

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'enseignement supérieur

et de la recherche scientifique

Université Saad Dahleb _BLIDA_

Faculté de médecine

Département de pharmacie



Thème :

Le bon usage des antibiotiques au milieu hospitalier

Mémoire de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de **Docteur en Pharmacie**

Session septembre 2021

Présentée par :

M^{lle} : SELLAMI ikram

M^{lle} : AISSAT soumia

Encadré par : Pr. BOUAMRA ABDERREZAK MCA en Epidémiologie

Devant le jury suivant :

Pr. BENMHAMED ABDELHALIM.....Président.

Pr. OUKID SAMIRA.....Examinatrice.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, nous remercions ALLAH, notre créateur de nous avoir donné la force, la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail modeste.

Nous adressons un grand remerciement :

À notre encadreur Pr. A.BOUAMRA qui a proposé le thème de cette thèse Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, nous vous remercions de nous avoir guidées.

Nous tenons également à remercier les membres de jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant de siéger notre soutenance :

Pr. BENMHAMED.A pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Nous souhaitons exprimer notre gratitude à Pr. OUKID.S pour avoir examiné et évalué cette thèse. Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et pour vos précieux conseils et remarques.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A ceux qui ont fatigué pour moi toute sa vie et endurent des épreuves pour me protéger

« Mon père **Hadj Ahmed** Dieu a prolongé sa vie »

A la prunelle de mes yeux et à la personne la plus précieuse de ma vie

« Ma mère **Oum el khir** que Dieu la protège »

A mon très cher frère **Mohammed** que Dieu le protège et lui accorde le succès dans sa vie.

A mes très chères sœurs « **Souad, Fouzia, Zinab, Samia, Nabila, Messaouda** » que Dieu les protèges.

A mes neveux « **Nour, Anis, Rayan, Ilyes, Walid, Abir, Zakaria, Ayoub, Maria, Younes, Meriem, Sarah, Amira, Mohammed, Soujoud, Zahra, Miral** » que Dieu les protèges.

A ma chère copine et ma binôme **Ikram**, merci pour les moments inoubliables durant ces années, merci pour ton amitié et ton soutien.

A mes chères amis « **Yasmine, Naziha, Madjda, Fahima, Khawla et Fati** » je veux souhaite de bonheur, de santé et de réussite, vous êtes des amours.

Soumia



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A mon cher père **Djilali** l'épaule solide, source de motivation et de soutien, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour et le respect qui j'ai pour vous.

A ma chère mère **Khadra** pour ses encouragements, ses sacrifices pour nous et leur douaa tout le long de ma vie.

A mes frères **Oussama** et **Amine** qui n'ont pas cessé de me conseiller et encourager, que Dieu les protège avec leurs enfants.

A mes sœurs aussi **Imane** et **Asma** pour leur soutien et amour je veux souhaiter tout la réussite et le bonheur avec vos enfants.

A mon fiancé **Ahmed** qui a été toujours à mes côtés pour m'encourager et à toute ma belle famille.

A ma grande famille et toute personne participée de près ou loin à ma réussite.

Sans oublier mon binôme **Soumia** pour toutes ces années passées ensemble et sa compréhension, je te souhaite une heureuse vie pleine de santé.

Et à tous mes **amis**, vous êtes des amours.

Ikram



RESUME

A partir des années 1950, de nombreux antibiotiques ont été découverts ou synthétisés, ces molécules ont la propriété de tuer les bactéries ou d'en limiter leur multiplication ce qui permet de traiter les maladies infectieuses, la résistance bactérienne aux antibiotiques est apparue rapidement après leur introduction dans le traitement de ces derniers. L'émergence de cette résistance est un phénomène naturel, mais qui est accéléré par le mauvais usage et la prescription inappropriée des antibiotiques chez l'homme et l'animal.

Dans notre étude, nous abordons les problèmes d'antibiothérapie inadaptée à la bactérie ou à la situation clinique, et les problèmes les plus fréquemment rencontrés avec les prescriptions sont les plus nombreuses avec les familles d'antibiotiques les plus consommées (fluoroquinolones, C3G, pénicilline A, glycopeptides) et dans les infections les plus fréquentes (urinaires, respiratoires, abdominales et bactériémies)

Pour réduire l'émergence des nouvelles résistances on organise et applique les modalités de la prescription des antibiotiques à l'hôpital pour assurer un rapport bénéfice/risque optimale qui sont représentées par des recommandations concernant l'antibiothérapie curative, l'antibioprophylaxie et l'association des antibiotiques.

Enfin, à l'issue de ce travail de mémoire, il apparaît nécessaire d'accélérer la mise en place des stratégies actives dans le milieu hospitalier, notamment de suivre les recommandations professionnelles fixées par l'Haute Autorité de Santé.

Mots clés : résistance, bactérienne, antibiothérapie, recommandations, Blida-Algérie-.

ملخص

منذ الخمسينيات من القرن الماضي ، تم اكتشاف أو تصنيع العديد من المضادات الحيوية، هذه الجزيئات لها خاصية قتل البكتيريا أو الحد من تكاثرها الذي يستخدم لعلاج الأمراض المعدية ، ظهرت مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية بسرعة بعد إدخالها في علاج هذه الأخير. إن ظهور هذه المقاومة ظاهرة طبيعية، لكنها تتسارع بسبب سوء استخدام المضادات الحيوية ووصفها بشكل غير مناسب عند الإنسان والحيوان.

في دراستنا ، نعالج مشاكل المضادات الحيوية غير المناسبة للبكتيريا أو الحالة السريرية ، وأكثر المشاكل التي نواجهها مع الوصفات الطبية هي الأكثر عددًا مع عائلات المضادات الحيوية الأكثر استهلاكًا (الفلوروكينولونات ، C3G ، البنسلين A ، الجليكوببتيدات) وفي أكثر أنواع العدوى شيوعًا (المسالك البولية ، التنفسية ، البطنية ، تجرثم الدم). للحد من ظهور مقاومات بكتيرية جديدة ننظم ونطبق إجراءات وصف المضادات الحيوية في المستشفى من أجل ضمان علاقة فائدة / مخاطر مثالية و التي تتمثل في التوصيات الخاصة بالعلاج بالمضادات الحيوية والوقاية بالمضادات الحيوية و دمج المضادات الحيوية.

أخيرًا ، في نهاية عمل الذاكرة هذا ، يبدو أنه من الضروري تسريع تنفيذ الاستراتيجيات النشطة في بيئة المستشفى ، ولا سيما اتباع التوصيات المهنية التي وضعتها الهيئة العليا للصحة .

الكلمات المفتاحية : مقاومة ، بكتيرية ، علاج بالمضادات الحيوية ، توصيات ، البليدة-الجزائر-.

ABSTRACT

From the 1950s, many antibiotics were discovered or synthesized, these molecules have the property of killing bacteria or limiting their multiplication which is used to treat infectious diseases, bacterial resistance antibiotics appeared quickly after their introduction in this latter treatment. The emergence of this resistance is a natural phenomenon, but one which is accelerated by the misuse and inappropriate prescribing of antibiotics in humans and animals.

In our study, we address the problems of antibiotics unsuitable for the bacteria or the clinical situation, the most frequently encountered problems with prescriptions are the most numerous with the families of antibiotics the most consumed (fluoroquinolones, C3G, penicillin A , glycopeptides) and in the most frequent infections (urinary, respiratory, abdominal and bacteremia).

To reduce the emergence of new resistance we organize and apply the procedures for prescribing antibiotics in the hospital for ensure optimal report benefit \ risk which are represented by recommendations for curative antibiotic therapy, antibiotic prophylaxis and combinations of antibiotics.

Finally, at the end of this memory work, it appears necessary to accelerate the implementation of active strategies in the hospital environment, in particular to follow the professional recommendations set by the High Authority of Health.

Keywords : bacterial, resistance, antibiotic therapy, recommendations, Blida-Algeria-.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Liste des pénicillines avec leurs spectres d'action , voie d'administration, posologie et leurs indications.....	16
Tableau 2 : Liste des pénemes avec leurs spectre d'action , voie d'administration, posologie, et leurs indications.....	18
Tableau 3 : Classement des céphèmes selon leurs activités antibactériennes en génération.....	20
Tableau 4 : Les glycopeptides.....	23
Tableau 5 : Colistine avec leurs spectre d'action, voie d'administration, posologie, et leurs indications.....	24
Tableau 6 : Classification des fluoroquinolone.....	25
Tableau 7 : Les nitro-imidazolés.....	26
Tableau 8 : La rifampicine injectable.....	27
Tableau 9 : Classification des aminosides.....	28
Tableau 10 : Vibraveineuse (doxycycline anhydre).....	29
Tableau 11 : Macrolide à usage hospitalier.....	30
Tableau 12 : Les Phénicolés.....	32
Tableau 13 : L'acide fusidique.....	32
Tableau 14 : Exemple d'association d'antibiotique.....	47
Tableau 15 : Les antibiotiques contre indiqué chez l'enfant.....	61
Tableau 16 : les antibiotiques contre indiqué au cours de grossesse et allaitement.....	61
Tableau 17 : Adaptation posologique des fluoroquinolones en fonction de la sévérité d'altération de la fonction rénale.....	62
Tableau 18 : Autre Contre-indication d'antibiotique.....	62
Tableau 19 : Les interactions médicamenteuses.....	63
Tableau 20 : Les Accident toxiques liées à l'antibiothérapie.....	67
Tableau 21 : Comment évaluer le poids afin d'adapter les posologies chez les patients aux poids extrêmes	74
Tableau 22 : Résistance naturelles et acquise de l'Amoxicilline.....	76
Tableau 23 : Les trois niveaux d'analyse d'ordonnance.....	97
Tableau 24 : Les principaux objectifs de système d'information.....	104

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Comparaison entre la paroi cellulaire d'une bactérie gram positive (à droite) et gram négative (à gauche).....	6
Figure 2 : Représentation schématique d'une bactérie	8
Figure 3 : Alexander Fleming.....	12
Figure 4 : Mode d'action des antibiotiques	14
Figure 5 : Action des sulfamides et du triméthoprime sur la synthèse de l'acide folique.....	34
Figure 6 : Différents mécanismes d'acquisition de résistance chez les bactéries.....	51
Figure 7 : Pression de sélection antibiotique.....	52
Figure 8 : Les principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques.....	56
Figure 9 : Les infections d'origine endogène.....	59
Figure 10 : Les infections d'origine exogène	60
Figure 11 : Erythème pigmenté fixe.....	66
Figure 12 : Représentation schématique des différents paramètres pharmacocinétique et pharmacodynamique après une dose unique d'antibiotiques per os.....	71
Figure 13 : la méthode des disques (boîte de pétri)	94
Figure 14 : Ordonnance pour les antibiotiques à prescription nominative.....	96
Figure 15 : Grille de recueil des données (antibiothérapie initiale documentée de 1ère intention si NON, passer au cadre suivant).....	107
Figure 16 : Pertinence de la prescription (en référence aux recommandations de l'établissement ou régionales)	107

LISTE DES ABREVIATIONS

A

- **ABC** : ATP-binding cassette
- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- **ALAT** : Alanine aminotransférase
- **ARNm** : Acide ribonucléique messenger
- **ARNr** : Acide ribonucléique ribosomique
- **ARNt** : Acide ribonucléique de transfert
- **ASAT** : Aspartate aminotransférase
- **ASC** : Air sous la courbe
- **ATP** : Adénosine triphosphate
- **ATM** : Assistant technique médical
- **AVK** : Anti vitamine K

B

- **BLSE** : Beta lactamase à spectre étendu
- **BMR** : Bactéries multi-résistantes
- **BHRe** : Bactéries hautement résistantes émergentes

C

- **CAI** : Commission des anti-infectieux
- **CHU** : Centre hospitalo-universitaire
- **CLIN** : Comité contre les infections nosocomiales
- **CME** : Commission médicale d'établissement
- **CMI** : Concentration minimale inhibitrice
- **COMEDIMS** : Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles

D

- **DDJ** : Dose définie journalière
- **DHOS** : Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
- **DHF** : Dihydrofolate
- **DPJ** : Dose prescrite journalière

E

- **EPC** : Enterobactéries productrices des carbapénémases
- **ERG** : Enterococcus faecium résistant aux glycopeptides
- **EOHH** : Equipe opérationnelle d'hygiène hospitalière

F

- **FC** : Facteur de correction
- **FDA** : Food and drug administration
- **FNS** : Formule de numération sanguine
- **FPIA** : Immunofluorimétrie

G

- **G6PD** : Glucose 6 phosphate déshydrogénase
- **GRPA** : Consommation en grammes de principe actif

H

- **HAS** : Haute autorité de santé
- **HCV** : Virus de l'hépatite c
- **HMG COA** : Hydroxyméthylglutaryl-coA réductase
- **(H)REZ** : (isoniazide) rifampicine-ethambutol-pyrazinamide

I

- **ICPTM** : Infections compliquées de la peau et des tissus mous
- **IMAO** : Inhibiteur de monoamine oxydase
- **INR** : International normalized ratio
- **IR** : Insuffisance rénale
- **IU** : Infection urinaire

L

- **LCR** : Liquide céphalo-rachidien
- **LFX** : Lévofloxacine
- **LPS** : Lipopolysaccharide
- **LZD** : Linézolide

M

- **MALTO-ToF** : Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation
- **MCS** : Multiple chemical sensitivity
- **MDR** : Multiple –drug – résistance
- **MET-R** : Résistante à la méticilline
- **MET-S** : Sensible à la méticilline
- **MLS** : Macrolide –lincosamide –streptogramine

N

- **NDM-1** : La New Delhi métallo-bêta-lactamase

O

- **OMA** : Otite moyenne aigue
- **OMS** : Organisation mondiale de la santé
- **ORL** : Ortho rhino –laryngologie

P

- **PABA** : Acide para amino benzoïque
- **PBPs** : Pénicillin binding protein
- **PCR** : Polymérase chain reaction
- **PD** : Pharmacodynamique
- **PDR** : Bactéries pandrug- résistant
- **PEZ** : Pyrazinamide
- **PG** : Peptidoglycane
- **PK** : Pharmacocinétique
- **PLP** : Protéines liant les pénicillines
- **PSDP** : Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline
- **PUI** : pharmacie à usage intérieur

R

- **R** : Résistante.
- **RAA** : Rhumatisme articulaire aigu.

S

- **S** : Sensible.
- **SARM** : Staphylococcus aureus résistant à la métiline
- **SASO** : Staphylocoque aureus sensible à l'oxacilline
- **SDR** : Specific-drug-résistance
- **SGOT** : Sérum glutamo-oxalacétique transférase
- **SGPT** : Sérum glutamopyruvate transférase
- **SIMR** : surveillance intégrée de la maladie et la riposte
- **SNC** : Système nerveux centrale

T

- **TA** : Tension artériel.
- **TDZ** : Tédizolide.
- **THFA** : Tetrahydrofolique acid.
- **TMP** : Triméthoprime.
- **TQ** : Temps de quick.
- **tuberculose Hr** : Tuberculose confirmée résistante à l'isoniazide, sensible à la rifampicine.

V

- **VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine
- **VRE** : Vancomycine –résistant

X

- **XDR** : Extensively-drug-resistant

RESUME.....	IV
LISTE DES TABLEAUX.....	VII
LISTE DES FIGURES	VII
LISTE DES ABREVIATIONS.....	IX

TABLE DES MATIERES

Introduction	1
CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES BACTERIES	4
1. Définition	4
2. Morphologie.....	4
3. Le pouvoir pathogène et virulence	8
4. Les principales bactéries incriminées dans les infections humains.....	9
4.1. La famille des Entérobacteriaceae.....	9
4.2. Les bacilles a gram négatif non fermentaires opportunistes.....	9
4.3. La famille des Streptococcaceae et Enterococcaceae	10
4.4. La famille des Staphylococcaceae.....	10
4.5. Haemophilus influenzae.....	10
CHAPITRE II : LES ANTIBIOTIQUES	12
1. Historique des antibiotiques.....	12
2. Définition et l'origine des antibiotiques.....	12
3. Caractéristiques des antibiotiques.....	13
4. Classification et mode d'action.....	13
4.1. Critères de classification.....	13
4.2. Mode d'action	14

4.3. Classification des antibiotiques les plus utilisés au milieu hospitalier	15
4.3.1. ATB agissant par toxicité sélective	15
4.3.1.1. ATB agissant sur la paroi bactérienne.....	15
4.3.1.2. ATB agissant sur la membrane cytoplasmique.....	24
4.3.1.3. ATB agissant sur la synthèse protéique.....	25
4.3.2. Inhibiteurs de la synthèse des folates (inhibiteurs compétitifs).....	32
4.3.3. Isoniazide.....	35
4.3.4. Ethambutol.....	35
4.3.5. Pyrazinamide	36
5. Antibiotiques critiques	36
5.1. Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactérienne.....	36
5.2. Antibiotiques de dernier recours	37
5.2.1. Bêta-lactamines	37
5.2.2. Glycopeptides et apparentés	38
5.2.3. Lipopeptides cycliques.....	40
5.2.4. Aminoglycosides.....	40
5.2.5. Macrolides.....	41
5.2.6. Fluoroquinolones	41
5.2.7. Tétracyclines	42
5.2.8. Glycylcycline	42
5.2.9. Oxazolidinones	43
5.2.10. Diaminopyrimidine	44
6. Association des antibiotiques.....	44
CHAPITRE III : LES PROBLEMES LIÉS À L'UTILISATION INADÉQUATE DES	
ANTIBIOTIQUES	49
1. Résistance aux antibiotiques.....	49

1.1.	Apparition et développement des résistances bactériennes.....	49
1.2.	Définition de la résistance bactérienne.....	49
1.3.	Types d'antibiorésistances.....	50
1.3.1.	Innée ou naturelle	50
1.3.2.	Acquise	50
1.4.	Mécanismes de la résistance bactérienne	52
1.4.1.	Modification de la cible	52
1.4.2.	Protection de la cible de l'antibiotique	53
1.4.3.	Inactivation enzymatique de l'antibiotique	53
1.4.4.	Résistance par imperméabilité.....	54
1.4.5.	Pompes à efflux (l'efflux actif).....	54
1.4.6.	Mécanismes de résistance découverts récemment.....	55
1.5.	Bactéries multi-résistantes (BMR).....	56
1.5.1.	Superbactéries	56
1.5.2.	Bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe).....	56
1.6.	Corrélation entre consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne.....	57
1.6.1.	Mésusage des antibiotiques et propagation de l'antibiorésistance.....	57
1.6.1.1.	Antibiothérapie non terminée	57
1.6.1.2.	Prescription d'antibiotique pour des pathologies virales.....	58
1.6.1.3.	Utilisation du mauvais antibiotique pour la mauvaise bactérie.....	58
1.6.1.4.	Propagation de l'antibiorésistance	58
2.	Iatrogénie liée à l'antibiothérapie	60
2.1.	Les risques majeurs de l'antibiothérapie	60
2.1.1.	Les contres indications des antibiotiques.....	60
2.1.2.	Les interactions médicamenteuses	63
2.2.	Les effets indésirables	65

2.2.1. Accidents d'intolérance	65
2.2.2. Accidents liés à l'activité antibactérienne	66
2.2.3. Accidents toxiques	67
CHAPITRE IV : LES DISPOSITIONS RELATIVES A LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES	69
1. Organisation générale de la prescription des antibiotiques à l'hôpital.....	69
2. Modalités de prescription des antibiotiques pour assurer un bénéfice\risque optimale.....	70
2.1. Recommandations concernant l'antibiothérapie curative	70
2.2. Recommandations relative aux associations des antibiotiques	77
2.2.1. Bactéries nécessitants une association	77
2.2.2. ATB utilisé en association	78
2.2.3. Le terrain d'une association	78
2.2.4. Pathologies nécessitants une association	79
2.3. Recommandations concernant l'antibioprophylaxie chirurgicale.....	83
2.3.1. Malades présentant un risque infectieux particulier	83
2.3.2. Sujets porteurs d'une cardiopathie congénitale (sauf Communication interauriculaire) ou d'une prothèse	84
2.3.3. Transplantation.....	84
2.4. Mixing cycling	85
CHAPITRE V : ROLE DES ACTEURS HOSPITALIES DANS LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES	88
1. Acteurs institutionnels	88
1.1. Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIM).....	88
1.2. Le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN).....	89
1.3. La commission des anti-infectieux	89
2. Laboratoire de microbiologie	92

3. Service de pharmacie.....	95
3.1. Gestion, approvisionnement, détention	95
3.2. Dispensation.....	96
3.3. Information.....	98
3.4. Evaluation.....	99
3.4.1. Un suivi annuel des consommations d'antibiotiques pour l'établissement et par secteur d'activité.....	100
3.4.2. Les principaux types d'activité médicale ou centres de responsabilité (en particulier réanimation, blocs opératoires, etc.)	100
4. Equipe opérationnelle d'hygiène hospitalière (EOHH).....	101
5. Service clinique	101
CHAPITRE VI : INFORMATION, FORMATION ET L'EVALUATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE	104
1. Information et formation.....	104
1.1. Système d'information de l'hôpital.....	104
1.2. Les programme de formation.....	105
2. L'évaluation de l'antibiothérapie.....	105
2.1. Méthodes d'évaluation de l'antibiothérapie	106
2.1.1. Quantitative	106
2.1.2. Qualitative	106
2.1.3. Evaluation de type « audit ».....	107
CONCLUSION	110
REFERENCES.....	XVIII
ANNEXES.....	XXVII

Introduction :

Il existe de nombreuses espèces bactériennes pathogènes à l'origine de beaucoup des maladies infectieuses [1].

Les antibiotiques ont été l'une des innovations thérapeutiques du XX^{ème} siècle et ont largement contribué à l'amélioration de l'espérance de vie en réduisant la mortalité et la morbidité associées aux maladies infectieuses. Leur utilisation s'est largement banalisée et est devenue la panacée de la médecine [2]. malheureusement, les bactéries ont acquis rapidement des mécanismes de résistance leur permettant d'échapper à leur action. L'utilisation massive et inappropriée des antibiotiques en santé humaine mais aussi en milieu vétérinaire est à l'origine de ce phénomène.

A l'heure actuelle où de nouvelles résistances aux antibiotiques à très large spectre émergent, conduisant à un nombre croissant de situations d'impasses thérapeutiques, et où leur diffusion internationale est favorisée par des échanges toujours plus nombreux, la résistance bactérienne aux antibiotiques constitue un problème majeur de santé publique de par le monde [3].

L'usage inappropriée de ces antibiotiques dans les unités de soins augmente non seulement la dissémination des souches multi-résistantes entre les personnes hospitalières mais aussi augmente le risque de toxicité pour le patient, comme les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, les surinfections et même la morte [4].

La prescription des antibiotiques doit prendre en compte l'effet recherché sur l'infection des malades traités, au même temps leurs effets sur l'écologie bactérienne et donc sur la collectivité. Il est ainsi essentiel de retarder l'apparition et/ou l'extension des résistances bactériennes, et de préserver le plus longtemps possible l'activité des antibiotiques [5].

Notre présent travail tentera de répondre à la question suivante : « **quelle politique doit être établie au sein des établissements de santé pour le bon usage des antibiotiques ?** »

En assignant l'objectif suivant.

Objectif

Implémenter, dans le cadre d'une démarche interdisciplinaire, différents outils nécessaires au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé.

Pour répondre à cet objectif, notre mémoire se compose de deux parties revues de la littérature, une première partie composée de trois chapitres : des généralités sur les bactéries, les antibiotiques et enfin les problèmes liés à l'utilisation de ces antibiotiques.

Dans la deuxième partie, nous identifierons les différentes dispositions relatives à la prescription des antibiotiques, le rôle des acteurs hospitaliers dans le bon usage des antibiotiques, ainsi que l'information et la formation de personnels de santé et l'évaluation de l'antibiothérapie et enfin une conclusion.

CHAPITRE I :

GENERALITES SUR LES BACTERIES

Chapitre 1 : Généralités sur les bactéries :

1. Définition :

Les bactéries sont des micro-organismes vivants unicellulaires rudimentaires (protistes inférieurs ou procaryotes), elles sont parfois pluricellulaires (généralement filamenteuse), ces cellules sont dépourvues de nombreuses organelles cytoplasmiques (mitochondries, appareil de Golgi, réticulum endoplasmique ...) avec noyau primitif sans membrane nucléaire.

Le métabolisme bactérien (respiration aérobie, métabolisme anaérobie) est basique, elles se multiplient par scissiparité (division simple) [6].

Les bactéries sont ubiquitaires et sont présentes dans tous les types de biotopes rencontrés sur terre, elles ont trois types de comportement relationnel : saprophytes, commensales et parasites [7].

Elles sont essentiellement non pathogènes à l'exception d'une centaine d'espèces « potentiellement pathogènes » [6].

2. Morphologie des bactéries :

Les bactéries présentent une grande diversité de tailles et de formes, les cellules bactériennes typiques ont une taille comprise entre 0.5-5µm de longueur [8].

La plupart des bactéries sont soit sphériques soit en forme de bâtonnets, dans le premier cas elles sont appelées cocci et dans le second bacilles, il existe aussi des formes intermédiaires : les coccobacilles [9].

La structure bactérienne est composée d'éléments obligatoires et d'éléments facultatifs.

2.1. Les éléments obligatoires :

2.1.1. Le matériel nucléaire :

Les cellules procaryotes ne possèdent pas de noyau, mais possèdent du matériel nucléaire sous forme d'un chromosome unique et circulaire, ce chromosome est constitué d'un filament hélicoïdal d'acide désoxyribonucléique (ADN) bicaténaire représentant le support de l'information génétique.

2.1.2. Le cytoplasme :

Il est beaucoup plus simple que celui des cellules eucaryotes, il est riche en ARN et en ribosomes, les ribosomes jouent un rôle essentiel dans la synthèse des protéines, le

cytoplasme contient aussi des granulations de réserve (glycogène, polyphospholipide, beta-hydroxybutyrate...)

2.1.3. La membrane cytoplasmique :

Elle est constituée de lipides (phospholipide) organisés en deux couches dans l'épaisseur de cette membrane sont enchâssées des protéines transmembranaires ou exposées qui sont perméase pour les substances nutritionnels, des enzymes de synthèse du peptidoglycane.

2.1.4. La paroi :

Elle est présente chez toutes les espèces bactériens à l'exception des mycoplasmes, la paroi est constituée essentiellement de peptidoglycane qui est synthétisé par des enzymes PBPs ce sont transpeptidases et carboxypeptidases.

Les bactéries à gram positif il y a de nombreuses couches de peptidoglycane celle-ci contient aussi des protéines et des structures polysidique : acide téchoïque associés étroitement au peptidoglycane.

Chez les bactéries à gram négatif il n'y a au plus deux couches de peptidoglycane associé à une enveloppe externe riche en lipopolysaccharides LPS (sur le plan immunologique, le Lps constitué l'antigène O, sur le plan physiopathologique représente l'endotoxine).

La paroi détermine la forme de la bactérie et constitue une protection très efficace contre un environnement hostile **[10]**.

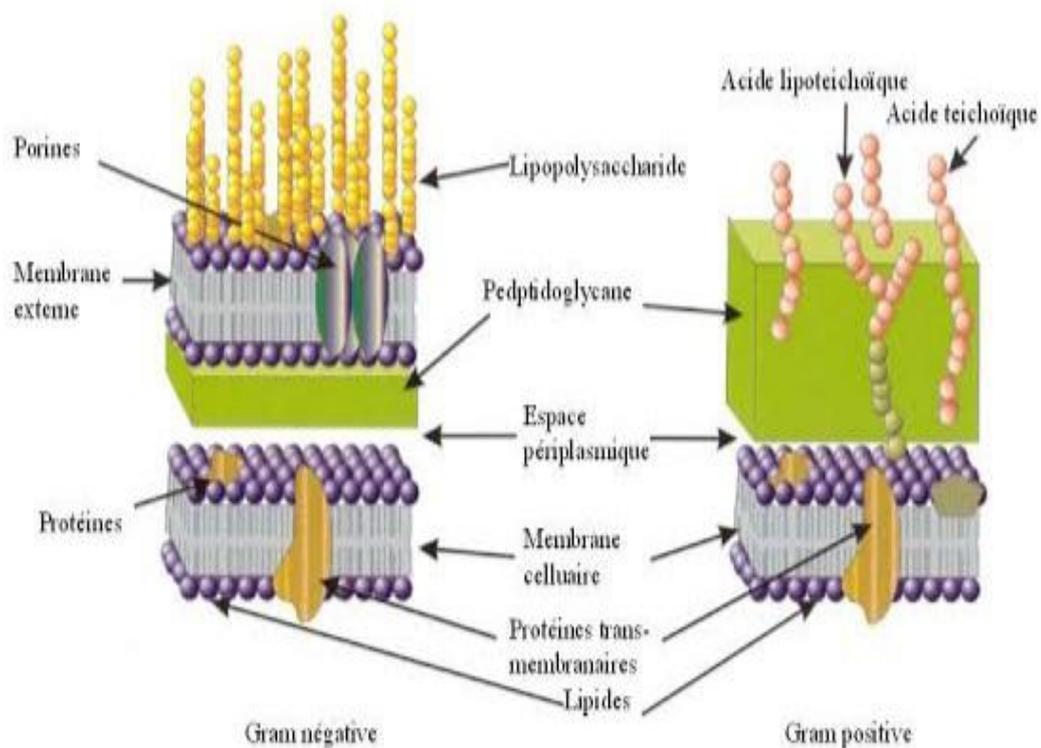


Figure 1 : Comparaison entre la paroi cellulaire d'une bactérie gram positive (à droite) et gram négative (à gauche) [11].

2.2. Les éléments facultatifs :

Sont les structures inconstantes chez les bactéries.

2.2.1. L'ADN extra-chromosomique (les plasmides) :

Sont des molécules d'ADN bicaténaire à réplication autonome, ils codent pour la synthèse de différentes protéines enzymatiques confèrent ainsi à la bactérie qui les possède des caractères particuliers tels que la résistance aux antibiotiques.

Ces plasmides sont transmissibles à des autres bactéries.

2.2.2. La capsule :

Est une structure externe qui entoure la bactérie, sa constitution est le plus souvent polysaccharidique.

C'est un facteur de virulence car elle protège la bactérie de la phagocytose.

Les antigènes capsulaires sont dénommés antigène K.

2.2.3. Les flagelles ou cils :

C'est des appendices filamenteux composés entièrement de protéines (flagellines)

Ils permettent la mobilité des bactéries, ces antigènes appelés antigène H.

