al., 2017 European guidelines for the management of genital herpes. International journal of STD & AIDS, 2017. 28(14): p. 1366-1379.
- Heslop, R., Roberts, H., Flower, D., & Jordan, V. (2016). Interventions for men and women with their first episode of genital herpes. The Cochrane database of systematic reviews(8), Cd010684. doi:10.1002/14651858.CD010684.pub2
- CDC 2015 STD Treatment guidelines. *https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf*
- Hollier, L. M., & Eppes, C. (2015). Genital herpes: oral antiviral treatments. BMJ clinical evidence, 2015.
- BASHH. (2014). Herpes in pregnancy. https://www.bashhguidelines.org/current-guidelines/genital-ulceration/herpes-in-pregnancy-2014/
- Le Cleach, L., Trinquart, L., Do, G., Maruani, A., Lebrun-Vignes, B., Ravaud, P., & Chosidow, O. (2014). Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients. The Cochrane database of systematic reviews(8), Cd009036. doi:10.1002/14651858.CD009036.pub2
- NHG - Van Bergen JEAM, D. J., Boeke AJP, Kronenberg EHA, Van der Spruit R, Burgers JS, Bouma M, Verlee E. . (2013). Het soa-consult.

11.5.4.10. Traitement du partenaire sexuel et traitement des IST asymptomatiques (infections sexuellement transmissibles)

11.5.4.10.1. Positionnement des antibiotiques

Lorsqu'une IST est découverte à la suite d'un dépistage ou dans le cadre du traitement d'un partenaire sexuel, les traitements peuvent parfois être différents de ceux utilisés en cas de symptômes cliniques.
Idéalement, avant de commencer le traitement, le(s) partenaire(s) sexuel(s) devrait (devraient) d'abord subir un test de dépistage des IST. Si cela n'est pas possible, le traitement peut également être instauré empiriquement sur la base de l'infection constatée dans le « cas index » (traitement « épidémiologique »). Le(s) partenaire(s) sexuel(s) du patient depuis l'apparition des symptômes (ou la détection dans le cadre du dépistage) et au cours de la période précédente doit (doivent) être retrouvé(s).
Lorsqu'une IST est constatée dans le cadre d'un dépistage d'un partenaire, d'autres IST doivent également être dépistées et des conseils doivent être dispensés. Plus d'informations sur le diagnostic et le suivi des IST et le traitement des partenaires via l'*outil IST* du KCE.
Pour prévenir la réinfection, il est conseillé aux patients de ne pas avoir de contacts sexuels tant qu'ils présentent des symptômes et pendant au moins 7 jours après le début du traitement, avec eux-mêmes et leur(s) partenaire(s) (GRADE 1C*).

11.5.4.10.2. Traitement antimicrobien

11.5.4.10.3. Références

- AB, E., et al., *NHG-standaard: Het soa-consult*. 2022.
- Jespers V, et al., *Diagnostic et prise en charge de la gonorrhée et de la syphilis. Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles. Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2019. KCE Report 310B.* Disponible *https://kce.fgov.be/fr/publications/tous-les-rapports/diagnostic-et-prise-en-charge-de-la-gonorrhee-et-de-la-syphilis.*
- Unemo, M., et al., *2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. International Journal of STD & AIDS*, 2020.
- Cornelissen, T., et al., *GDRPL - Guide de pratique clinique pour le diagnostic, le traitement, le suivi et*

l'orientation des infections à Chlamydia trachomatis en première ligne. 2019.
- Lanjouw, E., et al., *2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. International journal of STD & AIDS*, 2016. 27(5): p. 333-48.
- De Baetselier, I., et al., *Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance surveillance report of Belgium – 2021*. 2021.
- Hazra, A., M.W. Collison, and A.M. Davis, *CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines*, 2021. JAMA, 2022. 327(9): p. 870-871.

11.5.5. Infections gastrointestinales

11.5.5.1. Gastro-entérite aiguë (sauf diarrhée du voyageur)

Une gastro-entérite aiguë est généralement d'origine virale et évolue favorablement de manière spontanée avec disparition des symptômes dans un délai de deux semaines le plus souvent.

11.5.5.1.1. Positionnement des antibiotiques

En règle générale, les antibiotiques ne sont pas indiqués chez les patients présentant une gastro-entérite aiguë (GRADE 1B).
Le traitement doit viser principalement à prévenir ou à corriger la déshydratation.
Les antibiotiques sont, par contre, indiqués dans les cas suivants :
L'hospitalisation est recommandée chez :
La concertation avec un gastro-entérologue est indiquée chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin.
Les examens intestinaux sont indiqués en cas de **diarrhée persistante** *(> 10 jours) afin d'instaurer un traitement causal (GRADE 2C), ainsi* **qu'avant le début d'un traitement antibiotique empirique**.

11.5.5.1.2. Traitement antimicrobien

11.5.5.1.3. Références

- Diarrhée aiguë bénigne chez un adulte - Premiers Choix Prescrire, actualisation décembre 2018 Rev Prescrire 2019 ; 39 (424) : 120
- INAMI (2016). L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Réunion de consensus du 2 juin 2016. Rapport du jury.*https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf*
- DUODECIM. (2015). Diarree veroorzaakt door microben.
- NHG -Belo JN, B. M., Brühl PhC, Lemmen WH, Pijpers MAM, Van den Donk M, Burgers JS, Bouma M, Loogman MCM. (2014). NHG-Standaard Acute diarree.
- Gottlieb, T., & Heather, C. S. Diarrhoea in adults (acute). BMJ clinical evidence, 2011.

