

REPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE MINISTÈRE DE
L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ SAAD DAHLEB –BLIDA-
FACULTÉ DE MEDECINE
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE



Antibiothérapie en O.R.L

Thèse présentée en vue de l'obtention du titre de :

« Docteur en Pharmacie »

« Session juin 2021 »

Présentée par :

Mr : BAHA Abdelhaq

Mr : AMRANI Hamza

Mr : GHARBI Abderraouf

Devant le jury suivant:

- Pr OUKID.S : professeur en microbiologieprésidente

- Dr BENAMARA.M : maitre assistante en microbiologie.....Examinatrice

-Dr. OUCHENE ABDELGHAFOUR : Maitre assistant en O.R..LPromoteur.

REMERCIEMENTS

En tout premier lieu, on remercie le bon Dieu, le tout puissant, de nous 'avoir donné la force et la volonté pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

C'est avec une profonde reconnaissance et une considération particulière que nous' adressons nos remerciements à notre encadreur **Dr OUCHENE.A** pour ces conseils précieux, sa disponibilité, sa patience, son encouragement particulier, ainsi son inspiration et sa motivation pour nous toute au long du travail .

Notre sincère gratitude et nos plus vifs remerciements vont au **Pr OUKID.S** d'avoir eu l'amabilité de présider notre jury et d'évaluer ce modeste travail.

Nous remercions de vive voix également **Dr BENAMARA.M** pour avoir porté un intérêt à notre travail et d'accepter à l'examiner, on la remercie également pour le savoir qu'elle nous à transmette durant notre cursus.

Nos remercions chaleureusement tout nos enseignants pour la richesse et la rigueur de leurs enseignement, ainsi le personnel du département de pharmacie de la faculté de médecine, Université Saad Dahleb –BLIDA 1 à leur tête le **Pr BENAZIZ.W** le chef de département.

On finit par remercier toute personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation et l'aboutissement de ce modeste travail.

DÉDICACES

Je dédie ce modeste travail à :

A cette femme exceptionnelle qui m'inspire depuis toujours et à qui je dois tout, à celle qui m'a aimée sans conditions, celle qu'était toujours fier de moi , À cette mère tolérante et compatissante qui m'a élevée dans l'amour et le respect de tout le monde. Ma mère tu étais toujours ma source de force et mon secret de bonheur, à toi **LA PLUS BELLE MAMAN** qu'ALLAH aie ton âme.

A l'homme qui a toujours cru en moi, celui qui me donne l'espoir au milieu du détresse, celui qui me redonne de le sourire avec son humeur particulier, à **mon très cher Père** aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour et le respect que j'ai toujours pour vous. MERCI pour tous ce que tu m'as appris ; tes conseils, tes leçons qui resteront un héritage précieux pour le reste de ma vie.

A mes très chères sœurs, de la plus grande à la plus petite, vous n'avez cessées de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, Votre amour et motivation me posse toujours vers le haut , les mots sont insuffisants pour exprimer ma profonde estime. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et de mon attachement indéfectible.

A mes deux frères (Mohamed et Lahcen), Ces quelques mots , ne sauraient traduire le profond amour que je vous porte. Votre bonté, votre précieux soutien, votre encouragement et votre présence avec moi ont été pour moi la raison de persévérance.

A toute ma famille paternelle et maternelle « Amrani et Attaf » : mes chers oncles, tantes, cousins et cousines, vous avez de près ou de loin contribué à ma formation.

A ma deuxième famille, mes très chers amis : Merci pour le temps qu'on a passé ensemble, pour l'ambiance, le soutien dans les moments de joie et les moments un peu plus difficiles.

À toutes les personnes malades et qui souffrent, que dieu nous aide à apaiser vos souffrances.

Hamza

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

À du plus gentils des papas, l'amie, et le frère, mon cher papa qui a toujours cru en moi, qui a mis à ma disposition tous les moyens nécessaires pour que je réussisse dans mes études qui m'a

aidé à

surmonté les difficultés de la vie

À ma douce et chère maman qui m'a donné le goût de vivre et le goût d'apprendre, Ce travail

est

le fruit de tes conseils, de tes sacrifices et de tes prières en ma faveur.

A mon frère et mes sœurs qui n'ont jamais cessé de prier pour moi, qui ont toujours été à mes

côtés et m'ont tendu la main dans les moments les plus difficiles.

A toute ma famille paternelle et maternelle : mes chers oncles, tantes, cousins et cousines, vous

avez de près ou de loin contribué à ma formation.

A ma deuxième famille, mes très chers amis : Merci pour le temps qu'on a passé ensemble, pour l'ambiance, le soutien dans les moments de joie et les moments un peu plus difficiles.

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

À tous ceux qui m'ont transmis leur savoir depuis la maternelle.

À toutes les personnes malades et qui souffrent, que dieu nous aide à apaiser vos souffrances.

Abdelhak

DÉDICACES

Je dédie ce modeste travail à :

Mes parents, qui m'ont encouragé à aller de l'avant et qui m'ont donné tout leur amour pour prendre mes études. Aux quels je dois ce que je suis. Que dieu les protège.

Mes chères frère et sœurs pour leur dévouement, leur compréhension et leur grande tendresse, qui en plus de m'avoir encouragé tout le long de mes études, m'ont consacré beaucoup de temps et disponibilité, et qui par leur soutien, leurs conseils et leur amour, m'ont permis d'arriver jusqu'à ici car ils ont toujours cru en moi, Merci d'avoir toujours me soutenu et merci pour tout les bons moments passé ensemble, et ce n'est pas fini.

A ma famille et toutes les personnes que j'aime.

A tout mes amies surtout qui m'ont toujours soutenue et encouragée au cours de la réalisation de ce mémoire, en leur espérant bonne continuation dans leurs travaux.

abdraouf

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : LES ELEMENTS D'UNE CELLULE BACTERIENNE.....	3
FIGURE 2 : COUPE VERTICALE SCHEMATIQUE DES DIFFERENTES PARTIES DE L'OREILLE	6
FIGURE3 : SCHEMA REPRESENTATIVE D'ANATOMIE DE NEZ ET SINUS PARANASAU.....	8
FIGURE 4 : COUPE SAGITTALE DU PHARYNX	9
FIGURE 5 : MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES	26
FIGURE 6. LES DIFFERENTS MECANISMES DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	44
FIGURE7 : LE RAPPORT PHARMACOCINETIQUE /PHARMACODYNAMIQUE.....	49
FIGURE 8 : PARAMETRES PHARMACOCINETIQUE/PHARMACODYNAMIQUES	51
FIGURE 9 : EFFET POST-ANTIBIOTIQUE	54
FIGURE 10 : RELATION T>CMI ET SUCCES B-LACTAM, MACROLIDES	57
FIGURE 11 : INFLUENCE DU FRACTIONNEMENT DE LA DOSE TOTALE JOURNALIERE.	58

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : LES DEFERENTES FORMES DE BACTERIE.....	4
TABLEAU 2 : FLORES COMMENSALES PREDOMINANTES DE SPHERE ORL	18
TABLEAU 3: ANTIBIOTIQUES BACTERIOSTATIQUES ET BACTERICIDES	25
TABLEAU 4 : LES DIFFERENTS SOUS GROUPES DU PENAMES : SPECTRE D'ACTIVITES ET MODE D'ACTION.....	31
TABLEAU 5 : LES DIFFERENTES GENERATIONS DES CEPHALOSPORINES AVEC LEURS MODE D'ACTION ET SPECTRE D'ACTIVITE.....	32
TABLEAU 6 : LES DIFFERENTES PENEMES ET LEURS SPECTRE D'ACTIVITE.....	33
TABLEAU 7 : LES DIFFERENTES CLASSES D'INHIBITEUR DE LA SYNTHESE DES PROTEINES ET LEURS SPECTRE D'ACTIVITE.....	37
TABLEAU 8 : LES DIFFERENTES CLASSES D'INHIBITEURS DES ACIDES NUCLEIQUES ET LEURS SPECTRE D'ACTIVITE	38
TABLEAU 9 : LES DIFFERENTES INHIBITEURS DE LA SYNTHESE DES FOLATES ET LEUR SPECTRE D'ACTIVITE.....	38
TABLEAU 10 : LES ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR LES ENVELOPPES MEMBRANAIRE ET LEUR SPECTRE D'ACTIVITE.....	39
TABLEAU 11:LES VOIES D'ELIMINATIONS DES ANTIBIOTIQUES	48
TABLEAU 12 : LES ANTIBIOTIQUES AVEC EFFET TEMPS-DEPENDENT / PAS D'EFFET PERSISTANT.....	51
TABLEAU 13 : LES ANTIBIOTIQUES AVEC EFFET TEMPS-DEPENDENT ET EFFETS PERSISTANTS PRONONCES	52
TABLEAU 14 : LES ANTIBIOTIQUES CONCENTRATIONS/ ASC _{24H} DEPENDANTS	52
TABLEAU 15 : CONCENTRATIONS RESIDUELLES USUELLES DES C3G, COMPAREES AUX PRE-REQUIS PK/PD.....	57

TABLEAU 16: PK/PD DES FLUOROQUINOLONES ET PNEUMOCOQUES.62

TABLEAU 17 : LES ANTIBIOTIQUES ET LEURS INDICATIONS ACTUELLES (AMM) DANS LE
TRAITEMENT DES ANGINES AIGÜES.....77

LISTE DES ABREVIATIONS

AC : anticorps

ARN : acide ribonucléique

ARNm : acide ribonucléique messenger

ATP : adenosine tri phosphates

ASC : air sous la courbe

AMM : autorisations de mises sur le marché

AINS : anti- inflammatoires non stéroïdiennes

ATT : aérateur transtympanique

ADN : acide désoxyribonucléique

BLSE : bêta lactamasea spectre étendu

BGN : bacilles à gram négatif

CMB : concentration minimale bactéricide

CMI : concentration minimale inhibitrice

CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute

CIG : céphalosporines de première génération

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

DC : cellule dendritique

DHP : dihydrofolate

DCI : dénomination commun internationale

DHPS : dihydroptéroate synthétase

EPA : l'effet post-antibiotique

Fc : fragment constante

GP : gramme positif

GN : gramme négatif

GISA : glycopeptid intermediate S. aureus

G6PD : glucose 6 phosphate déshydrogénase

HBPM : héparine a bas poids moléculaire

Ig : immunoglobulines

IL (1-2-3...) : interleukine

IFN γ : interféron gamma

IRA : infection respiratoire aigue

LCR : liquide céphalo-rachidien

MBL-MASP: mannan binding protein-mannan binding serine protease

murA : acide muraminique

MRSA : staphylococcus aureus résistant à la méticilline

MLS : Macrolides Lincosamides Streptogramines

métiS : méticillino-sensible

métiR : méticillino-résistant

MA : mastoïdite aiguë

NK :natural killer

OMA : L'otite moyenne aiguë

O.R.L : L'Oto-Rhino-Laryngologie

PAMP: pathogen-associated molecular pattern

PRR: pattern recognition receptor

PNN : polynucléaire neutrophile

PK/PD : PharmacoKinetics/Pharmaco-Dynamics

PSDP : pneumocoque sensibilité diminuée à la pénicilline

QI : quotient inhibiteur

RAA : rhumatisme articulaire aigu

SARM :staphylococcus aureus resistant a la méticilline

SGA : Le streptocoque α -hémolytique du groupe A

TDR: Test de diagnostic rapide

TLR: toll-like recptor

Th1 : *T helper*

UDJ : uni-dose journalière

VIH : virus immunodéficiencie humaine

VISA : vancomycin intermediate *S. aureus*

VRSA : vancomycin resistant *S. aureus*

VRS : virus respiratoire syncitial

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	I
LISTE DES TABLEAUX.....	II
LISTE DES ABREVIATIONS.....	IV
TABLE DES MATIERES.....	VII
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I: DONNES FONDAMENTALES.....	2
I-1) BACTERIOLOGIE GENERALE	2
I-1.1) Généralités et définitions	2
I-1.2) Structure cellulaire d'une bactérie	3
I-1.3) Les formes et associations cellulaires	3
I-1.4) Identification et classification des bactéries	5
I-2) Généralités sur le sphère orl	5
I-2.1) DEFINITION	5
I-2.2) ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE	6
I-2.2.1) OREILLE	6
I-2.2.2) NEZ, les sinus paranasaux	8
I-2.2.3) PHARYNX	9
I-2.2.4) LARYNX	10
I-3) LA Réponse immunitaire anti-bactérienne	11
I-3.1) La Réponse immunitaire innée	11
I-3.1.1) Barrières anatomiques	11
I-3.1.2) Système du complément	12
I-3.1.3) Cellules de l'immunité innée	12
I-3.1.3.1) Les phagocytes	13
I-3.1.3.2) Cellules cytotoxiques.....	13
I-3.2) L'immunité acquise	14
I-3.2.1) L'immunité cellulaire	14
I-3.2.2) Immunité humorale	15
I-4) La Microbiote d'sphère ORL	16
I-4.1) Microbiote oral	17
I-4.2) Microbiote de La cavité nasale et le pharynx	17
I-4.3) La flore du conduit auditif	18
I-5) Les facteurs favorisant la sévérité des infections bactériennes	19
I-5.1) L'envahissement bactérien.....	19
I-5.1.1) Facteurs de virulence	19

➤ Enzymes	19
➤ Toxines	19
➤ Autres facteurs	20
I-5.1.2) Adhérence microbienne	20
I-5.1.3) Résistance aux antimicrobiens	21
I-5.2) Anomalies des mécanismes de défense de l'hôte	21
I-5.2.1) Mécanismes	22
I-5.2.1.1) Les déficits cellulaires	22
I-5.2.1.2) Les déficits humoraux	22
I-5.2.1.3) Un défaut dans le système phagocytaire	22
I-5.2.1.4) Les déficits primitifs du système du complément	22

CHAPITRE II: LES ANTIBIOTIQUES 23

II-1) Généralités	23
II-1.1) Définition	23
II-1.2) Historique	23
II-1.3) Utilisation des antibiotiques	24
II-1.3.1) Antibiothérapie curative	24
II-1.3.2) Antibiothérapie prophylactique (antibioprophylaxie)	24
II-1.4) Types d'activités des antibiotiques	25
II-1.5) Mécanismes d'actions des antibiotiques	26
II-1.5.1) Action sur la paroi bactérienne	26
II-1.5.2) Action sur la membrane cytoplasmique	27
II-1.5.3) Action sur la synthèse protéique	27
II-1.5.4) Actions sur les acides nucléiques	28
II-1.5.4.1) Action au cours de la réplication de l'ADN	28
II-1.5.4.2) Action au cours de la transcription de l'ADN	28
II-1.6) Critères de Classification	29
II-2) Les familles d'antibiotiques:	30
II-2.1) Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane (paroi)	30
II-2.1.1) Les β lactamines	30
II-2.1.1.1) Les pénames	30
II-2.1.1.2) Les céphèmes	32
II-2.1.1.3) Carbapénèmes, oxapénames et monobactames	33
II-2.1.2) Les glycopéptides :Vancomycine, teicoplanine, télavancine	34
II-2.1.3) La fosfomycine	34
II-2.2) Inhibiteur de la synthèse des protéines	35
II-2.3) Inhibiteurs des acides nucléiques	37
II-2.4) Inhibiteurs de la synthèse des folates	38
II-2.1) Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaire	39
II-3) Résistance aux antibiotiques	39
la résistance bactérienne	39
II-3.1) Définition	39
II-3.2) Types de résistances	40
II-3.2.1) Résistance naturelle	40
II-3.2.2) La résistance acquise	40

II-3.2.2.1) Mutation chromosomique spontanée (évolution verticale)	41
II-3.2.2.2) Acquisition des gènes de résistance par un autre organisme	41
II-3.3) Mécanisme de résistance aux antibiotiques	42
II-3.3.1) L'Inhibition enzymatique	42
II-3.3.2) Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique	43
II-3.3.3) Pompes à efflux	43
II-3.3.4) Réduction de la perméabilité cellulaire	44
II-4) Association des antibiotiques	45
II-4.1) Elargir le spectre	45
II-4.2) Obtenir une synergie	45
II-4.3) Diminuer l'émergence de souches résistants	45
II-4.4) Augmenter la vitesse de bactéricidie	46
II-5) La pharmacocinétique et pharmacodynamique des antibiotiques	46
II-5.1) Pharmacocinétique des antibiotiques	46
II-5.1.1) Résorption	46
II-5.1.2) Distributions	47
II-5.1.3) Métabolisme	47
II-5.1.4) Elimination	48
II-5.2) La pharmacodynamique des antibiotiques	48
II-5.2.1) Les paramètres pharmacodynamiques utiles	49
II-5.2.1.1) Le temps pendant lesquelles concentrations sériques sont au-dessus de la CMI, $T > CMI$	49
II-5.2.1.2) Pic sérique	50
II-5.2.1.3) Le rapport de l'aire sous la courbe sur 24 h des concentrations sériques sur la CMI : ASIC (AUC des Anglo-Saxons)	50
II-5.2.1.4) Les quotients inhibiteurs : QI.....	50
II-5.2.2) Effet post antibiotique	51
II-5.2.3) La pharmacodynamie des aminoglycosides	52
II-5.2.3.1) L'effet post-antibiotique des aminosides	53
II-5.2.3.1.1) In vitro	53
II-5.2.3.1.2) In vivo	54
II-5.2.3.2) Paramètres pharmacodynamiques clés des aminosides	54
II-5.2.3.3) Conséquences : la monodose journalière	56
II-5.2.4) La pharmacodynamie des bêta-lactamines	56
II-5.2.4.1) Les objectifs à atteindre	56
II-5.2.4.2) Comment atteindre ces objectifs ?	57
II-5.2.4.2.1) La voie intraveineuse directe :	57
II-5.2.4.2.2) La perfusion continue	58
II-5.2.4.2.3) Quelle dose perfuser en 24 h ?	59
II-5.2.4.2.4) Efficacité de la perfusion continue	59
II-5.2.5) Pharmacodynamie des fluoroquinolones	60
II-5.2.5.1) Les objectifs à atteindre en terme d'efficacité	60
II-5.2.5.1.1) Bactéries à Gram négatif	60
II-5.2.5.1.2) Bactéries à Gram positif	61
II-5.2.6) Pharmacodynamie des glycopeptides	62
II-5.2.6.1) Les objectifs à atteindre	62
II-6) La toxicité des antibiotiques	63
II-6.1) Principaux types d'accidents	64

II-6.1.1)	Accidents d'ordre bactériologique	64
II-6.1.2)	Interactions sur les systèmes enzymatiques	64
II-6.1.3)	Phototoxicité	65
II-6.1.4)	Signes neurologiques	65
II-6.1.5)	Signes rénaux	65
II-6.1.6)	Signes hématologiques	65
II-6.1.7)	Signes hépatiques	65
II-6.1.8)	Signes rhumatologiques	65
II-6.1.9)	Signes gastro-intestinaux	66
II-6.1.10)	Accidents d'ordre allergique	66
II-6.2) Etats particuliers à prendre en compte	66
II-6.2.1)	Insuffisance rénale	66
II-6.2.2)	Insuffisance hépatique	66
II-6.2.3)	Le nouveau-né	67
II-6.2.4)	Le sujet âgé	67
II-6.2.5)	Antibiotiques et grossesse	67

CHAPITRE III : ANTIBIOTHERAPIE ET LES INFECTIONS EN ORL 69

III-1) Introduction 69

III-2) Données microbiologiques des principaux agents étiologiques 69

III-2.1)	Les virus	69
III-2.2)	Les bactéries	69

III-3) Manifestations cliniques et traitement antibiotiques 71

III-3.1)	La rhino-pharyngite	71
III-3.1.1)	Définition	71
III-3.1.2)	Etiologies	71
III-3.1.3)	Traitement	72
III-3.2)	Angine aiguë	73
III-3.2.1)	Définition	73
III-3.2.2)	Etiologies	73
III-3.2.3)	Diagnostic microbiologique de SGA	73
III-3.2.4)	Traitement	74
III-3.3)	3) L'otite moyenne aiguë (OMA)	78
III-3.3.1)	Définition	78
III-3.3.2)	ÉTIOLOGIES	78
III-3.3.3)	COMPLICATIONS:.....	79
III-3.3.4)	TRAITEMENTS	79
III-3.4)	Mastoïdite aiguë	83
III-3.4.1)	Définition	83
III-3.4.2)	Complications	83
III-3.4.3)	Traitement	84
III-3.5)	Sinusite aiguë	84
III-3.5.1)	Définition	84
III-3.5.2)	Etiologie	85
III-3.5.3)	Diagnostic	85

III-3.5.3.1) Sinusite maxillaire	85
III-3.5.3.2) Sinusite frontale aiguë	85
III-3.5.3.3) Ethmoïdite aiguë	86
III-3.5.3.4) Sinusite sphénoïdale	86
III-3.5.4) COMPLICATIONS	86
III-3.5.5) TRAITEMENTS	87
III-3.6) Cellulite cervico-faciale	89
III-3.6.1) Définition	89
III-3.6.2) Les facteurs favorisants	89
III-3.6.3) Les germes en causes	89
III-3.6.4) Diagnostic	90
III-3.6.5) Traitement	91

CONCLUSION:.....	92
-------------------------	-----------

INTRODUCTION:

Les infections en ORL sont un motif de consultation très fréquent, et qui ne cessent d'augmenter malgré la disponibilité de différentes molécules d'antibiotiques qui sont inefficaces dans certaines infections à cause de l'apparition des germes résistants.

L'utilisation abusive des antibiotiques dans ces infections a favorisé l'apparition de la résistance aux antibiotiques des principaux germes tels que *Hæmophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae*. L'incertitude de diagnostic, en particulier distinguer une infection virale d'une infection bactérienne est un déterminant majeur de la prescription inutile d'antibiotiques.

La généralisation des TDR pour l'angine, l'utilisation d'otoscope de meilleure qualité pour l'otite, la meilleure définition des situations cliniques justifiant des antibiotiques pour toutes les infections ORL doivent permettre de réduire cette incertitude et de limiter les prescriptions inutiles.

L'objectif de cette thèse est l'adaptation de la prescription des antibiotiques et l'amélioration de la prise en charge des infections en ORL.

Dans la première partie du travail, nous avons parlé de généralités sur les bactéries. L'immunité anti infectieuse, généralités sur la sphère ORL ainsi les facteurs favorisant la sévérité des infections.

La deuxième partie est réservée aux antibiotiques ; leurs classifications et le mode d'action, la résistance aux antibiotiques et leur pharmacologie.

Et enfin nous avons établi la nosologie des infections en ORL et la modalité de prescription des antibiotiques.

CHAPITRE I:
DONNEES FONDAMENTALES.

CHAPITRE I: DONNEES FONDAMENTALES.

I-1) BACTERIOLOGIE GENERALE :

La bactériologie est une branche de la microbiologie qui s'intéresse aux bactéries, elle occupe une place importante dans le monde médical grâce à sa contribution dans l'amélioration de la prise en charge des maladies infectieuses.

En 1673, **Antoni Van Leeuwenhoek** (1632-1723) fut le premier à observer les bactéries qu'il appela animalcules. En plus de la première description des globules rouges et des spermatozoïdes, ce drapier hollandais observa pour la première fois les bactéries et décrivit leur différentes formes, Ce n'est que deux siècles plus tard que le rôle des bactéries dans les processus de fermentation et dans la transmission des bactéries a été découvert et que leur étude a commencé. Les scientifiques les plus illustres de cette époque furent **Louis Pasteur** et **Robert Koch**. [1]

I-1.1) Généralités et définitions :

Les Bactéries sont des micro-organismes unicellulaires dont la plupart ont des parois contenant le peptidoglycane. Elles sont abondantes dans le sol, l'eau et l'air et sont également les principaux habitants de notre peau, de notre bouche et de nos intestins.

Certaines bactéries vivent dans des environnements aux températures, pH ou salinité extrêmes. Bien que certaines provoquent des maladies, de nombreuses bactéries ont des rôles bénéfiques tels que le recyclage des éléments dans la biosphère, la dégradation des matières végétales et animales et la production de vitamines. [2]

On peut les classées comme suivant :

- **Bactérie saprophyte** : retrouvée sur la peau ou les muqueuses de l'hôte sans pathogénicité, joue un rôle protecteur.
- **Bactérie commensale** : se développe sans pathogénicité chez l'hôte en y assurant une fonction métabolique (ex. : digestion) ainsi qu'un rôle protecteur.
- **Bactérie pathogène** : responsable d'une maladie infectieuse.
- **Bactérie opportuniste**: devient pathogène en cas d'immunodépression. [3]

I-1.2) Structure cellulaire d'une bactérie :

Une cellule bactérienne est composée "**d'éléments constants**" qu'on retrouve chez le quasi majorité des bactéries. Ces éléments de nombre cinq (5), sont de l'intérieure à l'extérieure ; un chromosome circulaire et des ribosomes qui baignent dans le cytoplasme, l'ensemble est entouré par une membrane cytoplasmique, elle même, entourée par une paroi bactérienne.

Pendant, d'autres éléments de structure peuvent être retrouvés chez certaines bactéries mais pas chez d'autres, appelés "**éléments inconstants**". Parmi ces structures, on cite; la capsule qui entoure la paroi bactérienne, les plasmides, les pilis sexuel, les fimbriae, les flagelles, les spores et les corps d'inclusions (Figure1).

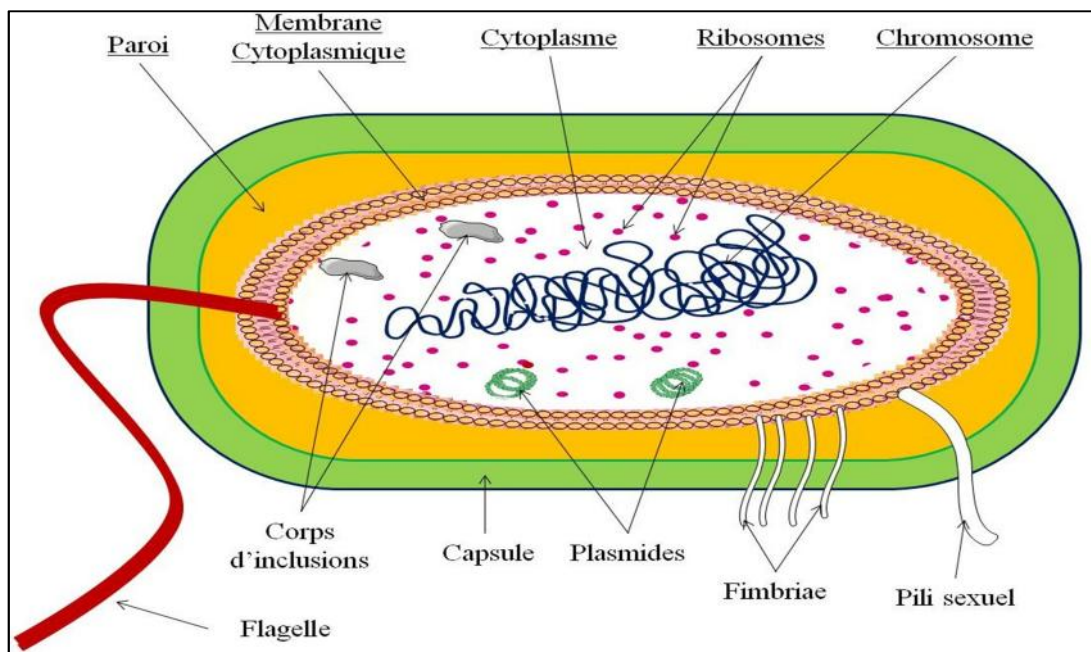


Figure 1 : les éléments d'une cellule bactérienne. [4]

I-1.3) Les formes et associations cellulaires :










Le poids d'une bactérie est d'environ 10^{-12} g. Concernant les formes, les plus retrouvées sont; les formes coques (sphériques), les formes bacilles (bâtonnets allongées), les formes coccobacilles (formes intermédiaires entre coques et bacilles, ovoïdes), les formes incurvées (vibrions), les formes spiralées dont certaines sont rigides (spirilles) et d'autres sont flexibles




(spirochètes), les formes filamenteuses (mycélium des actinomycètes), les formes pédonculées (allongement dans l'extrémité) et enfin des formes pléomorphes (changent de formes).

Toutes ces formes peuvent être retrouvées seules, associées par deux (diplococoques, diplobacilles), en chaînette (streptocoques, streptobacilles), en amas (groupées), en tétrades (par quatre), amas en grappe de raisin,...etc.

Dans le tableau ci-dessous, les formes les plus retrouvées avec leurs caractéristiques, les groupements fréquents et les schémas correspondants de chaque forme sont rapportés (Tableau 1). [4]

Tableau 1 : les différentes formes de bactérie [4]

Formes	caractéristiques	Caractéristiques	Schéma	Exemple de genre Bactérien
Coques	Forme sphérique généralement de 0.5 à 2 µm	Isolé		Genre <i>Micrococcus</i>
		Diplocoques		Genre <i>Enterococcus</i>
		Chaînettes		Genre <i>Streptococcus</i> Genre <i>Enterococcus</i>
		Amas éguliers, grappe de raisin		Genre <i>Staphylococcus</i>
		Tétrades		Genre <i>Sarcina</i> Genre <i>Deinococcus</i>
Bacilles (Bâtonnet)	Forme droite Jusqu'à 6 µm de long, 0.5 à 2µm de large. Extrémités plates, arrondies ou carrées	Souvent isolés mais retrouvés également en paires ou en chaînettes (streptobacilles).		Genre <i>Bacillus</i> Genre <i>Lactobacillus</i> Genre <i>Pseudomonas</i> Genre <i>Chlostridium</i> Genre <i>Mycobacterium</i>
Coccobacilles	Forme intermédiaire entre les coques et les bacilles. Courts et larges, ressemblant à des coques	Isolés ou en paires		Genre <i>Brucella</i> Genre <i>Pasteurella</i>
Incurvés	Forme de virgule	Le plus souvent Isolés		Genre <i>Vibrio</i>
Spirilles	hélices rigides en spirale	Souvent en chaînettes		Genre <i>Spirulina</i> Genre <i>Rhodospirillum</i>

Spirochètes	hélices flexibles	Isolés		Genre <i>Treponema</i> Genre <i>Borrelia</i>
Filamenteuses	réseau de longs filaments (Mycélium)	Ramifié ou non ramifié (souvent en chaînettes)		Genre <i>Streptomyces</i>
Pléomorphes	Change de forme	Isolés		Genre <i>Haemophilus</i> Genre <i>Mycoplasma</i>
Pédunculées	Pédicule à grande capacité adhésive due aux polysaccharides	Isolés		Genre <i>Caulobacter</i>

I-1.4) Identification et classification des bactéries :

Les bactéries peuvent être classées et donc identifiées en fonction de plusieurs paramètres :

- Morphologie microscopique : coque, bacille, isolés, groupés en deux, en chaînette, en amas ...
- Morphologie macroscopique : taille, forme, couleur des colonies sur culture
- Résultat de la coloration de gram : Gram positif, gram négatif
- Température de croissance
- Besoins respiratoires : aérobie, anaérobie strict, aéro-anaérobie facultatif et micro aéroophile
- Mobilité
- Présence de spores
- Besoins nutritionnels : nécessité de substances particulières [4]

I-2) GENERALITES SUR LA SPHERE ORL :

I-2.1) DEFINITION :

L'Oto-Rhino-Laryngologie (O.R.L) Spécialité médico-chirurgicale se propose l'étude de la pathologie médicale d'une région anatomique étendue et complexe, constituée par l'appareil de l'audition, les Fosses nasales, le Pharyngo-larynx et des régions anatomiques annexes comme la Face et le Cou.