Elles sont différentes d'une espèce bactérienne à une autre.

2.2.4. Les pilis ou fimbriae :

De nombreuses bactéries possèdent des appendices de surface plus courts et plus fins que les flagelle l'on appelle pili, on distingue deux catégories :

Les pilis communs :

Sont des structures protéique filamenteuses disposés régulièrement à la surface de la bactérie, ils sont utile pour l'adhésion des bactéries aux interfaces et particulièrement aux muqueuses, donc sont des factures de virulences.

Les pili sexuels :

Plus longs mais moins nombreux que les pili communs, sont codés par des plasmides (facteur F) ils jouent un rôle essentiel dans l'attachement des bactéries entre elles au cours des échanges de matériel.

Les bactéries capable de produire des pili sexuels sont dénommés bactéries « males » à l'opposé des autres qui sont dites « femelle » **[10]**.

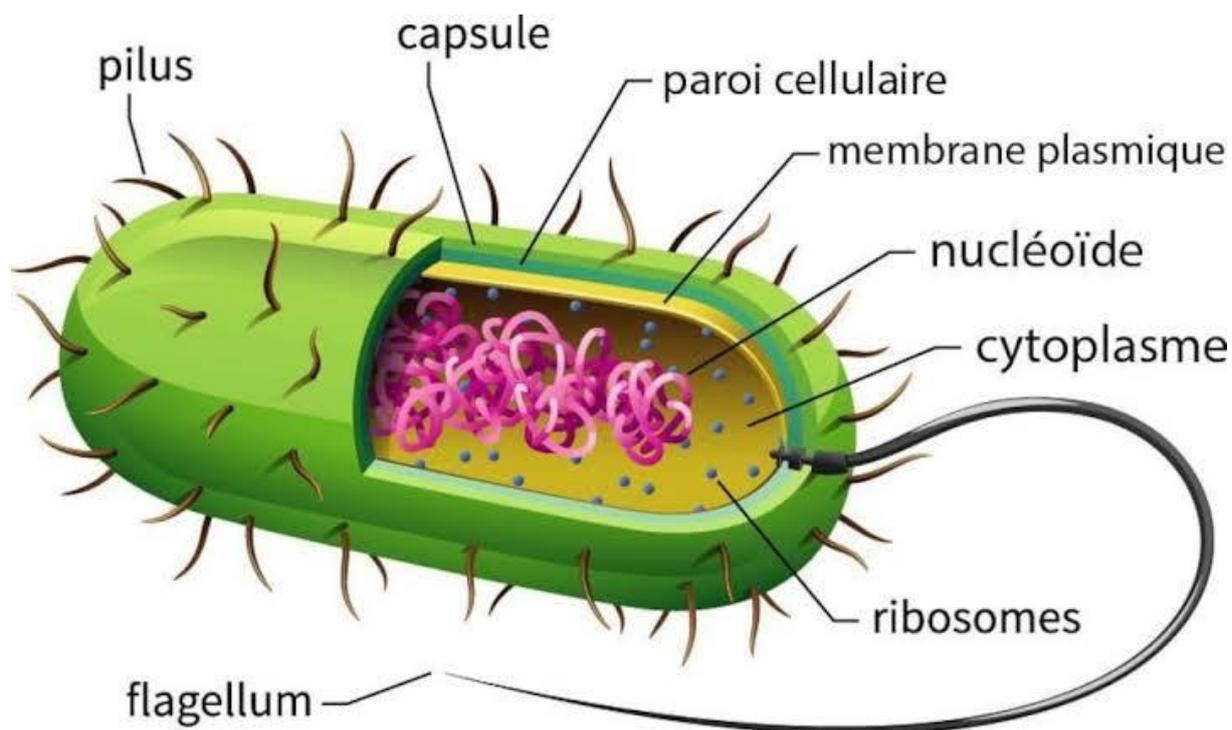


Figure 2 : Représentation schématique d'une bactérie [12].

3. Pouvoir pathogène et virulence :

3.1. Définition :

La virulence : désigne l'intensité du pouvoir pathogène d'un microorganisme ; elle est facilement mesurable pour les pathogène létale mais celle des pathogènes à effets sous-létaux est plus complexe à évaluer elle est définie par la dose donc notion quantitative.

Pouvoir pathogène : ou pathogénicité d'une bactérie mesure sa capacité à provoquer des trouble chez son hôte, il est varié selon la souche (sérovar) et dépend de son pouvoirs invasif donc elle est définie par notion qualitatif.

Selon le type de bactérie on distingue :

A. Les bactéries pathogènes spécifiques :

Elles sont capables de provoquer une maladie bien caractérisée chez tous les sujets d'une même espèce qu'ils soient ou non immunocompétents parmi elles on a :

Les bactéries pathogènes spécifiques strictes : qui sont toujours pathogène.

Les bactéries pathogènes spécifiques non strictes : qui peuvent être hébergées sans produire de maladie .

B. Les bactéries pathogènes opportunistes :

Ce sont des bactéries commensales (bactéries de la flore résidente de l'homme) ou saprophytes (bactéries de l'environnement) qui peuvent devenir pathogène lorsque les défenses de l'hôte sont affaiblies (immunodépression) [13].

4. les principales bactéries incriminées dans les infections humaines :

4.1. La famille des Entérobacteriaceae :

Sont des bacilles à gram négatif, retrouvé partout dans le sol, dans l'eau, et surtout dans l'intestin de l'homme et des animaux, elles sont l'une des plus importantes familles de bactérie, autant du point de vue quantitatif que du point du vue qualitatif .

Les espèces les plus communément isolées en bactériologie chimique appartiennent aux genres : Escherichia, Salmonella, Shigella, Citrobacter, Enterobacter, Morganella, Proteus, Providencia, Serratia, Yersinia.

4.1.1. Escherichia coli :

Hôte normal de l'intestin, représente la grande partie de la flore normale aérobie (80%) on la trouve aussi dans les milieux extérieurs (sol et les eaux) elle est responsable de :

Infection extra-digestif (80% des IU, méningite et bactériémie chez le NN) et d'infections digestives (entérite épidémique du nourrisson, colite hémorragique ...).

4.1.2. Salmonella enterica :

Sont des parasites de l'homme, des mammifères et des oiseaux, seules S.typhi S, S. paratyphi A sont strictement humaines, les salmonelles sont ingérés avec une boisson ou un aliment contaminé (contamination orale) et colonisant les ganglions lymphatiques intestinaux.

Elles sont responsables des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes, des gastro-entérites.

4.2. Les bacilles à gram négatif non fermentaires opportunistes :

Constitue un groupe bactérien très riche en individualité, composé d'une vingtaine de genres et plusieurs dizaines d'espèces telles que : Pseudomonas aeruginosa, Acintobacter baumannii, Stenotrophomonas maltophilia.

4.2.1. Acintobacter baumannii :

Sont des bactéries ubiquistes l'environnement naturel et hospitalier, chez l'homme elles font partie de la flore cutané de la peau saine (en particulier les localisations humides), ces germes se transmettent par voie manuporté et aéroportée, sont responsables d'infection nosocomiale, ce sont des septicémies et des pneumonies nosocomiales.

4.2.2. Pseudomonas aeruginosa :

C'est l'espèce la plus rencontrée en pathologie infectieuse, son nom commun est bacille pyocyanique, c'est une bactérie ubiquitaire, peuvent être à l'origine d'infections nosocomiales et communautaires.

Elles sont classées dans les pathogènes opportunistes, dans les infections nosocomiales, elle est impliquée dans :

Les pneumopathies, les infections urinaires, les infections cutanées.

4.3. La famille des Streptococcaceae et Enterococcaceae :

Ce sont des cocci à gram +, anaérobies aéro-tolérants, certains sont des parasites de l'espèce humaine, d'autres des commensaux de la muqueuse buccale, génitale ou de l'intestin.

Elles sont responsables des infections génitales et néonatales (streptocoque du groupe B), des méningites et des pneumonies (pneumocoque), des infections urinaires (entérocoque), des angines et des atteintes cutanées (streptocoque des groupes A, C, G)

4.4. La famille des Staphylococcaceae :

Ce sont des cocci à gram + ubiquitaires (sol, air, eaux), commensales de la peau et des muqueuses de l'homme et des animaux, les espèces les plus couramment isolées chez l'homme sont : S.aureus (la plus pathogène) S.epidermidis (souvent considéré comme opportuniste) et S.saprophyticus (responsable d'infections urinaires chez la femme jeune).

4.5. Haemophilus influenzae :(sérotype B++)

Bacille à gram négatif aéro-anaérobie facultatif, commensal des voies respiratoires supérieures de l'homme (dans une population donnée de 40 à 60 % d'enfants peuvent être porteurs), se transmet par voie aérienne (gouttelettes de salive).

Elle est responsable des infections de la sphère ORL chez l'enfant et des infections broncho-pulmonaires chez l'adulte [10].

CHAPITRE II

LES ANTIBIOTIQUES

Chapitre 2 : les antibiotiques

1. Historique des antibiotiques :

Contrairement à une idée communément admise, les antibiotiques ne sont pas sortis un beau jour du laboratoire d'Alexander Fleming.

Bien au contraire, la découverte fortuite de la pénicilline s'inscrit dans un ensemble de travaux scientifique intenses, qui culminent en 1928 et visant à combattre les maladies infectieuses [14].

En 1940, un groupe de scientifique mènent à bien les premiers essais chimiques portant sur la pénicilline [15], mais la production industrielle de la pénicilline ne débutera pas avant 1942.



Figure 3 : Alexander Fleming [16].

2. Définition et origine des antibiotiques :

Le terme «antibiotique » a été proposé par SELMAN WAKSMAN (1953) le découvreur de la streptomycine.

Sur base de l'étymologie du mot « antimicrobien » (du grec anti : contre et bios : la vie) est une substance naturelle ou synthétique qui détruit ou bloque la croissance des bactéries, dans le premier cas, en parle d'antibiotique bactéricide et dans le second cas d'antibiotique

bactériostatique. Un antibiotique peut être à la fois bactéricide et bactériostatique, tout dépendant de sa dose.

Un grand nombre des antibiotiques existants sont constitués de molécules naturelles, fabriquées par des micro-organismes (des champignons ou d'autres bactéries).

3. Caractéristiques des antibiotiques :

Les antibiotiques sont caractérisés par leurs :

- Activité antibactérienne (spectre d'activité).
- Toxicité sélective (mode d'action).
- Activité en milieu organique (pharmacocinétique).
- Bonne absorption et diffusion dans l'organisme.

Toutes ces caractéristiques conditionnent les indications de leur utilisation et les possibilités d'association à des différentes molécules afin d'élargir le spectre d'action [17].

4. Classification et mode d'action :

4.1. Critères de classification :

4.1.1. L'origine :

Élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi-synthétique).

4.1.2. Le mode d'action :

Inhibiteur de la synthèse de la paroi, la membrane cytoplasmique, des protéines ou des acides nucléiques.

4.1.3. Le spectre d'activité :

Listes des espèces sur lesquelles les ATB sont actifs (spectre étroit ou large).

4.1.4. La nature chimique :

Très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (exemple : cycle bêta-lactamine) sur laquelle il y a hémisynthèse.

La classification selon la nature chimique nous permet de classer les ATB en familles et en groupes (beta-lactamine, glucopeptide, fosfomycine, polypeptide, quinolone et fluoroquinolone, nitro-furane et nitro-imidazolé, rifampicine, aminoside, tétracycline macrolide et lincosamide, synergistine, phénécôlés, acide fusidique, sulfamide antibactériens et triméthoprime [18].

4.2. Mode d'action :

Les antibiotiques ont la propriété d'interférer directement avec la prolifération des micro-organismes à des concentrations tolérées par l'hôte, ils sont donc actifs sur les bactéries en phase de multiplication [19].

Les antibiotiques agissent à l'échelon moléculaire au niveau d'une ou de plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie.

Ils agissent par :

- Toxicité sélective au niveau de la :
 - Synthèse de la paroi bactérienne
 - Membrane cytoplasmique
 - Synthèse des protéines
 - Acides nucléiques
- Inhibition compétitive :

Dans ce cas l'antibiotique est un analogue structural, il interfère avec une fonction essentielle à la bactérie [20]

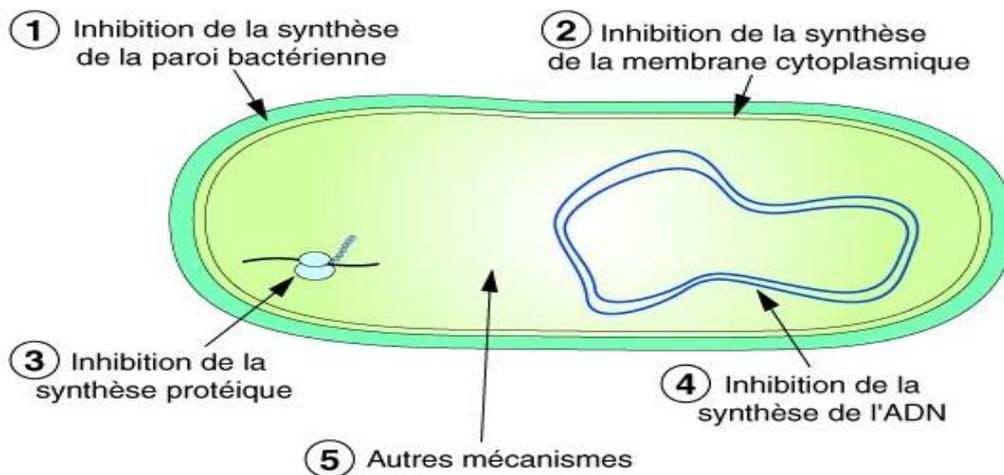


Figure4 : Mode d'action des antibiotiques [21].

4.3. Classification des antibiotiques les plus utilisés au milieu hospitalier :

Nous adopterons la classification selon le mode d'action et la structure chimique, la liste des antibiotiques cités n'est exhaustive.

4.3.1. ATB qui agissent par toxicité sélective :

4.3.1.1. ATB agissant sur la paroi bactérienne :

Les bêta-lactamines, les glycopeptides et les fosfomycines.

- **Les bêta-lactamines :**

Mode d'action :

L'activité des β -lactames est variable selon la molécule considérée mais le mécanisme d'action est commun à toutes ces molécules, qui sont bactéricides par destruction de la paroi bactérienne. Les bactéries possèdent une structure particulière avec présence d'une paroi dont le constituant principal est le PG [22].

Les lactames doivent traverser la paroi bactérienne, pour ensuite aller se fixer sur des protéines cibles de la membrane plasmique que l'on appelle les PLP = Protéines liant les Pénicillines ou « Pénicillin Binding Protein ». Ces PLP sont en fait des enzymes, transpeptidases, transglycosylases et carboxypeptidases, impliquées dans la synthèse du peptidoglycane.

L'inhibition des PLP aboutit à l'inhibition de la formation des ponts pentacycliques responsables de la structure réticulée de la paroi ce qui traduit par une inhibition de la synthèse du PG et donc arrêt de la croissance bactérienne [23].

La famille des bêta-lactamines est classée comme suit :

Les penames, les pénemes, les céphèmes et les monobactames.

A. Les penames : subdivise en 2 sous-groupes : - les pénicillines.
- les oxapenemes.

a. Les pénicillines :

Tableau 1 : liste des pénicillines avec leurs spectres d'action, voie d'administration, posologie et leurs indications [24], [25], [10].

Sous –groupes	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'action	Voie d'administration et posologie	Indication
Pénicilline G et ses dérivés	Benzyl pénicilline (péniG)	Cocci Gram(+) : Streptocoque (groupe A, C, G et B), pneumocoques sensibles. Cocci Gram(-) : Neisseria (surtout le méningocoque) Bacilles Gram(+) : Corynebacterium diphteriae, bacillus anthracis, listeria monocytogenes, anaérobies...	Par voie IM / IV en injections tous les 6 à 8 h : Adule : 50000 à 100000UI/Kg/jour soit 3 à 6M UI/jour (jusqu'à 50M UI/jour) Enfant : 50000 à 100000UI/Kg/jour (jusqu'à 250000UI/Kg/jour) Nouveau-né : 75000 à 200000 UI/Kg/jour (jusqu'à 750000UI/Kg/jour)	Infections broncho-pulmonaires, ORL, stomatologique, rénales, uro-génitales, cutanées, des tissus mous, endocardiques et septicémiques Prophylaxie de la gangrène gazeuse, et les rechutes de RAA
	Benzathine-benzylpénicilline (retardé)		Injection IM stricte : A. 2.4M UI E. > 25 Kg : 1.2M UI E. < 25 Kg : 0.6 M UI	
Pénicillines M ou anti-staphylococciques	Oxacilline	Staphylocoque producteur de pénicillinase SASO	Par perfusion IV : A. 8 à 12g/j en 4 à 6 administrations E. 100 à 200 mg/kg/j en 4 à 6 administrations (D. max : 12g/j)	Prévention des infections post-opératoires en chirurgie : antibioprophylaxie de courte durée (24 à 48 h maximum)
	Isoxazolyl –pénicillines : Cloxacilline, dicloxacilline, flucloxacilline.		Par perfusion IV : A .8 à 12 g/j en 4 à 6 administrations E. et N. 50 à 100 mg/kg/j (jusqu'à 200 mg/kg/j) en 4 à 6 injections	

Pénicillines A et ses dérivés

Aimnopénicillines	Ampicilline	Entérobactéries sauf : klebsiella, Enterobacter, Serratia et Protus indole+. Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae b sensible (pénicillinase-) Inactifs sur les genres Pseudomonas et Acinetobacter.	Par voie orale et IM : A. 2g /j E. 50mg/kg en 2 inj Par IV : A. 2à6 g/j E.100 à300mg/kg	Infections broncho-pulmonaires, ORL, stomatologique, rénales, uro-génitales, cutanées, des tissus mous, endocardiques et septicémiques (sauf les méningites)
	analogues de l'ampicilline : Amoxicilline Epicilline		Par voie IM en 2 fois : A. 2g/24h E. 50mg/kg/24h N.50mg/kg/24h Par voie IV	
Carboxy-pénicillines	Carbénicilline Ticarcline	Pseudomonas aeruginosa Bacilles à gram(-) résistants à l'ampicilline Entérobactéries productrices de céphalosporinase : Citrobacter, Enterobacter, Serratia, Protus indole (+)	A. 250 mg/kg/j E.300 mg/kg/j N.225 à 300 mg/kg/j en 3 perfusions IV de 20 à 30 minutes ou en 3 à 8 injections IV ou IM	Infection urinaires d'origine exogène à Pseudomonas et autres germes résistants à l'aminopénicilline.
Urédopénicillines (acyl-amino-pénicillines) :	Azlocilline Mezlocilline Pipéracilline	Entérobactéries productrices de céphalosporinase. Pseudomonas aeruginosa Acinetobacter	Injection IV	
Amidino-pénicilline :	Mecillinam Pivmecillinam	Spectre limite aux bacilles à Gram négatif : Enterobactéries, Pseudomonas aeruginosa	Orale	Cystite aigue simple

b. Les oxapénams :

Inhibiteurs des bêta-lactamases des germes Gram (+) et des Gram (-) mais peu actifs sur les céphalosporinase, présentant une faible activité thérapeutique intrinsèque, ils sont employés en association avec d'autres pénicillines.

Pénicillines sulfones :

Sulbactam (utilisé en association avec une lactamine)

Tazobactam (associé à la pipéracilline)

Oxapénames :

Acide clavulanique (administré conjointement avec certaines pénicillines afin d'élargir le spectre) [26].

B. Les pénèmes ou carbapénèmes :

Tableau 2 : liste des pénèmes avec leurs spectres d'action, voie d'administration, posologie, et leurs indications [24].

Antibiotiques (DCI)	Spectre d'action	Voie d'administration et posologie	Indication
Imipénème (tienam)	Très large : Cocci Gram (+) (sauf les Staphylocoques Meti R) et Gram(-), bacille Gram(-) et (+) à l'exception de (<i>Burkholderia cepacia</i> et <i>Xanthomonas maltophilia</i>), anaérobies Gram (+)et(-), <i>Nocardia</i>	Perfusion IV : A. 1 à 2 g/j en 3 à 4 perfusions (jusqu'à 50 mg/kg/j sans dépasser 4 g/j) E. >40kg : idm E. <40kg et N.>3mois : 60 mg/kg/j en 4 perfusions	Infection sévères notamment d'origine hospitalière (à l'exclusion des méningites) dues à des germes particulièrement résistants mais sensibles à l'imipénème.
Méropénème		Par voie IV : A. 500 à 1000 mg toutes les 8 heures E. > 3 mois : 20mg/kg toutes les 8 heures	Infections sévères, bactériémiques ou non, dues à des germes sensibles au produit dont infections respiratoire basse, infections abdominales épisodes fébriles chez les patients neutropénique.
Ertapénème		Perfusion IV quotidienne : A et E>13 ans : 1000 mg/j E. de 3 mois à 12 ans : 15 mg/kg/j (< 1000mg)	Pneumopathie communautaires, infection intra-abdominales, infection gynécologique aigue, infection de la peau et des tissus mous, de pied diabétique.

C. Céphèmes (céphalosporines) :

Ce groupe d'ATB est classé selon leur activité antibactérienne en génération **[24]**.

Tableau 3 : Classement des céphèmes selon leurs activités antibactériennes en génération.

	spectre d'action	voie d'administration et posologie	indication
Céphalosporines de 1^{ère} génération			
Céfazoline	Spectre d'action large : Entérobactéries, Haemophilus influenzae, cocci gram (+) (sauf entérocoques et staphylocoques méti-R) et gram(-)...	Voie IV en 2 à 3 fois : A.1.5 à 3 g/jour E. et N. 25 à 50mg/kg/jour	Infection à germes sensibles, dont les infections ORL, respiratoires, urinaires, ostéo-articulaires, cutanées et des parties molles, à l'exclusion des méningites. Antibioprophylaxie en chirurgie cardiaque et orthopédique (sans dépasser 48 heures).
Céphalosporines de 2^{ème} génération			
Céfuroxime injectable (ZINNAT)		Par voie IV ou IM : A.1.5 à 2 g/jour E. 30 à 60 mg/kg/jour N. 30 à 60 mg/kg/jour En 2 à 4 injections	Infections à germes sensibles (sauf les méningites). Antibioprophylaxie en chirurgie cardiaque, thoracique, vasculaire, urologique et orthopédique (sans dépasser 48h)
Céfamandole		Par voie IV lente 750mg.	En prophylaxie chirurgicale uniquement.
Céfotaxime	Une activité meilleure sur certaines entérobactéries par rapport aux céphalosporines de 1 ^{ère} génération Spectre d'action large (idem celle de 1 ^{ère} génération).	Par voie IV lente : A.1 à 2g 3 fois/jour.	

	Spectre d'action	Voie d'administration et posologie	indication
Céphalosporines de 3^{ème} génération sont les antibiotiques majeurs en secteur hospitalier			
Céfotaxime	Spectre d'action plus large : L'ATB le plus actif de ce groupe sur les entérobactéries. Entérobactéries, Haemophilus influenzae et ducreyi, cocci gram (+) et gram(-), certains anaérobies stricts gram (+) et gram (-).	Par voie IV ou IM : En 3 injections A.3 à 4 g/jour E. 50mg/kg/jour N. 50 à 100 mg/kg/jour	Infection sévères a germes sensibles, en particulier : Septicémies, endocardites, méningites (sauf celles à Listeria monocytogenes).
Ceftriaxone	Idem	Par voie IV lente ou IM ou SC En 1 injection quotidienne : A.1g/jour et 2g/jour si endocardite ou méningite. E.N. 50mg/kg/jour	Infection sévères a germes sensibles : Méningites (sauf celles à Listeria) Infections respiratoire, urinaires, prostatiques, biliaires. Typhoïde (traitement de 5 jours)
Ceftazidime	Spectre d'action large : L'une des plus efficaces sur les Pseudomonas les entérobactéries et sur de nombreuses souches d'Acintobacter (seule céphème active sur ce germe)...	Par voie IV lente ou IM en 2 ou 3 injections en continu : A.3g/jour N.et E. 50mg/kg/jour NN. 25 à 50mg/kg/jour	Infections sévères à germes sensibles y compris les méningites, notamment les infections à Pseudomonas aeruginosa.
Céphalosporines de 4^{ème} génération			
Céfépime	Spectre d'action très étendu : Actives sur les souches déréprimées des bacilles gram (-)... Avec une degré moindre sur staphylocoques méti-s Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter.	par voie IV lente ou IM en 2 injection : A.2 à 6 g/jour E. et N.>2 moins : 50mg/kg IV 3fois/jour.	Infections de l'adulte à germes sensibles, en particulier les septicémies, bactériémies. Infection respiratoires, urinaires, biliaires. Fièvre chez les patients neutropéniques.

D. Monobactames :

Aztréonam (AZACTAM)

Spectre d'action : spectre d'action limité aux bactéries et cocci gram négatif aérobies.

Voie d'administration et posologie :

- Perfusion IV : A. 1g (2 à 3 fois/jour)
- Par voie IV directe : A. 1g (2 à 3 fois/jour)
- Par voie IM : A. 1g (1 à 2 fois/jour).

Indication :

Infections sévères (à l'exclusion des méningites) à bactéries gram négatif aérobies sensibles notamment les infections à entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*.

Infections pulmonaires chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients >18ans atteints de mucoviscidose.

Cayston :

Spectre d'action et indication : identique à l'aztréonam.

Voie d'administration et posologie :

Par voie inhalée : A. 75mg*3fois/jour pendant 28 jours [24].

- **Les glycopeptides :**

Mode d'action :

Comme les bêta-lactamines, les glycopeptides sont des bactéricides inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne, plus précisément du leur constituant majeur, le peptidoglycane.

Le mode d'action de ces ATB repose sur leur liaison à la terminaison D-alanyl-D-alanine de l'unité précurseur du peptidoglycane et forment une poche qui masque le dipeptide d'où l'inhibition (inhibition de la transpeptidation) [10].

Tableau 4 : Les glycopeptides [24].

Antibiotique (DCI)	Spectre d'action	Voie d'administration et posologie	Indication
vancomycine	Spectre d'action étroit: Staphylocoques même méti-R, Entérocoques, Streptocoques, Pneumocoques, bacille et anaérobie gram(+)	En perfusion IV : A.2g/jour en 2 à 4 perfusions E. 40mg/kg/jour en 4 perfusions NN. 30 à40mg/kg/jour en 2 à 3 perfusions	Infection sévères à germes sensibles. Fièvre chez le neutropéniques, péritonites au cours des dialyses péritonéales. prophylaxie des endocardites et chirurgicale
técoplanine	Idem	A.6 à 12 mg/kg/12h pendant 1 à 4jours, puis 6 à 12 mg/kg/jour. E. et N : 10mg/kg/12h pour les 3 premières injections, puis 10mg/kg/jour.(voie IV)	idem

- **Fosfomycine :**

Mode d'action :

La fosfomycine est antibiotique bactéricide inhibe la synthèse de la paroi bactérienne par action sur la pyruvyl transférase (impliquée dans l'une des premières réactions de synthèse du PG) et ceci par analogie structurale entre la fosfomycine et substrat naturel de cette enzyme (le glycérol phosphate) [27].

Spectre d'action :

Aérobies à Gram (+) : Enterococcus faecalis, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus méti-S, Staphylococcus méti-R.

Aérobies à Gram(-) : Citrobacter, Enterobacter, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, klebsiella, Neisseria meningitidis, Pasteurella, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella, Serratia, Shigella.

Anaérobies : Fusobacterium [28].

Indication :

Cet antibiotique est réservé à l'usage hospitalier et toujours utilisé en association dans le traitement d'infection grave à germes multi -résistants.

Voie d'administration et posologie :

Par perfusions IV lentes : (A. 100 à 200 mg/kg/jour, E. 100 à 200 mg/kg/jour) en 2 à 3 perfusions [24].

4.3.1.2. ATB agissant sur la membrane cytoplasmique :

- **Polypeptides cyclique ou polymyxines :**

Mode d'action :

Sont des antibiotiques bactéricides, Leurs cibles sont les membranes lipidiques, la membrane externe, puis la membrane cytoplasmique.

La fixation des polymyxines va désorganiser la structure de ces membranes et les rendent perméables, ce qui aboutit à la mort rapide de la bactérie. **[10]**

Classification :

2 types : Tensio-actifs : - colistine (polymyxine E).

- polyxymine B.

Non tensio-actifs (usage locale) : - bacitracine.

- tyrothricine.

- yhiostrepton

Tableau 5 : Colistine avec leurs spectres d'action, voie d'administration, posologie, et leurs indications.

	Spectre d'action	Voie d'administration et posologie	Indication
Tensio-actifs			
Colistine (polymyxine E)	Possèdent un spectre d'activité antibactérien étroit limité aux seules bactéries à gram(-) (incluant les Entérobactéries, Pseudomonas aeruginosa et Acintobacter spp)	Voie IM ou perfusion IV lente en 1h : A.50000U/kg/j E.50000U/kg/j N.50 à 100000 U/kg/j en 2 à 3 fois	Infection rénale, urogénitale, septicémique, méningées (en y adjoignant un traitement local). Dermatologie : ulcères de jambes surinfections des brûlures superficielles et des plaies superficielles.
		En inhalation	mucoviscidose, infections pulmonaires à pyocyanique

4.3.1.3. ATB agissant sur la synthèse protéique :

- **antibiotiques agissant sur la synthèse des acides nucléique :**

Quinolones + fluoroquinolones, nitro-furanes, nitro-imidazolé et rifampicine.

A. Quinolones et fluoroquinolones :

Mode d'action :

Entraînent une inhibition rapide de la synthèse de l'ADN aboutissant à la mort bactérienne (bactéricides) et ceci par action au niveau du topoisomères qui sont des enzymes impliquées dans la régulation du surenroulement de l'hélice de l'ADN dont : l'ADN gyrase (topoisomérase II) et l'ADN topoisomérase IV [10].

a. **Quinolones classiques** antibactériens urinaires orale.

b. **Fluoroquinolones :**

Tableau 6 : Classification des fluoroquinolone [24].