11.5.5.2. Diverticulite

11.5.5.2.1. Positionnement des antibiotiques

On sait peu de choses sur l'évolution et le pronostic naturels de la diverticulite, mais des recherches récentes ont démontré que les **antibiotiques ne sont pas utiles pour le traitement de la diverticulite non compliquée (GRADE 1A)**.
Les antibiotiques sont, par contre, indiqués dans les cas suivants :
L'hospitalisation est indiquée en cas de syndrome inflammatoire sévère ou de septicémie (GRADE 1C*)

11.5.5.2.2. Traitement antimicrobien

11.5.5.2.3. Références

- Diverticulite aiguë du côlon. Une évolution souvent favorable sans hospitalisation ni antibiotique Rev Prescrire 2018 ; 38 (421) : 837-842
- Chevalier, P. Confirmation : pas d'intérêt d'un antibiotique pour une diverticulite aiguë non compliquée. Minerva. 15/02/2018
- Daniels L, Ünlü Ç, de Korte N, et al; Dutch Diverticular Disease (3D) Collaborative Study Group. Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT proven uncomplicated acute diverticulitis. Br J Surg 2017;104:52-61. DOI: 10.1002/bjs.10309
- HAS. Prise en charge médicale et chirurgicale de la diverticulite colique Novembre 2017 *https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/fs_diverticulite_v5.pdf*

11.5.5.3. Abcès périanal

11.5.5.3.1. Positionnement des antibiotiques

Le traitement d'un abcès périanal est en premier lieu chirurgical : incision et drainage (GRADE 1C*). La place des antibiotiques en pré-opératoire dans la pratique ambulatoire n'est pas claire.

11.5.5.3.2. Références

- Ommer A, Herold A, Berg E, Fürst A, Sailer M, Schiedect T. S3 Guideline: anal abcess. J Colorectal Dis 2012; 27: 831-837.

11.5.5.4. Éradication de l'*Helicobacter pylori*

11.5.5.4.1. Positionnement des antibiotiques

Lorsque l'Helicobacter pylori a été détecté chez des patients souffrant d'ulcères duodénaux (GRADE 1A), d'ulcères gastriques (GRADE 1B) ou de dyspepsie (GRADE 1A), une antibiothérapie d'éradication est recommandée.

11.5.5.4.2. Traitement antimicrobien

11.5.5.4.3. Références

- Ford, A. C., Gurusamy, K. S., Delaney, B., Forman, D., & Moayyedi, P. (2016). Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori-positive people. The Cochrane database of systematic reviews, 4, Cd003840. doi:10.1002/14651858.CD003840.pub5
- Après antibiothérapie, vérifier la disparition de H. pylori par un test non invasif Rev Prescrire 2015 ; 35 (384) : 759
- Prescrire Rédaction. Infection par Helicobacter pylori et ulcère gastrique ou duodénal. Rev Prescrire 2015;35:756-62.
- Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for Helicobacter pylori: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2015;351:h4052.
- Ferrant L. Eradication de l'Helicobacter pylori en cas de dyspepsie fonctionnelle. Minerva 2012;11(8):99-100.
- Mazzoleni LE, Sander GB, de Magalhaes Francesconi CF, et al. Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. Arch Intern Med 2011;171:1929-36.

11.5.6. Infections buccales d'origine dentaire

Les antibiotiques sont rarement indiqués chez les patients qui souffrent d'un abcès parodontal des dents temporaires ou définitives. L'approche la plus efficace de gestion de l'infection sera le plus souvent un traitement

dentaire et donc de référer les patients souffrant d'un abcès dentaire à un dentiste (source control).
Pour plus d'informations, il est fait référence au *'Guide clinique pour la prescription prudente d'antibiotiques en pratique dentaire' du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE)*.

11.5.6.1. Références

- Leroy R, Bourgeois J, Verleye L, Declerck D, Depuydt P, Eloot A, Carvalho JC, Teughels W, Cauwels R, Leprince J, Toma S, Michiels K, Aryanpour S, Vanden Abbeele A, De Bruyne M. Guideline on the prudent prescription of antibiotics in the dental office. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2020. *KCE Reports 332. D/2020/10.273/23.*

11.5.7. Infections ophtalmologiques

11.5.7.1. Conjonctivite aiguë

11.5.7.1.1. Positionnement des antibiotiques

La conjonctivite aiguë ne guérit pas plus rapidement avec des antibiotiques qu'avec un placebo, même si après culture, l'origine bactérienne de l'infection soit avérée. **C'est pourquoi les antibiotiques ne sont généralement pas indiqués pour une personne en bonne santé** (GRADE 1A).
Les antibiotiques peuvent être envisagés en cas de problèmes graves, de porteurs de lentilles de contact ou sans amélioration après 3 à 4 jours de rinçage à l'eau (GRADE 2C).
Les antibiotiques sont, par contre, indiqués chez les patients à risque . Sur la base des facteurs de risque, des antécédents et du tableau clinique, le médecin détermine qui sont ces patients à risque (par exemple, les patients immunodéprimés ou les personnes souffrant d'une oculopathie) (GRADE 1C*).
Chez les nourrissons de moins de 1 mois, le pédiatre ou l'ophtalmologue sera consulté sur le fait que l'origine puisse être liée à une infection chez la mère, telle qu'une chlamydia ou une gonorrhée (GRADE 1C*).

11.5.7.1.2. Traitement antimicrobien

11.5.7.1.3. Références

- Conjonctivites présumées bactériennes. La Revue Prescrire 2018; 38: 61-64
- NHG (2017). NHG-Standaard Rood oog en oogtrauma (Tweede herziening): *https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/rood-oog-en-oogtrauma*
- INAMI. Médicaments, C. v. d. E. v. d. M. P. i. (2016). L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Réunion de consensus du 2 juin 2016. Rapport du jury Retrieved from *https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20160602.pdf*
- Sheikh, A., Hurwitz, B., van Schayck, C. P., McLean, S., & Nurmatov, U. (2012). Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. The Cochrane database of systematic reviews(9), CD001211. doi:10.1002/14651858.CD001211.pub3
- Epling, J. (2012). Bacterial conjunctivitis. BMJ clinical evidence, 2012.
- Rose PW , Harnden A, Brueggemann AB, Perera R, Sheikh A, Crook D, Mant D. Chloramphenicol treatment for acute infective conjunctivitis in children in primary care: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366 :37-43.
- Rietveld RP, ter Riet G, Bindels PJE, Bink D, Sloos JH, van Weert HCP. The treatment of acute infectious conjunctivitis with fusidic acid: a randomized controlled trial. Br J Gen Pract 2005; 55 : 924-30.

