



Secrétariat :  
Pharmacie interjurassienne  
Hôpital du Jura bernois SA  
2740 Moutier  
Tél : 032 494 30 40/41  
Fax : 032 494 30 42  
joel.wermeille@hjbe.ch  
carole.bornand@hjbe.ch

## Commission des Médicaments

Mme Stéphanie Beley	Dr Olivier Spycher
Mme Carole Bornand	Dr Giorgio Terazzi
Dr Grégoire Gremaud	Dr Gérard Vielle
Dr Laslo Pataki	Dr Joël Wermeille
Prof. Pierre Reusser	

# PIJ-MEDIC.INFO

Bulletin d'information de la Commission des Médicaments  
et de la Pharmacie interjurassienne

## Sommaire :

### REVISION DE LA LISTE DES MEDICAMENTS

- Révision du chapitre 8 : Anti-infectieux

La Commission des médicaments et la Pharmacie interjurassienne se tiennent à votre disposition pour toute question portant sur son fonctionnement ou ses décisions.  
Les références utilisées pour la rédaction des articles sont à disposition auprès du secrétariat.



# Révision de la liste des médicaments :

## Chapitre 8 : Anti-infectieux

### 1. Introduction :

Des stratégies et recommandations destinées à améliorer l'utilisation des antibiotiques ont été mises en place dans de nombreux hôpitaux suisses (Genève, Lausanne, Morges, Sion, Schaffhouse, Aarau, etc). Ces mesures ont permis non seulement de diminuer la consommation des antibiotiques (de 20-30%), mais également de diminuer sensiblement les coûts (de 25-50%).

Elles n'ont pas été liées à de moins bons résultats thérapeutiques et il n'a pas été constaté de différences du point de vue de la mortalité, de la durée d'hospitalisation ou du taux de réhospitalisation.

Les dépenses en antibiotiques pour l'ensemble des sites partenaires de la Pharmacie interjurassienne s'élèvent à environ CHF 1'000'000.-/an.

La Commission des médicaments a donc souhaité réévaluer le chapitre des anti-infectieux, afin d'optimiser l'assortiment et l'utilisation des antibiotiques.

Un groupe de travail « Maladies infectieuses », composé de deux infectiologues, un interniste, un chirurgien, un anesthésiste et un pharmacien issus des différents sites de la Pharmacie interjurassienne, a été mandaté de décembre 2005 à mai 2007 pour travailler sur le sujet.

Les objectifs principaux de ce groupe de travail étaient les suivants :

- Simplifier et optimiser le choix des molécules et médicaments à disposition, selon des critères scientifiques et économiques
- Etablir un certain nombre de guidelines simples, utiles et rationnels pour optimiser l'utilisation des antibiotiques (posologie, résistances, coût, voie d'administration, etc).

Toutes les propositions du groupe de travail « Maladies infectieuses » ont été validées par l'ensemble des médecins-chefs et consultants des établissements partenaires de la Pharmacie interjurassienne et par la Commission des médicaments.

### 2. Pharmacologie et familles thérapeutiques :

Les antibiotiques sont des substances capables de tuer ou d'inhiber la multiplication des micro-organismes. Ils agissent à un niveau précis des structures bactériennes (site d'action).

Les 4 cibles principales sont :

- La paroi bactérienne (p.ex. bêta-lactames, glycopeptides, fosfomycine)
- La membrane cytoplasmique (p.ex. polymyxines)
- Les chromosomes (p.ex. quinolones, dérivés azolés, sulfamidés, rifamycines)
- Les ribosomes (p.ex. macrolides, tétracyclines, aminosides, lincosamides).

Les antibiotiques ayant une même structure chimique, à l'origine de leur mécanisme d'action, se classent dans une même famille. Au sein d'une même famille, les antibiotiques peuvent se différencier par leur spectre d'activité : ils sont alors réunis dans des sous-groupes.

L'activité antibactérienne au sein d'un même groupe est identique, mais les antibiotiques peuvent se différencier par leurs propriétés pharmacocinétiques et leur tolérance.

Les principales familles d'antibiotiques, ainsi que les différents sous-groupes et leur spectre d'activité, sont cités ci-dessous [1] [2] [3] [4] :

## A. Bêta-lactames

### A1. Pénicillines

Les pénicillines ont un spectre généralement orienté sur les bactéries Gram positif, mais qui varie passablement d'un sous-groupe à un autre.

- *Pénicilline G* (Benzylpénicilline) et *pénicilline V* (Phénoxyéthylpénicilline)  
Spectre étroit : bactéries **Gram positif**, à l'exception des staphylocoques producteurs de pénicillinases ((staphylocoques dorés sensibles à la méthicilline : MSSA et résistants à la méthicilline : MRSA) ; activité sur quelques bactéries anaérobies.
- *Méthicillines ou pénicillines du groupe M* (Flucloxacilline)  
= *pénicillines anti-staphylocoques : résistantes aux pénicillinases (bêta-lactamases)*.  
Spectre étroit : bactéries **Gram positif**, y compris les **MSSA** (staphylocoques dorés sensibles à la méthicilline), mais pas les entérocoques ni les MRSA.
- *Aminopénicillines (ou ampicillines) ou pénicillines du groupe A* (Amoxicilline)  
Spectre « moyen » : bactéries **Gram positif**, y compris les **entérocoques**, mais pas les staphylocoques (MSSA et MRSA) ; activité sur quelques bactéries Gram négatif et anaérobies.
- *Aminopénicillines + inhibiteurs des bêta-lactamases* (Amoxiclav)  
Spectre large : bactéries **Gram positif**, y compris les entérocoques et les MSSA, mais pas les MRSA ; activité sur de nombreuses bactéries **Gram négatif** et la plupart des bactéries **anaérobies**.
- *Urédopénicillines + inhibiteurs des bêta-lactamases* (Piperacilline-tazobactam)  
= *pénicillines anti-pseudomonas : actives contre Ps. aeruginosa*.  
Spectre large : bactéries **Gram positif**, y compris les entérocoques et les MSSA, mais pas les MRSA ; activité sur la plupart des bactéries **Gram négatif**, y compris les **Ps. aeruginosa**, et la plupart des bactéries **anaérobies**.

### A2. Céphalosporines

Les céphalosporines se distinguent des pénicillines par un élargissement du spectre (stabilité vis-à-vis des bêta-lactamases, produites p.ex. par les MSSA, Haemophilus, E. coli, Klebsiella, Proteus). Elles ont en général une bonne activité sur les bactéries Gram positif, mais sont inactives sur les entérocoques et les MRSA. Leur spectre d'activité sur les bactéries Gram négatif et les anaérobies varie d'un sous-groupe à l'autre :

- *Première génération* (Cefazoline)  
Spectre étroit : quelques bactéries **Gram positif**, y compris les MSSA, mais pas les entérocoques ni les MRSA ; activité modeste sur quelques bactéries Gram négatif.
- *Deuxième génération* (Cefuroxime, Cefaclor, Cefamandole, Cefoxitine, Cefprozil)  
Spectre « moyen » : identique à celui de la première génération sur les bactéries **Gram positif**, mais avec une activité légèrement inférieure ; activité étendue à certaines bactéries Gram négatif, y compris **Haemophilus** et les **entérobactéries** (E. coli, Klebsiella, Proteus, etc) ; activité modeste sur quelques bactéries anaérobies.
- *Troisième génération* (Ceftriaxone, Ceftazidime, Cefpodoxime, Cefixime, Cefotaxime, Ceftibutène)  
Spectre large : identique à celui de la première génération sur les bactéries **Gram positif**, mais avec une activité inférieure, surtout pour la céftazidime ; activité renforcée sur la plupart des bactéries **Gram négatif**, y compris Haemophilus, les entérobactéries, Enterobacter et Neisseria ; activité modeste sur quelques bactéries anaérobies.  
La **Ceftazidime** est en plus active sur **Ps. aeruginosa**.
- *Quatrième génération* (Cefepime)  
Spectre large : identique à celui de la troisième génération sur les bactéries **Gram positif** et **Gram négatif**, avec une activité renforcée contre les bactéries Gram positif, une efficacité particulièrement remarquable sur les souches multi-résistantes, tels que Enterobacter et Klebsiella, et une activité semblable à la Ceftazidime sur **Ps. aeruginosa**.

### A3. Carbapénèmes (Imipenem-cilastatine, Meropenem, Ertapenem)

Les carbapénèmes possèdent un large spectre, identique à celui des céphalosporines de quatrième génération sur les bactéries **Gram positif** et **Gram négatif**, y compris **Ps aeruginosa** (sauf Ertapenem), avec en plus une bonne activité sur les entérocoques et les **anaérobies**.

**B. Quinolones** (Ciprofloxacine, Levofloxacine, Norfloxacine, Moxifloxacine, Ofloxacine, Loméfloxacine)

Les quinolones (ou fluoroquinolones) sont actives sur la plupart des bactéries **Gram négatif**, y compris **Ps. aeruginosa** (surtout la Ciprofloxacine), ainsi que sur les bactéries intracellulaires (**Legionella**, **Mycoplasma** et **Chlamydia**) et les staphylocoques (**MSSA**).

Les « nouvelles quinolones » ou « quinolones respiratoires » (Levofloxacine, Moxifloxacine) ont un spectre élargi aux bactéries Gram positif, particulièrement les **pneumocoques** et les **entérocoques**.

**C. Macrolides** (Clarithromycine, Erythromycine, Azithromycine, Roxithromycine, Spiramycine)

Les macrolides ont un spectre comparable aux pénicillines (bactéries **Gram positif**, y compris les MSSA, mais pas les entérocoques et les MRSA, quelques bactéries Gram négatif et anaérobies), avec en plus une action sur les bactéries intracellulaires (**Legionella**, **Mycoplasma** et **Chlamydia**).

**D. Lincosamides** (Clindamycine)

Les lincosamides (apparentés aux macrolides) sont actifs sur quelques bactéries Gram positif (staphylocoques (**MSSA**) et **streptocoques**), ainsi que sur les bactéries **anaérobies**.

Ils sont très utiles en cas d'allergie sévère aux bêta-lactames ou de résistance aux macrolides.

**E. Sulfamidés** (Cotrimoxazole)

Les sulfamidés (Sulfaméthoxazole) sont actuellement utilisés uniquement en association avec une autre famille d'antibiotiques, les inhibiteurs de la dihydrofolate-réductase (Triméthoprime), afin d'obtenir un effet synergique et diminuer les résistances.

L'association Triméthoprime-Sulfaméthoxazole (TMP-SMX ou Cotrimoxazole) est active sur la plupart des bactéries **Gram positif** et **Gram négatif**, en particulier les entérobactéries comme E.coli, ainsi que sur quelques **protozoaires** (toxoplasme, Pneumocystis carinii).

**F. Tétracyclines** (Doxycycline, Minocycline, Lymecycline)

Les tétracyclines sont actives sur les bactéries **Gram positif** et quelques bactéries Gram négatif.

Cependant, il existe actuellement de nombreuses résistances, en particulier les pneumocoques (Strep. pneumoniae) et les staphylocoques, raison pour laquelle les tétracyclines ne sont plus utilisées contre ces germes de façon probabliste. En revanche, les bactéries intracellulaires, notamment **Mycoplasma** et **Chlamydia**, ainsi que Rickettsia, Borrelia burgdorferi (responsable de la maladie de Lyme) et la plupart des bactéries **anaérobies** restent sensibles aux tétracyclines.

**G. Aminosides** (Amikacine, Gentamycine, Tobramycine, Netilmicine)

Les aminosides (ou aminoglycosides) sont actifs sur la plupart des bactéries **Gram négatif**, y compris **Ps. aeruginosa**, ainsi que certaines souches de staphylocoques (**MSSA**).

Ils sont essentiellement utilisés en association, soit avec les bêta-lactames (p.ex. en raison de leur effet synergique sur certaines bactéries Gram positif, en particulier les **entérocoques**), soit avec d'autres antibiotiques (p.ex. pour leur action sur certaines **mycobactéries atypiques** rencontrées chez les patients immuno-déficients).

**H. Glycopeptides** (Vancomycine, Teicoplanine)

Les glycopeptides sont actifs sur la plupart des bactéries **Gram positif**, y compris les **MRSA**, ainsi que sur quelques bactéries anaérobies, comme **Clostridium difficile**.

En raison de ses effets indésirables, cette famille d'antibiotiques est réservée à certaines situations exceptionnelles (allergie sévère aux bêta-lactames, résistances).