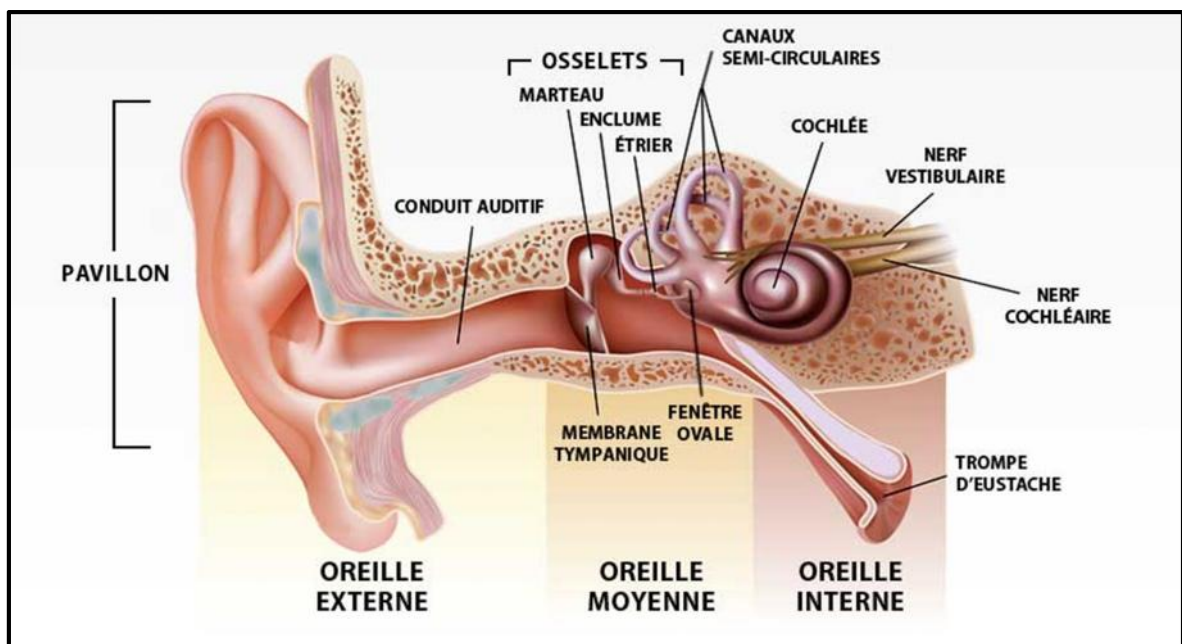
L'anatomie de ces régions se distingue par sa complexité et sa richesse en unités anatomiques importantes (Audition, Phonation et Voies Aéro-digestives Supérieures). Le bilan clinique et paraclinique des patients repose sur un examen clinique minutieux et sur des explorations endoscopiques et fonctionnelles. [5]

I-2.2) ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE :

I-2.2.1) OREILLE :

L'oreille se compose de trois parties : l'oreille externe, l'oreille moyenne et l'oreille interne. Elle se situe en grande partie dans de l'os temporal, plus précisément dans sa partie inférieure la plus dure, appelée le rocher ou pyramide pétreuse. [6]

Figure 2 : Coupe verticale schématique des différentes parties de l'oreille [7]



➤ OREILLE EXTERNE :

L'oreille externe se compose du pavillon et du conduit auditif externe. Le **pavillon** est la partie externe et visible de l'oreille. Il est principalement constitué d'un cartilage flexible recouvert sur ses deux faces par la peau.

Le **conduit auditif externe** s'étend du fond de la conque (appelée aussi cavum) au tympan. D'un diamètre très variable (de 4 à 10 mm), sa longueur est en moyenne de 25 mm. Complètement recouvert de peau, il se divise en deux parties : l'une est cartilagineuse et l'autre est osseuse.

➤ **OREILLE MOYENNE :**

L'oreille moyenne se compose de plusieurs structures principales : le tympan, la caisse du tympan, les osselets (marteau, enclume et étrier) et les deux fenêtres. La mastoïde et la trompe d'Eustache (relie l'oreille au rhinopharynx) sont considérées comme des annexes de l'oreille moyenne.[7]

➤ **OREILLE INTERNE :**

L'oreille interne est développée dans une structure osseuse dense, le labyrinthe osseux, qui contient le labyrinthe membraneux composé de la cochlée, du vestibule et des canaux semi-circulaires. Le labyrinthe membraneux est entouré par un espace liquide appelé périlymphe et isolé de l'oreille moyenne par la platine de l'étrier et par la membrane fermant la fenêtre ronde. Le labyrinthe membraneux est rempli par du liquide endolymphatique.

La cochlée contient l'organe neurosensoriel de l'audition (organe de Corti) qui est en rapport avec le système nerveux central par l'intermédiaire du nerf auditif.[8]

Physiologie :

L'oreille comprend deux types de structure, le système auditif et le système vestibulaire.

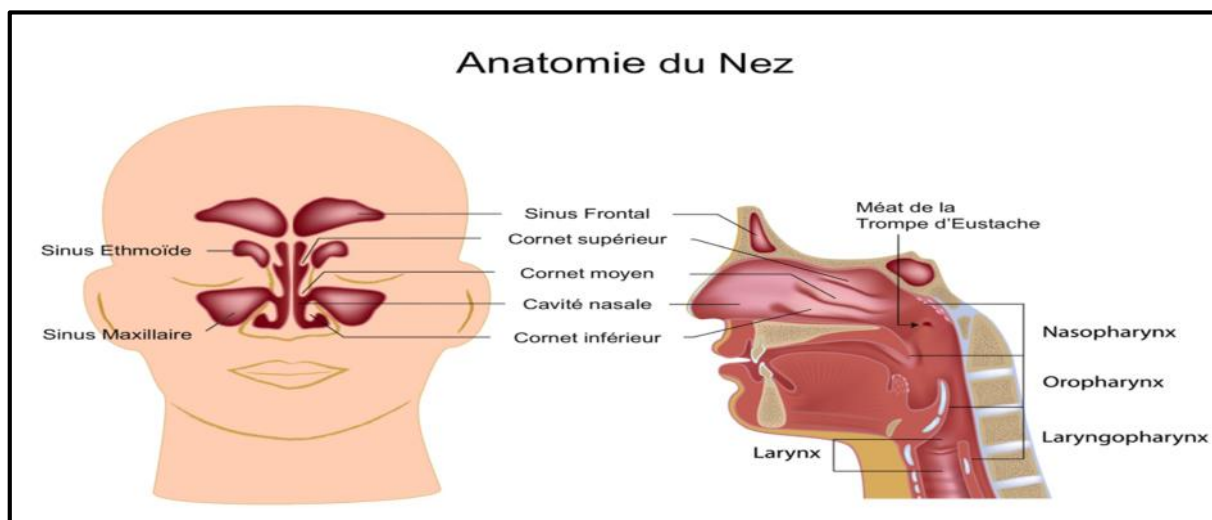
Le **système auditif** comprend un appareil de transmission, formé de l'oreille externe et moyenne, et un appareil de perception, formé par le labyrinthe antérieur (cochlée de l'oreille interne). L'appareil de transmission filtre et amplifie le message sonore, l'appareil de perception transforme le message en phénomène électrique (potentiel d'action) se propageant aux fibres nerveuses.

Le **système vestibulaire** est formé du vestibule, qui renseigne sur l'accélération linéaire de la tête, et des canaux semi-circulaires, qui renseignent sur l'accélération angulaire de la tête. Les informations provenant de ces structures sont transmises au système nerveux central par le nerf vestibulaire, puis intégrées avec les informations visuelles et proprioceptives dans un système complexe intervenant dans le maintien de la posture.[7]

I-2.2.2) Nez, les sinus paranasaux:

Les fosses nasales et les sinus paranasaux font partie de l'appareil respiratoire du corps.

Figure3 : schéma représentative d'anatomie de nez et sinus paranasaux.



➤ NEZ :

Le nez est la première structure des voies respiratoires. Les narines sont les deux ouvertures du nez.

Le **vestibule** nasal est la région qui se trouve tout juste à l'intérieur de chaque narine. Il est soutenu par du cartilage et tapissé d'une peau comportant des poils épais.

La cavité nasale est séparée en deux par une cloison (appelée septum nasal). Elle est située au-dessus du palais (plafond de la bouche) et entourée des sinus paranasaux. Elle communique avec le nasopharynx, qui est la partie supérieure du pharynx.[9]

En outre, elles comportent de chaque côté, trois structures osseuses étroites et courbes appelées cornets. Sous les cornets se situent les **méats** par lesquels communiquent les fosses nasales avec les sinus.[10]

➤ LES SINUS PARANASAUX:

Le terme paranasal signifie autour du nez. Les sinus paranasaux (**sinus maxillaires, sinus frontaux, sinus ethmoïdaux, sinus sphénoïdal**) sont des cavités dans le crâne qui sont remplies d'air et qui entourent le nez. Les sinus paranasaux communiquent entre eux de même qu'avec les fosses nasales.[9]

Physiologie :

Le nez et ses cavités annexes assurent plusieurs fonctions importantes notamment :

- La fonction respiratoire : l'air qui passe par les fosses nasales est réchauffé, humidifié, filtré, purifié.
- La fonction olfactive : elle est assurée par les cellules olfactives neuroépithéliales de la muqueuse nasale.
- La fonction de défense anti infectieuse par les amygdales tubaires et pharyngées.
- La fonction phonatoire ou de résonance.
- La fonction d'allègement des os du crane par les sinus.
- Le méat moyen assure l'aération et le drainage de tous les sinus de la face.

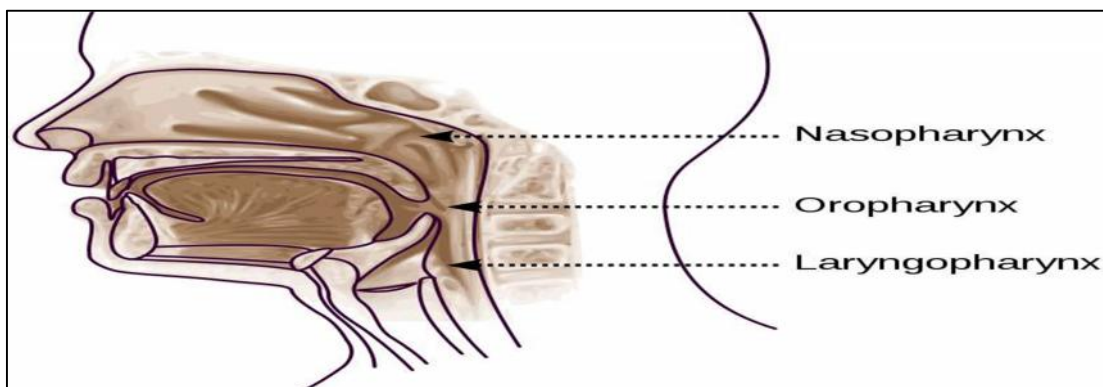
I-2.2.3) PHARYNX :

Le pharynx est considéré comme le carrefour entre les voies aériennes (de la cavité nasale vers le larynx) et les voies digestives (de la cavité buccale vers l'œsophage).

Il est un conduit musculaire et membraneux subdivisé en trois segments :

- Partie supérieure : Le **nasopharynx**, ou rhino-pharynx, qui communique avec les cavités nasales. Il est également relié aux oreilles par la trompe d'Eustache, ou trompe auditive.
- Partie centrale : L'**oropharynx**, ouvert vers la cavité buccale, prolonge le nasopharynx et communique vers le bas avec le laryngopharynx.
- Partie inférieure : Le **laryngopharynx**, ou **hypopharynx**, qui relie le larynx et se rétrécit en forme d'entonnoir vers l'œsophage.

Figure 4 : Coupe sagittale du pharynx [11]



PHYSIOLOGIE :

Le pharynx a plusieurs rôles importants notamment :

- **Rôle dans la déglutition** ; L'action de différents muscles au niveau du pharynx assure le transit des aliments ou des liquides ingérés de la bouche vers l'œsophage.
- **Fonction respiratoire** ; Le pharynx permet le passage de l'air entre les fosses nasales et le larynx.
- **Rôle dans la phonation** ; L'émission de son vocal est due à la vibration des cordes vocales, situées au niveau du larynx. Le pharynx, la cage thoracique, les cavités buccale et nasale jouent un rôle d'amplification et de résonance.
- **Défenses immunitaires** ; Abritant les tonsilles (amygdales), le pharynx joue un rôle essentiel dans la défense immunitaire, au carrefour des voies aériennes et digestives.
- **Audition** ; Relié à la caisse du tympan par la trompe d'Eustache, le pharynx permet d'aérer l'oreille moyenne.[12]

I-2.2.4) LARYNX :

Le larynx est un organe du système respiratoire, situé dans la gorge entre le pharynx et la trachée. Au niveau de la séparation entre les voies aériennes (vers la trachée) et les voies digestives (vers l'œsophage). Le larynx est attaché dans sa partie supérieure à l'os hyoïde.

Le larynx est un conduit composé de différents cartilages dont cinq principaux ; **Le cartilage thyroïde, Le cartilage épiglottique, Les cartilages aryénoïdes, Le cartilage cricoïde.** Ils sont reliés entre eux par un ensemble de ligaments et entourés de membranes qui assurent la rigidité du larynx.

Le mouvement du larynx est permis par plusieurs muscles qui vont notamment être impliqués dans le mouvement de l'épiglotte et des cordes vocales.

PHYSIOLOGIE :

Le larynx a plusieurs rôles importants on peut distinguer :

- **Rôle dans la déglutition** ; Afin d'empêcher le passage d'aliments ou de liquides dans la trachée et les poumons, l'épiglotte ferme le larynx et les cordes vocales se rapprochent.

-Fonction respiratoire ; L'épiglotte et les cordes vocales laissent passer l'air inspiré vers la trachée et les poumons, et l'air expiré vers le pharynx.

-Organe de la parole ; Le son de la parole est émis lorsque l'air expiré fait vibrer les cordes vocales.[13]

I-3) LA REPONSE IMMUNITAIRE ANTI-BACTERIENNE :

L'organisme est toujours en contact avec les agents microbiens, elle réagit par plusieurs mécanismes pour combattre ces agents pathogènes, ces mécanismes permettant d'activer rapidement des réponses coordonnées et complémentaires qui assurent une protection contre des pathogènes d'une grande diversité.

I-3.1) La Réponse immunitaire innée :

Appelée aussi réponse immunitaire naturelle, elle correspond à un système de défense dit non spécifique. Très complexe, elle se compose tout d'abord par la cutanéomuqueuse qui correspond à un premier système de défense non seulement physique mais également chimique (l'acidité gastrique, les larmes, la salive, le tapis mucociliaire bronchique) pour notre organisme. À cela s'associent différents types cellulaires et un ensemble de messagers solubles appelés cytokines.

I-3.1.1) Barrières anatomiques :

Les agents pathogènes pénètrent dans l'organisme par voies cutanée, ou muqueuse. Les cellules épithéliales à jonctions serrées et/ou la sécrétion de mucus s'opposent à leur entrée. Les barrières chimiques correspondent à des sécrétions contenant des peptides et protéines à activité lytiques dont les défensines et le lysozyme. La flore commensale constitue une barrière microbiologique. Si le pathogène franchit ces barrières, il est confronté dans les tissus aux défenses biochimiques de l'hôte et à l'activité des cellules résidentes et circulantes de l'immunité innée.

I-3.1.2) Système du complément :

Le système du complément est composé d'une trentaine de protéines solubles ou membranaires activées en cascade qui interagissent entre elles et avec des membranes biologiques. Il peut être activé par trois voies différentes :

- **La voie classique** : déclenchée par la liaison du complexe C1 à des immunoglobulines (Ig) ou à des ligands endogènes.
- **La voie des lectines** : activée par la fixation d'un complexe MBL-MASP (mannan binding protein-mannan binding serine protease) à des résidus mannose à la surface des bactéries.
- **La voie alterne** : Elles conduisent à la formation d'une C3 convertase clivée en C3a (anaphylatoxine) et C3b, puis d'une C5 convertase qui initie l'assemblage et la formation du complexe d'attaque membranaire. Il s'insère dans les membranes où il forme un pore entraînant la lyse du pathogène. La fraction C3b a aussi une activité d'opsonisation de la cible en la recouvrant ce qui facilite la phagocytose par les cellules exprimant récepteur de C3b. L'activation du système du complément conduit à la phagocytose des pathogènes, et à la neutralisation des virus.

I-3.1.3) Cellules de l'immunité innée :

La réponse innée fait aussi intervenir des cellules spécialisées (cellules épithéliales, mastocytes, macrophages, DC).

Elles reconnaissent des signaux de danger d'origine pathogénique, PAMP (pathogen-associated molecular pattern), grâce à des récepteurs hautement conservés PRR (pattern recognition receptor) membranaires ou cytoplasmiques. Les PRR exprimés par toutes les cellules de l'immunité innée regroupent plusieurs familles de récepteurs qui discernent le soi du non soi.

Ils peuvent être divisés en trois groupes, les PRR solubles, les PRR d'endocytose et les PRR de signalisation dont les TLR (toll-like receptor) impliqués dans des processus d'activation des cellules du système immunitaire inné (DC, cellules NK, PNN), avec production de cytokines pro-inflammatoires et immunostimulantes. L'interaction entre les PRR et leur ligand (LPS bactérien et TLR4, ARN viral et TLR7, résidus sucrés fongiques et récepteur aux mannoses...) initie des voies de signalisation intracellulaire ce qui déclenche la phagocytose et active les cellules qui mettent en place leurs fonctions effectrices.

I-3.1.3.1) Les phagocytes :

Les phagocytes sont les **effecteurs** de la phagocytose. Ils sont capables de déformer leur membrane et d'englober les complexes PRR/ligand dans un phagosome qui fusionne avec des lysosomes et forme un phagolysosome contenant des protéases et hydrolases lysosomales dirigées contre le pathogène avec un pH acide et des radicaux oxygénés.

Les phagocytes sont des monocytes/macrophages, DC, et PNN. Pendant la réponse innée, la fonction principale des **macrophages** est la phagocytose via l'expression de récepteurs aux fractions du complément, et récepteur au mannose. L'activation des TLR induit la production rapide de cytokines inflammatoires dont l'IL-12 qui active les cellules NK produisant de l'IFN γ qui favorise les effets bactéricides des macrophages, l'IL-1 qui stimule le recrutement des PNN, le TNF α qui active les PNN et qui stimule avec l'IL-6 la synthèse hépatique des protéines de la phase aiguë de l'inflammation.

Les **PNN** sont recrutés sur le site de l'infection par la fraction C5a du complément et l'IL-8 sécrétée par les macrophages. Ils quittent la circulation sanguine suite à la diminution du flux sanguin et l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Ils sont responsables de la phagocytose, possèdent des activités bactéricides via des systèmes dépendant de l'oxygène et libèrent des cytokines pro-inflammatoires et des médiateurs lipidiques. Ils produisent des pièges extracellulaires (NETs neutrophils extracellular traps) constitués de longs fragments d'ADN recouverts de peptides antimicrobiens qui tuent les pathogènes extracellulaires.

Les **cellules dendritiques**(CD) tissulaires immatures captent les signaux de danger exogènes via leurs PRR. Elles sont capables de phagocytose. Une deuxième population de DC, les DC plasmacytoïdes (pDC) sécrètent de fortes quantités d'IFN α , cytokine à activité antivirale.

I-3.1.3.2) Cellules cytotoxiques

Les cellules NK sont activées par l'IL-12 et sécrètent des cytokines dont l'IFN γ qui active les macrophages. Elles répondent aux pathogènes intracellulaires en lysant par cytotoxicité les cellules infectées via la production de granules cytotoxiques contenant de la perforine et du granzyme (Grz). La perforine crée des pores dans la membrane des cellules cibles, tandis que le Grz pénètre dans les cellules cibles par ces pores et active la voie des caspases conduisant à la mort des cellules cibles par apoptose.

La réponse innée est efficace dans la grande majorité des infections et permet d'éliminer les agents infectieux. Cependant ces derniers développent des mécanismes de résistance et s'adaptent aux réponses. Le système inné alerte alors le système adaptatif, ils communiquent par des échanges bidirectionnels afin d'éradiquer l'infection. [14-15-16]

I-3.2) L'immunité acquise :

La réponse immunitaire innée n'est pas toujours efficace, lorsque par exemple les microorganismes sont très nombreux, ou très virulents, ou qu'ils échappent aux mécanismes de défense de l'immunité innée. C'est alors l'immunité adaptative qui va entrer en jeu en faisant appel à des médiateurs cellulaires particuliers : les **lymphocytes T et B**, capables de développer des réactions plus adaptées à la nature du pathogène. Cette immunité est donc spécifique de l'agent infectieux. Elle nécessite une reconnaissance préalable de celui-ci, qui induit une phase de latence lors de la réponse "primaire", c'est-à-dire de la première rencontre avec l'antigène. De plus, l'immunité adaptative va permettre de conserver cet antigène en mémoire grâce à la persistance de lymphocytes spécifiques de celui-ci après son élimination. Une infection ultérieure entraînera alors une réponse plus rapide et plus intense, appelée réaction "anamnésique" ou réponse "secondaire". [17]

I-3.2.1) L'immunité cellulaire :

Elle est assurée par les **lymphocytes T**. La majorité des lymphocytes T possède un récepteur fait de chaînes α et β . Ces cellules ne reconnaissent les antigènes bactériens qu'après une dégradation préalable sous forme de peptides et leur association à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Parmi les lymphocytes T on distingue, par leurs marqueurs de surface, deux sous-populations principales : les CD4+ et les CD8+.

Les lymphocytes T CD4+ : reconnaissent les antigènes peptidiques liés aux molécules de classe II du CMH (exprimées notamment par les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B). Ils exercent surtout des fonctions auxiliaires (et sont appelés aussi T *helper* ou Th). Ils agissent par la production de cytokines. Suivant le profil de production de cytokines, on distingue parmi eux les **Th1** qui produisent, entre autres, de l'IFN- γ et les **Th2** qui ne produisent pas cette cytokine mais produisent de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-10 .

Les Th1, par l'intermédiaire de l'IFN- γ , ont la capacité d'activer les **fonctions bactéricides** des macrophages et de ce fait vont jouer un rôle essentiel dans la résistance aux **bactéries intracellulaires**. L'activation de ces lymphocytes par les antigènes induit la production de cytokines et de chimiokines qui entraînent une inflammation et une accumulation locale de macrophages et de lymphocytes.

L'injection intradermique d'un antigène bactérien, chez un sujet ayant développé une immunité à médiation cellulaire contre la bactérie, provoque une réaction locale du même type, atteignant son maximum après 48 heures et dénommée réaction d'**hypersensibilité retardée**.

Les cytokines produites par les Th2 favorisent par contre la maturation des lymphocytes B et la production d'anticorps. Il existe une compétition entre les deux types de Th dans la mesure où l'IFN- γ inhibe la différenciation vers les Th2 et l'IL-4 inhibe la différenciation vers les Th1.

Les lymphocytes T CD8+ : reconnaissent les antigènes peptidiques liés à des molécules de classe I du CMH (exprimées sur toutes les cellules nucléées). Ils peuvent produire des cytokines mais ont surtout des **propriétés cytotoxiques**. Ils peuvent jouer un rôle dans certaines infections dues à des bactéries intracellulaires, en détruisant les cellules infectées. Les bactéries ainsi libérées peuvent être ingérées ensuite par des cellules ayant de meilleures capacités bactéricides.

Il semble aussi que dans certains cas les bactéries soient tuées en même temps que la cellule qui les hébergeait.

Il existe une population minoritaire de lymphocytes T dont le récepteur est constitué par des chaînes γ et δ . Une proportion élevée de ces lymphocytes reconnaît des antigènes bactériens et en particulier des antigènes non peptidiques. Ces lymphocytes s'accumulent rapidement au niveau du foyer initial de certaines infections et pourraient jouer alors un rôle dans la phase précoce de résistance.

Les déficits congénitaux ou acquis de l'immunité cellulaire se traduisent par une sensibilité accrue aux infections dues à **des pathogènes intracellulaires**. [16]

I-3.2.2) Immunité humorale :

Les lymphocytes B mettent en jeu leur efficacité par la production d'anticorps spécifiques de l'antigène rencontré. Il existe cinq classes d'anticorps, ou immunoglobulines classes. Les IgG, IgA, IgM, IgD et IgE.

Les IgA sont les plus importantes concernant le déploiement de l'immunité muqueuse. Les IgM et les IgG sont dominantes sur le plan de l'immunité systémique. Les IgE ont un rôle important dans les phénomènes allergiques en se liant au fragment constant de leur récepteur présent à la surface des mastocytes et des basophiles. Cette fixation entraîne une dégranulation des mastocytes et des basophiles.

Ces AC agissent par 3 mécanismes principales:

➤ **Opsonisation**

Les anticorps peuvent exercer un effet **opsonisant**. Fixés sur la bactérie par leur site anticorps, les IgG interagissent par leur fragment Fc avec les récepteurs Fcγ situés sur les phagocytes. Les anticorps de classe IgG et IgM ont en outre la capacité d'activer le complément après leur interaction avec l'antigène.

Les produits d'activation du complément vont également participer au processus d'opsonisation, par l'intermédiaire des récepteurs pour le complément. Les anticorps dirigés contre les structures antiphagocytaires des bactéries pathogènes extracellulaires (comme le **pneumocoque**) vont jouer un rôle déterminant dans l'immunité acquise.

Les anticorps ont par contre peu ou pas d'effet sur les pathogènes intracellulaires, capables de survivre après avoir été phagocytés par les macrophages. Les déficits immunitaires en Ig se traduisent par une sensibilité accrue aux bactéries classées parmi les pathogènes extracellulaires.

➤ **Activation du système complément**

Les anticorps de classe IgG et IgM peuvent activer le complément, comme on vient de le voir. Lorsque ces anticorps sont dirigés contre des bactéries à Gram négatif, l'activation du complément peut être **bactéricide**.

➤ **Neutralisation des toxines**

Les anticorps ont un effet **neutralisant** vis-à-vis des **toxines** protéiques (mais pas du lipopolysaccharide). Cette propriété est utilisée pour vacciner contre les maladies liées essentiellement à l'action d'une toxine, comme la diphtérie ou le tétanos. [16-18]

I-4) LA MICROBIOTE DU SPHERE ORL :

Chez un homme sain, les tissus internes sont normalement stériles, tandis que les tissus de surface (peau et muqueuses) sont colonisés par divers micro-organismes, constituant de véritables écosystèmes. Cet ensemble de communautés microbiennes (bactéries, archées, virus, champignons et protozoaires) présente au niveau d'un environnement défini (par

exemple site anatomique donné ou organisme entier) constitue le **microbiote**, anciennement appelé (micro) **flore**.

Le nombre de micro-organismes est environ 10 fois plus élevé que celui des cellules humaines d'un organisme et le rapport du nombre total de gènes bactériens sur celui du génome humain est de 100:1 à 1000:1. Ces communautés microbiennes co-évoluent au contact de nos cellules et de nos tissus depuis des milliers d'années sous forme d'interactions mutualistes et sont donc essentielles à notre survie.

Elles constituent notamment la première ligne de défense contre les infections en empêchant la colonisation de l'hôte par des micro-organismes potentiellement pathogènes et jouent un rôle majeur dans le développement du système immunitaire.[19]

NB : il est important de connaître la microbiote du sphère ORL .

I-4.1) Microbiote oral :

La cavité buccale abrite un des écosystèmes bactériens les plus complexes de l'organisme. Plusieurs centaines d'espèces de micro-organismes cohabitent dans le milieu buccal : bactéries, levures, protozoaires et virus. Cette cavité naturelle constitue, avec le côlon, les parties les plus septiques de l'organisme humain.

De nombreux auteurs ont essayé de quantifier cette population : un milligramme de plaque contient environ 100 millions de bactéries, 1 ml de salive contient un nombre moyen de 750 millions de bactéries (dont seule une faible partie est cultivable sur milieu de culture).[2] appartenant à plus de 200 genres bactériens différents dont : *Actinomyces*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Streptococcus*, *Gemella*, *Granulicatella*, *Abiotrophia*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Leptotrichia*, *Neisseria*, *Corynebacterium*, *Veillonella*, *Rothia*, *Capnocytophaga*, *Selenomonas*, *Treponema* et *Dexia*..[19]

les espèces prédominantes retrouvées dans la majorité des sites sont : ***Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *S. salivarius*, *Gemella haemolysans*, *Granulicatella adiacens* et *Veillonella parvula*.**

I-4.2) Microbiote de La cavité nasale et le pharynx :

La cavité nasale et le pharynx contiennent **Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Proteobacteria et Fusobacteria.**

Au niveau des narines, il y a une prédominance des genres **Corynebacterium**, **Propionibacterium** et **Staphylococcus**(de *Staphylococcus epidermidis*), ce qui est similaire au microbiote cutané, A noté **que Streptococcus**(streptocoques alpha hémolytiques) **et Moraxella** sont plus abondants chez l'enfant.

Concernant **Staphylococcus aureus**, il y a trois modèles de portage nasal chez l'adulte sain : les porteurs permanents (environ 20 %) souvent colonisés par une seule souche sur une longue période ; les porteurs intermittents (environ 30 %) colonisés par différentes souches au cours du temps ; et les non-porteurs (environ 50 %).[19]

Et pour la flore du pharynx, elle est abondante (10^8 /ml) et de composition similaire à celle de la salive et cavité buccale. Elle s'en distingue par la présence de **streptocoques alpha hémolytiques**, des anaérobies, **des Haemophilus**, des **Neisseria** et des **Moraxella**. [20]

I-4.3) La flore du conduit auditif :

Elle est qualitativement proche de la flore cutanée ; **staphylocoques (S. epidermidis, il y a également S. hominis, S. capitis et S. saprophyticus)**, et **corynébactéries (C. accolens, C. jeikeium, C. urealyticum, C. amycolatum)**, et microcoques, mais limitée quantitativement par l'activité bactéricide du cérumen.