11.5.8. Politique antibiotique et contrôle des infections associées aux soins dans les maisons de repos et de soins

Voir *https://farmaka.cbip.be/fr/formulaire-p-a* > Maladies infectieuses > Politique de bonne gestion des antibiotiques en MRS.

11.5.9. *S. aureus* et SARM (MRSA)

Le genre Staphylococcus regroupe plus de 20 espèces. *S. aureus*, *S. epidermidis, S. haemolyticus* en *S. saprophyticus* sont ceux le plus souvent isolés chez l'homme. La pathogénicité et la propagation d'une souche de *S. aureus* sont largement déterminées par la présence de facteurs de virulence, p. ex. l'exotoxine Toxic Shock Syndrome Toxine-1 (TSST-1) et la leucocidine de Panton-Valentine (PVL).
La PVL est une exotoxine *S. aureus* qui peut provoquer des abcès et des infections nécrosantes de la peau, du tissu sous-cutané et des poumons. Au cours des dernières années, on a observé une augmentation des infections de la peau et des tissus mous par des souches de *S. aureus*PVL-positives dans le monde entier. La production de PVL peut être observée dans le SARM ainsi que dans le *S. aureus* sensible à la méthicilline (SASM). En général, moins de 5 % des souches *S. aureus* sont PVL-positives. Cependant, la plupart des souches *S. aureus* (de la deuxième ligne) associées aux infections abcédantes survenues à l'extérieur de l'hôpital sont PVL-positives.

S. aureus

- *Situation familiale*
  - Dans le cas d'un patient infecté par *S. aureus*, seul le patient concerné sera traité. D'autres mesures ne sont pas nécessaires, à moins que plusieurs membres de la famille n'aient été infectés (voir ci-dessous).
  - En cas de *S. aureus* PVL+ ou de *S. aureus* PVL- récurrent, le patient doit être également décolonisé après le traitement.
  - En cas de lésions cutanées récurrentes dues à *S. aureus* PVL+ ou d'extension au sein de la famille, outre le patient (après traitement), les membres de la famille doivent être décolonisés, qu'ils soient porteurs ou non. Cette décolonisation est instaurée le même jour pour tous les membres de la famille, après que toutes les lésions cutanées ont été guéries.
- *Collectivité*
  - En cas d'éclosion de *S. aureus* dans une collectivité - détection de la source et enquête sur les contacts. Pour cela, vous pouvez prendre contact avec le service provincial de lutte contre les maladies infectieuses. *https://www.zorg-en-gezondheid.be/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie* ou *https://www.wiv-isp.be/matra/cf/cf_declarer.aspx*
  - En principe, les enfants atteints d'impétigo sont autorisés à fréquenter l'école ou la crèche. Dans certains cas exceptionnels, l'équipe de lutte contre les maladies infectieuses peut recommander que, dans une classe d'école ou dans un groupe d'enfants d'une crèche qui compte plusieurs enfants (> 3 cas confirmés par mois) atteints d'impétigo, ou que lorsqu'un enfant présente des lésions importantes, de n'accepter le(s) enfant(s) que 24 à 48 heures après le début du traitement antibiotique ou quand les vésicules ont éclaté et que les lésions sont sèches. Les vésicules desséchées ne sont pas contagieuses.
  - Les enfants ou les personnes chez lesquels l'hygiène des mains et des plaies ne peut pas être garantie, ou lorsque la blessure ne peut être couverte/suffisamment couverte, ne peuvent pas être acceptés à la maternelle/à l'école/dans l'institution/au travail avant que la lésion ne soit guérie. Ils ne peuvent pas, non plus, prendre part à des sports qui nécessitent de partager l'équipement. De même, l'utilisation d'infrastructures de *wellness* (y compris les massages) et des piscines est interdite jusqu'à la guérison des plaies.

11.5.9.2. SARM (MRSA)

- *Situation familiale*
  - Dans le cas d'un patient atteint d'une infection à SARM, seul le patient concerné est traité, si nécessaire en concertation avec le microbiologiste ou l'infectiologue. Après le traitement, le patient doit également être décolonisé.
  - En cas de lésions cutanées récurrentes dues à SARM PVL+ ou d'extension au sein de la famille, outre le patient (après traitement), les membres de la famille doivent être décolonisés, qu'ils soient

porteurs ou non. Cette décolonisation est instaurée le même jour pour tous les membres de la famille, après que toutes les lésions cutanées ont été guéries.

- *Collectivité*
  - En cas d'éclosion de *S. aureus* dans une collectivité - détection de la source et enquête sur les contacts. Pour cela, vous pouvez prendre contact avec le service provincial de lutte contre les maladies infectieuses. *https://www.zorg-en-gezondheid.be/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie* ou *https://www.wiv-isp.be/matra/cf/cf_declarer.aspx*
  - Les enfants ou les personnes chez lesquels l'hygiène des mains et des plaies ne peut pas être garantie, ou lorsque la blessure ne peut être couverte/suffisamment couverte, ne peuvent pas être acceptés à la maternelle/à l'école/dans l'institution/au travail avant que la lésion ne soit guérie. Ils ne peuvent pas, non plus, prendre part à des sports qui nécessitent de partager l'équipement. De même, l'utilisation d'infrastructures de *wellness* (y compris les massages) et des piscines est interdite jusqu'à la guérison des plaies.