**I. Nitro-imidazolés** (Metronidazole, Ornidazole, Tinidazole)

Les nitro-imidazolés sont actifs sur la plupart des bactéries **anaérobies**, y compris **Clostridium difficile**, ainsi que sur **H. pylori**, **Gardnerella vaginalis** et quelques **protozoaires** (amibes, giardia, trichomonas).

Ils sont souvent utilisés en association avec d'autres familles d'antibiotiques.

**J. Rifamycines** (Rifampicine, Rifabutine)

Les rifamycines sont actives sur la plupart des bactéries **Gram positif**, y compris les **MRSA**, ainsi que sur quelques bactéries Gram négatif.

Elles sont essentiellement utilisées comme antibiotique de réserve, en association avec d'autres familles (p.ex. pour le traitement des staphylocoques résistants).

#### K. Oxazolidinones (Linézolide)

Les oxazolidinones sont actives sur la plupart des bactéries **Gram positif**, y compris les **MRSA**, ainsi que sur quelques bactéries anaérobies.

En raison de ses effets secondaires et de son coût, cette famille d'antibiotiques est réservée à certaines situations exceptionnelles (staphylocoques et entérocoques résistants), en seconde intention après la vancomycine.

#### L. Autres

- Nitrofurantoïne

La Nitrofurantoïne est active sur quelques bactéries Gram positif, y compris les **MSSA** et les **entérocoques**, ainsi que sur quelques bactéries Gram négatif, en particulier les entérobactéries (p.ex. **E. coli**). Elle se concentre dans le rein et l'urine.

- Fosfomycine

La Fosfomycine est active sur quelques bactéries Gram positif, dont certains **staphylocoques** et **entérocoques**, ainsi que sur quelques bactéries Gram négatif, en particulier **Neisseria gonorrhoeae** et **E. coli**.

#### Evidences cliniques :

Les antibiotiques font partie des médicaments les plus fréquemment prescrits.

Bien que leur efficacité en vue de diminuer la mortalité et la morbidité ne soit pas remise en question, l'utilisation importante, parfois abusive, de ces agents au cours de la dernière décennie a causé l'émergence de résistances qui évoluent dans des proportions épidémiques.

L'utilisation adéquate des antibiotiques est donc d'une importance capitale et une bonne observance thérapeutique est un élément primordial.

Des études estiment que la prescription d'antibiotiques est injustifiée ou inadéquate dans 20-50% des cas. Des facteurs tels que le manque de temps pour une consultation, la difficulté à procéder à des examens complémentaires, les pressions exercées par le patient ou l'industrie pharmaceutique peuvent expliquer ce constat. Il est également important de sensibiliser la population au fait qu'un antibiotique ne doit pas être prescrit systématiquement, mais qu'il doit être réservé aux infections bactériennes documentées ou probables, pour lesquelles d'autres mesures ne suffisent pas.

Le choix de l'antibiotique doit être adapté à la pathologie et à la situation clinique du patient.

De manière générale, les spécialistes préconisent d'utiliser des traitements à forte dose sur une courte période, dans le but d'améliorer l'observance et de limiter l'émergence de mutations, donc de résistance.

### 3. Schémas thérapeutiques de traitement :

Le groupe de travail « Maladies infectieuses » a élaboré un *Guide pratique pour l'antibiothérapie chez l'adulte*, qui a été distribué à l'ensemble des médecins prescripteurs des établissements partenaires de la Pharmacie interjurassienne.

Ce guide propose, pour les principales pathologies infectieuses rencontrées en milieu institutionnel, un antibiotique de premier choix et une alternative en cas d'intolérance (traitement probabiliste des infections courantes). Il comprend également une partie concernant l'antibioprophylaxie chirurgicale et la prophylaxie de l'endocardite infectieuse.

Les recommandations proposées dans le *Guide pratique pour l'antibiothérapie chez l'adulte* ont été validées par la Commission des médicaments, après consultation de l'ensemble des médecins-chefs et consultants des établissements partenaires de la Pharmacie interjurassienne.

Elles ont été élaborées en considérant des documents de consensus émanant de divers hôpitaux et groupes d'experts, évalués et adaptés en tenant compte des sensibilités locales des micro-organismes, de la liste des médicaments et des coûts des traitements :

- The Sanford Guide to antimicrobial therapy 2005
- Infektiologie Weissbuch, Kantonsspital Basel, 2003
- Richtlinien für den Gebrauch von antimikrobiellen Substanzen, Institut für Infektionskrankheiten Universität Bern und Inselspital, 2004
- Raccomandazioni per la Terapia Antibiotica, Gruppo Malattie Infettive Ticino, 2006-2008
- Recommandations pratiques pour l'antibiothérapie empirique de l'adulte, Centre de Maladies Infectieuses et Epidémiologie, Institut Central des Hôpitaux Valaisans, 2<sup>ème</sup> édition, 2003
- UpToDate [base de données sur internet], consultée en septembre 2006

Les personnes qui n'ont pas reçu ce guide et qui souhaitent l'obtenir peuvent s'adresser à la Pharmacie interjurassienne.

### Recommandations concernant le traitement des onychomycoses [6] [7] [8]

L'onychomycose est une lésion de l'ongle produite par des champignons parasites.

Elle touche 2-5% de la population générale. Certains facteurs prédisposants ont été observés, comme l'âge (> 60 ans), des troubles circulatoires ou une neuropathie distale, un déficit immunitaire (diabète, corticothérapie, etc).

Seuls 30-50% des dystrophies unguéales sont d'origine fongique. Les 50-70% restants sont dus à d'autres causes, telles que des microtraumatismes répétés ou des maladies intrinsèques.

Les onychomycoses ont le plus souvent une évolution chronique, sans tendance spontanée à la guérison. Cependant, il s'agit d'une pathologie bénigne, essentiellement esthétique et rarement accompagnée de manifestations fonctionnelles gênantes. **Il n'est donc le plus souvent pas nécessaire de traiter une onychomycose, à moins qu'elle n'influe sur la qualité de vie (psychologique) du patient.**

Le traitement d'une onychomycose est long, délicat (échecs fréquents), onéreux, et peut avoir des effets indésirables importants. C'est pourquoi il est nécessaire de bien peser la nécessité du traitement et d'obtenir une confirmation du diagnostic par le laboratoire (prélèvement à l'aide d'une pince à ongle ou d'un bistouri au niveau de la frontière entre l'ongle sain et l'ongle malade, après brossage des ongles).

Les traitements locaux (p.ex. Loceryl vernis) sont bien tolérés, mais habituellement peu efficaces (taux de guérison 5-9% après 48 semaines) en raison d'une mauvaise compliance et d'une pénétration insuffisante dans l'ongle. La durée du traitement doit se faire jusqu'à la guérison complète de l'ongle, confirmée par un examen mycologique (en moyenne 6 mois pour les doigts et 9-12 mois pour les orteils !). De plus, il n'a de chance de réussir que si moins de 50% de l'ongle est touché, que l'infection n'a pas encore atteint la matrice de l'ongle ou que la mycose se limite à la couche supérieure de la kératine de l'ongle.

Le groupe de travail et la Commission des médicaments n'ont donc pas retenu cette option thérapeutique.

Les traitements systémiques ont une meilleure efficacité et doivent être proposés en première intention lorsqu'on décide de traiter une onychomycose, ainsi que chez les patients à hauts risques de complications ou de résistances (diabétiques, patients immunosupprimés).

La Terbinafine est actuellement considérée comme le médicament ayant le meilleur rapport efficacité/coût dans les onychomycoses à dermatophytes (les plus fréquemment rencontrées dans la pratique), avec un taux de guérison à 72 semaines de 75-80% contre 40-50% avec le Ketoconazole ou l'Itraconazole. La Terbinafine a en outre l'avantage de poser moins de problèmes d'interactions médicamenteuses que les composés azolés.

La posologie proposée est de 250 mg 1x/jour. Comme pour les traitements locaux, la durée du traitement est longue : 6 semaines-3 mois pour les doigts et 3-6 mois pour les orteils. **A noter que l'utilisation de Terbinafine n'est pas recommandée chez les patients ayant une clairance à la créatinine < 50 ml/min (Sanford), raison de plus pour remettre en cause l'utilité d'un tel traitement chez la personne âgée ...**

#### 4. Comparaison par famille et choix des médicaments de la liste :

Le choix des molécules retenues dans chaque famille s'est fait uniquement sur la base de considérations scientifiques, raison pour laquelle le prix public de chaque molécule n'est pas indiqué.

La notion de coût est intervenue dans le choix des génériques, lorsqu'ils étaient disponibles pour la molécule retenue. Les critères de choix des génériques ont été : le nom (DCI si possible), la présentation (emballage, information sur les blisters), la gamme (dosages et formes galéniques à disposition) et le prix.

Pour les comparaisons de prix entre les différentes familles, voir le graphique à la page 29.

##### • SULFAMIDES

DCI	Spécialités	Voie d'administration	Posologie standard adulte
Sulfadiazine	Sulfadiazine	PO	1000-2000 mg 4-6x/j
Cotrimoxazole	Bactrim	PO	960 mg 2x/j
	Cotrim	IV	960 mg 2x/j
	Cotrimoxazole		
	Nopil		
	Escoprime		
	Groprim Lagatrim		

Le Cotrimoxazole est une molécule de référence et un premier choix thérapeutique. Il est maintenu dans la liste, également en raison de sa disponibilité sous forme injectable.

La Sulfadiazine ne constitue pas un premier choix et est peu utilisée. Elle n'est par conséquent pas maintenue dans la liste.

Choix de la ComMed :

→ **Cotrimoxazole cpr 960 mg et sirop** (générique : Cotrim) **et amp. 480 mg** (Bactrim).

Le seul générique disponible sous forme injectable n'est pas retenu en raison de son nom (Nopil) et de sa présentation (indications sur l'ampoule jugées insuffisantes et dangereuses).

##### • PENICILLINES

DCI	Spécialités	Voie d'administration	Posologie standard adulte
<b>Pénicillines G et V</b>			
Benzylpenicilline	Penicilline G	IV	1 mio UI 3-4x/j 5-10 mio UI 4-6x/j
Phenoxyethylpenicilline	Ospen Penicilline Phenocillin Stabicilline	PO	1 mio UI 3-4x/j
<b>Pénicillines anti-staphylocoques</b>			
Flucloxacilline	Floxapen	PO IV	500 mg 4x/j 1000-2000 mg 4x/j

DCI	Spécialités	Voie d'administration	Posologie standard adulte
<b>Aminopénicillines</b>			
Amoxicilline	Clamoxyl	PO	750 mg 3x/j
	Azilline	IV	1000-2000 mg 3-4x/j
	Amoxicilline		
	Escamox		
	Spectroxyl		
	Supramox		
<b>Aminopénicillines + inhibiteurs des bêta-lactamases</b>			
Amoxiclav	Augmentin	PO	625 mg 3x/j
	Aziclac		1000 mg 2x/j
	Co-amoxicilline	IV	1200-2200 mg 3-4x/j
	Amicosol		
	Clavamox		

Les pénicillines à spectre étroit retenues sont la Pénicilline G injectable et la Flucloxacilline injectable et orale. La Phénoxyéthylpénicilline est supprimée, car elle ne présente pas d'avantage par rapport à l'amoxicilline : biodisponibilité orale 25-60% versus 90% pour l'amoxicilline et prix supérieur.

L'Amoxicilline est une molécule de référence et un premier choix thérapeutique.

A noter que la dose standard d'Amoxicilline per os est de 750 mg 3x/j et que les cpr à 1000 mg sont réservés à l'éradication de H. pylori.

Les gouttes, dont la concentration est très proche de celle du sirop (40 mg/ml versus 50 mg/ml), sont supprimées.

Pour les pénicillines large spectre, le choix se porte logiquement sur l'Amoxiclav.

Au niveau de l'assortiment, l'utilité des ampoules à 1100 mg (pédiatrie) par rapport aux ampoules à 1200 mg (adultes) est réévaluée. Il semble qu'il est recommandé d'utiliser chez les enfants la dose minimale efficace d'acide clavulanique, raison d'être des ampoules à 1100 mg. Ce dosage est donc maintenu dans la liste, ce qui limite le choix de la spécialité au médicament original, le seul à disposer des quatre dosages retenus.