Tableau 2 : Flores commensales prédominantes de sphère ORL [20]

	Flore de la muqueuse buccale	Flore Salivaire	Flore du pharynx	Flore des fosses nasales	Flore du conduit auditif
Streptococcus salivarius	+++	+++	++		
Autres streptococcus alpha hémolytique	+++	++	++	+	
Bactéries anaérobies	++	+	++		
Haemophilus			+		
Neisseria			++	+	
Moraxella			++		
Staphylococcus epidermidis				+++	+++
corynébactéries				++	+++
Micrococcus					++

I-5) LES FACTEURS FAVORISANT LA SEVERITE DES INFECTIONS BACTERIENNES :

I-5.1) L'envahissement bactérien:

L'invasion peut être facilitée par les causes suivantes:

I-5.1.1) Facteurs de virulence :

Les facteurs de virulence favorisent l'action des agents pathogènes dans l'envahissement des défenses de l'hôte; ces facteurs sont

➤ Capsule :

Certains microorganismes (p. ex., certaines souches de pneumocoques, de méningocoques, d'*Haemophilus influenzae de type b*) possèdent une capsule qui empêche la phagocytose, ce qui les rend plus virulents que les formes non encapsulées. Cependant, les anticorps opsonisants spécifiques de la capsule peuvent se lier à la capsule bactérienne et faciliter leur phagocytose.

➤ Enzymes :

Les protéines bactériennes ont une activité enzymatique (p. ex., protéase, hyaluronidase, neuraminidase, élastase, collagénase) qui favorise la propagation locale dans les tissus. Des microorganismes invasifs (p. ex., *Shigella flexneri*, *Yersinia enterocolitica*) peuvent pénétrer dans les cellules eucaryotes intactes, en facilitant leur entrée par les surfaces muqueuses.

Certaines bactéries (p. ex., *Neisseria gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *Proteus mirabilis*, différents *Clostridium spp*, *Streptococcus pneumoniae*) produisent des protéases IgA-spécifiques qui clivent et inactivent les IgA sécrétoires à la surface des muqueuses.

➤ Toxines :

Des microorganismes peuvent libérer des toxines (**exotoxines**), molécules protéiques pouvant déclencher une maladie (p. ex., *diphthérie*, *choléra*, *tétanos*, *botulisme*) ou l'aggraver. La majorité des toxines se fixent sur des récepteurs spécifiques des cellules cibles. À l'exception des toxines présynthétisées responsables de certaines toxi-infections alimentaires (p. ex., *botulisme*, intoxication alimentaire staphylococcique ou à *Bacillus cereus*), les toxines sont produites par les microorganismes au cours de l'infection.

Une **endotoxine** est un lipopolysaccharide produit par des bactéries Gram négatives et fait partie de la paroi cellulaire. L'endotoxine déclenche des mécanismes humoraux enzymatiques impliquant les voies du complément, de la coagulation, de la fibrinolyse et des voies des kinines

et constitue la principale cause de morbidité dans le sepsis bactérien à bacilles Gram négatif.[21]

➤ **Autres facteurs :**

- Production des superantigènes :

Un nombre de bactéries ont des mécanismes qui **altèrent la production d'Ac** en induisant les cellules suppressives, en bloquant la transformation des Ag et en inhibant la mitogenèse lymphocytaire.

La **résistance à l'effet lytique** du complément sérique confère la virulence. Parmi les espèces de *N. gonorrhoeae*, la résistance prédispose à des infections disséminées plutôt que localisées.

Certains microorganismes **résistent aux étapes oxydatives** de la phagocytose. Par exemple, *Legionella* et *Listeria* ne suscitent pas ou même suppriment l'étape oxydative, alors que d'autres microorganismes produisent des enzymes (p. ex., catalase, glutathion réductase, superoxyde dismutase) qui atténuent les produits oxydatifs.

Certaines bactéries produisent des **superantigènes** qui contournent le système immunitaire, provoquent une activation non spécifique des lymphocytes T naïfs en quantité excessive et donc une inflammation excessive et potentiellement destructrice est médiée par la libération massive de cytokines pro-inflammatoires.

I-5.1.2) Adhérence microbienne :

L'adhérence aux surfaces est la première étape pour qu'ensuite les microorganismes pénètrent dans les tissus. Parmi les facteurs qui déterminent l'adhésion, on compte les adhésines (molécules microbiennes qui réalisent l'attachement à une cellule) et les récepteurs de l'hôte auxquels les adhésines se lient. Les récepteurs de l'hôte comprennent les résidus glucosés et des protéines de surface (p. ex., cellulaires telles que la fibronectine) qui favorisent la liaison à certains microorganismes Gram positifs (p. ex., *staphylocoques*).

Les autres facteurs d'observance comprennent les fines structures situées sur certaines cellules bactériennes (p. ex., *streptocoques*) appelées **fibrilles**, grâce auxquelles certaines bactéries se lient aux cellules épithéliales humaines. D'autres bactéries, telles que les entérobactéries (p. ex., *Escherichia coli*), ont des organelles d'adhésion spécifiques appelées fimbriae ou pili. Les fimbriae permettent au microorganisme de s'attacher à la majorité des cellules humaines, y compris aux polynucléaires neutrophiles et aux cellules épithéliales génito-urinaires, buccales et intestinales. [21]

I-5.1.3) Résistance aux antimicrobiens :

La variabilité génétique des microbes est inévitable. L'utilisation d'agents antimicrobiens entraîne finalement une sélection des souches qui peuvent leur résister.

L'émergence d'une résistance aux antimicrobiens peut être due à la mutation spontanée de gènes chromosomiques. Dans de nombreux cas, les souches bactériennes résistantes ont acquis des éléments génétiques provenant d'autres microorganismes. Ces éléments sont codés par des plasmides ou des transposons et permettent aux microorganismes de synthétiser les enzymes qui :

- Modifient ou inactivent l'agent antimicrobien
- Modifient la capacité de la cellule bactérienne à accumuler l'agent antimicrobien
- Résistent à l'inhibition par l'agent antimicrobien

Il est important pour des raisons de santé publique de minimiser l'utilisation inappropriée d'antibiotiques chez l'homme et dans l'élevage. [22]

I-5.2) Anomalies des mécanismes de défense de l'hôte :

Deux types d'états de déficit immunitaire peuvent affecter la capacité de l'hôte à combattre l'infection:

* Les **déficits immunitaires primitifs** : sont d'origine génétique plus de 100 déficits immunitaires ont été décrits. La plupart des déficits immunitaires primitifs sont reconnus pendant la petite enfance; cependant, jusqu'à 40% ne sont reconnus qu'à l'adolescence ou à l'âge adulte.

* Les **déficits immunitaires acquis** : sont provoqués par une autre maladie (p. ex., cancer, infection par le VIH, maladies chroniques) ou par exposition à une substance chimique ou un médicament qui est toxique pour le système immunitaire.

I-5.2.1) Mécanismes :

Les anomalies des réponses immunitaires peuvent impliquer :

I-5.2.1.1) Les déficits cellulaires:

Sont généralement liés à des déficits des lymphocytes T et/ou à des anomalies immunitaires. Les lymphocytes T contribuent à éliminer les microorganismes intracellulaires.

Ainsi, dans les déficits des lymphocytes T, les patients peuvent présenter initialement des infections opportunistes telles que celles à *Pneumocystis jirovecii* ou à *cryptocoques*. La chronicité de ces infections peut conduire à un retard de croissance, à une diarrhée chronique et à une candidose buccale persistante.

I-5.2.1.2) Les déficits humoraux :

C'est l'inaptitude des lymphocytes B à synthétiser des immunoglobulines fonctionnelles. Les patients qui présentent ce type de défaut ont habituellement des infections impliquant des microorganismes encapsulés (p. ex., *H. influenzae*, *S. pneumoniae*). Les patients peuvent présenter initialement une faible croissance, de la diarrhée et des infections sinusopulmonaires récurrentes.

I-5.2.1.3) Un défaut dans le système phagocytaire :

Il affecte la réponse immunitaire immédiate à une infection bactérienne et peut entraîner le développement d'abcès ou de pneumopathies sévères récidivants.

I-5.2.1.4) Les déficits primitifs du système du complément :

Ils sont particulièrement rares. Ce type de déficit peut provoquer des infections récidivantes par des bactéries pyogènes (p. ex., bactéries encapsulées, *Neisseria* sp) et augmenter le risque de maladies auto-immunes (p. ex., lupus érythémateux disséminé). [23]

CHAPITRE II:
LES ANTIBIOTIQUES

II-CHAPITRE II: LES ANTIBIOTIQUES:

II-1) GENERALITES :

II-1.1) Définition :

Selon **waksman**, inventeur de la Streptomycine en 1943, désigne sous le vocable d'antibiotique « toutes les substances chimique produits par des micro-organismes, capable d'inhiber le développement et détruire les bactéries et d'autres organisme ».

Cette définition est considérée actuellement comme un peu trop stricte et on lui préfère l'énoncé suivant : on appelle un antibiotique « toute composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à coefficient chimio-thérapeutique élevé dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose, d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égare des virus, des micro-organismes ou même de certaines cellules des être pluricellulaires »(Turpin et Velu). [24]

Comme les désinfectants, les antibiotiques peuvent soit bactéricide, soit bactériostatiques et un bactéricide à une concentration peut s'avérer bactériostatique à concentration plus faible.

Aucun antibiotique n'est efficace contre toutes les bactéries. Certains agissent contre petit nombre d'espèces, tandis que d'autre sont actifs contre un large spectre d'organismes.[25]

II-1.2) Historique :

En 1889, **Paul Vuillemin** introduit le terme « **antibiose** » pour décrire le principe actif d'un organisme vivant qui détruit la vie des autres pour protéger sa propre vie. En 1897, **Ernest Duchesne** envisagea de faire une activité de moisissures à des fins thérapeutiques, mais son idée ne se mettra en place qu'au XX^e siècle à la suite de la découverte de **Sir Alexander Fleming**. En 1929, il remarque qu'une de ses cultures de staphylocoques est en partie décimée : les bactéries ont été contaminées par la moisissure **Penicillum notatum**. Il constate aussi qu'elles ne se développent plus là où la moisissure prolifère.

Il formule alors l'hypothèse que cette dernière synthétise une substance, **la pénicilline**, qui bloque le développement de la bactérie. Il essaye alors d'extraire le principe actif des moisissures, mais toutes ses tentatives se soldent par des échecs.

Dix ans plus tard, le biochimiste américain **René Dubos** isole le premier antibiotique : la **gramicidine**. Celle-ci, produite par des bactéries du sol, tue les pneumocoques. Pourtant, ce premier antibiotique reste extrêmement difficile à purifier et hautement toxique.

En 1940, deux hommes cultivent une souche de *Penicillium* et parviennent à isoler et à purifier un peu de pénicilline G. Après les premiers essais chez des souris infectées où le résultat a été concluant, on administre cette substance à un policier atteint d'une septicémie. L'état du malade s'améliore, mais le stock de pénicilline étant insuffisant, le traitement doit être suspendu. Le policier décède donc, faute de quantité suffisante d'antibiotique.

Pourtant, le premier antibiotique synthétisé a été créé par **Gerhard Domagk**, un biochimiste allemand. En 1932, il découvre qu'un colorant, le sulfamidochrysoïdine avait un effet sur les streptocoques. Il l'a alors tout de suite breveté sous le nom de **Prontosil**. Il a d'ailleurs reçu le Prix Nobel pour sa découverte en 1939. En découvrant l'hémi-synthèse, il a ouvert la voie à l'antibiothérapie moderne.[26]

II-1.3) Utilisation des antibiotiques :

Les antibiotiques sont utilisés à des fins thérapeutiques pour empêcher la croissance des microorganismes et pour combattre des infections bactériennes.

On peut distinguer deux grands types d'utilisation :

II-1.3.1) Antibiothérapie curative :

C'est l'utilisation des antibiotique pour **traiter** des patients qui sont déjà **infectés** soit de façon **probabiliste**, c'est-à-dire ; la prescription se fonde sur l'efficacité espéré d'un antibiotique sur la bactérie pathogène causée , soit d'une façon **documenté** qui consiste à prescrire un antibiotique après avoir identifier la bactérie pathogène et ses résistances à l'aide d'un antibiogramme.

II-1.3.2) Antibiothérapie prophylactique (antibioprophylaxie):

Consiste en administration d'un antibiotique afin d'**empêcher** le développement d'une infection précise dans des circonstances déterminées. Elle s'adresse à un risque déterminé et vise certaines bactéries, bien identifiées, qui peuvent provoquer une infection dans certaines situations. Elle peut être utilisée dans différentes situations :

- **Après contact avec un agent infectieux** (on parle alors d'antibioprophylaxie post-exposition) : c'est le cas dans la prise en charge de plaies souillées, de morsures...
- **En prévision d'un risque déterminé** : comme le traitement préventif de la tuberculose chez des patients infectés par le VIH.
- **Avant une contamination possible** : c'est le cas d'une antibioprophylaxie chirurgicale où un traitement est administré avant le début du geste chirurgical et doit être efficace sur les germes potentiellement contaminants lors de

l'intervention (par exemple utilisation de céphazoline en rhinoplastie avec mise en place d'un greffon). [27]

II-1.4) Types d'activités des antibiotiques :

Les antibiotiques peuvent être distingués sur base du type d'activité qu'ils exercent. Un antibiotique **bactériostatique** arrête la croissance des bactéries. Un antibiotique **bactéricide** tue les bactéries.

La distinction entre les deux types d'activité peut se faire en comparant *in vitro* la **CMI** (concentration minimale inhibitrice) et la **CMB** (concentration minimale bactéricide). [28]

- La **concentration minimale inhibitrice (CMI)** : concentration minimale d'antibiotique pour laquelle aucune croissance bactérienne n'est visible après 18 heures d'incubation à 35 °C.
- La **concentration minimale bactéricide (CMB)** : concentration minimale d'antibiotique qui élimine 99,99 % des bactéries d'un inoculum standardisé à 10^5 - 10^6 bactéries/ml, après 18 heures d'incubation à 35 °C.

Le **rapport CMB/CMI** permet de caractériser le type d'activité d'un antibiotique donne :

- CMB/CMI ≤ 2 : antibiotique *bactéricide*.
- CMB/CMI 4 à 16 : antibiotique *bactériostatique*. [29]

Tableau 3: Antibiotiques bactériostatiques et bactéricides [30]

ABT bactériostatiques	ABT bactéricides
-macrolides	-β-lactames
-sulfamidés	-fluor quinolones
-tétracyclines	-aminoglycosides
-lincosamides	-nitroimidazoles
-phénicolés	-nitrofuranes
-ethambutol	- glycopeptides (bactéricide lente)
-cyclosérine	-polymyxines
	-synergistines
	-ansamycines
	-acide fusidique
	-isoniazide
	-pyrazinamide

II-1.5) Mécanismes d'actions des antibiotiques :

Les antibiotiques agissent sur les micro-organismes par plusieurs mécanismes à l'échelon moléculaire au niveau d'une ou de plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie par :

- Toxicité sélective au niveau de la :
 - synthèse de la paroi.
 - membrane cytoplasmique.
 - synthèse des protéines.
 - acides nucléiques.

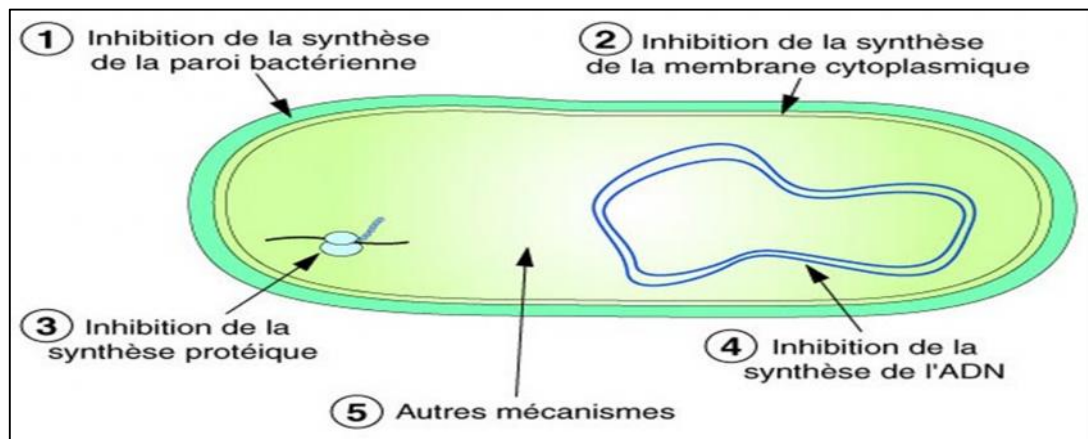


Figure 5 : mode d'action des antibiotiques [31]

- **Inhibition compétitive** : dans ce cas l'antibiotique est un analogue structural, il interfère avec une fonction essentielle à la bactérie.[32]

Les principes mécanismes sont :

II-1.5.1) Action sur la paroi bactérienne :

Les β -lactames, la cyclosérine, la bacitracine et la vancomycine perturbent son édification. Cette paroi est constituée de mucopeptides ; au cours de la division cellulaire, une **acétylmuramidase** produit d'abord la lyse partielle de la paroi de la cellule mère, puis une **transeptidase** intervient pour synthétiser la paroi des cellules filles.

Les antibiotiques qui, comme la pénicilline, bloquent la transpeptidase, provoquent la formation d'une paroi incomplète, aboutissant à l'éclatement de la bactérie, donc les jeunes bactéries sont les plus touchées. Ce mode d'action explique le spectre étroit de ces antibiotiques : en effet, seuls les **cocci à Gram+** possèdent 60% de leur paroi cellulaire constitués de mucopeptides, alors que les bactéries à **Gram-** ont une paroi formée de 10% de mucopeptides seulement.[33]

II-1.5.2) Action sur la membrane cytoplasmique

La **polymyxine** et la **colistine** sont des antibiotiques qui altèrent la membrane plasmique de certains germes en s'y incorporant et en y formant **des pores** à l'origine d'échanges anormaux, notamment une sortie de phosphate (du germe vers le milieu extérieur).

Ils sont particulièrement actifs sur les bacilles Gram négatif comme *Pseudomonas* et *Escherichia coli*. [34]

II-1.5.3) Action sur la synthèse protéique :

Plusieurs grandes familles d'antibiotiques inhibent la synthèse des protéines (les antibiotiques auront des effets moins néfastes lorsqu'elles attaquent au niveau de la protéine car elle ne touche pas la cellule hôte), Par exemple : **la tétracycline, l'aminoside, les macrolides, les phénicolés et les lincosamides.**

La traduction de l'ARN messager en protéine s'effectue au niveau des ribosomes en 4 étapes :

- L'activation
- L'initiation
- L'élongation
- La terminaison

Les ribosomes bactériens comportent 2 sous unités **30S** (pour l'initiation) et **50S** (pour l'élongation/ terminaison), ayant chacun leur rôle bien précis dans l'étape de la traduction chez les bactéries.

Certains antibiotiques agissent sur la sous unité 30S des ribosomes comme les **tétracyclines** et les **aminosides**, par exemple la streptomycine se fixe à une protéine spécifique de sous unité 30S et bloque l'étape de l'initiation (donc très tôt dans la chaîne de synthèse de protéine). Cet antibiotique provoque également des erreurs dans les lectures de code génétiques en formant des protéines anormales qui sont létales pour les bactéries.

D'autres antibiotiques agissent sur la sous unité 50S de ribosomes, comme par exemple les **phénicolés, les macrolides** et les **lincosamides**, ce sont 3 familles qui agissent à la fin de synthèse de protéines. Ces antibiotiques fixent sur 50S de manière spécifique, et inhibent pour

la plupart la formation de la liaison peptidique entre les acides aminés et empêchent alors l'étape d'élongation de la chaîne peptidique.[35]

II-1.5.4) Actions sur les acides nucléiques :

II-1.5.4.1) Action au cours de la réplication de l'ADN :

La réplication de l'ADN donne naissance à une copie d'ADN identique à la molécule d'origine, ceci nécessite la séparation de la double chaîne d'ADN suivit de la synthèse de brin complémentaire, ce processus sur l'effet de nombreux enzymes, les plus importants : **ADN gyrase** et **ADN polymérase**.

Au moment de la séparation des deux brins d'ADN, il y a une grande tension au niveau de la structure, ceci empêche la progression de fourche réplivative et c'est alors à ce moment que l'ADN gyrase vient faire des coupures et des soudures pour relâcher la structure, pour que l'ADN polymérase continue à se synthétiser. Certains antibiotiques inhibent la réplication de l'ADN bactérien, soit en interférant avec les chaînes de l'ADN soit en inhibant les enzymes engagés dans les processus.

- **Les quinolones** se fixent sur la **sous-unité A de l'ADN gyrase** et empêche le relâchement du bras de l'ADN ce qui bloque la progression réplivative de la fourche de réplication. A noter : ces antibiotiques ont également une action sur les ARNm entraînant une inhibition de la synthèse des protéines, ces deux actions sont complètement indépendantes.
- Les **novobiocines** se fixent sur l'**ARN polymérase** empêchant l'initiation de la réplication et sur la sous-unité B de l', et empêche ainsi l'intervention de l'adénosine triphosphate (ATP), énergie nécessaire à la synthèse de ADN.
- **La métronidazole** agit indirectement sur l'ADN par l'intermédiaire de dérivés cytotoxiques produits à l'intérieur de la bactérie. Ces produits se fixent sur l'ADN et provoque des coupures des brins et un déroulement de l'ADN. Utilisés en thérapeutique contre les bactéries anaérobies strictes.[35]

II-1.5.4.2) Action au cours de la transcription de l'ADN :

Durant la transcription, le message génétique est transcrit sous forme d'ARNm grâce à l'action d'une seule enzyme : l'**ARN polymérase**.

- Les **rifampycines** ; détruisent les bactéries en se fixant sur l'ARN polymérase et cette fixation empêche l'initiation de la synthèse de l'ARN (Il va bloquer l'ARN polymérase). Ainsi la transcription de l'ADN à l'ARN messager ne peut avoir lieu.
- L'**actinomycine** ; non utilisé en thérapeutique, à cause de sa toxicité pour la cellule hôte, elle s'intercale entre deux bases d'ADN (pas entre les deux brins) et empêche la progression de l'ARN polymérase le long de la chaîne d'ADN. Le résultat est le blocage de la synthèse de l'ARN message.[35]

II-1.6) Critères de Classification

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

- **Origine** : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique)
- **Mode d'action** : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques
- **Spectre d'activité** : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large)
- **Nature chimique** : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle β lactame) sur laquelle il y a hémi-synthèse. Cette classification nous permet de classer les antibiotiques en familles (β lactamines, aminosides, tétracyclines.....etc.). [29]

II-2) LES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES:

Tout en adoptant la classification des antibiotiques en grandes familles, nous étudierons également le mécanisme d'action ainsi que le spectre d'action des différents antibiotiques.

II-2.1) Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane (paroi)

Ce groupe est représenté par : les β lactamines, les glycopeptides et la fosfomycine.

II-2.1.1) Les β lactamines :

Les bêta-lactames sont une vaste famille d'antibiotiques bactéricides, temps-dépendants, à spectre antibactérien plus ou moins large et recommandés dans de nombreuses indications. [36]

Leur noyau de base est le cycle bêta lactame, ils se fixent sur les PLP et inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane. Cela entraîne un arrêt de la croissance bactérienne (effet bactériostatique). L'effet bactéricide repose sur une surexpression des enzymes lytiques : glycosidases, amidases et peptidases (destruction de la paroi et lyse de la bactérie). [37]

Il s'agit d'une famille qui comprend 5 groupes majeurs : **LES PENAMES, LES PENEMES, LES OXAPENAMES, LES CEPHEMES ET LES MONOBACTAMES.** [38]

II-2.1.1.1) Les pénames :

Ils se subdivisent en plusieurs sous groupes représentés dans le tableau suivant [38] :

Sous groupes	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Pénicilline G et ses dérivés	Parentérales : -Benzyl Pénicilline (péni G) -Benzyl Pénicilline- procaine -Bénéthamine-benzylpénicilline -Benzathine- benzyl pénicilline	Cocci Gram + : Streptocoques (groupe A, C, G et B), Pneumocoques sensibles. Cocci Gram- : Neisseria (surtout le méningocoque). Bacilles Gram+: <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Bacillus anthracis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> , Anaérobies	Paroi bactérienne, par toxicité sélective : Ils agissent sur la synthèse du peptidoglycane en inhibant les protéines liant la pénicilline (PLP). Les PLP ont une activité transpeptidasique, carboxy-peptidasique et transglycolasique. L'inhibition des PLP aboutit à l'inhibition de la formation des ponts pentacycliques responsables de la structure réticulée de la paroi. On obtient ainsi des formes bizaroides (rondes ou filamenteuses) qui aboutissent à la lyse bactérienne.
	Orales : - Phénoxy-méthyle pénicilline (pénicilline V) - Clométocilline		
Pénicillines M (antistaphylococciques)	- Méthicilline - Oxacilline - Isoxazolyl-pénicillines) : Cloxacilline, Dicloxacilline, Flucloxacilline	Staphylocoque producteur de pénicillinase. Staphylocoque MRSA-(sensibles à l'Oxacilline)	
Aminopénicillines (pénicillines à large spectre)	- Ampicilline - Dérivés de l'ampicilline : Bacampicilline, Métampicilli Pivampicilline, Pivampicilline - Amoxicilline, Epicilline	-Entérobactéries sauf : Klebsiella, Enterobacter, Serratia et Protéus indole+ . -Neisseria méningitidis, Haemophilus influenzae b sensible (pénicillinase-) -Inactifs sur Pseudomonas et Acinetobacter Streptocoques A, C, G	
Carboxy-pénicillines	- Carbénicilline, Ticarcilline	- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>). -Bacilles à Gram- résistants à l'ampicilline. -Entérobactéries productrices de céphalosporinases : Citrobacter, Enterobacter, Serratia, Proteus indole+.	
Acyl-amino-pénicillines (Uréido-pénicillines)	- Azlocilline - Mezlocilline - Pipéracilline	Entérobactéries productrices de céphalosporinases. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i>	
Amidino-pénicillines	- Mécillinam -Pivmécillinam	Actifs uniquement sur les bacilles à Gram-, Pas d'action sur les Cocci à Gram+.	
Pénicillines sulfones : inhibiteurs de β lactamases utilisées en association avec une β lactamine	Ampicilline+Sulbactam Pipéracilline+Tazobactam	Bactéries à Gram- fermentaires Bactéries à Gram- oxydatifs	

Table 4 : les différents sous groupes du pénames : spectre d'activités et mode d'action

II-2.1.1.2) Les céphèmes :

En général les céphèmes, céphamycines et oxa-céphèmes, en dépit de leurs différences de structure sont souvent désignés en céphalosporines et classés selon leur activité antibactérienne en générations .Ce sont tous des produits à large spectre mais dont l'intérêt réside surtout dans leur activité sur les bacilles à Gram négatif.

Génération	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Céphalosporines de 1ère génération	Injectables, instables métaboliquement : Céfalotine, Céfacétrile, Céfapirine, Injectables, stables métaboliquement Céfaloridine, Céfazoline Céphalosporines orales: Céfalexine, Céfradine, Céfadroxil, Céfaclor	-Staphylocoque MRSA- -Streptocoques (sauf entérocoques) - <i>H. Influenzae</i> -Certains bacilles à Gram - (<i>E. coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , salmonelles.....) -Inactifs sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-Le mode d'action des céphalosporines est identique au mode d'action des autres β lactamines (voir pénames)
Céphalosporines de 2ème génération	Injectables: Céfoxitine (Céfamycine) Céfuroxime, Céfamandole	-Staphylocoque MRSA- Streptocoques groupe A - <i>Streptococcus pneumoniae</i> - <i>Haemophilus Influenzae</i> -Bacilles à Gram- -Inactifs sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Céphalosporines de 3ème génération	Injectables: Céfotaxime, Céftrizoxime, Céftriaxone Latamoxef (Oxacephem), Ceftazidime Cefménoxime, Cefpirome, Cefsulodine Cefepime, Cefpirone Orales: Céfixime	-Bacilles à Gram- -Cocci à Gram+ (CG +): Pneumocoque,, Streptocoque (sauf Entérocoque) -Cocci à Gram - -Certains sont actifs sur <i>Pseudomonas</i> (Ceftazidime).	
Autres Céphalosporines	Céfopérazone, Céfotiam, Céfotétan (céphamycine), Céf sulodine	- <i>Pseudomonas</i> , Cocci -entérobactéries.	

Tableau 5 : les différentes générations des céphalosporines avec leurs mode d'action et Spectre d'activité.

II-2.1.1.3) Carbapénèmes, oxapénames et monobactames:[37,39]

Les carbapénèmes se caractérisent, à la différence des pénicillines, par la présence d'un carbone à la place du soufre sur l'anneau β -lactame et d'une liaison C2–C3 insaturée. Les atomes d'hydrogène en position *trans* en C5 et C6 ainsi que la chaîne hydroxyléthyl en C6 sont responsables de la grande stabilité des carbapénèmes aux β -lactamases.

Des substitutions différentes de celles de l'imipénème en position 2 pour le méropénème et le doripénème sont responsables de leur plus grande activité, exprimée en CMI plus basses. Pour l'ertapénème, cette substitution est responsable de sa plus longue demi-vie.

L'imipénème est hydrolysé par la DHP-1 rénale et doit donc être coadministré avec la cilastatine, inhibiteur de cette enzyme.

Le groupe β -méthyl en C1, présent sur la structure chimique du méropénème, de l'ertapénème et du doripénème, protège ces molécules de l'hydrolyse de la DHP-1 rénale.

Groupe	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Carbapénèmes : Résistant aux β lactamases	Imipénème, Méropénème Ertapénème, Faropenem	Bactéries à Gram - (GN) et gram + (GP) y compris <i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	Le mode d'action de ces antibiotiques est identique au mode d'action des autres β lactamines (voir Pénames)
Oxapénames ou clavams (acide clavulanique): inhibiteurs de β lactamases utilisés en association avec une β lactamine	Amoxicilline+Acide clavulanique Ticarcilline + Acide clavulanique	Bactéries à Gram-fermentaires Bactéries à Gram-oxydatifs	
Monobactames: inhibiteurs de β lactamases	- Azthréoname -carumoname	Actif uniquement sur les bacilles à Gram-y compris <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	

Tableau 6 : les différentes pénèmes et leur spectre d'activité.

II-2.1.2) Les glycopéptides :Vancomycine, téicoplanine, télavancine [40,41]

Mode d'action : Sont des inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane à la dernière étape, Ils se fixent sur le dipeptide DAla-DAla situé à l'extrémité des précurseurs pentapeptidiques du peptidoglycane Par encombrement stérique, les glycopeptides vont ainsi empêcher l'action des PLP, bloquant ainsi l'élongation du peptidoglycane.