Antibiotiques (DCI)	Spectre d'action	Voie d'administration et posologie	Indication
Ciprofloxacin (CIFLOX)	Spectre d'action très large : Entérobactéries, Legionella, Staphylocoque méti- s, Haemophilus...	En 2 à 3 perfusions IV : A.200 à 400mg 2 à 3 fois/jour	Légionnellose, infections sévères à bacille gram(-) ou Staphylocoques sensibles notamment ostéo- articulaires, génito- urinaire... Tuberculose résistante aux traitements classique, peste (moxifloxacin) traitement et prophylaxie avant exposition de la maladie du charbon (ciprofloxacin).
Lévofloxacin (TAVANIC)		En 1 à 2 perfusions IV (30min pour 250mg, 60min pour 500mg) A.500 à 1000mg/jour.	
Ofloxacin		Perfusion IV lente en 30min : A.400mg/jour en 2 perfusions.	
Péfloxacin (PEFLACINE INJECTABLE)		Perfusion IV en 1 heure : A.800mg/jour en 2 perfusions.	
Moxifloxacin (IZILOX)		A.400mg/jour en perfusion IV.	

B. Nitro-furanes :

Mode d'action :

Antibactériens urinaires bactériostatiques [24], agissant directement sur l'ADN

Provoquant divers lésions (coupures et substitutions de bases) [10].

C. Nitro-imidazolé : (anti anaérobies)

Mode d'action :

Activité bactéricide par altération de l'ADN bactériens, conduisant à l'inhibition des synthèses des acides nucléiques [19].

Tableau 7 : les nitro-imidazolés [24].

Antibiotiques	Spectre d'action	Voie d'administration et posologie	Indication
Métronidazole (FLAGYL 0.5 injectable)	Bacille anaérobies gram(-) et gram(+)	Perfusion IV lente en 30 à 60 min : A.1 à 1.5 g/jour en 2 ou 3 perfusions E.20 à 30 mg/kg/jour	Infections à bactéries sensibles dans toutes leurs localisations. Prophylaxie des infections à anaérobies en chirurgie.
Ornidazole (TIBERAL)		A.1 à 1.5 g/jour E.10 à 30 mg/kg/jour perfusions IV lente en 30 à 60 min en 1 ou 2 perfusions.	

D. Rifampicine :

Mode d'action :

Sont des antibiotiques bactéricides à diffusion intra et extracellulaire, bloquent l'initiation de la transcription de l'ADN bactérien en ARN messager (ARMm) en se fixant sur la sous unité B de l'ARN polymérase [29], [30].

Tableau 8 : La rifampicine injectable [24].

Antibiotiques	Sp spectre d'action	Voie d'administration et posologie	Indication
RIFADINE injectable	Mycobactéries typiques et atypiques Nombreux germes dont cocci gram (+) et gram (-)	Perfusion IV en 90 min : A.10mg/kg/jour E.N.10mg/kg/jour en 1 perfusion par jour. (posologies indiquées concernant le traitement de la tuberculose).	Tuberculose et Chimio prophylaxie antituberculeuse secondaire. Brucellose, légionellose infection sévères a Staphylocoques ou autre germes multi-résistantes (en association) Chimio prophylaxie de certaines méningites.

- **ATB agissant au niveau du ribosome :**

✓ **Par anomalie de la lecture du code génétique :**

A. Aminosides ou aminoglycosides :

Mode d'action :

Ces molécules traversent la paroi et pénètrent la membrane par un mécanisme de transport actif. Dans la bactérie, les aminosides à un effet bactéricide, se fixent sur les ribosomes pour perturber la synthèse protéique [31].

La fixation des aminosides sur des sites multiples au niveau de la sous unité 30S du ribosome engendre des erreurs de lecture des codons avec incorporation d'acides aminés erronés d'où erreur de lecture du code génétique lors de la traduction et synthèse de protéines anormales qui ne seront pas utilisées par la bactérie [10].

Tableau 9 : Classification des aminosides [25], [10], [31].

Antibiotique (DCI)	Spectre d'action	Voie d'administration et posologie	Indication
Amikacine	Large : Entérobactéries, Listeria, Corynebacterium diphtheriae,	Voie IM ou perf IV A.et E. 15 mg/kg/j en 1 à 3 injections NN.15 mg/kg/j en 2 à 3 injections	En monothérapie : infection rénale et urinaire Peste : gentamicine ou streptomycine pendant 10 jours Tobramycine pour infection pulmonaire chronique chez l'adulte et l'enfant >6ans atteints de mucoviscidose.
Gentamycine	Bacillus anthracis, Brucella, Pasteurella multocida, Francisella tularensis,	Voie IM/IV (perfusion) A. et E.3mg/kg/j NN.3 à 4.5 mg/kg/j en 2 à 3 injections Voie IM : A. 1 amp/j (amp 160mg)	
Tobramycine	Yersinia pestis Sensibilité inconstante Des Staphylocoque (méti R), Protus indolo (-) genes, Pseudomonas, Acintobacter	Voie IM ou IV (perf): A.E.N. 3mg/kg/j en 3 injections. A l'aide d'un nébuliseur : A et E >6ans : 1 amp (300mg/5ml)*2 fois /24 h en cours de 28 jours	
Streptinomycine		Voie IM ou perf IV : A. 0,50 g à 1,50 g/jour E et N: 30 à 50 mg/kg/jour, sans dépasser 1 g au total. Voie intra-rachidienne (except), (injectée très lentement: A.:20 mg à 50 mg/jour E et N : 1 mg/kg, sans dépasser 20 mg /j.	
Netlimycine		En IM/IV perf : A. 4 à 6 mg/kg/j en 2 ou 3 inj IM. E.et N. 6 à 7,5 mg/kg/j, soit 2 à 2,5 mg/kg toutes les 8 h	
Spectinomycine		Par voie IM profonde stricte : A. 2 g en 1 fois	

Surveillance d'un traitement par les aminosides :

La durée de traitement doit toujours être la plus courte possible (inférieure à 7 jours). Il est recommandé d'assurer un suivi :

- Une surveillance de l'audition avec un audiogramme, et de la fonction rénale avec la mesure de la clairance de la créatinine.
- Des dosages plasmatiques pouvant être réalisés par immuno-enzymologie ou immunofluorimétrie (FPIA).

Ce suivi est indispensable chez les sujets insuffisants rénaux, les personnes âgées, les personnes ayant une atteinte cochléaire ou vestibulaire préexistante, les personnes dont le volume de distribution est modifié (déshydratés, obèses...), les patients ne répondant pas au traitement antibiotique, tout patient recevant un traitement d'aminosides supérieur à 7 jours, les nouveau-nés et jeunes enfants ainsi qu'en cas d'infections sévères à bacilles à Gram négatif [25], [32].

✓ Par inhibition de construction de la chaîne peptidique :

A. Tétracyclines :

Mode d'action :

Antibiotique bactériostatique à diffusion intra et extracellulaire (sauf dans le SNC, le LCR, les articulations) [24], ils sont des inhibiteurs de la phase d'élongation de la chaîne polypeptidique en agissant au niveau de la sous unité 30S du ribosome, ils empêchent la fixation de l'aminocyl-ARNt [30], [33].

Tableau 10 : Vibravieuneuse (doxycycline anhydre) [24].

Antibiotiques	Spectre d'action	Voie d'administration et posologie	Indication
VIBRAVEINEUE Doxycycline anhydre	Spectre d'action large : Brucella, Pasteurella, Mycoplasma, Chlamydiae, Yersinia, Plasmodium.	A.200mg à jeun puis 100mg/jour Syphilis I et II : 300mg/jour. E.>8ans et <50kg 4mg/k/jour à jeun puis 2 mg/kg/jour.	Brucellose, fièvres récurrentes, infections à chlamydiae ou mycoplasmes, pasteurellose, maladies des griffes du chat, peste, choléra. Chimioprophylaxie du paludisme, du choléra, de peste et du charbon.

B. Macrolides-lincosamides-Streptogramines (MLS) :

a. Macrolides :

Mode d'action :

Les macrolides sont des antibiotiques bactériostatiques agissent au niveau de la synthèse protéique de la bactérie, en empêchant la synthèse protéique, par fixation sur la sous unité 50S des ribosomes bactériens [34].

Ils inhibent la croissance de la chaîne polypeptidique en formation [10].

Classification :

Ils sont utilisés en seconde intention par voie orale. Leur spectre est grossièrement celui de la pénicilline G.

Tableau 11 : Macrolide à usage hospitalier [24].

Antibiotiques (DCI)	Spectre d'action	Voie d'administration et posologie	Indication
Erythromycine	Aérobies à Gram (+) : Bacillus cereus, Corynebacterium diphtheriae, Entérocoques (50 - 70 %) Rhodococcus, Staphylococcus méti-S et méti-R (70 – 80 %), Streptococcus Aérobies à Gram (-) : Bordetella, Pertussis, Legionella ... Anaérobies : Actinomyces, Propionibacterium acnes...	Perfusion IV contenue, ou en 1 heure * 4/j : A.2g/j (jusqu'à 4 g /j) E. et N 30 à 40 mg/kg/j	Sous forme injectable : Maladie légionnaire, Surinfections des broncho-pneumopathies chroniques, Infection ostéoarticulaire, Infection uro-génitale, septicémie
Clarithromycine	Autres : Chlamydia, Mycoplasma Pneumonia, Treponema pallidum...	Perfusion en IV 1 h : A .500 mg* 3 fois/jour	
Spiramycine	Espèces intermédiaires : Aérobies à Gram (+) : Haemophilus, Neisseria gonorrhoeae... Anaérobies : Clostridium perfringens	Perfusion IV en 1 h : A. 1.5 M UI 3fois/24h	Chimioprophylaxie de la MCS, toxoplasmose, cryptosporidiose intestinale.

Josamycine, azithromycine, roxithromycine, dirithromycine (orales).

b. Lincosamide :

Mode d'action :

Sont des ATB bactériostatique, ont une activité microbiologique très proche des macrolides. Comme eux, ils inhibent la synthèse protéique au niveau du ribosome 50S [35]. Plusieurs centaines de molécules isolées, 2 seulement ont été utilisés chez l'homme [36].

Clindamycine :

Spectre d'action :

De nombreuses bactéries aérobies à gram positif:

- Staphylocoques(MS), Streptocoques, C.diphtheriae, Bacillus anthracis, Cereus et Nocardia
- Spectre plus large que les macrolides avec une activité anti-anaérobie marquée :
- Bactéroides, Porphyromonas et Prevotella spp.
- Fusobacterium spp, Peptostreptococcus spp.
- C.perfringens.
- Bifidobacterium et Veillonella spp.

Malheureusement de nombreuses bactéries anaérobies sont devenues résistantes à la clindamycine.

Voie d'administration :

Voie intraveineuse : Indication au milieu hospitalier, elle n'est plus commercialisée dans la plupart des pays [37].

c. Synergistines (Streptogramines) :

Mode d'action :

Sont des ATB bactériostatiques inhibiteurs de la synthèse des protéines, ils agissant au niveau de la sous unité 50S du ribosome ont inhibent la croissance de la chaîne polypeptidique en formation [29], [30], [38].

Spectre d'action :

Excellente activité sur les Staphylocoques même méti-R, les Pneumocoques et Haemophilus influenzae même producteurs de bêta-lactamases [24].

C. Phénicolés :

Mode d'action :

Antibiotiques bactériostatiques agissant au niveau de la sous-unité ribosomale 50S [24].

Tableau 12 : Les Phénicolés [24].

Antibiotique	Spectre d'action	Voie d'administration et posologie	Indication
Thiamphénicol (THIOPHENICOL)	Spectre d'action très large : Rickettsiae, Chlamydiae, Mycoplasma, Haemophilus influenzae et ducreyi, cocci gram(+) et gram(-), anaérobies gram (+) et gram (-)	Par voie SC, IM ou IV : A. 1.5 à 3 g/jour E. 50 à 75 mg/kg/jour en 3 à 4 injections espacées de 6 à 8 heures	En deuxième intention : méningococcémie fulminante ou purpura fulminant, abcès cérébraux, infection méninges à germes résistantes.
Chloramphénicol		Par voie IM ou IV : A. 1.5 à 3 g/jour E. 50 à 75 mg/kg/jour En 3 à 4 injections espacées de 6 à 8 heures.	

D. Acide fusidique :

Mode d'action :

Antibiotiques bactériostatiques, empêchant la traduction de l'ARN messager au niveau du ribosome [24].

Tableau 13 : l'acide fusidique [24]

Antibiotique	Spectre d'action	Voie d'administration et posologie	Indication
FUSIDATE DE SODIUM	Spectre d'action étroit : Staphylocoques+++	2 à 3 perfusions IV : A. 1 à 1.5 g/jour E. et N. 20 à 40 mg/kg/jour.	Infections staphylococciques (sauf les méningites et les infections urinaires).

4.3.2. Inhibiteurs de la synthèse des folates (inhibiteurs compétitifs) :

4.3.2.1. Sulfamides :

Les sulfamides, ou sulfonamides sont des dérivés du para-amino-benzène sulfonamide.

Mode d'action :

En inhibant ou perturbant l'activité de la dihydroptéroate synthase, ils empêchent la synthèse d'acide folique nécessaire à la croissance de certaines bactéries.

Spectre d'action :

Les micro-organismes généralement sensibles aux sulfamides sont les Streptocoques, Haemophilus influenzae, Nocardia, Actinomyces, Clamidia trachomatis, certaines souches de Plasmodium. Les méningocoques sont devenus résistants aux sulfamides.

Indication au milieu hospitalier :

Elle n'est plus commercialisée dans la plupart des pays [37].

4.3.2.2. Triméthoprime :

Le triméthoprime (TMP) est un antibiotique de la famille des diaminopyrimidine [39] inhibent la synthèse des folates, acides puriques et acides nucléiques en se fixant sur la dihydrofolate réductase (DHF), il va bloquer son action de réduction de l'acide DHF en THF.

4.3.2.3. Association sulfamide + triméthoprime :

- **Cotrimoxazole** : (sulfaméthoxazole et triméthoprime)

Association bactéricide ayant une activité 20 à 100 fois plus puissante que le sulfamide employé en monothérapie, agissant en inhibant la synthèse de l'acide folique (inhibition de la dihydrofolate réductase par le triméthoprime et la dihydrofolate synthase par le sulfamide)

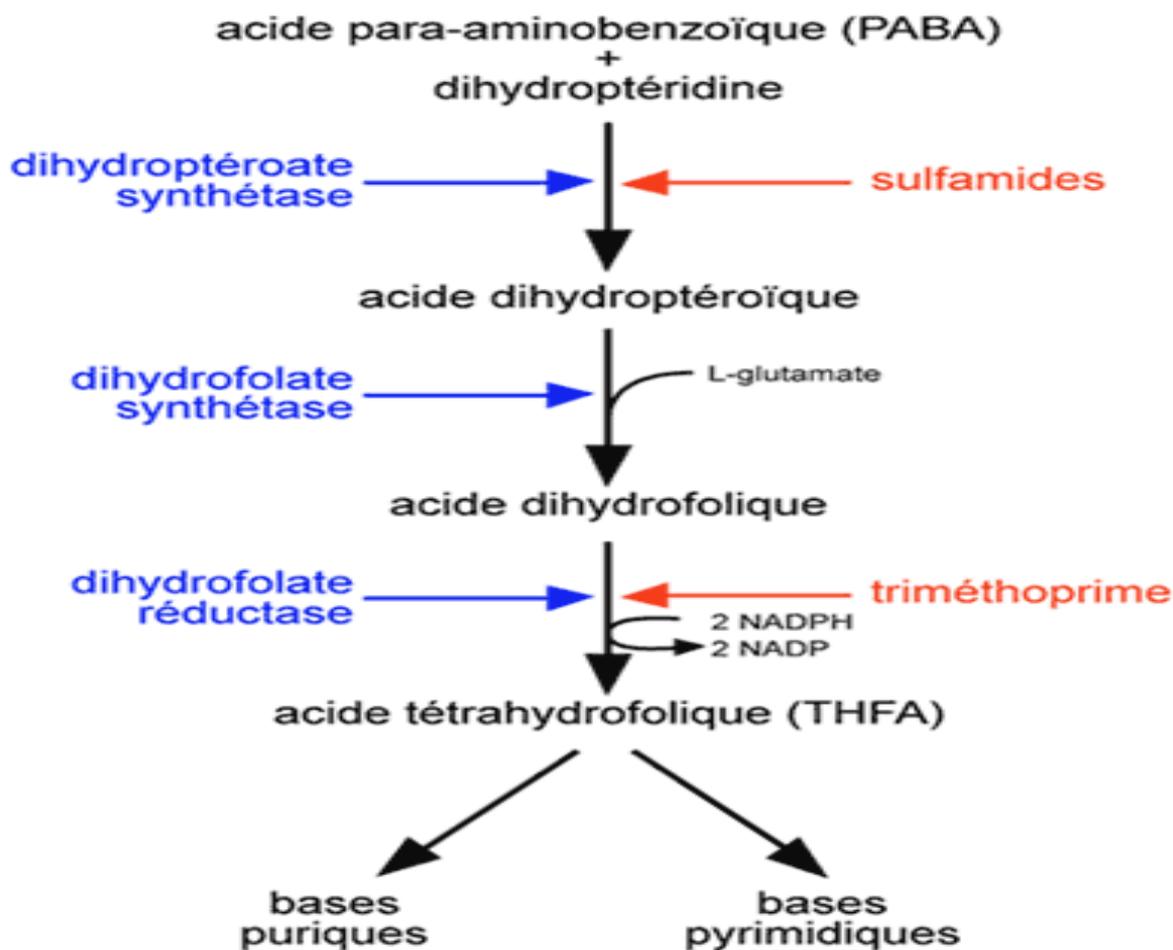


Figure 5 : Action des sulfamides et du triméthoprime sur la synthèse de l'acide folique [40].

Spectre d'action :

Germe sensible : Branhamella catarrhalis, Yersinia, Vibrio, Chlamydiae, Nocardia asteroides, et souvent Haemophilus influenza et ducreyi, Bacillus anthracis, Listeria, Corynebacterium, Burkholderia pseudomallei, Entérobactéries (Escherichia coli, Proteus, Sellmonella, Schigella, et à un degré moindre Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter).

Voie d'administration et posologie :

En 2 perfusions IV :

A. 4 ampoule/jour (jusqu'à 12 amp /jour)

E. 2 ml/5kg/jour

(Ampoule de 5 ml contient sulfaméthoxazole 400mg + triméthoprime 80 mg)

Indication :

Traitement curatif : des infections uro-génitales de l'homme, notamment les prostatites.

Traitement préventif : Infections urinaires de l'enfant et de la femme, otites et sinusites, infections broncho-pulmonaire et digestives (utilisation prudente) [24].

4.3.3. Isoniazide :

Mode d'action :

Il est active contre les mycobactéries en particuliers *Mycobacterium tuberculosis* mais également contre des mycobactéries atypiques comme *Mycobacterium kansasii* et *Mycobacterium xenopi*.

Voie d'administration et posologie :

En perfusion IV de 1 heure :

A. 4 à 5 mg/kg/jour

E. 5 à 10 mg/kg/jour

Indication :

- Tuberculose active pulmonaire ou extra pulmonaire
- Primo-infection tuberculeuse symptomatique
- Exceptionnellement, des infections à Mycobactéries atypiques sensibles [41].

4.3.4. Ethambutol :

Mode d'action :

Antituberculeux majeur moins actif que l'isoniazide ou la rifampicine, ayant un effet bactériostatique [24] sur les bacilles extracellulaires et agit en inhibant une arabinosyl transférase, enzyme qui synthétise l'arabinogalactane ; un des constituants de la paroi des mycobactéries [42].

Spectre d'action:

Mycobacterium tuberculosis, *bovis*, *kansasii*, *scrofulaceum*, *avium*.

Voie d'administration et posologie :

Voie IM ou perfusion IV dans du glucosé à 5 % :

A. 20mg /kg/jour

E. 25 à 30 mg/kg/jour en injection quotidienne [24].

4.3.5. Pyrazinamide :

Mode d'action :

Agissant principalement sur les bacilles intracellulaires (milieu acide nécessaire à son activité) ayant un spectre d'action limité à *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium africanum*.

Voie d'administration et posologie :

Par voie orale en 1 prise pendant 2 mois seulement :

A. 30mg/kg/jour (D.max :2g/jour)

E. 20mg/kg/jour

Indication :

Tuberculose [24].

5. Les antibiotiques critiques :

Dans un contexte d'évolution à la hausse de la consommation des antibiotiques et d'émergence constante de souches bactériennes résistantes, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) avait élaboré en 2013, une liste d'antibiotiques dits « critiques » qui est régulièrement actualisée. La dernière mise à jour remonte à 2015.

Les antibiotiques dits « critiques » sont catégorisés comme suit :

5.1. Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes :

Tous les antibiotiques sont « sélectionnants », d'où l'intérêt d'une gradation dans cet abord. L'établissement de cette liste se base sur : les mécanismes d'acquisition des résistances, les propriétés pharmacologiques des antibiotiques, leur voie d'administration, et tout particulièrement leur impact sur les flores commensales et leur action anti-anaérobie.

Les antibiotiques particulièrement générateurs de résistance cités par l'ANSM sont :

- L'association amoxicilline – acide clavulanique
- Céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable, plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations et pour la catégorie « autres céphalosporines », préoccupation pour la Ceftriaxone
- Fluoroquinolones
- Témocilline.

5.2. Antibiotiques de dernier recours :

Ce sont des molécules de dernière ligne sans autre alternative thérapeutique disponible, utilisées dans le cas de maladies graves, des infections dues à des bactéries multi résistantes, mais ayant conservé une sensibilité pour ces molécules. Cela peut aussi être des antibiotiques ayant une action spécifique qui nécessitent une surveillance particulière. Il s'agit surtout d'antibiotiques à usage hospitalier.

5.2.1. Bêta-lactamines :

5.2.1.1. Les carbapénèmes :

- **Doripénème : AMM en 2008**

Spectre d'action :

Spectre large incluant les bactéries gram (-) et gram (+), ce spectre est comparable à celui de l'imipénème et méropénème.

Il est actif sur les souches mucoïdes de *Pseudomonas aeruginosa* [43].

Indication :

- Les pneumonies nosocomiales, incluant celles acquises sous ventilation mécanique
- Les infections intra-abdominales compliquées.
- Les infections urinaires compliquées [44].

Voie d'administration et posologie :

Perfusion IV en 1 à 4 heures :

A. 500 mg * 3 fois / j

- **Faropénème :**

Utilisé en pédiatrie pour les traitements des infections respiratoires communautaires essentiellement à Pneumocoques (voie orale) [45].

Commercialisée au Japon 2005 pas de AMM

- **Tébipénème :**

1^{er} carbapénème orale pour le traitement des infections ORL et respiratoire en pédiatrie due au Pneumocoque résistant à la pénicilline.

Commercialisée au Japon 2005 pas de AMM.

- **Solupén (c'est un thiopénème) :**

Structure proche de celle des carbapénèmes (voie orale).

5.2.1.2. Les céphalosporines de 5^{ème} génération : active contre le SARM

- **Céftobiprole :**

1^{er} céphalosporine anti-SARM (retirée du marché en 2010) [45].

- **Ceftaroline : (ZINFORO)**

Spectre d'action :

Antibiotique bactéricide pour les Staphylococcus aureus y compris résistant à la méticilline et pour Streptococcus pneumoniae sensible à la pénicilline et les aérobies à gram (-).

Voie d'administration et posologie :

Par voie IV : 600mg deux fois/jour, en perfusion de 1 heure.

Indication :

Infection compliquée de la peau et des tissu mous(ICPTM) (duré de traitement : 5 à14 jours)

Pneumonies communautaires (duré de traitement : 5 à 7 jours) [24].

5.2.1.3. Céphalosporines de 3^{ème} génération : Anti bacilles à gram négatif

- **Céftolozane :**

Spectre d'action :

Il est proche de la ceftazidime, mais plus stable vis à vis des céphalosporinase de Pseudomonas et Entérobactéries du groupe III [47]

C'est la bêta-lactamine la plus fréquent active sur Pseudomonas aeruginosa [48].

Voie d'administration et posologie :

Perfusion IV prolongée sur 1 heure :

1g de Céftolozane +0,5g Tazobactam\8heures (2g\1g\8heures cas des infections graves).

Indication :

Préférentielle de l'association de Céftolozane et Tazobactam.

Traitement des infections documentées à Pseudomonas résistants aux autres bêta-lactamines

5.2.2. Les glycopeptides et apparentés : (lipoglucopeptides) :

La chaine lipophile permet l'allongement des demi-vies de ces molécules.

5.2.2.1. Dalbavancine :

Structure proche de celle de la téicoplanine, commercialisé en France depuis 2015.

Spectre d'action :

Bactéries à gram positif [49].

Voie d'administration et posologie :

Injection IV de 1000mg, la concentration plasmatique maximale se situe autour de 300mg/l et reste autour de 50mg/l 7jours plus tard.

Le schéma d'administration actuellement proposé consiste en une dose de charge de 1000mg à jour 1 suivie d'une dose de 500mg à jour 8, soit toutes les 2 semaines de 1000mg [50].

Indication :

N'a l'AMM que dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez l'adulte [51].

5.2.2.2. Oritavancine :

Spectre d'action :

Il est proche de la vancomycine, contrairement aux autres glycopeptides et lipoglycopeptides, elle est active vis à vis des souches d'Entérocoques résistants aux glycopeptides.

Voie d'administration et posologie :

Perfusion IV unique en 3 heures : (demi-vie prolongée de 1 semaine)

A. 1200mg, la concentration au pic est de 120mg/l, reste supérieure à 1mg/l pendant 3 semaines [52].

Indication :

Elle a l'AMM en France depuis 2015 pour le traitement des ICPTM.

5.2.2.3. Télavancine :

Spectre d'action :

Le même spectre d'activité que la Dalbavancine.

Voie d'administration et posologie :

Perfusion IV en 1 heure de 10mg/kg/jour

Indication :

Elle a l'AMM en Europe depuis 2014 pour le traitement des pneumonies nosocomiales y compris acquises sous ventilation mécanique [53].

5.2.3. Lipopeptide cyclique :

5.2.3.1. Daptomycine :

Mode d'action :

Le mécanisme d'action implique la liaison (en présence d'ions calcium) aux membranes bactériennes des cellules en phase de croissance et en phase stationnaire, entraînant une dépolarisation et aboutissant à une inhibition rapide de la synthèse protéique de l'ADN (acide désoxyribonucléique) et de l'ARN (acide ribonucléique). Le résultat est la mort de la cellule bactérienne avec une lyse cellulaire négligeable.

Spectre d'action :

Actif uniquement sur les bactéries à Gram(+).

Voie d'administration et posologie :

Perfusion IV en 30 minutes :

A. 4 à 6 mg/kg/24 heures pendant 7 à 14 jours.

Indication :

Dans les infections de la peau et des tissus mous chez l'adulte et l'enfant de moins de 1 an ainsi que dans l'endocardite infectieuse et la bactériémie à *Staphylococcus aureus* [24].

Surveillance :

Cette molécule présente une toxicité musculaire et son association à d'autres spécialités myotoxiques comme les inhibiteurs de la HMGCoA réductase est à éviter. Le suivi thérapeutique pharmacologique par le dosage des concentrations résiduelles est conseillé chez les patients insuffisants rénaux afin de prévenir le risque d'accumulation [54].

5.2.4. Les aminosides:

5.2.4.1. Plazomicine:

Est un nouvel aminoside semisynthétique dérivé de la sisomicine qui avait été développé en 1970 sans aboutir à une mise sur le marché.

Spectre d'action:

Active sur les Entérobactéries produisant une BLSE, sur la plupart des Entérobactérie produisant une carbapénèmase [55].

Voie d'administration et posologie :

Perfusion IV en 10 minutes : A.15mg/kg/jour.

Indication:

Il été autorisé en 2019 par FDA en monothérapie dans le traitement des infections urinaires compliquées [56].

Les infections par Entérobactéries productrice de carbapénèmase [57].

5.2.5. Les macrolides:**5.2.5.1. Solithromycine:**

Est un macrolide de nouvelle génération, son intérêt résidera dans l'absence de toxicité hépatique, la FDA a pour l'instant suspendu son autorisation dans l'attente d'études sur un grand nombre de patients [58].

5.2.6. Fluoroquinolone :**5.2.6.1. Loméfloxacine :**

C'est une fluoroquinolone de 2ème génération, indication exclusivement urinaire, AMM en 1992(par voie orale).

5.2.6.2. Enoxacine:

C'est une fluoroquinolone de 2ème génération, AMM en 1998, retiré du marché en 17.12.2015.

5.2.6.3. Gatifloxacine:

C'est une fluoroquinolone de 4ème génération, indication exclusivement oculaire, active sur les bactéries gram positif et gram négatif en couvrant largement les bactéries anaérobies AMM en 2003, molécule agréée en Algérie en 2008, la molécule pour usage générale été retiré du marché pour cause de diabète sévères, de cardiotoxicité et d'hépatotoxicité.

5.2.6.4. Délafloxacine:

Est une nouvelle fluoroquinolone à caractère anionique, le PH acide favorise l'accumulation intracellulaire de la Délafloxacine, l'activité relative est 10 fois supérieure à celle de PH neutre, et l'efficacité relative est maximale car l'effet bactéricide est atteint en 24h.

Spectre d'action:

Large spectre d'activité :

Nettement plus active que les autres quinolones sur les bactéries à gram positif y compris les bactéries à gram positif résistantes aux quinolones et Staphylococcus aureus résistant à la méticilline(SARM) [59].

Voie d'administration et posologie :

Dose de 300mg×2fois/jour en IV pendant 3 jours suivie d'une relais orale de 450mg×2fois/jour dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) [60].

5.2.7. Tétracyclines:

5.2.7.1. Omadacycline:

Est une nouvelle tétracycline approuvée par FDA en 2018.

Spectre d'action :

Active sur les Staphylocoque ou les Pneumocoque ayant acquis une résistance aux tétracyclines

Voie d'administration et posologie :

Perfusion IV : A. 100mg/jour.

Indication:

- Traitement des infections de la peau et des tissus mous.
- Pneumonie communautaire de l'adulte [56].

5.2.8. Glycylcycline :

5.2.8.1. Tigécycline:

Mode d'action :

Antibiotique bactériostatique de structure proche de celle des tétracyclines inhibant la synthèse protéique des bactéries en se fixant sur la sous-unité ribosomale 30S ne présentant pas de résistance croisée avec la plupart des classes des antibiotiques.

Spectre d'action :

Spectre large : Gram(+) et (-), Staphylocoque méti R, Enterobactéries multi R, Acintobactre, Anaérobies.

