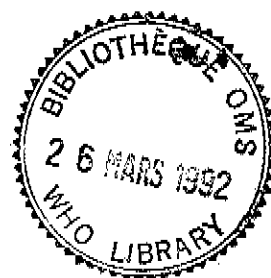


36330

Les antibiotiques  
dans le traitement  
des infections  
respiratoires aiguës  
des jeunes enfants



**Programme de lutte contre les  
infections respiratoires aiguës**

Organisation mondiale de la Santé  
Genève



**LES ANTIBIOTIQUES DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS  
RESPIRATOIRES AIGUES DES JEUNES ENFANTS**

Table des matières	Page
1. Introduction .....	1
2. Benzylpénicilline, pénicilline procaïne,..... benzathine pénicilline	3
3. Phénoxy méthylpénicilline (Pénicilline V) .....	7
4. Cloxacilline, oxacilline, flucloxacilline, ..... nafcilline, méticilline	8
5. Ampicilline et amoxycilline .....	9
6. Cotrimoxazole .....	10
7. Chloramphénicol .....	12
8. Gentamicine .....	15
9. Erythromycine .....	16
Bibliographie .....	19
Annexe 1. Activité des antibiotiques à l'égard des ..... pathogènes respiratoires fréquents	22
Annexe 2. Tableau des doses d'antibiotiques .....	23

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation. S'il peut être commenté, résumé ou cité sans aucune restriction, il ne saurait cependant être reproduit ni traduit, partiellement ou en totalité, pour la vente ou à des fins commerciales.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

**Remerciements**

Le Programme de lutte contre les infections respiratoires aiguës de l'Organisation mondiale de la Santé aimerait exprimer sa gratitude au Dr Alvis Kucers, Director of Medical Services, Fairfield Hospital, Victoria, Australie, qui a contribué à la préparation de ce document technique.

## 1. INTRODUCTION

Les infections respiratoires aiguës (IRA) sont une des causes les plus fréquentes de décès chez l'enfant dans les pays en développement. Elles sont responsables de 4 des 15 millions de décès estimés se produire chez des enfants de moins de 5 ans chaque année; les deux tiers de ces décès concernent des nourrissons (particulièrement des nourrissons de moins de 2 mois). La plupart des décès par IRA sont dus à des infections aiguës des voies respiratoires inférieures, en particulier la pneumonie (1). Des études faites par ponction pulmonaire, dans des pays en développement, montrent que la plupart des cas de pneumonie grave de l'enfant sont dus à des bactéries, habituellement *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae* (2).

Les nouveau-nés et les nourrissons d'un mois atteints de pneumonie ont un risque de mortalité particulièrement élevé. Dans ce groupe d'âge, des infections bactériennes peuvent ne se traduire que par des signes cliniques non spécifiques, ce qui rend difficile la distinction entre pneumonie, septicémie et méningite. Ces infections peuvent être rapidement mortelles chez les nourrissons de moins de 2 mois, pour lesquels le meilleur traitement est celui qu'on peut donner à l'hôpital avec des antibiotiques par voie parentérale. Dans les pays développés, les bactéries suivantes sont des causes importantes de pneumonie chez ces nourrissons: streptocoques du groupe B, *Chlamydia trachomatis*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus faecalis* et des entérobactéries à Gram négatif comme *Escherichia coli* et *Klebsiella sp.* (3,4). Les germes responsables de pneumonie dans ce groupe d'âge dans les pays en développement sont moins bien connus.

L'expérience clinique et les études d'intervention dans les pays en développement ont montré qu'un traitement précoce par des antibiotiques peut réduire la mortalité due aux pneumonies. De nombreux décès par pneumonie surviennent à domicile, certains après quelques jours seulement de maladie. Pour réduire la mortalité due aux IRA, l'essentiel est de faciliter l'accès et d'accélérer le recours à une prise en charge correcte des pneumonies, ce qui nécessite le renforcement des services de santé pour les rendre à même d'offrir un traitement précoce par des antibiotiques appropriés.

Les infections aiguës des voies respiratoires supérieures ne provoquent que peu de décès chez l'enfant mais peuvent entraîner des invalidités très importantes. L'otite moyenne est la principale cause évitable de surdité dans les pays en développement et elle est un des facteurs déterminants des problèmes de développement et d'apprentissage chez l'enfant. D'autre part, une angine streptococcique peut avoir pour conséquence un rhumatisme articulaire aigu. Si le groupe d'âge principal dont il faut se préoccuper pour détecter et traiter les angines streptococciques en vue de prévenir le rhumatisme articulaire aigu (et la cardiopathie rhumatismale chronique) est celui des 5-15 ans, la même prise en charge clinique s'applique aux enfants

plus jeunes, car des cas de rhumatisme articulaire aigu sont également possibles dans ce groupe d'âge.

Dans la pharyngite aiguë, les deux pathogènes les plus importants sont *Streptococcus pyogenes* et *Corynebacterium diphtheriae*. Dans l'otite moyennée aiguë, *S. pneumoniae* ou *H. influenzae* sont généralement en cause (5).

Les directives de prise en charge des IRA du Programme OMS de lutte contre les infections respiratoires aiguës sont basées sur l'hypothèse qu'il y a une incidence assez élevée de pneumonies bactériennes chez les enfants consultant l'établissement de soins, et que les facteurs de risque de pneumonie, comme la malnutrition et l'insuffisance pondérale à la naissance, sont relativement fréquents, aboutissant à des taux élevés de mortalité due spécifiquement aux pneumonies. De ce fait, elles recommandent une antibiothérapie dans les situations où une pneumonie bactérienne est une des premières possibilités à envisager.

Le Programme IRA de l'OMS recommande quatre antibiotiques à utiliser en première intention pour le traitement ambulatoire de la pneumonie chez les enfants âgés de 2 mois à 5 ans: le cotrimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole), l'amoxicilline, l'ampicilline et la pénicilline procaine. La benzathine pénicilline et la phénoxyéthylpénicilline (pénicilline V) ne sont pas recommandées dans le traitement de la pneumonie.

Un autre groupe d'antibiotiques est recommandé pour le traitement hospitalier des pneumonies graves ou très graves: la benzylpénicilline, le chloramphénicol, l'oxacilline ou la (flu)cloxacilline et la gentamicine.

L'activité antimicrobienne, la pharmacologie, les voies d'administration, la posologie, la toxicité et les indications de ces antibiotiques dans le traitement des IRA sont détaillées dans le présent document. L'érythromycine est incluse du fait qu'elle est particulièrement indiquée dans le traitement de la coqueluche (et des infections dues à *Chlamydia* et à *Mycoplasma*). Des antibiotiques plus coûteux comme les céphalosporines de troisième génération, qui seraient le traitement de choix de certaines affections là où les ressources ne manquent pas (alors que la mortalité est déjà faible) ne sont pas discutés. Le spectre d'activité de chaque antibiotique est résumé dans l'annexe 1 et les posologies recommandées sont présentées dans l'annexe 2.

On trouvera une présentation détaillée des directives de prise en charge et des recommandations thérapeutiques du Programme IRA de l'OMS dans "Infections respiratoires aiguës chez l'enfant: prise en charge dans les petits hôpitaux des pays en développement - Manuel à l'usage des médecins et autres personnels de santé qualifiés" (document WHO/ARI/90.5).

## 2. BENZYL-PENICILLINE, PENICILLINE PROCAÏNE, BENZATHINE PENICILLINE

La benzylpénicilline est un acide assez instable et les sels suivants, relativement stables, sont utilisés en clinique.

**Benzylpénicilline sodique.** Ce sel extrêmement soluble peut être administré par voie intramusculaire (IM) ou par voie intraveineuse (IV). Les posologies de cette benzylpénicilline et d'autres préparations de benzylpénicilline peuvent être exprimées en unités. Une unité d'activité est équivalente à 0,6 µg de benzylpénicilline sodique pure.

**Benzylpénicilline potassique.** Une unité d'activité de ce sel très soluble est équivalente à 0,625 µg de benzylpénicilline potassique pure.

Le terme "pénicilline G" est utilisé comme synonyme pour l'un ou l'autre de ces deux sels de benzylpénicilline.

**Pénicilline procaïne.** C'est un sel beaucoup moins soluble de benzylpénicilline et il est administré par voie IM sous forme de suspension de cristaux qui se dissolvent lentement; de ce fait, l'absorption de la benzylpénicilline libérée s'étale sur une période prolongée. Une unité d'activité est équivalente à 1,0 µg de pénicilline procaïne pure.

Les termes "pénicilline G procaïne" ou "benzylpénicilline procaïne" sont utilisés comme synonymes.

**Benzathine pénicilline.** C'est un sel de benzylpénicilline encore moins soluble que la pénicilline procaïne et qui est absorbé plus lentement à partir du point d'injection IM, produisant des taux sériques prolongés, mais faibles, de benzylpénicilline. Une unité d'activité est équivalente à 0,75 µg de substance pure. Les sels de procaïne et de benzathine de pénicilline sont connus comme formes "d'action prolongée" ou "retard". Ils ne doivent jamais être administrés par voie IV.

### 2.1 Activité antimicrobienne

La benzylpénicilline est très active contre *S. pyogenes*. Elle l'est également contre *S. pneumoniae*, bien que des souches relativement résistantes soient trouvées de plus en plus souvent dans le monde. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour ces souches sont de 0,1-1,0 µg par ml, contre 0,006-0,008 µg par ml pour les souches totalement sensibles (6).

Des pneumocoques totalement résistants à la benzylpénicilline ont été détectés en Afrique du Sud en 1977 (7) et en Espagne en 1984 (8), mais heureusement ils n'ont pas proliféré dans le monde.