Spectre et indication : Les glycopeptides ne sont actifs que sur les bactéries à Gram positif ; staphylocoques (sensibles et résistants à la méticilline, métiS et métiR), streptocoques (dont pneumocoque), entérocoques, Listeria sp, corynébactéries et anaérobies à Gram positif dont C.difficile.

Les résistances acquises existent et concernent en particulier les entérocoques et S. aureus. Des souches d'E. faecium et E. faecalis résistantes à la vancomycine ont été observées depuis la fin des années 1980. Concernant les staphylocoques, des souches de sensibilité diminuée ont d'abord, émergé (souche dite vancomycin ou glycopeptid intermediate S. aureus [VISA ou GISA]) dans les années 1990, puis des souches résistantes (vancomycin resistant S. aureus [VRSA]) ont rapidement été décrites ensuite, la résistance étant croisée entre vancomycine et téicoplanine.

À noter que certaines souches de staphylocoque à coagulase négative métiR peuvent être résistantes à la téicoplanine mais sensibles à la vancomycine. Cette dernière sera donc privilégiée dans les infections graves liées à ce germe spécifique.

Les glycopeptides sont des **antistaphylococciques** majeurs et la vancomycine constitue toujours le traitement de référence des infections graves à staphylocoques métiR : staphylocoque doré (S. aureus métiR, désigné par l'acronyme SARM ou MRSA en anglais) et staphylocoques à coagulase négative (staphylocoques blancs), en particulier Staphylococcus epidermidis.

II-2.1.3) La fosfomycine: [40,41,42]

Mécanisme d'action : Agit au début de la synthèse du peptidoglycane, dans la phase cytoplasmique Elle se comporte comme un analogue du phosphoénolpyruvate et inhibe la pyruvate-UDP-N-acétyl glucosamine-transférase (murA) : blocage de la formation d'acide N-acétylmuraminique.

La fosfomycine est un antibiotique bactéricide. L'usage de la forme parentérale de la fosfomycine est réservé au traitement des infections à germes multirésistants (**antibiogramme indispensable**)

Spectre et indication : La fosfomycine possède un spectre antibactérien large, incluant des bactéries à Gram positif dont les **staphylocoques** (sensibles et résistants à la méticilline), les

entérocoques, le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) et des espèces à Gram négatif dont la plupart des entérobactéries responsables d'infections urinaires (*Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, *Proteus sp*, *Enterobacter sp*), mais aussi *N. meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Haemophilus influenzae*.

À noter cependant que l'espèce *Staphylococcus saprophyticus* parfois à l'origine d'infection urinaire est naturellement résistante, de même que les streptocoques.

Il existe un regain d'intérêt pour cet antibiotique ancien en raison de son activité sur des bactéries multirésistantes comme les staphylocoques résistants à la méticilline et à la vancomycine et les EBLSE. Cependant, lorsque la fosfomycine est utilisée en monothérapie par voie générale, la résistance acquise apparaît rapidement. De ce fait, la fosfomycine doit toujours être utilisée en association pour le traitement des infections systémiques (hors cystite).

II-2.2) Inhibiteur de la synthèse des protéines : [38,40,43]

(aminoglycosides, tétracyclines, oxazolidinones, phénicolis, MLS, acide fucidique)

La synthèse des protéines est un processus essentiel des cellules vivantes catalysé par les ribosomes. Le fonctionnement de cette machinerie est sensiblement différent dans les cellules procaryotes et eucaryotes, ce qui explique l'efficacité et la sélectivité des antibiotiques qui la ciblent.

Les antibiotiques sont capables de bloquer la biosynthèse des protéines à différentes étapes. La plupart de ces molécules interagissent avec l'ARN ribosomique alors que d'autres bloquent la traduction en inhibant l'action des facteurs de traduction associés au ribosome.

Famille	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Aminosides Les aminosides sont souvent utilisés en association avec d'autres antibiotiques (β lactamines)	-Streptomycine, dihydrostreptomycine -Néomycine, Paromomycine Framycétine (voie locale). -Kanamycine, Tobramycine Dibékacine, Amikacine -Gentamicine, Sisomycine, Nétilmicine	Cocci et bacilles à Gram+. Cocci et bacilles à Gram- Mycobactéries (streptomycine, kanamycine). Les anaérobies et les streptocoques sont résistants.	Sous unité 30S du ribosome. Erreur de lecture du code génétique lors de la traduction des protéines.
	- Spectinomycine	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	

Macrolides Lincosamides Streptogramines (MLS)	Macrolides vrais : 14atomes: Erythromycine, Oléandromycine, Roxithromycine, Clarithromycine, Dirithromycine 15atomes: Azithromycine 16atomes: Josamycine, Spiramycine, Midécamycine	Cocci à Gram + : Staphylocoque MRSA-, Streptocoque Cocci à Gram-: Neisseria, Moraxelles Bacilles à Gram+: <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Bacillus</i> Certains bacilles à Gram- : Campylobacter, Helicobacter, Legionella Certains anaérobies: Eubacterium, Propionibacterium Autres bactéries: <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Borrelia</i> .	Les MLS sont des inhibiteurs de la synthèse des protéines, ils agissent au niveau de la s/unité 50S du ribosome. Ils inhibent la croissance de la chaîne polypeptidique en formation
	Lincosamides : -Lincomycine, Clindamycine (c'est le	Staphylocoque, Streptocoque. les lincosamides sont inactifs sur les entérocoques.	
	Streptogramines : Pristinamycine, Virginiamycine Quinupristine-Dalfoprystine	Staphylocoque et autres Cocci à Gram+	

Tetracyclines	-Oxytetracycline, Chlortetracycline. -Doxycycline, Minocycline -Glycylcyclines	-Bactéries à multiplication intracellulaire : Chlamydia, Brucella, Rickettsia, Mycoplasma, Borrelia, Leptospira, Pasteurella... -Bactéries à Gram+ et - : <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Francisella tularensis</i> , <i>Yersinia pestis</i>	Sous unité 30S du ribosome. Inhibiteurs de la phase d'élongation de la chaîne polypeptidique, ils empêchent la fixation de l'aminocyl-ARNt
----------------------	--	---	--

Phénicolés	Chloramphénicol Thiamphénicol	Bactéries à Gram+ et - En Algérie ils sont réservés au traitement de la fièvre typho-paratyphoïdique.	Sous unité 50S du ribosome. Inhibition de la polymérase.
Oxazolidinones:	- Linézolide	Bactéries à Gram+ résistantes aux traitements habituels y compris les multi-résistantes.	Ils interagissent avec l'unité ribosomale 50S et ont un mécanisme d'action non encore complètement élucidé.
Antibiotique non classé	Acide fucidique	Bactéries à Gram+, surtout utilisé comme anti-staphylococcique.	C'est un inhibiteur de la synthèse protéique interférant avec le facteur d'élongation G (EF-G).

Tableau 7 : les différentes classes d’Inhibiteur de la synthèse des protéines et leurs spectres d’activité

II-2.3) Inhibiteurs des acides nucléiques : [44,45,46]

(Quinolones et Fluoroquinolones, Rifamycines, Nitrofuranes, Novobiocine et Nitro-imidazoles)

Famille	Antibiotiques (DCI)	Spectre d’activité	Mode d’action
Quinolones et Fluoroquinolones	Acide nalidixique, Acide pipémidique, Acide oxolinique, Fluméquine	Entérobactéries Les Gram+ sont résistants	Inhibition sélective de la synthèse de l’ADN bactérien en agissant sur deux enzymes impliqués dans cette synthèse: l’ADN gyrase et l’ADN topoisomérase IV.
	- Péfloxacin, Ofloxacin Norfloxacin, Ciprofloxacin	Entérobactéries et Staphylocoques	
	Lévofloxacin, Moxifloxacin Sparfloxacin, gatifloxacin	Staphylocoques, Streptocoques, Pneumocoques, bacilles à Gram+(sauf Bacillus)	

Rifamycines	Rifamycine	-Mycobactéries -Bactéries à Gram+ à développement cellulaire. divers bacilles à Gram - dont Brucella.	Inhibition de la transcription de l'ADN en ARN messager (ARNm) par inhibition de l'ARN polymérase.
Nitrofuranes	Infections urinaires: Nitrofurantoin Hydroxyméthyl-nitrofurantoin Infections intestiales: Furazolidone ,Nifuroxazide	Bacilles à Gram - . Inactifs sur Pseudomonas, Acinetobacter et autres Gram –.	Agissent directement sur l'ADN provoquant diverses lésions (coupures et substitution de bases)
Non classé	Novobiocine	Staphylocoque, cocci à Gram négatif, Haemophilus et Pasteurelles.	Inhibe la réplication de l'ADN

Tableau 8 : les différentes classes d'inhibiteurs des acides nucléiques et leurs spectres d'activité

II-2.4) Inhibiteurs de la synthèse des folates : [47,48]

Famille	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Sulfamides	Sulfapyridine, Sulfafurazole Sulfaméthoxydiazine Sulfaméthoxyypyridazin Sulfaméthoxazole Sulfaméthizole Sulfaguandine	Bactéries à Gram - mais il existe beaucoup de résistances vis à vis de ces antibiotiques.	Inhibent la synthèse des Folates acides puriques et acides nucléiques en se fixant sur la dihydroptéroate synthétase (DHPS)
2-4 diaminoptéridine	Trimethoprime	Il est utilisé en association avec les sulfamides (voir Sulfamides+ Trimethoprime	Inhibent la synthèse des folates, acides puriques et acides nucléiques en se fixant sur la dihydrofolate Réductase
Sulfamides+ Trimethoprime	Sulfaméthoxazole+ Trimethoprime (Cotrimoxazole)	Bactéries à Gram+ et - mais il existe beaucoup de résistances vis à vis de ces antibiotiques.	Agit sur les deux enzymes précédents

Tableau 9 : les différentes Inhibiteurs de la synthèse des folates et leur spectre d'activité.

1.1) Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaire: [49]

Famille	Antibiotiques	Spectre d'activité	Mode d'action
Polymixines	Polymixine B Polymixine E ou colistine	Bacilles à Gram- sauf : Proteus, Providentia, Serratia marcescens Morganella morganii et Edwardsiella tarda Les bactéries à Gram+ et les mycobactéries sont naturellement résistantes.	Ils possèdent une charge positive et agissent comme des agents tensio-actifs. Ils agissent sur la membrane cellulaire en se fixant sur les phospholipides d'où rupture de la barrière osmotique.

Tableau 10 : les Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaire et leur spectre d'activité.

II-3) RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES :

LA RESISTANCE BACTERIENNE aux antibiotiques est un problème de la santé public à l'échelle mondiale, elle entraîne une augmentation des dépenses médicales, une prolongation des hospitalisations et une hausse de la mortalité.[50]

II-3.1) Définition :

La résistance bactérienne aux antibiotiques a deux définitions :

- Une souche est dite «**résistante**» lorsqu'elle supporte une concentration d'antibiotique notablement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce.
- Une souche est dite «**résistante**» lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est notablement plus élevée que la concentration que l'on peut atteindre in vivo. [51]

Un micro-organisme est considéré « **RESISTANT** » lorsque sa concentration minimale inhibitrice (CMI) est plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce. Les CMI ciblées pour une sensibilité, une sensibilité intermédiaire ou une résistance microbiologique pour chaque espèce de bactéries et pour chacun des antibiotiques sont déterminées par un laboratoire indépendant, le Clinical and Laboratory

Standards Institute (CLSI) et mises à jour régulièrement. En fait, une souche est dite « résistante » lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est plus élevée que la concentration que l'on peut atteindre in vivo à la suite d'un traitement.

Parfois, la résistance à un antibiotique confère de la résistance à un autre antibiotique, et c'est ce que l'on appelle la résistance croisée. Les bactéries sont dites multirésistantes lorsqu'à la suite d'une accumulation de résistances naturelles et acquises, elles ne sont sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques. Elles sont alors résistantes à plusieurs antibiotiques ou classes pharmacologiques d'antibiotiques.[52]

II-3.2) Types de résistances :

L'antibiorésistance peut être soit naturelle soit acquise :

II-3.2.1) Résistance naturelle :

Les gènes de résistance font partie du patrimoine génétique de la bactérie. La résistance naturelle est un caractère présent chez toutes les souches appartenant à la même espèce. Ce type de résistance est détecté dès les premières études réalisées sur l'antibiotique afin de déterminer son activité et contribue à définir son spectre antibactérien.

Cette résistance peut être due à l'inaccessibilité de la cible pour l'antibiotique, à une faible affinité de la cible pour l'antibiotique ou encore à l'absence de la cible. Par exemple, la résistance des entérobactéries et du *Pseudomonas* aux macrolides ou des bactéries à gram négatif à la vancomycine est naturelle. La résistance bactérienne naturelle est permanente et d'origine chromosomique.

La résistance naturelle est stable, transmise à la descendance (transmission verticale) lors de la division cellulaire, mais elle n'est généralement pas transférable d'une bactérie à l'autre (transmission horizontale).[52]

II-3.2.2) La résistance acquise :

La résistance bactérienne acquise n'apparaît que chez quelques souches d'une espèce donnée normalement sensible, elle est due à l'emploi en thérapeutique des antibiotiques.[51]

Les bactéries peuvent développer de la résistance à un antibiotique préalablement sensible, ce qui implique des changements génétiques. Cette résistance est souvent instable.

Ces changements peuvent être de deux types : soit une mutation spontanée, soit l'acquisition de gènes par un autre micro-organisme.[52]

II-3.2.2.1) Mutation chromosomique spontanée (évolution verticale):

Les résistances bactériennes par mutation chromosomique sont induites par des modifications structurales pouvant se traduire soit par un problème de perméabilité à un ou plusieurs antibiotiques, soit en rendant les cibles spécifiques des antibiotiques indifférentes.

La résistance chromosomique est un phénomène qui présente plusieurs caractères exceptionnels. Il s'agit premièrement de sa rareté puisqu'il intervient en moyenne tous les 10^5 à 10^{10} divisions de la bactérie. Ensuite elle possède un caractère aléatoire car l'antibiotique n'est pas une molécule mutagène donc n'induit pas de mutation chez la bactérie. Cependant l'antibiotique participe à la sélection des bactéries mutantes.

On note aussi son caractère spécifique (affecte un antibiotique ou une famille d'antibiotiques qui ont le même mécanisme d'action), son indépendance et son absence de transmissibilité.[53]

II-3.2.2.2) Acquisition des gènes de résistance par un autre organisme :

La résistance bactérienne par acquisition d'information génétique exogène représente la majorité des cas isolés en clinique et s'observe aussi bien chez les bactéries à gram positif qu'à gram négatif.

L'acquisition de nouveau matériel génétique peut se faire soit par échange direct de matériel chromosomique, soit par échange d'éléments mobiles. Dans ce dernier cas, les gènes de résistance se trouvent dans un fragment d'ADN bactérien situé à l'extérieur et sur certains éléments mobiles du chromosome, tels que les plasmides. Cette forme de résistance est transférable d'une bactérie à l'autre et même à des bactéries d'espèces différentes. Le transfert d'un seul plasmide augmente aussi le risque d'une résistance à plusieurs médicaments. Par exemple, la *Shigella* ; responsable de la diarrhée, peut transférer un plasmide avec résistance à quatre ou cinq antibiotiques différents.

Les gènes ou les groupes de gènes de résistance peuvent s'acquérir par transformation, transduction ou conjugaison. La transformation permet l'acquisition et l'incorporation d'ADN libre dans l'environnement (dénudé) à la suite de la mort de la bactérie mère. (Exemple: le gonocoque résistant à la pénicilline). La transduction est un mécanisme de transfert de gènes, dont le vecteur est un agent bactérien appelé bactériophage. Ce mécanisme permet le transfert d'information génétique entre bactéries appartenant essentiellement à la même espèce. Les plasmides sont souvent transférés par conjugaison, La conjugaison est un processus au cours duquel l'ADN est transféré d'une bactérie donatrice à une bactérie réceptrice par un mécanisme complexe nécessitant un étroit contact cellulaire et responsable en grande partie de l'émergence d'une résistance chez les bactéries pathogènes.

En pareil cas, la résistance se transmet aux bactéries filles. Les bactéries ayant reçu cet élément mobile peuvent se rétablir être devenir sensibles aux antibiotiques si elles ne sont pas exposées à ces derniers.[54]

II-3.3) Mécanisme de résistance aux antibiotiques:

Les bactéries ont développées différents mécanismes afin de neutraliser l'action des agents antibactériens, les plus répandus étant l'inactivation enzymatique de l'antibiotique, la modification ou le remplacement de la cible de l'antimicrobien, l'efflux actif ou encore la pénétration réduite de la molécule. D'autres mécanismes tels que la protection ou la surproduction de la cible de l'antibiotique sont également décrits. [53]

II-3.3.1) L'Inhibition enzymatique :

Le micro-organisme produit une enzyme qui détruit ou inactive l'antibiotique. La production enzymatique peut être induite par un facteur externe (un antibiotique) ou constante (non affectée par stimulés externes). On appelle inductible une résistance qui se produit à la suite d'une exposition à un agent d'une classe pharmacologique donnée et constitutive lorsque les gènes à l'origine de la résistance s'expriment en permanence, même en l'absence de tout antibiotique.[54]

Exemple : Production de β -lactamases:

Les β -lactamases sont des enzymes produites par les bactéries et transmises par des chromosomes ou des plasmides. Elles constituent un mécanisme de résistance très efficace. Les β -lactamases inactivent les lactamines en détruisant le lien amide sur le cycle lactame. Parmi les bactéries à gram positif, le *Staphylococcus aureus* ainsi que l'entérocoque sont les pathogènes les plus susceptibles de produire des β -lactamases transmises par des plasmides et d'hydrolyser les pénicillines ou les céphalosporines. Les bacilles à gram négatif (BGN), en particulier les entérobactéries, produisent une grande variété de β -lactamases, qui sont subdivisées en plusieurs sous-groupes.[54]

II-3.3.2) Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique:

La cible de l'antibiotique peut être structurellement modifiée ou remplacée, de telle sorte que le composé antibactérien ne puisse plus se lier et exercer son activité au niveau de la bactérie.

La modification de la cible, mécanisme de résistance décrit pour presque tous les antibiotiques, est particulièrement importante pour les résistances aux pénicillines, aux glycopeptides et aux molécules du groupe MLS chez les bactéries Gram positives, et pour les résistances aux quinolones chez les bactéries Gram positives et Gram négatives. Ce type de résistance peut être la conséquence de l'acquisition de matériel génétique mobile codant pour une enzyme modifiant la cible de l'antibiotique, ou peut résulter d'une mutation au niveau de la séquence nucléotidique de la cible. [53]

Ce mécanisme a été individualisé depuis plusieurs décennies avec l'exemple des sulfamides. Mais un exemple aussi contributif est celui de la résistance intrinsèque ou méticillinorésistance des staphylocoques, d'autant que la cible additionnelle PLP2A identifiée dans les souches résistantes court-circuite les autres PLP. La conséquence majeure au plan thérapeutique concerne la résistance croisée entre toutes les bêtalactamines.[55]

II-3.3.3) Pompes à efflux :

L'antibiotique ne peut atteindre son site d'action par pompage actif de l'antibiotique à l'extérieur de la bactérie (efflux). Les transporteurs d'efflux de plusieurs médicaments sont des composants normaux des cellules bactériennes et contribuent pour une large part à la résistance intrinsèque des bactéries à de nombreux agents antibactériens.

L'exposition aux antibiotiques favorise une surexpression par mutation de transporteurs, entraînant une hausse de la résistance bactérienne. Il est également possible qu'une résistance par efflux apparaisse à cause de l'exposition à un antibiotique d'une autre classe. Ainsi, on sait que la ciprofloxacine peut favoriser l'émergence d'une résistance à la céphalosporine par la voie de ce mécanisme.

Parmi les bactéries d'importance clinique munies d'une pompe à efflux comme mécanisme de résistance, on trouve l'*E. Coli* et le *Shigella*. Le *S. aureus* peut également comporter une pompe à efflux lui permettant d'acquérir une résistance aux macrolides.[54]

II-3.3.4) Réduction de la perméabilité cellulaire :

Ce mécanisme est connu depuis très longtemps et explique pour partie la résistance naturelle de nombreux bacilles à Gram négatif aux antibiotiques hydrophobes comme les premières bêtalactamines telles benzylpénicilline, méticilline, oxacilline, les macrolides (érythromycine) ou encore les glycopeptides (vancomycine).

La résistance acquise par imperméabilité est aussi décrite en liaison avec le dysfonctionnement d'une porine. Ce mécanisme de résistance a été par le passé difficile à distinguer de celui qui fut découvert plus tardivement et appelé efflux. Chez les bacilles à Gram négatif, son expression phénotypique est de niveau peu élevé, les CMI étant augmentées d'un facteur 4-8 fois pour certains antibiotiques tels que bêtalactamines, quinolones, triméthoprime, fosfomycine, chloramphénicol ou encore les tétracyclines. [55]

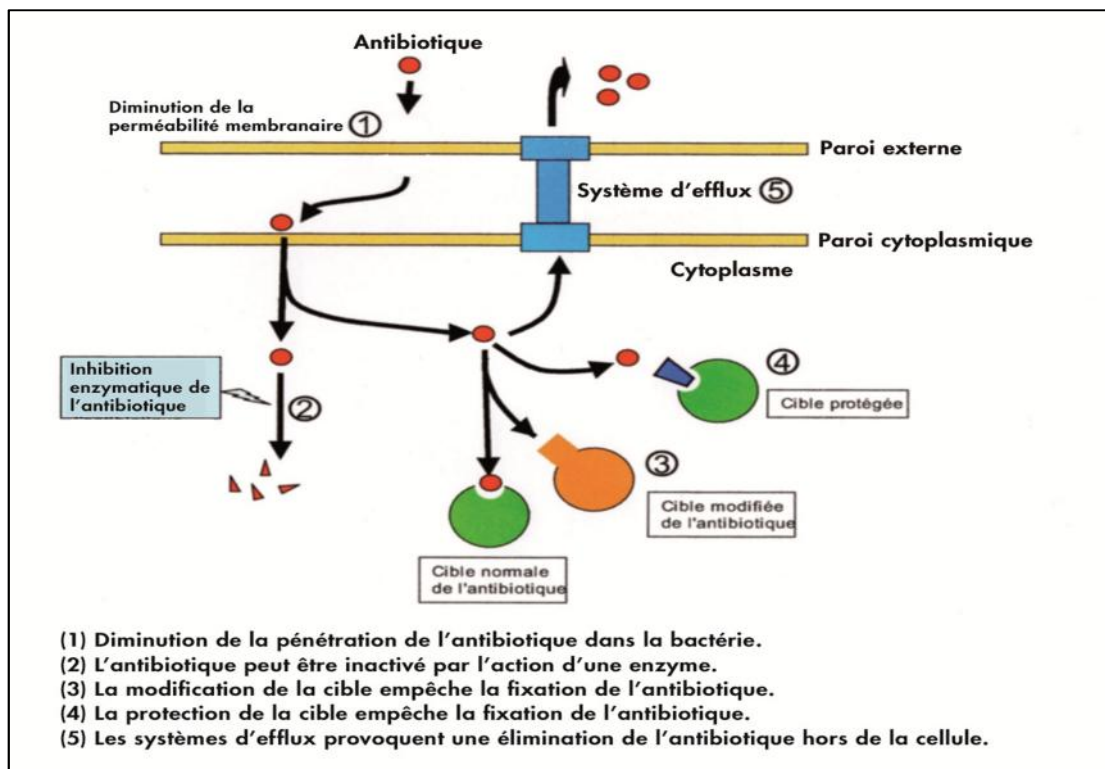


Figure 6. Les différents mécanismes de la résistance aux antibiotiques [56]

II-4) ASSOCIATION DES ANTIBIOTIQUES :

Lors de la prescription d'une antibiothérapie, parfois on fait recours à des associations entre les molécules pour quatre principales raisons :

II-4.1) Elargir le spectre :

L'élargissement du spectre s'envisage lorsqu'une infection est potentiellement polymicrobienne ou chez des patients fragiles, atteints d'une infection sévère, d'insuffisance d'organes, néoplasies,.... Cette attitude est valable, par exemple, lors des infections intra-abdominales qui sont classiquement polymicrobiennes. L'association permettra de couvrir tous les germes éventuellement en cause, ce qui ne pourrait être fait avec un seul antibiotique. [57]

II-4.2) Obtenir une synergie :

La synergie résulte d'une interaction positive entre deux antibiotiques dont l'action antibactérienne conjointe est supérieure à la somme des actions de chacun des deux antibiotiques pris isolément.

La recherche d'une synergie n'est habituellement justifiée que dans les situations où la bactéricidie est difficile à obtenir avec un seul antibiotique : index thérapeutique faible (rapport concentration locale/CMI faible), défenses locales ou générales inopérantes....[58]

On peut y parvenir en associant deux antibiotiques bactéricides qui agissent à des niveaux différents (pénicilline-gentamycine), Il peut s'agir aussi d'une action à deux endroits différents d'une chaîne métabolique (sulfamide-timéthoprime).

II-4.3) Diminuer l'émergence de souches résistants :

La prévention de l'émergence de germes résistants est une autre raison de prescrire une association. Le risque est plus grand dans les infections graves à certains germes (Staphylocoques, *Serratia* ...) d'autant que certains antibiotiques (rifampicine, acide fusidique, quinolones, fosfomycine) favorisent, surtout si la population microbienne est importante, l'apparition de mutants résistants [59].

Exemple :

Tuberculose ; Il est connu de puis longtemps que cette maladie ne pas être traitée avec un seul antibiotique en raison de l'apparition rapide de souches de mycobactéries résistantes à l'agent utilisé seul, l'association classique de rifampicine/ isoniazide permet de diminuer cette résistance.

II-4.4) Augmenter la vitesse de bactéricidie :

Dans certaines situations cliniques, il est nécessaire d'obtenir une bactéricidie rapide, soit parce que le système immunitaire n'a pas d'action sur le tissu infecté comme dans l'endocardite, soit parce que les défenses immunitaires du patient sont inexistantes (aplasie fébrile) ou dépassées (choc septique).

Cependant, il existe des inconvénients liés à utilisation des antibiotiques en association telle que ; coût élevé, augmentation des effets secondaires et la possibilité d'antagonisme entre deux antibiotiques si l'un est bactéricide et l'autre est bactériostatique (tétracycline-pénicilline).[60]

II-5) LA PHARMACOCINETIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE DES ANTIBIOTIQUES :

Le choix d'un antibiotique pour traiter une infection bactérienne doit tenir compte non seulement de l'activité in vitro de cet antibiotique sur la souche infectante, mais aussi de sa capacité à atteindre les bactéries au site de l'infection. L'efficacité d'un antibiotique est directement liée au maintien dans les foyers infectieux de concentration bactériostatique, ou mieux bactéricide, d'antibiotique ; par conséquent, la connaissance des caractères pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques est indispensable à la bonne conduite du traitement d'une maladie infectieuse d'origine bactérienne.

II-5.1) Pharmacocinétique des antibiotiques :

II-5.1.1) Résorption :

Pour parvenir au site de l'infection, un antibiotique doit préalablement pénétrer dans la circulation sanguine. Cette condition est réalisée soit, au mieux, après administration par voie veineuse, soit après absorption du médicament par le tube digestif ou résorption dans le tissu sous-cutané ou le muscle.

Le traitement par un antibiotique donné per os impose, d'une part, que le médicament résiste à l'acidité gastrique et aux enzymes dans le suc digestif et, d'autre part, qu'il soit capable de traverser la muqueuse digestive. De nombreuses β -lactamines (pénicilline G, méticilline,...) ne peuvent être données par voie orale car elles sont inactivées par l'ouverture du cycle β -lactame, lors de leur passage dans l'estomac.

L'absorption du médicament par la muqueuse digestive est conditionnée par sa liposolubilité et son degré d'ionisation. Les phénicoles, les tétracyclines, les macrolides et produits apparentés, les sulfamides et triméthoprime, les quinolones, les nitro-5-imidazoles, qui sont des produits liposolubles, franchissent facilement la barrière digestive.

Les aminosides, les polymyxines, la vancomycine, qui sont des molécules très hydrosolubles, restent dans la lumière du tube digestif, donc ces antibiotiques ne sont administrés que par voie parentérale.

Pour traiter une infection grave, on préfère généralement administrer un antibiotique par voie parentérale car des taux sériques efficaces sont plus rapidement atteints comparativement à la voie orale.[61]

II-5.1.2) Distributions :

La distribution conditionne la diffusion tissulaire, elle dépend du taux de liaison aux protéines plasmatiques, assurant la distribution de l'antibiotique dans les différents sites.

Exemple : l'inflammation favorise la diffusion des antibiotiques dans le LCR.

- Les antibiotiques à bonne diffusion tissulaire : macrolides et apparentés, fluoroquinolones, tétracyclines, fosfomycine et cotrimoxazole.
- Les antibiotiques à diffusion modérée ou faible : β -lactamines glycopeptides et aminosides.[62]

II-5.1.3) Métabolisme :

Comme tous les médicaments, les antibiotiques peuvent subir des transformations, en métabolites, actifs ou non sur les bactéries, toxiques ou non (c'est à dire induisant des effets indésirables).

Un exemple : l'isoniazide (INH) ; Cet antituberculeux est acétylé en acétyl-isoniazide, molécule qui se scinde en monoacétylhydrazine et en d'autres substances. La vitesse d'acétylation est en partie déterminée génétiquement, mais une coprescription d'inducteur enzymatique (rifampicine) transforme tout le monde en acétyleur rapide.

Cependant, on a observé que l'hépatotoxicité est plus fréquente en cas de coprescription avec la rifampicine, antituberculeux qui est inducteur enzymatique ; ceci laisse penser que cette toxicité est plutôt liée à un métabolite qu'à l'INH même.[63]

II-5.1.4) Elimination :

Les deux voies essentielles d'élimination des antibiotiques sont urinaires et/ou biliaire. Des adaptations posologiques sont nécessaires principalement en cas d'insuffisance rénale, en fonction de la clairance à la créatinine (fluoroquinolones, pénicillines). De plus, certaines molécules peuvent être dosées (aminosides, glycopeptides) afin d'adapter la posologie en fonction des concentrations sériques. En cas d'insuffisance hépatique, il est préconisé de changer de molécule, les adaptations de posologie n'étant le plus souvent pas définies.[64]

Elimination urinaire	Elimination biliaire	Elimination urinaire +biliaire
β -lactamines	MLS	Ampicilline
Aminosides	Tétracyclines	Pipéracilline
Fluroquinolones	Acide fusidique	Céfazoline
Glycopeptides		Céfopéroxone
Fosfomycine		Ceftriaxone
Cotrimxazole		
Nitrofuranes		

Tableau 11:les voies d'éliminations des antibiotiques [62]

II-5.2) La pharmacodynamique des antibiotiques :

La pharmacodynamie appliquée aux antibiotiques est une approche relativement récente de l'évaluation de leur activité aussi bien in vitro qu'in vivo. Elle a pour logique de considérer que l'activité potentielle d'un antibiotique n'est pas dépendante que de son activité intrinsèque in vitro sur des bactéries isolées, mais aussi de ses caractéristiques pharmacocinétiques.