Voie d'administration et posologie :

En perfusion IV :

A. dose initiale de 100 mg puis 50 mg *2 fois /jour pendant 5 à 14 jours.

Indication : (restreindre d'utilisation au dernier recours)

Infections compliquées de la peau et tissus mous, à l'exclusion des infections du pied chez les diabétiques.

Infections intra-abdominale compliquées en absence d'alternative thérapeutique.

5.2.9. Oxazolidinone :

5.2.9.1. Linézolide :

Le linézolide est une 3-(fluorophenyle)-2-oxazolidione.

Mode d'action :

C'est antibiotique bactériostatique inhibe la synthèse protéique, il interagit avec l'unité ribosomale 50S, ayant aussi un faible effet inhibiteur sur la monoamine oxydase (mais sans effet antidépresseur aux doses utilisées).

Spectre d'action :

- Actif sur les bactéries à Gram (+) et les mycobactéries multi R.
- Inactif sur les bactéries à Gram (-).

Voie d'administration et posologie :

En perfusion IV

A. 600 mg *2 fois / jour pendant 10 à 14 jours (à l'aide des poches prêtes à l'emploi de 300 ml à 2 mg/ml) [24].

Indication :

- Infections à *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine.
- Bactériémie à *Enterococcus faecium*.
- Pneumonies nosocomiales.
- Infections de la peau et des tissus mous compliquées (blessures) [61].

On peut aussi signaler que le LZD possède une activité antituberculeuse intéressante, et qu'il constitue un antibiotique incontournable dans le traitement des tuberculoses ultra résistantes.

5.2.9.2. Tédizolide :

Le tédzolide (TDZ) est une oxazolidinone ayant l'AMM en France depuis 2015 pour le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez les adultes. Dérivé du linézolide (LZD), il partage les mêmes caractéristiques de biodisponibilité (> 90 %), de mécanisme d'action (inhibition de la synthèse protéique en ciblant la sous-unité 50S du ribosome bactérien) et de spectre étroit (limité aux bactéries à Gram positif) avec une activité bactériostatique [62].

En comparaison avec le LZD, la molécule de TDZ a été optimisée pour maintenir une activité vis-à-vis des souches de staphylocoques résistantes au LZD par méthylation de

l'ARN ribosomal (acquisition du gène cfr, représentant plus de 50 % des souches de *S. aureus* résistantes au LZD). Elle présente également une meilleure affinité vis-à-vis de sa cible, ce qui explique des CMI plus basses que celles du LZD. Les CMI du TDZ vis-à-vis du *S. aureus* sont ainsi 4 fois plus basses que celles du LZD (CMI₅₀ 0,5 mg/L contre 2 mg/L). Le TDZ est plus spécifique du ribosome bactérien, et certaines études suggèrent une moindre toxicité, notamment hématologique. Sa demi-vie d'environ 12 heures permet de l'administrer en une fois par jour. Son volume de distribution est d'environ 70 L. On peut donc s'attendre à ce que le TDZ, tout comme le LZD, diffuse bien dans le tissu osseux et le système nerveux central. Les modèles animaux suggèrent que le risque de syndrome sérotoninergique est moindre avec le TDZ qu'avec le LZD.

5.2.9.3. Contézolide :

Le contézolide (MRX-1) est actuellement en phase 3 de développement. Il présente un spectre et des CMI comparables à ceux du linézolide. Il doit être administré en deux prises par jour. Les études de phase 1 n'ont pas montré de toxicité particulière, en particulier hématologique [63]. Il n'y a pas de données publiées permettant d'évaluer son efficacité.

5.2.10. Diaminopyrimidine :

5.2.10.1. Iclaprim :

L'iclaprim est une nouvelle diaminopyrimidine dont l'utilisation aux États-Unis est actuellement restreinte dans le cadre d'une autorisation spécifique (Prescription Drug User Fee Act). La molécule a été développée avec notamment l'objectif de conserver une activité sur les souches de staphylocoque doré résistantes au triméthoprime, seul autre agent de cette classe dont la cible est le métabolisme des folates [64]. Son spectre permettrait d'éviter son association à un dérivé sulfamide pourvoyeur de réactions allergiques graves, d'interactions médicamenteuses et de cytopénies. Son activité est surtout intéressante vis-à-vis des bactéries à Gram positif.

L'iclaprim diffère du triméthoprime par l'ajout d'un site de liaison avec la dihydrofolate réductase bactérienne, lui conférant un pouvoir d'inhibition de cette enzyme jusqu'à 20 fois plus important. L'effet bactéricide de la molécule s'associe à un effet post-antibiotique estimé à 10 heures, permettant une administration biquotidienne [65].

La dose de 80 mg sur 2 heures deux fois par jour est proposée dans les infections de la peau et des tissus mous (5 jours) ou les pneumonies nosocomiales (14 jours) dues aux germes sensibles. Sa place en réanimation est difficile à définir, puisque de nombreuses molécules sont déjà disponibles pour le traitement des infections dues aux bactéries à Gram positif.

6. Association des antibiotiques :

La décision d'utiliser ou non une association d'antibiotiques dépend de nombreux facteurs liés aux :

A. Bactéries responsables (certaines sont considérées comme difficiles à traiter : *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Serratia*, *Enterobacter*)

- B. Antibiotiques prescrits** (certains induisent facilement l'émergence de mutants résistants : fosfomycine, rifampicine, acide fusidique, fluoroquinolones)
- C. Malades** (sites infectés difficiles d'accès : infections osseuses, neuroméningées ou sur corps étranger ; immunodépression, pathologie sous-jacente) [66], [67], [68].

6.1. Objectifs de l'utilisation d'associations d'antibiotiques :

Les objectifs théoriques de la pratique d'une association sont les suivants :

6.1.1. Élargir le spectre :

C'est l'objectif recherché le plus facile à atteindre, particulièrement dans le cadre de l'antibiothérapie probabiliste et du traitement des infections polymicrobiennes à flore mixte aéro- et anaérobie.

Il est particulièrement justifié avec des antibiotiques à spectre étroit. De nouvelles molécules à spectre large en diminuent la nécessité sans méconnaître l'inactivité de certaines d'entre elles sur certaines bactéries (staphylocoque méti-R, anaérobies...) [69].

6.1.2. Obtenir une synergie :

La synergie, l'antagonisme et la potentialisation en antibiothérapie :

L'une des joies du chimiste dans le domaine de la santé, c'est la détermination des interactions entre les différentes molécules d'un mélange. C'est l'une des différences significatives entre un produit naturel et un produit chimique.

Les catégories d'interactions sont au nombre de 3 :

- **La synergie** qui peut être :

- Additive complète : la somme de l'activité des 2 molécules est égale à l'activité des molécules prises séparément.
- Additive partielle : la somme de l'activité des 2 molécules est inférieure à l'activité des molécules prises séparément.
- Potentialisatrice : la somme de l'activité des 2 molécules est supérieure à l'activité des molécules prises séparément.

- **La potentialisation** correspond l'augmentation de l'action d'une molécule A en rapidité, en durée ou en intensité par l'administration simultanée d'une molécule B ayant une activité pharmacologique différente.

- **L'antagonisme** : Cela correspond à la diminution (antagonisme partiel) ou annulation (antagonisme total) de l'activité d'une molécule A par l'administration simultanée d'une molécule B [70].

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... Dans certains cas, au lieu de la synergie attendue, c'est un antagonisme qui est observé [69].

6.1.3. Diminuer l'émergence de souches résistantes

Au sein de la population bactérienne visée par le traitement, la proportion de mutants résistants varie selon l'espèce et selon l'antibiotique.

Par exemple, la proportion de bactéries mutantes résistantes aux bêta-lactamines par hyperproduction de céphalosporinase est d'environ 10^{-6} pour *Enterobacter cloacae*, mais seulement de 10^{-10} pour *Escherichia coli*.

La proportion de mutants résistant à la fois à deux antibiotiques est beaucoup plus faible puisque égale au produit des proportions de mutants résistant à chacun des deux antibiotiques.

Tableau 14: exemple d'association d'antibiotique.

Associations	Spectre d'action	Voie d'administration et posologie	Indication
Amoxicilline +acide clavulanique	Spectre très large Cocci Gram (+) (sauf Staphylocoque Méti-R) Bacille Gram (+) Bacille Gram (-) Anaérobies gram(+)	Par IV (3 à 4 min) ou perfusion IV de 30 min : A. 1000 mg *3 à 4 fois/j E.>3 mois (5 à 40 kg) 25 à 50 mg/kg*4 fois/jour N. <3mois (2.5 à 5 kg) : 30 à 50 mg/kg*3fois/j Prématurés (< 2.5kg) : 50mg/kg*2fois/jour	Infection ORL, Otites, infection respiratoire et bronchopathies chronique. Infections rénales, urogénitale, biliaire, digestives, Cutanées et tissus mous, endocardique et septicémique (sauf les méningites)
Ampicilline +Sulbactam	(Clostridium, Peptostreptococcus, Peptococcus) Anaérobies gram(-) (Bacteroïde, Fusobacterium)	Par voie ou perfusion IV : A. 1000à 2000mg *3 à 4 fois/j E.100 à 150 mg/kg/j Par voie IM : A. 1000mg*2fois/j	
Ticarcilline +acide clavulanique	Entérobactéries (dont Yersinia et Klebsiella) Acinetobacter, Pseudomonas aeruginosa Cocci Gram (+) Bacille Gram (+) Bacille Gram (-) Anaérobies (+) Anaérobies (-)	En 3 à 6 perfusions IV ou en 3 à 6 injections IV lentes : A .12 à 15 g/j en 3 à 6 injections E.de 30 mois à 14 ans : 225à 300 mg/kg/jour en 3 à 4 injections N.de 1 mois à 30 mois 225mg/kg/jour en 3 à 4 injections NN<1 mois 225mg/kg/jour en 3 injections	Infections localisées et généralisées à germes sensible (sauf les méningites)
Pipéracilline+tazobactam	Elargi à des souches résistantes par production de pénicillinases (entérobactéries et Pseudomonas aeruginosa notamment)	Par voie IV en 3 perfusions de 30minutes A. et E >12 ans 12 g/j jusqu'à16g/j E> 2ans .100 mg pipéracilline +12.5mg tazobactam /kg toutes les 8 heures en cas d'infection intra abdominale	Infections à germes sensibles mais résistants à la pipéracilline
Métronidazole +spiramycines		Par voie orale	Infection stomatologique
Colistine +imipénème	Très large	En perfusion IV de 20 à 30 minutes : Adulte et adolescents 500mg/500mg toutes les 6h	Infections intra abdominale compliquées pneumonies sévères infection intra et poste partum

CHAPITRE III

**Les problèmes liés à l'utilisation
inadéquate des antibiotiques**

Chapitre 3 : les problèmes liés à l'utilisation inadéquate des antibiotiques.

1. Résistance aux antibiotiques :

1.1. Apparition et développement des résistances bactériennes :

Dès 1945, Fleming constate dans son laboratoire l'apparition d'une résistance à la pénicilline. C'est d'ailleurs pour cela que la même année, lors de la remise de son prix Nobel, il tient un discours insistant sur la bonne utilisation des antibiotiques de façon à ne pas favoriser des sous dosages, les pénicillines n'étant pas dangereuses même en cas de surdosage.

Par la suite, d'autres résistances ont émergé avec l'apparition de nouveaux traitements : des céphalosporines de première génération dans les années 1970 aux céphalosporines de troisième génération en 1990.

C'est d'ailleurs à cette période que tout bascule, les résistances deviennent un problème récurrent pour les cliniciens et les traitements efficaces s'amenuisent petit à petit. Dans le passé, l'industrie du médicament arrivait à proposer de nouveaux antibiotiques régulièrement de façon à fournir toujours une option en cas de résistance, mais dans les années 1990 ce n'est plus le cas, les résistances vont devancer l'innovation. Le problème des résistances aux antibiotiques s'installe alors et prend une envergure mondiale tandis que la recherche est à l'arrêt laissant place à un vide dans le pipeline des découvertes» [71].

1.2. Définition de la résistance bactérienne :

Il existe un grand nombre de définitions de la « résistance bactérienne » qui sont basées sur différents critères (génétiques, biochimiques, microbiologiques et cliniques). Les définitions les plus fréquemment employées se fondent sur les critères microbiologiques (résistance in vitro) et sur les critères cliniques (résistance in vivo) [72].

Définition microbiologique :

Un germe est dit résistant quand la concentration d'antibiotique qu'il est capable de supporter est notablement plus élevée que la concentration qu'il est possible d'atteindre in vivo.

Une souche microbienne ou une bactérie sont aussi dites résistantes quand elles supportent une concentration d'antibiotique notablement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce ou des individus de la même culture.

Définition clinique :

La définition clinique Associe la notion de succès et d'échec clinique. En première approximation, une bactérie résistante est une bactérie qui échappe au traitement, ce qui peut se manifester par un échec clinique.

Définition génétique :

Définition génétique correspond à la présence de gènes de résistance au sein de la bactérie, détectés par des techniques biophysiques et/ou génétiques [73].

1.3. Types d'antibiorésistance :

Il existe 2 types de résistance bactérienne aux ATB : la résistance naturelle et la résistance acquise.

1.3.1. Innée ou naturelle :

IL s'agit d'un phénomène naturel, qui constitue un marqueur d'identification des bactéries.

Toute espèce bactérienne peut être en effet naturellement résistante à une ou plusieurs classes d'ATB, cette résistance concerne toutes les souches au sein d'une espèce.

La résistance innée est stable, transmise à la descendance via le chromosome bactérien, mais sa transmission sur le mode horizontal, est peu ou pas possible, c'est-à-dire ne peut pas être transmise d'une bactérie à une autre au sein de la même espèce ou entre des espèces différentes.

Elle peut être évitée en modifiant la structure chimique de l'ATB élargissant ainsi son spectre, car il s'agit de bactéries résistantes au mode d'action de l'ATB.

Le spectre d'activité d'un ATB donné, est représenté par toutes les espèces de bactéries qui sont sensibles à cet ATB [74].

1.3.2. Acquise :

Elle correspond à l'apparition de résistance à un ou plusieurs ATB chez des bactéries auparavant sensibles, et ceci, en développant la capacité de s'échapper à l'ATB par des modifications génétiques.

L'apparition d'un gène de résistance chez les bactéries peut être le résultat de plusieurs mécanismes :

1.3.2.1. Mutations spontanées ou induites dans les gènes chromosomiques :

Mutations spontanées : c'est un changement spontané, rare et héréditaire, qui va affecter la séquence nucléotidique du génome bactérien.

Mutations induites : adaptation d'une bactérie à des conditions défavorables à sa croissance (notamment présence d'antibiotiques) [75].

1.3.2.2. Acquisition de gènes de résistance qui proviennent d'autres souches :

Par conjugaison : transfert d'un gène d'une bactérie à une autre via des plasmides ou des transposons, c'est un transfert inter-espèce, souvent à partir de bactéries non pathogènes de l'environnement.

Par transduction : transfert d'un gène d'une bactérie à une autre via un bactériophage, c'est un transfert intra-espèce.

Par transformation : transfert d'ADN nu entre deux bactéries (transfert intra- ou inter-espèce) [76].

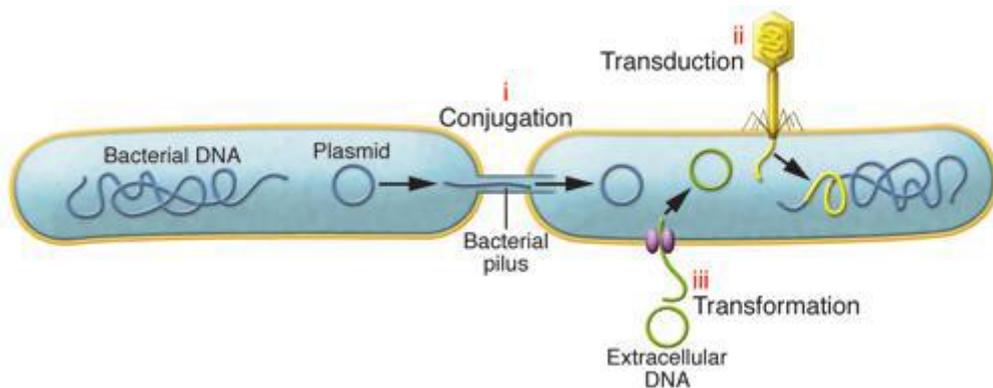


Figure 6 : Différents mécanismes d'acquisition de résistance chez les bactéries [77].

1.3.2.3. Concept de pression de sélection :

Le concept de pression de sélection antibiotique fait référence aux conditions environnementales qui favorisent l'émergence puis la diffusion de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques, quel que soit le mode d'acquisition de cette résistance [78].

L'utilisation massive et répétée des antibiotiques a généré une pression de sélection sur les bactéries, entraînant ainsi la survie des bactéries résistantes. Il faut bien comprendre que ce n'est pas l'antibiotique qui est inducteur de la résistance ; il ne fait que sélectionner un système déjà existant.

Lorsqu'un antibiotique attaque un groupe de bactéries, les plus sensibles meurent. Les souches tolérantes, elles, cessent de se développer, mais ces bactéries ne sont pas tuées. Lorsqu'on retire le médicament trop vite, les cellules tolérantes sont capables de proliférer à nouveau. La tolérance est souvent un précurseur de la résistance.

Les bactéries non pathogènes qui résistent aux antibiotiques peuvent aussi constituer une source de gènes de résistance qui pourront être transférés à d'autres bactéries, potentiellement des bactéries pathogènes. On peut prendre pour exemple le cas des streptocoques buccaux (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius*...), naturellement présents dans la flore buccale humaine, qui peuvent transférer des gènes de résistance à *Streptococcus pneumoniae* [79].

Il faut néanmoins à nouveau souligner le manque de données robustes dans la littérature sur la détermination de la pression de sélection [80].

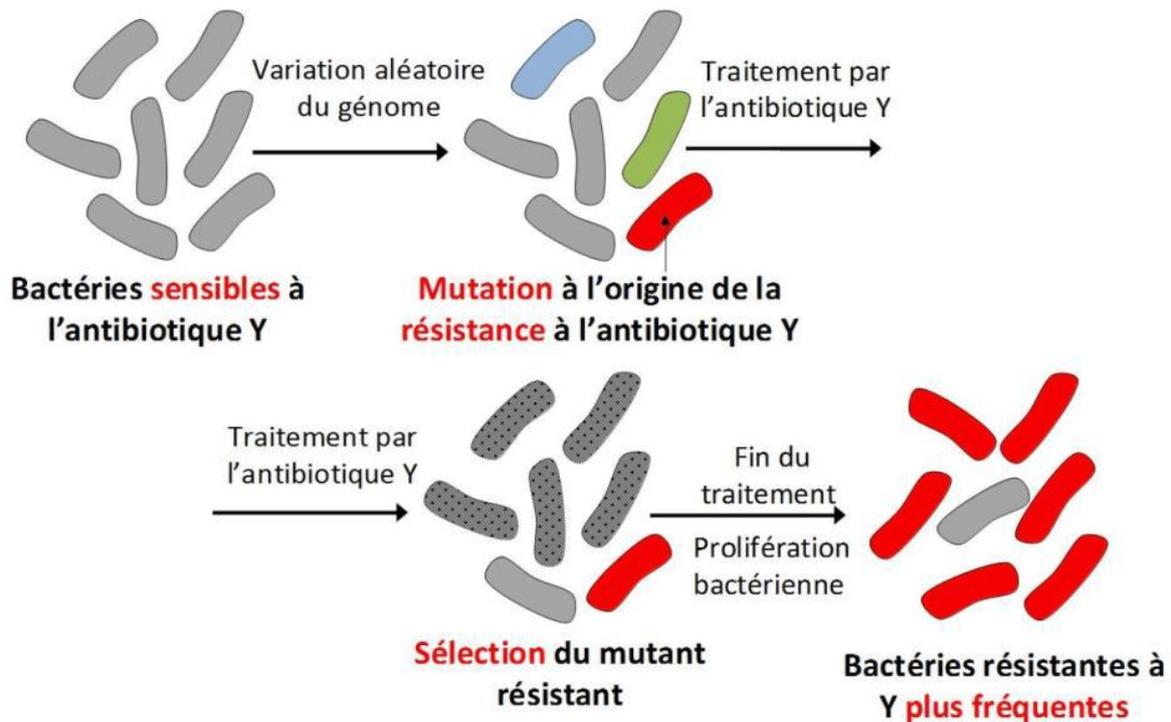


Figure 7 : Pression de sélection antibiotique [82].

1.4. Mécanismes de la résistance bactérienne :

L'antibiorésistance peut résulter de plusieurs mécanismes, qui peuvent être isolés ou associés et c'est lorsqu'ils sont associés qu'ils vont être difficiles à contourner [83].

1.4.1. Modification de la cible :

1.4.1.1. Qualitative :

Cette modification se fait à travers une mutation ou par des protéines entravant la liaison au site de fixation : ainsi la liaison « ATB-cible » sera inhibée. Ce mécanisme est l'un des mécanismes de résistance à la streptomycine.

Par sécrétion bactérienne d'enzymes spécifiques : entraînant une modification chimique covalente de la cible, comme une méthylation qui va empêcher la liaison à l'ATB. C'est le mécanisme trouvé dans la résistance aux macrolides, dans laquelle une méthylase engendre une résistance en modifiant l'ARN ribosomique au niveau du site de liaison de l'ATB [84].

Par absence de paroi de la bactérie : c'est un mécanisme de résistance innée, tel le cas du genre *Mycoplasma* qui sont des bactéries résistantes naturellement aux bêta-lactamines, car ces ATB agissent sur la paroi au niveau des Protéines Liant la Pénicilline (PLP) [82].

1.4.1.2. Quantitative :

Par surexpression de la cible de l'ATB : la bactérie conserve une activité biologique importante qui lui suffit pour se multiplier malgré la présence de l'ATB, en produisant une plus grande quantité de la macromolécule cible, ainsi l'ATB est dépassé et une concentration accrue ne peut neutraliser ce phénomène [82].

1.4.2. Protection de la cible de l'antibiotique :

La protection de la cible de l'antibiotique est un mode de résistance bien connu pour la famille des tétracyclines et plus récemment décrit pour les quinolones et les fluoroquinolones. Ainsi, on ne dénombre pas moins de huit protéines de protection ribosomiale qui confèrent une résistance aux tétracyclines en les déplaçant de leur site de fixation par la création d'un encombrement stérique au niveau du ribosome.

Depuis quelques années, des souches présentant des résistances sub-cliniques dites à bas niveau aux fluoroquinolones ont été observées. Ces résistances sont notamment dues à la présence de gènes plasmidiques *qnr* (pour quinolone resistance) dont 5 groupes existent. Ce mécanisme a été rapporté parmi différentes bactéries gram négatives à travers le monde, et des analogues de ces gènes ont également été décrits chez des bactéries gram positives [85].

Les protéines *qnr* en se fixant sur les topoisomérases, cibles des fluoroquinolones, réduisent l'affinité de la famille d'antibiotiques pour leurs cibles.

1.4.3. Inactivation enzymatique de l'antibiotique :

Il existe de nombreuses enzymes bactériennes qui peut détruisent l'antibiotique par divers réactions, on peut citer des hydrolyses, des acétylations, des phosphorylations, des nucléotidylations, des estérifications, des réductions et des réactions d'addition d'un glutathion.

L'enzyme en modifiant le noyau actif de l'antibiotique par clivage ou par addition d'un groupement chimique, empêche la fixation de l'antimicrobien sur sa cible et provoque une perte d'activité [86].

Ce type de résistance est représenté principalement par les bêta-lactamases codées par des plasmides ou des éléments génétiques transposables.

Le nombre des bêta-lactamases plasmidique est très élevé et elles sont classées selon leurs vitesses d'hydrolyse, leurs constantes d'affinité pour les bêta-lactamines, leur faculté à être inhibée par les inhibiteurs tel que l'acide clavulanique. Sur un plan pratique, les bêta-lactamases peuvent être regroupées en 4 catégories :

A/ Les pénicillinases sensu stricto ; chez *Staphylococcus aureus*, elles inactivent la pénicilline G, les pénicillines A ..., Elles sont par contre sans action sur la pénicilline M (oxacilline ou méticilline) ainsi que sur les céphalosporines.

B/ Les bêta-lactamases à spectre élargi ; ces bêta-lactamases, codées par des plasmides, entraînent une résistance (ou une diminution d'activité) vis-à-vis des pénicillines G, des pénicillines M, des carboxypénicillines, des uréidopénicillines, des céphalosporines de 1ère et de 2ème génération (sauf les céphamycines). Les bêta-lactamases à spectre élargi sont bien inhibées par l'acide clavulanique, le sulbactam ou le tazobactam.

C/ Les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) ; ces bêta-lactamases dérivent des enzymes précédentes par mutation des gènes codant pour les bêta-lactamases à spectre élargi. Le profil de résistance conféré est identique à celui conféré par les bêta-lactamases à spectre élargi mais, il s'étend aux céphalosporines de 3ème génération et à l'aztréonam. Les bêta-lactamases à spectre étendu restent sensibles aux inhibiteurs.

D/ Les bêta-lactamases résistantes aux inhibiteurs ; les bêta-lactamases résistantes aux inhibiteurs dérivent de certaines bêta-lactamases à spectre élargi par mutations ponctuelles. Le profil de résistance conféré est identique à celui des bêta-lactamases à spectre élargi mais ces enzymes ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique, le sulbactam ou le tazobactam [87].

On décrit également ce type de résistance pour le groupe MLS (macrolides, lincosamides, Streptogramines), pour des aminoglycosides, les phénicolés, les tétracyclines, la fosfomycine et plus récemment pour les fluoroquinolones, bien que cette inactivation ne représente pas le mécanisme de résistance qui prévaut pour ces molécules.

Ces enzymes sont généralement associées à des éléments génétiques mobiles [86].

1.4.4. Résistance par imperméabilité

Certaines bactéries produisent une capsule (ex. *Klebsiella pneumoniae*) pouvant diminuer la diffusion des antibiotiques par un effet barrière. Il peut aussi y avoir une augmentation de l'épaisseur de la paroi (*Staphylococcus*) ou perte de porines membranaires (*Pseudomonas aeruginosa* vis-à-vis de l'imipénème) [71].

- **Imperméabilité par formation d'un biofilm :**

C'est la capacité de certaines espèces de bactérie à former un biofilm. Il s'agit en effet, d'une protection qu'elles sont capables de synthétiser avec comme caractéristiques, l'augmentation de l'épaisseur des glycanes (pour ralentir la diffusion de l'antibiotique qui sera dilué dans le milieu et plus longtemps exposé aux enzymes de dégradation), c'est le cas des aminosides [71].

1.4.5. Pompes à efflux (l'efflux actif) :

Médiée par des protéines transmembranaires connues sous le terme de pompes à efflux ou transporteurs actifs, est un mécanisme nécessitant de l'énergie et utilisé par les bactéries, pour expulser à l'extérieur des métabolites et des composés toxiques étrangers

tels que des antibiotiques et d'autres médicaments. Ces pompes à efflux ont généralement une spécificité de substrats assez large, et seulement certaines d'entre elles confèrent une résistance aux antibiotiques. La résistance provient de la réduction de concentration en antimicrobien dans le cytoplasme de la bactérie, ce qui prévient et limite l'accès de l'antibiotique à sa cible.

Certains de ces transporteurs sont très spécifiques et on les appelle pompes SDR (pour specific-drug-resistance), alors que d'autres agissent sur une multitude de molécules et on les nomme pompes MDR (pour multiple-drug-resistance).

Les pompes SDR, généralement responsables de hauts niveaux de résistance et dont les gènes sont portés par des éléments génétiques mobiles, représentent un important mécanisme de résistance aux tétracyclines essentiellement parmi les bactéries gram négatives, aux composés du groupe MLS et aux phénicolés.

Les pompes MDR sont généralement responsables de bas niveaux de résistance et dont les gènes sont fréquemment chromosomiques, sont classées en deux groupes sur base de la source d'énergie utilisée : les transporteurs ABC (pour ATP-binding cassette) utilisant l'hydrolyse de l'ATP et plutôt spécifiques de certains composés comme le groupe MLS, et les transporteurs secondaires exploitant le gradient électrochimique transmembranaire de protons et d'ions sodium pour expulser la molécule à l'extérieur de la cellule et responsables de résistances multiples aux antibiotiques [88].

1.4.6. Mécanismes de résistance découverts récemment :

On peut citer entre autres :

1.4.6.1. La métallo- β -lactamase NDM-1 :

Cette enzyme a pour la première fois été identifiée en 2008 sur deux souches bactériennes *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli*. Le gène de résistance blaNDM-1 est porté par des plasmides. Ce gène codant pour une β lactamase structurellement très différente des autres, mais capable de la même fonction d'hydrolyse des bêta-lactamines.

1.4.6.2. *Mycobacterium smegmatis* et le mécanisme de persistance dynamique :

Des chercheurs suisses ont publié en 2013, les résultats d'une étude réalisée sur ce germe, proche de la bactérie responsable de la tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*. Ils ont découvert que des bactéries persistaient en présence de molécule d'isoniazide, non en ralentissant leur métabolisme comme observé habituellement avec les autres bactéries, mais en continuant de se diviser. Cependant, le nombre de cellules restait stable. Ce résultat n'était qu'apparent, et était en fait l'expression d'un état dynamique équilibré entre la division de cellules et la mort d'autres cellules.