*H. influenzae*, avec une CMI de 1 µg par ml, est modérément sensible à la benzylpénicilline. Les souches productrices de bêta-lactamase sont totalement résistantes. La plupart des souches de *Staphylococcus aureus* sont maintenant résistantes car elles sont productrices de bêta-lactamase. Les streptocoques du groupe

B et *L. monocytogenes* sont pénicillino-sensibles. *S. faecalis* est également sensible, mais à un moindre degré (CMI 2 µg par ml). Les entérobactéries à Gram négatif sont pénicillino-résistantes.

## 2.2 Pharmacologie

Après administration par voie IM de benzylpénicilline, on obtient des pics sériques élevés. Avec une dose IM de 35 000 unités par kg (environ 21 mg), un pic sérique de 10-15 µg par ml est obtenu en 30 minutes chez l'enfant. Ce taux sérique retombe ensuite à zéro en 4-6 heures (9). Si la benzylpénicilline est administrée par voie IV en courtes perfusions (20 minutes) répétées, les pics sériques et la demi-vie sont à peu près les mêmes que ceux observés après administration par voie IM de la même dose.

Quand de la pénicilline procaïne IM est administrée à des enfants à la dose de 48 000 unités par kg (près de 50 mg par kg), le pic sérique après 3-6 heures est de 4-6 µg par ml et le taux sérique reste supérieur à 1 µg par ml pendant 26 heures (9). Ginsburg, McCracken et Zweighaft (10) ont étudié les taux sériques de pénicilline après administration IM de benzathine pénicilline à des enfants âgés de 1,8 à 10,7 ans. Sept enfants qui pesaient moins de 27 kg ont reçu une dose unique de 600 000 unités (0,45 g). Le pic sérique moyen obtenu au bout de 24 heures était de 0,16 µg par ml et par la suite les taux sériques moyens étaient respectivement de 0,075, 0,04 et 0,01 µg par ml aux jours 5, 10 et 18.

Si la fonction rénale est normale, plus de 70 % d'une dose injectée de benzylpénicilline est excrétée par les reins dans les 6 heures, essentiellement sous forme de médicament actif, et il en résulte des concentrations urinaires élevées. La plus grande partie du médicament est excrétée par sécrétion tubulaire. Cette sécrétion peut être partiellement bloquée par le probénécide. Chez les nouveau-nés, l'excrétion se fait principalement par filtration glomérulaire, car la fonction tubulaire est immature à cet âge; en conséquence, la demi-vie sérique de la benzylpénicilline est prolongée (11). Une petite quantité de pénicilline est éliminée par la bile et le reste est inactivé dans le foie.

## 2.3 Voies d'administration et posologie

**Benzylpénicilline.** La posologie habituelle est de 50 000 unités (30 mg) par kg toutes les 6 heures.

Dans les pays en développement, le médicament est généralement administré par voie IM, mais il peut être également donné par voie IV, à la même dose. Une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique étant une complication connue de la pneumonie, il semblerait prudent dans ces circonstances d'éviter l'administration IV à moins de pouvoir faire les injections d'antibiotique en bolus par une canule IV à demeure. Des études expérimentales semblent montrer que des médicaments comme la benzylpénicilline peuvent être administrés en deux doses quotidiennes, la dose totale quotidienne restant la même (12, 13). On ne dispose pas encore de données provenant d'études contrôlées chez l'homme.

Chez les nouveau-nés, la dose peut être réduite en raison de la clairance rénale diminuée. Pour des nouveau-nés de 0 à 7 jours, une posologie de 50 000 unités (30 mg) par kg de poids corporel, administrée toutes les 12 heures, est généralement suffisante pour la plupart des infections dues à des bactéries sensibles, y compris les streptocoques du groupe B. Pour les nourrissons de plus de 7 jours, la posologie habituelle est de 50 000 unités (30 mg) par kg toutes les 6 heures.

**Pénicilline procaine.** Elle ne peut être administrée que par voie IM. La posologie est de 50 000 unités (50 mg) par kg, une fois par jour. La posologie est la même pour les nouveau-nés.

**Benzathine pénicilline.** Elle aussi ne peut être administrée que par voie IM. Chez les enfants de 2 mois à 5 ans, elle est administrée en une dose unique de 300 000-600 000 unités (225-450 mg). Les enfants de 5 ans et plus doivent recevoir une dose unique de 1 200 000 unités (900 mg).

## 2.4 Toxicité

**Réactions d'hypersensibilité.** (14). Des réactions légères d'hypersensibilité sont fréquentes, se produisant chez 5-10 % des malades traités par la pénicilline, et sont dues à un contact précédent avec le médicament. La manifestation la plus grave d'hypersensibilité à la pénicilline est le choc anaphylactique. Il est rare (sur 100 000 malades, il y a 4-15 cas d'anaphylaxie non mortelle) mais la mort peut survenir en quelques minutes (1 à 2 décès pour 100 000 malades). Le personnel de santé doit toujours demander si le patient a déjà eu une réaction à la pénicilline, car les réactions graves sont plus fréquentes chez les enfants ayant des antécédents d'un type quelconque de réaction. Ces réactions s'observent plus fréquemment chez les jeunes adultes que chez l'enfant.

Les tests cutanés, en utilisant de la benzylpénicilline seule comme réactif, sont peu fiables et peuvent également provoquer une sensibilisation. De ce fait, ils ne sont pas recommandés. Dans des laboratoires de recherche spécialisés, où l'on dispose de réactifs modernes - pénicilloyl-polylysine et mélanges de déterminants mineurs - les tests cutanés peuvent être d'un certain intérêt. Si ces tests sont négatifs chez des malades ayant des antécédents d'allergie possible à la benzylpénicilline, le risque d'une réaction immédiate au médicament est très faible. Cependant, ces tests ne sont pas encore réalisables en pratique, même dans des hôpitaux de pays développés, et ils ne peuvent certainement pas être recommandés dans les pays en développement (15).

L'apparition de pâleur, de dyspnée due à un bronchospasme, d'insuffisance circulatoire et d'un oedème de Quincke dans les 30 minutes qui suivent l'administration de pénicilline doivent alerter le clinicien; l'administration immédiate d'épinéphrine (= adrénaline) est nécessaire, aux doses suivantes:

**Traitement initial (épinéphrine 1:1000, aqueuse):**

nourrissons de moins de 1 an:	0,1 ml par dose
enfants de 1 à 2 ans:	0,2 ml par dose
enfants de 2 à 4 ans:	0,3 ml par dose

L'administration doit se faire par injection IM dans le bras qui n'a pas reçu l'antibiotique. La dose peut être répétée toutes les 15 à 30 minutes.

L'administration IV d'hydrocortisone et d'un antihistaminique aidera à éviter une aggravation après que le traitement initial ait été donné. Une perfusion IV d'un succédané du plasma, comme du dextran, peut être nécessaire pour combattre le choc. La maladie du sérum est une réaction tardive qui se produit chez environ 2 % des malades traités par la benzylpénicilline. Elle se manifeste par de la fièvre, de l'urticaire, des douleurs articulaires et parfois un oedème de Quincke. En général, elle n'est pas grave et cède à l'arrêt du médicament.

**Réactions particulières à la pénicilline procaïne.** Parfois, des réactions graves, avec convulsions et pouvant entraîner la mort, peuvent être dues à l'injection accidentelle IV de cette préparation. Des effets indésirables moins graves tels qu'anxiété, tachycardie, désorientation, ou comportement psychotique peuvent se produire dans les quelques minutes qui suivent une injection. Ils sont probablement dus à la toxicité directe de la procaïne (16); cependant, ils sont très rares chez l'enfant.

**Lésions nerveuses et musculaires.** Le danger d'une lésion du nerf sciatique due à des injections de benzylpénicilline IM dans la fesse est bien connu et c'est pourquoi le médicament est généralement injecté dans la face externe de la cuisse. Dans de rares cas, des contractures musculaires peuvent être dues à des injections répétées dans la cuisse.

**Injections intra-artérielles de pénicilline procaïne ou de benzathine pénicilline.** C'est une complication rare mais grave des injections IM de pénicilline procaïne ou de benzathine pénicilline. Le médicament étant injecté sous pression, une diffusion rétrograde dans les artères est possible, aboutissant à des lésions ischémiques des muscles et même à une myélite transverse (17).

**Autres complications.** Elles sont peu probables quand les trois préparations de pénicilline mentionnées ci-dessus sont utilisées par voie IM pour traiter des maladies respiratoires aiguës chez l'enfant. Une réaction de Jarisch-Herxheimer ne se produit que lorsque certaines maladies comme la syphilis sont traitées par la benzylpénicilline. D'autres complications, comme les réactions toxiques et les convulsions directement dues à la benzylpénicilline, la néphrite interstitielle et l'anémie hémolytique, n'arrivent que si des doses élevées (supérieures à 10 millions d'unités ou 6 g par jour) de benzylpénicilline sont données par voie IV (18, 19).

## 2.5 Indications

**Benzylpénicilline.** Elle est employée pour le traitement des pneumonies graves chez les enfants de 2 mois à 5 ans. Ces enfants ont un tirage respiratoire, mais n'ont pas de cyanose et sont encore capables de boire. Les pneumonies dues à des pneumocoques et à *H. influenzae* répondent à ce traitement. La cause la plus vraisemblable d'échec thérapeutique est que le germe responsable soit *S. aureus* ou *H. influenzae* producteur de bêta-lactamase. En association avec de la gentamicine, la benzylpénicilline est recommandée pour le traitement des pneumonies chez les nourrissons de moins de 2 mois.