Pour les formes orales, l'introduction des formes liquides « Duo » au lieu des formes « Trio » (rapport amoxicilline/acide clavulanique 7:1 au lieu de 4:1 et administration 2x/j au lieu de 3x/j) est discutée. Les avantages des formes « Duo » seraient une meilleure tolérance digestive permettant d'augmenter le dosage et une meilleure compliance. Les inconvénients sont des indications restreintes (uniquement otites moyennes aiguës au-dessous de 2 ans et otites, amygdalites et infections légères à moyennes des voies respiratoires inférieures pour les enfants de plus de 2 ans). Une étude publiée en 1997 dans *Pediatr Infect Dis* montre une diminution des diarrhées de 9.7% avec la forme 4:1 à 5.7% avec la forme 7:1 pour une dose quotidienne supposée équivalente.

Après consultation des pédiatres, il est finalement décidé d'en rester avec les formes « Trio ».

Les comprimés à 375 mg sont supprimés, car ils peuvent être remplacés par ½ cpr à 625 mg ou la suspension, dans lesquelles le rapport amoxicilline/acide clavulanique est plus favorable (4:1).

Pour le dosage standard d'Amoxiclav per os chez les adultes, il est préférable du point de vue thérapeutique (couverture pharmacocinétique) d'administrer 625 mg 3x/j, mais du point de vue de l'adhésion au traitement, la posologie de 1000 mg 2x/j peut présenter certains avantages.

Les deux dosages sont donc maintenus dans la liste.

Pour la discussion concernant la Piperacilline-tazobactam, voir les commentaires sous la rubrique « Bêta-lactames large spectre ».

#### Choix de la ComMed :

- **Penicilline G amp. 1 mio UI et 10 mio UI** (pas de générique : Penicilline G)
- **Flucloxacilline caps. 500 mg et amp. 1000 mg** (pas de générique : Floxapen)
- **Amoxicilline cpr. 750 mg, cpr. 1000 mg, sirop** (générique : Amoxicilline), **amp. 250 mg et amp. 1000 mg** (pas de générique : Clamoxyl)
- **Amoxiclav cpr. 625 mg, cpr. 1000 mg, sirop 156 mg/5 ml, sirop 312.5 mg/5 ml** (générique : Co-amoxicilline), **amp. 550 mg, amp. 1100 mg, amp. 1200 mg et amp. 2200 mg** (Augmentin)

• **CEPHALOSPORINES**

DCI	Spécialités	Voie d'administration	Posologie standard adulte
<b>1<sup>ère</sup> génération</b>			
Cefazoline	Kefzol	IV	1000 mg 2-4x/j
<b>2<sup>ème</sup> génération</b>			
Cefaclor	Ceclor	PO	500 mg 2x/j
Cefamandole	Mandokef	IV	1000 mg 3-4x/j
Cefprozil	Procef	PO	500 mg 1-2x/j
Cefuroxime	Zinat/Zinacef	PO	250-500 mg 2x/j
	Cefurim	IV	750-1500 mg 3-4x/j
	Cefuroxime		
<b>3<sup>ème</sup> génération</b>			
Cefixime	Cephoral	PO	200 mg 2x/j
			400 mg 1x/j
Cefotaxime	Claforan	IV	1000-2000 mg 2-3x/j
Cefpodoxime	Podomexef	PO	100-200 mg 2x/j
	Orelox		
Ceftibutene	Cedax	PO	400 mg 1x/j
Ceftriaxone	Rocephine	IV	1000-2000 mg 1x/j
	Ceftriaxone		
Ceftazidime	Fortam	IV	1000-2000 mg 3x/j
<b>4<sup>ème</sup> génération</b>			
Cefepime	Maxipime	IV	1000-2000 mg 2x/j

Les céphalosporines de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération sont surtout utilisées pour l'antibioprophylaxie chirurgicale. Il est décidé de faire un choix d'une seule molécule pour cette indication.

Les céphalosporines des deux premières générations ont un spectre jugé équivalent sur les bactéries Gram positif. Les céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération couvrent un peu mieux les bactéries Gram négatif, ainsi que quelques anaérobies, mais ces avantages potentiels ne sont pas très utiles en clinique pour l'antibioprophylaxie chirurgicale. Au niveau des effets indésirables, il ne semble pas d'après les données de la littérature que les céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération présentent un avantage décisif sur celles de la 1<sup>ère</sup> génération au niveau des allergies croisées avec les pénicillines et des réactions sériques.

On note cependant que la tendance actuelle sur la plupart des sites est d'utiliser une céphalosporine 2<sup>ème</sup> génération pour l'antibioprophylaxie chirurgicale. Cette attitude, si elle ne se justifie pas vraiment d'un point de vue scientifique, est défendable économiquement, étant donné que la Cefuroxime 1500 mg est moins chère que la Cefazoline 2000 mg. Le choix se porte donc sur la Cefuroxime.

Pour les formes orales, il semble suffisant de ne garder qu'une seule molécule, soit de 2<sup>ème</sup> soit de 3<sup>ème</sup> génération. Les céphalosporines de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération sont très proches au niveau de leur spectre. Par contre, au niveau des coûts, l'utilisation de la Cefuroxime comme céphalosporine orale de référence permettrait d'économiser environ 5000.-/an. La Cefpodoxime est donc supprimée en faveur de la Cefuroxime, sauf en Pédiatrie pour les infections uro-génitales (N. gonorrhée couvert par la Cefpodoxime, mais pas par la Cefuroxime).

La Ceftriaxone est une molécule de référence et de premier choix thérapeutique. Il en est de même pour la Ceftazidime (active contre *Ps. aeruginosa*), depuis la suppression momentanée du marché suisse de la Cefepime. Ces deux molécules sont donc maintenues dans la liste.

Les ampoules de Ceftriaxone à 500 mg étant indispensables pour la Pédiatrie, le choix de la spécialité se limite en principe au médicament original, dont le prix est comparable à celui des génériques.

Choix de la ComMed :

- **Cefuroxime cpr. 250 mg, cpr. 500 mg** (générique : Cefurim), **amp. 750 mg et amp. 1500 mg** (pas de générique : Zinacef)
- **Ceftriaxone amp. 500 mg i.v., amp. 1000 mg i.v., amp. 1000 mg i.m. et amp. 2000 mg i.v.** (Rocéphine)
- **Ceftazidime amp. 1000 mg et amp. 2000 mg** (pas de générique : Fortam)

→ **Cefpodoxime sirop pour la Pédiatrie** (pas de générique : Podomexef)

• **BETA-LACTAMES LARGE SPECTRE**

DCI	Spécialités	Voie d'administration	Posologie standard adulte
<b>Pénicillines anti-pseudomonas</b>			
Piperacilline-tazobactam	Tazobac	IV	2250-4500 3x/j
<b>Carbapénèmes</b>			
Ertapenem	Invanz	IV	1000 mg 1x/j
Imipenem-cilastatine	Tienam	IV	500 mg 3-4x/j
Meropenem	Meronem	IV	500-1000 mg 3x/j

La Piperacilline-tazobactam, le Meropenem et l'Imipenem-cilastatine ont un spectre quasiment identique. L'Ertapenem couvre les mêmes germes, sauf *Ps. aeruginosa*, raison pour laquelle il n'est pas retenu. A noter cependant qu'en raison de son prix (40-50% inférieur aux autres bêta-lactames large spectre), il peut s'agir d'un bon premier choix en cas de bactéries Gram négatif produisant des bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE/ESBL) (disponible sur ordonnance interne).

Au niveau des effets secondaires, l'Imipenem-cilastatine présente un profil un peu différent de celui de la Piperacilline-tazobactam ou du Meropenem (en particulier en cas d'insuffisance rénale). Cependant, il est environ 10% moins cher que les deux autres substances.

Le potentiel d'économie annuelle si toute la consommation annuelle en bêta-lactame large spectre était ramenée à l'Imipenem-cilastatine est intéressant, mais il semble utile de pouvoir bénéficier dans la liste de deux molécules de familles différentes à large spectre, en raison du risque de résistances et du profil d'effets indésirables différent.

Le choix final se porte donc sur l'Imipenem-cilastatine et la Piperacilline-tazobactam.

Au niveau des dosages à disposition, il est décidé de supprimer les ampoules à 2250 mg de Piperacilline-tazobactam, puisque le dosage recommandé pour les infections sévères est de 4500 mg 3x/j et qu'il est possible d'espacer les doses en cas d'insuffisance rénale.

Choix de la ComMed :

→ **Piperacilline-tazobactam amp. 4500 mg** (pas de générique : Tazobac)

→ **Imipenem-cilastatine amp. 500 mg** (pas de générique : Tienam)

• **TETRACYCLINES**

DCI	Spécialités	Voie d'administration	Posologie standard adulte
Doxycycline	Vibramycine/-venoes	PO	100 mg 1-2x/j
	Doxycycline	IV	100 mg 1-2x/j
	Supracycline		
	Doxycline		
	Diocimex		
	Doxysol		
	Doxylag		
	Periostat		
	Tasmacyclin		
	Rudocycline		
	Zadorine		
Lymecycline	Tetralysal	PO	300 mg 2x/j
Minocycline	Minocin	PO	50-100 mg 1-2x/j
	Minac		
	Aknin		
	Aknoral		

La Doxycycline est une molécule de référence et un premier choix thérapeutique. Elle est maintenue dans la liste, également en raison de sa disponibilité sous forme injectable.

Choix de la ComMed :

→ **Doxycycline cpr. 100 mg** (générique : Doxycycline) **et amp. 100 mg** (pas de générique : Vibravenoès)

## • MACROLIDES

DCI	Spécialités	Voie d'administration	Posologie standard adulte
Azithromycine	Zithromax	PO	500 mg 1x/j
Clarithromycine	Klacid	PO	250-500 mg 2x/j
	Clarithromycine	IV	500 mg 2x/j
	Clarithrocine		
	Claromycine		
	Clamycin		
Erythromycine	Erythrocline	PO	500 mg 2-4x/j
	Erios	IV	1000 mg 2x/j
Roxithromycine	Rulid	PO	150 mg 2x/j
Spiramycine	Rovamycine	PO	3 mio UI 2-3x/j

La Clarithromycine présente plusieurs avantages sur les autres molécules de la même famille : disponibilité sous forme orale et injectable, demi-vie plus longue et meilleure tolérance que l'Erythromycine. Elle est donc retenue comme molécule de référence.

Cependant, **pendant la grossesse**, l'Erythromycine et l'Azithromycine offrent un meilleur profil de sécurité (catégorie de grossesse B pour versus C pour la Clarithromycine).

L'Erythromycine est la molécule de premier choix retenue dans les guidelines pour le traitement des infections à Mycoplasme, Uréoplasme et Chlamydia chez la femme enceinte. De plus, son utilisation en cas de rupture prématurée de membrane est reconnue dans la littérature.

L'Azithromycine a l'avantage de permettre une administration en une dose unique (au lieu d'un traitement 2x/j pendant 7j pour l'Erythromycine), particulièrement intéressante en ambulatoire, mais elle est plus chère et ne permet pas de couvrir les deux indications citées ci-dessus.

Il est donc décidé d'introduire l'Erythromycine orale dans la liste en la réservant au service de Gynécologie-Obstétrique.

L'Erythromycine est parfois utilisée en Gastro-entérologie pour ses effets pro-cinétiques.

D'une façon générale, on note cependant que l'utilisation d'Erythromycine comme pro-cinétique n'est actuellement pas recommandée par la plupart des experts, en raison d'un mauvais rapport bénéfices/risques : dose et durée de l'effet mal définies, induction de résistances possible, effets indésirables cardiaques et digestifs, risque d'interactions médicamenteuses.

Cet emploi se justifie cependant de façon ponctuelle, par exemple pour la préparation avant gastroscopie (un article publié en 2002 dans Gastroenterology montre une amélioration de la visibilité diagnostique).

Il est donc décidé d'introduire l'Erythromycine injectable dans la liste pour une utilisation en dose unique (250 mg 1x), en la réservant au service de Gastro-entérologie.