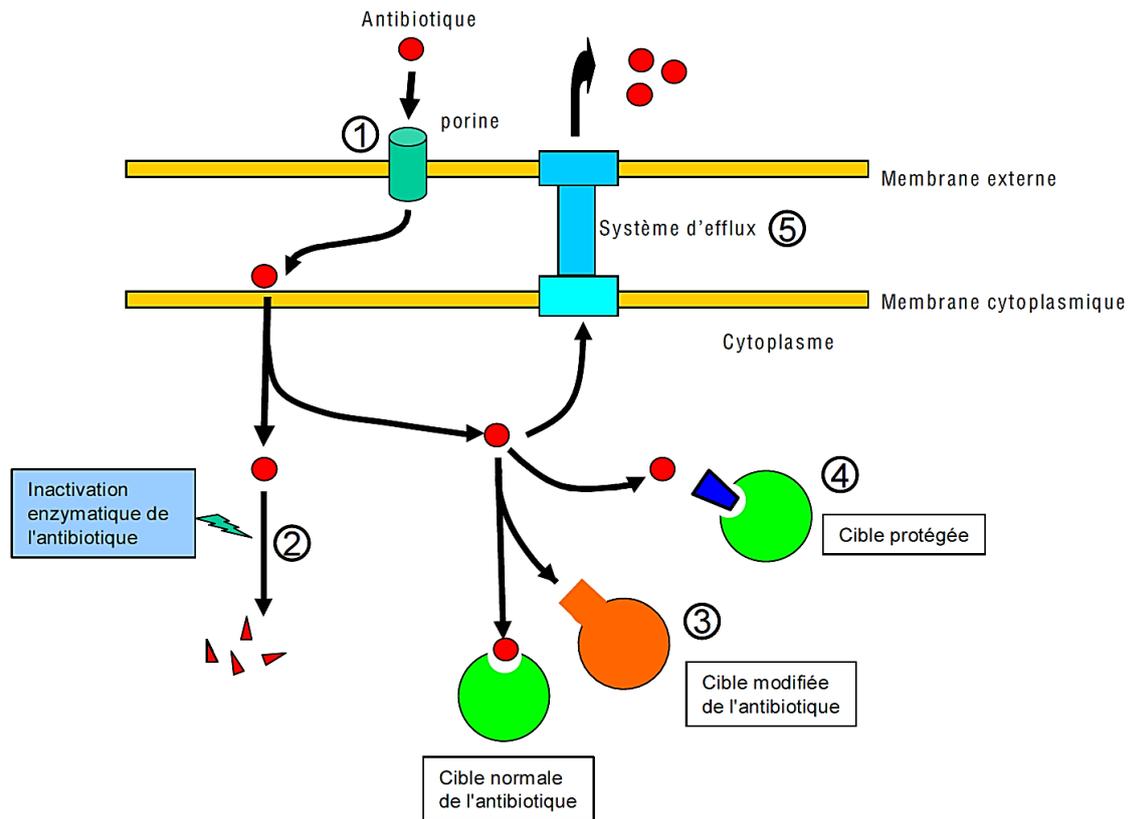


Figure 8: Les principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques [89].

1.5. Bactéries multi-résistantes (BMR) :

Lorsque une bactérie acquiert une résistance à différentes familles d'ATB, 3 familles ou plus, on dit que ces bactéries sont multirésistantes.

Les BMR couramment détectées en microbiologie sont par ordre de fréquence :

- Les entérobactéries à bêtalactamase à spectre étendu.
- Staphylococcus aureus méticilline-résistant.
- L'entérocoque : Enterococcus faecium vancomycine-résistant ou VRE.
- PSDP ou Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline [90].

1.5.1. Superbactéries :

Les superbactéries sont des bactéries que l'OMS juge les plus menaçantes pour la santé humaine et qui nécessitent en urgence le développement de nouveaux traitements [91] [92].

Elles sont au nombre de 12 familles classées en 3 catégories selon le degré d'urgence de développement de nouveaux ATB.

1.5.2. Bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) :

Elles sont appelées habituellement XDR (Extensively Drug Resistant), sont des bactéries sensibles à 1 ou 2 classes d'ATB au maximum.

Donc pour ces bactéries la thérapeutique sera très limitée pour éviter de les transformer en PDR (bactéries pandrug-resistant), car dans ce cas, elles deviennent résistantes à toutes les familles d'ATB et donc il n'est plus possible d'apporter une thérapeutique.

Parmi les BHRé :

- Les Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)
- L'Enterococcus faecium résistant aux glycopeptides (ERG),
- Les bactéries commensales du tube digestif [93].

1.6. Corrélation entre consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne :

La résistance bactérienne aux antibiotiques est le fruit de multiples facteurs, dont la consommation d'antibiotiques humaine qui est certainement le déterminant majeur. De nombreuses études ont montré le lien entre une consommation antibiotique importante et un niveau de résistance bactérienne plus élevé : Goossens et al [94] ont montré la corrélation entre niveau de résistance et consommation antibiotique, la résistance bactérienne à un antibiotique augmentant avec la consommation de celui-ci. L'étude de Chaouch et al [95] a montré une association statistiquement significative entre la consommation annuelle de céphalosporines de troisième génération et d'imipénème et les taux d'entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération, notamment EBLSE.

Le taux d'A. baumannii résistant à l'imipénème (ABRI) a également augmenté significativement avec la hausse de la consommation d'imipénème.

Une autre étude a montré l'association entre la résistance aux fluoroquinolones chez des souches d'Escherichia coli isolées de patients ayant une infection urinaire Communautaire et la consommation ambulatoire de fluoroquinolones, mais également avec la consommation antibiotique globale [96].

Le lien entre SARM et la consommation de différents antibiotiques a également été identifié : pénicillines et fluoroquinolones [97] ; macrolides, fluoroquinolones, pénicillines + inhibiteur de β -lactamase [98] services d'hospitalisation très consommateurs d'aminosides, β -lactamines, fluoroquinolones, macrolides [99].

La relation entre l'utilisation de ceftriaxone et la résistance aux céphalosporines de troisième génération chez Enterobacter cloacae a également été montrée [100].

La résistance bactérienne est également liée à un mésusage des antibiotiques.

1.6.1. Mésusage des antibiotiques et propagation de l'antibiorésistance :

1.6.1.1. Antibiothérapie non terminée :

Chaque traitement ATB a une durée précise qui doit être respectée, et qui est le temps nécessaire et suffisant pour guérir définitivement d'une infection.

Souvent, de nombreuses personnes, lorsqu'elles ne présentent plus de symptômes et se sentent mieux, arrêtent automatiquement l'antibiothérapie. Les causes de cet arrêt peuvent être nombreuses : effets secondaires gênants, disparition des symptômes ou traitement jugé trop long.

L'arrêt précoce du traitement et la prise d'ATB à une concentration non adéquate mène à un stress augmentant la pression de sélection ce qui en résulte une augmentation de la résistance [101].

1.6.1.2. Prescription d'antibiotique pour des pathologies virales :

Les ATB ont été prescrits sans précision depuis longtemps. C'est l'examen clinique qui informe le médecin sur la probabilité d'une infection par un germe donné : les circonstances (voyage à l'étranger, absence de vaccination, notion de contact contagieux, etc.) et les symptômes (fièvre, adénopathies gonflées et douloureuses, écoulements, abcès, zone inflammatoire douloureuse)

Mais, parfois la symptomatologie est commune entre les infections virales et bactériennes et ne permet pas toujours de différencier une infection bactérienne d'une infection virale [102].

1.6.1.3. Utilisation du mauvais antibiotique pour la mauvaise bactérie :

Les ATB ont été prescrits sans des examens complémentaires spécifiques pour l'identification du germe responsable de l'infection qui permettant une prescription de l'ATB adéquat et évitant ainsi ce type mésusage [103].

1.6.1.4. Propagation de l'antibiorésistance :

La transmission directe :

A l'hôpital, l'état immunodéprimé transitoire du patient, ajouté aux traitements antibiotiques peut favoriser la sélection et la colonisation d'un germe infectieux résistant déjà présent chez l'individu. A cela s'ajoute la transmission entre patients malades porteurs de souches résistantes (transmission croisée) et le contact direct avec le personnel hospitalier.

Les mesures d'hygiène professionnelles mises en place à l'hôpital ont également montré une certaine efficacité à contrôler et limiter la transmission des bactéries en milieu hospitalier.

Dans la communauté, la circulation des biens, des marchandises et des personnes ainsi que l'absence d'étanchéité entre les écosystèmes sont autant de facteurs pouvant favoriser la transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques à l'homme, Les bactéries évoluent rapidement non seulement par mutation et multiplication mais également par acquisition de matériel génétique exogène.

La résistance par accumulation de mutations est supposée présenter un risque minimum de dissémination des gènes, alors que la résistance par acquisition de gènes exogènes a un fort potentiel de diffusion car elle est dans la plupart des cas portée par des éléments génétiques mobiles.

L'absence d'étanchéité entre les écosystèmes animal - homme - environnement aggrave d'un point de vue de santé publique le risque de dissémination de la résistance aux antibiotiques [104].

On différencie habituellement les infections au milieu hospitalier d'origine endogène de celle d'origine exogène :

- Les infections d'origine « endogène » : le malade s'infecte avec ses propres germes suite à un acte invasif ou une fragilité particulière

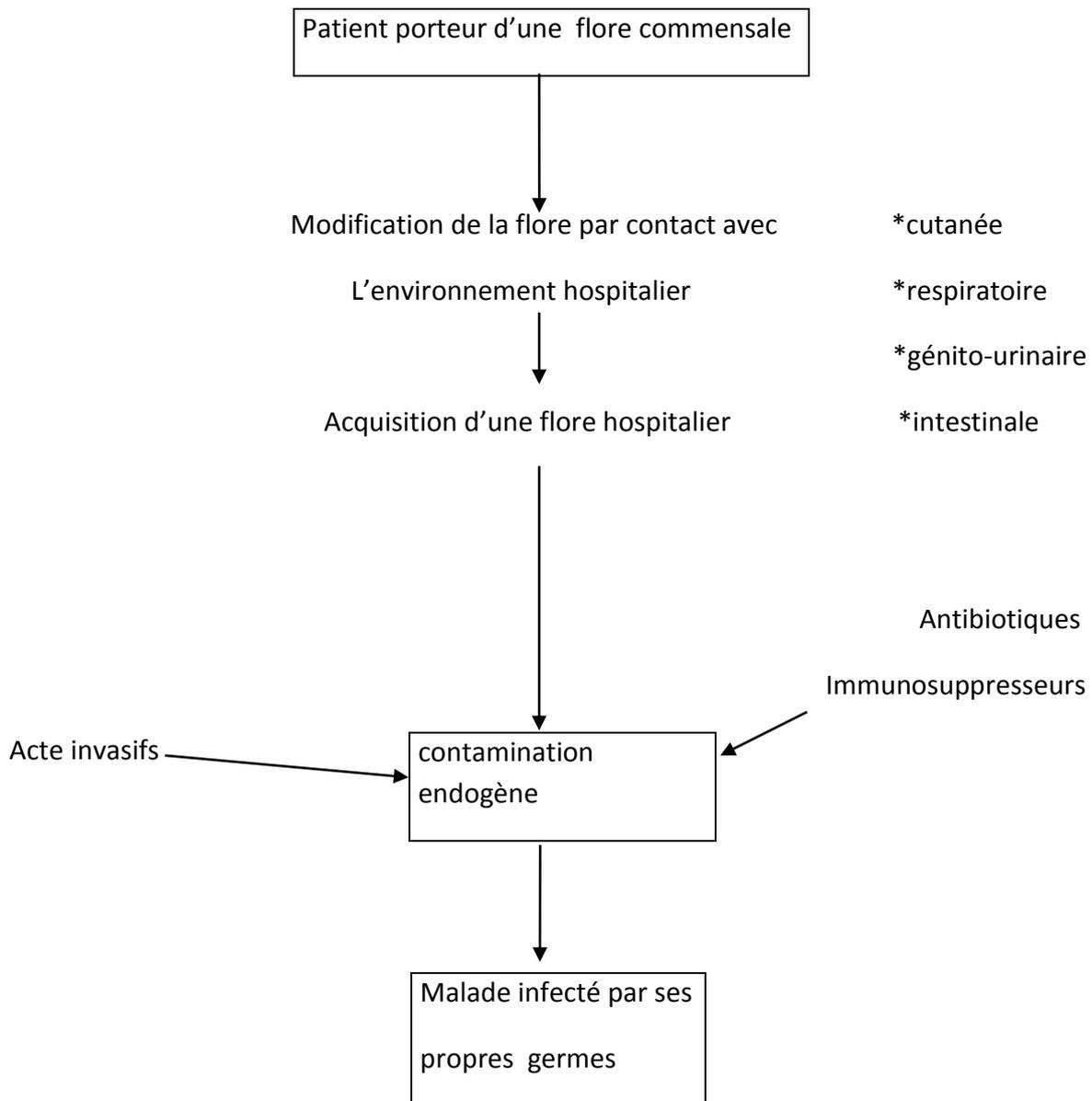


Figure 9 : les infections d'origine endogène [105].

- Les infections d'origine « exogène » : transmission croisée entre malade, par les mains ou matériel du personnel soignant ou encore par l'environnement contaminé (eau, air, alimentation).

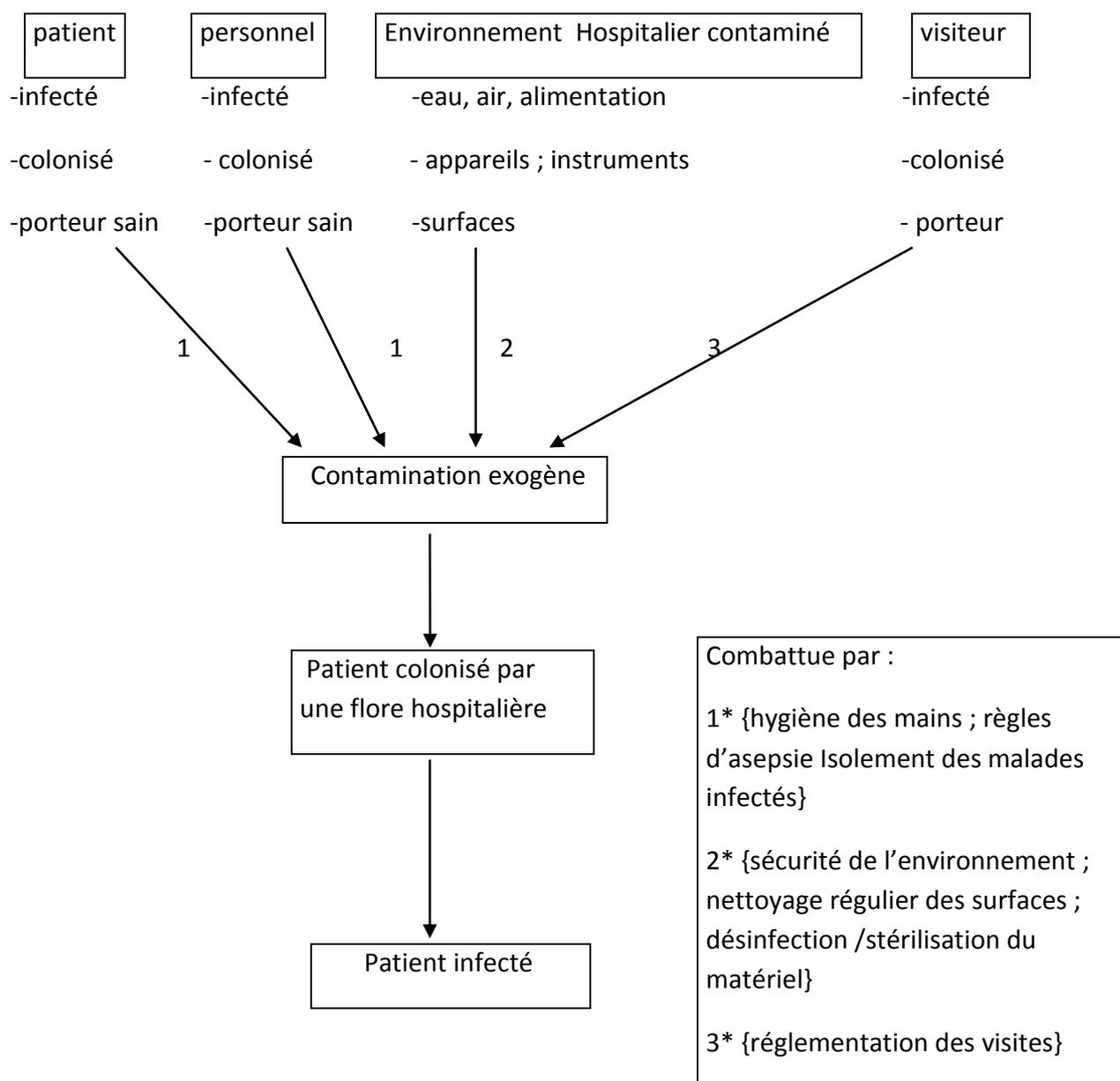


Figure 10 : les infections d'origine exogène [105].

2. L'iatrogénie liée à l'antibiothérapie :

Tout médicament à des effets bénéfiques, mais aussi des effets néfastes, ils peuvent provenir du médicament lui-même, de son association avec un autre médicament, de son incompatibilité avec la malade ou d'une erreur de prise, c'est ce qu'on appelle l'iatrogénèse médicamenteuse.

2.1. Les risques majeurs de l'antibiothérapie :

2.1.1. Les contres indications des antibiotiques :

•Hypersensibilité –Allergie :

Toute allergie à un antibiotique donné contre-indique son utilisation ultérieure.

Toute molécule peut être concernée, mais les familles les plus impliquées: **Béta-lactamines, Fluoroquinolones, Synergistines, Lincosamide, Glycopeptides, Rifampicine, Colistine, Sulfamides, Nitrofurantoine, Imidazolés et Cyclines.**

•Enfant :

Tableau 15 : Les antibiotiques contre indiqué chez l'enfant.

Antibiotiques	Contre-indications chez enfant
Fluoroquinolones	Enfant jusqu'à la fin de la période de croissance car risque d'altération du cartilage de conjugaison
Cotrimoxazole	nouveau-né
Tétracyclines	Enfant < 8 ans (risque de dyschromie et d'hypoplasie de l'émail dentaire)
Phénicolés	Nourrisson < 6 mois

•Grossesse et allaitement :

Tableau 16 : les antibiotiques contre indiqué au cours de grossesse et allaitement

Produits	Grossesse	Allaitement
Pénicillines	Possible	Possible
Acide clavulanique		
céphalosporines	Possible	Possible
Macrolides	Possible	Possible
Azithromycine	Eviter au 1 ^{er} trimestre	Déconseillé
Clarithromycine	Eviter	Possible
Dirithromycine		
Lincosamide	Eviter	Contre indiqué
Streptogramine-Synergistine	Possible	Contre indiqué
Kétolide	Déconseillé	Contre indiqué
Cyclines	contre indiqué	Contre indiqué
Nitro-5-imidazolés	Possible	Eviter
Quinolones	Contre indiqué	Contre indiqué
Aminosides	en cas de nécessité absolue	Déconseillé
Cotrimoxazole	Eviter au 1 ^{er} trimestre	Contre indiqué
Acide fusidique	Eviter	Eviter
Glycopeptides	En cas de nécessité absolue	Déconseillé
Rifampicine	En cas de nécessité absolue	Eviter
Fosfomycine	Possible	Possible

•Insuffisance rénale :

Possible d'adapter la posologie en fonction de la sévérité d'altération de la fonction rénale.

Exemple : **Tétracyclines, fluoroquinolones, sulfamides [106].**

Tableau 17: adaptation posologique des fluoroquinolones en fonction de la sévérité d'altération de la fonction rénale [24].

Fluoroquinolone	Posologie en fonction de la clairance rénale
Ciprofloxacin	La posologie usuelle doit être réduite de 50% en cas d'IR sévère (clairance de la créatinine <30ml/min)
Lévofloxacin	Posologie adaptée en cas d'IR et sujet âgé -clairance<50ml/min : dose initiale de 500mg, puis 250 toutes les 12 à 24 heures -clairance<20ml/min : dose initiale de 500mg, puis 125mg toutes les 12 à 24 heures -clairance<10ml/min : dose initiale de 500mg, puis 125mg toutes les 24 heures
Ofloxacin IV (200mg/40ml)	Posologie moyenne doit être réduite chez les sujets âgés, et en cas d'IR Clairance<50ml/min : 1 perfusion de 200mg toute les 24 heures Clairance<20ml/min : 1 perfusion de 200mg toute les 48 heures

•**Insuffisance hépatique :**

Absence de toute indication, il est préférable de changer l'antibiotique.

Exemple : **Macrolide, Tétracycline, Fluoroquinolone, Rifampicine.**

•**Autre contre-indication :**

Tableau 18 : Autre contre-indication d'antibiotique.

Antibiotique	Contre-indication
Pénicilline A	Mononucléose infectieuse (risque accru d'accident cutané)
Fluoroquinolones	Déficit en G6PD (risque d'hémolyse) Moxifloxacin : Allongement de l'espace TQ Insuffisance hépatique grave (précaution d'emploi)
Macrolide et Kétolide	Erythromycine injectable : allongement de l'espace TQ Télithromycine : allongement de l'espace TQ, myasthénie, antécédents d'ictère ou d'hépatite sous télithromycine
Aminosides	Myasthénie
Rifampicine	Porphyries
Cotrimoxazole	Déficit en G6PD Porphyries
Colistine injectable	Myasthénie
Nitrofurantoine	Déficit en G6PD Porphyries

2.1.2. Les interactions médicamenteuses :

Tableau 19 : les interactions médicamenteuses.

Antibiotique	Molécule associée	Effet de l'interaction	Niveau de l'interaction	Conduite à tenir
Béta-lactamines				
Pénicillines	Méthotrexate	Augmentation des effets et de la toxicité du méthotrexate	D	Surveiller NFS
Pénicillines A	Allopurinol	Risque accru de réactions cutanées	PC	Changer d'antibiotique
Pénicillines Macrolides Fluoroquinolones Tétracyclines Cotrimoxazole Phénicolés	Anticoagulant oraux	Augmentation de l'effet anticoagulant	PE	Surveiller l'INR de façon accrue
Fluoroquinolones				
Fluoroquinolones	Théophylline	Augmentation des concentrations de théophylline	CI	Surveillance des signes de toxicité de la théophylline
Moxifloxacine	Mdt induisant l'allongement de TQ	Augmentation du risque de torsades de pointes	CI ou D (selon les molécules)	Changer ATB
Fluoroquinolones	Topiques gastro-intestinaux, antiacide, fer	Diminution de l'absorption digestive	PE	Espacer les prises d'au moins 2 heures
Rifampicines				
Rifampicine	Mdt a forte métabolisation hépatique (statines, AVK...)	Diminution des concentrations plasmatiques de ces Mdt	CI ou PE (selon les molécules)	Surveiller l'efficacité Adapter les posologies (pendant et après le traitement)
	Contraceptifs oraux	Risque d'échec de la contraception	D	Contraception locale
Aminosides				
Aminosides	Aminosides et Mdt néphrotoxique	Augmentation de la néphrotoxicité et de l'ototoxicité	CI	Ne pas les administrer simultanément
	Colistine	Addition des effets néphrotoxiques	D	Surveillance stricte

Tétracyclines				
Tétracyclines	Rétinoïdes par voie générale (isotrétinoïne)	Risque d'hypertension intracrânienne	CI	Changer ATB
	Topiques gastro-intestinaux, antiacide, fer	Diminution de l'absorption digestive	PE	Espacer les prises d'au moins 2 heures
Macrolides				
Macrolides (sauf Spiramycine)	Dérivés de l'ergot de seigle	Ergotisme	CI	Changer ATB ou interrompre l'antimigraineux (si possible)
	Médicament torsadogènes	Risque de survenue de torsades de pointes	CI	Changer ATB
	Statines	Risque majoré de rhabdomyolyse	CI ou PE (selon la molécule)	Changer d'ATB
	Mdt à marge thérapeutique étroite : digoxine, carbamazépine, ciclosporine, théophylline...	Risque de surdosage de la molécule associée	D ou PE (selon les molécules)	Surveiller les signes de surdosage adapter posologies
Macrolides (sauf spiramycine) Pristinamycine	Colchicine	Augmentation des EI de la colchicine	CI	Changer d'ATB
Télithromycine	Statines	Risque de rhabdomyolyse	CI	Changer d'ATB
Oxazolidinones				
Linézolide	IMAO B sélectif	Risque de poussée hypertensive	CI	Changer ATB
	Tramadol	Risque de syndrome sérotoninergique	CI	Changer ATB ou d'antalgique
	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de	Risque de syndrome sérotoninergique	D	Changer ATB

	la sérotonine			
	Triptans	Risque de syndrome sérotoninergique	CI ou D (selon les molécules)	Changer ATB ou interrompre l'antimigraineux
Phénicolés				
Phénicolés	Alcool	Effet antabuse	D	Eviter la prise d'alcool

D : Déconseillée, CI : contre indiqué, PC : précaution d'emploi et PE : à prendre en compte

2.2. Les effets indésirables :

Les effets indésirables varient selon les familles d'antibiotiques, mais deux types d'effets indésirables sont communs : les réactions allergiques et les troubles digestifs.

On les classe en :

2.2.1. Accident d'intolérance :

Très fréquents avec les bêta-lactamines, les sulfamides. Peuvent être immédiats, spectaculaires et souvent graves.

Choc anaphylactique avec chute de la tension, dyspnée, sensation de malaise. C'est une urgence vitale.

Manifestations cutanéomuqueuses avec urticaire généralisé, œdème de Quincke (urgence vitale).

→ implique l'arrêt immédiat du traitement.

•Prévention et dépistage:

Interrogatoire systématique avant le début du traitement sur des réactions antérieures connues, sur un terrain allergique.

Surveillance des personnes pendant les heures qui suivent l'administration, à la recherche d'un signe évocateur (TA, poulx, urticaire, œdème, etc...).

Il est à noter que ces accidents peuvent être secondaires et apparaître entre le 3ème et 12ème jour :

1–Réactions cutanées.

2–Erythème pigmenté fixe (tétracyclines + exposition soleil).



Figure 11 : Erythème pigmenté fixe.

2.2.2. Accidents liés à l'activité antibactérienne :

- **Accidents digestifs:**

Ils se présentent sous la forme:

- Intolérance locale due à l'effet direct des ATB sur la muqueuse digestive : anorexie, nausées, vomissements, gastralgies.
- diarrhées dues à la destruction de la flore saprophyte par ces ATB (prévention : yaourts, probiotiques).
- Surinfections mycosiques (*Candida albicans*) dues à la modification de la flore saprophyte locale et d'une carence en vitamine B. Apparition d'un muguet buccal, d'une mycose génitale (prévenus par la prise au cours des repas).
- Colite pseudomembraneuse: la destruction de la flore intestinale entraîne une entérocolite de pronostic grave dû au développement d'un germe anaérobie strict (le *Clostridium difficile*).

- **Accidents de la lyse bactérienne :**

Dus à la libération massive d'endotoxines au cours du traitement de la fièvre typhoïde lorsque celui-ci est trop brutal (prévention: posologie progressive).

2.2.3. Accident toxiques :

Tableau 20 : les Accident toxiques liées à l'antibiothérapie [106].

Accidents	Signes et contrôles
Les accidents rénaux	Céphalosporines : les signes cliniques sont une diminution de la diurèse, les signes biologiques sont une augmentation de l'urée et de la créatinine, le contrôle est le ionogramme sanguin
Les accidents neurosensoriels	Troubles cochléo-vestibulaires (avec les aminosides), le signe clinique est l'hypoacousie, le contrôle biologique est le dosage de certains ATB (AMIKACINE) Convulsions (avec la pénicilline à forte dose)
Les accidents hématologiques	Aplasie médullaire (avec le CHLORAMPHENICOL), le contrôle biologique est la NFS
Les accidents hépatiques	Tétracycline et rifampicine : le contrôle biologique est le dosage des transaminases (SGOT, SGPT ou ASAT, ALAT) et de la bilirubine
Les troubles ioniques ou métaboliques	Hypocalcémie, hypokaliémie et apport sodé augmenté, la surveillance clinique est TA, le pouls, la conscience, le contrôle biologique est le ionogramme sanguin

CHAPITRE IV

LES DISPOSITION RELATIVES A LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES

Chapitre 4 : les dispositions relatives à la prescription des antibiotiques.

1. Organisation générale de la prescription des antibiotiques à l'hôpital :

Ces dispositions sont de nature à favoriser la qualité des prescriptions des antibiotiques. Les antibiotiques doivent faire l'objet d'une prescription nominative datée et signée lisiblement, mentionnant le nom du malade et la durée prévisionnelle d'administration, et transmise à la pharmacie (arrêté du 31 mars 1999).

Pour des raisons de traçabilité, de surveillance et d'analyse des consommations, l'informatisation de la prescription et de la dispensation est indispensable.

Différentes techniques permettent, surtout quand elles sont associées, d'améliorer le choix initial de l'antibiothérapie : [5]

- rédaction et utilisation, en fonction des types d'infections, de protocoles facilement accessibles issus de recommandations, Il n'y a pas lieu de prescrire un antibiotique dans les infections suivantes, en majorité virales :

- Rhinopharyngite aiguë, angine virale ; épisode grippal.
- Otite moyenne aiguë (OMA) de l'enfant de plus de 2 ans.
- Otite moyenne aiguë congestive et otite séromuqueuse.
- Otite externe (en dehors de l'otite externe maligne du diabétique).
- Otorrhée sur drain.
- Bronchite aiguë de l'adulte sain, y compris chez le fumeur.
- Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique simple (sans obstruction).
- Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique obstructive légère ou modérée, en l'absence de sécrétions purulentes.
- Bronchiolite ou trachéobronchite d'évolution favorable dans les 72 heures, en l'absence d'OMA associée.
- Sinusite maxillaire de l'enfant ou de l'adulte quand l'évolution sous traitement symptomatique est favorable.
- Il n'y a pas lieu de prescrire un antibiotique dans les bactériuries asymptomatiques (colonisation urinaire) en dehors de la grossesse, y compris sur sonde [107].

- Listes d'antibiotiques réservés à certaines indications et délivrés sur justification écrite (comportant des renseignements cliniques et/ou bactériologiques simples, par exemple l'antibiogramme).
- Appel à un référent ou validation par ce dernier de la prescription de certains Antibiotiques.
- Utilisation de systèmes informatiques d'aide à la prescription des antibiotiques

comportant en particulier des aide-mémoires (reminders), des liens avec les recommandations, des informations sur les résistances bactériennes, des alertes prenant en compte les protocoles de service et les particularités du patient ; elle permet l'ajustement de l'antibiothérapie (arrêt, désescalade, maintien d'une association, changement d'antibiothérapie ou de modalités d'administration, etc.).

La réévaluation entre la 24^e heure et la 72^e heure permet d'apprécier l'évolution clinique, d'obtenir les données microbiologiques, de s'assurer de la preuve ou non d'une infection et de sa nature bactérienne. Cette réévaluation est essentielle au bon usage, en particulier dans le cadre des antibiothérapies probabilistes.

L'ordonnance de la 1^{ère} antibiothérapie probabiliste d'une infection a une durée limitée à 3-4 jours. La poursuite de l'antibiothérapie nécessite une réévaluation de l'état du patient et de son traitement antibiotique, et soumise à l'avis d'un médecin sénior (médecin du service, infectiologue ou référent désigné).