11.5.9.3. Références

- Agentschap Zorg en Gezondheid . Richtlijn infectieziektenbestrijding Vlaanderen. Staphylococcus Aureus-infecties, inclusief MRSA.
- *https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Staphylococcus%20aureus_2017_NH.pdf*
- *https://www.zorg-en-gezondheid.be/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie*

11.5.9.4. Dépliants

- AViQ : Familles Santé Handicap. Déclaration des maladies transmissibles. Staphylocoque doré résistant à la méthicilline d'origine communautaire *https://www.wiv-isp.be/matra/PDFs/2017_info%20MRSA%20grand%20public.pdf*
- Agentschap Zorg en Gezondheid. Folder CA-MRSA. *https://www.zorg-en-gezondheid.be/folder-ca-mrsa*

11.5.10. Méthodologie de la mise à jour du Guide 2019/2021

Collaborateurs de l'édition 2019/2021

- Groupe d'auteurs - UGent: prof.dr. An De Sutter, dr. Veerle Piessens, dr. Tom Poelman, dr. Kaatje Van Roy.
- Coordination générale - BAPCOC - Pilier Humain: Liesbet Dedroog, Anne Ingenbleek, pharm. Hanne-Lore Segers, pharm. Joke Wuyts, PhD.

L'actualisation du guide BAPCOC est basée sur les recommandations existantes de bonne qualité, complétées par une revue systématique de la littérature.

1ère étape : recommandations existantes

- S'il existe une recommandation[1] récente/à jour de **Domus Medica, WOREL** ou de **NHG**, nous l'avons utilisée pour la mise à jour du guide BAPCOC. Nous aussi systématiquement consulté **La Revue Prescrire**. Ces choix se justifient par le fait que ces recommandations sont de bonne qualité et sont les plus pertinentes pour le contexte belge.
- Pour les troubles **chez les enfants**, nous avons en outre systématiquement consulté la **réunion de consensus INAMI 2016** « L'usage rationnel des antibiotiques chez les enfants dans les soins ambulatoires ».
- Nous avons systématiquement consulté les **Cochrane Systematic Reviews** publiées depuis la version précédente du guide BAPCOC.
- Nous avons aussi systématiquement vérifié s'il existe une révision de **BMJ Clinical Evidence** sur le sujet. Ces recommandations n'ont pas été mises à jour depuis 2015. Nous ne les avons utilisées comme ressource que si elles étaient relativement récentes et que peu d'autres informations étaient disponibles.
- S'il n'existait pas de recommandation (récente/mise à jour) de Domus Medica, WOREL, NHG ou de La

Revue Prescrire, nous avons fait des recherches auprès des recommandations du **NICE** (UK), **du SIGN** (Écosse) et du **HAS** (France).

- Pour les infections urogénitales, nous avons également examiné les recommandations établies par **BASHH** (UK), les recommandations de traitement des infections sexuellement transmissibles du **CDC** (2015) et de l'Union internationale contre les infections sexuellement transmissibles (IUSTI) www.iusti.org (UK).
- Nous avons également vérifié quelques autres sources belges, telles que le magazine **Minerva-EBM, Folia et des fiches de transparence du CBIP** et des rapports du **KCE**. Les avis pertinents du **Conseil supérieur de la Santé** ont été examinés, s'ils étaient disponibles (essentiellement en lien avec aux vaccinations).
- Les sources étrangères ont été utilisées uniquement pour déterminer l'**indication du traitement antimicrobien**. Concernant **le choix de la molécule**, les sources belges et les taux de résistance en Belgique ont été pris en compte autant que possible.

[1] Récente/à jour = portant la mention « actuelle » et au moins plus récente que 2011

2e étape: recherche de littérature dans Pubmeds

- Nous avons ensuite vérifié systématiquement, pour chaque maladie, s'il existait d'autres revues de littérature systématiques ou RCT récents : à cet effet, nous avons toujours défini une stratégie de recherche dans **Pubmed** en prenant comme date de début la date de recherche de la ou des recommandations utilisées (mentionnées ou sinon évaluées sur la base de leur date de publication). Les articles trouvés ont été triés par titre et, le cas échéant, par résumé et, si pertinents, entièrement examinés.
- Nous basant sur ces nouvelles informations, nous avons, si nécessaire, adapté la première version du nouveau guide BAPCOC.

3e étape: débat

- Chaque recommandation (indication/choix/justification) a été attentivement discutée au sein du groupe d'auteurs, avant rédaction du texte final.

4e étape: experts

- Chaque recommandation a été relue et commentée par au moins un expert de l'infection concernée. Tous les commentaires étayés ont été discutés et pris en compte.

5e étape: validation

Enfin, toutes les recommandations ont été examinées par la commission de validation qui était composée comme suit :

Dr. Berrewaerts Marie-Astrid, SSMG
Dr. Bonnelance Audrey, SSMG
Prof. Dr. Boüüaert Corinne, ULiège
Dr. Bruwier Geneviève, SSMG
Prof. Dr. Christiaens Thierry, UGent
Ir. Claeys Diederica, AFMPS
Prof. Dr. Coenen Samuel, BAPCOC & Domus Medica
Dr. De Loof Geert, CBIP
Prof. Dr. De Munter Paul, UZ Leuven
Dr. Eeckeleers Patricia, SSMG
Dr. Fontaine Jimmy, SSMG
Pharm. Geslin Laure, AFMPS
Dr. Goudjil Sonia, SSMG
Dr. Grypdonck Lies, INAMI
Dr. Hanset Michel, MG, MCC indépendant

Dr. Konopnicki Deborah, CHU Saint-Pierre
Dr. Lemper Jean-Claude , Silva Medical
Pharm. Maesschalck Joris, APB
Dr. Orban Thomas, SSMG
Dr. Parada Alberto, SSMG
Dr. Vanderstraeten Jacques, SSMG
Prof. Dr. Velghe Anja, UZ Gent
Prof. Dr. Verhaegen Jan, UZ Leuven

Cette commission s'est réunie trois fois en présence des représentants de BAPCOC. Tous les commentaires ont été discutés et les décisions ont été intégrées au guide.