En effet, aussi actif soit-il in vitro, un antibiotique qui n'atteint pas le site infectieux en raison d'une pharmacocinétique inadaptée n'aura que peu d'effet thérapeutique in vivo. D'autre part, la pharmacocinétique ne peut être le seul élément d'appréciation, puisqu'un antibiotique doué d'une excellente diffusion tissulaire ne sera pas pour autant efficace s'il est doté d'une activité antibactérienne insuffisante.

L'intérêt de la pharmacodynamie est de prendre en considération de façon concomitante les propriétés pharmacocinétiques et les propriétés antibactériennes d'un antibiotique. Les

Anglo-Saxons parlent de PK/PD (PharmacoKinetics/Pharmaco-Dynamics), qui décrit la variation de l'effet bactéricide des antibiotiques au site infectieux en fonction du temps et en fonction de la concentration de l'antibiotique.

Cette approche découle de la description relativement récente (à l'échelle de l'histoire des antibiotiques) des modalités, variables selon la famille d'antibiotique, de leur bactéricide dynamique.[65]

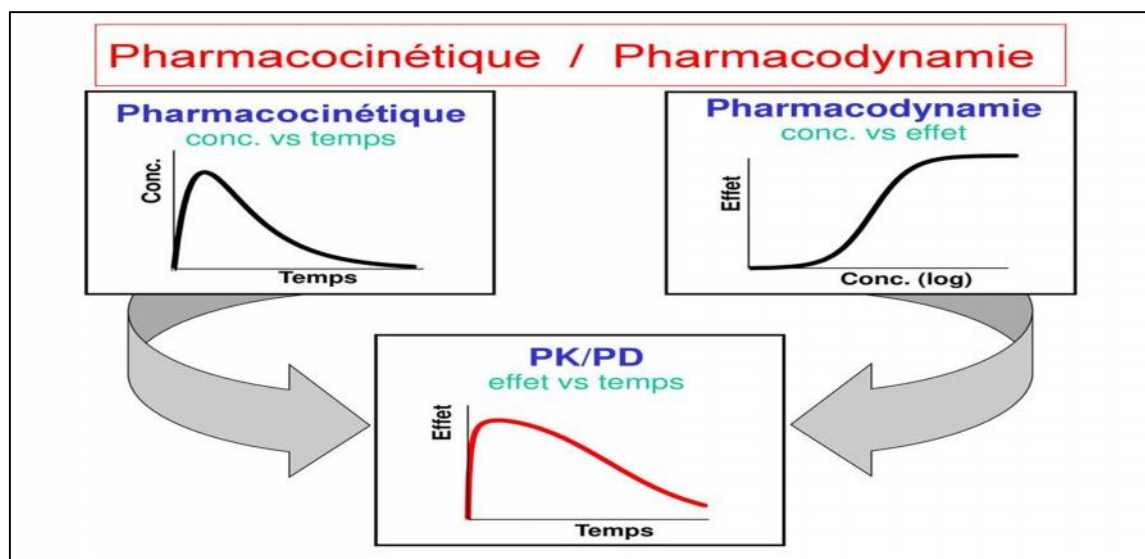


Figure7 : Le rapport pharmacocinétique /pharmacodynamique.[66]

II-5.2.1) Les paramètres pharmacodynamiques utiles :

II-5.2.1.1) Le temps pendant lequel concentrations sériques sont au-dessus de la CMI, $T > CMI$.

Il s'agit du temps pendant lequel les concentrations sériques de l'antibiotique sont supérieures à sa CMI dans l'intervalle séparant deux administrations. L'usage a consacré une expression en % de cet intervalle plutôt qu'en valeur absolue en heures de sorte à pouvoir comparer des valeurs de $T > CMI$ pour des antibiotiques ayant des rythmes d'administration

différents. Ce paramètre est caractéristique des antibiotiques temps dépendants (bêta-lactamines, glycopeptides...).[65]

II-5.2.1.2) Pic sérique :

Le pic sérique [concentration maximale d'antibiotique dans le sérum] (Pic/CMI) peut servir d'indicateur d'efficacité pour les antibiotiques dont l'action bactéricide augmente avec la concentration en antibiotique et qui présentent un effet post antibiotique important et dépendant de la dose

En effet, un apport important en antibiotique garantit dans ce cas une réduction drastique de l'inoculum bactérien qui pourra se maintenir jusqu'à une nouvelle administration grâce à l'effet postantibiotique. L'exemple-type des antibiotiques qui rassemblent ces propriétés est constitué par les **aminoglycosides**..[67]

II-5.2.1.3) Le rapport de l'aire sous la courbe sur 24 h des concentrations sériques sur la CMI : ASIC (AUIC des Anglo-Saxons) :

Il s'agit du rapport de l'aire sous la courbe des concentrations sériques, calculée sur 24 h, divisée par la CMI. Si l'aire sous courbe est calculée sur une période de 12 h parce que l'antibiotique est administré toutes les 12 h, il convient alors de la multiplier par 2, par 3 si elle a été calculée sur 8 h. Ce paramètre, qui tend à devenir le paramètre universel de l'évaluation des potentialités d'un antibiotique, est utilisé pour les antibiotiques temps et concentrations-dépendants.

II-5.2.1.4) Les quotients inhibiteurs : QI

Il s'agit de rapport concentrations/CMI. Différentes concentrations peuvent être utilisées : concentrations sériques ou tissulaires, concentrations mesurées au moment du pic (sérique ou tissulaire) ou de la résiduelle (sérique ou tissulaire). [65]

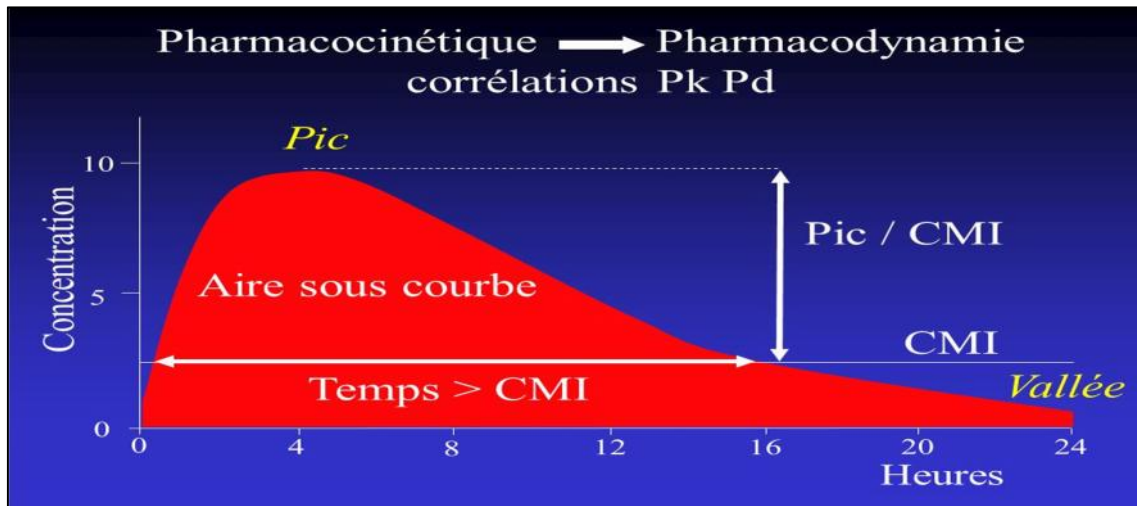


Figure 8 : paramètres pharmacocinétique/pharmacodynamiques [68]

II-5.2.2) Effet post antibiotique :

Pour un couple bactérie – antibiotique donné, il correspond au délai de re-croissance bactérienne après exposition à l'antibiotique (quand la concentration d'antibiotique est < CMI) ; cela correspondant à la durée pendant laquelle l'antibiotique reste actif après arrêt du traitement. [64]

Donc à partir de ça on peut distinguer :

➤ **Antibiotiques avec effet temps-dépendent :**

- _ Peu ou pas d'effet de la concentration (si > CMI)
- _ Peu ou pas d'effet persistant

Antibiotique	paramètre PK/PD	But
-β-lactames -clindamycine -oxazolidinones -macrolides -flucytosine	Temps au-delà de la CMI	Maximiser ce temps au-delà de la CMI

Tableau 12 : les antibiotiques avec effet temps-dépendent / pas d'effet persistant

➤ **Antibiotiques avec effet temps-dépendent :**

-Pas ou peu d'influence de la concentration

-Mais des effets persistants prononcés

Antibiotique	paramètre PK/PD	But
- glycopeptides - tétracyclines - azithromycine - streptogramines	rapport ASC_{24h} / CMI	Optimiser la quantité d'AB administré

Tableau 13 : les antibiotiques avec effet temps-dépendent et effets persistants prononcés

➤ **Antibiotiques à activité bactéricide et :**

-Concentration-dépendante

- Effets Persistants prolongés (effet postantibiotique)[69]

Antibiotique	paramètre PK/PD	But
- aminoglycosides - fluoroquinolones - Métronidazole - daptomycin - kétolides	Pic et rapport ASC_{24h} / CMI	Optimiser le pic et la quantité de médicament

Tableau 14 : les antibiotiques concentrations/ ASC_{24h} dépendants [69]

II-5.2.3) La pharmacodynamie des aminoglycosides :[65]

Les aminosides appartiennent au groupe des antibiotiques caractérisés par une cinétique de bactéricidie très **nettement concentration-dépendante**: la vitesse et la profondeur de leur bactéricidie sont directement proportionnelles à la concentration d'antibiotique mise en contact de la bactérie. Cependant, le principe de la bactéricidie globale d'un antibiotique ne résulte pas uniquement de sa capacité à tuer, c'est-à-dire à réduire considérablement

l'inoculum, mais aussi à prévenir l'émergence de mutants résistants pendant l'intervalle entre deux « apports » d'antibiotique (in vitro ou in vivo).

Pour les aminosides, a priori concentrations-dépendants, les fortes concentrations initiales en contact de la bactérie, même pendant un laps de temps relativement court, permettent, en principe, couplées à l'effet post-antibiotique (EPA), de prévenir l'émergence de mutant avant l'apport suivant (entre deux intervalles).

Dans l'hypothèse où le laps de temps entre la fin de l'EPA et le nouvel apport correspond à plusieurs temps de génération de la bactérie spontanément mutante, non tuée pendant la première phase, la population bactérienne est susceptible de recroître, limitant ainsi la bactéricidie dans son ensemble. On voit ici l'importance de la concentration maximale initiale sur la bactéricidie des mutants, mais aussi l'importance capitale de la durée de l'effet post-antibiotique pour éviter la recroissance

Les travaux précurseurs de l'équipe de Craig, réalisés in vitro, ont été confortés par de nombreux modèles d'infections expérimentales. Ceux-ci ont permis de confirmer in vivo les constatations faites in vitro, par la mesure de la chute de l'inoculum bactérien au site infectieux. Cette diminution de l'inoculum est proportionnelle à la dose totale administrée, ainsi qu'à l'augmentation des concentrations sériques.

II-5.2.3.1) L'effet post-antibiotique des aminosides :

II5.2.3.1.1) In vitro :

Il s'agit donc d'une absence de recroissance des bactéries après l'action bactéricide des aminosides, bien que ceux-ci aient été retirés du milieu de culture. L'EPA correspond alors à l'intervalle de temps nécessaire aux bactéries pour recroître après le retrait de l'antibiotique, et ceci comparativement à une population bactérienne identique au départ, traitée dans les mêmes conditions (dilution) (figue ci-dessous), mais sans antibiotique.

Cette inhibition de la recroissance des bactéries survivantes est liée à une altération profonde de leur métabolisme par les aminosides, sur les systèmes de respiration, mais également sur d'autres processus métaboliques. D'une façon générale l'effet post-antibiotique des aminosides varie entre une heure et plusieurs heures en fonction de la bactérie : 1-2 h pour *S. aureus*, 2-8 h pour les bacilles à Gram négatif.

En fait, la durée de l'effet post-antibiotique in vitro est proportionnelle à deux paramètres: la concentration de l'antibiotique présent pendant la période de contact, et la durée de ce contact. Plus la concentration est élevée, et plus elle est élevée longtemps, plus l'EPA est important.

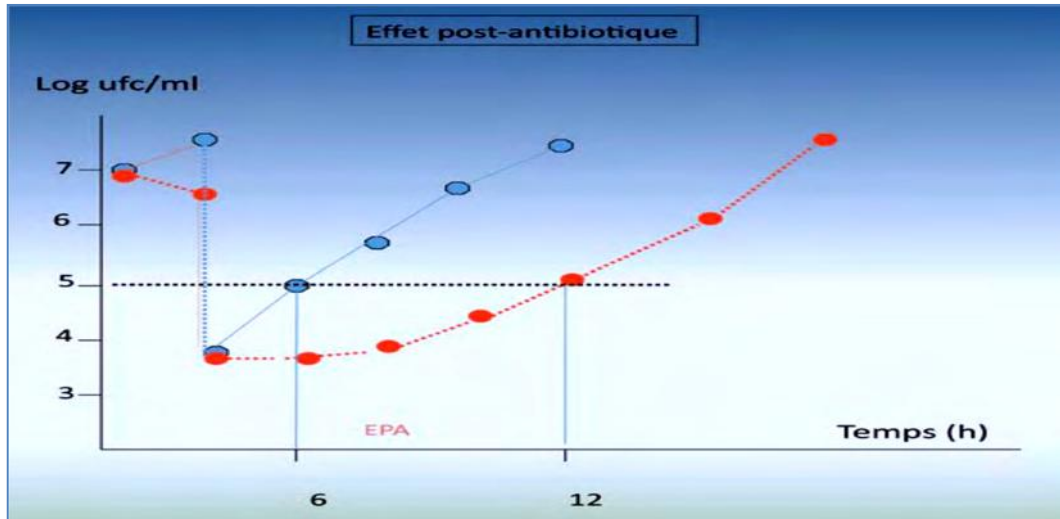


Figure 9 : Effet post-antibiotique = 12 h-6 h = 6 h.[55]

II.5.2.3.1.2) In vivo :

Dans les modèles d'infections expérimentales, l'effet post-antibiotique est mesuré à partir du moment où les concentrations d'aminosides au site infectieux tombent à des valeurs inférieures à la CMI de l'antibiotique. Il est systématiquement plus long qu'in vitro, vraisemblablement en raison de la présence des polynucléaires, comme le prouvent les raccourcissements des EPA observés dans les modèles d'infection chez des animaux neutropéniques.

En fait, l'EPA in vivo est considérablement dépendant des leucocytes. En effet, les leucocytes exaltent l'EPA : la phagocytose est améliorée pendant l'EPA, et la bactéricidie intracellulaire des bactéries également. C'est ce que l'on pourrait appeler l'effet post-antibiotique leucocytes dépendant (PALE postantibiotic leucocyte effect) .

II-5.2.3.2) Paramètres pharmacodynamiques clés des aminosides :

L'engouement pour la dose unique journalière n'a pas empêché un certain nombre de questions relatives à son utilisation dans des situations particulières parmi lesquelles on compte : les infections à *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, ou *E. cloacae*, le polytraumatisé, le patient neutropénique, le patient infecté de réanimation, le grand brûlé, le patient âgé, certaines pathologies comme l'endocardite bactérienne ou la mucoviscidose.

Les caractéristiques de la bactéricidie dynamique des aminosides ont fait émerger deux paramètres-clefs comme étant prédictifs à la fois de leur efficacité bactériologique et de leur capacité à prévenir l'émergence de mutants résistants : le quotient inhibiteur maximum sérique (QI max = C_{max}/CMI), et le rapport aire sous courbe des concentrations sériques par la CMI (ASC_{24h}/CMI).

Si pour ce second paramètre la valeur cible à atteindre n'est pas encore très clairement définie, au minimum 100, mais jusqu'à 250 selon les auteurs et les situations, il semble se dessiner un consensus clair sur la valeur du rapport C_{max}/CMI qui doit être compris entre 8 et 10 fois la CMI.

On saisit aisément l'importance de la valeur prise par le C_{max} . Pour ce qui est de la CMI, dans certaines situations, la documentation bactériologique n'est pas toujours disponible, obligeant de fait à se placer dans une position de précaution maximum pour le patient en termes d'efficacité. Il faut ainsi considérer avoir affaire à une bactérie dont la sensibilité se situe à la limite de la sensibilité aux aminosides et donc postuler que la CMI se situe à la concentration critique inférieure telle qu'elle est définie par le Comité de l'antibiogramme.

Pour la gentamicine, la tobramycine et la netilmicine, il s'agit de 4 mg/L et pour l'amikacine de 8 mg/L. Ces valeurs imposent ainsi des pics sériques de l'ordre de 40 et 80 mg/L respectivement. Il est primordial d'obtenir de telles valeurs dès la première injection, pour éradiquer dès le départ les mutants résistants préexistants, s'assurer d'un EPA maximum et s'affranchir de la résistance.

Certains travaux ont clairement montré l'incidence d'un pic d'amikacine élevé d'emblée, supérieur à 40 mg/L, sur la survie de patients de réanimation. Dès lors, toute situation qui ne permettrait pas d'atteindre immédiatement de telles valeurs serait une situation à risque. On retrouve ainsi les patients ayant un volume de distribution significativement supérieur à la moyenne, ou chez qui la demi-vie d'élimination serait considérablement raccourcie. Ces situations sont potentiellement celles évoquées au début de ce paragraphe (patients âgés, pédiatriques, de réanimation, brûlés, neutropéniques...).

De nombreux travaux, de pharmacocinétique, de pharmacodynamie et d'efficacité clinique, comparatifs ou non, montrent que, au-delà même des fortes posologies, seule la monodose journalière (UDJ) autorise de telles valeurs de pics sériques. Dans la majorité de ces études comparant l'efficacité de la DUJ à la pluridose, les auteurs concluent au moins à l'équivalence de la monodose, voire souvent à sa supériorité. Il en va de même pour la tolérance, parfois rapportée comme meilleure avec la DUJ, sans qu'il soit ici possible de développer cet aspect. Néanmoins, l'ensemble de ces auteurs mettent en exergue un problème crucial, celui de la dose de charge qui permet de s'affranchir du risque de sous-dosage à la première injection.

II-5.2.3.3) Conséquences : la monodose journalière :

Il convient donc de privilégier les modes d'administration qui, d'une part, optimisent les caractéristiques pharmacodynamiques favorables à l'activité bactéricide et, d'autre part, minimisent celles qui l'entravent.

L'objectif étant d'obtenir des pics sériques les plus élevés possibles, ce qui répond à la bactéricidie concentration-dépendante et favorise l'effet post-antibiotique, il semble logique, au moins sur le plan théorique, d'administrer la dose totale journalière en une seule fois. D'autre part, administrer la dose suivante, suffisamment loin de la précédente, minimise l'impact de la résistance.

La monodose journalière est le seul moyen fiable permettant, dans le contexte de variabilité pharmacocinétique des aminosides, l'obtention de pics régulièrement élevés, dont on connaît l'importance particulièrement pour la première injection.

II-5.2.4) La pharmacodynamie des bêta-lactamines :

II-5.2.4.1) Les objectifs à atteindre :

Les bêta-lactamines sont des antibiotiques temps dépendants. Le paramètre prédictif de l'efficacité bactérioclinique est donc le $T > CMI$. Selon le couple antibiotique-bactérie, il doit atteindre des valeurs comprises entre 40 et 70 % pour garantir des conditions optimales de guérison bactérioclinique.

Il n'est cependant pertinent que dans les infections modérées à peu sévères et semble peu utile dans un contexte de réanimation, où les infections sont plus sévères, sur des terrains souvent débilisés. Dans les faits, des travaux de bactéricidie in vitro, des modèles PK/PD d'infection in vitro, surtout à *P. aeruginosa*, des modèles d'infections expérimentales (endocardites), ainsi que des études cliniques ont clairement montré que l'objectif à atteindre est une concentration de l'ordre de 4 à 10 fois la CMI et ce, pendant un temps égal à 100 % de l'intervalle entre deux administrations.

Donc l'objectif passe de $T > CMI = 70\%$ à $T > 4-10 CMI = 100\%$. Cela signifie qu'à 100 % de l'intervalle (c'est-à-dire au moment de la valeur résiduelle), la concentration doit être égale à 4-10 CMI. Traduit en termes de quotients inhibiteurs, cela est équivalent à un QI résiduel compris entre 4 et 10. Nous le fixons à 8 pour le reste de ce paragraphe.

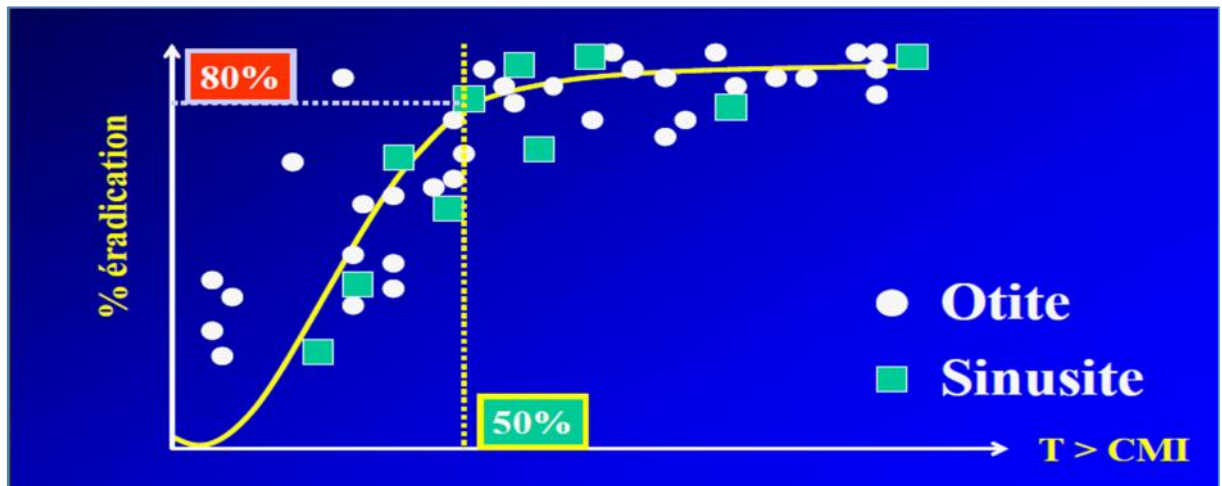


Figure 10 : Relation T>CMI et succès b-lactam, macrolides[65]

II-5.2.4.2) Comment atteindre ces objectifs ?

II5.2.4.2.1) La voie intraveineuse directe :

À l'exception de la ceftriaxone, la plupart de bêta-lactamines ont une demi-vie courte, de l'ordre de 1 à 2 h. Le tableau ci dessous donne les valeurs des concentrations résiduelles obtenues aux posologies usuelles des céphalosporines de 3^e génération. Celles-ci n'autorisent pas une CMI supérieure à 0,1 mg/L si on veut atteindre l'objectif d'un QI au moins égal à 8.

Une augmentation de la posologie à 3 x 2 g ne permet que de « couvrir », parfois avec des risques de sous dosages, des CMIs jusqu'à 0,5 mg/l. Au-delà de CMI de 0,5 mg/L, l'administration en 2 ou 3 fois devient illusoire. Les objectifs PK/PD à atteindre (8 CMI) sont trop élevés.

CMIs	Concentrations cibles (8 x CMI)	Concentrations résiduelles des C3G aux posologies usuelles	
		3 x 1 g	3 x 2 g
0,01	0,08	0,2-2,0	0,5-5
0,1	0,8		
0,5	4		
1	8		
4	32		

Tableau 14 : Concentrations résiduelles usuelles des C3G, comparées aux pré-requis PK/PD.[65]

La figure ci dessous illustre les conséquences du fractionnement de la dose totale journalière, et il apparaît clairement que plus celui-ci est important, plus on s'approche des pré-requis PK/PD.

De ce fait, la perfusion continue, stade ultime du fractionnement, est en théorie la voie optimale. La dose perfusée doit être adaptée à l'objectif 8 CMI. Ceci représente le seul moyen d'avoir des concentrations en résiduelles suffisamment élevées, puisqu'elles gardent théoriquement la même valeur pendant toute la durée de la perfusion.

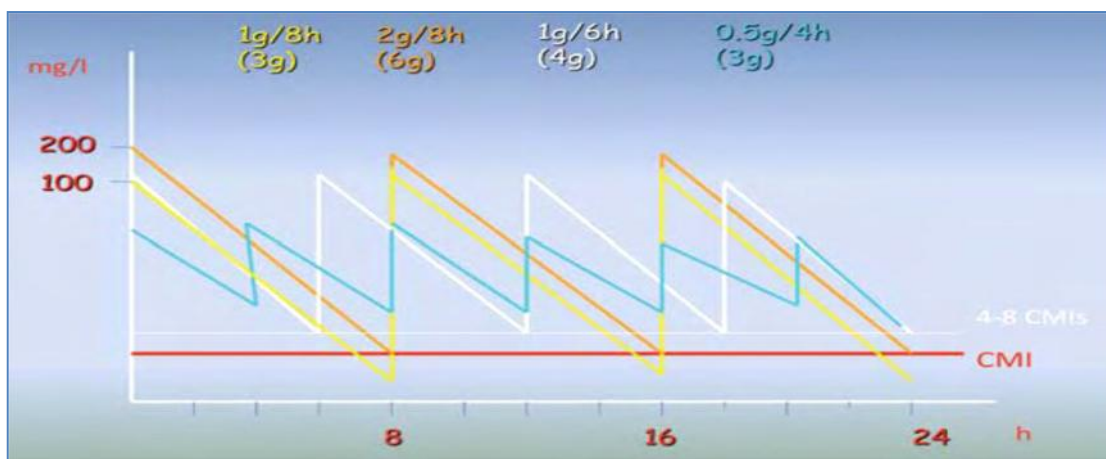


Figure 11 : Influence du fractionnement de la dose totale journalière.[55]

II5.2.4.2.2) La perfusion continue :

L'objectif de la perfusion continue est d'atteindre un plateau de concentration de l'ordre de 8 CMI. Lorsque celle-ci est fournie par le laboratoire de bactériologie, la cible est aisée à calculer. Lorsque seul un antibiogramme de type SIR (sensible, intermédiaire, résistant) est disponible, il est opportun de considérer que la CMI est égale à la concentration critique inférieure de l'antibiotique (concentration la plus élevée autorisant encore à classer la bactérie dans la catégorie « sensible »). Ces valeurs varient d'une molécule à l'autre.

Une interprétation bactériologique documentée, éventuellement suivie d'une adaptation posologique, imposent la mesure des CMI ponctuelles des bactéries isolées dans les situations critiques. La question qui se pose, simple, est : peut-on atteindre 8 fois cette CMI même si elle se situe dans la catégorie intermédiaire. À titre d'exemples, une CMI = 2 mg/L pour le

cefpirome vis-à-vis des entérobactéries le fait catégoriser en « intermédiaire ». Faut-il pour autant s'en priver sachant qu'un plateau de 16 mg/L (8 x 2) est aisément atteignable en perfusion continue ? Inversement, il faudrait atteindre 128 mg/L de pipéracilline (associée au tazobactam) en résiduelle ou au plateau pour un *P. aeruginosa* sensible à 16 mg/L. Les posologies usuelles en administration discontinu ne le permettent pas.

II5.2.4.2.3) Quelle dose perfuser en 24 h ?

Pour la ceftazidime, des résiduelles à 8 h de 4,6 mg/L pour une posologie de 3 x 2 g/24 h ont été rapportées, alors qu'une perfusion continue de 4 g chez les mêmes patients aboutit à un plateau de 21 mg/L (ce qui est suffisant pour une CMI de près de 3 mg/L). Des résultats similaires pour le céfépime, avec des résiduelles à 12 h de 3,3 mg/L (2 x 2 g/24 h), quand la perfusion continue sur 24 h de 4 g aboutit à un plateau de 28 mg/L.

La variabilité pharmacocinétique, aux origines multiples, chez les patients de réanimation fait qu'il est quasiment impossible de prévoir d'emblée quelle sera la dose à perfuser pour atteindre un objectif fixé. Pour la ceftazidime, par exemple, on connaît une variabilité de 10 à 20 % chez le volontaire sain, de 30 à 40 % chez les malades de chirurgie et jusqu'à 50-70 % chez les patients de soins intensifs.

En conséquence, le dosage est impératif, bien entendu en résiduel lors d'administrations discontinues avec pour objectif 8 fois la CMI, mais aussi lors de l'utilisation de la perfusion continue. Cette voie d'administration ne dispense en aucun cas du suivi thérapeutique ; elle le simplifie cependant, la mesure au plateau pouvant se faire à n'importe quel moment de la perfusion continue.

II5.2.4.2.4) Efficacité de la perfusion continue :

L'efficacité de la perfusion continue a été démontrée dans de nombreuses études, pour diverses molécules, parmi lesquelles de nombreuses bêta-lactamines. À titre d'exemples, citons la pénicilline G, la flucloxacilline, la tazocilline, la ceftazidime, le céfépime.

D'une façon générale, de nombreux auteurs s'accordent à dire qu'elle prend toute son importance dans le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa*, à entérobactéries ou à staphylocoques dont les sensibilités aux bêta-lactamines ne correspondent pas à des phénotypes sauvages, mais à des phénotypes de résistances acquises avec des CMI égales ou supérieures à 2 mg/L (CMI « élevées »), quel qu'en soit le mécanisme.

Elle semble indiquée dans les infections chez le patient neutropénique, le grand brûlé, la mucoviscidose, ou toute infection sévère à CMI « élevées ». Néanmoins sa supériorité sur les

voies d'administration discontinue reste rarement démontrée. Il y a toujours au moins équivalence, et il semblerait même qu'il y ait généralement moins d'échecs thérapeutiques, mais les chiffres ne sont pas toujours statistiquement significatifs. Ils le deviennent néanmoins dans les études comparatives ou la dose quotidienne administrée est équivalente pour les deux voies d'administration (IVD fractionnée ou perfusion).

Cela signifie qu'à équivalence thérapeutique, il faut administrer plus d'antibiotique par la voie fractionnée qu'en perfusion continue. L'effet sur le coût est réel. En revanche, la supériorité de cette voie d'administration en termes de prévention de l'émergence de résistance est réelle.