**Pénicilline procaine.** Il est possible de donner une seule injection IM quotidienne pour le traitement à domicile des pneumonies chez des enfants qui ont une respiration rapide, mais pas de tirage. Les médicaments de remplacement recommandés dans ces cas sont l'ampicilline orale, l'amoxicilline ou le cotrimoxazole. La pénicilline procaine en administration quotidienne unique pendant 7 jours est utilisée en complément à l'antitoxine pour le traitement de la diphtérie.

**Benzathine pénicilline.** Elle ne convient pas au traitement de la pneumonie ou de l'otite moyenne car les faibles taux sériques ne dépassent pas les CMI pour *H. influenzae*. Une injection de ce médicament peut être donnée pour traiter les angines streptococciques.

## 3. PHENOXYMETHYLPENICILLINE

La phénoxyéthylpénicilline, également connue sous le nom de pénilline V et la phénoxyéthylpénicilline, également connue sous le nom de phénéticilline, sont stables en milieu acide et peuvent être administrées par voie orale. Les spectres antimicrobiens de ces médicaments sont semblables à ceux de la benzylpénicilline, mais certains germes y sont moins sensibles. Par exemple, *H. influenzae* avec une CMI de 5 µg par ml est environ dix fois moins sensible à la pénicilline V qu'à la benzylpénicilline. Le médicament ne convient pas au traitement de l'otite moyenne ou de la pneumonie, car les taux sériques ne sont pas assez élevés pour inhiber *H. influenzae*. La pénicilline V convient au traitement de l'angine streptococcique. Un traitement de 10 jours est nécessaire (20). La posologie est de 12,5 mg par kg toutes les 6 heures. Des essais cliniques récents montrent que, pour le traitement de l'angine streptococcique, le médicament est tout aussi efficace si la dose quotidienne totale est administrée en 2 doses (c'est-à-dire 25 mg par kg toutes les 12 heures) (21). Avec les doses habituelles, le pic sérique n'est que d'environ 2 µg par ml. Les effets indésirables sont les mêmes qu'avec la benzylpénicilline, sauf que le choc anaphylactique est encore plus rare et que les complications, observées seulement avec des doses élevées de benzylpénicilline IV, ne se produisent pas.

#### 4. CLOXACILLINE, OXACILLINE, FLUCLOXACILLINE, NAFICILLINE, METICILLINE

##### 4.1 Activité antimicrobienne

Ce sont des isoxazoly pénicillines semi-synthétiques très voisines qui associent une résistance aux bêtalactamases staphylococciques à une résistance à l'acidité gastrique. Bien que d'autres bactéries leur soient sensibles, elles ne sont utilisées que pour le traitement des infections staphylococciques. Les staphylocoques méticillino-résistants sont résistants à ces médicaments. La méticilline et la nafcilline sont inefficaces par voie orale et doivent, de ce fait, n'être administrées que par voie intramusculaire ou intraveineuse. La dose chez l'enfant est de 25-50 mg/kg toutes les 6 heures. Les remarques qui suivent seront limitées à la cloxacilline, l'oxacilline et la flucloxacilline, la cloxacilline étant prise comme exemple type.

##### 4.2 Voies d'administration et posologie

La posologie habituelle est de 25-50 mg/kg toutes les 6 heures. Le médicament peut être administré par voie orale, IM ou IV. Chez les nouveau-nés, des doses plus faibles sont nécessaires car la vitesse d'excrétion rénale est réduite. Pendant les 7 premiers jours de la vie, une dose de 25 mg par kg, administrée toutes les 12 heures, est recommandée. Chez les nourrissons de 8 à 30 jours, une dose de 25 mg par kg toutes les 8 heures est nécessaire (3). Chez les grands enfants et chez l'adulte, le pic sérique après la dose habituelle par voie orale est atteint au bout d'une heure et il est d'environ 8 µg par ml. Après administration IM, le pic sérique est atteint en 30 minutes et il est presque double. Avec les deux voies d'administration, les taux sériques reviennent à zéro en 4 heures. Comme la benzylpénicilline, la cloxacilline est excrétée surtout par les reins, à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire.

##### 4.3 Toxicité

Les principaux effets indésirables sont des réactions d'hypersensibilité semblables à celles qui se produisent avec la benzylpénicilline, et des troubles gastro-intestinaux. De la fièvre, des vomissements, et des tests de fonction hépatique anormaux ont été observés, mais tout rentre dans l'ordre quand le traitement est arrêté. Une neutropénie réversible peut également se produire, mais rarement.

##### 4.4 Indications

La cloxacilline par voie parentérale est employée dans le traitement des infections staphylococciques prouvées ou suspectées. Si une pneumonie très grave ne répond pas au chloramphénicol IM, ou qu'une radiographie thoracique montre un pneumato-cèle ou un empyème, un traitement par la cloxacilline plus de la gentamicine doit être prescrit pendant un minimum de 3 semaines. La cloxacilline donnera une meilleure couverture dans l'éventualité d'une pneumonie due à *S. aureus* et la gentamicine sera utile dans le cas peu probable où la pneumonie serait due à des bacilles à Gram négatif, comme *E. coli*.

Chez les nourrissons de moins de 2 mois, si la réponse à l'association habituelle benzylpénicilline plus gentamicine est médiocre, de la cloxacilline, plus de la gentamicine, peuvent être utilisées pour couvrir l'éventualité d'une pneumonie staphylococcique.

## 5. AMPICILLINE ET AMOXYCILLINE

Ces deux pénicillines semi-synthétiques sont semblables à tous égards, sauf que l'amoxycilline est mieux absorbée après administration par voie orale et que seule l'ampicilline est disponible en préparation pour administration parentérale. De ce fait, l'amoxycilline est recommandée quand un traitement par voie orale est indiqué, alors que l'ampicilline est utilisée quand une administration parentérale est nécessaire.

### 5.1 Activité antimicrobienne

Les deux médicaments ont la même activité antibactérienne que la benzylpénicilline, mais à l'égard de la plupart des cocci à Gram positif, la benzylpénicilline est légèrement plus active. L'ampicilline et l'amoxycilline sont un peu plus actives vis-à-vis de *H. influenzae* (CMI 0,05-0,25 µg par ml); les souches productrices de bêtalactamase sont résistantes. Ces médicaments sont également actifs à l'égard de certaines entérobactéries à Gram négatif, comme *E. coli* et *Proteus mirabilis*, mais d'autres comme *Klebsiella sp.* sont résistantes.

### 5.2 Pharmacologie

L'amoxycilline est bien absorbée après administration par voie orale. Son absorption, à l'inverse de celle de l'ampicilline, n'est que légèrement affectée par les aliments (22). Chez l'adulte, après une dose orale unique de 500 mg, un pic sérique moyen d'environ 3 µg par ml est atteint en 1 à 2 heures et les taux sériques reviennent généralement à zéro en 6 heures. L'ampicilline orale n'atteint que la moitié de ces taux alors que l'ampicilline IM atteint des taux qui sont très voisins de ceux de l'amoxycilline orale.

Comme la benzylpénicilline, ces médicaments sont principalement excrétés par les reins, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

### 5.3 Voies d'administration et posologie

L'amoxycilline est donnée par voie orale à la dose de 15 mg par kg toutes les 8 heures. La posologie de l'ampicilline IM est de 50 mg par kg toutes les 6 heures (la dose habituelle d'ampicilline orale est de 25 mg par kg toutes les 6 heures).

Pour les nouveau-nés, seule l'ampicilline parentérale est utilisable. Une dose de 50 mg par kg de poids corporel est recommandée toutes les 12 heures pour les nourrissons de moins de 7 jours, et toutes les 8 heures pour les nourrissons de 8 à 30 jours.

### 5.4 Toxicité

L'ampicilline et l'amoxycilline peuvent donner lieu à une allergie croisée avec d'autres pénicillines et, chez les sujets sensibles, elles peuvent déclencher toutes les réactions d'hypersensibilité que l'on observe avec la benzylpénicilline. Les éruptions sont plus fréquentes avec l'ampicilline et l'amoxycilline qu'avec d'autres pénicillines mais ne traduisent habituellement pas une véritable hypersensibilité à la pénicilline. L'éruption apparaît en général 8 à 10 jours (moyenne 4-14 jours) après le début du traitement, elle est urticarienne ou maculaire, et disparaît souvent, même si

le traitement est poursuivi. Le risque d'éruption augmente si le malade a une mononucléose, une infection à cytomégalovirus, une leucémie lymphoïde ou un lymphome (23).

Les effets indésirables gastro-intestinaux, en particulier de la diarrhée mais également des nausées et des vomissements, sont assez fréquents, généralement après administration par voie orale, et sont associés à des modifications marquées de la flore fécale. Ces dernières s'observent plus fréquemment avec l'ampicilline qu'avec l'amoxicilline. Les enfants souffrent souvent de diarrhée modérée mais qui, parfois, peut être sévère et nécessiter l'arrêt du traitement. Rarement, des diarrhées liées à l'ampicilline ont pour cause la production de toxine par *Clostridium difficile*.

### 5.5 Indications

**Ampicilline.** Ce médicament, donné par voie IM, peut remplacer la benzylpénicilline pour le traitement des pneumonies graves de l'enfant de 2 mois à 5 ans, du fait que la CMI pour *H. influenzae* est plus faible qu'avec la benzylpénicilline. Cependant, la benzylpénicilline est efficace et reste préférée. Une association d'ampicilline et de gentamicine IM peut être utilisée pour la pneumonie du nourrisson de moins de 2 mois, mais l'association de benzylpénicilline et de gentamicine est habituellement préférée.