Choix de la ComMed :

→ **Clarithromycine cpr. 250 mg, cpr. 500 mg, sirop et amp. 500 mg** (original plus avantageux que les génériques et disponible sous toutes les formes : Klacid/Klacidép)

→ **Erythromycine cpr. 500 mg pour la Gynécologie-Obstétrique et amp. 1000 mg pour la Gastro-entérologie** (pas de générique : Erythrocline)

## • AMINOSIDES

DCI	Spécialités	Voie d'administration	Posologie standard adulte
Amikacine	Amikin	IV	500 mg 2x/j
			1000 mg 1x/j
Gentamycine	Garamycin	IV	80 mg 3x/j
			120 mg 2x/j
			240 mg 1x/j

DCI	Spécialités	Voie d'administration	Posologie standard adulte
Neomycine	Neomycine	PO	4-12 g/j
Netilmycine	Netromycine	IV	100 mg 3x/j 150 mg 2x/j 300 mg 1x/j
Tobramycine	Obracin	IV	80 mg 3x/j 150 mg 2x/j 300 mg 1x/j

D'un point de vue scientifique, la Gentamycine et l'Amikacine ont un spectre équivalent, sauf en ce qui concerne les entérocoques (avantage pour la Gentamycine). Par contre, l'Amikacine est moins néphrotoxique et induit moins de résistances.

D'un point de vue clinique, la Gentamycine est utilisée en première intention en néonatalogie et pour la prophylaxie et le traitement des endocardites. A noter qu'à l'hôpital universitaire de Bâle, la Gentamycine a été remplacée par l'Amikacine pour les endocardites.

Au niveau des coûts, la Gentamycine reste plus chère d'environ 30%.

L'Amikacine est l'aminoside de référence de la liste pour les adultes et la Gentamycine pour la Pédiatrie. Les ordonnances internes nominales de Gentamycine pour la prophylaxie et le traitement des endocardites seront acceptées (switch sur Amikacine pas obligatoire).

La Neomycine orale a été retirée du commerce en Suisse. L'indication officielle de cet antibiotique qui n'est pas absorbé était la stérilisation des intestins avant opération, mais il était également utilisé pour le traitement des encéphalopathies hépatiques chez des patients qui ne répondent pas suffisamment à un régime pauvre en protéines et un traitement par laxatif. L'alternative à la Neomycine dans cette indication peut être le Metrodinazole 250 mg 3-4x/j.

Choix de la ComMed :

→ **Amikacine amp. 100 mg, amp. 250 mg et amp. 500 mg** (pas de générique : Amikin)

→ **Gentamycine amp. 20 mg** pour la Pédiatrie (pas de générique : Garamycine)

## • QUINOLONES

DCI	Spécialités	Voie d'administration	Posologie standard adulte
Ciprofloxacine	Ciproxine	PO	500 mg 2x/j
	Ciprofloxacine	IV	200-400 mg 2x/j
	Ciprofloxx		
	Ciprine		
	Cip eco		
	Principrox		
Levofloxacine	Tavanic	PO	500 mg 1-2x/j
		IV	500 mg 1-2x/j
Lomefloxacine	Maxaquin	PO	400 mg 1x/j
Moxifloxacine	Avalox	PO	400 mg 1x/j
Norfloxacine	Noroxine	PO	400 mg 2x/j
	Norfloxacine		
	Norsol		
	Norflocine		
Ofloxacine	Tarivid	PO	200 mg 2x/j
		IV	200 mg 2x/j

Il semble utile de pouvoir bénéficier de deux types de fluoroquinolones dans la liste des médicaments : une fluoroquinolone « standard » et une « respiratoire ».

Pour les quinolones standards, la Ciprofloxacine possède plusieurs avantages sur la Norfloxacine : meilleure activité sur *Ps. aeruginosa*, meilleure biodisponibilité (70-80% versus 50% pour la Norfloxacine), utilisation possible dans le traitement des infections ORL et éventuellement respiratoires, disponibilité par voie injectable.

Au niveau des coûts, l'apparition des génériques de la Ciprofloxacine a largement contribué à diminuer l'écart existant par rapport à la Norfloxacine : pour le traitement des infections urinaires aiguës non compliquées, par exemple, le prix est quasiment identique si on respecte la posologie standard recommandée de Ciprofloxacine qui est de 250 mg 2x/j.

En ce qui concerne les quinolones respiratoires, la Levofloxacine et la Moxifloxacine ont un spectre d'action comparable. Cependant, la Levofloxacine a l'avantage d'être disponible par voie injectable et d'avoir un profil d'effets indésirables qui semble plus favorable (notamment au niveau cardiaque : allongement de l'intervalle QT).

Au vu de ce qui précède, la Ciprofloxacine et la Levofloxacine sont retenues.

Choix de la ComMed :

→ **Ciprofloxacine cpr. 250 mg, cpr. 500 mg** (générique : Ciprofloxacine), **amp. 200 mg et amp. 400 mg** (pas de générique : Ciproxine)

→ **Levofloxacine cpr. 250 mg, cpr. 500 mg et amp. 500 mg** (pas de générique : Tavanic)

## • LINCOSAMIDES

DCI	Spécialités	Voie d'administration	Posologie standard adulte
Clindamycine	Dalacin	PO	300 mg 3-4x/
		IV	600-900 mg 2-3x/j

La Clindamycine est une molécule de référence et un premier choix thérapeutique. Elle est maintenue dans la liste.

Choix de la ComMed :

→ **Clindamycine caps. 300 mg et amp. 600 mg** (pas de générique : Dalacin C)

## • GLYCOPEPTIDES

DCI	Spécialités	Voie d'administration	Posologie standard adulte
Teicoplanine	Targocid	IV	400 mg 1x/j
Vancomycine	Vancocin	PO	125 mg 4x/j
		IV	1000 mg 2x/j

La Vancomycine est une molécule de référence et un premier choix thérapeutique. Elle est maintenue dans la liste.

Choix de la ComMed :

→ **Vancomycine amp. 500 mg et amp. 1000 mg** (pas de générique : Vancocin)

## • AUTRES

### NITROFURANTOÏNE (UVAMINE, FURADANTINE)

Des atteintes pulmonaires aiguës ou chroniques (pneumopathies interstitielles, fibroses), ainsi que d'atteintes hépatiques (cholestases, nécroses, hépatites chroniques actives) de survenue parfois insidieuse ont été rapportées, notamment chez des patients traités au long court par la Nitrofurantoïne. Des réactions pulmonaires d'hypersensibilité, des réactions cutanées allergiques, des effets indésirables neurologiques, en particulier des neuropathies périphériques ont également été notifiées.

De plus, la Nitrofurantoïne est contre-indiquée chez les patients ayant une clairance à la créatinine < 50 ml/min, alors qu'elle est principalement utilisée dans les services de soins chroniques et EMS.

Choix de la ComMed :

→ **La Nitrofurantoïne est supprimée de la liste des médicaments** (Uvamine, Furadantine).

Le Cotrimoxazole et la Ciprofloxacine à dose réduite (c.f. Guide pratique pour l'antibiothérapie chez l'adulte) sont proposés pour les infections urinaires récidivantes (plus de 3 épisodes/an).

## FOSFOMYCINE (MONURIL)

La Fosfomycine n'a pas été retenue, en raison de son spectre d'action mal connu et très limité et de son efficacité jugée inférieure au Cotrimoxazole et aux fluoroquinolones sur E. coli.

## RIFAMPICINE (RIMACTAN)

A part son utilisation dans le traitement de la tuberculose, la Rifampicine est surtout utilisée en Chirurgie en association avec d'autres familles d'antibiotiques pour le traitement des infections de prothèse de la hanche.

Elle ne doit en principe pas être utilisée en prophylaxie, ni comme traitement probabiliste.

Si la voie orale est disponible, il n'y a aucun avantage à utiliser la forme parentérale (biodisponibilité de la voie orale 90-95%).

Les ampoules sont réservées pour les cas d'urgence de tuberculose nécessitant un traitement parentéral. Son approvisionnement est limité par une faible production.

Le sirop (suspension) est également disponible pour la prophylaxie de la méningite chez l'enfant dans les cas d'urgence.

### Choix de la ComMed :

- **Rifampicine caps. 300 mg, drag. 450 mg et drag. 600 mg** (pas de générique : Rimactan)
- **Rifampicine amp. 300 mg pour les cas d'urgence de tuberculose nécessitant un traitement parentéral** (Rimactan)
- **Rifampicine susp. pour les cas d'urgence pour la prophylaxie de la méningite chez l'enfant** (médicament étranger car non commercialisé en Suisse : Rifadine)

## ANTIVIRAUX

La molécule de référence pour la voie parentérale reste l'Aciclovir (pas d'autre molécule à disposition).

Par contre, pour la forme orale, le Valaciclovir et le Famciclovir présentent plusieurs avantages par rapport à l'Aciclovir, dont une meilleure biodisponibilité et une posologie réduite.

D'un point de vue clinique, l'avantage va au Valaciclovir (indications plus larges, posologies plus claires).

D'un point de vue pratique, le Valaciclovir présente l'avantage d'un conditionnement plus varié et le Famciclovir celui d'administrer 3 cpr/j au lieu de 6. D'un point de vue économique, en comparant la posologie journalière pour le traitement du zona (1000 mg 3x/j pour le Valaciclovir et 500 mg 3x/j pour le Famciclovir), le coût annuel pour les deux substances est quasiment identique.

A noter qu'en raison d'une campagne marketing agressive, la Brivudine (Brivex) est de plus en plus prescrite en ambulatoire.

Le groupe de travail « Maladies infectieuses » et la ComMed rendent les prescripteurs attentifs au fait que ce médicament comporte des contre-indications majeures (traitement par fluoropyrimidines, p.ex. 5-Fluoro-uracile) et qu'il s'agit d'une molécule moins bien évaluée.

### Choix de la ComMed :

- **Aciclovir amp. 250 mg** (générique : Aciclovir)
- **Valaciclovir cpr. 500 mg** (pas de générique : Valtrex)

## ANTIFONGIQUES

L'antifongique de premier choix retenu est le Fluconazole.

Il existe un certain flou concernant les dosages nécessaires pour cette molécule :

- Dose de charge : 200 mg (1 dose)
- Traitement standard : 100 mg/j (= 2x50 mg), en général durant 7 jours
- Indications gynécologiques et candidose oro-pharyngée : 150 mg (1 dose)

L'Amphotéricine B (Fungizone) reste en principe, selon les différentes références consultées (Sanford, Prescrire), le premier choix thérapeutique pour les candidoses et aspergilloses invasives.

Cependant, en raison de ses effets secondaires (en particulier rénaux), le Fluconazole injectable à hautes doses (Diflucan) est parfois préféré pour les candidoses invasives et le Voriconazole (Vfend) pour les aspergilloses invasives. La Caspofungine (Cancidas), par contre, est globalement insuffisamment étudiée dans ces deux indications.

Au niveau du prix, un traitement par Diflucan coûte environ 115.-/jour et par Fungizone 145.-/jour (en prix public).

L'Ambisome (Amphotéricine B liposomale) est 4-5x plus cher (env. 600.-/j), le Cancidas 6-7x plus cher (env. 850.-/j) et le Vfend 7-8x plus cher (env. 1000.-/j) !