II-5.2.5) Pharmacodynamie des fluoroquinolones :

Les fluoroquinolones sont caractérisées par une bactéricidie de type concentration-dépendante. Les paramètres PK/PD importants sont le rapport **ASC/CMI** et le **QI max**. Le premier est prédictif de l'efficacité bactérioclinique pour qu'il atteigne les valeurs-cibles, le second est en relation avec la capacité de l'antibiotique à prévenir l'émergence de mutants résistants, dont les mécanismes jouent un rôle important dans la pharmacodynamie des fluoroquinolones.

II-5.2.5.1) Les objectifs à atteindre en terme d'efficacité :

L'efficacité des fluoroquinolones est liée à l'obtention d'un rapport ASC/CMI égale au moins à 30 pour les bactéries à **Gram positif**, en particulier pour le pneumocoque, et des valeurs de l'ordre de 125-250 pour les bactéries à **Gram négatif**. Cette constatation est particulièrement flagrante pour les infections respiratoires. L'obtention d'un rapport Cmax/CMI (QI max) > 10 est également prédictive de l'efficacité bactérioclinique vis-à-vis de *P. aeruginosa*.

II-5.2.5.1.1) Bactéries à Gram négatif :

Lorsqu'elles sont du phénotype sauvage, les entérobactéries ont très généralement des CMI très basses. Ces CMI (0,1 ou 0,01 mg/L), confrontées aux concentrations usuelles obtenues aux posologies usuelles des fluoroquinolones, permettent d'obtenir des paramètres PK/PD en accord avec les pré-requis exigés pour l'efficacité ou la prévention de l'émergence de

résistance. Le phénotype sauvage des entérobactéries aux fluoroquinolones est défini par une sensibilité aux quinolones (acide nalidixique, acide pipémidique). Il est donc utile de tester une de ces deux molécules sur un antibiogramme d'entérobactéries.

Une résistance aux quinolones dans un contexte d'infection sévère impose la mesure de la CMI des fluoroquinolones et l'évaluation de l'ASIC en cours de traitement (par un dosage du pic et de la résiduelle qui permet d'approcher l'ASC et donc de calculer l'ASIC). Pour *P. aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii*, toujours dans un contexte d'infection sévère, la mesure de la CMI peut également s'imposer en raison d'une sensibilité souvent moyenne de ces espèces à ces antibiotiques.

Qu'il s'agisse de fluoroquinolones administrées per os ou par voie parentérale, la problématique est identique, en raison de la très bonne biodisponibilité des fluoroquinolones.

II5.2.5.1.2) Bactéries à Gram positif :

Si les staphylocoques ont généralement une sensibilité aux fluoroquinolones qui permet de satisfaire aux prérequis PK/PD, il n'en est pas de même pour le pneumocoque et autres cocci à Gram positif en chaînettes.

En effet, les CMIs des nouvelles fluoroquinolones sont relativement élevées, quand bien même elles autorisent toujours leur catégorisation clinique en « sensible » en regard des concentrations critiques inférieures dans la grande majorité des cas.

Le **tableau ci dessous** montre que l'écart est faible entre les CMIs 90 des pneumocoques et les CMI maximum que les fluoroquinolones récentes peuvent prendre pour rester dans des valeurs tolérables de l'ASIC. Le moindre glissement vers des valeurs de CMIs plus élevées mettrait les fluoroquinolones en porte à faux vis-à-vis du pneumocoque. La mesure des CMIs semble donc également s'imposer dans les situations à risque, conjointement aux dosages des concentrations sériques.

	Dose	ASC	CMI max tolérée pour ASIC = 30
Ciprofloxacin	750	16	0,53
Ofloxacin	400	28	0,90
Levofloxacin	500	53	1,80
Levofloxacin	750	90	3,00
Moxifloxacin	400	35	1,10
	Dose	Cmax	CMI max tolérée pour QI = 12
Ciprofloxacin	750	4,3	0,35
Ofloxacin	400	5,5	0,45
Levofloxacin	500	7,8	0,65
Levofloxacin	750	12,0	1,00
Moxifloxacin	400	3,1	0,25

Tableau 15: PK/PD des fluoroquinolones et pneumocoques.[55]

II-5.2.6) Pharmacodynamie des glycopeptides :

Les glycopeptides sont considérés de façon très consensuelle comme des antibiotiques dont les modalités d'activité bactéricide sont temps-dépendantes.

II-5.2.6.1) Les objectifs à atteindre :

Comme pour les bêta-lactamines, l'efficacité bactério-clinique des glycopeptides est liée à l'obtention d'un quotient inhibiteur résiduel de l'ordre de 8 (QI res = 8), ce qui correspond à un $T > 8 \text{ CMI} = 100 \%$. Elle est également corrélée à l'ASIC, dont la valeur seuil a été fixée à un minimum de 250-500. La prévention de l'émergence de résistance est également corrélée à l'ASIC.

➤ Le quotient inhibiteur résiduel :

Pour des staphylocoques de phénotypes sauvage, ou ceux pour lesquels les CMI ne dépassent pas 1 mg/L, les posologies « usuelles » des glycopeptides (teicoplanine 400 mg/j, vancomycine 3 x 500 mg) autorisent des quotients inhibiteurs en adéquation avec les pré-requis PK/PD des glycopeptides en terme d'efficacité. Ces pré-requis sont à atteints avec des posologies supérieure.

Certaines souches de staphylocoques, de plus en plus nombreuses, sont caractérisées par des CMI approchant 2 mg/L, limite actuelle de sensibilité. Pour ces CMI supérieures à 1 mg/L, les pré-requis du quotient inhibiteur ne sont plus atteints aux posologies « basses » des glycopeptides. Il faut alors recourir aux posologies « élevées », 800 mg (ou plus) pour la teicoplanine et à la perfusion continue pour la vancomycine. Il est à noter que la dose à perfuser pour atteindre le pré-requis est imprévisible.

Ceci justifie le recours aux dosages au plateau pour vérifier l'obtention d'une concentration égale à au moins 8 fois la CMI. La dose de charge avant la perfusion continue semble incontournable.

➤ **L'ASIC :**

Comme pour le QI res, les posologies « usuelles basses » des glycopeptides autorisent des ASIC en adéquation avec les pré-requis PK/PD en terme d'efficacité et de prévention de la résistance, lorsque les CMI ne dépassent pas 1 mg/L.

Pour des CMI supérieures à 1 mg/L, les pré-requis de l'ASIC ne sont plus atteints aux posologies « basses » des glycopeptides. Il faut alors recourir aux posologies « élevées », et à la perfusion continue pour la vancomycine.

II-6) LA TOXICITE DES ANTIBIOTIQUES :

Les antibiotiques constituent sans doute les médicaments dont la découverte a le plus bouleversé le domaine de la thérapeutique médicale dans la mesure où ils ont fait reculer de façon spectaculaire le taux de mortalité, en permettant de guérir beaucoup de maladies infectieuses. Cependant, ils ont en principe une toxicité sélective, c'est-à-dire qu'ils sont toxiques pour les bactéries mais non pour l'organisme ; ce qui malheureusement n'est pas toujours vrai.

Comme pour tout médicament actif, les antibiotiques sont susceptibles de provoquer des accidents plus ou moins importants. Il faut cependant signaler que du fait de leur mode d'administration qui se fait souvent par voie générale, les antibiotiques constituent une classe relativement peu toxique. Ces effets indésirables, même s'ils sont relativement peu fréquents et rarement graves doivent dans tous les cas faire l'objet d'une déclaration au niveau des centres de pharmacovigilance.

Ces accidents doivent être bien connus par les prescripteurs afin d'être pris en compte dans le choix de la prescription et dans le suivi des patients. Ils doivent être également rapportés et identifiés par l'industrie pharmaceutique et par les autorités responsables dont le rôle est d'ordonner le retrait de substances qui s'avérerait être à l'origine d'accidents graves et répétés. [70]

II-6.1) Principaux types d'accidents :

Les incidents et accidents des antibiotiques peuvent être dus au médicament lui-même par son activité pharmacodynamique, ce qui nécessitera une attention particulière lors de l'utilisation du produit. Ils sont caractéristiques de certaines classes d'antibiotiques et se voient en général lors d'un traitement prolongé ou d'un taux sérique élevé.

II-6.1.1) Accidents d'ordre bactériologique :

Ces troubles se rencontrent lors d'utilisations importantes de substances à large spectre (tétracyclines, chloramphénicol, association amoxicilline + acide clavulanique) d'où une perturbation et une modification de la flore intestinale, sélection de mutants résistants (staphylocoques, entérobactéries, pyocyanique), sélection de levures. Cette substitution de flore se manifeste par des troubles digestifs, des troubles du transit et des lésions cutanéomuqueuses.

Quelquefois, l'accident est dû à une forte lyse bactérienne causée par un apport massif d'antibiotiques (réaction d'Herxheimer dans le traitement de la syphilis par les pénicillines, ou choc endotoxinique dû au chloramphénicol dans le traitement de la fièvre typhoïde). Il faut souligner que le chloramphénicol n'est plus utilisé en thérapeutique.[70,71]

II-6.1.2) Interactions sur les systèmes enzymatiques :

L'antibiotique peut interagir avec d'autres substances par des modifications enzymatiques. En agissant sur le cytochrome P 450 les macrolides entraîneront une inhibition enzymatique et donc une accumulation des molécules : carbamazépine antivitamines K, théophylline.

Au contraire, la rifampicine, inducteur enzymatique puissant, entraînera une métabolisation accrue des molécules à tropisme hépatique, ce qui diminuera leur taux sérique et donc leur activité. [70,72]

II-6.1.3) Phototoxicité :

Certaines classes comme les tétracyclines et les fluoroquinolones, par production de radicaux libres sous l'effet de radiations solaires, entraîneront des rougeurs, des érythèmes, et des phlyctènes lors d'exposition solaire, en général limités à la zone exposée.[136]

II-6.1.4) Signes neurologiques :

Atteintes cochléovestibulaires : vertiges, surdité (aminosides), gentamycine, vancomycine. atteintes du SNC ; hallucinations, vertiges, convulsions, encéphalopathies (pénicillines, bêta-lactamines), insomnie, troubles de la vision (quinolones).[137,71]

II-6.1.5) Signes rénaux :

Les néphropathies tubulo-interstitielles redoutées avec les aminosides, les sulfamides, les tétracyclines ; d'où la nécessité de doser régulièrement la concentration plasmatique de l'aminoside par exemple après l'injection et en résiduel afin d'adapter la posologie et de diminuer la néphro-toxicité.

Des hématuries par précipitation de cristaux au niveau des tubules rénaux sont observées avec les fluoroquinolones , les sulfamides.En plus Les pénicillines G à forte dose entraînent des néphrites interstitielles.[70,71,72]

II-6.1.6) Signes hématologiques :

Atteinte des différentes lignées cellulaires : aplasie médullaire (chloramphénicol), agranulocytose (sulfamides), anémie hémolytique par déficit en G6PD (sulfamides + fluoroquinolones),

Troubles de la coagulation par diminution de la synthèse de la vitamine K (bétalactamines, tétracyclines).[71,74, 187]

II-6.1.7) Signes hépatiques :

Atteintes fonctionnelles se traduisant par un bilan biologique perturbé : l'élévation des transaminases est retrouvée pour la plupart des antibiotiques.On peut trouve aussi une Hyperbilirubinémie (rifampicine). Hépto-toxicité (association amoxicilline + acide clavulanique, flucloxacilline).[179]

II-6.1.8) Signes rhumatologiques :

Arthralgie, myalgies, arthrites, tendinopathies (quinolones et fluoroquinolones).[70-72]

II-6.1.9) Signes gastro-intestinaux :

Nausées, vomissements (macrolides - bétalactamines), Diarrhée et colite (macrolides, association amoxicilline + acide clavulanique), Douleurs épigastriques par ulcérations des muqueuses (tétracyclines). [70-71]

II-6.1.10) Accidents d'ordre allergique :

Ils sont dus à la sensibilité individuelle du malade. Ce sont des réactions immunotoxiques qui se manifestent soit pour le produit lui-même, soit pour l'un de ses métabolites. Ces réactions sont d'ordre anaphylactique.

Les manifestations les plus fréquentes sont des éruptions cutanéomuqueuses diverses : érythème, urticaire, érythrodermie squameuse, érythème noueux, dermite bulbeuse, syndrome de Lyell. Les antibiotiques les plus fréquemment incriminés sont les bétalactamines et les sulfamides (avec ces dernières, la fréquence est évaluée à 1/10.000).

Des eczémas de contact sont souvent signalés pour les professionnels manipulant ce type de substances ; les troubles peuvent associer fièvre, arthralgies, adénopathies, hématurie.

En fin signalons le choc anaphylactique rencontré après administration de pénicilline à une fréquence de 4 p 10.000 sujets traités. [70-136]

II-6.2) Etats particuliers à prendre en compte :

II-6.2.1) Insuffisance rénale :

De nombreux antibiotiques sont susceptibles d'entraîner des lésions rénales. Ces substances néphrotoxiques ont en général une élimination urinaire. Une insuffisance rénale préexistante majorera donc ces lésions, ce qui favorisera l'accumulation des produits dans l'organisme.

Cette notion est à prendre en compte surtout pour les substances dont les effets toxiques se manifestent pour des taux voisins des taux thérapeutiques (aminosides, vancomycine, polymyxines). [70]

II-6.2.2) Insuffisance hépatique :

De la même manière, une insuffisance hépatocellulaire préexistante conduira à une élimination diminuée des antibiotiques à métabolisme hépatique (rifampicine, tétracyclines, macrolides). [179]

II-6.2.3) Le nouveau-né :

Le maniement de toute drogue et en particulier des antibiotiques doit être très réfléchi chez le nouveau-né et davantage encore chez le prématuré. Il faut se souvenir que leurs systèmes enzymatiques sont immatures, ce qui les expose dangereusement, car l'absorption et le métabolisme des substances exogènes peuvent être totalement perturbés.

Un risque d'ictère est à prendre en compte pour les sulfamides, Un risque d'acidose avec les quinolones, Une coloration jaune des dents avec les tétracyclines.

II-6.2.4) Le sujet âgé :

Chez les patients âgés, les infections sont graves, le diagnostic difficile car souvent il y aura une polyopathie, d'où un risque accru d'interactions en cas de polymédication ; de ce fait, la pharmacocinétique des médicaments en sera modifiée.

Le paramètre essentiellement perturbé sera l'élimination. Le débit sanguin, la filtration glomérulaire, l'excrétion tissulaire ainsi que les capacités de réabsorption sont réduits. La clairance rénale peut être diminuée jusqu'à 50 %.

Pour les antibiotiques à index thérapeutique étroit comme les aminosides, le suivi des concentrations est nécessaire pour réduire les posologies et éviter la toxicité.

Dans le cas d'antibiotiques à index thérapeutique large par exemple les bêta-lactamines, les quinolones, les macrolides la réduction des doses ne sera pas systématique.

- Si la clairance est $>$ à 50 ml/min, pas de modification de posologie.

- Si la clairance est $<$ à 50 ml/min, les sujets âgés doivent être assimilés à des insuffisants rénaux.[70]

II-6.2.5) Antibiotiques et grossesse :

Au cours de la grossesse des modifications pharmacologiques se produisent et de ce fait, les paramètres cinétiques des substances exogènes seront perturbés. Il faudra en tenir compte lors des infections sévères et faire réaliser des dosages sériques répétés aussi bien de la molécule-mère que de ses métabolites.

Ainsi au niveau de l'absorption des substances se souvenir que le tonus et la motilité gastro-intestinale sont diminués, le temps de contact du médicament sera allongé. Le volume plasmatique augmente jusqu'à 50 %, la concentration plasmatique du médicament en sera

donc diminuée. Au cours du métabolisme, l'activité microsomiale hépatique est augmentée ce qui aura pour effet d'activer le métabolisme de certains médicaments.

En fin du fait de l'augmentation du flux sanguin rénal et donc de la filtration glomérulaire, au niveau de la phase d'élimination, on observera également des modifications : comme la majorité des médicaments anti-infectieux sont excrétés par le rein, il peut se produire un allongement de la clairance et une diminution de l'effet thérapeutique. L'élimination biliaire est par contre ralentie en raison de l'imprégnation œstrogénique.

L'autre paramètre important dans ce chapitre, est la présence du fœtus ; le passage transplacentaire est alors un élément à prendre en compte. La membrane placentaire est une surface d'échange et il y aura une diffusion permanente de la mère à l'enfant, Ce passage sera fonction du poids moléculaire (plus il est bas, plus le passage augmente) de la liposolubilité du produit et de la vascularisation du placenta.

D'une manière générale, les concentrations fœtales seront toujours inférieures aux concentrations plasmatiques maternelles.

En plus des risques maternels et du passage placentaire, il faudra évaluer les risques sur le fœtus. Il n'y a pas eu à ce jour de cas rapportés chez l'homme indiquant une association de malformations congénitales et de traitement antibiotique pendant la grossesse.

De plus, la plupart des études expérimentales chez l'animal ont été négatives à l'exception de quelques anomalies spécifiques telles que :

- atteintes cochléovestibulaires avec les aminosides
- malformations des membres avec le chloramphénicol chez le rat.
- anomalies squelettiques et viscérales chez plusieurs espèces pour la griséofulvine considérée comme tératogène chez l'animal.
- dépôt de tétracycline dans les parties calcifiées chez l'embryon de poulet.
- hépato toxicité maternelle et fœtale chez le mini-porc traité pendant la gestation par les tétracyclines.
- atteinte des cartilages articulaires chez le rat et le chien avec les quinolones. [72]

Chapitre III :
Antibiothérapie et les infections ORL

III- CHAPITRE III : ANTIBIOTHERAPIE ET LES INFECTIONS ORL :

III-1) INTRODUCTION :

Les infections ORL, de par leur fréquence, la multiplicité de leurs manifestations cliniques ainsi que leurs complications constituent un problème de santé publique. Elles sont d'origine virale dans 70 % des cas, ne justifiant pas de prescription d'antibiotiques [73].

L'utilisation abusive des antibiotiques dans les infections ORL a favorisé l'apparition de la résistance aux antibiotiques des principaux germes tels que *Hæmophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae*. Cette prescription est de 70 % chez les enfants ayant une infection respiratoire aigue (IRA) en Algérie [74].

Le prélèvement bactériologique parfois difficile à réaliser, n'est justifié que dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques et dans certains cas d'échec au traitement ou de formes chroniques. Le manque de moyens matériel dans nos laboratoires explique que les données microbiologiques nationales ne soient pas toujours disponibles.

III-2) DONNEES MICROBIOLOGIQUES DES PRINCIPAUX AGENTS ETIOLOGIQUES :

III-2.1) Les virus :

Les virus impliqués dans la majorité des cas sont : le virus grippal, le Myxovirus influenzae et parainfluenzae, le rhinovirus, l'adénovirus, l'herpès virus, l'Epstein Barr virus et le virus respiratoire syncytial (VRS).

III-2.2) Les bactéries :

Hæmophilus influenzae : la résistance à la pénicilline du groupe A décrite dès les années 70, et dont le mécanisme le plus fréquent est la sécrétion de bêtalactamase ne cesse d'augmenter. Le taux de résistance à cet antibiotique dans les voies respiratoires hautes se situe entre 20 et 35 % [75, 76].

En Algérie, une enquête menée au CHU de Béni-Messous retrouve que 25 % des souches d'*H. influenzae* isolées de la sphère ORL sont sécrétrices de bêtalactamase alors que la résistance au cotrimoxazole est inférieure à 10% . [77]

Les macrolides classiques (érythromycine, spiramycine, lincomycine) sont peu actifs sur *Hæmophilus* contrairement aux nouveaux (azithromycine, clarithromycine, roxithromycine) qui possèdent une meilleure activité.

Streptococcus pneumoniae : la résistance de ce germe apparue en 1967, est depuis plus d'une dizaine d'années préoccupantes par son incidence élevée située entre 30 et 60 %. [78]

Cette résistance est souvent associée à la résistance aux tétracyclines, aux macrolides (anciens et nouveaux) et au cotrimoxazole, limitant ainsi les alternatives thérapeutiques.

L'amoxicilline à double dose est indiqué en cas de résistance intermédiaire à la pénicilline alors que l'infection à pneumocoque ayant une résistance de haut niveau à la pénicilline nécessite le recours aux céphalosporines de 3ème génération.

Streptococcus pyogènes : appelé aussi *Streptococcus* bêta- hémolytique du groupe A. Aucune résistance à la pénicilline ou aux céphalosporines n'a été à ce jour retrouvée, cette molécule représente l'antibiotique de choix.

En revanche des résistances aux macrolides sont décrites dont les taux se situent entre 5 et 25% [79]. Les streptocoques résistants aux anciens macrolides sont aussi résistants aux nouveaux.

Staphylococcus aureus : résistants dans presque 100 % à la pénicilline G et sensible à la pénicilline M (oxacilline). Les souches résistantes à cet antibiotique n'existent qu'en milieu hospitalier. L'oxacilline, les céphalosporine de 1ère ou 2ème génération, l'association amoxicilline + acide clavulanique ou le cotrimoxazole sont les antibiotiques de choix.

Moraxella catarrhalis : résistant à la pénicilline A dans 90 %. Cette bactérie fréquente dans les pays développés est rare en Algérie. L'Augmentin® et les C1G sont indiqués dans le traitement des infections dues à cette bactérie.

Entérobactéries : ont un taux élevé de résistance acquise à la pénicilline A. Le cotrimoxazole, les céphalosporines de 1ère ou de 2ème génération et l'Augmentin® sont les molécules antibiotiques les plus actives.

Autres bactéries rares :

Chlamydia pneumoniae : bactéries de très petite taille, parasite intracellulaire obligatoire. Résiste naturellement aux bêtalactamines, les antibiotiques les plus actifs sont les tétracyclines, les macrolides et les fluoroquinolones.

Mycoplasma pneumoniae : bactérie dépourvue de paroi et de ce fait résistante aux bêta-lactamines. Les tétracyclines et les macrolides sont très actifs.

III-3) MANIFESTATIONS CLINIQUES ET TRAITEMENT ANTIBIOTIQUES :

III-3.1) La rhino-pharyngite :

III-3.1.1) Définition :

La rhinopharyngite est définie comme une atteinte inflammatoire de l'étage supérieur du pharynx (cavum) à laquelle vient s'associer de façon variable une atteinte nasale. [80]

Elle associe cliniquement une rhinorrhée , éternuements-obstruction nasale ,fièvre ,toux [81,82] .Ces signes ne sont pas constants et peuvent s'associer à des signes extra respiratoires.

L'examen clinique trouve une inflammation plus ou moins importante du pharynx,une rhinorrhée antérieure et/ou postérieure qui peut être séro-muqueuse, purulente ou mucopurulente. Le caractère purulent de la rhinorrhée et la fièvre ne sont pas synonymes d'infection bactérienne. [83, 84,85]

III-3.1.2) Etiologies :

Les virus sont de très loin les principaux agents pathogènes des rhinopharyngites : rhinovirus, coronavirus, virus respiratoire syncitial (VRS), virus influenzae et para-influenzae, adénovirus, entérovirus... Plus de 200 virus sont susceptibles d'induire une rhinopharyngite, accompagnée ou non de signes cliniques, témoignant de l'atteinte d'une autre partie de l'arbre respiratoire. [81,82]

Ces virus induisent une immunité locale de courte durée qui ne protège pas contre de réinfection, l'âge, expliquent la variabilité du tableau clinique. La contagiosité est grande pour l'ensemble de ces virus, en particulier pour les rhinovirus , le VRS et le virus de la grippe.

Les bactéries retrouvées dans les sécrétions rhinopharyngées (notamment *S. pneumoniae*, *Hæmophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, staphylocoque) font partie de la flore commensale du rhinopharynx de l'enfant [86]. Les mêmes bactéries sont retrouvées chez l'enfant sain et chez l'enfant présentant une rhinopharyngite.

Elles sont mises en évidence par le **prélèvement nasopharyngé** qui, en dehors de cas bien particuliers ou lors d'études épidémiologiques, n'a titre individuel, aucun intérêt. [87]

III-3.1.3) Traitement :

Efficacité:

Sur 11 études comparatives disponibles [88-89], 5 ont été menées en double aveugle, avec tirage au sort versus placebo [90, 91-92]. Sur un total de 1580 patients dont 450 enfants, elles ne montrent pas de bénéfice des antibiotiques comparativement au placebo sur la symptomatologie (rhinorrhée, fièvre) ni sur la survenue d'otite moyenne aiguë ou d'infection respiratoire basse.

Une étude menée chez des enfants présentant des antécédents d'OMA ne démontre pas la supériorité des antibiotiques dans la prévention de l'OMA.[93]

Ainsi les études comparatives des antibiotiques versus placebo dans les rhinopharyngites ne démontrent pas leur efficacité sur l'évolution de la maladie, ni sur la fréquence de survenue des complications bactériennes comme l'OMA ou des infections respiratoires basses. [94]

Aucun antibiotique ne bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché dans l'indication rhinopharyngite.

Risque:

Si l'intérêt de l'antibiothérapie dans les rhinopharyngites n'est pas clairement démontré, ses inconvénients sont multiples. Outre les effets indésirables classiques de cette classe thérapeutique (troubles digestifs, allergie, ...) et l'impact écologique d'une surconsommation développement des résistances, diminution de l'effet barrière. [95-96]

Il faut souligner l'impact sur les flores respiratoires et digestives, et la difficulté d'interprétation de certains signes cliniques au décours de la prise médicamenteuse. Ainsi, certains signes extra-respiratoires associés à la rhinopharyngite (diarrhée, vomissements, éruption cutanée) [97] peuvent être considérés à tort, par les parents, voire par les médecins, comme des effets indésirables liés à l'antibiotique ; des éruptions cutanées sont ainsi interprétées à tort comme des toxidermies médicamenteuses.

Aussi, le traitement antibiotique n'est pas indiqué dans la rhinopharyngite aiguë non compliquée, chez l'adulte comme chez l'enfant.

L'antibiothérapie n'est justifiée qu'en cas de complication avérée, supposée bactérienne (OMA, sinusite).

Elle n'est pas efficace pour prévenir ces complications et n'est donc pas justifiée.

III-3.2) Angine aiguë :

III-3.2.1) Définition :

L'angine aiguë est une pathologie banale et fréquente qui entraîne annuellement en France environ 9 millions de diagnostics et 8 millions de prescriptions d'antibiotiques [98]. **Le streptocoque à-hémolytique du groupe A (SGA)** est la première bactérie retrouvée.

L'existence de complications fait toute la gravité potentielle de l'affection à streptocoque du groupe A. La certitude de leur prévention passe par un traitement adapté reposant sur l'identification précise des angines streptococciques.

III-3.2.2) Etiologies :

50 à 90% des angines sont d'origine virale (adénovirus, virus *Influenzae*, virus respiratoire syncytial, virus *para influenzae*...)[99]. Parmi les bactéries responsables d'angine, le streptocoque du groupe A est la première retrouvée (20% tous âges confondus).

L'angine streptococcique ne représente que 25 à 40% des cas d'angine de l'enfant et 10 à 25% des angines de l'adulte [100]. L'angine à SGA peut survenir à partir de l'âge de 3 ans; son pic d'incidence se situe chez l'enfant entre 5 et 15 ans. [98]

D'autres bactéries, en particulier d'autres streptocoques bêta-hémolytiques (notamment C et G) peuvent être en cause mais de façon plus rare ; ils ne partagent pas le risque de rhumatisme articulaire aigu (RAA) du streptocoque à-hémolytique du groupe A.

III-3.2.3) Diagnostic microbiologique de SGA :

Deux techniques permettent de confirmer la présence de SGA sur un prélèvement pharyngé : la mise en culture du prélèvement pharyngé et la pratique de tests de diagnostic rapide (TDR).

La qualité de réalisation du prélèvement pharyngé est essentielle : l'entraînement du préleveur est déterminant et le prélèvement est moins aisé chez le jeune enfant. La qualité du prélèvement conditionne la performance de ces techniques de diagnostic.

Les techniques de culture classique (gélose au sang, sans inhibiteur, incubée 24 ou mieux 48 heures à l'air ambiant) ont une sensibilité et une spécificité de 90 à 95% [101-102]. L'utilisation simultanée de milieux sélectifs, une incubation sous CO₂ ou en anaérobiose, l'utilisation de bouillon d'enrichissement permet d'atteindre une sensibilité des cultures de près de 100%.

Les cultures sont peu réalisées en France en pratique ; le résultat est obtenu dans un délai de 1 à 2 jours.

Les tests de diagnostic rapide (TDR) permettent la reconnaissance des antigènes de paroi du streptocoque α -hémolytique du groupe A présent sur un prélèvement de gorge. Les TDR actuels sont simples de réalisation, ne nécessitent qu'un bref apprentissage et sont réalisables en 5 à 10 minutes par le praticien. Ils ont une spécificité voisine de 95%, leur sensibilité varie de 80 à 98%. [103, 104]

Dans les essais réalisés en France et récemment publiés, les TDR ont une sensibilité de 92 à 97% [105]. Plus que les qualités intrinsèques du test et la qualité du prélèvement, c'est la variation de sensibilité des techniques classiques de référence (culture) qui explique ces variations de sensibilité des TDR.

III-3.2.4) Traitement:

Les antibiotiques :

C'est sur le critère de jugement "prévention du RAA" qu'a été validé le traitement de référence (pénicilline G pendant 10 jours). A l'heure actuelle, au moins dans les pays développés, seuls les critères "éradication du streptocoque "et" raccourcissement des symptômes "sont utilisés pour juger de l'efficacité des traitements, le RAA ayant une incidence trop faible.

*** La pénicilline G et V**

La pénicilline G injectable est le traitement de référence dans toutes les recommandations publiées car son efficacité est démontrée en termes de prévention du RAA.

La pénicilline V orale est devenue, par extension, le traitement de référence, en 3 ou 4 prises pendant 10 jours.

Des études américaines ont rapporté des échecs microbiologiques de la pénicilline V (non éradication enfin de traitement), variant de 10 à 20% au cours des deux dernières décennies [106, 107] alors que la sensibilité in vitro n'a pas varié ; la réalité de ces taux d'échec est discutée par certains [108]. Dans les essais thérapeutiques menés récemment en France, les taux d'éradication obtenus par la pénicilline V ont dépassé 90% chez l'adulte [109] et sont environ de 85% chez l'enfant [110].

Ces échecs microbiologiques pourraient en partie reposer sur un défaut d'observance du traitement de 10 jours et/ou sur une recontamination des sujets à partir de leur entourage.