**Amoxicilline.** Cet antibiotique, administré par voie orale, peut être employé pour le traitement à domicile de la pneumonie. C'est également un médicament utile pour le traitement de l'otite moyenne.

## 6. COTRIMOXAZOLE

La triméthoprime a été synthétisée en 1956. Elle a un large spectre d'activité antibactérienne. Elle interrompt la synthèse des purines bactériennes et agit sur la même chaîne métabolique que les sulfamides. L'association de la triméthoprime avec un sulfamide a un effet synergique contre certaines bactéries (24). De 1968 à 1978, la triméthoprime n'était disponible pour emploi général qu'en mélange avec un sulfamide d'activité moyenne, le sulfaméthoxazole. Les formulations commerciales contiennent un mélange de sulfaméthoxazole et de triméthoprime dans un rapport fixe de 5:1. Le nom de cotrimoxazole est utilisé pour désigner cette association.

Bien des avantages revendiqués à l'origine pour le cotrimoxazole ont depuis été mis en doute; pour la plupart des infections, la triméthoprime est le médicament le plus actif et a moins d'effets indésirables que l'association. La plupart des cliniciens admettent maintenant que, pour de simples infections des voies urinaires, la triméthoprime peut être utilisée seule (25). Cependant, l'efficacité de la triméthoprime seule dans le traitement des pneumonies de l'enfance n'a pas encore été prouvée.

### 6.1 Activité antimicrobienne

Le cotrimoxazole, comme la triméthoprime, est actif à l'égard de pathogènes respiratoires importants comme *S. pneumoniae*, *S. aureus*, et *H. influenzae*, y compris les souches productrices de bêta-lactamase. Des entérobactéries à Gram négatif sont également sensibles, par exemple *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* et *Proteus sp.* Des souches résistantes sont apparues chez *Proteus sp.*, mais sont encore peu fréquentes. L'expérience clinique semble indiquer que *Pneumocystis carinii* est sensible au cotrimoxazole (26).

### 6.2 Pharmacologie

La triméthoprime est bien absorbée après administration orale. Chez l'adulte, après la dose orale habituelle de 160 mg, un pic sérique d'environ 2 µg par ml est atteint en 1 à 2 heures; ce taux se maintient pendant environ 6 heures, puis chute progressivement. La demi-vie sérique du médicament est d'environ 13 heures et on peut encore détecter le médicament dans le sérum 24 heures après une dose habituelle (27). Récemment, il a été prouvé que le médicament atteint les mêmes pics sériques chez l'enfant que chez l'adulte, mais qu'ensuite il est éliminé plus rapidement, avec en conséquence une demi-vie sérique plus courte (28). Le sulfaméthoxazole est également bien absorbé par le tractus gastro-intestinal et sa demi-vie est presque identique à celle de la triméthoprime.

La triméthoprime et le sulfaméthoxazole sont tous deux éliminés par les reins sous forme inchangée ou sous forme de métabolites.

### 6.3 Voies d'administration et posologie

La posologie habituelle du cotrimoxazole chez l'enfant était: sulfaméthoxazole/triméthoprime, 15/3 mg par kg toutes les 12 heures. Cependant, d'après des études récentes (28), la dose de triméthoprime pour les enfants devrait être plus élevée, environ 3 mg par kg toutes les 8 heures. On recommande par conséquent 20/4 mg par kg toutes les 12 heures. La dose un peu élevée de sulfaméthoxazole est acceptable. Pour le traitement de la pneumonie à *P. carinii*, une dose élevée de sulfaméthoxazole/triméthoprime est nécessaire, par exemple 10 mg de triméthoprime par kg toutes les 12 heures (29). L'emploi du cotrimoxazole est en général déconseillé dans les pays développés pendant les 4 premières semaines de la vie. Cependant, il a été occasionnellement utilisé pour le traitement d'infections graves chez des nourrissons de 2 à 3 semaines, sans signe de toxicité (30). Des sulfamides comme le sulfisoxazole déplacent la bilirubine de ses sites de liaison avec les albumines et peuvent provoquer un ictère nucléaire (31). Cependant, le sulfaméthoxazole ne déplace que faiblement la bilirubine. Springer, Eyal et Michel (32) n'ont pas observé de déplacement de la bilirubine de l'albumine avec des concentrations de sulfaméthoxazole atteignant 300 µg par ml. Aucun rapport n'a fait état d'un lien entre le sulfaméthoxazole et l'ictère nucléaire (31); cependant on n'a que peu d'expérience de ce médicament chez le jeune nourrisson.

On préférera la benzylpénicilline, plus de la gentamicine, par voie parentérale, au cotrimoxazole pour le traitement de la pneumonie chez les nourrissons de moins de 2 mois. Le cotrimoxazole ne doit

pas être utilisé chez les nourrissons de cet âge qui sont prématurés ou ictériques. On ne dispose que de peu de données pharmacocinétiques sur le cotrimoxazole dans ce groupe d'âge. Les posologies actuellement recommandées sont indiquées dans l'annexe 2.

#### 6.4 Toxicité

La plupart des effets toxiques du cotrimoxazole sont attribuables au sulfaméthoxazole. Des réactions d'hypersensibilité modérée sont fréquentes mais dans de rares cas elles prennent la forme d'un syndrome, grave et parfois mortel, de Stevens-Johnson. Une aplasie médullaire avec neutropénie et thrombopénie est également possible. La néphrotoxicité et l'hépatotoxicité sont moins fréquentes. Ces réactions s'observent plus souvent chez les malades âgés et sont relativement rares chez l'enfant (33). Des données ont été publiées en 1985 sur les décès associés au cotrimoxazole et à l'ampicilline au Royaume-Uni. Soixante-quatre décès (1,4 par million de prescriptions), parmi lesquels 50 étaient dus à des dyscrasies sanguines et 14 à des réactions cutanées, étaient attribuables au traitement par le cotrimoxazole. L'incidence totale de réactions mortelles est donc encore relativement faible, bien que plus élevée que celle observée avec l'ampicilline (0,18 par million de prescriptions) (34).

#### 6.5 Indications

Le cotrimoxazole peut être utilisé en remplacement de la pénicilline procaine, de l'amoxicilline ou de l'ampicilline par voie orale en administrations quotidiennes, pour le traitement à domicile de la pneumonie (35, 36). Il est beaucoup moins coûteux que la pénicilline procaine ou l'amoxicilline, et les souches de *H. influenzae* productrices de bêtalactamase lui sont sensibles. Le cotrimoxazole peut remplacer l'association benzylpénicilline/gentamicine IM, quand on n'en dispose pas, pour le traitement de la pneumonie chez les nourrissons de moins de 2 mois.

### 7. CHLORAMPHENICOL

Le chloramphénicol, isolé en 1947, a été le premier antibiotique à large spectre. Malgré plus de quarante ans d'emploi, ce médicament garde son activité *in vitro* et *in vivo* à l'égard d'une large variété d'espèces de bactéries et de rickettsies.

#### 7.1 Activité antimicrobienne

Le chloramphénicol est actif vis-à-vis de presque toutes les espèces bactériennes qui causent la pneumonie chez les jeunes nourrissons et les enfants. Ces espèces comprennent *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, les streptocoques du groupe B, *L. monocytogenes*, *H. influenzae* (y compris des souches productrices de bêtalactamase), et des entérobactéries à Gram négatif comme *E. coli* et *Klebsiella sp.* Des souches de *H. influenzae* résistantes au chloramphénicol peuvent apparaître mais sont rares: une enquête récente portant sur 426 isolements de *Haemophilus sp.* dans 11 pays en développement a montré que 1,6 % étaient résistants au médicament (37).

## 7.2 Pharmacologie

**Absorption et taux sériques:** Le chloramphénicol se dissout difficilement et a un goût amer. Chez les adultes et les grands enfants, il peut être donné par voie orale en gélules. Le pic sérique chez l'adulte après une dose orale de 1,0 g est d'environ 13 µg par ml et est atteint 2 heures après l'administration. La demi-vie du chloramphénicol actif dans le sérum est de 1,6 à 3,3 heures. Quand les taux sériques de chloramphénicol sont surveillés, le but est d'obtenir des concentrations minimales d'environ 5 µg par ml et des pics sériques juste inférieurs à 20 µg par ml (38). Les jeunes enfants sont incapables d'avaler des gélules ou de tolérer le goût amer du médicament; on emploie donc un ester insipide, le palmitate de chloramphénicol. Celui-ci doit être hydrolysé par des enzymes dans l'intestin, avant que le chloramphénicol actif soit libéré puis absorbé. Chez le nouveau-né, il donne des taux sanguins variables, probablement en raison de son absorption prolongée et irrégulière (39). Chez les grands enfants, le chloramphénicol provenant de cet ester est bien absorbé et les concentrations sériques obtenues sont au moins identiques à celles obtenues avec le succinate de chloramphénicol IV (40, 41).

La pharmacodynamique du chloramphénicol oral chez les enfants souffrant de malnutrition grave devra être étudiée plus avant. Deux études ont laissé supposer que l'absorption du palmitate de chloramphénicol oral peut être normale (42, 43), cependant une troisième étude plus importante a montré une absorption orale irrégulière, 30 % des enfants (44) n'obtenant que des taux sériques faibles. Pour l'administration IM et IV, on utilise un ester soluble, le succinate de chloramphénicol. Ce dérivé n'a pas d'activité antibactérienne, mais il est rapidement hydrolysé dans l'organisme pour produire du chloramphénicol actif. L'hydrolyse de l'ester varie beaucoup d'un sujet à l'autre et une certaine quantité de succinate de chloramphénicol est excrétée sous forme inchangée dans les urines (41). Le pic sérique après une dose IV de cet ester est semblable ou inférieur à celui obtenu après administration orale. Cette préparation est très largement utilisée pour des infections graves depuis plusieurs années, aux doses identiques à celles employées pour l'administration orale, et les résultats thérapeutiques en sont satisfaisants.