Une attention particulière doit être en effet portée à la durée utile de l'administration des antibiotiques. Différentes modalités sont envisageables : par exemple, des ordonnances à durée limitée peuvent être utilisées pour certaines indications (3 jours en situation probabiliste, 7 jours pour une indication documentée), ou pour certains antibiotiques (liste établie par la COMEDIMS).

Ces techniques et modalités ont été décrites dans la littérature comme ayant un impact favorable. Cependant, on ne connaît pas celles qui, seules ou en association, sont les plus efficaces. Chaque commission des antibiotiques devra donc déterminer la stratégie paraissant la plus adaptée à la situation locale. Il est, par ailleurs, souhaitable de développer la recherche dans ce domaine [5].

2. Modalités de prescriptions des antibiotiques pour assurer un bénéfice\risque optimal :

Les règles d'utilisation des antibiotiques doivent permettre de limiter l'émergence de bactéries résistantes non seulement dans le foyer initial mais aussi dans les flores commensales.

2.1. Recommandations concernant l'antibiothérapie curative :

1/ Limiter l'antibiothérapie aux infections bactérienne uniquement, dont l'origine bactérienne est documentée ou probable, et pour lesquelles d'autres mesures ne suffisent pas[5]

Origine bactérienne documentée : antibiothérapie après diagnostic formel du caractère infectieux par isolement puis caractérisation de l'agent causal.

Origine bactérienne probabilisé : antibiothérapie probabiliste en fonction de tableau clinique [106].

2/ Respecter des posologies et des modalités d'administration adaptées aux antibiotiques (données de pharmacocinétique\pharmacodynamique, rapport cout\efficacité) et au patient (selon le terrain des patients), en cas de diminution de la sensibilité bactérienne et en fonction du site de l'infection « voie d'administration, dose de charge, rythme,

monodose ou multidose journalière, perfusion continue... » de façon à assurer des concentrations appropriées au site de l'infection (la bonne diffusion de l'antibiotique) [5].

- **Données de pharmacocinétique\pharmacodynamique :**

La modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) des antibiotiques est un outil essentiel pour optimiser les posologies d'antibiotiques car elle permet d'intégrer les concentrations d'antibiotiques au cours du temps (au numérateur) et la sensibilité du germe (concentration minimale inhibitrice [CMI], au dénominateur) et de corrélérer ce paramètre à l'efficacité clinique. C'est la base de la réflexion qui a permis d'établir les posologies des antibiotiques en fonction des sites infectés et de la sensibilité des germes. La pharmacocinétique (PK) permet de décrire la relation entre la dose administrée d'un médicament et les concentrations sériques ou tissulaires obtenues.

La pharmacodynamie (PD) étudie la relation entre les concentrations sériques et les effets des médicaments qu'ils soient souhaités (anti-infectieux) ou non (effets secondaires toxiques).

L'activité antimicrobienne d'un antibiotique est donc la résultante de l'interrelation entre PK (relation dose-concentration) et PD (relation concentration-effet) [108].

Trois paramètres PK/PD sont importants à prendre en compte pour les antibiotiques :

- Le rapport pic/CMI.
- L'aire sous la courbe (ASC/CMI) qui correspond à la quantité de médicament disponible dans le plasma.
- Le temps (T) passé au-dessus de la concentration minimale inhibitrice du germe (CMI) ($T > CMI$) (figure 12).

Concentrations sériques

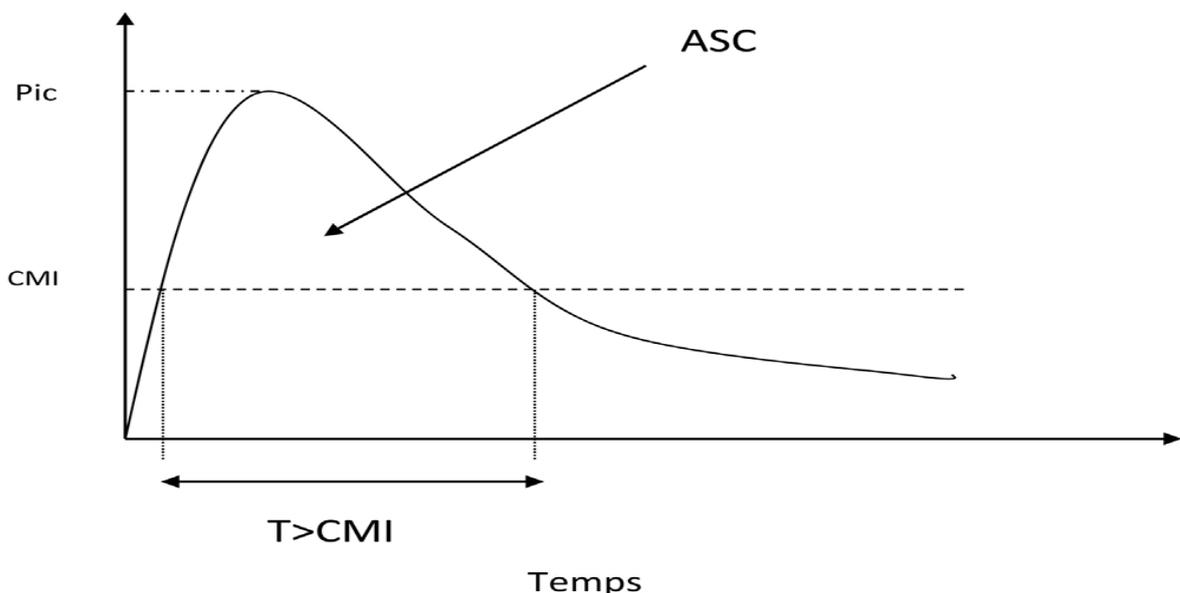


Figure 12 : Représentation schématique des différents paramètres pharmacocinétique et pharmacodynamique après une dose unique d'antibiotiques per os.

ASC : aire sous la courbe CMI : concentration minimale inhibitrice

T > CMI : temps pendant lequel la concentration sérique de l'antibiotique est au-dessus de la CMI.

L'un ou l'autre de ces paramètres peut potentiellement être prédictif de succès ou d'échec selon la classe d'antibiotique. C'est les paramètres prédictifs d'efficacité pour chaque classe qu'il faut savoir optimiser pour obtenir le meilleur résultat clinique.

A. Paramètres PK/PD associés au succès thérapeutique :

Les paramètres PK/PD associés au succès clinique ont pu être définis avec précision pour certaines classes d'antibiotiques.

Pour les bêta-lactamines, les modèles animaux ont montré que le seul paramètre prédictif de l'efficacité était le $T > CMI$, confirmé chez l'homme dans des travaux portant sur les otites moyennes aiguës chez des enfants : un $T > CMI$ de 40 % ou plus était nécessaire pour obtenir 85–100 % de stérilisation [109]. Concernant les pneumopathies communautaires à *Streptococcus pneumoniae*, une revue rétrospective montre une bonne efficacité des bêta-lactamines quelle que soit la sensibilité du pneumocoque, à partir de concentrations sériques supérieures à la CMI plus de 40 % du temps [110].

Pour les carbapénèmes, un travail portant sur 50 patients neutropéniques fébriles traités par méropénème retrouve que les patients évoluant favorablement avaient en moyenne un $T > CMI$ de plus de 85 % [111].

Ces données suggèrent que les niveaux d'exigence de temps passé au-dessus de la CMI varient selon le couple bactérie antibiotique en cause, mais également en fonction de la gravité de l'infection et du terrain. Puisque c'est le $T > CMI$ qui est le paramètre prédictif de l'activité in vivo pour les bêta-lactamines, l'impact majeur pour la prescription sera le rythme d'administration de l'antibiotique. La diminution de la clairance rénale (soit liée à l'âge, soit pathologique) augmente le $T > CMI$, mais au prix de toxicités potentielles.

Il y a deux moyens d'augmenter le $T > CMI$ pour les molécules ayant une demi-vie brève :

- Augmenter la fréquence des administrations
- Prolonger le temps de perfusion, ceci pouvant aller jusqu'à la perfusion continue sur 24 h, Pour la vancomycine, l'aire sous la courbe, estimée par les dosages des résiduelles de vancomycine, rapporté à la sensibilité du germe (CMI) est le paramètre important à prendre en compte. La marge thérapeutique est faible entre traitement efficace et toxicité, d'où l'importance d'adapter les posologies en fonction des dosages sériques qui doivent être systématiques. En cas d'administration traditionnelle deux fois par jour, les concentrations résiduelles sériques recommandées sont de 15 à 20 mg/L sans qu'il n'y ait de preuve chez l'homme [112].

Pour les aminosides, l'importance du rapport pic/CMI lors de la première administration a été démontrée dans différents travaux cliniques. Ainsi, chez 89 patients atteints de bactériémies à Gram négatif, Moore et al ont montré que le rapport pic/CMI de la première administration est un facteur indépendant corrélé à la survie : si le rapport pic/CMI est inférieur à 2, moins de 60 % des patients survivent, alors que si le pic/CMI est supérieur à 10, plus de 90 % des patients survivent. Pour les fluoroquinolones, un rapport pic/CMI et le rapport ASC/CMI sont corrélés au succès clinique et microbiologique.

Un rapport pic/CMI > 12 a été associé au succès microbiologique et clinique de la lévofloxacine dans un large travail multicentrique ayant inclus 313 patients de médecine ayant des infections pulmonaires, urinaires ou cutanées [113], un rapport ASC/CMI > 125 a été corrélé au succès clinique et microbiologique chez des patients de réanimation

ayant des infections pulmonaires à bacilles à Gram négatif traités par ciprofloxacine [114].

On voit que ces rapports pic/CMI, ASC/CMI et T > CMI intègrent la concentration plasmatique d'antibiotique qui varie selon le patient (volume de distribution, poids, taille, capacités d'élimination de l'antibiotique, etc...). L'efficacité de l'antibiothérapie sera également conditionnée par la nature du foyer infectieux et le niveau de sensibilité (CMI) des germes en cause. L'adaptation posologique peut alors être nécessaire afin de s'assurer de l'efficacité clinique de l'antibiotique, mais aussi pour limiter les toxicités des traitements.

- **Les situations nécessitant l'adaptation posologique :**

A. Selon le terrain des patients :

En tenant en compte de son âge (sujet âgé, enfant...), d'une allergie éventuelle, d'une condition physiologique (obésité, grossesse, allaitement, prématurité...)ou pathologie particulière(patient hypertendu, diabétique, insuffisant rénaux...)

a. En fonction du poids :

L'obésité accroît le risque d'infections et augmente le risque de faire des complications secondaires à des infections [115]. De plus, la question de l'adaptation des antibiotiques chez les patients obèses se pose .En effet, des altérations physiologiques des processus de distribution, de liaison protéique, de métabolisme et de clairance peuvent être profondément modifiées chez les obèses.

Le patient obèse se caractérise par une augmentation de sa masse grasse et une augmentation du débit cardiaque. Ces modifications retentissent sur la pharmacocinétique des traitements entraînant des sous-dosages en cas d'utilisation des traitements aux doses habituelles, des surdosages en cas d'utilisation du poids réel lors d'une prescription en mg/kg ou lors de l'utilisation de médicaments à marge thérapeutique étroite .Ainsi, la distribution tissulaire est variable selon le caractère hydrophile ou lipophile des molécules antibiotiques. Les molécules hydrophiles ne se dissolvent pas bien dans le tissu adipeux et peuvent se retrouver avec un volume de distribution plus élevé chez les obèses, car environ 30 % du tissu adipeux est de l'eau et que le volume plasmatique augmente également chez l'obèse. De ce fait, les obèses peuvent se retrouver sous-dosés en antibiotiques hydrosolubles. Inversement, pour les molécules liposolubles, le volume de distribution augmente du fait de la liaison aux cellules adipeuses, mais de nombreuses exceptions à cette règle simple existent.

Enfin, chez l'obèse, des altérations des fonctions hépatiques et rénales sont fréquentes. Le volume comme les fonctions rénales et hépatiques peuvent augmenter avec le poids et donc être responsable d'une clairance plus rapide des médicaments [116].

Pourtant, à ce jour, peu de données cliniques existent concernant les modifications de la distribution tissulaire des antibiotiques chez les obèses ou sur les effets de l'obésité sur la PK des antibiotiques. De la même façon, la maigreur extrême est aussi associée à un risque infectieux plus important et à des infections plus graves. L'adaptation des doses d'antibiotiques à ces extrêmes de poids paraît donc nécessaire. En pratique clinique, des recommandations d'adaptation posologique et surtout d'utilisation du poids réel, du poids idéal ou du poids ajusté ont été émises par différents groupes de travail ou sociétés savantes [117].

Tableau 21 : comment évaluer le poids afin d'adapter les posologies chez les patients aux poids extrêmes.

	Homme	Femme
Poids idéal	49.9+0.89*(taille en cm-152.4)	45.4+0.89*(taille en cm – 152.4)
Poids ajusté	Poids idéal+ Fc (poids réel mesuré – poids idéal)	
Fc		
Aminosides	0.4	
Fluoroquinolones	0.45	
Bêta-lactamines	0.3	
Vancomycine	0.4	

Fc : facteur de correction variable en fonction de l'antibiotique.

b. Chez le neutropénique :

À gravité équivalente, le terrain peut avoir également un impact sur l'efficacité des antibiotiques [118]. Ainsi, par exemple les patients neutropéniques semblent nécessiter des T > CMI plus élevés de céfépime que les patients non neutropéniques. Tam et al. ont ainsi montré chez 20 patients neutropéniques traités par céfépime, que le succès microbiologique (90 % de succès) était possible si les concentrations étaient au-dessus de 4 fois la CMI pendant 95 % du temps [119].

c. Chez le patient de réanimation :

Les patients atteints d'infections bactériennes sévères ou en réanimation posent des problèmes particuliers : en termes pharmacocinétique, ils sont à risque de concentrations sériques et tissulaires basses et d'une grande variabilité de concentrations sériques des médicaments du fait de volumes de distribution élevés (et de risque de sous-dosage), de potentielles insuffisances rénales ou hépatiques, de l'utilisation éventuelle de l'épuration extrarénale, nécessitant des ajustements posologiques et des dosages d'antibiotiques, en termes pharmacodynamique, ces patients sont à risque accru d'infection à germe de sensibilité diminuée. De plus, chez les patients de réanimation, le volume de distribution étant élevé, le risque de sous-dosage de tous les antibiotiques est encore accru.

En pratique, il peut donc être impossible d'atteindre des concentrations ou ASC/CMI suffisants pour atteindre une efficacité maximale tout en prévenant l'émergence de mutants résistants.

Au total, chez les patients les plus sévères, les posologies et/ou les modes d'administration des antibiotiques doivent être optimisés selon les données PK/PD et de CMI afin d'espérer une efficacité.

d. Chez l'insuffisant rénal :

Les patients insuffisants rénaux sont à haut risque de développer des toxicités des antibiotiques. L'insuffisance rénale induit des changements physiopathologiques qui modifient la PK en agissant sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et

l'élimination des antibiotiques. En général, l'adaptation de la posologie des antibiotiques est réalisée en réduisant les doses ou en augmentant l'intervalle des prises ou les deux. Certains antibiotiques doivent être évités en cas d'insuffisance rénale en raison d'un manque d'efficacité ou d'une augmentation de leur toxicité. Des dosages d'antibiotiques sont largement recommandés dans ce contexte. Des recommandations sont à disposition des praticiens pour les aider à adapter la posologie des antibiotiques.

B. En cas de diminution de la sensibilité bactérienne :

Au vu des paramètres PK/PD précédemment cités associés au succès clinique, le fait d'avoir des souches bactériennes de sensibilité diminuée aux antibiotiques peut être un motif d'adaptation nécessaire des posologies.

C. En fonction du site de l'infection :

Il est nécessaire d'adapter les posologies en fonction du site de l'infection et c'est ce qui est fait en pratique quotidienne. En effet, la concentration locale d'antibiotique est le paramètre essentiel associé à l'efficacité clinique et on adaptera donc les doses des antibiotiques en fonction de leur diffusion tissulaire notamment en cas d'infection dans des sites profonds ou difficiles à atteindre tels que lors d'infections osseuses, méningées, cérébrales ou de l'endocardite. Cependant, les recommandations reposent souvent sur un faible niveau de preuve ou parfois sur des modèles animaux qui permettent de déterminer la pénétration intra tissulaire des antibiotiques [120].

3/ Être très attentif à éviter le sous-dosage qui est une des causes d'échec thérapeutique et le développement de la résistance bactérienne, et le surdosage à l'origine de pathologies iatrogènes (toxicité). Pour ces raisons, le recours au dosage sérique des antibiotiques est utile pour certaines molécules (glycopeptides, aminosides, voire d'autres antibiotiques).

• Antibiotiques nécessitant une adaptation posologique chez tous les patients :

Les antibiotiques pour lesquels l'adaptation doit être la plus fine sont la vancomycine, les aminosides, la colimycine. Cependant, tous les antibiotiques sont potentiellement toxiques à doses élevées. La limite majeure de l'utilisation des aminosides, et de l'augmentation des doses, est la toxicité rénale et auditive, liées à la dose, mais aussi au rythme et au mode d'administration. En effet, à dose quotidienne égale, l'élévation de la créatininémie est d'autant plus importante que le nombre d'injections est élevé chez l'animal.

Ceci s'explique par le caractère saturable des aminosides au niveau des cellules cibles de la toxicité que sont les cellules de la corticale rénale et de l'oreille interne. C'est donc le temps de contact entre l'aminoside et les cellules cibles qui sont déterminant pour la toxicité. Le nombre d'administrations quotidiennes est corrélé à l'accumulation tissulaire et à la toxicité rénale et auditive. Ainsi, leur accumulation à dose égale est moindre lors d'une administration unique journalière que lors d'administrations répétées ou continue. Or, le rapport pic/CMI le plus élevé doit être recherché pour optimiser l'effet bactéricide des aminosides. La mesure de la résiduelle a pour objectif essentiel de limiter la toxicité.

La variabilité interindividuelle majeure des paramètres pharmacocinétiques fait qu'il n'est pas recommandé d'adapter la dose initiale à la clairance de la créatinine, mais en revanche de doser les résiduelles, en particulier chez l'insuffisant rénal, et de ne pas faire une nouvelle dose avant l'obtention d'un taux de résiduelle suffisamment bas. Des résiduelles inférieures à 0,2 mg/L sont recommandées pour une administration en dose unique quotidienne, alors que des résiduelles supérieures à 2 mg/L sont associées avec une néphrotoxicité accrue dans des schémas d'administration traditionnelle. De la même façon, parce que la marge thérapeutique de la vancomycine est mince et qu'une grande variabilité existe entre les patients, des dosages systématiques de cette molécule chez tous les patients sont recommandées.

Enfin, la colistine (polymyxine E) est un antibiotique concentration-dépendant qui est de plus en plus utilisé pour le traitement des infections à bacilles à Gram négatif multirésistants. Après avoir été abandonné au cours des 30 dernières années en raison de sa neurotoxicité et sa néphrotoxicité, la colistine a été réintroduite récemment en tant que médicament de dernier recours pour le traitement des infections multirésistants en combinaison avec d'autres antimicrobiens. Malheureusement, bien que la toxicité rénale dose-dépendante soit un effet indésirable bien connu de la colistine, relativement peu de données existent actuellement sur les modalités de traitement chez les patients à fonction rénale altérée. Cependant, des recommandations sont disponibles suggérant de moduler les doses en fonction de la clairance de la créatinine et surtout d'effectuer des dosages de colistine avec un double objectif :

- de ne pas sous-traiter des patients infectés par des germes hautement résistants.
- de limiter les toxicités.

4/ Préférer pour les antibiotiques à efficacité comparable ceux dont le spectre est le plus étroit (ciblé sur la bactérie incriminée) aboutissant à des durées de traitement faible et limitant l'apparition des souches bactériennes multirésistants. (hors patients neutropéniques)[5].

5/ Choisie un antibiotique peu inducteur de résistance bactérienne (limiter l'amoxicilline, l'acide clavulanique, ceftriaxone et quinolones).

Tableau 22 : résistance naturelles et acquise de l'Amoxicilline [24].

	Résistance acquise	Résistance naturelle
Amoxicilline	Résistance acquises croissantes de Branhamella catarrhalis (75%), E. coli (30%), Haemophilus influenzae (25%), Proteus mirabilis (10 à 15%), Salmonella (<10%), Shigella (<30%), Gonocoque (<15%), Pneumocoque (<12% en France, mais beaucoup plus dans d'autres pays), Staphylocoques (90%)	Certaines entérobactéries (Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus indologenes, Providencia, Yersinia), Pseudomonas, Acinetobacter, Alcaligenes, Citrobacter, Campylobacter, Bactériodes, Clostridium difficile, Legionella, Mycoplasma, Chlamydiae, Rickettsiae, Mycobacterium, Nocardia

6/ Dans les infections sévères, débiter le traitement le plus rapidement possible après l'hypothèse diagnostique et les prélèvements microbiologiques (notamment antibiothérapie administrée dès la 1^{re} heure dans le choc septique).

Exemples des infections sévères : pneumonie bactérienne, méningites, péritonite bactérienne, bactériémie, sepsis et septicémie.

7/ L'antibiothérapie curative ne dépasse généralement pas une semaine. En effet, beaucoup d'infections ne nécessitent pas une antibiothérapie d'une durée plus longue. Une antibiothérapie prolongée expose à un bénéfice/risque défavorable (résistances bactériennes augmentées, toxicité accrue). De plus, des traitements plus courts ont été validés dans des situations bien définies [5].

8/ Réévaluer l'indication, le choix et la durée de l'antibiothérapie en fonction des données cliniques, biologiques et microbiologiques (antibiogramme notamment) à la 48^{ème} heure et à 7^{ème} jours [5], [24].

2.2. Recommandations relative aux associations des antibiotiques :

Une monothérapie antibiotique est suffisante dans la plupart des infections.

Le recours aux associations d'antibiotiques peut avoir pour but d'éviter l'émergence de bactéries résistantes dans le foyer infectieux en diminuant rapidement l'inoculum bactérien, mais il peut contribuer à augmenter la pression de sélection sur la flore commensale. En conséquence, les prescriptions d'associations doivent être strictement limitées, outre les infections à mycobactéries [5].

2.2.1. Bactéries nécessitant une association :

2.2.1.1. Bacilles à Gram négatif :

L'usage d'une association est recommandé, quel que soit l'antibiotique utilisé, dans le traitement des infections à *P. aeruginosa* du fait de sa moindre sensibilité, de mécanismes particuliers de résistances et de la sélection fréquente de mutants résistant sous traitement. Bien que l'intérêt d'une bithérapie n'ait jamais été formellement démontré en clinique, une approche similaire peut s'envisager pour *Acinetobacter* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp et les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu ou ayant un niveau de résistance inhabituel par rapport à leur espèce.

2.2.1.2. Cocci à Gram positif :

Pour les streptocoques et les entérocoques, il existe une synergie démontrée et constante entre une β -lactamine et un aminoside (à l'exception des cas impliquant une souche ayant un haut niveau de résistance aux aminosides). Pour le traitement d'une infection grave à entérocoque, il est indispensable de recourir à une association à de la gentamicine (sauf exception). Pour les infections à *S. aureus* une association se justifie à la phase initiale du traitement particulièrement lorsque les conditions d'accès des antibiotiques au sein du tissu infecté sont aléatoires (endocardites, infections

osseuses...). Lorsque la souche de *S. aureus* (méti-S. ou méti R.) est sensible à la gentamicine, il faut souligner que l'association de cet antibiotique, plus que de tout autre, avec l'oxacilline ou la vancomycine, est synergique. Dans les infections à *S. aureus* méti-R, genta-S, l'association vancomycine-gentamicine est probablement légitime.

En revanche, on doit rappeler qu'il n'existe pas de preuve clinique de la supériorité des associations à l'égard des souches de *S. aureus* méti-R, genta-R.

2.2.2. Antibiotiques utilisé en association :

Certains antibiotiques, caractérisés par un risque élevé de sélection de mutants résistants, comme l'acide fusidique, la fosfomycine ou la rifampicine, doivent toujours être utilisés en association. Pour les mêmes raisons, les fluoroquinolones doivent être utilisées en association (sauf dans les infections urinaires simples) pendant la phase initiale du traitement des infections à staphylocoque, à *P. aeruginosa* ou à d'autres bacilles à Gram négatif résistant à l'acide nalidixique.

2.2.3. Le terrain d'une association :

2.2.3.1. Chez l'adulte

Le caractère inapproprié d'une antibiothérapie probabiliste, dans les infections graves, s'accompagne d'une augmentation de la mortalité.

Chez le patient neutropénique fébrile, les données disponibles montrent qu'une monothérapie de première intention par une β -lactamine à large spectre est justifiée lorsque la neutropénie est dite à faible risque, c'est-à-dire peu profonde et de durée prévisible inférieure à 7 jours. L'utilisation d'une monothérapie chez de tels patients, ayant habituellement subi une chimiothérapie pour tumeur solide, impose une surveillance étroite de l'évolution pour prendre une décision rapide d'élargissement ou d'adaptation du traitement. En revanche, une association d'antibiotiques est recommandée dans le traitement des états fébriles au cours des neutropénies à risque élevé.

2.2.3.2. Chez le nourrisson et l'enfant

L'infection chez le jeune enfant, et en particulier chez le nourrisson, se caractérise par sa rapidité d'évolution et le risque de séquelles fonctionnelles importantes (os, cerveau...). Cela nécessite une action rapidement bactéricide qui justifie souvent un traitement probabiliste faisant appel à une association. La prise en charge des pathologies infectieuses habituelles n'est pas fondamentalement différente de celle de l'adulte.

Néanmoins, les modalités thérapeutiques doivent s'adapter à un choix de molécules moins large et à une pharmacocinétique différente des antibiotiques.

2.2.4. Pathologies nécessitent une association :

2.2.4.1. Pneumopathies nosocomiales :

Pour le traitement des pneumopathies nosocomiales précoces, (survenant avant les 5^e_7^e jours) sans signe de gravité et sans facteur de risque de bactéries multi-résistantes, une monothérapie est probablement aussi efficace qu'une association. En revanche, pour les pneumopathies survenant tardivement au cours d'un séjour en réanimation ou chez des patients immunodéprimés (corticothérapie, chimiothérapie...), *P. aeruginosa*, et éventuellement *S. aureus* méti-R, doivent être pris en compte lors du traitement probabiliste et l'utilisation d'une association, voire d'une trithérapie, pour couvrir l'ensemble des probabilités s'avère justifiée dans l'attente des résultats des examens bactériologiques indispensables .

2.2.4.2. Méningites et abcès du cerveau :

Ce sont des infections de haute gravité du fait de la pauvreté des mécanismes de défenses locales, de la difficulté d'accès des antibiotiques et de la gravité des lésions que peut engendrer le processus infectieux.

Streptocoques, anaérobies et parfois entérobactéries sont le plus souvent à l'origine des suppurations intra parenchymateuses communautaires, alors qu'en cas de complications infectieuses nosocomiales, les staphylocoques, des bacilles à Gram négatif et les corynébactéries peuvent être en cause.

Il n'y a pas d'argument pour affirmer ou infirmer l'intérêt d'une association qui est largement pratiquée, afin d'améliorer en théorie, dans des foyers difficiles d'accès, la bactéricidie, au moins dans la première phase du traitement. Elles sont utiles pour répondre à un risque pluri microbien en particulier vis-à-vis des anaérobies grâce aux imidazolés.

- **Méningites nosocomiales :**

En traitement probabiliste, l'objectif est d'être actif sur les staphylocoques et les entérobactéries. L'association céfotaxime (ou ceftriaxone)-fosfomycine peut y répondre. Après identification, les méningites à staphylocoques méti-R peuvent aussi être traitées avec cette association ou par la vancomycine. Pour le traitement des méningites à entérobactéries, le choix entre une monothérapie ou une association se fera en fonction de la bactérie impliquée. Celles à *P. aeruginosa* doivent être traitées par une association. Lorsqu'une association à un aminoside se justifie, l'administration intrathécale peut être envisagée, et doit alors se faire par voie ventriculaire.

- **Abcès cérébraux :**

L'association est la pratique habituelle, au moins pendant le premier mois de traitement, avec recours à des antibiotiques possédant une bonne pénétration dans le parenchyme cérébral comme les fluoroquinolones, la rifampicine, la

fosfomycine, les imidazolés, le cotrimoxazole, les phénicolés et à un moindre degré les aminopénicillines, les céphalosporines de 3^e génération, l'imipénème ou la vancomycine.

2.2.4.3. Infections intra-abdominales :

- **Péritonites communautaires**

Pour les cas de gravité modérée, où le traitement chirurgical a pu être correctement effectué, une monothérapie peut être utilisée. La molécule choisie doit être active sur *E. coli* et *Bacteroides fragilis*.

L'adjonction d'un imidazolé n'est justifiée que dans le cas où la molécule choisie est inactive sur les anaérobies.

Dans les formes graves, et a fortiori si le traitement chirurgical n'a pu assurer une éradication satisfaisante du foyer infectieux, une association comportant un aminoside et une pénicilline active sur les anaérobies peut être recommandée.

L'association d'une céphalosporine de 3^e génération au métronidazole est également efficace. La nécessité de prendre en compte les entérocoques n'est pas établie.

- **Péritonites nosocomiales :**

La flore bactérienne en cause est variée : *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Enterococcus* sp ... Une antibiothérapie probabiliste à large spectre doit être débutée précocement, le plus souvent par une association en raison de la gravité et de l'incertitude bactériologique. La conduite ultérieure du traitement et le choix éventuel du maintien de l'association ne doit être fondé que sur les résultats préopératoires des prélèvements microbiologiques profonds.

2.2.4.4. Infections urinaires :

De nombreux antibiotiques ont une excellente diffusion urinaire. Leur pénétration tissulaire est cependant variable. Lorsque la bactérie est normalement sensible, une monothérapie est recommandée, en l'absence de collection, d'uropathie lithiasique obstructive, de signes de gravité, d'immunosuppression.

2.2.4.5. Endocardites nosocomiales et prothèses vasculaires :

L'efficacité des antibiotiques est altérée par plusieurs facteurs : un inoculum élevé, une pénétration aléatoire au sein des végétations, l'existence de conditions locales défavorables (film fibrino-plaquettaire, activité métabolique bactérienne ralentie, défenses locales peu actives), présence d'un corps étranger pour les endocardites sur valves prothétiques. Les formes nosocomiales sont souvent dues à des cocci à Gram positif, essentiellement le staphylocoque.