Des études comparant des durées plus courtes de traitements par la pénicilline V (5-7 jours) à des traitements de 10 jours montrent des taux d'éradication plus bas et davantage de rechutes. [111]

***Aminopénicillines orales**

L'efficacité de l'ampicilline et de l'amoxicilline pendant 10 jours est comparable à celle de la pénicilline V-10 jours.[112]

Des études récentes menées avec un traitement par amoxicilline en 6 jours démontrent une efficacité équivalente à la pénicilline V-10 jours sur les taux d'éradication bactérienne et une meilleure observance chez l'enfant et chez l'adulte.

***Céphalosporines orales**

Les céphalosporines de première génération (C1G) orales en traitement de 10 jours permettent d'obtenir des résultats comparables.[113]

Les C1G - 10 jours peuvent être une alternative à un traitement par pénicilline mais elles n'apportent pas de solution au défaut d'observance.

Certaines céphalosporines de seconde et troisième génération orales permettent d'obtenir un taux d'éradication comparable à celui de la pénicilline V, avec cependant des avantages pour les céphalosporines : durée de traitement raccourcie (4-5 jours contre 10 jours pour la pénicilline), meilleure observance, amendement plus rapide des symptômes.

L'impact écologique qu'elle risque d'induire, en particulier l'émergence de résistances au sein des flores pharyngée et digestive du fait d'une utilisation intensive, n'étant pas connu, leur utilisation a été jusqu'à présent limitée aux angines chroniques et récidivantes.

***Macrolides oraux**

Des résistances du streptocoque vis-à-vis des macrolides se développent dans certains pays, leur utilisation doit être surveillée [114-115]. En France, le taux de résistance du streptocoque vis à vis des macrolides est estimé à 5 à 6%.L'indication accordée dans les autorisations de mises sur le marché (AMM) maintient les macrolides en alternative au traitement de référence, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé (notamment en cas d'allergie aux bêta-lactamines).

L'érythromycine est considérée comme une alternative thérapeutique au traitement de référence; son utilisation en traitement de 10 jours est limitée par la nécessité de 3 prises quotidiennes et par sa mauvaise tolérance digestive .D'autres macrolides sont mieux tolérés et d'efficacité identique en traitement de 10 jours (spiramycine, josamycine, roxithromycine, clarithromycine, dirithromycine) ou de 5 jours pour l'azithromycine, du fait d'une demi-vie prolongée.

PRINCIPES ACTIFS	INDICATIONS THERAPEUTIQUES selon les libellés d'AMM actuels	POSOLOGIES
<u>pénicilline V</u>	Manifestations ORL (en particulier angines streptococciques)	en 3 à 4 prises parjour chez l'adulte : 2 à 4 000 000 UI/jour chez l'enfant et le nourrisson : 50 000à 100000UI/kg/jour
<u>Amoxicilline</u>	En traitement initial des : ... infections ORL (otite, sinusite, angine)...	chez l'adulte : 1g/j en 2prises chez l'enfant: < 30 mois : 50 mg/kg/jour à 100 mg/kg/jour en 3 prises > 30 mois : 25 à 50 mg/kg/jour en 2 ou mieux 3 prises, sans dépasser la posologie de 3 g/ jour Nouveau schéma posologique des angines aiguës streptococciques, durée de traitement raccourcie : 6 jours adulte : 2 g / jour en 2prises enfant > 30 mois : 50 mg/ kg/jour en 2prises
<u>Ampicilline</u>	Infections ORL ..	chez l'adulte : 2g/jour chez l'enfant : 50mg/kg/jour
<u>Céphalosporines de première génération :</u> <u>cefalexine</u>	-Infections des voies respiratoires (ORL, ...)	adulte : 2 g/ jour en plusieursprises enfant/nourrisson : 25 à 50 mg/kg/jour en plusieursprises
<u>cefadroxil</u>	Infections bactériennes à germes sensibles (ORL,..)	nourrisson : 25 à 100 mg/kg/jour en 4 à 6prises
<u>cefatrizine</u>	-infections ORL : angines, ..	-adulte : 2g/jour -enfant/nourrisson : 50 mg/kg/jour
<u>cefaclor(standard)</u>	Infections ORL :angines,..	adulte : 1g/jour en 2prises enfant/nourrisson : 15 à 35mg/kg/jour
<u>cefaclor (LP)</u>	Angines	adulte:750mg/jen3prises.Siinfectionsplussévères:doses doublées enfant/nourrisson : 20 mg/kg/jour (en 3 prises). Si infections plus sévères : doses doublées (maxi :1g/jour)
	Angines	750 mg,/j en 2prises

<p>Macrolides</p>	<p>Angines, en alternative au traitement de référence , particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé. La pénicilline prescrite pendant 10 jours reste le traitement de référence des angines aiguës streptococciques.</p> <p>Particularité pour le diacétate de midécamycine: la documentation de l'éradication du streptocoque A par ce médicament est encore limitée.</p>	<p>. azithromycine : adulte : 500 mg (2 gélules) le premier jour puis 250 mg (1 gélule) les 4 jours suivants ; durée de traitement : 5 jours</p> <p>. clarithromycine : dosage 250 mg : 500 mg /jour dosage 125mg/5ml (pédiatrique): 15mg/kg/jour en 2 prises jusqu'à un maximum de 500 mg 2 fois par jour</p> <p>. dirithromycine : adulte: 500 mg/jour en une seule prise quotidienne</p> <p>. erythromycine dihydratée : adulte: 2 x 250 mg matin et soir /jour</p> <p>. ethyl succinate d'erythromycine : adulte : 2 à 3g/jour enfant : 30 à 50 mg/kg/jour</p> <p>. propionate d'erythromycine : adulte: 1g/jour en 2 prises, pouvant aller jusqu'à 2g/jour en 2 prises enfant: * de 12 ans à 15 ans : 1g/ jour * < 12 ans : 250 mg à 750 mg/ jour</p> <p>. josamycine : adulte : 1 à 2 g/jour en 2 prises enfant : 30 à 50mg/kg/jour</p> <p>. midécamycine : adulte : 1200 mg à 1600mg/jour enfant : 20 à 50mg/kg/jour</p> <p>. diacétate de midécamycine : adulte : 1600 mg/jour en 2 prises quotidiennes</p> <p>. roxithromycine : adulte : 300 mg/jour en 2 prises enfant : 5 à 8 mg/kg/jour en 2 prises</p> <p>. spiramycine : adulte : 6 à 9 millions UI / jour en 2 à 3 prises enfant : 1.5 à 3 millions d'UI par 10 kg de poids et par jour , en 2 à 3 prises</p>
-------------------	---	---

Tableau 16 : Les antibiotiques et leurs indications actuelles (AMM) dans le traitement des angines aiguës

III-3.3) 3) L'otite moyenne aiguë (OMA) :

III-3.3.1) Définition :

L'otite moyenne aiguë (OMA) est une inflammation aiguë d'origine infectieuse de la muqueuse de l'oreille moyenne. La contamination infectieuse provient du rhinopharynx et des cavités nasales par l'intermédiaire de la trompe d'Eustache. [115]

Les infections virales des voies aériennes, notamment la rhinopharyngite qui, comme nous venons de le voir, est très fréquente dans la petite enfance, entraînent une altération du mouvement ciliaire et de la muqueuse de la trompe d'Eustache, favorisant ainsi la prolifération bactérienne des germes normalement présents dans le rhinopharynx [116]. Ces germes se propagent par la trompe d'Eustache qui est particulièrement courte et béante chez le petit enfant, entraînant ainsi une otite moyenne aiguë purulente. [117]

Il existe deux grandes formes d'OMA :

L'otite congestive: pas d'épanchement dans la caisse du tympan. Elle est souvent secondaire à une rhinopharyngite.

L'otite purulente : épanchement purulent. Elle est soit collectée, soit à tympan perforé, laissant écouler des sécrétions jaunâtres par le conduit auditif.[118]

III-3.3.2) ÉTIOLOGIES :

Dans le cas des OMA congestives, 90% des infections sont d'origines virales (VRS, rhinovirus, para-influenzae, coronavirus, adénovirus...). Dans 10% des cas, il s'agit d'une infection bactérienne qui pourra évoluer vers une otite collectée.

Au contraire, dans le cas des OMA purulentes, collectées ou perforées, 100% des infections sont d'origine bactérienne. [119]

Les principaux agents pathogènes retrouvés sont : *Streptococcus pneumoniae* (25 à 40%), *Haemophilus influenzae* (30 à 40%), *Branhamella catarrhalis* (5 à 10%). *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et les entérobactéries jouent un rôle mineur (<5%). [120]

La symptomatologie clinique peut orienter vers le germe responsable : une otite hyperalgique associée à une fièvre supérieure à 38,5 °C fait suspecter *S.pneumoniae*; une OMA associée à une conjonctivite purulente évoque *H.influenzæ*.

III-3.3.3) COMPLICATIONS :

La majorité des OMA purulentes guérit spontanément. Cependant, ce taux de guérison varie en fonction de différents paramètres : critères diagnostiques, âge des patients, symptomatologie clinique, bactéries impliquées... [121].

Depuis l'arrivée des antibiotiques et la généralisation de la vaccination anti-pneumococcique, les complications telles que les mastoïdites, les labyrinthites (inflammation d'une cavité de l'oreille interne), les abcès du cerveau, les paralysies faciales et les thrombophlébites septiques sont devenues exceptionnelles [122,123].

III-3.3.4) TRAITEMENTS

Antibiotiques :

L'antibiothérapie n'est pas recommandée en cas d'otite congestive ou séromuqueuse. Cependant, une persistance des symptômes (au-delà de 3 jours pour l'otite congestive et jusqu'à 3 mois pour l'otite séromuqueuse) peut faire réévaluer l'indication de l'antibiothérapie et la nécessité d'un avis spécialisé.

Dans le cas des OMA purulentes, l'antibiothérapie est indiquée :

Chez l'enfant de moins de 2 ans, d'emblée.

Chez l'enfant de plus de 2 ans s'il présente une symptomatologie bruyante (fièvre élevée, otalgie intense, otorrhée), ou s'il a un risque infectieux particulier (immunodépression, malformation de la face, antécédents de mastoïdite).

Dans les autres cas, le choix de l'abstention doit s'accompagner d'une réévaluation de l'enfant à 48- 72 heures sous traitement symptomatique. [124,125]

C'est une antibiothérapie probabiliste, où les deux bactéries à prendre en compte sont *S.pneumoniae* et *H.influenzae*, qui à elles deux représentent les deux tiers des OMA.

Ces germes présentent cependant des résistances aux antibiotiques : pour *S.pneumoniae*, environ 60% des souches sont de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) et environ 30% des souches sont résistantes aux macrolides, en 2012 en France.

pour *H.influenzae*, environ 15% des souches sont résistantes à l'amoxicilline par production d'une bêta-lactamase et moins de 10% des souches sont de sensibilité diminuée à l'amoxicilline. [120]

Le traitement de première intention est l'**amoxicilline**, à la dose de 80-90mg/kg/jour, en 2 à 3 prises (8h entre chaque dose). C'est la molécule orale la plus active sur les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP), et elle est active sur plus de 80% des *H.influenzae*.

La durée du traitement est de 8 à 10 jours pour les enfants de moins de 2 ans, et de 5 à 6 jours pour les enfants de plus de 2 ans. [124]

D'autres antibiotiques ont un rapport bénéfice-risque moins favorable mais peuvent être proposés dans certaines situations [122, 124,126]:

En cas de syndrome otite-conjonctivite : **amoxicilline – acide clavulanique** à la dose de 80mg/kg/jour en 3 prises, pendant 8 à 10 jours pour les enfants de moins de 2 ans et pendant 5 jours pour les enfants de plus de 2 ans. En effet, c'est *H.influenzae* qui est suspectée, et dans 15% des cas, elle produit une pénicillinase.

En cas d'allergie vraie aux pénicillines, sans contre-indication aux céphalosporines: **cefprozime** à la dose de 8mg/kg/jour en 2 prises espacées de 12h. La durée du traitement est de 8 à 10 jours pour les enfants de moins de 2 ans, et de 5 jours pour les enfants de plus de 2 ans.

En cas de contre-indication aux bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines) : **cotrimoxazole** à la dose de 1 mesure/5kg/jour (équivalent à 30 mg/kg/jour de sulfaméthoxazole et 6 mg/kg/jour de triméthoprime) en 2 prises, ou **erythromycine – sulfafurazole**, à la dose 50 mg/kg/jour d'érythromycine et 150 mg/kg/jour de sulfafurazole, en 3 prises pendant 10 jours chez l'enfant de plus de 2mois.

Une étude réalisée aux États-Unis et publiée en décembre 2016 dans le New England Journal of Medicine s'intéresse à l'intérêt d'une durée de traitement antibiotique plus courte chez l'enfant de moins de 2 ans. [127] Dans cet essai clinique randomisé et aveugle, des enfants entre 6 et 23 mois souffrant d'otite moyenne aiguë ont reçu de l'**amoxicilline-acide clavulanique** : 257 enfants ont reçu le traitement pendant 10 jours, et 258 enfants l'ont reçu pendant 5 jours, suivis de 5 jours de placebo.

Les résultats montrent que les enfants ayant reçu le traitement de courte durée sont plus susceptibles de présenter un échec clinique que ceux ayant eu le traitement pendant 10 jours (77 sur 229 enfants (34%) contre 39 sur 238 enfants (16%), soit une différence de 17% avec un intervalle de confiance à 95%). Il n'y a pas de différences significatives entre les deux groupes au niveau d'une récurrence d'OMA, de la survenue d'effets indésirables, ou de colonisation nasopharyngée par une bactérie résistante à la pénicilline.

Chez les enfants entre 6 et 23 mois, la durée réduite du traitement antibiotique a donc montré des résultats moins favorables que la durée classique (10 jours). De plus, ni le taux

d'effets indésirables, ni le taux d'apparition de résistance antibactérienne n'était amélioré avec le traitement plus court.

Les gouttes auriculaires contenant des antibiotiques n'ont aucune indication dans l'OMA et sont réservées au traitement des otites externes [124].

L'échec du traitement antibiotique se traduit par l'aggravation, la persistance au-delà de 48 heures après le début du traitement antibiotique ou la réapparition des symptômes dans les 4 jours suivant la fin du traitement.

Si le traitement initial était l'**amoxicilline** :

- Échec en cours de traitement : relais par l'association **amoxicilline – acide clavulanique** ou le **cefprozime**.
- Échec à la fin du traitement : relais par l'association **amoxicilline – acide clavulanique**.

En cas de 2ème échec, ou si un traitement autre que l'amoxicilline a été prescrit en première intention, un avis ORL est recommandé pour discuter de l'intérêt de réaliser une **paracentèse avec prélèvements bactériologiques**

Quel que soit l'antibiotique choisi, les règles de prescription sont les mêmes :

- respect des doses, de la durée du traitement et du rythme d'administration.
- réévaluation du traitement si les signes fonctionnels ou généraux n'ont pas disparu 48 à 72 heures après le début du traitement.
- contrôle des tympans à distance de la fin du traitement en cas d'otite récidivante ou d'échec préalable de l'antibiothérapie. Si l'évolution clinique est favorable, ce contrôle n'est pas nécessaire. . [124]

Paracentèse

En cas d'otite purulente, une **paracentèse** peut être réalisée par l'ORL. Il s'agit d'une incision dans la membrane tympanique permettant d'équilibrer la pression de l'air dans l'oreille moyenne, d'éliminer ce qui l'encombre et de faire un prélèvement en vue d'une analyse bactériologique.

L'opération peut être pratiquée à tous les âges, même chez le nourrisson. Elle dure environ 10 minutes et se fait généralement en ambulatoire. Cependant, chez l'enfant l'intervention se pratique sous anesthésie générale pour éviter qu'il ne bouge. Un petit saignement ou un écoulement de l'oreille peut persister quelques jours. L'incision se referme d'elle-même ; il faut cependant surveiller la température de l'enfant et, pendant 8 à 15 jours, ne pas introduire d'eau dans le conduit auditif. [128]

La paracentèse n'est pas automatique, mais est indiquée dans les cas suivants :

- échec thérapeutique.
- récurrence.
- terrain particulier (enfant de moins de 3 mois, déficit immunitaire).
- enfant hyperalgique avec tympan fortement bombé.
- fièvre persistante malgré les antipyrétiques [126,129]

Traitement symptomatique :

Quels que soient le type et le stade de l'otite, la douleur de l'enfant doit être prise en compte et soulagée. [124]

Le paracétamol est à utiliser en première intention pour des douleurs faibles à modérées. L'intensité de la douleur de l'otite peut conduire à recommander une association d'antalgiques. Il est recommandé d'utiliser le paracétamol et l'ibuprofène dans les douleurs modérées pendant 48 à 72 heures. Les deux molécules sont idéalement prises simultanément toutes les 6 heures. Elles peuvent aussi être administrées en alternance toutes les 3 heures (chaque molécule devant être prise toutes les 6 heures). [130]

L'acide niflumique et l'acide tiaprofénique possèdent une indication spécifique dans la douleur au cours des manifestations inflammatoires en ORL, comme les otites, et peuvent être prescrits par le médecin en cas de douleur plus intense. [129,131]

Les spécialités à base de codéine peuvent être utilisées chez l'enfant hyperalgique après échec du paracétamol et/ou des AINS, mais elles sont réservées à l'enfant de plus de 12 ans. Si la douleur est trop intense, il est possible d'utiliser le tramadol (chez l'enfant de plus de 3 ans) ou la morphine, dans le respect de leur AMM, et après réévaluation par le médecin.[153,162]

L'efficacité des anesthésiques locaux n'est pas démontrée dans l'OMA [124]. Le risque évolutif vers une perforation tympanique rend leur utilisation dangereuse et l'utilisation de gouttes locales complique la surveillance clinique des tympans. [122]

Chez l'enfant de plus de 1 an, il est toutefois possible de retrouver des prescriptions de gouttes auriculaires antalgiques contenant un anesthésique local dans les douleurs modérées de l'otite moyenne congestive, **en l'absence de perforation tympanique**. Leur effet est rapide, exclusivement antalgique, et de courte durée. [122,125,126]

III-3.4) Mastoïdite aigue :

III-3.4.1) Définition :

La mastoïdite aiguë (MA) est infection suppurée des cellules mastoïdiennes. Il s'agit d'une complication de l'OMA favorisée par la continuité de la muqueuse entre cavités mastoïdiennes et caisse du tympan. Elle demeure une complication rare, sa forme subaiguë étant plus fréquente.

Il s'agit le plus souvent d'une propagation de l'infection à partir du mucopérioste de l'oreille moyenne vers le mucopérioste mastoïdien, avec accumulation de sécrétions dans la mastoïde et libération de cytokines favorisant la décalcification et la résorption osseuse. Des diffusions de l'infection par voie hématogène sont possibles.

L'agent pathogène le plus souvent identifié est le streptocoque, notamment le *Streptococcus pneumoniae*. Néanmoins, l'introduction des vaccinations anti pneumococciques semble réduire le taux d'infections invasives à pneumocoques, y compris otologiques, avec cependant la possibilité d'émergence de souches non comprises dans le vaccin. L'agent pathogène diffère aussi selon que la MA se complique en exo- ou en endocrânien, avec une plus grande fréquence du streptocoque dans les cas d'abcès sous-périosté et une prédominance des infections poly-microbiennes dans les complications endocrâniennes.

Enfin, une fréquence accrue de la résistance aux antibiotiques des bactéries pathogènes offre une explication supplémentaire aux changements observés dans la fréquence de la MA.

III-3.4.2) Complications :

Les complications de la MA sont intrapétreuses et extratemporales. Les complications intrapétreuses regroupent la perforation tympanique spontanée, la labyrinthite, responsable d'une surdité neurosensorielle secondaire et des vertiges, les lésions ossiculaires, la paralysie faciale et la pétrosite. Les complications extratemporales sont divisées en extracrâniennes (abcès rétro-auriculaire, abcès zygomatique et abcès de la pointe de la mastoïde) et intracrâniennes (méningite, thrombose du sinus latéral, abcès endocrânien et hydrocéphalie otique, retrouvés dans 2 à 10 % des cas).

III-3.4.3) Traitement :

Le traitement est médico-chirurgical .Une paracentèse avec prélèvement bactériologique est réalisée, facilitée par l'inhalation de gaz hilarant (protoxyde d'azote et oxygène).Si ce geste est réalisé sous anesthésie générale, un aérateur transtympanique (ATT) peut être proposé, favorisant le drainage de l'oreille moyenne.

Le traitement médical repose sur l'antibiothérapie à large spectre par voie parentérale, associant **une céphalosporine de troisième génération et du métronidazole**, auxquels on peut ajouter, en fonction de la sévérité du tableau clinique, de la **fosfomycine ou un aminoside**

Le traitement chirurgical varie entre traitement conservateur et traitement radical. Le traitement conservateur consiste à réaliser une paracentèse avec prélèvement bactériologique, éventuellement associé à une pose d'ATT et, en cas de présence d'abcès, à une ponction de la tuméfaction rétro-auriculaire, voire à une incision ou à un drainage de l'abcès.

A l'opposé, un traitement radical peut être proposé, correspondant à une mastoïdectomie plus ou moins étendue. Le taux de traitement radical est très variable d'une série à une autre, allant de 16 à 88 % des cas, en fonction de la sévérité du tableau clinique et des habitudes de chaque équipe. Classiquement, ces traitements radicaux sont proposés dans les formes avec abcès volumineux sous-périosté et/ou complication, en particulier neurologique.

Habituellement, le traitement antibiotique par voie parentérale est poursuivi jusqu'à quarante-huit heures d'apyrexie et relayé par un traitement per os de type amoxicilline-acide clavulanique, modifié en fonction des résultats des prélèvements bactériologiques et de l'antibiogramme.

III-3.5) Sinusite aigue :

III-3.5.1) Définition :

La sinusite aiguë est une inflammation de la muqueuse d'une ou plusieurs cavités sinusiennes, d'origine virale ou bactérienne [124].

III-3.5.2) Etiologie :

La majorité des rhinosinusites aiguës est virale : rhinovirus, adénovirus, coronavirus, VRS,... Les sinusites bactériennes aiguës sont une complication rare des rhinopharyngites (<1%).[128]

Dans les sinusites maxillaires, frontales et sphénoïdales, les deux principales bactéries responsables sont *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*, suivies de *Moraxella catarrhalis* et *Staphylococcus aureus*.

Dans l'ethmoïdite, la bactériologie est dominée par *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* et *Streptococcus pneumoniae*.

Les sinusites maxillaires peuvent également avoir une origine dentaire. Des bactéries anaérobies peuvent alors être impliquées, ainsi que l'*Aspergillus* en cas de migration intra-sinusienne d'amalgame dentaire. Ces sinusites ont le plus souvent une présentation subaiguë ou chronique, avec atteinte unilatérale.[120]

III-3.5.3) Diagnostic :

Environ 5 à 10% des rhinopharyngites de l'enfant se complique en rhinosinusites.

Les symptômes d'une congestion nasale sont observés : obstruction nasale bilatérale ou unilatérale à bascule (d'un côté puis de l'autre), rhinorrhée antérieure et postérieure, d'abord claire et aqueuse, puis purulente.

Il y a également des signes de congestion sinusienne et une fièvre modérée qui peut s'accompagner de toux, pharyngite, conjonctivite, myalgies, céphalées.

L'évolution est favorable, la plupart du temps, en 15 jours environ. Dans les autres cas, une surinfection bactérienne s'installe [128,130] :

III-3.5.3.1) Sinusite maxillaire :

Les signes s'installent en moins de 3 jours à la suite d'une rhinopharyngite banale qui ne passe pas.

- Congestion nasale avec écoulement clair ou purulent des deux narines
- Douleur et sensation de pesanteur située sous les deux yeux, derrière les pommettes.
- Parfois maux de tête diffus, modérés
- Fièvre, sensation de malaise, toux, éternuements

III-3.5.3.2) Sinusite frontale aiguë :

Douleur sus orbitaire intense et pulsatile, augmentée par la pression et irradiant vers le crâne. Mouchage purulent et fièvre souvent élevée.

III-3.5.3.3) Ethmoïdite aiguë :

Elle concerne surtout le jeune enfant (entre 6 mois et 5 ans), et survient dans un contexte de rhinopharyngite virale. Elle est rare, mais de pronostic potentiellement grave, et une consultation rapide ainsi qu'une hospitalisation peuvent être nécessaires pour prendre en charge cette infection.

L'enfant présente des céphalées rétro-orbitaires unilatérales, une fièvre élevée, une rhinorrhée purulente plus importante du côté de la douleur, et une douleur au niveau de l'angle interne de l'œil s'étendant aux paupières.

Exophtalmie, paralysie oculomotrice ou baisse de l'acuité visuelle doivent faire craindre une complication.(Cellulite préseptale ; œdème inflammatoire de la paupière, Cellulite orbitaire ;œdème diffus orbitaire, Abscessus sous périosté, Abscessus orbitaire ...)

III-3.5.3.4) Sinusite sphénoïdale :

Céphalées violentes irradiant vers la nuque, fièvre prolongée. Les douleurs sont souvent majorées la nuit.

Le patient ne se mouche pas mais l'examen à l'abaisse-langue montre un écoulement purulent sur la paroi pharyngée.

Le scanner est indiqué uniquement pour confirmer les sinusites sphénoïdales, ethmoïdales ou pour les sinusites compliquées, notamment frontales.

Aucun examen radiographique ne doit être demandé systématiquement chez l'enfant suspect de sinusite maxillaire. Un scanner avec éventuellement injection sera demandé seulement en cas de doute diagnostique devant un tableau atypique.[128]

III-3.5.4) COMPLICATIONS

En l'absence d'antibiothérapie ou si celle-ci est inadaptée, les formes sévères de sinusite maxillaire purulente, ainsi que les sinusites sphénoïdales, frontales et ethmoïdales peuvent évoluer vers certaines complications, qui sont des urgences thérapeutiques et nécessitent une hospitalisation :

Complications ophtalmiques : dermo-hypodermite périorbitaire ou orbitaire, phlegmon, abcès sous-périosté, névrite optique, paralysies oculomotrices. Elles sont à suspecter devant une exophtalmie douloureuse, une ophtalmoplégie, un chémosis, une mydriase, une baisse de l'acuité visuelle.

Complications neuroméningées : méningite, empyème extradural ou sous-dural, abcès intracérébral, thrombophlébite du sinus caverneux. [120,128]

Des signes cliniques faisant suspecter une sinusite compliquée (syndrome méningé, exophtalmie, œdème palpébral, troubles de la mobilité oculaire, douleurs insomniantes) imposent l'hospitalisation, les prélèvements bactériologiques, l'imagerie et l'antibiothérapie parentérale urgente.[127]

III-3.5.5) TRAITEMENTS

Antibiotiques :

Il faut rappeler que, lors de rhinopharyngite aiguë de l'enfant, l'antibiothérapie ne prévient pas des complications bactériennes, dont fait partie la sinusite aiguë.

Pour les enfants sans facteurs de risque présentant une sinusite aiguë, le bénéfice de l'antibiothérapie est controversé et deux attitudes peuvent être adoptées [124]:

- Soit une surveillance sous traitement symptomatique avec réévaluation à 3-4jours,
- Soit la prescription d'antibiotiques d'emblée.

Le traitement antibiotique est toutefois indiqué d'emblée dans certaines situations :

- Formes aiguës sévères de sinusite maxillaire ou frontale, évoquant une sinusite purulente
- Tableau de rhinopharyngite se prolongeant au-delà de 10 jours sans signe d'amélioration ou se ré-aggravant secondairement.

Les formes aiguës sévères comme l'éthmoïdite nécessitent une hospitalisation et souvent une antibiothérapie par voie parentérale.

En première intention, il est recommandé d'utiliser l'amoxicilline à la dose de 80m/kg/jour, en 2 à 3 prises, avec un intervalle de 8 heures. La durée du traitement est de 8 à 10 jours. Dans la sinusite maxillaire aiguë de l'enfant, elle est la molécule orale la plus active sur les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline et est active sur plus de 80% des *H. influenzae*. [127]

Les autres antibiotiques ont un rapport bénéfice-risque moins favorable ; ils exposent à une efficacité moindre (cefprozime, érythromycine-sulfafurazole, cotrimoxazole) et/ou à plus

d'effets indésirables (amoxicilline-acide clavulanique, cefpodoxime, érythromycine-sulfafurazole, cotrimoxazole, pristinamycine).

Ils sont cependant recommandés dans certaines situations [124] :

-Amoxicilline – acide clavulanique : en cas d'échec de traitement d'une sinusite aiguë maxillaire par amoxicilline, en cas de sinusite maxillaire aiguë d'origine dentaire, en cas de sinusite frontale, ethmoïdale ou sphénoïdale.

-Cefpodoxime: en cas d'allergie vraie aux pénicillines, sans allergie aux céphalosporines.

-Cotrimoxazole: en cas de contre-indication aux bêta-lactamines.

Ces recommandations concernent les sinusites maxillaires et frontales non compliquées de l'enfant.

Dans les cas de sinusites purulentes ethmoïdales, sphénoïdales ou frontales, le traitement antibiotique doit être systématique, avec une hospitalisation urgente pour les formes sévères et les sinusites ethmoïdales. [124]

Du fait de l'évolution de la résistance aux antibiotiques, les macrolides, et les céphalosporines de première génération ne sont plus recommandés.

Les antibiotiques locaux par instillation nasale, endosinusienne ou par aérosol ne sont pas recommandés dans les rhino-sinusites infectieuses aiguës.

Traitement symptomatique :

Un traitement antalgique-antipyrétique est installé selon l'intensité des symptômes. Comme pour les autres pathologies déjà traitées, le paracétamol est à recommander en première intention.

L'utilité des corticoïdes et des AINS à dose anti-inflammatoire par voie générale ou locale n'est pas démontrée.

Il faut également traiter l'obstruction nasale: pour rappel , les vasoconstricteurs locaux et généraux sont contre-indiqués chez l'enfant.

Comme dans la rhinopharyngite, les pulvérisations de sérum salé hypertonique peuvent soulager l'obstruction nasale, mais leur efficacité ne dure qu'une ou deux heures, ce qui oblige à répéter les pulvérisations. [124]

III-3.6) Cellulite cervico-faciale :

III-3.6.1) Définition :

Les cellulites cervico-faciales sont des affections inflammatoires polymicrobiennes, développées dans le tissu cellulo-adipeux de la face et du cou [132].

Cette pathologie d'apparence banale au départ est une réelle urgence. En effet, les cellulites peuvent mettre en jeu rapidement le pronostic vital du patient, en particulier dans sa forme diffuse grave et gangréneuse [118]. Elles constituent un véritable problème de santé public, à gravité clinique s'ajoute le coût de la prise en charge qu'elle engendre. Elles ont, entre autres caractéristiques, la particularité de toucher des adultes jeunes et en bonne santé, et de les conduire parfois en réanimation « pour une simple carie dentaire ».

L'évaluation de leur gravité repose essentiellement sur l'appréciation clinique, qui doit donc être particulièrement rigoureuse.