Choix de la ComMed :

- **Fluconazole caps. 50 mg, caps. 150 mg, caps. 200 mg** (générique : Fluconazole) et **amp. 200 mg** (pas de générique : Diflucan)
- **Amphotericine B amp. 50 mg** pour les cas d'urgence d'infection fongique systémique (pas de générique : Fungizone)

## 5. Tableau récapitulatif et changements (en vigueur depuis septembre 2006) :

### Chapitre 08 : Anti-infectieux

Liste 2005	Liste 2006-2007	Commentaires
<b>08.01 ANTIBACTERIENS</b>		
<b>SULFAMIDES</b>		
<b>Cotrimoxazole :</b> Bactrim Forte cpr 960 mg Bactrim sirop 48 mg/ml Bactrim amp. 480 mg	<u>Cotrim cpr 960 mg</u> <u>Cotrim sirop 48 mg/ml</u> Bactrim amp. 480 mg	Générique pour la forme orale en raison du nom et du prix. Economie attendue : 1000.-/an Pas de changement pour la forme injectable (générique jugé inadéquat).
<b>Sulfadiazine :</b> Sulfadiazin cpr 500 mg	-	<u>Supprimé</u> : consommation très faible.
<b>PENICILLINES</b>		
<u>Sensible aux <math>\beta</math>-lactamases :</u> <b>Benzylpénicilline :</b> Penicilline G amp. 1 mio UI Penicilline G amp. 10 mio UI	Penicilline G amp. 1 mio UI Penicilline G amp. 10 mio UI	Pas de changement.
<b>Phenoxyméthylpénicilline :</b> Oспен cpr 1 mio UI Oспен sirop 80000 UI/ml	- -	<u>Supprimé</u> : pas d'avantage par rapport à l'Amoxicilline.
<b>Amoxicilline :</b> Azilline cpr 750 mg Azilline cpr 1000 mg Azilline gtttes 50 mg/ml Azilline sirop 40 mg/ml Clamoxyl amp. 250 mg Clamoxyl amp. 1000 mg	<u>Amoxicilline cpr 750 mg</u> <u>Amoxicilline cpr 1000 mg</u> - <u>Amoxicilline sirop 40 mg/ml</u> Clamoxyl amp. 250 mg Clamoxyl amp. 1000 mg	Changement de générique pour la forme orale en raison du nom et du prix. Economie attendue : 200.-/an <u>Les gouttes sont supprimées</u> : concentration très proche de celle du sirop. Il n'existe pas de générique pour la forme injectable.
<u>Résistante aux <math>\beta</math>-lactamases :</u> <b>Flucloxacilline :</b> Floxapen caps 500 mg Floxapen amp. 1000 mg	Floxapen caps 500 mg Floxapen amp. 1000 mg	Pas de changement.
<b>Amoxiclav :</b> Aziclav cpr 375 mg Aziclav cpr 625 mg Aziclav cpr 1000 mg Aziclav susp. 156 mg/5 ml Aziclav susp. 312.5 mg/5 ml Augmentin amp 550 mg Augmentin amp. 1100 mg Augmentin amp 1200 mg Augmentin amp. 2200 mg	- <u>Co-amoxicilline cpr 625 mg</u> <u>Co-amoxicilline cpr 1000 mg</u> <u>Co-amoxicilline 156 mg/5 ml</u> <u>Co-amoxicilline 312.5 mg/5 ml</u> Augmentin amp 550 mg Augmentin amp. 1100 mg Augmentin amp 1200 mg Augmentin amp. 2200 mg	Changement de générique pour la forme orale en raison du nom, du prix et de la présentation. Economie attendue : 7000.-/an <u>Les cpr à 375 mg sont supprimés</u> : possibilité de les remplacer par ½ cpr à 625 mg ou la suspension, pour lesquelles le rapport amoxicilline/ac clavulanique est plus favorable (4:1). Pas de changement pour la forme injectable car tous les dosages ne sont pas disponibles avec les génériques et le prix de l'original est compétitif.

Liste 2005	Liste 2006-2007	Commentaires
<b>CEPHALOSPORINES</b>		
<b>1<sup>ère</sup> génération :</b> <b>Cefazoline :</b> Kefzol amp. 1000 mg Kefzol amp. 2000 mg	- -	<u>Supprimé</u> : la Cefuroxime devient la céphalosporine de référence pour l'antibioprophylaxie chirurgicale.
<b>2<sup>ème</sup> génération :</b> <b>Cefuroxime :</b> Zinat cpr 250 mg Zinat cpr 500 mg Zinacef amp. 750 mg Zinacef amp 1500 mg	<u>Cefurim cpr 250 mg</u> <u>Cefurim cpr 500 mg</u> Zinacef amp. 750 mg Zinacef amp 1500 mg	Générique pour la forme orale en raison du prix. Economie attendue : 2500.-/an Il n'existe pas de générique pour la forme injectable.
<b>3<sup>ème</sup> génération :</b> <b>Cefpodoxime :</b> Podomexef cpr 100 mg Podomexef sirop 8 mg/ml	- [Podomexef sirop 8 mg/ml]	<u>Les comprimés sont supprimés</u> : la céphalosporine orale de référence est la cefuroxime. Le sirop reste disponible spécifiquement pour la Pédiatrie, pour les infections urogénitales (spectre de la cefuroxime pas équivalent).
<b>Ceftriaxone :</b> Rocephine amp. 500 mg i.v. Rocephine amp. 1000 mg i.m. Rocephine amp. 1000 mg i.v. Rocephine amp. 2000 mg i.v.	Rocephine amp. 500 mg i.v. Rocephine amp. 1000 mg i.m. Rocephine amp. 1000 mg i.v. Rocephine amp. 2000 mg i.v.	Pas de changement.
<b>Ceftazidime :</b> Fortam amp. 1000 mg Fortam amp. 2000 mg	Fortam amp. 1000 mg Fortam amp. 2000 mg	Pas de changement.
<b>4<sup>ème</sup> génération :</b> <b>Cefepime :</b> Maxipime amp. 1000 mg Maxipime amp. 2000 mg	- -	<u>Supprimés</u> : la Cefepime n'est plus commercialisée en Suisse. Elle peut être remplacée par la Ceftazidime, l'Imipenem-cilastatine ou la Piperacilline-tazobactam.
<b>BETA-LACTAMES LARGE SPECTRE</b>		
<b>Piperacilline-tazobactam :</b> Tazobac amp. 2500 mg Tazobac amp. 4500 mg	- Tazobac amp. 4500 mg	<u>Les ampoules à 2500 mg sont supprimées</u> : posologie recommandée 4500 3x/j et espacement en cas d'IR.
<b>Imipenem-cilastatine :</b> Tienam amp. 500 mg	Tienam amp. 500 mg	Pas de changement.
<b>TETRACYCLINES</b>		
<b>Doxycycline :</b> Supracycline cpr 100 mg Vibravenoes amp. 100 mg	<u>Doxycycline cpr 100 mg</u> Vibravenoes amp. 100 mg	Changement de générique pour la forme orale en raison du nom et du prix. Economie attendue : 200.-/an Il n'existe pas de générique pour la forme injectable.

Liste 2005	Liste 2006-2007	Commentaires
<b>MACROLIDES</b>		
<b>Clarithromycine :</b> Klacid cpr 250 mg Klacid cpr 500 mg Klacid amp. 500 mg Klaciped susp. 25 mg/ml	Klacid cpr 250 mg Klacid cpr 500 mg Klacid amp. 500 mg Klaciped susp. 25 mg/ml	Pas de changement. Le fabricant nous fait des conditions supplémentaires si on ne passe pas à un générique pour la forme orale. Economie attendue : 5000.-/an Il n'existe pas de générique pour la forme injectable.
<b>Erythromycine :</b> - -	<u>[Erythrocline ES cpr 500 mg]</u> <u>[Erythrocline amp. 1000 mg]</u>	Introduction de la forme orale spécifiquement pour la Gynécologie-obstétrique (infections urogénitales pendant la grossesse et la prophylaxie en cas de rupture prématurée de membrane). Attention : le comprimé ne peut être ni coupé ni écrasé. Introduction de la forme injectable spécifiquement pour la Gastro-entérologie (préparation avant gastroscopie).
<b>AMINOSIDES</b>		
<b>Amikacine :</b> Amikin amp. 100 mg Amikin amp. 250 mg Amikin amp. 500 mg	Amikin amp. 100 mg Amikin amp. 250 mg Amikin amp. 500 mg	Pas de changement.
<b>Gentamycine :</b> Garamycine amp. 20 mg [Garamycine éponge 5x5] [Garamycine éponge 10x10] [Septopal chapelet]	<u>[Garamycine amp. 20 mg]</u> <u>[Gentaflreece 6x4 cm]</u> <u>[Gentaflreece 12x8 cm]</u> [Septopal chapelet]	La Garamycine injectable est réservée à la Pédiatrie. Les formes locales réservées à la Chirurgie et au Bloc Opératoire ont été modifiées en raison d'un changement de fabricant.
<b>Néomycine :</b> Neomycin cpr 250 mg	-	<u>Supprimé</u> : la néomycine n'est plus commercialisée en Suisse.
<b>QUINOLONES</b>		
<b>Ciprofloxacine :</b> Ciproxine cpr 250 mg Ciproxine cpr 500 mg Ciproxine amp. 200 mg Ciproxine amp. 400 mg	<u>Ciprofloxacine cpr 250 mg</u> <u>Ciprofloxacine cpr 500 mg</u> Ciproxine amp. 200 mg Ciproxine amp. 400 mg	Générique pour la forme orale en raison du prix et du nom. Economie attendue : 9000.-/an Il n'existe pas de générique pour la forme injectable.
<b>Levofloxacine :</b> Tavanic cpr 250 mg Tavanic cpr 500 mg Tavanic amp. 500 mg	Tavanic cpr 250 mg Tavanic cpr 500 mg Tavanic amp. 500 mg	Pas de changement.
<b>LINCOSAMIDES</b>		
<b>Clindamycine :</b> Dalacin C caps 300 mg Dalacin C amp. 600 mg	Dalacin C caps 300 mg Dalacin C amp. 600 mg	Pas de changement.

Liste 2005	Liste 2006-2007	Commentaires
<b>GLYCOPEPTIDES</b>		
<b>Vancomycine :</b> Vancocin amp. 500 mg Vancocin amp. 1000 mg	Vancocin amp. 500 mg Vancocin amp. 1000 mg	Pas de changement.
<b>AUTRE</b>		
<b>Nitrofurantoïne :</b> Uvamine caps retard 100 mg	-	<u>Supprimé</u> : contre-indiqué en cas de $Cl_{\text{créat}} < 50$ ml/min et utilisé surtout dans les homes. De plus, les récents rapports de pharmacovigilance nous incitent à la prudence, notamment pour les traitements au long cours (risques d'atteintes pulmonaires, hépatiques, cutanées et neurologiques). Une autre molécule sera proposée dans les guidelines pour les infections urinaires récidivantes.
<b>08.02 ANTITUBERCULEUX</b>		
<b>Rifampicine :</b> Rimactan caps. 300 mg - Rimactan drag. 600 mg *Rimactan susp. 20 mg/ml *Rimactan amp. 300 mg	Rimactan caps. 300 mg <u>Rimactan drag. 450 mg</u> Rimactan drag. 600 mg <u>*Rifadine susp. 20 mg/ml</u> *Rimactan amp. 300 mg	Introduction des drag. à 450 mg pour compléter la gamme. La suspension (médicament d'urgence pour la prophylaxie de la méningite chez l'enfant) n'est plus commercialisée en Suisse et est remplacée par une spécialité française identique. <u>Les ampoules restent réservées pour les cas d'urgence de tuberculose nécessitant un traitement parentéral. Pour les autres indications (infection de prothèse, p.ex.) une ordonnance interne nominale est nécessaire.</u>
<b>Ethambutol :</b> Myambutol cpr 400 mg	Myambutol cpr 400 mg	Pas de changement.
<b>Isoniazide :</b> Rimifon cpr 150 mg	Rimifon cpr 150 mg	Pas de changement.
<b>Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide:</b> Rifater drag 120+50+300 mg	Rifater drag 120+50+300 mg	Pas de changement.
<b>08.03 ANTIVIRAUX</b>		
<b>Aciclovir :</b> Zovirax amp. 250 mg	<u>Aciclovir amp. 250 mg</u>	Générique en raison du prix et du nom. Economie attendue : 450.-/an
<b>Valaciclovir :</b> Valtrex cpr 500 mg	Valtrex cpr 500 mg	Pas de changement.
<b>Lamivudine + Zidovudine :</b> *Combivir cpr 450 mg	*Combivir cpr 450 mg	Pas de changement.
<b>Nelfinavir :</b> *Viracept cpr 500 mg	*Kaletra cpr 250 mg	Modification des recommandations de l'OFSP pour la PEP.