Dans une étude effectuée chez des adultes, il a été observé que les taux sériques de chloramphénicol après administration IM du succinate n'étaient que la moitié environ de ceux obtenus après que des doses identiques aient été données par voie orale (45). Environ un tiers de la dose IM se trouvait dans le sérum sous forme d'ester inactif. Bien que la voie IM n'ait pas été comparée avec la voie IV, cette étude a discrédité le chloramphénicol IM. Pourtant, les taux plasmatiques de chloramphénicol étaient aussi plus élevés après administration orale qu'après administration IV; on ne peut donc, sur ces seules données, conclure à la supériorité de la voie IV sur la voie IM. Il a été démontré (46) que la biodisponibilité du chloramphénicol donné par voie IM ou IV n'est que de 60 à 70 % de celle du chloramphénicol oral.

La voie IM a divers avantages, en particulier dans les pays peu développés (elle est moins coûteuse, prend moins de temps et comporte moins de risque de septicémie et d'hyperhydratation).

Shann et al. (47) ont montré qu'il n'y avait pas de différence entre les voies IM et IV d'administration du succinate sodique de chloramphénicol. Dans les deux cas, une certaine quantité de succinate peut se retrouver dans l'organisme telle quelle, et être excrétée sous forme inchangée. Les auteurs ont étudié 70 enfants ayant reçu du chloramphénicol par voie IM (53 cas) ou IV (17 cas), à la dose de 25 mg par kg 4 fois par jour. Les pics sériques étaient semblables dans les deux groupes après la première dose et plus élevés dans le groupe IM après les doses ultérieures. Chez tous les enfants, des pics sériques suffisants, supérieurs à 13 µg par ml, ont été obtenus.

Si l'état clinique de l'enfant s'améliore après les premiers jours d'administration IM ou IV, le chloramphénicol doit alors être donné par voie orale aussi longtemps qu'il est bien toléré.

**Excrétion:** Environ 90 % d'une dose de chloramphénicol sont excrétés dans l'urine, mais seulement 5-10 % sous forme active. Le chloramphénicol est rapidement conjugué avec l'acide glucuronique dans le foie. Ces conjugués n'ont pas d'activité antibactérienne. Le médicament actif ne s'accumule pas dans le sérum des patients urémiques. Chez le nouveau-né, l'immaturité hépatique ne permet pas la glucuroconjugaison, et le chloramphénicol actif s'accumule dans l'organisme si on ne réduit pas les doses.

### 7.3 Voies d'administration et posologie

La posologie est la même pour les trois voies d'administration: 25 mg par kg toutes les 6 heures.

Pour les nouveau-nés, une dose de 25 mg/kg toutes les 12 heures a été recommandée (48,49). Cependant, un ajustement individuel de la posologie, avec surveillance des taux sériques, est fortement recommandé, quand cela est possible, dans ce groupe d'âge.

### 7.4 Toxicité

**Anémie aplastique.** Le risque de cette complication est d'environ un pour 40 000 et l'anémie aplastique est généralement irréversible et mortelle. Il a été avancé que le chloramphénicol par voie parentérale pourrait ne pas être la cause de cette complication. Cependant, divers cas d'anémie aplastique, dont la seule cause apparente était le chloramphénicol administré par voie parentérale, ont été rapportés (50).

**Toxicité hématopoïétique.** Cet effet sur la moelle osseuse reflète l'action pharmacologique du médicament. Il se produit pendant le traitement et il est généralement lié à la dose et réversible. Cet effet indésirable peut être détecté précocement si des examens hématologiques réguliers, avec numération des réticulocytes, sont effectués pendant le traitement. Une chute de l'hémoglobine et un abaissement du nombre des réticulocytes sont des signes

précoces d'alarme. Cependant, quand le chloramphénicol n'est donné que pendant 5 à 10 jours, une telle toxicité de portée clinique est rare.

**Syndrome gris.** Il s'agit d'un collapsus vasculaire aigu, souvent mortel, qui a été décrit à l'origine chez des nouveau-nés qui avaient reçu des doses excessives de chloramphénicol (supérieures à 100 mg/kg par jour). Ce syndrome était manifestement associé à des doses élevées du médicament actif (51). Récemment, un tableau semblable a été observé chez des adultes et de grands enfants après un surdosage accidentel de chloramphénicol.

**Autres effets indésirables.** Des symptômes gastro-intestinaux apparaissent parfois après administration orale. Le chloramphénicol a une action inhibitrice sur le métabolisme du tolbutamide, de la diphénylhydantoïne et du dicoumarol. A l'inverse, aussi bien la phénytoïne que le phénobarbital peuvent accélérer le métabolisme du chloramphénicol par l'induction des enzymes microsomiques hépatiques, avec pour conséquence des taux sériques anormalement bas de chloramphénicol (52).

## 7.5 Indications

Le chloramphénicol est le médicament de choix pour le traitement des enfants de 2 mois à 5 ans atteints de pneumonie très grave, c'est-à-dire ceux qui sont cyanosés ou incapables de boire. Le médicament est d'abord donné par voie IM, mais quand l'état de l'enfant s'améliore, on peut passer à la voie orale. Le chloramphénicol est également le meilleur médicament pour le traitement de l'épiglottite aiguë.

## 8. GENTAMICINE

La gentamicine a une structure chimique voisine de celle des autres aminosides (par exemple streptomycine, kanamycine et amikacine).

### 8.1 Activité antimicrobienne

Des bactéries à Gram positif, seules *S. aureus* et *S. epidermidis* sont sensibles à la gentamicine. *L. monocytogenes* est modérément sensible (CMI 0,25-1,0 µg/ml) (53). Le principal avantage de la gentamicine est qu'elle est active à l'égard de presque toutes les entérobactéries à Gram négatif, comme *E. coli*, et les différentes espèces d'*Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Citrobacter* et *Yersinia*. Parmi les autres bactéries à Gram négatif sensibles figurent *Pseudomonas aeruginosa*, *Pasteurella multocida*, *Acinetobacter sp.*, *Francisella tularensis* et *Campylobacter jejuni*. *H. influenzae* est relativement résistant. Il existe des souches résistantes de toutes ces bactéries, mais elles sont encore relativement rares.

### 8.2 Pharmacologie

Le médicament ne peut être donné que par voie IM ou IV. Dans les pays en développement, il est habituellement donné par voie IM. Si une dose unique de 2,5 mg/kg est donnée par voie IM à un enfant de moins de 5 ans, un pic sérique moyen de 7 µg/ml est atteint en une heure. La demi-vie sérique du médicament est

d'environ 4 heures, et 8 heures après l'injection le taux sérique n'est plus que d'environ 1 µg/ml. La quasi-totalité de la gentamicine administrée est excrétée par les reins, par filtration glomérulaire, presque entièrement sous la forme active.

### 8.3 Voies d'administration et posologie

Chez l'enfant, il faut des doses de gentamicine plus élevées que chez l'adulte pour obtenir des taux sériques semblables. Alors que la dose adulte est de 1,5 mg/kg toutes les 12 heures, les enfants de moins de 5 ans doivent recevoir 2,5 mg/kg toutes les 8 heures.<sup>1</sup> La dose IV est la même que la dose IM (54). Chez les nouveau-nés, la posologie doit être réduite à 2,5 mg par kg toutes les 12 heures pendant la première semaine de la vie. Par la suite, on peut leur donner la même dose qu'aux enfants de moins de 5 ans (3).

Des études sur l'animal montrent que l'administration de la dose totale quotidienne d'aminoside en une seule injection peut être aussi efficace et moins toxique (55), mais on ne dispose pas encore de données d'études contrôlées chez l'homme. Chez tout malade ayant une insuffisance rénale, il faut réduire les doses de gentamicine en conséquence.

### 8.4 Toxicité

Les principaux effets indésirables sont l'ototoxicité, qui se manifeste principalement par une atteinte de la fonction vestibulaire mais qui peut aussi aboutir à la surdité, et la néphrotoxicité. Ils sont tous deux moins fréquents chez l'enfant que chez l'adulte, et peu à craindre lors d'une cure unique, aux doses recommandées chez des enfants ayant une fonction rénale normale.

### 8.5 Indications

Pour le traitement de la pneumonie chez les nourrissons de moins de 2 mois, la gentamicine est utilisée en association avec de la benzylpénicilline IM. En cas de suspicion de pneumonie staphylococcique, la gentamicine peut être utilisée en association avec la cloxacilline. Ces médicaments ont souvent un effet synergique *in vitro*, mais un essai clinique effectué dans les endocardites staphylococciques a montré qu'il n'y a peut-être pas d'avantage réel à ajouter un aminoside à une pénicilline pénicillinase-résistante (56).

Des pneumonies dues à *Klebsiella* et à d'autres espèces à Gram négatif sont également possibles chez des nourrissons plus âgés et chez les enfants. Si une pneumonie très grave ne répond pas au chloramphénicol, on peut donner de la gentamicine et de la cloxacilline.

## 9. ERYTHROMYCINE

L'érythromycine a été isolée en 1952. Il existe quatre préparations pour administration orale: érythromycine base, stéarate d'érythromycine (un sel); éthylsuccinate d'érythromycine (un ester); laurylsulfate de l'ester propionique d'érythromycine (estolate d'érythromycine), qui est le sel d'un ester.