III-3.6.2) Les facteurs favorisants :

La mauvaise hygiène bucco-dentaire, gestes thérapeutiques (chirurgie parodontale, après avulsions de dents infectées), Les anti-inflammatoires non stéroïdiennes (AINS), Diabète, l'intoxication alcool-tabagique.

III-3.6.3) Les germes en causes :

La cavité buccale est l'un des sites les plus septiques du corps humain. C'est l'un des meilleurs milieux de culture pour l'ensemble des micro-organismes: température constante, humidité permanente, approvisionnement régulier. La flore buccale présente trois caractéristiques principales:

- Riche: on dénombre entre 100 et 1000 milliards de bactéries par millilitre de salive.
- Hétérogène: Gram+, Gram-, aérobies, anaérobies facultatives, micro aérophiles, anaérobies strictes...
- Polymorphe: cocci-bâtonnets, cocci-bacilles, fusobactéries, filament courbe, filament en virgule et filament en spirale, bactéries mobiles.

La flore buccale est toujours présente, mais ne se manifeste pas. Il y a en effet un équilibre entre la flore et le milieu buccal. Quelques espèces vont, en s'associant, provoquer une exaltation de leur virulence, d'autres, jusqu'ici saprophytes, vont devenir pathogènes. Ainsi cet équilibre sera rompu, ceci à l'occasion d'une baisse de l'immunité.

Il existe normalement 70% d'aérobies pour 30% d'anaérobies, en cas d'infection aiguë, ces proportions s'inversent, les anaérobies dominent.

Portes d'entrée :

- **Porte d'entrée bucco-dentaire :**

Les cellulites cervico-faciales sont d'origine très variée mais la plupart sont d'origine dentaire et pharyngée [128]. Toutes les dents peuvent être à l'origine d'une cellulite mais, le plus souvent, ce sont les molaires inférieures qui sont responsables. Cette responsabilité des molaires mandibulaires s'explique par la fréquence des caries molaires et les rapports anatomo-topographiques de ces dents [130].

La pathologie initiale est une nécrose pulpaire évoluant vers une infection péri-apicale, une péri-coronarite de la dent de sagesse ou une affection parodontale. [133]

- **Porte d'entrée amygdalienne :**

L'origine amygdalienne représente la deuxième étiologie des cellulites cervicales dans la littérature [168] dans certaines études elle représente l'étiologie la plus fréquente [134].

- **Porte d'entrée cutanée :**

La porte d'entrée peut être également cutanée, elle occupe la 3ème place dans la littérature après la porte d'entrée pharyngo-amygdalienne [130].

- **Autres portes d'entrées :**

La revue de la littérature rapporte d'autres points de départ plus rares de ces cellulites comme la sinusite, complication de sonde naso-gastrique mal placée, complication de l'intubation trachéale, sycosis, épiglottite, otite moyenne chronique...

Au total, une cellulite cervico-faciale peut être postopératoire, post traumatique, tumorale ou peut faire suite à une infection cutanée ou ORL ; néanmoins, ces causes restent rares et sont largement devancées par l'origine dentaire [134].

III-3.6.4) Diagnostic :

Le diagnostic des cellulites cervico-faciales est avant tout clinique, la présentation clinique des cellulites dépend à la fois de leur localisation, et du stade de l'infection : séreuse, collectée, diffuse ou gangréneuse, ce diagnostic est difficile surtout à un stade débutant à cause de l'installation insidieuse qui contraste avec leur évolution galopante.

III-3.6.5) Traitement :

Médicale :

Il repose sur l'association antibiotiques-antalgiques, et l'éviction des AINS.

L'association d'antibiotiques recommandée, prescrite de façon probabiliste, vise les streptocoques et les staphylocoques, ainsi que les germes anaérobies de la cavité buccale (*Clostridium perfringens* et *oedematiens*, *Cryptococcus histolyticus*, fusobactéries, actinomycètes). On prescrit habituellement 3 g d'amoxicilline, associés à 1,5 g de métronidazole.

La dose d'amoxicilline peut être doublée en cas d'infection grave. L'association de remplacement, en cas d'allergie, comporte de la clindamycine (600 mg 3/j) et du métronidazole. Cette antibiothérapie est éventuellement sujette à des adaptations secondaires ; en fonction des résultats de l'antibiogramme.

La prescription d'antalgique est adaptée à l'évaluation analogique de la douleur.

Les HBPM (héparine a bas poids moléculaire) à dose préventive sont prescrites en cas d'œdème jugal atteignant la paupière inférieure. La dose curative est indiquée en cas de palpation d'un cordon inflammatoire sur le trajet de la veine faciale.

Chirurgical :

Il comprend le traitement de la porte d'entrée, en l'occurrence celui du foyer infectieux dentaire, et celui de la cellulite à proprement parler.

Le traitement de la porte d'entrée va de la simple trépanation d'une dent atteinte de carie profonde, mais conservable, pouvant être confiée en différé au dentiste, à l'avulsion de toutes les dents infectées, en cas de cellulite grave, en passant par l'avulsion d'une dent infectée sous anesthésie locale en cas de cellulite bien tolérée.

Le traitement de la cellulite va de la mise à plat d'un abcès, par voie endobuccale ou transcervicale, avec mise en place de drainage, jusqu'au large débridement de tissus nécrotiques, Il est le plus souvent réalisé sous anesthésie générale. [135]

IV- CONCLUSION:

Les infections de la sphère ORL sont très courantes surtout en période automno-hivernale, bien que majoritairement virales, ces infections représentent deux tiers des prescriptions d'antibiotiques établie. Celles-ci sont donc, dans une très large mesure, inappropriées et favorisent le phénomène d'antibiorésistance.

La communauté mondiale dispose de suffisamment d'outils et des connaissances pour gérer efficacement la résistance aux antimicrobiens et ainsi parvenir à un monde plus sûr et plus sain pour tous. Dans cette optique s'inscrit le rôle du laboratoire de bactériologie qui intervient dans ce domaine à différents niveaux :

Niveau 1 : diagnostic des infections : (Examen direct (ED) et/ ou sérologie). Cela permet une prise en charge thérapeutique probablement efficace ; mais cette approche est insuffisante.

Niveau 2 : diagnostic complet des infections bactériennes (ED, culture, tests de sensibilité ou antibiogramme). Dans ce cas, le traitement probabiliste des 2 ou 3 premiers jours, sera adapté en fonction du profil de résistance de la souche impliquée, sauf dans des situations d'impasse

Niveau 3 : associer à ces méthodes classiques, les techniques nouvelles dites de biologie moléculaires : Hybridation, Amplification génique (ADN ou ARN), séquençage,...

Leur intérêt est évident : rapidité, spécificité, sensibilité,... cependant, elles exigent un investissement colossal (matériel, savoir-faire, locaux, réactifs, contrôles de qualité, mises à jour ...) et ne permettent pas de disposer de la souche responsable de l'infection.

L'idéal est de disposer des moyens classiques et de certains équipements modernes et s'inscrire dans un cadre national, voire international, de collaboration, de pôles d'excellence et d'assurance qualité.

Le pharmacien doit à son tour contribuer à l'amélioration de la prise en charge des infections en ORL par :

- Education thérapeutique du patient : il doit expliquer aux patients l'importance de respecter la durée du traitement antibiotique ainsi le mode d'administration.
- L'arrêt de la délivrance anarchique des antibiotiques dans les officines sous le nom de ce qu'on appelle conseil aux patients.
- La diffusion de l'information médicale concernant les indications selon l'AMM, les souches résistantes
- La sensibilisation sur les facteurs favorisant l'émergence des souches résistantes et les moyennes de lutte contre elles.

La maîtrise de l'utilisation des antibiotiques à l'hôpital est une nécessité. Les pharmaciens hospitaliers, grâce à leurs missions réglementaires et compétences propres, ont un rôle de régulateur de la politique antibiotique notamment en amont de la prescription médicale.

Les pharmaciens hospitaliers peuvent également mettre, dans certains établissements, leurs connaissances ou compétences dans des domaines annexes :

- dosage des antibiotiques dans les milieux biologiques ;
- préconisations de dose et adaptations posologiques.

V-RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES:

- [1] <http://www.microbes-edu.org/etudiant/intro.html>
- [2] Prescott I Willey Sherwood I Woolverton. Microbiologie. Traduction de J. Coyette et M. Mergeay 4 e édition
- [3] OLIVIER MAY,MEDECINE KB ; MALADIES INFECTIEUSES (ÉDITION 2011)
- [4] LADJOUZI Rabia,NOTIONS DE BASE DE LA BACTERIOLOGIE GÉNÉRALE
- [5]<http://orl-fmpr.com>
- [6] <https://www.oreillemudry.ch/66/>
- [7] <https://alynsimardaudio.com/documentation/description-complete-loreille/>
- [8] <https://www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=larynx>
- [9] <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/nasal-paranasal/nasal-cavity-and-paranasal-sinus-cancer/the-nasal-cavity-and-paranasal-sinuses/?region=qc>
- [10] <https://microbiologiemedicale.fr/anatomie-physiologie-fosses-nasales-sinus/>
- [11] <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-pharynx-6956/>
- [12]<https://www.passeportsante.net/fr/partiescorps/Fiche.aspx?doc=pharynx#:~:text=Structure, 'Eustache%2C%20ou%20trompe%20auditive.>
- [13] R.S Dhillon, C.A.East. oto- rhino-laryngologie et chirurgie cervico-faciale. ELSEVIER MASSON 2008.
- [14] Janeway A, Murphy K, Travers P, Walport M. Immunobiologie. 3e ed. Paris: Masson, De Boeck; 2009 [Traduction de Pierre L.].
- [15]PAVLOVIC Marion ,Perspectives d'utilisation des lymphocytes MAIT en immunothérapie anti-infectieuse,2018
- [16]Charles Nauciel, Jean-Louis Vildé,Bactériologie médicale(2005),2 éme édition , masson
- [17] Fanny GAIGNIER, Modulation de l'immunité adaptative murine par la micropesanteur simulée, l'hypergravité ou les stress chroniques ultra legers, 2014
- [18] Anne GROSDEMANGE, Impact du microbiote intestinal sur le système immunitaire de l'enfant, 2014
- [19] bactériologie médicale
- [20] <https://microbiologiemedicale.fr/flores-commensales-voies-aerienne-superieures/>
- [21] Larry M. Bush , MD, FACP, Charles E. Schmidt College of Medicine, Florida Atlantic University
- [22] Revue générale des médicaments antibactériens : Résistance aux antibiotiques
- [23] LE MANUEL MSD, version pour professionnels de santé
- [24]Y.COHEN/C.JACQUOT, ABREGES de pharmacologie 6° édition, p345.
- [25] Paul singleton .bactériologie pour la médecine, la biologie et les biotechnologies. DUNOD 6° édition, p445.
- [26] <http://www.antibiotique.eu/deacutefinition--histoire.>
- [27]<https://www.antibio-responsable.fr/antibiotiques/antibioprophylaxie.>
- [28] <https://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/2009-2010/vanbambeke/syllabus-antibiotiques-antifongiques-2009.pdf>
- [29] G. Aulagner, J.-L. Cazin, F. Lemare et S. Limat, Pharmacie clinique et thérapeutique, 5e édition 2016.
- [30]<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fslideplayer.fr%2Fslide%2F11397358%2F&psig=AOvVaw3FzeJle1iUcF8v3Dmokin&ust=1611616223508000&source=images&cd=vfe&ved=0CA0QjhxqFwoTCMjuqMfyte4CFQAAAAAdAAAAABAI>

- [31] : <http://www.infectiologie.com> (mode d'action des antibiotiques)
- [32] Pr.K.RAHAL, « les antibiotiques » édition n°5453,11-2013.
- [33]P.LECHAT, F.CALVO, P.DE CREMOUX, J-P.GIROUD, G.LAGIER, PH.LECHA, B.ROUVEIX, S.WEBER. pharmacologie médicale 5em édition 1990 ,p119_120.
- [34] <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-paroi-membrane-micro-organismes/antibiotiques-agissant-membrane-plasmique-colistine>.
- [35]<https://cdn.website /editor.net/50befd41f5384db9b59f3b7296cd351f/files/uploaded/Les%2520antibiotiques%25202018%25202019.pdf>
- [36] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-lactamines-penicillinescephalosporines>
- [37] Pharmacie clinique et thérapeutique, 5e édition, coordonné par G. Aulagner, J.-L. Cazin, B. Demoré, A. Dupuis, P. Fagnoni, C. Fernandez, S. Limat, sous l'égide de l'Association nationale des enseignants de pharmacie clinique. © 2018, Elsevier Masson SAS
- [38] Pr.K.RAHAL, livre « les antibiotiques » édition n°5453,11-2013.
- [39] Fukasawa M, Sumita Y, Harabe ET, Tanio T, Nouda H, Kohzuki T, et al. Stability of meropenem and effect of 1 beta-methyl substitution on its stability in the presence of renal dehydropeptidase I. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:1577
- [40] D. Comte S. Petitpierre F. Spertini P.-A. Bart .Rev Med Suisse 2012; 8 : 836-42
- [41] Pharmacologie des anti-infectieux, Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique ,Elsevier 2018
- [42] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/fosfomycine>
- [43] Bénédicte Pesset. Conception, synthèse et vectorisation d'inhibiteurs potentiels de la protéine bactérienne TonB. Biologie moléculaire. Université de Strasbourg, 2012. Français.
- [44] FRANCOIS.J, CHOMARAT.M, WEBER.M, GERARD.A De l'antibiogramme à la prescription.BIOMERIEUX, 2ème édition, 2003 : p8-p22
- [45] BRYSKIER A.Fluoroquinolones (II).Usage en thérapeutique et tolérance. Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses, 8-004-B-11, 1999 :p14
- [46]LE MINOR L., VERON M.Bactériologie Médicale, 1989, Flammarion : p1107
- [47] GOLDSTEIN F. Sulfamides et triméthoprim In : ANTIBIOGRAMME COURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E2ème édition, 2006 : P341-348
- [48] ADAM F. ET DROUILLARD I. Sulfamides et associations.Encycl Méd Chir , Maladies infectieuses,8-004-A-10, 2003 :9 p.d Chir, Maladies infectieuses, 8-004-B-11, 1999 :14 p
- [49] CATTOIR V.Chloramphénicol, fosfomycine, acide fusidique et polymyxines. In : ANTIBIOGRAMMECOURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E2ème édition, 2006 :P349-36
- [50] <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
- [51] BACTERIOLOGIE GENERALE 2002/2003 , faculté de médecine Necker-enfants malades
- [52] <https://core.ac.uk/download/pdf/228563128.pdf>
- [53] Jean-Luc Aboya Moroh. Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de Morinda morindoides. Sciences agricoles. Université de Bretagne occidentale - Brest, 2013. Français. ffNNT : 2013BRES0028ff. fftel-00935393
- [54] Sylvie Carle. La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important !.Article 1
- [55] A. Philippon .Résistance bactérienne : définitions, mécanismes, évolution .8-006-N10
- [56] Pascale Lesseur , modes d'action, mécanismes de la résistance , pharmacien, Paris07 AVRIL 2014
- [57] <http://www.pedworld.ch/ENTREE/INFECTIOLOGIE/ANTIBIOTIQUES/PHARMACOLOGIE/2009-Synergie>

- [58] https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/ce_atbreachir.pdf
- [59] Lüllman H, Mohr K. 2003. Atlas de poche de pharmacologie. 3^e Edition Flammarion médecine- sciences, France, 288.
- [60] https://sfar.org/wp-content/uploads/2015/09/2_REANIMATION_Associations-dantibiotiques-ou-monotherapie-en-reanimation-chirurgicale-et-en-chirurgie-Recommandations-de-la-Societe-francaise-danesthesie-et-de-reanimation.pdf
- [61] BERCHE Patrick., GAILLARD Jean Louis., SIMONET Michel, bactériologie Bactérie des infections humaines, édition 1^e 1988,
- [62] pr. rahal.
- [63] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/antibacteriens.html>.
- [64] G. Aulagner, J.-L. Cazin, F. Lemare et S. Limat. Pharmacie clinique et thérapeutique, 5^e édition 2016.
- [65] Jehl, F., & Koebel, C. (2011). Antibiotiques - bactéries : une relation (pharmaco)dynamique. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2011(434), 45–56. doi:10.1016/s1773-035x(11)71054-1
- [66] <http://www.antiinfectieux.org/>
- [67]] <https://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/2009-2010/vanbambeke/syllabus-antibiotiques-antifongiques-2009.pdf>
- [68] <https://slideplayer.fr/slide/178329/>
- [69] <https://www.facm.ucl.ac.be/conferences/2001/optimisation-antibiotiques-21-06-01/Pharmacocinetique-Pharmacodynamie-et-optimisation-d-usage-des-antibiotiques.pdf>
- [70] DUVAL J.SOUSSY C.J Antibiothérapie- 4^e édition Masson
- [71] GORDON G. penicillins, cephalosporins and tetracyclins in MNG DUKES ed. Meylers
- [72] ROUVEIX B et PERRONNE C incidents et accidents des anti-infectieux Editions techniques - EMC thérapeutique, 25006 D10 6-1990.18P
- [73] GUILLEMOT D, MAISON P, CARBON C, BALKAU B, VAUZELLE-KERVODREAN F, SERMET C, BOUVENOTG, ESCHWEGEE: Trends in antimicrobial drug use in the community between 1981 and 1992 in France. *J Infect Dis* 1998; 177: 492-6
- [74] Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments : Etude de la prescription et de la consommation des antibiotiques en ambulatoire. Mai 1998
- [75] LECOMTE T, PARIS V : Consommation de pharmacie en Europe, 1992 (Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni) CREDES n° 1048, 1994
- [76] LITTLE P, WILLIAMSON I : Sore throat management in general practice; *Fam Pract* 1996 ; 13 (3) : 317-21.
- [77] NEFTELKA, ZOPPIM, CERNYA, COTTAGNOUDP: Reactions typically shared by more than one class of betalactam antibiotics. In MNG Dukes (ed) Meylers side effects of drugs , Elsevier 1996: 678-95
- [78] ARASONV, KRISTINSSONKG, SIGURDSSONJA, STEFÄNSDOTTIRG, MÖLSTADS, GUDMUNDSSOS : Do antimicrobials increase the rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. *BMJ* 1996 ; 313 : 387-91.
- [79] BAQUERO F : Trends in antibiotic resistance of respiratory pathogens : an analysis and commentary on a collaborative surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 1996 ; 38 (Suppl A) : 117-32.
- [80] ENGEL JP : Viral upper respiratory infections. *Seminars in respiratory infections* 1995 ; 10 : 3-13
- [81] WELLIVERRC: The common cold. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. LongSS, Pickering LK, Prober CG. Ed Churchill Livingstone. 1997 : 197-200.

- [82] COHEN R, BÉGUÉ P, REINERT PH : Flore rhinopharyngée de l'enfant normal. In : La colonisation microbienne des voies respiratoires. P Géhanno, P Léophonte, Y Mouton. Ed John Libbey Eurotext. Paris 1995 ;17-25.
- [83] .CHERRY JD :The common cold. In : Pediatric Infectious Diseases. Feigin and Cherry 1992 ;155-61.
- [84] ROSENSTEINN,PHILLIPSWR,GERBERMA,MARCYSM,SCHWARTZB,DOWELLSF: TheCommon Cold - principles of judicious use of antimicrobialagents. Pediatrics 1998 ; 101 (1, Suppl S) : 181-4
- [85] WALDER,GUERRAN,BYERSC:Upperrespiratorytractinfectionsinyoungchildren: durationofand frequency ofcomplications. Pediatrics 1991 ; 87 : 129-33. I
- [86].TODD JK : Bacteriology and clinical relevance of nasopharyngeal and oropharyngeal cultures. Pediatr Infect Dis 1984 ; 3 : 159-63.I
- [87] NARCY P, MANAC'H Y : Les rhinopharyngites de l'enfant. Rev Prat 1979 ; 29 :3143-9.
- [88] WALD ER : Purulent nasal discharge Pediatr Inf Did J 1991; 10,329-33
- [89] HARDY L, TRAISMAN HS : Antibiotics and chemotherapeutic agents in the treatment of uncomplicated respiratory infections inchildren. J Pediatr 1956 ; 48 : 146-55
- [90] COHEN R, DANAN C, GESLIN P : Le syndrome otite-conjonctivite : à propos de 81 observations. Méd Mal Infect 1988 ; 10b :553-7
- [91] LEIZOROVICZ A, BÉGUÉ P, BOURRILLON A, GEHANNO P, MALLET E, COHEN R, REINERT P, PLOYET MJ, BINGEN E, BOUSSOUGANT Y : Diagnosis and management of acute otitis media (AOM) in children : results from a national survey in France. 19th ICC 1995 ; Abst2097.Can J Infect Dis 1995 ; 6 (suppl C) : 359C
- [92] ACKERMAN BD : Treatment of undifferentiated respiratory infections in infants. Clin Pediatr 1968 ; 7 :391-395
- [93] HOWIEJGR,CLARKGA: Double blind trial of early demethyl chlortetra cycline inminorespiratoryillness in general practice. Lancet 1970 ; 1099-1102.
- [94] KRISTINSSON KG, MA HJALMARSDDOTTIR, GUDNASON T : Epidemiology of penicillin resistant pneumococci (PRP) in Iceland. Hope for the future ? ICAAC 95. AbstractC9.
- [95] GADOMSKIAM:Potentialinterventionsforpreventingpneumoniaamongyoungchildren: lackofeffect of antibiotic treatment for upper respiratoryinfections. Pediatr Infect Dis J 1993 ; 12 : 115-20.
- [96] BAQUEROF:Trendsinantibioticresistanceofrespiratorypathogens:ananalysisan dcommentaryon a collaborative surveillancestudy. J Antimicrob Chemother 1996 ; 38 : 117-32.
- [97] TOWSENDE,RADEBAUGHJF:Prevention of complication sofrespiratoryillnessesinpediatric practice. N Engl J Med 1962 ; 266 :683-9
- [98] PEYRAMONDD,RAFFIF,LUCHTF,LEBOUCHERG:Traitements antibiotiques des angines .Indications,modalités, durées. Méd Mal Infect. 1997 ; 27, spécial : 434-49
- [99] BISNO AL : Acute pharyngitis : etiology and diagnosis. Pediatrics 1996 ; 97 (6 pt 2) :949-54
10e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse - 19 juin 1996, Lyon : Les infections ORL Méd Mal Infect. 1997 ; 27, Spécial :334-54
- [100] MALLET E : Etiologie, expression clinique de l'angine. Méd Mal Infect 1997 ; 27 : Special418-23
- [101] SCHWARTZ B, MARCY S, PHILLIPS WR, GERBER MA, DOWELL SF : Pharyngitis - Principles of judicious use of antimicrobialagents.Pediatrics 1998 ; 101 (1 Suppl S) : 171-4

- [102] COHEN R, VARON E, DE LA ROCQUE F, LECOMPTE MD, WOLLNER A, GESLIN P: Stratégies de la thérapeutique de l'angine streptococcique et test de diagnostic rapide. *Lettre Infectiol.* 1994 ; 9 : 583-6.
- [103] BRINK WR, RAMMELKAMP CH, DENNY FW, WANNAMAKER LW : Effect of penicillin and aureomycin on the natural course of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *Am J Med* 1951; 10 : 300-8
- [104] SHULMAN S : Complications of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Inf Dis J* 1994 ; 13 (1) :S:70-4
- [105] Anonyme : Diagnosis and treatment of streptococcal sore throat. *Drugs Ther Bul* 1995 ; 33 (2) :9-12
- [106] GASTANADUYAS, KAPLAN LE, HUWEBB, MCKAYC, WANNAMAKER LW: Failure of penicillin to eradicate group A streptococci during an outbreak of pharyngitis. *Lancet* 1980, 2: 498-502
- [107] MARKOWITZ M, GERBER MA, KAPLAN EL: Treatment of streptococcal pharyngitis: reports of penicillin's demise are premature. *J Pediatr* 1993, 123 : 679-85
- [108] GEHANNOP, CHICHED: Traitement des angines à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A par le céfuroxime axétil pendant 4 jours : étude comparative à la pénicilline V pendant 10 jours. *Med Mal Infect* 1991 ; 21 : 66-70
- [109] PORTIER H, CHAVANET P, GOUYON JB : Five day treatment of pharyngotonsillitis with cefpodoxime proxetil. *J Antimicrob Chemother* 1990 ; 26 (Suppl E) :79-85
- [110] PORTIER H, CHAVANET P, WALDER-COMBERNOUX A : Five versus ten days treatment of streptococcal pharyngotonsillitis : a randomized controlled trial comparing cefpodoxime proxetil and phenoxymethylpenicillin. *Scand J Infect Dis* 1994 ; 26 : 59-66
- [111] AUJARD Y, BOUCOT I, BRAHIMI N, CHICHE D, BINGEN E : Comparative efficacy and safety of four-day cefuroxime axetil and ten-day penicillin treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995 ; 14 : 295-300
- [112] COHEN R, LEVY C, DOITC, DELAROCQUE F, BOUCHERAT M, FITOUSSIF, LANGUEJ, BINGEN E: Six-day
- [113] Eureka Santé. Otite aiguë chez l'enfant. [En ligne]. 2014 [cité le 04/10/2016]. <http://eurekasante.vidal.fr/maladies/chez-les-enfants/otite-aigue-enfant.html>.
- [114] RENOY S. L'otite moyenne aiguë de l'enfant et ses complications. *Rev Med Brux.* 2006 ; 27 : S 243-9.
- [115] Société de Pathologie Infectieuse en Langue Française (SPILF). Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant. [En ligne]. 2011 [cité le 05/09/2016]. <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-argumentaire.pdf>
- [116] Vidal Recos. Otite moyenne aiguë de l'enfant. [En ligne]. 2016 [cité le 04/10/2016]. https://www.vidal.fr/recommandations/1663/otite_moyenne_aigue_de_l_enfant/la_maladie/.
- [117] Eureka Santé. Otite aiguë chez l'enfant. [En ligne]. 2014 [cité le 04/10/2016]. <http://eurekasante.vidal.fr/maladies/chez-les-enfants/otite-aigue-enfant.html>.
- [118] Améli-santé. Otite moyenne aiguë de l'enfant. [En ligne]. 2015 [cité le 30/09/2016]. <http://www.ameli-sante.fr/otite-moyenne-aigue-de-lenfant/definition-otite-moyenne-aigue.html>
- [119] Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. *E. Pilly 2016 : maladies infectieuses et tropicales.* Paris : Alinéa Plus ; 2015. 648p.

- [120].AFSSAPS. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante: Otite Moyenne Aiguë. [En ligne]. 2001 [cité le 30/09/2016]. http://bacterioweb.univ-fcomte.fr/bibliotheque/consensus/otite_moyenne_aigue.pdf [122] Le moniteur des pharmacies, Cahier formation. Les otites. 2 avril 2016 ; cahier II,n°3122.
- [121]NICOLAS DAVIDO; FREDERIC BARER; KAZUTOYO YASUKAWA . Cellulites faciales odontogènes de l'adulte Prise en charge médico-chirurgicale. L'information dentaire n° 21 - 25 mai 2011 (76-77). 2011; el Ayoubi A, el Ayoubi F, Mas E, Guertite A, Boulaïch M, Essakalli L, Benbouzid A, Kzadri M.
- [122]Le moniteur des pharmacies, Cahier formation. Les otites. 2 avril 2016 ; cahier II,n°3122.
- [123] .VITAL DURAND D, LE JEUNNE C. Guide pratique des médicaments 2014. Paris : Maloine ; 2013. 1908p.
- [124] Vidalrecos. Otite moyenne aiguë de l'enfant. [En ligne]. 2016 [cité le 04/10/2016].https://www.vidal.fr/recommandations/1663/otite_moyenne_aigue_de_l_enfant/la_maladie/.
- [125].Persomed. Paracentèse. [En ligne]. 2007 [cité le 04/10/2016].http://www.oc-sante.fr/upload/fiches_information_patient/ORL/ORL%20Paracentese.pdf
- [126] SFORL. AINS et infections ORL pédiatriques. [En ligne]. 2015 [cité le 08/12/2017].<https://www.orlfrance.org/wp-content/uploads/2017/06/AINS-et-infections-ORL-pediatriques.pdf>
- [127] AFSSAPS. Prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant. Recommandations. [En ligne]. Juin 2009 [cité le 06/10/2016].https://www.pediadol.org/IMG/pdf/Afssaps_reco.pdf.
- [128] Haute Autorité de Santé (HAS). Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine. [En ligne]. Janvier 2016 [cité le 06/10/2016].http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-02/prise_en_charge_medicamenteuse_de_la_douleur_chez_lenfant_alternatives_a_la_codeine_-_fiche_memo.pdf.
- [130] Peron J. M, Manguez J. F. Cellulites et fistules d'origine dentaire. Encyclo. Méd. Chir (Paris) stomatologie /odontologie 2002; 22033A10: 257-271. 2002;
- [131].HOBERMAN A, PARADISEJL, ROCKETTE HE, KEARNEY DH, BHATNAGARS, SHOPE TR, et al. Shortened antimicrobial treatment for acute otitis media in young children. The New England Journal of Medicine. 2016 ; 375 :2446-2456
- [132] EurekaSanté. Otite aiguë chez l'enfant. [En ligne]. 2014 [cité le 04/10/2016].[.http://eurekasante.vidal.fr/maladies/chez-les-enfants/otite-aigue-enfant.html](http://eurekasante.vidal.fr/maladies/chez-les-enfants/otite-aigue-enfant.html).
- [133] HERRERA D., ROLDAN S et SANZ M. The periodontal abscess: a review.J. Clin. Periodontol., 2000, 27, 377-386. 2000;
- [134] Cellulites cervico-faciales diffuses d'origine dentaire: à propos de 60 cas. Médecine Buccale Chirurgie Buccale. 2009;15(3):127–135.
- [135] Zhang W-J, Cai X-Y, Yang C, Zhou L-N, Cai M, Lu X-F, Zheng L-Y, Jiang B. Cervical necrotizing fasciitis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a case report. International journal of oral and maxillofacial surgery. 2010;39(8):830–834.;290:628 33
- [136] GORDON G. hyperpigmentation of the skin associated with minocyclinothérapie. Arch,Dermatolog. 1985-121,618-623- Hoigner Side effects of drugs Vol.9 Excerpta Medica ed.Amsterdam-1980
- [137] Réévaluation de l'intolérance de la vancomycine Presse Médicale 1983,12,1609-1910
- [138] ROUVEIX B et al Neutropénies induites par les bétalactamines thérapie 1986,43,489-492

[139] PESSAYRE D. et al Hépatites médicamenteuses in pharmacologie clinique.
Bases de la thérapeutique J.P Giraud-Expansion SCI,F2 2e ed Paris