Liste 2005	Liste 2006-2007	Commentaires
<b>08.04 ANTIPROTOZOAIRE</b>		
<b>Metronidazole :</b> Flagyl cpr 250 mg Flagyl cpr 500 mg Metronidazole perf 500 mg	- <u>Metronidazole cpr 500 mg</u> Metronidazole perf 500 mg	Générique pour la forme orale en raison du prix, du nom et de la présentation. Les cpr à 500 mg sont sécables. Economie attendue : 600.-/an
<b>Quinine :</b> *Chinin amp. 600 mg	*Chinin amp. 600 mg	Pas de changement.
<b>Artéméter + Luméfantrine :</b> *Riamet cpr 20+120 mg	*Riamet cpr 20+120 mg	Pas de changement.
<b>08.05 ANTIFONGIQUES</b>		
<b>Amphotéricine B :</b> Fungizone amp. 50 mg	*Fungizone amp. 50 mg	Médicament d'urgence : stock sur certains sites uniquement et en quantité restreinte.
<b>Fluconazole :</b> Diflucan caps. 50 mg Diflucan caps. 150 mg Diflucan caps. 200 mg Diflucan susp. 10 mg/ml Diflucan amp. 200 mg	<u>Fluconazole caps 50 mg</u> <u>Fluconazole caps 150 mg</u> <u>Fluconazole caps. 200 mg</u> - Diflucan amp. 200 mg	Générique pour la forme orale (sauf suspension) en raison du prix, du nom et de la présentation. Economie attendue : 8000.-/an Il n'existe pas de générique pour la forme injectable, ni pour la suspension. Le Diflucan suspension est disponible sur ordonnance interne nominale.
-	<b>Terbinafine :</b> <u>Terbinafine cpr 250 mg</u>	Introduction dans la liste pour le traitement des onychomycoses.
<b>08.08 VACCINS</b>		
<b>Tétanos :</b> Anatoxal DiTe (adultes) Infanrix DTPa-IPV (enfants)	<u>Ditanrix</u> (adultes) Infanrix DTPa-IPV (enfants)	L'Anatoxal Di Te a été retiré du commerce.
<b>Grippe :</b> A définir chaque année	A définir chaque année	Pas de changement.
<b>Hépatite B :</b> Engerix-B	Engerix-B	Pas de changement.
<b>Pneumocoques :</b> Pneumovax	Pneumovax	Pas de changement.
<b>Méningite :</b> *Mencevax	* <u>Meningitec</u>	Le Meningitec est le vaccin de référence pour les méningites non tropicales.
<b>Rage :</b> *Vaccin rabique Merieux ou Rabipur	* <u>Vaccin rabique Merieux</u>	Le vaccin rabique Merieux est moins cher et plus facilement obtainable.
<b>Rubéole :</b> [Rubeaten]	[ <u>MMRII</u> ]	Il n'existe plus de vaccin monovalent contre la rubéole en Suisse.
<b>Tuberculose :</b> [BCG SSI]	[BCG SSI]	Pas de changement.

Liste 2005	Liste 2006-2007	Commentaires
<b>08.09 IMMUNOGLOBULINES</b>		
<b>Non spécifiques :</b> Redimune amp. 3 g Redimune amp. 12 g	Redimune amp. 3 g Redimune amp. 12 g	Pas de changement. Remplacé temporairement par Kiovig pour des raisons d'approvisionnement.
<b>Ig anti-hépatite B :</b> *[Hépatitis B Immunoglobulin]	*[Hépatitis B Immunoglobulin]	Pas de changement.
<b>Ig antirabiques :</b> *Berirab	*Berirab	Pas de changement.
<b>Ig antitétaniques :</b> *Tetagam N	*Tetagam N	Pas de changement.
<b>MEDECINE TROPICALE</b>		
<u>Vaccins :</u> <b>Diphtérie-tétanos-polio :</b> [Revaxis]	[Revaxis]	Pas de changement.
<b>Encéphalite à tique :</b> [Encepur]	[Encepur]	Pas de changement.
<b>Fièvre jaune :</b> [Stamaril]	[Stamaril]	Pas de changement.
<b>Haemophilus influenza b :</b> [Hiberix]	[Hiberix]	Pas de changement.
<b>Hépatite A :</b> [Epaxal]	[Havrix]	Même fabricant que le Twinrix et meilleur prix.
<b>Hépatite A + B :</b> [Twinrix]	[Twinrix]	Pas de changement.
<b>Méningite :</b> [Mencevax]	[Mencevax]	Pas de changement.
<b>Poliomyélite :</b> [Poliorix]	[Poliorix]	Pas de changement.
<b>Rougeole-rubéole-oreillons :</b> [MMRII]	[MMRII]	Pas de changement.
<b>Thyphoïde :</b> [Vivotif]	[Vivotif]	Pas de changement.
<u>Malaria :</u> <b>Atovaquone + Proguanil :</b> [Malarone cpr 250+100 mg]	[Malarone cpr 250+100 mg]	Pas de changement.
<b>Chloroquine :</b> [Nivaquine cpr 100 mg]	[Nivaquine cpr 100 mg]	Pas de changement.
<b>Mefloquine :</b> [Lariam cpr 250 mg]	[Lariam cpr 250 mg]	Pas de changement.

[ ] Médicaments réservés à certains services uniquement (voir liste des médicaments).

\* Médicament d'urgence : disponible sans ordonnance interne pour les cas d'urgence. Stocké sur certains sites uniquement.

## 6. Recommandations et informations pratiques :

### Allergie aux bêta-lactames (= pénicillines et céphalosporines)

L'allergie aux bêta-lactames est un diagnostic souvent évoqué, mais rarement porté avec certitude.

Cela dit, les réactions cliniques d'allergie médicamenteuse avérées sont parfois graves et inquiètent les patients et leurs médecins.

À l'inverse, un diagnostic d'allergie médicamenteuse est souvent posé par excès, ce qui n'est pas sans conséquences (évitement abusif du médicament suspect et des molécules proches, recours à d'autres médicaments souvent plus coûteux et, parfois, moins efficaces et/ou plus dangereux, etc).

De ce fait, **un bilan allergologique** est indispensable chez tous les patients rapportant des antécédents plus ou moins évocateurs d'allergie médicamenteuse.

Le but est de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'allergie médicamenteuse, et d'établir un passeport d'allergie dans lequel sont mentionnées les alternatives thérapeutiques en cas d'allergie avérée.

La majorité des réactions allergiques médicamenteuses sont des réactions à médiation cellulaire T ou de type IgE-médiée. Sur le plan clinique, l'allergie médicamenteuse est le plus souvent limitée à des réactions cutanées, les plus fréquemment rapportées étant les rashes maculopapuleux (= RMP) notamment dus aux aminopénicillines : les RMP représentent ainsi près de 75% des réactions d'allergie aux bêta-lactames.

Viennent ensuite les réactions évoquant une hypersensibilité immédiate avec, principalement, des réactions urticariennes et œdèmes de Quincke.

Les réactions anaphylactiques généralisées sévères sont beaucoup plus rares, et les chocs anaphylactiques mortels sont exceptionnels.

Selon les études, la fréquence de survenue des cas d'allergie aux pénicillines varie de 0.7-10% (moyenne 2%). Elle se traduit par des rashes, de l'urticaire, de la fièvre et, dans des cas extrêmes, par un bronchospasme et une réaction anaphylactique parfois mortelle.

Le risque de réaction anaphylactique aux pénicillines est de 1 épisode pour 5000-10'000 traitements.

Le pronostic vital est engagé dans moins de 5% des réactions allergiques présumées.

**Pour les patients qui n'ont pas eu de bilan allergologique**, il faut savoir dans quels cas il est possible de les traiter avec une bêta-lactame sans les exposer à des risques inconsidérés, en gardant à l'esprit la possibilité d'une réaction croisée entre pénicillines et céphalosporines.

Il existe des patients et/ou situations à risque :

- sexe féminin
- réactions allergiques documentées à d'autres médicaments
- certaines infections virales (EBV, HIV, CMV, HHV-6 et 7)
- mucoviscidose

Attitude chez des patients n'ayant pas (encore) eu de bilan ou d'avis allergologique :

1. Il est indispensable de connaître les **signes de gravité** d'une réaction allergique présumée :

- Anaphylaxie
- Bronchospasme
- Urticaire
- Angioœdème
- Lésions bulleuses
- Exanthème sévère
- Atteinte des muqueuses ou d'organe

2. Si on est absolument sûr de l'**absence de signe de gravité** (p.ex. RMP léger) :

Le choix de l'antibiotique se porte sur une bêta-lactame qui ne croise pas ou qu'exceptionnellement avec la substance incriminée :

- En cas d'allergie présumée aux pénicillines : céphalosporine (dès la 2<sup>ème</sup> génération)
- En cas d'allergie présumée à une céphalosporine (dès la 2<sup>ème</sup> génération) : pénicilline.

Le patient doit être gardé au moins une demi-heure sous surveillance médicale.

L'administration intraveineuse est plus risquée que l'administration par os !

3. Chez les patients ayant présenté des **signes de gravité** ou une **réaction de type inconnu** :

Renoncer à toutes les bêta-lactames.

Le choix d'une alternative thérapeutique se fait en tenant compte des principes d'infectiologie :

- Macrolides
- Vancomycine
- Clindamycine
- Evt une monobactame (p.ex. Aztreonam, surtout chez le patient avec une mucoviscidose)
- Autre classe d'antibiotiques que les bêta-lactames.

Protocoles d'accoutumance :

Pour les patients nécessitant un traitement par une bêta-lactame (p.ex. si aucune alternative thérapeutique n'est disponible) et ayant présenté une réaction de type IgE-médiée prouvée (mais pas ceux avec une réaction sévère de type II à IV selon Gell et Coomb !), un schéma d'accoutumance peut être tenté. Celui-ci s'effectue uniquement aux Soins Intensifs.

Les protocoles d'accoutumance ne sont pas utiles dans les autres réactions non IgE-médiées et sont formellement contre-indiqués en cas de réactions de type : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) et érythème polymorphe majeur.

Différents protocoles sont disponibles : p.ex. dilutions à partir de  $10^{-6}$  de la bêta-lactame dans 50 ml de diluant et administration sur 20-30min., puis en continuant  $10^{-5}$ , etc., jusqu'à  $10^{-1}$ .

Attention : l'accoutumance est transitoire !!

Bilan allergologique :

**En cas de réaction allergique présumée, il est important de documenter la réaction selon le tableau ci-dessus, puis d'adresser le patient à un allergologue.**

Le bilan diagnostique chez l'allergologue s'effectue en principe entre 3 mois et 12 mois après la réaction allergique présumée. Dans des cas urgents l'évaluation peut éventuellement se faire plus tôt.

Données à établir chez les patients rapportant des symptômes pouvant évoquer une allergie à un médicament :

1) Nature et localisation (initiale et, éventuellement, secondaire) des symptômes :

Signes cutanés :

- prurit isolé
- urticaire et/ou angioœdème
- érythème polymorphe (bulleux ou non), érythrodermie, décollements cutanés spontanés
- rash : maculopapuleux, morbilliforme, etc.
- muqueuses atteintes ?

Autres symptômes :

- malaise, hypotension/choc
- gêne respiratoire (laryngée ou bronchique), dysphonie, dysphagie
- poussée fébrile
- arthralgies inflammatoires, etc.

2) Signes biologiques :

- éosinophilie
- sédiment pathologique
- atteinte d'organe : hépatique ? rénale ?

3) Chronologie après le début du traitement et quels antibiotiques :

- immédiate (< 2h)
- accélérée (< 48h)
- retardée (> 48h : combien de jours ?)

4) Chronologie après la dernière prise (minutes ou heures ?)

5) Durée de la réaction après arrêt de l'antibiotique

6) Notion éventuelle de majoration des symptômes :

- d'un traitement à un autre
- lors des prises suivantes, au cours d'un même traitement

- 7) Autres antécédents personnels médicamenteux :
- traitements antérieurs bien tolérés par le même ou d'autres antibiotiques de la même famille
  - traitements postérieurs bien tolérés par d'autres antibiotiques de la même famille (lesquels ?)
  - réactions à d'autres médicaments ou substances biologiques (type, chronologie, substances ?)
- 8) Divers :
- antécédents personnels : atopie, divers
  - antécédents familiaux : réactions aux médicaments ou substances biologiques, divers (atopie, etc.)

Document établi par le Dr. Christophe Weilenmann, allergologue.