Recommandations pour le traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire par rapport aux recommandations pour le traitement anti-infectieux en milieu hospitalier.

Les deux guides ont été comparés. En règle générale, il y avait une bonne correspondance. Les éventuels écarts peuvent s'expliquer par les populations différentes et les niveaux de gravité différents pris en charge à l'hôpital par rapport à ceux traités en pratique ambulatoire

GRADE

En nous basant sur les preuves trouvées, nous avons attribué un GRADE à toutes les indications et recommandations.

Aucun GRADE n'a été attribué concernant le choix de l'antibiotique. En général, le choix d'un antibiotique est principalement déterminé sur la base des données bactériologiques relatives aux taux locaux de résistance ou de sensibilité.

Nous suivons les directives du groupe de travail GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation ; www.gradeworkinggroup.org/index.htm). Pour le GRADE 1C uniquement, nous nous écartons légèrement de ces directives et nous indiquons qu'il s'agit donc de la catégorie 1C*.

Les GRADE attribués aux recommandations	**Avantages comparés aux inconvénients et aux risques**	**Qualité méthodologique des études**	**Implications**
1A:*Vivement recommandé, GRADE de preuve élevé*	*Les avantages l'emportent clairement sur les inconvénients ou les risques*	*Des RCT sans limitations ni solides preuves convaincantes d'études observationnelles*	*Vivement recommandé, est applicable à la plupart des patients et dans la plupart des cas*
1B:*Vivement recommandé, GRADE de preuve modéré*	*Les avantages l'emportent clairement sur les inconvénients ou les risques*	*Des RCT avec limitations ou preuves solides d'études observationnelles*	*Vivement recommandé, est applicable à la plupart des patients et dans la plupart des cas*
1C*:*Vivement recommandé, GRADE de preuve (très) faible*	*Les avantages l'emportent clairement sur les inconvénients ou les risques*	*Études observationnelles ou de cas (*voir remarque)*	*Vivement recommandé, mais susceptible de changer si des preuves plus solides sont disponibles*
2A:*Faiblement recommandé, GRADE de preuve élevé*	*Équilibre entre avantages et inconvénients ou risques*	*Des RCT sans limitations ni solides preuves convaincantes d'études observationnelles*	*Faiblement recommandé, la meilleure action peut varier selon les circonstances, les patients ou les valeurs*

			sociétales
2B:*Faiblement recommandé, GRADE de preuve modéré*	*Équilibre entre avantages et inconvénients ou risques*	*Des RCT avec limitations ou preuves solides d'études observationnelles*	*Faiblement recommandé, la meilleure action peut varier selon les circonstances, les patients ou les valeurs sociétales*
2C:*Faiblement recommandé, GRADE de preuve (très) faible*	*Incertitude sur les avantages et les inconvénients - un équilibre entre les deux est possible*	*Études observationnelles ou de cas*	*Très faiblement recommandé, des alternatives sont tout aussi justifiables*

1C* dans le présent guide signifie : recommandation forte basée sur les principes de bonne pratique clinique (GPP) ou sur des études de moindre valeur probante (études d'observation ou de cas).

11.5.11. Fiches

- La *fiche d'indications* suit le format du guide et donne, par pathologie, la recommandation du traitement antimicrobien de manière concise. Elle est principalement destinée aux médecins de première ligne qui prescrivent des antibiotiques.
- La *fiche avec l'information de première délivrance* indique la posologie et les particularités à prendre en compte par le patient lorsqu'il suit un traitement antimicrobien. Elle est donc principalement destinée aux pharmaciens d'officine, qui peuvent l'utiliser pour informer les patients de manière rapide et efficace.

Liste des références

1. **BMJ Best Practice**, *Bacterial meningitis in children>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000280/treatment-algorithm (consulté le 2023-11-01)
2. **BMJ Best Practice**, *Bacterial meningitis in adults>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/135/management-approach (consulté le 2023-11-01)
3. **BMJ Best Practice**, *Community-acquired pneumonia (non COVID-19>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000108/treatment-algorithm (consulté le 2023-11-01)
4. **BMJ Best Practice**, *Hospital-acquired pneumonia (non COVID-19)>Management>Treatment algoritm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000092/treatment-algorithm (consulté le 2023-11-01)
5. **BMJ Best Practice**, *Sepsis in children>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1201/treatment-algorithm (consulté le 2023-11-01)
6. **BMJ Best Practice**, *Sepsis in adults>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000098/treatment-algorithm (consulté le 2023-11-01)
7. **BMJ Best Practice**, *Acute bronchitis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/135/management-approach (consulté le 2023-11-01)
8. **Worel**, *Guide de pratique clinique rhinosinusite aiguë*, https://www.worel.be/DynamicContent/DownloadFile?url=oezzo0b3vzdhkbfmpfjun2i40gx4bdnl5peocqqcbefz.pdf&filename=Richtlijn%20acute%20rinosinusitis_gevalideerd_FR_def.pdf&openInBrowser=true&isDownload=false#toolbar=1 (consulté le 2023-11-14)
9. **Worel**, *Guide de pratique clinique sur le mal de gorge aigu*, https://www.worel.be/DynamicContent/DownloadFile?url=50rstzam.tbt.pdf&filename=WOREL%20RL%20le%20mal%20de%20gorge%20aigu%2013122017.pdf&openInBrowser=true&isDownload=false#toolbar=1 (consulté le 2017-10-17)
10. **BMJ Best Practice**, *Pulmonary tuberculosis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/165/management-approach (consulté le 2023-11-02)
11. **BAPCOC**, *BAPCOC guide de traitement anti-infectieux*,