<sup>1</sup> Quand on ne dispose pas de gentamicine, la kanamycine peut être utilisée à la dose de 10 mg/kg toutes les 8 heures.

### 9.1 Activité antimicrobienne

*S. pneumoniae* et *S. pyogenes* sont extrêmement sensibles à l'érythromycine mais *S. faecalis* l'est moins. *S. aureus*, *S. epidermidis*, *C. diphtheriae* et *L. monocytogenes* sont, en général, également sensibles. Parmi les bactéries à Gram négatif, *H. influenzae* est modérément sensible (CMI 2,5 µg/ml) et *Legionella pneumophila* est sensible. Les entérobactéries à Gram négatif comme *E. coli* sont généralement résistantes. L'érythromycine est aussi active à l'égard de *C. trachomatis* et de *Mycoplasma pneumoniae*. La plupart des germes, en particulier *S. aureus* et les streptocoques, peuvent devenir résistants à l'érythromycine.

### 9.2 Pharmacologie

L'érythromycine base étant détruite par l'acide gastrique, les comprimés sont fabriqués avec un enrobage acido-résistant. Il existe aussi des formulations en gélules contenant des granulés ou des pellets à enrobage gastro-résistant, qui sont supposées permettre une meilleure absorption et une meilleure biodisponibilité de l'érythromycine. Le stéarate d'érythromycine est moins facilement détruit dans l'estomac et il se dissocie dans le duodénum, libérant l'érythromycine active qui est alors absorbée.

Les deux esters d'érythromycine, l'éthylsuccinate et l'estolate, sont moins sensibles à l'acide gastrique que la base et le stéarate, et ils sont plus complètement absorbés dans le tractus gastro-intestinal (57,58). Pour une dose donnée, l'estolate a une activité antibiotique plus forte et plus durable dans le sérum que l'éthylsuccinate, mais tous deux sont dépourvus d'activité antibactérienne avant d'être hydrolysés en base libre. L'estolate s'hydrolyse plus lentement dans l'organisme que l'éthylsuccinate, et les taux circulants d'antibiotique provenant de l'estolate consistent pour 70-80 % en ester inchangé et seulement pour 20-30 % en base active. Avec l'éthylsuccinate, plus rapidement hydrolysé, les taux circulants consistent pour 45 % environ en ester et 55 % en base active.

Les taux sériques atteints après des doses uniques d'érythromycine base et de stéarate sont à peu près les mêmes. Après une dose de 250 mg administrée à un adulte à jeun, le pic sérique atteint en deux heures est de 0,5-1,0 µg/ml. Le pic sérique atteint après administration d'estolate d'érythromycine est 3 à 4 fois plus élevé. Les aliments n'ont pas d'influence appréciable sur l'absorption de l'estolate, alors que la base et le stéarate sont médiocrement absorbés s'ils sont donnés avec des aliments. Même en admettant qu'une partie de la dose circule sous forme d'ester non hydrolysé, l'estolate donne des taux plus élevés d'érythromycine active que les autres préparations d'érythromycine prises par voie orale. L'érythromycine est excrétée en partie dans les urines et en partie dans la bile, mais une grande proportion semble être inactivée dans l'organisme.

### 9.3 Voies d'administration et posologie

Les deux esters d'érythromycine, insipides et peu affectés par l'acide gastrique, sont les plus indiqués chez l'enfant. Chez les nourrissons de moins de 2 mois, on donne une suspension d'estolate d'érythromycine à la dose de 10 mg par kg toutes les 8 à 12

heures. La dose d'éthylsuccinate d'érythromycine est de 10 mg par kg toutes les 6 heures (59). Chez les nourrissons plus grands et chez les enfants, la dose habituelle de toutes les préparations pédiatriques d'érythromycine est de 15 mg par kg toutes les 8 heures. L'érythromycine peut être donnée par voie IV pour traiter les infections graves, sous forme de lactobionate ou de gluceptate d'érythromycine. Il est préférable de ne pas administrer l'érythromycine par voie IM car la grande quantité d'eau nécessaire pour dissoudre 500 mg (10 ml) rend les injections très douloureuses.

#### 9.4 Toxicité

Des nausées, des vomissements et de la diarrhée peuvent être provoqués par l'érythromycine administrée par voie orale. L'hépatotoxicité est une complication peu fréquente, généralement associée à l'estolate, mais également signalée avec d'autres formulations. L'ictère, avec des douleurs abdominales hautes, commence 10 jours environ après le début du traitement. Il existe une éosinophilie et les tests de fonction hépatique montrent généralement une cholestase. La plupart des malades guérissent complètement après arrêt du médicament.

#### 9.5 Indications

L'érythromycine est fréquemment donnée aux malades allergiques à la pénicilline dans des indications comme les angines streptococciques, les pneumonies staphylococciques et la diphtérie. Ce médicament est également efficace dans les pneumonies à *Chlamydia* des nourrissons et dans les pneumonies à *Mycoplasma* et à *Legionella*. Dans la coqueluche, l'érythromycine élimine en général les germes du rhinopharynx, le principal effet étant de réduire la contagion. Elle peut également raccourcir l'évolution de la maladie, mais seulement si le traitement est donné précocement (60).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Berman S. & McIntosh K. (1985) Selective primary health care: strategies for control of disease in the developing world. XXI. Acute respiratory infections. *Rev. Infect. Dis.*, 7:674.
2. Shann F. (1986) Etiology of severe pneumonia in children in developing countries. *Pediatr. Infect. Dis.*, 5:247.
3. McCracken G.H. Jr. & Nelson J.D. (1983) *Antimicrobial therapy for newborns*, 2nd ed. New York, Grune and Stratton.
4. Teele D. (1985) Pneumonia: antimicrobial therapy for infants and children. *Pediatr. Infect. Dis.*, 4:330.
5. Paradise J.L. (1980). Otitis media in infants and children. *Pediatrics*, 65:917.
6. Handwerker S. & Tomasz A. (1986) Alterations in penicillin-binding proteins of clinical and laboratory isolates of pathogenic *Streptococcus pneumoniae* with low levels of penicillin resistance. *J. Infect. Dis.*, 153:83.
7. Appelbaum P.C., Scragg J.N., Bowen A.J. et al. (1977) *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. *Lancet*, ii:995.
8. Casal J., Fenoll A., Vicioso M. et al. (1989) Increase in resistance to penicillin in pneumococci in Spain. *Lancet*, i:735
9. Shann F., Linnemann J., Gratten M. (1987) Serum concentrations of penicillin after intramuscular administration of procaine, benzyl and benethamine penicillin in children with pneumonia. *J. Pediatr.*, 110:299.
10. Ginsburg C.M., McCracken G.H. Jr. & Zweighaft T.C. (1982) Serum penicillin concentrations after intramuscular administration of benzathine benzylpenicillin in children. *Pediatrics*, 69:452.
11. McCracken G.H. Jr., Ginsburg C., Chrane D.F. et al. (1973) Clinical pharmacology of penicillin in newborn infants. *J. Pediatr.*, 82:692.
12. Ebert S.C., Leggett J., Vogelmann B., et al. (1988) Evidence for a slow elimination phase for benzylpenicillin. *J. Infect. Dis.*, 158:200.
13. Vogelmann B., Gudmundsson S., Turnidge J. et al. (1988) *In vivo* postantibiotic effect in thigh infection in neutropenic mice. *J. Infect. Dis.*, 157:287.
14. Berman S. (1988) Penicillin reactions. Document non publié WHO/RSD/88.40. Genève, Organisation mondiale de la Santé.
15. Saxon A. (1983) Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Rev. Infect. Dis.*, 5 (Suppl. 2):368.
16. Silber T.J. & D'Angelo L. (1985) Psychosis and seizures following the injection of benzylpenicillin procaine. *Am. J. Dis. Child.*, 139:335.
17. Weir M.R. & Fearnow R.G. (1983) Transverse myelitis and penicillin. *Pediatrics*, 71:988.
18. Baldwin D.S., Levine B.B., McClusky R.T. et al. (1968) Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin. *New Engl. J. Med.*, 279:1245.
19. White J.M., Brown D.L., Hepner G.W. et al. (1968) Penicillin induced haemolytic anaemia. *Br. Med. J.*, 3:26.
20. Schwartz R.H., Wientzen R.L. Jr., Pedreira F. et al. (1981) Penicillin V for Group A streptococcal pharyngotonsillitis. A randomized trial of seven vs. ten days' therapy. *JAMA*, 246:1790.
21. Gerber M.A., Spadaccini L.J., Wright L.L. et al. (1985) Twice-daily penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am. J. Dis. Child.*, 139:1145.
22. Eshelman F.N. & Spyker D.A. (1978) Pharmacokinetics of amoxycillin and ampicillin: crossover of the effect of food. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 14:539.
23. Collaborative Study Group (1973) Prospective study of ampicillin rash. *Br. Med. J.*, 1:7.
24. Bushby S.R.M. & Hitchings G.H. (1968) Trimethoprim, a sulphonamide potentiator. *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, 33:72.
25. Brumfitt W. & Purcell R. (1972) Double blind trial to compare ampicillin, cephalexin, cotrimoxazole and trimethoprim in treatment of urinary tract infection. *Br. Med. J.*, 2:673-676.
26. Hughes W.T., Feldman S., Chaudhary S.C. et al. (1978) Comparison of pentamidine isethionate and trimethoprim-sulphamethoxazole in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J. Pediatr.*, 92:285.
27. Kasanen A., Anttila M., Elfving R. et al. (1978) The pharmacokinetics of trimethoprim in man. *Ann. Clin. Res.* 10, Suppl. 22: 7-13.
28. Hoppu K. (1987) *Paediatric clinical pharmacology of trimethoprim*. Academic dissertation. Helsinki, Medical Faculty of the University.