Dans ces conditions, une association, lorsqu'elle est possible et validée, doit être envisagée pour bénéficier d'une synergie, de conditions pharmacocinétiques complémentaires et prévenir l'apparition de mutants résistants. La durée de

l'association et son type dépendent des bactéries en cause et des conditions (valve native ou prothétique, cœur droit ou gauche). Une association β -lactamine-gentamicine est recommandée pour les entérocoques. Vis-à-vis du staphylocoque méti-R, genta-S, l'association vancomycine gentamicine est recommandée. Le bénéfice des autres associations est plus aléatoire, de même que celui des associations à la vancomycine pour le staphylocoque méti-R, genta-R.

À partir de données expérimentales, il est recommandé de traiter les infections sur prothèses vasculaires avec une association.

2.2.4.6. Médiastinites :

Les recommandations résultent d'extrapolations à partir d'autres pathologies.

Pour les médiastinites secondaires à une perforation œsophagienne, il semble logique d'appliquer une attitude similaire à celle recommandée pour les perforations digestives intra-abdominales.

Pour les médiastinites secondaires à la chirurgie cardiaque, le traitement probabiliste doit être actif sur le staphylocoque et les bacilles à Gram négatif. Pour répondre à cet objectif une association d'antibiotiques ayant la meilleure pénétration osseuse s'avère nécessaire.

Le traitement des médiastinites secondaires à des infections cervico-faciales doit couvrir la flore oropharyngée comportant des bactéries anaérobies. Une association est habituellement nécessaire.

2.2.4.7. Infections ostéo-articulaires :

Les problèmes posés par les infections osseuses en milieu chirurgical se caractérisent par :

- Un risque fonctionnel important.
- Les difficultés et l'inconstance de l'identification bactérienne.
- La fréquence de bactéries d'origine hospitalière.
- La difficulté de pénétration des antibiotiques
- Les caractéristiques locales (corps étranger, slime, fibrine) qui modifient la sensibilité des bactéries aux antibiotiques.
- La fréquence d'apparition de mutants résistant aux antibiotiques ayant la meilleure pénétration (rifampicine, fluoroquinolones, acide fusidique, fosfomycine...).

L'utilisation d'une association est donc nécessaire dès le début du traitement. La durée optimale de cette association, souvent prolongée, n'est cependant pas connue.

Les arthrites infectieuses doivent être également traitées par une association, habituellement plus courte, mais dont la durée optimale est inconnue.

2.2.4.8. Infections sur cathéter :

Lorsque la gravité de la situation impose un traitement probabiliste, le recours à une association est possible. Le traitement doit toujours prendre en compte le staphylocoque méti-R.

2.2.4.9. Infections de la peau et des tissus mous :

Certaines sont mono microbiennes, dues à *Streptococcus pyogènes* ou *Clostridium perfringens*, d'autres pluri microbiennes (streptocoques, staphylocoques, bacilles à Gram négatif et anaérobies sensibles ou non aux β -lactamines).

Chez ces malades, souvent chirurgicaux, devant la gravité locale ou générale, la rapidité d'extension des lésions, l'impossibilité sur l'aspect clinique d'affirmer la nature du germe responsable de l'infection, le traitement probabiliste comporte habituellement une association antibiotique.

2.2.4.10. Sepsis sévères d'origine indéterminée :

La présence d'un sepsis sévère impose la prescription d'une antibiothérapie d'urgence. De nombreux agents pathogènes sont potentiellement impliqués et le traitement est le plus souvent probabiliste. Une association d'antibiotiques est généralement prescrite. Le choix habituel repose sur la prescription d'une β -lactamine (active sur *P. aeruginosa* en cas d'infection nosocomiale) associée à un aminoside (gentamicine pour les infections communautaires ou nosocomiales précoces ; amikacine ou isépacine dans les autres cas). Une fluoroquinolone peut parfois remplacer l'aminoside.

Le choix des antibiotiques se discute en fonction du contexte clinique et épidémiologique [69].

2.2.4.11. La tuberculose :

Qui est considérée comme maladie infectieuse transmissible et non immunisante avec des signes cliniques variables. Elle est provoquée par des mycobactéries du complexe tuberculosis correspondant à différents germes et principalement *Mycobacterium tuberculosis* [121].

Recommandation (1) Chez les patients atteints de tuberculose confirmée sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide, le traitement par rifampicine, Ethambutol, pyrazinamide et lévofloxacine est recommandée pour une durée de 6 mois. (Recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet)

Recommandation (2) Chez les patients atteints de tuberculose confirmée sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide, il n'est pas recommandé d'ajouter la streptomycine ou d'autres produits injectables au schéma thérapeutique.

Le schéma de base peut être résumé comme suit : Schéma tuberculose Hr : 6(H)REZ-Lfx
Tous les médicaments de ce schéma doivent être pris quotidiennement pendant 6 mois.
Lorsque des associations à dose fixe sont utilisées, l'isoniazide est inclus mais n'est pas obligatoire pour le schéma. Si la lévofloxacine ne peut pas être utilisée pour cause de résistance ou intolérance aux fluoroquinolones ou d'autres contre-indications à l'utilisation de la fluoroquinolone, le schéma 6(H) REZ peut être prescrit quotidiennement pendant 6 mois [122].

2.3. Recommandations concernant l'antibioprophylaxie chirurgicale :

L'infection est un risque permanent en chirurgie et l'on retrouve des bactéries pathogènes dans plus de 90% des plaies opératoires, lors de la fermeture. Ceci existe quelle que soit la technique chirurgicale et quel que soit l'environnement (le flux laminaire ne supprime pas complètement ce risque). Ces bactéries sont peu nombreuses mais peuvent proliférer. Elles trouvent dans la plaie opératoire un milieu favorable (hématome, ischémie, modification du potentiel d'oxydo-réduction...) et l'acte chirurgical induit des anomalies des défenses immunitaires. L'objectif de l'antibioprophylaxie en chirurgie est de s'opposer à la prolifération bactérienne afin de diminuer le risque d'infection postopératoire.

2.3.1. Malades présentant un risque infectieux particulier :

Sujets potentiellement colonisés par une flore bactérienne nosocomiale : Il s'agit de sujets hospitalisés dans des unités à haut risque d'acquisition de ce type de flore : unités de réanimation, centres de long séjour ou de rééducation... le risque existe alors d'une colonisation par des entérobactéries multi résistantes ou du staphylococcus aureus méticilline-résistant.

Il s'agit aussi de patients soumis à une réintervention précoce pour une cause non infectieuse. Pour tous ces patients, un dépistage du portage de ces bactéries "à problème" peut être préconisé. Le choix habituel de l'antibioprophylaxie peut être modifié par l'emploi isolément ou en association de molécules antibiotiques utilisées habituellement en traitement curatif (céphalosporines de 3ème génération, quinolones systémiques, aminosides de type amikacine et vancomycine).

Les dérogations aux protocoles habituels doivent rester exceptionnelles. Le bénéfice potentiel pour le malade doit être évalué par rapport aux inconvénients pour la communauté :

- apparition de résistances bactériennes, coût.
- Le risque infectieux potentiel doit être clairement identifié.
- L'utilisation reste courte, limitée en général à la période opératoire.
- Les patients ayant reçu une radiothérapie, soumis à une chimiothérapie ou une corticothérapie, les patients présentant un diabète déséquilibré, ceux très âgés, obèses ou très maigres sont à haut risque d'infection postopératoire. Cependant ils présenteront des infections dues aux "bactéries cibles" de l'antibioprophylaxie. Aucune transgression des protocoles habituels n'est justifiée chez ces patients.

2.3.2. Sujets porteurs d'une cardiopathie congénitale (sauf Communication interauriculaire) ou d'une prothèse :

Si l'antibioprophylaxie pour un site chirurgical donné est antinomique avec celle prévue pour la prévention de l'endocardite, c'est cette dernière qui doit prévaloir. Chaque fois que cela est possible, il faut cependant essayer de prévenir le risque infectieux de la chirurgie et celui de l'endocardite. Lors d'une intervention chez un sujet porteur d'une prothèse articulaire, c'est la prophylaxie pour l'acte chirurgical prévu qui s'impose.

2.3.3. Transplantations :

La prévention des infections opportunistes liées à l'immunodépression (virales, fongiques et parasitaires) ne peut être envisagée ici. En ce qui concerne l'infection bactérienne, on peut schématiser deux situations :

Malade ambulatoire : l'infection post-opératoire est liée à des bactéries communautaires. L'antibioprophylaxie est choisie en fonction de l'organe greffé.

Malade potentiellement colonisé par une flore nosocomiale : l'antibioprophylaxie est adaptée en fonction de l'écologie locale et inclut des molécules habituellement réservées aux traitements des infections déclarées [123].

➤ Les recommandations :

1/ Disposer de protocoles écrits, facilement accessibles au bloc opératoire, établis localement après accord entre chirurgiens, anesthésistes et réanimateurs, infectiologues, microbiologistes et pharmaciens. Ils font l'objet d'une analyse économique par rapport à d'autres choix possibles. Leur efficacité est régulièrement réévaluée par une surveillance des taux d'infections postopératoires et des microorganismes responsables chez les malades opérés ou non. L'alternance systématique entre des molécules valables pour la même indication peut être envisagée.

Ainsi, dans chaque service de spécialité, faut-il établir une politique de l'antibioprophylaxie c'est-à-dire une liste des actes opératoires regroupés selon leur assujettissement ou non à l'antibioprophylaxie avec, pour chaque groupe, la molécule retenue et son alternative en cas d'allergie. De plus, les malades à risque infectieux élevé (ou toute autre situation justifiant) font l'objet d'une antibioprophylaxie particulière que l'on peut dire "personnalisée" (ou "à la carte"). Dans un même service, il est recommandé de choisir distinctement les molécules utilisées en antibioprophylaxie et en antibiothérapie curative. Les protocoles sélectionnés doivent être écrits et validés par le Comité de lutte contre les infections nosocomiales et le comité du médicament de l'établissement. Ces protocoles doivent impérativement être affichés en salle d'intervention.

2/ Respecter les règles d'administration :

L'antibioprophylaxie (administrée généralement par voie intraveineuse) doit toujours précéder l'acte opératoire (dans un délai maximum de 1h à 1h30) si possible lors de l'induction de l'anesthésie et durer un temps bref, période opératoire le plus souvent, parfois 24 heures et exceptionnellement 48 heures. Elle doit tendre vers un raccourcissement si des études l'autorisent.

La première dose (ou dose de charge) est habituellement le double de la dose usuelle (dose unitaire standard), Des réinjections sont pratiquées pendant la période opératoire, toutes les deux demi-vies de l'antibiotique, à une dose similaire, ou de moitié de la dose initiale [124], [125].

3/ La présence de drains ou de cathéters ne justifie pas de prolonger l'antibioprophylaxie. Il n'est pas nécessaire de réadministrer des antibiotiques à l'ablation des drains ou de cathéters [5].

4/ Le caractère ambulatoire de la chirurgie ne fait pas modifier les protocoles habituellement utilisés.

5/ L'antibioprophylaxie doit s'adresser à une cible bactérienne définie, reconnue comme la plus fréquemment en cause. Elle ne doit pas chercher à prendre en compte toutes les bactéries éventuellement rencontrées. Le protocole d'antibioprophylaxie doit comporter une molécule incluant dans son spectre cette cible bactérienne. Des travaux méthodologiquement acceptables doivent avoir validé son activité, sa diffusion locale et sa tolérance dans cette indication. Il est indispensable de sélectionner des molécules à spectre étroit d'activité et qui ont obtenu une autorisation de mise sur le marché dans cette Indication [124], [125].

6/ L'antibioprophylaxie par voie orale doit tenir compte des recommandations validées pour chaque situation concernée [5].

7/ A efficacité égale, le praticien doit opter pour le produit le moins cher [124], [125].

2.4. Mixing cycling :

Malgré l'intérêt théorique de substituer périodiquement à l'échelle d'un hôpital ou d'un service un antibiotique à un autre antibiotique non exposé aux mêmes mécanismes de résistance, il n'existe actuellement pas d'argument suffisant pour préconiser une telle pratique de façon programmée et a priori.

La comparaison entre le cyclage et le mélange a fourni une observation utile sur la manière de mesurer le succès des nouvelles stratégies d'atténuation de la résistance, car elle a fourni une mesure de référence appropriée. Mais il a été affirmé, encore plus tard, que le cyclage de différents médicaments doit être sous-optimal car une stratégie d'utilisation hétérogène maximale des antibiotiques ralentit la propagation de la

résistance". Et les cliniciens l'affirment dans leurs travaux : "Les modèles mathématiques ont montré que l'utilisation hétérogène des antibiotiques, définie comme une utilisation équilibrée des différents antimicrobiens disponibles, est le moyen le plus probable de réduire la pression de sélection qui conduit à la résistance aux antibiotiques" et "L'utilisation hétérogène des antibiotiques a été suggérée [par des modèles mathématiques] pour limiter l'émergence de la résistance."

Cependant, nous soutenons que des déclarations comme celles-ci sont basées sur une généralisation excessive de ce que les détails de la théorie prédisent réellement **[126]**.

Nous allons montrer que ce n'est pas le cas. La question est la suivante : dans le but de préserver leur efficacité, les hôpitaux et les spécialistes des soins intensifs doivent-ils mélanger ou cycler leurs antibiotiques ? Il y a maintenant plus de 30 ans que les cliniciens se sont demandé si une stratégie de cyclage des antibiotiques pourrait atténuer le problème de la résistance et pourtant, ce problème reste ouvert.

CHAPITRE V

ROLE DES ACTEURS HOSPITALIERS DANS LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES

Chapitre 5 : Rôle des acteurs hospitaliers dans le bon usage des antibiotiques.

Le bon usage des antibiotiques implique de nombreux acteurs et impose une organisation transversale.

L'efficacité d'une politique antibiotique suppose de dégager les moyens humains, matériels et informatiques nécessaires. Cela peut s'inscrire dans une dynamique de contractualisation.

En dehors de l'organisation centrée sur les acteurs institutionnels, trois acteurs se doivent de collaborer autour du bon usage des anti-infectieux : le laboratoire de microbiologie, la pharmacie et les services cliniques [5].

1. Acteurs institutionnels :

1.1. Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS):

Le Comité du Médicament a été créé par la circulaire 2186 du 30 juin 1976 dans le but d'élaborer des listes réduites de médicament par rapport à l'ensemble des médicaments agréés aux collectivités. En 1979, son objectif est complété : renseigner les prescripteurs sur les médicaments les moins coûteux à qualité égale. Par le décret n° 2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur (PUI), le Comité des Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles devient un organisme consultatif réglementaire ce qui accroît la portée de ces décisions [127].

la COMEDIMS prépare un programme d'actions, en prenant en compte les évolutions réglementaires, les orientations fixées par les autorités nationales ou régionales, les données propres à la vie de l'établissement, l'expression des usagers, et la production des autorités ou experts externes (inspections, certifications, organismes externes habilités), ainsi que l'accréditation des médecins et équipes médicales.

1.1.1. Sa composition :

Le Comité des Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles comprend des médecins et pharmaciens (au moins 1 pharmacien pour 4 médecins), le président du CLIN, un représentant de la commission du service des soins infirmiers, le correspondant local de matériovigilance, le cas échéant, le responsable du centre régional de pharmacovigilance, un préparateur en pharmacie hospitalière, le directeur général ou son représentant (avec voix consultative).

Il désigne en son sein un président et un vice-président. Il peut entendre toute personne qualifiée et travailler sous forme de sous-groupe.

1.1.2. Son Rôle:

- Contribue au renforcement de la politique d'évaluation et de choix des produits pharmaceutiques en participant aux appels d'offres, élabore la liste des médicaments et dispositifs médicaux stériles dont l'utilisation est préconisée dans l'établissement, et émet des propositions de substitution thérapeutique pour les molécules non référencées au CHU.
- Participe à l'élaboration des recommandations de bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux stériles et de lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse, ainsi qu'à la mise en œuvre du contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations.
- Suit l'indice composite de bon usage des antibiotiques, et élabore un plan annuel d'action et d'évaluation.
- Elabore le bilan des actions d'amélioration en matière de bon usage des médicaments et dispositifs médicaux stériles, et évalue les procédures, pratiques et recommandations qu'elle met en place en vue de l'amélioration continue de la qualité des soins donnés aux patients.
- Assure une veille scientifique et réglementaire dans son champ de compétence.

1.2. Le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) :

Après quelques résolutions peu suivies, c'est officiellement en mai 1988 que sont créés, par décret, les Centres de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN). En 1999, un nouveau décret rend obligatoire la présence d'un CLIN et d'une équipe d'hygiène hospitalière dans chaque établissement de santé.

1.2.1. Sa composition :

Elle est limitée à 12 membres désignés par la Commission Médicale d'Établissement (CME) sur proposition de son président et du directeur de l'établissement. Sont membres de droit, le président de la CME ou le vice-président, le médecin hygiéniste, un biologiste, un pharmacien, une infirmière. Les autres membres sont choisis en fonction de leurs compétences. Le CLIN comprend également des membres associés : directeur ou son délégué, médecin du travail, direction des soins infirmiers, équipe opérationnelle d'hygiène, etc.

1.2.2. Son rôle :

Parmi toutes ses missions le CLIN est habilité à formuler des recommandations sur le choix et l'utilisation des anti-infectieux. Toutefois il est précisé que le comité du médicament et le CLIN travailleront de façon concertée à la mise en place d'actions spécifiques concernant la prescription des antibiotiques.

1.3. La commission des anti-infectieux :

Le Comité des Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles ainsi que le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales sont les éléments fondamentaux de la politique antibiotique de l'établissement, notamment du fait de la force que confère leur cadre réglementaire. Toutefois, de par leur statut, les membres visent à représenter le

maximum d'activités hospitalières au détriment de la spécialisation afin de palier à cet inconvénient, de nombreux établissements ont créé un groupe de réflexion et de proposition qui suivant le cas peut être baptisé « Comité des antibiotiques », « Comité des anti-infectieux » etc. Cette structure, non réglementaire, est le plus souvent une sous-commission d'un ou mieux des 2 comités précédents. Cette situation semble la meilleure puisqu'elle permet la concertation entre des spécialistes des anti-infectieux mais dont les discussions sont cadrées et soumises à validation par des instances réglementaires représentatives

La Commission des anti-infectieux (CAI) ou Commission des antibiotiques a en charge principalement la politique des antibiotiques ; ses rôles ont été précisés par le circulaire DHOS/E2-DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 20 02 [5].

Il est essentiel que les établissements se dotent d'une CAI, chargée d'impulser et de coordonner des actions en matière de bon usage des antibiotiques, en association avec le Comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) et la COMEDIMS.

La CAI se réunit au moins 3 fois par an.

1.3.1. Sa composition :

La composition de la commission repose sur des critères de compétence dans le domaine de l'antibiothérapie et de représentativité des spécialités fortement concernées par la prescription d'anti-infectieux ou l'acquisition de résistances bactériennes : maladies infectieuses, réanimation, médecine d'urgence, onco-hématologie, anesthésie, chirurgie, médecine interne, pneumologie, gériatrie, pédiatrie, etc.

En plus des cliniciens concernés, en font partie les praticiens compétents en antibiothérapie, et notamment un pharmacien chargé de la dispensation des antibiotiques, un biologiste/microbiologiste, un membre de l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière (EOHH). Le CLIN et la COMEDIMS y sont représentés.

Lorsque l'importance des activités médicales de l'établissement ne justifie pas la constitution d'une commission des antibiotiques, ou en l'absence de praticiens qualifiés en antibiothérapie, l'établissement considéré charge le CLIN et la COMEDIMS d'étudier tout rapprochement interne ou externe, y compris avec un autre établissement de santé disposant d'une telle commission.

1.3.2. Son rôle :

La CAI a un rôle transversal au niveau de l'établissement et a une mission de mise en œuvre dans les services cliniques des bonnes pratiques en antibiothérapie.

La commission coordonne les actions en matière de bon usage des antibiotiques dans l'établissement de santé, en relation avec la COMEDIMS et le CLIN, notamment les actions à mettre en œuvre en priorité. La CAI doit être consultée par la COMEDIMS, et est chargée d'élaborer et de présenter à la COMEDIMS ses propositions motivées et argumentées.

- **Les principales actions à mettre en œuvre sont :**

- Valider la liste des antibiotiques utilisables dans l'hôpital et la réactualiser au moins une fois par an.
- Etablir la liste des antibiotiques à distribution contrôlée et proposer les modalités de cette distribution ; les modalités de ce contrôle sont intégrées dans le système d'information de l'établissement et sont validées par la Commission médicale d'établissement (CME)/Conférence médicale.
- Rédiger et/ou valider et diffuser des recommandations faisant l'objet d'un consensus des professionnels de santé concernés.
- Participer à l'élaboration, la mise en place et l'évaluation des protocoles d'antibiothérapie dans les services cliniques. La CAI définit les services cliniques et les situations où la rédaction de protocoles est prioritaire, s'assure de leur réalisation et de leur actualisation, et les valide en accord avec les praticiens des services concernés
- Organiser avec les services cliniques concernés par l'antibiothérapie, des audits de prescription prenant en compte la conformité aux protocoles locaux validés et le caractère approprié des prescriptions en fonction des données microbiologiques.
- Coordonner avec la COMEDIMS la diffusion régulière par la pharmacie des informations relatives aux consommations, aux coûts et aux nouveaux antibiotiques approuvés.
- Examiner avec le CLIN la consommation antibiotique au regard de la nature des activités médicales et des résistances bactériennes.

Les actions de la CAI font l'objet d'un rapport annuel présenté à la CME/Conférence médicale [5].

- **L'infectiologue (Réfèrent(s) en antibiothérapie) :**

Le(s) réfèrent(s) sont des praticiens désignés afin d'aider les prescripteurs dans l'indication, le choix et la conduite de la meilleure antibiothérapie, et afin de participer aux actions de formation et d'évaluation.

Le réfèrent est un praticien formé à l'antibiothérapie, au mieux titulaire du DESC de Pathologie infectieuse et tropicale. À défaut, il sera titulaire, au minimum, d'un diplôme d'université formateur en antibiothérapie ou aura une compétence reconnue attestée par une expérience clinique et éventuellement des publications scientifiques dans le domaine.

Il est désigné par le directeur de l'établissement sur proposition de la CME.

La reconnaissance de la compétence de ce praticien, par l'ensemble des prescripteurs, est un élément important de l'acceptabilité des conseils en matière d'antibiothérapie.

Le réfèrent assure la promotion sur le terrain des actions de bon usage définies par la CAI. Ceci nécessite une étroite collaboration avec le(s) pharmacien(s), le(s) biologiste(s) /microbiologiste(s) et les hygiénistes.

Ces praticiens peuvent jouer un rôle de conseil dans leurs domaines de compétences. La synergie existant au sein de cette équipe est garant de réussite de ce plan.

Le réfèrent est membre de la CAI.

Le référent intervient comme conseil sur le bon usage des antibiotiques pour l'ensemble de l'hôpital, lorsque son avis est sollicité par les prescripteurs. Le médecin en charge du patient reste responsable de la prescription, le référent intervenant comme consultant auprès de celui-ci.

Le référent peut également intervenir sur des alertes générées par la CAI ou par la pharmacie, par le biologiste/microbiologiste ou par l'équipe opérationnelle en hygiène hospitalière (EOHH).

Il organise, avec la CAI et les correspondants en antibiothérapie des services, des actions de formation sur le bon usage des antibiotiques pour les personnels médicaux (en particulier les internes au début de chaque semestre) et paramédicaux.

Il aide à des actions d'évaluations (audits de pratiques) et de recherche clinique en collaboration avec les services cliniques, les services de pharmacie et de microbiologie médicale et l'équipe opérationnelle en hygiène hospitalière.

Le référent a une activité totale ou partielle, dédiée dans un établissement ou une activité partagée selon la taille de l'établissement. Dans les gros établissements, il peut y avoir plusieurs praticiens référents, le regroupement et le fonctionnement en réseau sont à favoriser pour les petits établissements [5].

- **Correspondants locaux en antibiothérapie :**

Chaque service ou pôle doit désigner en son sein le(s) correspondant(s) locaux, interlocuteurs de la CAI pour faciliter la mise en œuvre des bonnes pratiques en antibiothérapie au sein des services. Il peut s'agir du référent hygiène du service ou pôle [5].

2. Laboratoire de microbiologie :

Le laboratoire de bactériologie / microbiologie fait partie du département de biologie clinique du CH. Celui-ci regroupe l'ensemble des activités d'analyse biologique. Le département regroupe actuellement des biologistes médicaux qui sont médecin, pharmacien ou docteur en chimie spécialisés dans les analyses biologiques, ainsi des laborantins et ATM de laboratoire sous la supervision de 3 cadres soignants.

Le laboratoire de microbiologie du CH est en charge du diagnostic biologique des maladies infectieuses. Son activité de conseil s'étend du prélèvement des échantillons jusqu'à l'interprétation finale des résultats.

Le laboratoire de microbiologie est organisé en deux principaux secteurs:

- Le secteur de virologie.

- Secteur de bactériologie qui se charge du diagnostic et du traitement des infections bactériennes grâce à l'isolement et l'identification des bactéries, l'analyse de l'antibiogramme et l'optimisation thérapeutique. La majorité des examens effectués au sein du laboratoire sont basés sur la culture de divers prélèvements biologiques chez le patient, sur l'examen microscopique, sur des techniques immuno-enzymatiques,

détection antigénique et/ou de biologie moléculaire. L'acquisition depuis quelques années d'un système d'identification rapide des bactéries par spectrométrie de masse (MALDI-TOF) a permis à la fois l'amélioration de la qualité des analyses et leur rapidité.

Outre cette activité principalement focalisée sur les bactéries, ce secteur se consacre également à la recherche microscopique de parasites sur les selles ou sur les urines.

Le laboratoire assure en collaboration avec l'équipe de l'hygiène hospitalière une tâche de dépistage de patients porteurs de bactéries multi-résistantes, de surveillance des infections à caractère épidémique ainsi que de la résistance aux antibiotiques au sein de l'hôpital. [128].

Des procédures internes et externes de contrôle de qualité des techniques de détection des résistances bactériennes sont mises en place.

L'implantation d'un système d'information médicale au sein de ces laboratoires est indispensable. Elle doit permettre le rendu immédiat des résultats microbiologiques dans les services cliniques, la gestion des dossiers patients, et la surveillance épidémiologique [5].

- **Aide au diagnostic de l'infection, à l'initiation et au suivi de l'antibiothérapie :**

Le laboratoire de microbiologie définit avec les services concernés la nature et la qualité de tous les prélèvements microbiologiques nécessaires avant de mettre en place une antibiothérapie empirique.

Tout effort d'organisation et de prise en charge technique des prélèvements permettant de réduire le délai entre leur réalisation et l'identification des bactéries et de leur sensibilité aux antibiotiques doit être favorisé, afin d'aider à réduire le délai entre le prélèvement et l'administration d'une antibiothérapie adéquate.

Avant d'initier un traitement antibiotique, il peut être utile d'identifier avec certitude la bactérie pathogène, et de tester sa sensibilité aux antibiotiques. Dans ce cas, il convient d'effectuer un prélèvement bactériologique sur le malade, et de réaliser un antibiogramme [5].

Ce dernier est un outil d'aide à la décision thérapeutique. C'est un test biologique de laboratoire qui permet de mesurer la résistance bactérienne in vitro. En pratique, il permet de classer les bactéries, ce qui guide le médecin dans le choix de l'antibiotique, et peut aider au diagnostic. Et c'est aussi un outil d'aide aux études épidémiologiques permettant de suivre l'évolution des résistances bactériennes, et de faire évoluer les recommandations en antibiothérapie probabiliste.

Un prélèvement bactériologique est indispensable pour la réalisation d'un antibiogramme.

La méthode classique est le test d'inhibition de la croissance bactérienne avec une série d'antibiotiques et la lecture du résultat après une incubation de 18 à 24 heures.

Il existe plusieurs méthodes, deux sont utilisées en routine :

La méthode des disques (boîte de pétri)



Figure 13 : La méthode des disques (boite de pétri)

Elle consiste en une diffusion sur milieu solide.

Sur une gélose qui aura été préalablement ensemencée avec la bactérie à étudier, un support (disque de papier buvard) contenant les antibiotiques (à différentes concentrations) à tester sera déposé par-dessus.

Cette méthode permet de réaliser un classement en utilisant la relation entre la concentration minimale inhibitrice (CMI) et le diamètre d'inhibition. Pour une bactérie et un antibiotique donné, le diamètre mesuré sera comparé aux diamètres critiques, ce qui permettra de classer la bactérie par rapport à un antibiotique précis

- Souches sensibles : $CMI \leq c$
 - Souches résistances : $CMI > C$
 - Souches « intermédiaires » : $c < CMI \leq C$.
- C : diamètre critique maximal, c : diamètre critique minimal

Les méthodes des galeries ou des automates [129].

- **Surveillance épidémiologique :**

La surveillance épidémiologique des infections nosocomiales à partir du laboratoire de microbiologie est une méthode imparfaite, mais capable de rendre de grands services à condition de disposer d'un minimum de renseignements administratifs et cliniques ainsi que d'un outil informatique performant. Son efficacité repose sur la qualité de la collaboration engagée entre le microbiologiste et ses différents partenaires hospitaliers. La surveillance en laboratoire doit répondre à plusieurs exigences :

- Classer par ordre de priorité les organismes qui doivent être surveillés, en tenant compte de la charge de morbidité du pays.
- Sélectionner les antibiotiques à tester pour chaque isolement, compte tenu de la liste de médicaments essentiels et des guides thérapeutiques.
- Elaborer ou mettre à jour des modes opératoires normalisés pour l'isolement, l'identification et le test de la sensibilité aux antimicrobiens des agents pathogènes sélectionnés en utilisant des méthodes normalisées.
- Etablir ou renforcer des systèmes de qualité dans les laboratoires.
- Créer une base de données pour la collecte et le partage d'informations avec les parties prenantes à travers des mécanismes en place comme la SIMR [130].

Des informations relatives à l'écologie locale (globale et par service) et aux résistances des principales espèces bactériennes aux principaux antibiotiques considérés comme des indicateurs pertinents doivent être régulièrement produites (au moins 1 fois/an). Il

importe de produire des indicateurs adaptés à la surveillance épidémiologique, par exemple le nombre d'isolats de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) pour 1 000 jours d'hospitalisation.