https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/content/bapcoc_guide_traitement_antiinfectieux_2022.pdf (consulté le 2023-11-01)
12. **Dynamed**, *Prevention of Opportunistic Infections in Patients With HIV>Overview and Recommendations>Background*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/prevention-of-opportunistic-infections-in-patients-with-hiv#OVERVIEW_MANAGEMENT (consulté le 2023-11-02)
13. **BAPCOC**, *Richtlijnen voor anti-infectieuze behandeling in ziekenhuizen 2017*, https://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/bapcoc_guidelineshospi_2017_sbimc-bvikm_nl_v1.pdf (consulté le 31-01-2024)
14. **BMJ Best Practice**, *Lyme disease>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/224/management-approach (consulté le 2023-11-24)
15. **KCE**, *Guide clinique pour la prescription prudente d'antibiotiques en pratique dentaire*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1322?searchTerm=tand (consulté le 2020-11-01)
16. **BAPCOC**, *BAPCOC Gids Anti-infectieuse behandeling*, https://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/bapcoc_gids_antiinfectieuze_behandeling_2022.pdf (consulté le 2023-11-01)
17. **Dynamed**, *Penicillin Allergy>Long-Term Management of Type I Allergy>Alternative Antibiotics>Antibiotic Selection*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/penicillin-allergy#ALTERNATIVE_ANTIBIOTICS (consulté le 2023-11-24)
18. **Dynamed**, *Penicillin Allergy>Long-Term Management of Type I Allergy>Overview of Long-Term Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/penicillin-allergy#GUID-B13BD84B-5658-48A1-A4F7-1FCAA327A225 (consulté le 2023-11-24)
19. **CDS**, *SDI treatment guidelines, 2021>managing persons who have a history of penicillin allergy*, https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/penicillin-allergy.htm (consulté le 2024-01-10)
20. **BMJ Best Practice**, *Epiglottitis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/452/treatment-algorithm (consulté le 2023-11-24)
21. **Dynamed**, *Penicillin Allergy>Long-Term Management of Type I Allergy>Alternative Antibiotics*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/penicillin-allergy#ALTERNATIVE_ANTIBIOTICS (consulté le 2023-11-24)
22. **BMJ Best Practice**, *Urethritis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/54/treatment-algorithm (consulté le 2023-11-24)
23. **BMJ Best Practice**, *Bacterial meningitis in children, Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000280/treatment-algorithm (consulté le 2023-11-24)
24. **Deak D. ; Outterson K. ; Powers J. H. ; Kesselheim A. S.**, *Progress in the Fight Against Multidrug-Resistant Bacteria? A Review of U.S. Food and Drug Administration-Approved Antibiotics, 2010-2015*, Ann Intern Med, 2016, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27239977
25. **Prescrire Rédaction**, *Ceftazidime + avibactam - Zavicefta°. Une option en cas de résistance aux céphalosporines*, La Revue Prescrire, 2017
26. **Prescrire Rédaction**, *Ceftolozane + tazobactam (zerbaxa°) et pneumonies nosocomiales*, La Revue Prescrire, 2020
27. **Prescrire Rédaction**, *Ceftolozane + tazobactam (zerbaxa°) et infections urinaires ou intra-abdominales*, La Revue Prescrire, 2017
28. **The Medical Letter**, *Ceftolozane/Tazobactam (Zerbaxa) – A New Intravenous Antibiotic*, The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 2015
29. **BMJ Best Practice**, *Acute sinusitis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/14/treatment-algorithm#! (consulté le 2023-11-24)
30. **Dynamed**, *Nontuberculous Mycobacterial Infections Overview>Treatment>Treatment of Pulmonary Disease*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/nontuberculous-mycobacterial-infections-overview#GUID-AEE9BFB9-6BAB-4C1E-932A-29385B43AE3C (consulté le 2023-11-02)
31. **BMJ Best Practice**, *Toxoplasmosis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/557/treatment-algorithm#! (consulté le 2023-11-07)

32. **Dynamed**, *Tigecycline>Medication Safety>Precautions*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/tigecycline#GUID-058526AB-9377-447E-B587-E481CE5DA3CD (consulté le 2023-11-02)
33. **Dynamed**, *Clindamycin hydrochloride>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/clindamycin-hydrochloride#GUID-B1873F3F-3DEF-4B4B-B9D7-A42DDD033796 (consulté le 2023-11-02)
34. **Dynamed**, *Toxoplasmosis>Prevention and Screening>Prevention>Prophylaxis for patient with HIV*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/toxoplasmosis#GUID-A256DA41-A138-4C8B-AA0C-3520B830F8DF (consulté le 2023-11-02)
35. **CDC**, *Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents*, https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5804a1.htm (consulté le 2024-01-10)
36. **BMJ Best Practice**, *Pneumocystis jirovecii pneumonia>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/19/prevention (consulté le 2023-11-02)
37. **Stern A. ; Green H. ; Paul M. ; Vidal L. ; Leibovici L.**, *Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients*, https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005590.pub3/full (consulté le 2024-01-10)
38. **Taplitz R.A. ; Kennedy E.B. ; Bow E.J. ; et al**, *Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update*, https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.00374 (consulté le 2024-01-10)
39. **EACS**, *Pneumocystis jirovecii Pneumonia (PcP)*, https://eacs.sanfordguide.com/ois/eacs-pneumocystis-jirovecii-pneumonia-pcp (consulté le 2024-01-10)
40. **LAREB**, *Sulfonamiden en trimethoprim bij infecties tijdens de zwangerschap*, https://www.lareb.nl/mvm-kennis-pagina/Sulfonamiden-en-trimethoprim-bij-infecties-tijdens-de-zwangerschap (consulté le 2024-04-02)
41. **Le CRAT**, *Triméthoprime – Grossesse*, https://www.lecrat.fr/6669/ (consulté le 2024-04-02)
42. **Dynamed**, *Nitrofurantoin>Medication Safety>Precautions*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/nitrofurantoin#GUID-F6687ADD-DAB4-499F-992B-BE9D25F88880 (consulté le 2023-11-02)
43. **Gupta K. ; Hooton T.M. ; Naber K.G. ; et al**, *International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases*, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292654/ (consulté le 2024-01-10)
44. **BMJ Best Practice**, *Acute cystitis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/298/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-10)
45. **FARES**, *Tuberculose>Infos pour professionels*, https://www.fares.be/tuberculose/infos-pour-professionnels (consulté le 2024-01-10)
46. **Brayfield. A. ; Cadart C.**, *Martindale, The Complete Drug Reference*, https://www.micromedexsolutions.com/ (consulté le 2024-12-20)
47. **Zimmerli W. ; Widmer A.F. ; Blatter M. ; Frei R. ; Ochsner P.E.**, *Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial*, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9605897/ (consulté le 2024-01-10)
48. **Karlsen Ø.E. ; Borgen P. ; Bragnes B.**, *Rifampin combination therapy in staphylococcal prosthetic joint infections: a randomized controlled trial*, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32859235/ (consulté le 2024-01-10)
49. **BAPCOC**, *Recommandations de traitements anti-infectieux en milieu hospitalier 2017*, https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/documents/bapcoc_guidelineshospi_2017_sbimc-bvikm_fr_v1.pdf (consulté le 31-01-2024)
50. **Schweizer Marin L ; Furuno Jon P ; Harris Anthony D ; Johnson J Kristie ; Shardell Michelle D ; McGregor Jessina C ; Thom Kerri A ; Cosgrove Sara E ; Sakoulas George ; Perencevich Eli N**, *Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia.*, BMC