Références pour ce document :

- [1] Abbal L. Les mécanismes immunologiques des réactions aux antibiotiques. Rev Fr Allergol 1998 ; 38 : 367-373.
- [2] Bousquet PJ Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. Clin Exp Allergy. 2008 Jan;38(1):185-90. Epub 2007 Nov 1
- [3] Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Tréchet P. et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. Brit J Dermatol 1998 ; 139 : 49-58
- [4] Birnbaum J, Vervloet D. Allergie aux pénicillines. Rev Fr Allergol 1997 ; 37 : 29-35
- [5] Blanca M. Allergic reactions to penicillins : a changing world ? Allergy 1995 ; 5 : 777-782
- [6] Bocquet H, Roujeau JC. Les réactions cutanées sévères induites par les médicaments. Rev Fr Allergol 1997 ; 37 : 651-659
- [7] Castells M. Desensitization for drug allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2006 Dec;6(6):476-81. Review
- [8] Cunha BA. Antibiotic selection in the penicillin-allergic patient. Med Clin North Am. 2006 Nov;90(6):1257-64. Review
- [9] Demoly P, Hillaire-Buys D, Blayac JP et al. Allergies médicamenteuses : prise en charge et actualités. Presse Med 1998 ; 27 : 1406-1411
- [10] Demoly P, Benahmed S, Sahla H et al. Allergy to macrolides : 21 cases. Presse Med 2000 ; 29 : 294-298
- [11] Erffmeyer JE. Reactions to antibiotics. Immunol Allergy Clin N Amer 1992 ; 12 : 633-647
- [12] Gruchalla RS, Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. N Engl J Med. 2006 Feb 9;354(6):601-9. Review
- [13] Kamada M, Twarog FJ, Leung DYM. A comparison of multiple versus single antibiotic sensitivity in pediatric patients. Allergy Proc 1991 ; 12 : 347-350
- [14] Khoury L, Warrington R. The multiple drug allergy syndrome : a matched-control retrospective study in patients allergic to penicillins. J Allergy Clin Immunol 1996 ; 98 : 462-464
- [15] Lin RY. A perspective on penicillin allergy. Arch. Intern. Med., 1992 : 152, 930-937
- [16] Martin-Munoz F, Moreno-Ancillo A, Dominguez-Noche C et al. Evaluation of drug-related hypersensitivity reactions in children. Invest Allergol Clin Immunol 1999 ; 9 : 172-177
- [17] Park MA, Li JT. Diagnosis and management of penicillin allergy. Mayo Clin Proc. 2005 Mar;80(3):405-10
- [18] Parmar JS, Nasser S. Antibiotic allergy in cystic fibrosis. Thorax. 2005 Jun;60(6):517-20
- [19] Paupe J, Le Bourgeois M, Bidat E. Médicaments injustement exclus : tests de réintroduction. Rev Fr Allergol 1996 ; 36 : 155-161
- [20] Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin and cephalosporin allergy : reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. J Pediatr 1998 ; 132 : 137-143
- [21] Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007 Mar;57(3 Suppl):13S-18S. Review
- [22] Ponvert C, Scheinmann P, De Blic J, Paupe J. L'allergie aux bêta-lactamines chez l'enfant : résultats d'une étude de 160 enfants, ayant comporté des tests cutanés à lecture immédiate, semi-retardée et retardée, et des tests de réintroduction per os. Rev Fr Allergol 1997 ; 37 : 725-731
- [23] Ponvert C, De Blic J, Le Clainche L et al. Allergy to betalactam antibiotics in child. Pediatrics 1999 ; 104, e45 (9 p). Full text available in Pediatrics electronic pages : <http://www.pediatrics.org>
- [24] Ponvert C, Scheinmann P. Les réactions allergiques aux médicaments anti-infectieux d'usage courant. Rev Fr Allergol Immunol Clin 1999 ; 39 : 455-467
- [25] Ponvert C, Scheinmann P, de Blic J, Paupe J. L'allergie aux antibiotiques chez l'enfant. Revue du Praticien-Médecine Générale 2000 ; 489 : 349-353
- [26] Romano A, Di Fonzo M, Papa G et al. Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. Allergy 1995 ; 50 : 113-118
- [27] Rodriguez-Pena R, Antunez C, Martin E, Blanca-Lopez N, Mayorga C, Torres MJ. Allergic reactions to beta-lactams. Expert Opin Drug Saf. 2006 Jan;5(1):31-48
- [28] Romano A, Di Fonzo M, Papa G et al. Aminopenicillin allergy. Arch Dis Child 1997 ; 76 : 513-517
- [29] Sullivan TJ, Ong RC, Gilliam LK. Studies of the multiple drug allergy syndrome. J. Allergy Clin Immunol 1989 ; 83 : 270
- [30] Sogn DD, Evans R, Shepherd GM et al. Results of the NIAIDCC trial to test the predictive value of skin testing to major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. Arch Intern Med 1992 ; 152 : 1025-1032
- [31] Terrados S, Blanca M, Garcia T et al. Non-immediate reactions to betalactams : prevalence and role of the different penicillins. Allergy 1995 ; 50 : 563-567
- [32] Apter et al., Is there cross-reactivity between penicillins and cephalosporins, Am J Med, 2006, 119:e11-9
- [33] McConnell et al., Incidence of imipenem hypersensitivity reactions in febrile neutropenic bone marrow transplant patients with a history of penicillin allergy, Clin Infect Dis, 2000, 31:1512-1514
- [34] Antunes C et al Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. J Allergy Clin Immunol. 2006 Feb;117(2):404-10
- [35] Pegler S In patients allergic to penicillin, consider second and third generation cephalosporins for life threatening infections. BMJ. 2007 Nov 10;335(7627):991
- [36] [UpToDate [base de données sur internet], Penicillin and related antibiotic allergy ; skin testing and desensitization
- [37] livre : Drug Hypersensitivity. Basel, Karger, 2007

## Adaptation à la fonction rénale [4] [9] [10] [11]

La posologie d'un certain nombre d'antibiotiques doit être ajustée selon la fonction rénale. Un ajustement est en général nécessaire dès que la clairance de la créatinine est < 50 ml/min. Les deux documents de base à consulter pour l'adaptation de la posologie sont *The Sanford Guide to antimicrobial therapy* et *le Compendium suisse des médicaments*.

Le raisonnement doit être guidé par la clairance de la créatinine calculée (récolte d'urines) ou estimée (formule ci-dessous), et non par la créatininémie ou l'âge, sous peine de sur- ou sous-traiter les patients.

Estimation de la fonction rénale selon la formule de Cockcroft et Gault :

Cl Créatinine [ml/min] =	$\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{\text{créatininémie}}$	Femmes : x 1.04 Hommes : x 1.23
--------------------------	---	------------------------------------

Unités : âge : années ; poids : kg ; créatininémie : µmol/l

**Attention** : la créatininémie peut être « dans les normes » et rester stable avec l'âge, alors que la fonction rénale diminue significativement :

Si on prend l'exemple d'un homme de 70 kg ayant une créatininémie de 90 µmol/l (sans modification de ces deux paramètres au cours du temps), la clairance de la créatinine évolue avec l'âge de la façon suivante : à 40 ans : 95 ml/min ; à 60 ans : 75 ml/min ; à 80 ans : 55 ml/min !

Parmi les substances citées appartenant à la liste des médicaments, les principaux **antibiotiques à adapter selon la fonction rénale** sont les suivants :

Antibiotiques	Adaptation*	Posologie proposée pour une fonction rénale normale	Propositions d'adaptation selon la Cl <sub>cr</sub>		
			50-30	29-11	< 10
Aciclovir	D et E	10 mg/kg/8h	10 mg/kg/12h	10 mg/kg/24h	5 mg/kg/24h
Amikacine	D et E	15 mg/kg/24h	7.5 mg/kg/24h	4 mg/kg/24h	3 mg/kg/2-3j
Amoxicilline	E	750 mg/8h	750 mg/8h	750 mg/12h	750 mg/24h
Amoxiclav p.o.	E	625 mg/8h	625 mg/8h	625 mg/12h	625 mg/24h
Amoxiclav i.v.	D et E	1200 mg/8h	1200 mg/8h	600 mg/12h	600 mg/24h
Ceftazidime	E	2000 mg/8h	2000 mg/12h	2000 mg/24h	2000 mg/48h
Ciprofloxacine	D	500 mg/12h	500 mg/12h	250 mg/12h	250 mg/12h
Clarithromycine	D	500 mg/12h	500 mg/12h	250 mg/12h	250 mg/12h
Cotrimoxazole	E	960 mg/12h	960 mg/12h	960 mg/24h	960 mg/24h
Imipenem-cilastatine	D et E	500 mg/6h	500 mg/8h	250 mg/6h	250 mg/12h
Levofloxacine	D	500 mg/24h	250 mg/24h	125 mg/24h	125 mg/24h
Penicilline G	D	5 mio UI/6h	4 mio UI/6h	3 mio UI/6h	1-2 mio UI/6h
Piperacilline-tazobactam	E	4500 mg/8h	4500 mg/8h	4500 mg/12h	4500 mg/12h
Terbinafine	-	250 mg/24h	Eviter	Eviter	Eviter
Vancomycine	D et E	1000 mg/12h	500 mg/24h	500 mg/48h	500 mg/2-4j

\* D = diminuer la dose ; E = espacer les doses

Les **antibiotiques ne nécessitant en principe pas d'adaptation posologique à la fonction rénale** (à la posologie proposée dans le guide pratique) sont les suivants :

Ceftriaxone, Cefuroxime, Clindamycine, Doxycycline, Flucloxacilline, Fluconazole, Metronidazole.

## Administration par voie orale [4] [11] [12] [13]

Dans de nombreux cas, il a été démontré qu'un médicament administré par voie parentérale n'agit ni mieux, ni même plus rapidement que lorsqu'il est administré par voie orale. En revanche, il entraîne des risques d'effets secondaires (inconfort, infections nosocomiales) et des coûts nettement accrus. De plus, le passage à la voie orale permet souvent de simplifier le traitement (facilité d'administration) et de raccourcir la durée de l'hospitalisation.

L'administration intraveineuse devrait être réservée aux patients en situation critique ou dont le tube digestif n'est pas fonctionnel (nausées, vomissements, problèmes digestifs). Elle doit être substituée dès que possible par l'administration orale, le plus souvent après 48-72h maximum.

Les **critères de substitution** sont les suivants :

- Patient stable
- Signes d'amélioration clinique et biologique (afébrile depuis 48h, diminution de la PCR et des leucocytes)
- Voie orale possible, sans suspicion de malabsorption.

Biodisponibilité des principaux antibiotiques disponibles par voie orale :

- Amoxicilline	80%
- Cefuroxime	52%
- Ciprofloxacine	70-80%
- Clarithromycine	55%
- Clindamycine	90%
- Co-amoxicilline	70-80%
- Cotrimoxazole	90-100%
- Doxycycline	93%
- Flucloxacilline	50-70%
- Fluconazole	90%
- Levofloxacine	99%
- Metronidazole	80%
- Rifampicine	90-95%

### Administration par sonde ou chez les patients avec des problèmes de déglutition

**La plupart des antibiotiques peuvent être écrasés si besoin** (pas de formes galéniques particulières, type gastro-résistant ou à libération modifiée).

Pour un certain nombre d'entre eux, il existe des formes liquides qui doivent être favorisées si la concentration est adéquate (volume journalier administré pas trop important). C'est le cas en particulier de la Clarithromycine, dont le goût est très désagréable lorsque le comprimé est écrasé, ou de la Rifampicine qui est colorée. Certaines formes liquides figurent dans la liste des médicaments (Amoxicilline, Co-amoxicilline, Cotrimoxazole), d'autres peuvent être commandées au moyen d'une ordonnance interne nominale (Clarithromycine, Ciprofloxacine, Fluconazole, Rifampicine).

### Moment de prise par rapport aux repas

Dans nos institutions, la plupart des antibiotiques sont administrés **au moment des repas**.

Ce moment d'administration est en principe adéquat, puisqu'il est pratique, améliore parfois la tolérance gastrique et n'affecte pas l'efficacité clinique des médicaments (diminution possible de la vitesse d'absorption, mais pas de la biodisponibilité).

Exceptions :

- la **Ciprofloxacine** doit être prise en dehors des repas (1h avant ou 2h après), en raison d'une incompatibilité avec les produits laitiers (yogourt, lait, etc)
- les antituberculeux (**Rifampicine, Isoniazide**) doivent être pris en dehors des repas (1h avant ou 2h après), car leur absorption est significativement diminuée en présence d'aliments.