29. Kovacs J.A. & Masur H. (1988) *Pneumocystis carinii* pneumonia: therapy and prophylaxis. *J. Infect. Dis.*, 158:254.
30. Roy L.P. (1971) Sulphamethoxazole-trimethoprim in infancy. *Med. J. Aust.*, 1:148.
31. Hoppu K. (1989) Can sulphonamides really precipitate kernicterus? Communication à l'Organisation mondiale de la Santé.
32. Springer C., Eyal F. & Michel J. (1982) Pharmacology of trimethoprim-sulphamethoxazole in newborn infants. *J. Pediatr.*, 100:647.
33. Turnidge J.D. (1988) A reappraisal of co-trimoxazole. *Med. J. Aust.*, 148:296.
34. Committee on Safety of Medicines (1985) Deaths associated with co-trimoxazole, ampicillin and trimethoprim. *Curr. Probl.*, 15:1.
35. Campbell H., Byass P., Forgie I.M. et al. (1988) Trial of co-trimoxazole versus procaine penicillin with ampicillin in treatment of community-acquired pneumonia in young Gambian children. *Lancet*, ii:1182.
36. Keeley D.J., Nkrumah F.K. & Kapuyanyika C. (1990) Randomised trial of sulfamethoxazole and trimethoprim versus procain penicillin for the outpatient treatment of childhood pneumonia in Zimbabwe. *Bull. OMS.*, 68: 185.
37. Weinberg G.A., Spitzer E.D., Murray P.R. et al. (1990) Antimicrobial susceptibility patterns of *Haemophilus* isolates from children in eleven developing nations. *Bull. OMS.*, 68 : 179.
38. Lietman P.S. (1981) Oral chloramphenicol therapy. *J. Pediatr.*, 99:905.
39. Shankaran S. & Kauffman R.E. (1984) Use of chloramphenicol palmitate in neonates. *J. Pediatr.*, 105:113.
40. Pickering L.K., Hoecker J.L., Kramer W.G. et al. (1980) Clinical pharmacology of two chloramphenicol preparations in children: sodium succinate (IV) and palmitate (oral) esters. *J. Pediatr.*, 96:757.
41. Kauffman R.E., Thirumoorthi M.C., Buckley J.A. et al. (1981) Relative bioavailability of intravenous chloramphenicol succinate and oral chloramphenicol palmitate in infants and children. *J. Pediatr.*, 99:963.
42. Mehta, S. & Kalsj, H.K. (1975) Chloramphenicol metabolism in children with protein-calorie malnutrition. *Am. J. Clin. Nutr.*, 28: 977.
43. Samotra K., Cupte S. & Raira R.K. (1986) Effect of malnutrition on chloramphenicol kinetics in Indian children. *Acta Pharmacol. Sinica* 7: 162.
44. Eriksson, M., Paalzow, L., Balme, P. et al. (1983) Chloramphenicol pharmacokinetics in Ethiopian children of differing nutritional status. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 24: 817.
45. Du Pont H.L., Hornick R.B., Weiss C.F. et al. (1970) Evaluation of chloramphenicol acid succinate therapy of induced typhoid fever and Rocky Mountain spotted fever. *New Engl. J. Med.*, 282:53.
46. Glazko A.J., Dill W.A., Kinkel A.W., et al. (1977) Absorption and excretion of parenteral doses of chloramphenicol sodium succinate in comparison with peroral doses of chloramphenicol (abstract). *Clin. Pharmacol. Ther.*, 21:104.
47. Shann F., Linnemann V., Mackenzie A. et al. (1985) Absorption of chloramphenicol sodium succinate after intramuscular administration in children. *New Engl. J. Med.*, 313:410.
48. Martindale W. (1989) Chloramphenicol. In: *The extra pharmacopoeia*, 19th ed. London, The Pharmaceutical Press, pp. 186-192.
49. AHFS (American Hospital Formulary Service) drug information (1987). Bethesda, American Society of Hospital Pharmacists
50. West B.C., de Vault G.A. Jr., Clement J.C. et al. (1988) Aplastic anemia associated with parenteral chloramphenicol: review of 10 cases, including the second case of possible increased risk with cimetidine. *Rev. Infect. Dis.*, 10:1048.
51. Burns L.E., Hodgman J.E. & Cass A.B. (1959) Fatal circulatory collapse in premature infants receiving chloramphenicol. *New Engl. J. Med.*, 261:1318.
52. Powell D.A., Nahata M.C., Durrell D.C. et al. (1981) Interactions among chloramphenicol, phenytoin and phenobarbital in pediatric patients. *J. Pediatr.*, 98:1001.
53. Larsson S., Walder M.H., Cronberg S.N. et al. (1985) Antimicrobial susceptibilities of *Listeria monocytogenes* strains isolated from 1958 to 1982 in Sweden. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 28:12.
54. Siber G.R., Echeverria P., Smith A.L. et al. (1975) Pharmacokinetics of gentamicin in children and adults. *J. Infect. Dis.*, 132:637.
55. Kapusnik J.E., Hackbarth C.J., Chambers H.F. et al. (1988) Single, large, daily dosing versus intermittent dosing of tobramycin for treating experimental *Pseudomonas* pneumonia. *J. Infect. Dis.*, 158:7.
56. Korzeniowski O., Sande M.A., The National Collaborative Endocarditis Study Group (1982) Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts. *Ann. Intern. Med.*, 97:496.

57. Welling P.G. (1979) The esters of erythromycin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 5:633.
58. Berube D., Kirouac D., Croteau D. et al. (1988) Plasma bacterial activity after administration of erythromycin estolate and erythromycin ethylsuccinate to healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 32:1227.
59. Patamasucon P., Kaoyarern S., Kusmiesz H. et al. (1981) Pharmacokinetics of erythromycin ethylsuccinate and estolate in infants under 4 months of age. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 19:736.
60. Bergquist S.-O., Bernander S., Dahnsjo H. et al. (1987) Erythromycin in the treatment of pertussis: a study of bacteriologic and clinical effects. *Pediatr. Infect. Dis.*, 6:458.

## ANNEXE 1

ACTIVITE ANTIBIOTIQUE A L'EGARD DE PATHOGENES RESPIRATOIRES FREQUENTS  
CONCENTRATIONS MINIMALES INHIBITRICES HABITUELLES (MOYENNES) D'ANTIBIOTIQUES  
A L'EGARD DE PATHOGENES RESPIRATOIRES FREQUENTS ( $\mu\text{g/ml}$ )

A. Pathogène	Benzylpénicilline	Pénicilline V	Ampicilline	Oxacilline	Erythromycine	Chloramphénicol	Cotrimoxazole *	Gentamicine
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,01	0,02	0,05	0,04	0,01	3,1	1,0	6,3
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,0	4,0	0,25	25,0	0,8	1,6	0,12	0,8
<i>Staphylococcus aureus</i> (S)	0,02	0,02	0,05	0,3	0,4	6,3	0,2	6,3
<i>Staphylococcus aureus</i> (R)	>250,0	>250,0	>25,0	0,4	>100,0	>25,0	0,2	6,3
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,005	0,01	0,02	0,04	3,1	0,4	6,3	0,6
<i>Escherichia coli</i>	100,0	125,0	3,0	>1000,0	>25,0	6,3	0,2	0,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	250,0	>250,0	250,0	>1000,0	>100,0	3,1	0,5	0,7
<i>Salmonella</i> spp.	10,0	125,0	1,5	>1000,0	>100,0	3,1	0,3	0,4
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,1	-	0,02	>5,0	0,025	0,8	0,4	1,0
<i>Bordetella pertussis</i>	3,1	-	1,6	-	0,09	0,8	3,0	500,0
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1,0	-	0,25	-	0,3	10,0	-	7,0
B. Pic sérique <sup>1</sup> ( $\mu\text{g/ml}$ ) associé aux doses recommandées dans ce document	15,0	2,0	3,0	8,0	1,0 <sup>2</sup> 3,0 <sup>3</sup>	13,0	2,0	

(S) = Pénicillinase-négatif.

(R) = Pénicillinase-positif.

\*

Taux pour le composant triméthoprime seulement.

<sup>1</sup> Pour savoir si un antibiotique convient au traitement d'une infection bactérienne spécifique, le pic sérique de cet antibiotique doit être comparé avec la CMI de cet antibiotique pour le germe en cause. Dans la plupart des cas, pour que l'antibiotique soit efficace contre une infection due à un germe donné, le pic sérique obtenu doit être au moins le double de la CMI. Cependant, pour certaines infections comme les endocardites bactériennes et les méningites, le taux sérique doit être beaucoup plus élevé. Certaines infections ne répondent pas du tout à un antibiotique donné, même si le taux sérique obtenu est plusieurs fois supérieur à la CMI pour le germe concerné; par exemple, des infections généralisées à *Salmonella* ne répondent pas aux aminosides bien que, par exemple dans le cas de la gentamicine, le pic sérique soit environ dix fois supérieur à la CMI.

<sup>2</sup> Base ou stéarate.<sup>3</sup> Estolate.