Infect Dis, 2011, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22011388
51. **Kim Sung-Han ; Kim Kye-Hyung ; Kim Hong-Bin ; Kim Nam-Joong ; Kim Eui-Chong ; Oh Myoung-don ; Choe Kang-Won**, *Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia.*, Antimicrob Agents Chemother, 2008, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984229
52. **Stryjewski Martin E ; Szczech Lynda A ; Benjamin Daniel K ; Inrig Jula K ; Kanafani Zeina A ; Engemann John J ; Chu Vivian H ; Joyce Maria J ; Reller L Barth ; Corey G Ralph ; Fowler Vance G** , *Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia.*, Clin Infect Dis, 2007, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17173215
53. **Jones B. E. ; Ying J. ; Stevens V. ; Haroldsen C. ; He T. ; Nevers M. ; Christensen M. A. ; Nelson R. E. ; Stoddard G. J. ; Sauer B. C. ; Yarbrough P. M. ; Jones M. M. ; Goetz M. B. ; Greene T. ; Samore M. H.**, *Empirical Anti-MRSA vs Standard Antibiotic Therapy and Risk of 30-Day Mortality in Patients Hospitalized for Pneumonia*, JAMA Intern Med, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32065604|https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2760778/jamainternal_jones_2020_oi_190118.pdf
54. **BMJ Best Practice**, *Clostridioides difficile-associated disease> Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/230/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-10)
55. **Dynamed**, *Vancomycin>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/vancomycin#GUID-B5F1A369-ECC6-4AD6-86C4-02351207C005 (consulté le 2023-11-06)
56. **Sakoulas G.**, *Does Prior Evidence of Macrolide Allergy Portend Subsequent Fidaxomicin Allergy?*, NEJM J Watch, 2025
57. **BMJ Best Practice**, *Dermatophyte infections>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/119/management-approach (consulté le 2023-11-06)
58. **Van Baalen J. ; Claassen N. ; Greving J. ; Et al.**, *NHG-Standaard Dermatomycosen*, NHG, 2022
59. **BMJ Best Practice**, *Systemic candidiasis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1062/treatment-algorithm#! (consulté le 2023-11-06)
60. **Dynamed**, *Overview of Systemic Antifungal Therapy*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/overview-of-systemic-antifungal-therapy#GUID-62FE285C-C18C-43BD-B1A7-C113AAF9FB36 (consulté le 2023-11-06)
61. **BMJ Best Practice**, *Leishmaniasis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/527/management-approach (consulté le 2023-11-06)
62. **Dynamed**, *Nystatin>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/nystatin (consulté le 2023-11-06)
63. **Elpern David J. ; Fedorowicz Z. ; Randall Dan**, *Dynamed > Tinea Capitis*, DynaMed, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/tinea-capitis
64. **Dynamed**, *Dermatophyte infections>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/119/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-30)
65. **BMJ Best Practice**, *Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/124/management-approach (consulté le 2023-12-11)
66. **Dynamed**, *Ivermectin>Dosing/Administration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/ivermectin (consulté le 2023-11-06)
67. **Dynamed**, *Mebendazole>Dosing/Administration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/mebendazole (consulté le 2023-11-06)
68. **Dynamed**, *Whipworm Infection>Management>Medications>Benzimidazoles*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/whipworm-infection#GUID-F2D055EF-F39C-4834-9091-BE7A9E8F2846 (consulté le 2023-11-06)
69. **BMJ Best Practice**, *Tapeworm infection>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/358/treatment-algorithm?q=Tapeworm%20infection&c=suggested (consulté le 2023-11-06)
70. **Dynamed**, *Malaria Prophylaxis for Travelers>Chemoprophylaxis>Prophylactic agents*, https://www-dynamed-