## Principales interactions [4] [14] [15] [16]

### Interactions pharmaco-dynamiques

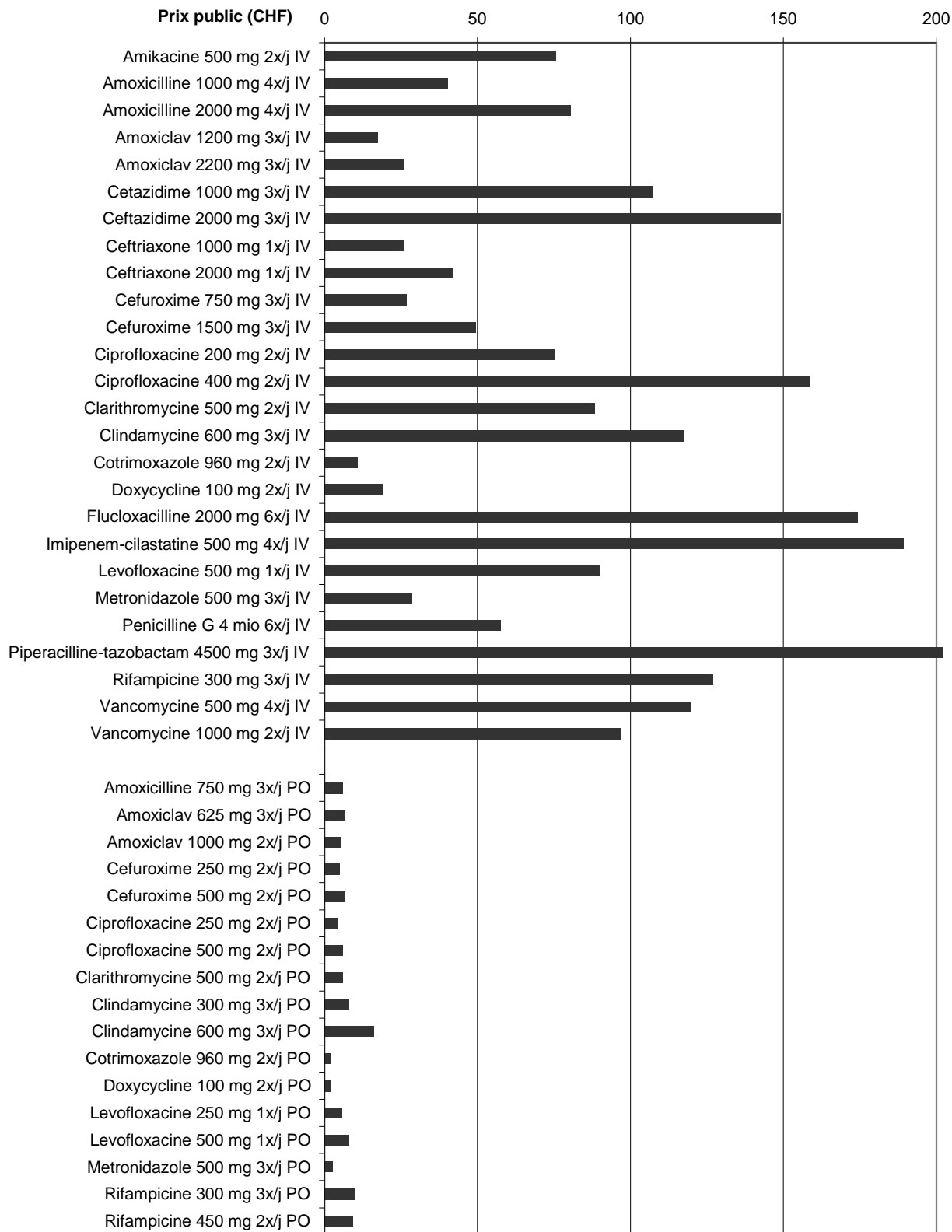
- Torsades de pointe :  
**Ciprofloxacine, Levofloxacine, Clarithromycine, Fluconazole, Cotrimoxazole** : les fluoroquinolones, macrolides, antifongiques azolés et le Cotrimoxazole allongent l'intervalle QT et peuvent provoquer des torsades de pointe. Il est préférable de ne pas combiner ces antibiotiques entre eux ou avec d'autres médicaments exposant à ce risque, en particulier les antiarythmiques, neuroleptiques, antidépresseurs imipraminiques, la venlafaxine, la méthadone, les sétrons et les antipaludéens. Il est également conseillé de surveiller attentivement le rythme cardiaque et la kaliémie (la bradycardie et l'hypokaliémie étant des facteurs favorisant les troubles du rythme ventriculaire).
- Néphrotoxicité :  
**Amikacine, Vancomycine, Amphotéricine B** : les antibiotiques néphrotoxiques sont en principe contre-indiqués entre eux ou avec d'autres médicaments néphrotoxiques, en particulier les cytostatiques, la ciclosporine, et les diurétiques de l'anse.
- Hématotoxicité :  
**Cotrimoxazole** : l'administration concomitante de sulfamidés et de méthotrexate peut conduire à une majoration des effets indésirables et de la toxicité de ce dernier, en particulier au niveau de la formule sanguine.
- Blocage neuromusculaire :  
**Clindamycine, Amikacine** : les lincosamides et les aminosides peuvent majorer ou prolonger les effets des myorelaxants curarisants.
- Hypertension intracrânienne :  
**Doxycycline** : les tétracyclines associées aux rétinoïdes peuvent augmenter dangereusement la pression intracrânienne. Il est donc déconseillé d'associer ces deux classes de médicaments.

### Interactions pharmaco-cinétiques

- Absorption :  
**Ciprofloxacine, Levofloxacine, Doxycycline, Isoniazide** : les antiacides, ainsi que tout autre médicament contenant du calcium, de l'aluminium, du magnésium ou du zinc, les topiques gastro-intestinaux (sucralfate) et les sels de fer limitent de façon cliniquement significative l'absorption (et donc l'efficacité) de nombreux médicaments, en particulier les fluoroquinolones, tétracyclines, certains antifongiques azolés (mais pas le Fluconazole !) et l'isoniazide. Ils sont donc à éviter ou, si vraiment nécessaires, à administrer au moins 2h avant ou 2h après les antibiotiques.
- Inhibiteurs enzymatiques :  
**3A4 : Clarithromycine, Fluconazole** : les macrolides et certains antifongiques azolés peuvent augmenter l'effet et la toxicité des médicaments métabolisés par le CYP 3A4, en particulier les antiarythmiques, anticalciques, statines, benzodiazépines, la méthadone, les dérivés de l'ergot, la ciclosporine, le tacrolimus, et le sildénafil.  
**2D6 : Terbinafine** : la Terbinafine peut augmenter l'effet et la toxicité des médicaments métabolisés par le CYP 2D6, en particulier les antidépresseurs tricycliques, SSRI, le tramadol, les neuroleptiques, antiarythmiques et bêtabloquants.  
**2C9 : Fluconazole, Metronidazole, Cotrimoxazole** : les antifongiques azolés, le Metronidazole et les sulfamidés peuvent augmenter l'effet et la toxicité des médicaments métabolisés par le CYP 2C9, en particulier les anticoagulants oraux, antidiabétiques oraux, et la phénytoïne.  
**1A2 : Ciprofloxacine** : certaines fluoroquinolones peuvent augmenter l'effet et la toxicité des médicaments métabolisés par le CYP 1A2, en particulier la théophylline.
- Inducteurs enzymatiques :  
**3A4 : Rifampicine** : la Rifampicine peut diminuer, voire compromettre, l'effet des médicaments métabolisés par le CYP 3A4, en particulier la méthadone, les contraceptifs oraux et la ciclosporine.
- Alcool :  
**Metronidazole** : la prise d'alcool avec certains antifongiques azolés (mais pas le Fluconazole !) et le Metronidazole expose à une réaction de type « Antabus ».

# COUTS DES TRAITEMENTS JOURNALIERS

(décembre 2006)



IV = voie parentérale ; PO = voie orale

## Autres informations pratiques

- Dilution et stabilité des antibiotiques :  
Pour connaître les modalités de dilution, d'injection et de conservation des médicaments injectables (en particulier des antibiotiques injectables), nous vous rappelons qu'un site internet (FAMI) est à votre disposition à l'adresse suivante :

<https://webapp.chuv.ch/refmed/>

Pour le mot de passe, merci de vous adresser à l'ICUS du service ou à la pharmacie.

- Utilisation de la Pénicilline G :  
La Pénicilline G est disponible sous forme d'ampoules à 1 mio UI et à 10 mio UI.

L'utilisation des ampoules à 10 mio UI est économique (même si le reste est jeté) à partir d'une posologie $\geq 3$ mio UI/dose.
--

Après dilution, le mélange doit être utilisé immédiatement et perfusé sur 60 minutes maximum, afin d'éviter la formation de produits de dégradation risquant de provoquer des réactions immunitaires.

- Cranberry et infections urinaires : [17] [18]  
Chez les femmes, les infections urinaires sont fréquentes et parfois récidivantes.  
L'efficacité des compléments alimentaires à base de cranberry (alias canneberge ou airelle américaine), consommés quotidiennement en jus ou en comprimé en prévention des récives de cystite aiguë, est modeste chez la femme jeune et peu étayée chez la personne âgée.  
Ils ne sont pas efficaces pour le traitement des infections avérées.  
Le mécanisme d'action serait lié d'une part à une légère modification du pH urinaire par les acides du fruit et d'autre part à des principes actifs inhibant l'adhérence des bactéries sur la muqueuse, en particulier E. coli.  
La posologie standard est habituellement de **300-750 ml/jour** en 3 prises pour le jus et de 100-500 mg d'extrait standardisé en 2-3 prises/jour pour les comprimés ou capsules.  
A noter qu'il existe un risque non négligeable d'interaction avec les médicaments antivitaminé K (Sintrom, Marcoumar), avec des hémorragies graves rapportées.
- Remise sur le marché de la Cefepime :  
La Cefepime (Maxipime) a récemment été réintroduite sur le marché sous forme de générique.  
Son prix d'achat hospitalier est équivalent à celui de la Cefotaxime, par contre son spectre est plus intéressant (c.f. p.4).  
La Commission des médicaments vient donc de décider de réintroduire la Cefepime dans la liste.  
A noter que les guidelines pour le traitement probabiliste des infections courantes (*Guide pratique pour l'antibiothérapie chez l'adulte*), qui ont été élaborés lorsque la Cefepime n'était plus disponible en Suisse et devait être remplacée soit par la Cefotaxime, soit par l'Imipenem-cilastatine ou la Piperacilline-tazobactam, devront être revus et adaptés.

Document validé par les membres du groupe de travail « Maladies infectieuses » :

Dr. Martin Hermann, Dr. Nicolas Milliet, Prof. Pierre Reusser, Dr. Peter Schubarth, et Dr. Christian Stettler.

## Références (sauf partie « Allergie aux bêta-lactames ») :

- [1] Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, Pharmacie clinique et thérapeutique, 2<sup>e</sup> édition, Masson, 2002
- [2] Boutin M, Antibiotiques, Société suisse des pharmaciens, Pharmactuel 2005 ; 21 (5 et 6)
- [3] Liste des médicaments de la Pharmacie Interhospitalière de la Côte, 2001
- [4] The Sanford Guide to antimicrobial therapy 2006
- [5] Furger, SURF : Guide médical thérapeutique, Médecine et Hygiène, 2003
- [6] Anonyme, Onychomycoses : maîtriser les indications des traitements systémiques, Bulletin d'information du médicament et de pharmacovigilance, CHU Rennes, mars-avril 2001
- [7] Baudraz-Rosselet F et al., Diagnostic et traitement des onychomycoses, Revue Médicale Suisse 2005 ; I : 1069-73
- [8] Tom MC et Kane MP, Management of toenail onychomycosis, Am J Health-Syst Pharm 1999 ; 56 : 856-71
- [9] Compendium suisse des médicaments 2007
- [10] Guide thérapeutique des principales infections du sujet âgé, Hôpital de Gériatrie, Hôpitaux Universitaires de Genève, 2006-2007
- [11] Micromedex Healthcare Series [base de données sur internet], consultée en mars 2007
- [12] Commission permanente des médicaments du CHUV, Administration des antibiotiques : passage de la voie parentérale à la voie orale, liste des médicaments du CHUV, 2006
- [13] Von Gunten V., Hospital pharmacists' reinforcement of guidelines for switching from parenteral to oral antibiotics : a pilot study, Pharm World Sci 2003, 25 (2) : 52-55
- [14] Anonyme, Associations médicamenteuses contre-indiquées 2006, Bulletin d'information du médicament et de pharmacovigilance, CHU Rennes, mai-juin 2006
- [15] Rédaction Prescrire, Interactions médicamenteuses : comprendre et décider, édition 2006, Prescrire, 270 (26) : 1-144
- [16] Biollaz J et al., Bases de la thérapeutique médicamenteuse, 15<sup>ème</sup> éd., Documed, 2001
- [17] Guritenco V, La canneberge (cranberry) en prévention des cystites infectieuses : un intérêt à confirmer, Bulletin d'information du médicament et de pharmacovigilance, CHU Rennes, novembre-décembre 2003
- [18] Anonyme, Cranberry et infections urinaires, Prescrire, 279 (27) : 59.

CB