## ANNEXE 2

Tableau des doses d'antibiotiques

Voies d'administration	Dose/fréquence (pour chaque dose, non pour la dose quotidienne) totale	Forme	Quantité par dose (en comprimés, gélules, ou ml) d'après le poids de l'enfant en kg					
			3-5 kg	6-9 kg	10-14 kg	15-19 kg	20-29 kg	
Amoxicilline orale	15 mg par kg toutes les 8 heures	comprimé à 250 mg	comprimé	0,25	0,5	0,5	1	1
orale	15 mg par kg toutes les 8 heures	sirop à 125 mg par 5 ml	ml	2,5	5	10	10	-
Ampicilline orale	25 mg par kg toutes les 6 heures	comprimé à 250 mg	comprimé	0,5	1	1	1	2
intramusculaire <sup>a</sup> ou intraveineuse	50 mg par kg toutes les 6 heures	flacon de 500 mg; mélanger avec 2,5 ml d'eau stérile	ml	1 <sup>a</sup>	2	3	4-5	5-6
Chloramphénicol <sup>b</sup> intramusculaire ou intraveineuse	25 mg par kg toutes les 6 heures	flacon de 1 g; mélanger avec 4 ml d'eau stérile	ml	0,5 <sup>b</sup>	1	1,5	2	2,5
orale	1 gramme maxi- mum par dose	suspension (palmitate) à 125 mg/5 ml	ml	6	8	12	15	-
orale		gélule à 250 mg	gélule	-	-	1	1	2
Cloxacilline, <sup>a</sup> flucloxacilline, oxacilline intramusculaire ou intraveineuse	25-50 mg par kg toutes les 6 heures	flacon de 250 mg; mélanger avec 1 ml d'eau stérile	ml	0,5 <sup>a</sup>	0,5	1	1	1,5
orale		gélule à 250 mg	gélule	-	-	1	1	1
Cotrimoxazole <sup>c</sup> orale (triméthoprime- sulfaméthoxazole; TMP-SMX)	4 mg de trimétho- prime par kg toutes les 12 heures	comprimé adulte contenant 80 mg de triméthoprime + 400 mg de sulfaméthoxazole	comprimé	0,25 <sup>c</sup>	0,5	1	1	1
orale	4 mg de trimétho- prime par kg toutes les 12 heures	comprimé enfant contenant 20 mg de triméthoprime + 100 mg de sulfaméthoxazole	comprimé enfant	1 <sup>c</sup>	2	3	3	4
orale	4 mg de trimétho- prime par kg toutes les 12 heures	sirop contenant 40 mg de triméthoprime + 200 mg de sulfa- méthoxazole par 5 ml	ml	2,5 <sup>c</sup>	5	7,5	7,5	-

<sup>a</sup> Cloxacilline, flucloxacilline, oxacilline, nafcilline, méticilline, et ampicilline parentérale: pour des nourrissons dans la première semaine de vie, donner cette dose toutes les 12 heures; dans la deuxième semaine, et jusqu'à la quatrième semaine, toutes les 8 heures.

<sup>b</sup> Ne pas donner de chloramphénicol aux nouveau-nés prématurés. Pour les nourrissons de plus d'une semaine, donner du chloramphénicol, 25 mg/kg toutes les 12 heures.

<sup>c</sup> Si l'enfant a moins d'un mois, donner du cotrimoxazole, 1/2 comprimé enfant ou 1,25 ml de sirop deux fois par jour. Eviter le cotrimoxazole chez les nouveau-nés prématurés ou ictériques.

Tableau des doses d'antibiotiques (suite)

ANTIBIOTIQUE	Dose/fréquence (pour chaque dose non pas pour la dose quotidienne) totale	Forme		Quantité par dose (en comprimés, gélules, ou ml) d'après le poids de l'enfant en kg				
				3-5 kg	6-9 kg	10-14 kg	15-19 kg	20-29 kg
Gentamicine <sup>a</sup> intramusculaire ou intraveineuse (aminoside)	2.5 mg par kg <sup>d</sup> toutes les 8 heures	flacon contenant 20 mg (2 ml à 10 mg/ml); utiliser non dilué	ml	1 <sup>a</sup>	2	3	-	-
		flacon contenant 80 mg (2 ml à 40 mg/ml); mélanger avec 6 ml d'eau stérile	ml	1 <sup>a</sup>	2	3	-	-
		flacon contenant 80 mg (2 ml à 40 mg/ml); utiliser non dilué	ml	0,25 <sup>a</sup>	0,5	0,75	1	1,5
Kanamycine intramusculaire ou intraveineuse (aminoside)	10 mg par kg <sup>d</sup> toutes les 8 heures	flacon contenant 250 mg (2 ml à 125 mg/ml)	ml	0,4	0,75	1	1,5	2
Méticilline ou <sup>a</sup> nafcilline intramusculaire ou intraveineuse	25-50 mg par kg toutes les 6 heures	flacon de 500 mg; mélan- ger avec 1,7 ml d'eau stérile flacon de 1 g; mélanger avec 3,4 ml d'eau stérile	ml	0,5 <sup>a</sup>	0,5	1	1	1,5
<b>PENICILLINE</b>								
Benzylpénicilline <sup>a</sup> intramusculaire (pénicilline G)	50 000 unités par kg toutes les 6 heures	flacon de 600 mg (1 000 000 unités); mélan- ger avec 2 ml d'eau stérile	ml	0,5 <sup>a</sup>	1	1	2	2
Pénicilline procaine intramusculaire seulement	50 000 unités par kg par jour	flacons de 3 grammes (3 000 000 unités); mélan- ger avec 4 ml d'eau stérile	ml	0,5 200 000 unités	0,75 400 000 unités	1 800 000 unités	1,5	2
<b>POUR ANGINE STREPTOCOCCIQUE SUSPECTEE (NON POUR PNEUMONIE):</b>								
Pénicilline V orale (phénoxy- méthylpénicilline)	12,5 mg/kg toutes les 6 heures ou 25 mg/kg toutes les 12 heures	comprimé à 125 mg	comprimé	0,5	1	2	2	2
				1	2	3	3	3
Benzathine pénicilline intramusculaire seulement		flacon de 1,2 million d'unités		300 000 unités	600 000 unités			1,2 million unités
<b>POUR TRAITEMENT SPECIFIQUE DE LA COQUELUCHE:</b>								
Erythromycine <sup>f</sup> orale	15 mg/kg toutes les 8 heures	comprimé à 250 mg	comprimé	0,25	0,5	0,5	1	1

<sup>d</sup> Lorsqu'on administre un aminoside, il est préférable de calculer la dose exacte basée sur le poids de l'enfant et d'éviter d'employer de la gentamicine à 40 mg/ml non diluée.

<sup>a</sup> Pour la première semaine de la vie: benzylpénicilline 50 000 unités/kg toutes les 12 heures, plus gentamicine 2,5 mg/kg ou kanamycine 10 mg/kg toutes les 12 heures.

<sup>f</sup> Si l'enfant a moins de 2 mois, la dose d'estolate d'érythromycine est de 10 mg par kg toutes les 8 à 12 heures et la dose d'éthylsuccinate d'érythromycine est de 10 mg par kg toutes les 6 heures.

**ACTIVITE ANTIBIOTIQUE A L'EGARD DE PATHOGENES RESPIRATOIRES FREQUENTS  
CONCENTRATIONS MINIMALES INHIBITRICES HABITUELLES (MOYENNES) D'ANTIBIOTIQUES  
A L'EGARD DE PATHOGENES RESPIRATOIRES FREQUENTS ( $\mu\text{g/ml}$ )**

A. Pathogène	Benzylpénicilline	Pénicilline V	Ampicilline	Oxacilline	Erythromycine	Chloramphénicol	Cotrimoxazole	Gentamicine
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,01	0,02	0,05	0,04	0,01	3,1	1,0	6,3
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,0	4,0	0,25	25,0	0,8	1,6	0,12	0,8
<i>Staphylococcus aureus</i> (S)	0,02	0,02	0,05	0,3	0,4	6,3	0,2	6,3
<i>Staphylococcus aureus</i> (R)	>250,0	>250,0	>25,0	0,4	>100,0	>25,0	0,2	6,3
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,005	0,01	0,02	0,04	3,1	0,4	6,3	
<i>Escherichia coli</i>	100,0	125,0	3,0	>1000,0	>25,0	6,3	0,2	0,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	250,0	>250,0	250,0	>1000,0	>100,0	3,1	0,5	0,8
<i>Salmonella</i> spp.	10,0	125,0	1,5	>1000,0	>100,0	3,1	0,3	0,7
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,1	-	0,02	>5,0	0,025	0,8	0,4	0,4
<i>Bordetella pertussis</i>	3,1	-	1,6	-	0,09	0,8	3,0	1,0
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1,0	-	0,25	-	0,3	10,0	-	500,0
B. Pic sérique <sup>1</sup> ( $\mu\text{g/ml}$ ) associé aux doses recommandées dans ce document	15,0	2,0	3,0	8,0	1,0 <sup>2</sup> 3,0 <sup>3</sup>	13,0	2,0	7,0

(S) = Pénicillinase-négatif.

(R) = Pénicillinase-positif.

\* Taux pour la composant triméthoprime seulement.

<sup>1</sup> Pour savoir si un antibiotique convient au traitement d'une infection bactérienne spécifique, le pic sérique de cet antibiotique doit être comparé avec la CMI de cet antibiotique pour le germe en cause. Dans la plupart des cas, pour que l'antibiotique soit efficace contre une infection due à un germe donné, le pic sérique obtenu doit être au moins le double de la CMI. Cependant, pour certaines infections comme les endocardites bactériennes et les méningites, le taux sérique doit être beaucoup plus élevé. Certaines infections ne répondent pas du tout à un antibiotique donné, même si le taux sérique obtenu est plusieurs fois supérieur à la CMI pour le germe concerné; par exemple, des infections généralisées à salmonella ne répondent pas aux aminosides bien que, par exemple dans le cas de la gentamicine, le pic sérique soit environ dix fois supérieur à la CMI.

<sup>2</sup> Base ou stéarate.

<sup>3</sup> Estolate.