com.gateway2.cdlh.be/prevention/malaria-prophylaxis-for-travelers#PROPHYLACTIC_AGENTS (consulté le 2023-11-07)
71. **BMJ Best Practice**, *Malaria>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/161/prevention (consulté le 2023-11-07)
72. **BMJ Best Practice**, *Assessment of fever of unknown origin in adults>Diagnosis>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/375/diagnosis-approach (consulté le 2023-11-07)
73. **BMJ Best Practice**, *Malaria infection>Diagnosis> Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/161/diagnosis-approach (consulté le 31-01-2024)
74. **Dynamed**, *Mefloquine>Medication Safety*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/mefloquine#GUID-EC10474C-E366-4C49-A3BC-1A2B552FE147 (consulté le 2023-11-07)
75. **BMJ Best Practice**, *Malaria>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/161/prevention (consulté le 2023-11-07)
76. **BMJ Best Practice**, *Malaria>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/161/management-approach (consulté le 2023-11-07)
77. **BMJ Best Practice**, *Malaria>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/161/treatment-algorithm#! (consulté le 2023-11-07)
78. **BMJ Best Practice**, *Giardiasis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/353/treatment-algorithm (consulté le 2023-11-07)
79. **Dynamed**, *Giardiasis>Management>Medications>Benzimidazoles*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/giardiasis#GUID-70FB1A9B-7F7B-424E-9B11-7933EC791A44 (consulté le 2023-11-07)
80. **BMJ Best Practice**, *Vaginitis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/75/treatment-algorithm#! (consulté le 2023-11-12)
81. **Dynamed**, *Amebiasis>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/amebiasis#TREATMENT_OVERVIEW (consulté le 2023-12-15)
82. **BMJ Best Practice**, *Pneumocystis jirovecii pneumonia>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/19/management-approach (consulté le 2023-11-07)
83. **BMJ Best Practice**, *Pneumocystis jirovecii pneumonia>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/19/prevention (consulté le 2023-11-07)
84. **Dynamed**, *Atovaquone>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/atovaquone#GUID-6A915CBC-E23B-4CB7-BA83-891C7204F7DA (consulté le 2023-11-07)
85. **Dynamed**, *Pentamidine>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/pentamidine (consulté le 2023-11-07)
86. **Dynamed**, *Pyrimethamine>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/pyrimethamine#GUID-2B1D6188-FDD6-4DAD-8908-DDCEA328FE97 (consulté le 2023-11-07)
87. **BMJ Best Practice**, *Acute varicella-zoster>Management>Treatment algoritm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/603/treatment-algorithm (consulté le 2023-11-07)
88. **BMJ Best Practice**, *Herpes zoster infection>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/23/management-approach (consulté le 2023-11-07)
89. **Lancaster T.**, *Review: early treatment of acute herpes zoster may prevent or shorten the duration of postherpeticneuralgia*, ACP Journal Club, 2000
90. **Alper B. S. ; Lewis P.R.**, *Does treatment of acute herpes zoster prevent or shorten postherpetic neuralgia?*, J Fam Pract, 2000
91. **Wareham D.**, *Postherpetic neuralgia*, BMJ Clin Evid, 2009, http://clinicalevidence.bmj.com
92. **BMJ Best Practice**, *Herpes zoster infection>management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/23/treatment-algorithm#! (consulté le 2023-11-08)

93. **Chen N. ; Li Q. ; Yang J. ; Zhou M. ; Zhou D. ; He L.**, *Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia*, Cochrane Database Syst Rev, 2014, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24500927
94. **Dynamed**, *Genital Herpes>Management>Medications>First clinical episode*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/genital-herpes#GUID-F50CDEBD-EB23-47B5-A79E-0BAF85B48544 (consulté le 2023-11-08)
95. **BMJ Best Practice**, *Cytomegalovirus infection>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/560/management-approach (consulté le 2023-11-10)
96. **BMJ Best Practice**, *Influenza infection>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/6/management-approach (consulté le 2023-11-10)
97. **Hanula Ryan ; Bortolussi-Courval Émilie ; Mendel Arielle ; Ward Brian J. ; Lee Todd C. ; McDonald Emily G.**, *Evaluation of Oseltamivir Used to Prevent Hospitalization in Outpatients With Influenza: A Systematic Review and Meta-analysis*, JAMA Internal Medicine, 2023, https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0699| https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2805976/ jamainternal_hanula_2023_oi_230015_1685994476.11386.pdf
98. **Worel**, *Prévention de l'Influenza*, 2018, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1246?searchTerm=griep
99. **BMJ Best Practice**, *Respiratory syncytial virus infection>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1165/prevention (consulté le 2023-11-10)
100. **BMJ Best Practice**, *HIV infection> Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/555/management-approach (consulté le 2023-11-10)
101. **error : authors is missing**, *Initial Regimens for ART-naïve Adults — EACS Guidelines*, EACS, https://eacs.sanfordguide.com/eacs-part1/art/eacs-initial-regimens-arv-naive-adults
102. **BMJ Best Practice**, *HIV infection> Prognosis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/555/management-approach (consulté le 2023-11-10)
103. **BMJ Best Practice**, *HIV-related opportunistic infections>Overview*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/899 (consulté le 2023-11-10)
104. **BMJ Best Practice**, *HIV infection> Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/555/management-approach (consulté le 2023-11-10)
105. **BMJ Best Practice**, *Post-exposure HIV prophylaxis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1109/management-approach (consulté le 2023-11-10)
106. **Dynamed**, *Maraviroc> Dosing/Administration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/maraviroc#GUID-B1873F3F-3DEF-4B4B-B9D7-A42DDD033796 (consulté le 2023-11-10)
107. **Dynamed**, *Lamivudine>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/lamivudine#GUID-706039FC-EAB9-4ECB-9191-048F20BD5787 (consulté le 2023-11-10)
108. **Dynamed**, *Tenofovir Disoproxil Fumarate>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/tenofovir-disoproxil-fumarate#GUID-B5A7A5A6-621D-456F-A3CA-DD2700D05015 (consulté le 2023-11-10)
109. **BMJ Best Practice**, *Hepatitis C> Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/128/management-approach (consulté le 2023-11-10)
110. **Dynamed**, *COVID-19 Management>Therapeutic Management>Remdesivir>Efficacy of Remdesivir*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/covid-19-management#TOPIC_GQV_NGY_3WB (consulté le 2023-11-16)
111. **BMJ Best Practice**, *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/prevention (consulté le 2023-12-15)