Les mêmes indicateurs peuvent être utilisés pour d'autres bactéries résistantes en fonction de la situation épidémiologique locale (entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre étendu, *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime).

Les données épidémiologiques devraient au mieux être interprétées en fonction de la date d'admission et de la durée d'hospitalisation, afin d'aider à identifier les cas acquis ou importés au sein d'un service ou d'un établissement avec l'aide de l'EOHH. Le choix de systèmes d'information compatibles entre eux doit le permettre.

Ces informations sont adressées au CLIN, à la CAI et aux services cliniques.

Les données épidémiologiques doivent être présentées et interprétées au niveau de la CAI et du CLIN.

- **Système d'alerte :**

Il est important de développer un système opérationnel d'alerte capable de prévenir les services cliniques en cas de profil de résistance particulier et de mettre en place les mesures nécessaires (isolement, adaptation de l'antibiothérapie). Le laboratoire de microbiologie doit mettre en place les moyens permettant de déceler précocement la survenue d'un phénomène épidémique et l'apparition d'un nouveau phénotype de résistance.

Toutes ces actions sont menées en collaboration étroite avec l'EOHH. Toutes ces missions imposent une informatisation des laboratoires de microbiologie [5].

3. Service de pharmacie :

Les fonctions des pharmaciens hospitaliers, définis par l'article L 595-2 de la loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiée, lui confèrent une place déterminante dans la définition de la politique « antibiotique » de l'hôpital. Le rôle de régulateur est celui qui nous semble le mieux lui correspondre. Celui-ci ne peut en effet rien tout seul mais il est destinataire en permanence d'informations diverses qui intégrées et replacées dans un contexte orientent les actions à mettre en œuvre ou les évaluent.

3.1. Gestion, approvisionnement, détention :

La pharmacie achète et met à disposition des prescripteurs les antibiotiques admis par la COMEDIMS en concertation avec le CLIN. Elle détient en permanence les antibiotiques définis comme indispensables, et s'approvisionne dans des délais compatibles avec la sécurité des patients en produits d'utilisation plus ponctuelle. Elle veille à ce que la continuité des traitements soit assurée [5].

3.2. Dispensation :

Les antibiotiques administrés par voie systémique appartiennent au registre des substances vénéneuses et doivent être prescrits sur ordonnance nominative, Le pharmacien les dispense après « analyse pharmaceutique de l'ordonnance », en fonction de critères prédéterminés par un système d'information permettant de s'assurer de la conformité de la prescription avec les recommandations de la CAI. (Identification du patient et du prescripteur, posologie : dose, rythme d'administration et durée du traitement. Détection des interactions médicament-médicament ou médicament-aliments...).

Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble				
ORDONNANCE POUR LES ANTIBIOTIQUES A PRESCRIPTION NOMINATIVE				
durée maximale de prescription autorisée par cette ordonnance : 5 jours				
Coller l'étiquette du patient		service :	Tél :	
		code UF :	Fax :	
		poids :	taille (pour les enfants) :	
Première prescription	<input type="checkbox"/>	Changement d'ATB	<input type="checkbox"/>	
Durée :		Antibioprophylaxie	<input type="checkbox"/>	
renouvellement de prescription	<input type="checkbox"/>	Conformité référentiel local :		
Durée :		oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> n'existe pas <input type="checkbox"/>		
Antibiotique(s) (voie d'administration)	Forme	Posologie /Jour	cadre réservé à la pharmacie quantité délivrée	
1				
2				
3				
Antibiotiques contrôlés				
Cette ordonnance est nécessaire pour la délivrance des "antibiotiques contrôlés". Elle doit être signée par un médecin sénior ou un interne. Le coût moyen journalier du traitement est indiqué pour information dans le cadre d'une posologie moyenne pour un				
Antibiotiques	coût moyen journalier de traitement en euros	cocher l'indication		Nom et Prénom du prescripteur
		Empirique	Documenté par antibiogramme	
Axépim	33,29	NR		
Cefrom	36,43	NR		
Ciflox cp et inj	3,51/36,90			
Claforan	12,81			
Claventin	25,68			Fonction :
Ceftriaxone	4,64			
Fortum et Fortumset	38,76			Date :
Gentamicine	0,27			
Nétramycine	7,50			Signature :
Noroxine 400 cp	0,63			
Ofloxac cp et inj	3,46/20,92			
Rifadine cp et inj	0,53/8,00			
Tazocilline	45,76			
Tobramycine	3,95	NR		
NR : Non Recommandé en empirique pour les infections communautaires sans avis spécialisé				
Antibiotiques réservés				
Cette ordonnance est nécessaire pour la délivrance des "antibiotiques réservés" suivants et doit être signée par le correspondant anti-infectieux du service ou par un médecin de la consultation mobile d'infectiologie.				
Antibiotiques	coût moyen journalier de traitement en euros	cocher l'indication		Nom et Prénom du prescripteur correspondant anti-infectieux
		Empirique	Documenté par antibiogramme	
Amikacine	2,51			
Fosfocine	45,76			
Fucidine cp et inj	4,61/114,40			
Isépaline	28,05			Fonction :
Izivilox	3,69			
Synercyd	168,56			Date :
Targocid	44,41			
Tavanic cp et inj	3,42/46,70			Signature :
Tienam	47,33			
Vancocine inj	6,71			

Figure 14 : Ordonnance pour les antibiotiques à prescription nominative.

En cas de non-conformité, il sont en mesure de discuter la pertinence de la prescription avec le praticien concerné et de façon ponctuelle ou programmée, demander l'opinion d'un clinicien référent, d'un microbiologiste ou du comité d'antibiothérapie à l'étranger, , certains pharmaciens « cliniciens » spécialisés ont délégué du comité du médicament pour ajuster les doses d'antibiotiques notamment en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Ils peuvent également préparer les doses à administrer pour un malade donné, voire même assurer la reconstitution des antibiotiques injectables.

Tableau 23: Les trois niveaux d'analyse d'ordonnance.

<p>1^{er} niveau LA REVUE DES PRESCRIPTIONS niveau requis par la réglementation</p>	<p><u>Point de départ</u> : la PRESCRIPTION (papier ou informatique), validée médicalement et renseignant les données patient minimales (âge, poids, sexe). <u>Lieu de l'analyse</u> : la PUI <u>Contenu de l'activité</u> : analyse réglementaire, analyse médico économique (adéquation au livret thérapeutique) et analyse pharmacologique minimale</p>	<p>Dimension réglementaire et économique</p> <p>Améliorer la sécurité des prescriptions</p>
<p>2^{ème} niveau L'ANALYSE DOCUMENTEE niveau préconisé par les normes de références (HAS, DHOS)</p>	<p><u>Point de départ</u> : la PRESCRIPTION + une DOCUMENTATION COMPLÉMENTAIRE (dossier patient <u>au minimum</u>, résultats d'analyse biologique, antibiogrammes, dosages de médicaments, logiciel de suivi pharmacocinétique, logiciel de suivi d'événements traceurs) <u>Lieu de l'analyse</u> : la PUI <u>Contenu de l'activité</u> : analyse réglementaire, analyse médico économique et analyse pharmacologique plus fine et mieux adaptée au patient</p>	<p>Plus-value = Dimension clinique</p> <p>Proposer une optimisation thérapeutique</p> <p>Permettre un partenariat actif avec prescripteurs et biologistes</p>
<p>3^{ème} niveau L'ANALYSE AVEC PRESENCE DANS L'UNITE DE SOINS ET SUIVI CLINIQUE</p>	<p><u>Point de départ</u> : SITUATION CLINIQUE DU PATIENT entretien patient + prescription + documentation complémentaire élaboration d'une synthèse des données objectives et subjectives concernant les pathologies et les médicaments du patient (= observation pharmaceutique) <u>Lieu de l'analyse</u> : l'unité de soins <u>Contenu de l'activité</u> : analyse réglementaire, analyse médico économique et analyse pharmacologique vraiment centrée sur le patient et ses besoins propres</p>	<p>Plus-value = Dimension personnalisée (centrée sur le patient)</p> <p>Améliorer la pertinence des optimisations thérapeutiques</p> <p>Permettre un partenariat actif avec l'équipe médicale, l'équipe soignante et le Patient</p>

3.3. Information :

En liaison avec la COMEDIMS et le CLIN, la pharmacie doit fournir et actualiser la liste des antibiotiques disponibles, les pharmaciens élaborent la liste qualitative et quantitative des médicaments disponibles dans l'établissement. Ils connaissent les consommations par service, peuvent en faire l'analyse et la mettre à disposition des autres professionnels (microbiologistes, cliniciens, département d'information médicale...).

La détermination de la liste des antibiotiques et autres anti-infectieux disponibles à la pharmacie hospitalière (médicaments dits en stock) est la première étape de la définition de la politique antibiotique de l'établissement. Cela n'interdit pas aux prescripteurs habilités d'avoir recours, pour des cas précis et justifiés, à d'autres médicaments. Les commissions ou comités préalablement cités sont, de par leur composition et leur mode de désignation, les structures les mieux placées pour leur élaboration ou validation.

La détermination de la liste des antibiotiques disponibles va permettre de définir, selon la volonté exprimée par l'institution, des recommandations et règles de prescription pour chacun des médicaments concernés. Elle permet également, aux pharmaciens, de mettre en concurrence les fournisseurs potentiels et acquérir ainsi l'antibiotique retenu au meilleur rapport entre son prix et des critères qualitatifs (information médicale, présentation, rapidité de livraison...).

Principes d'élaboration d'une liste d'antibiotiques présents à la pharmacie hospitalière :

La liste des antibiotiques disponibles dans l'établissement est établie selon des principes bien définis [131]. Les anti-infectieux présents dans le formulaire devraient comprendre au moins un médicament essentiel de chacune des classes d'antibiotiques.

- Dans chaque classe, il faut éviter les redondances, c'est-à-dire les médicaments chimiquement similaires (exemple céphalosporines de 3e génération) sauf argument spécifique indépendant de l'activité (voie d'élimination, pharmacocinétique, voie d'administration...).
- Les anti-infectieux présents dans le formulaire devraient permettre de répondre à chacune des situations auxquelles les cliniciens peuvent être confrontés sur le plan clinique et individuel : enfants y compris prématurés, personnes âgées, insuffisants rénaux ou hépatiques, dialysés, femmes enceintes, malades allergiques aux pénicillines ou sulfamides, interactions médicamenteuses...
- La liste des antibiotiques présents tient compte de l'écologie bactérienne locale et des résistances connues.
- Les données pharmacocinétiques essentielles sont à prendre en compte pour sélectionner les antibiotiques majeurs.
- Le choix entre antibiotiques similaires au plan thérapeutique doit faire appel à des critères annexes tels que la présentation. Ainsi les flacons pour perfusion, les poches prêtes à l'emploi, les flacons avec set de transfert facilitent le travail infirmier et réduisent les risques de faute septique.
- Le coût des antibiotiques est un élément de décision à condition de se fonder sur un coût global par jour ou traitement : coûts directs liés au prix du médicament et indirects liés à l'administration de l'antibiotique (frais annexes de reconstitution, administration et autres) [132]. La notion de coût ne doit pas être, à elle seule, un élément de rejet d'un médicament. Un échec thérapeutique, qui allonge la durée de

séjour ou conduit le malade à être hospitalisé en réanimation est bien plus onéreux pour la collectivité que l'administration d'antibiotiques coûteux utilisés de façon rationnelle.

La pharmacie doit fournir et actualiser aussi les recommandations de bonnes pratiques d'administration [5] :

Un guide de pratique clinique est destiné à aider les prescripteurs à prendre les décisions thérapeutiques les mieux adaptées en fonction d'une situation clinique spécifiée. Il peut comporter des renseignements généraux ou aborder des domaines spécifiques. Les recommandations peuvent être celles d'experts nationaux ou internationaux être celles des rédacteurs du guide qui adaptent les recommandations au contexte spécifique de l'hôpital et de la population accueillie.

La réalisation d'un guide en antibiothérapie ne semble avoir d'intérêt que pour rationaliser l'utilisation des anti-infectieux dans les infections nosocomiales, en prophylaxie chirurgicale, susceptibles d'entraîner des résistances bactériennes de même que les antibiotiques coûteux ou susceptibles d'entraîner des effets iatrogènes [133].

Enfin la réalisation d'un guide doit être une œuvre commune impliquant les cliniciens, les chirurgiens, les infectiologues, le département d'hygiène, le laboratoire de bactériologie, les pharmaciens, les infirmières voire l'administration.

Les informations figurant dans les meilleurs guides sont les suivantes :

- règles générales de bon usage des antibiotiques.
- protocoles d'antibioprophylaxie en chirurgie, chez le malade neutropénique, de l'endocardite infectieuse.
- recommandations en fonction des différents types d'infection : urologie, pneumologie, ORL, gynécologiques, orthopédie et rhumatologie, cardiologiques...
- règles de prescription pratiques des antibiotiques.
- recommandations pour l'analyse de l'antibiogramme.
- coûts comparatifs des différents médicaments.
- aides à la prescription : posologie en cas de terrain physiopathologique particulier : insuffisance rénale, obésité, atteinte hépatique..., posologie chez le jeune enfant, principes de prescription chez la femme enceinte ou la mère allaitante.
- données utiles sur les principaux antibiotiques

3.4. Évaluation :

La pharmacie à usage intérieur a des missions d'évaluation (pharmaco-épidémiologique, pharmaco-économique, et de pharmacovigilance) et d'aide à la prescription (art. L. 5126-5 de la loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiée).

L'évaluation des pratiques de prescription, les actions visant à promouvoir le bon usage des antibiotiques s'intègrent dans ces missions.

Dans ce cadre, la mise en œuvre d'un système d'information permettant le suivi et l'analyse des consommations d'antibiotiques est un objectif prioritaire.

Ce système doit permettre de fournir de façon régulière et périodique (au moins annuelle) à la COMEDIMS, au CLIN, à la CAI, à la CME, aux services cliniques et aux pôles des données :

3.4.1. Un suivi annuel des consommations d'antibiotiques pour l'établissement et par secteur d'activité :

Le suivi en valeur de la consommation en antibiotiques n'a pas d'intérêt pour le sujet qui nous concerne puisqu'il exclue les aspects pharmaco-économiques, Seule la consommation en quantité reflète l'évolution des pratiques, les unités de mesures les plus couramment utilisées font appel à :

- **Consommation en grammes de principe actif (GRPA):**

Qui peut être regroupée par famille. Cet indicateur minimal est de valeur limitée du fait de l'existence de posologies souvent différentes au sein d'une même famille d'antibiotiques et a fortiori quand on compare le suivi de plusieurs familles d'antibiotiques différentes.

- **Consommation en dose journalière :**

- A. Dose définie journalière (DDJ):**

La dose définie journalière (circulaire DGS/DHOS/DSS/5A/E2/2006/139 du 23 mars 2006), est définie comme la posologie moyenne quotidienne administrée à un adulte de 70 kg pour un médicament employé dans son indication principale [134], elle peut s'exprimer en DDJ annuelle, quotidienne et peut être rapportée pour 100 ou 1000 lits ce qui permet une comparaison d'une structure à une autre.

Le calcul de la DDJ fait appel à des posologies moyennes d'antibiotiques telles que celles indiquées dans le dictionnaire VIDAL ou préconisées par la World Health Organisation [135] des spécialités pharmaceutiques. Or il arrive assez souvent que ces posologies soient dépassées dans le secteur hospitalier particulièrement dans les services de soins intensifs faussant ainsi la valeur des résultats obtenus.

- B. Dose prescrite journalière (DPJ):**

Cet indicateur, dérivé du précédent, fait appel aux doses quotidiennes prescrites et apporte ainsi des indicateurs plus proches de la réalité.

- **Consommation en journées de traitement antibiotique:**

C'est la quantité exprimée en grammes de principe d'un antibiotique consommé divisé par la DDJ ou DPJ de la forme correspondante.

- **Ratio « quantité injectable/quantité orale » (INJ/VO):**

Ce ratio est obtenu en divisant les quantités consommées de médicaments administrés par voie injectable par les quantités de médicaments administrés par voie orale, Les données obtenues peuvent servir d'indicateur dans les revues d'utilisation des médicaments particulièrement les fluoroquinolones [136].

3.4.2. Les principaux types d'activité médicale ou centres de responsabilité (en particulier réanimation, blocs opératoires, etc.).

L'établissement doit disposer d'un système d'information permettant à la pharmacie de réaliser :

- la validation pharmaceutique des prescriptions nominatives de tous les médicaments, dont les antibiotiques.
- la transmission de tout avis nécessaire à la qualité de l'administration et à l'optimisation du traitement.

- la traçabilité des unités non administrées.

Ce système d'information, mais aussi la gestion des ordonnances et de la dispensation nominative des antibiotiques, et le conseil pharmaceutique impliquent des moyens appropriés, en particulier informatiques et humains (pharmaciens cliniques), des services de pharmacie hospitalière.

4. Equipe opérationnelle d'hygiène hospitalière (EOHH):

Les EOHH travaillent tout au long de l'année sur 7 axes d'actions prioritaires :

- L'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales.
- La prévention : recommandations de bonnes pratiques.
- La surveillance des infections, de l'environnement et des situations à risque infectieux.
- Le signalement des infections associées aux soins et leur investigation.
- La formation des professionnels.
- L'information des professionnels et des patients.
- L'évaluation des moyens mis en œuvre et de l'efficacité du programme d'actions.

Les EOHH sont composées d'un médecin, d'un cadre de santé, d'une infirmière, d'une conseillère en économie sociale et familiale, d'un biologiste et de techniciennes pour la prise en charge des prélèvements de l'environnement.

Le programme de lutte contre les infections associées aux soins comporte des thèmes prioritaires et des actions de prévention (recommandations de bonnes pratiques), de surveillance des infections (site opératoire, bactéries multi-résistantes, ...) et d'évaluations (audits de pratiques, évaluation des connaissances).

Une surveillance est également mise en place pour l'air, l'eau, les surfaces et en cas de travaux sur les différents sites hospitaliers.

5. Services cliniques :

L'élaboration de recommandations adaptées aux situations cliniques les plus fréquentes ou induisant l'emploi d'antibiotiques à large spectre (et en particulier des produits les plus récents et/ou qu'il convient de préserver) est nécessaire. Ces recommandations doivent être formulées sous forme de protocoles écrits. De tels protocoles sont indispensables au minimum dans les services fortement utilisateurs d'antibiotiques (par exemple chirurgie et hématologie), les unités de soins faisant appel à de nombreux prescripteurs (urgences en particulier), les services à risque élevé de résistance bactérienne (réanimation, long et moyen séjours) et pour les antibiotiques à usage topique destinés à prévenir ou traiter les colonisations.

Ces protocoles doivent être approuvés par la CAI, et leur observance doit faire l'objet d'évaluations périodiques.

L'élaboration de protocoles spécifiques, la mise en œuvre de recommandations générales,

L'analyse et la valorisation des données de surveillance issues de la pharmacie et du laboratoire de microbiologie, l'actualisation et la diffusion des connaissances seraient grandement facilitées et optimisées par la désignation de correspondants locaux en

antibiothérapie dans les services cliniques, et en particulier dans les secteurs de soins les plus concernés par la résistance bactérienne.

La prescription initiale et sa réévaluation doivent être inscrites dans le dossier du patient. Les informations concernant l'antibiothérapie doivent être écrites dans la lettre de sortie du patient.

L'équipe soignante doit veiller à l'administration effective, à la précocité, aux modalités d'administration et à la traçabilité des antibiotiques prescrits.

Les échecs d'une antibiothérapie doivent faire l'objet d'une analyse **[5]**.

CHAPITRE VI

INFORMATION, FORMATION ET L'ÉVALUATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE

Chapitre 6 : information, formation et l'évaluation de l'antibiothérapie.

1. Information et formation :

Ce sont des aspects essentiels pour un bon usage des antibiotiques à l'hôpital.

1.1. Système d'information de l'hôpital :

C'est un ensemble des éléments en interaction ayant pour objectif de rassembler, traiter et fournir les informations nécessaires à son activité.

- **Principaux objectifs :**

Principaux	Contributifs
Amélioration de la qualité des soins	Amélioration des communications Réduction des délais d'attente Dossier patient intégré Aide à la prise de décisions
Maitrise des couts	Réduction de la durée des séjours Réduction des tâches administratives Diminution des frais de personnel Optimisation des ressources

Tableau 24 : les principaux objectifs de système d'information.

- **Ces acteurs :**

- Les patients.
- Les professionnels de la santé.
- Le personnel soignant.
- Les personnels médico-techniques : manipulateurs en électroradiologie, laborantins, etc.
- Le personnel des services : cuisiniers, etc.
- Le personnel administratif.
- Les acteurs institutionnels tels que les financeurs (assurances maladie, par exemple) et les organismes de régulation de l'offre de soins
- Les industriels de la filière informatique de santé.

Concernant l'antibiothérapie, les informations produites par les laboratoires de microbiologie, la pharmacie et les services cliniques doivent être connectées. Ceci permet d'optimiser la prise en charge des patients infectés, de surveiller l'incidence de la résistance et d'en analyser les éventuels facteurs favorisants et les conséquences.

Certaines informations concernant les coûts journaliers de traitement, les posologies habituelles pourraient utilement figurer sur les documents fournis par le laboratoire de microbiologie et/ou la pharmacie ou figurer sur le système d'information.

La CAI doit présenter une synthèse de ces informations à la CME, au moins une fois par an, et veiller à ce qu'une information régulière soit délivrée à l'ensemble des acteurs [5].

1.2. Les programmes de formation :

Les programmes de formation des professionnels de santé doivent :

- promouvoir au niveau de la formation initiale et continue les enseignements sur l'épidémiologie, la surveillance et les moyens de la maîtrise de la résistance bactérienne.
- assurer une information sur l'épidémiologie locale et la politique antibiotique de l'établissement à chaque professionnel de santé présent dans l'hôpital (particulièrement à son arrivée).

Cette formation se situe à plusieurs niveaux :

- enseignement sur la prescription des antibiotiques et la résistance bactérienne délivrée aux étudiants en pharmacie et en médecine, aux infirmières, mais aussi aux autres professionnels (administration, responsables des soins infirmiers).
- formation des internes au début de chaque semestre (peut-être combinée avec celle sur la prévention de l'infection nosocomiale) et remise à cette occasion de documents sélectionnés.
- formation des prescripteurs centrée sur leurs pratiques.
- formation continue adaptée des correspondants locaux en antibiothérapie des services cliniques.
- incitation des établissements à mettre en place des actions d'évaluation des pratiques permettant de s'assurer de l'efficacité des formations réalisées.
- relais au sein des établissements (rôle de la CAI) des campagnes nationales ou régionales de sensibilisation au bon usage des antibiotiques.

Les firmes pharmaceutiques jouent un rôle important dans l'information relative aux antibiotiques, la COMEDIMS et la CAI doivent s'assurer que cette information est conforme avec la charte de la visite médicale, et en accord avec les recommandations nationales et les actions de l'hôpital. Différentes formules sont envisageables, en particulier en privilégiant des réunions des membres de la CAI où sont invités les représentants des firmes pharmaceutiques concernées et les correspondants des services cliniques.

La réalisation et la communication des résultats d'enquêtes sur les pratiques en antibiothérapie, d'audits cliniques, le suivi de consommation d'antibiotiques contribuent à améliorer la qualité de la prise en charge des infections bactériennes.

2. L'évaluation de l'antibiothérapie :

C'est un système informatique de suivi d'antibiothérapie pour identifier les problèmes liés à l'utilisation de plus en plus fréquente et parfois anarchique de ces médicaments. Le but principal est d'aider les médecins et les hôpitaux dans différents domaines : assurer un bon emploi des antibiotiques, conseiller et analyser leur utilisation, confirmer et/ou modifier les habitudes de prescription des médecins, envisager des mesures correctives, et évaluer le rapport coût/efficacité. Ce système se veut prospectif et permanent. Une

autre technique de suivi, basée sur l'Audit (aide à la qualité des soins) [137] a été utilisée dans certains centres pays comme mesure de l'usage des antibiotiques [138], [139].

2.1. Méthodes d'évaluation de l'antibiothérapie :

2.1.1. Quantitative :

Consommation en antibiotiques et fréquence des BMR

- Utilisable en continu
- Peu précise mais peu coûteuse

2.1.2. Qualitative :

2.1.2.1. Qualité «technique»: évaluable sur toutes les prescriptions

- Voie d'administration
- Rythme d'administration.
- Temps de traitement.
- Tolérance.
- Coût.

2.1.2.2. Qualité «stratégique» de la prescription :

- Indication: infections documentées ou non documentées
- Pertinence: choix des molécules

L'évaluation qualitative ce fait par :

Enquête 1 jour donné :

Ce sont des enquêtes transversales qui estiment le nombre de cas présents dans une population à un instant donné (exemple : enquête de prévalence « un jour donné » des infections nosocomiales en établissements de santé).

- Rapide et peu consommatrice de temps.
- N'évalue correctement que quelques critères (posologie, mode d'administration).

Enquête «d'incidence» :

Ce sont des enquêtes longitudinales qui estiment le nombre de nouveaux cas de maladie dans une population, pendant une période donnée.

- Lourde et consommatrice de temps.
- Évalue plus de critères [140].

2.1.3. Évaluation de type «audit» :

➤ Audits de pratiques :

Centrés sur un antibiotique = revue de pertinence.

Centrés sur une situation clinique donnée = audit :

L'objectif de cette étude est de vérifier la pertinence des prescriptions des antibiotiques dans des situations cliniques données.

Antibiotiques prescrits :

Antibiotique	Nb prises (/j)	Dose (/prise)	Voie	Début	Fin
1 :	<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/> SC/...../...../...../.....
2 :	<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/> SC/...../...../...../.....
3 :	<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/> SC/...../...../...../.....
4 :	<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/> SC/...../...../...../.....

Réévaluation clinique ou biologique à H48/72

Oui Non

Modifications apportées au traitement :

Antibiotique	Nb prises (/j)	Dose (/prise)	Voie	Début	Fin
5 :	<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/> SC/...../...../...../.....
6 :	<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/> SC/...../...../...../.....
7 :	<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/> SC/...../...../...../.....
8 :	<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/> SC/...../...../...../.....

Durée de prescription notée lors de la prescription initiale ou de la réévaluation Oui Non

Figure 15 : Grille de recueil des données (antibiothérapie initiale documentée de 1ère intention si NON, passer au cadre suivant).

A. Eléments cliniques ou biologiques présents dans le dossier du patient permettant de suspecter ou confirmer une infection : Oui Non

B. Si cas n°1 : antibiothérapie initiale probabiliste :

Adéquation du traitement aux recommandations : Oui Non

Si non, motif : Antibiotique non recommandé
 Association inutile
 Autre :

Après réévaluation à H48/72, adéquation du traitement aux recommandations : Oui Non NA

Si non, motif : Antibiotique non recommandé
 Association inutile
 Autre :

C. Si cas n°2 : antibiothérapie initiale documentée de première intention (germe en cause, antibiogramme) :

Adéquation du traitement aux recommandations : Oui Non

Si non, motif : Antibiotique non recommandé
 Association inutile
 Autre :

Après réévaluation à H48/72, adéquation du traitement aux recommandations : Oui Non NA

Si non, motif : Antibiotique non recommandé
 Association inutile
 Autre :

D. Dans tous les cas, durée de traitement : Adéquante Trop longue Trop courte

E. Dans tous les cas, adéquation de l'administration : Oui Non

Si non : voie inadéquate posologie inadéquate intervalle inadéquat

Figure 16 : pertinence de la prescription (en référence aux recommandations de l'établissement ou régionales) [141].

- Multiplicité des critères :
 - Posologie
 - Temps avant mise en route
 - Durée de traitement
 - Qualité «bactériologique» (ATB probabiliste efficace, ATB documentée adaptée)

- Nécessité d'évaluateurs extérieurs :
 - Définition pré-étude des critères de qualité
 - Grille d'évaluation [140].

CONCLUSION

Les antibiotiques sont les médicaments les plus prescrits et consommés dans le monde, l'Algérie était considérée comme le 5ème pays consommateur d'antibiotiques en 2015. En effet, cette utilisation excessive et irrationnelle a entraîné de nombreux problèmes sur la santé publique, l'écologie bactérienne et les coûts de la santé.

Notre étude avait pour objectif principal d'implémenter, dans le cadre d'une démarche interdisciplinaire, différents outils nécessaires au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé.

Nous avons pu montrer grâce à une revue de la littérature la relation entre la consommation irrationnelle des antibiotiques et l'apparition et la propagation de la résistance bactérienne.

Nous avons noté les recommandations nécessaires pour l'amélioration de la prescription des antibiotiques.

Nous avons montré également l'intérêt de la collaboration entre les différents spécialistes hospitaliers pour le bon usage des antibiotiques.

Les programmes de bon usage des antibiotiques sont donc nécessaires pour tout établissement de santé, afin de permettre une amélioration globale de l'utilisation des antibiotiques, et ainsi espérer contre la menace représentée par la résistance bactérienne.

Références :

1. Ishige T, Honda K, Shimizu S, « Whole organism biocatalysis », *Curr Opin Chem Biol*, vol 9, no 2, 2005, p. 174–80 (PMID 15811802, DOI 10.1016/-j. cbpa .2005.02.001
2. roceedings of The National Academy of Sciences of the United States of America. [En ligne] <https://www.pnas.org/>.
3. ECDC. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe. Surveillance report, 2010 Disponible à : <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-antibioticconsumption-ESAC-report-2010-data.pdf> [Consulté le 22/02/2013].
4. DAVIES, Julian. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiologia* (Madrid, Spain), 1996, vol. 12, no 1, p. 9-16.
5. HAS/Service des bonnes pratiques professionnelles/Avril 2008 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/bon_usage_des_antibiotiques_recommandations.pdf
6. DANIEL P.claire G .Christofer p. Manuel - Microbiologie - 3e édition juillet 2020
7. Fredrickson J, Zachara J, Balkwill D, et al, « Geomicrobiology of high-level nuclear waste contaminated vadose sediments at the Hanford site, Washington state », *Appl Environ Microbiol*, vol. 70, no 7, 2004, p. 4230–41 (PMID 15240306, DOI 10.1128/AEM.70.7.4230-4241.2004)
8. Schulz H, Jorgensen B. (2001). « Big bacteria ». *Annu Rev Microbiol* 55 : 105 -37.
9. Andy Coghlan (2016), Lung bacteria’s sense of touch tells them when to turn nasty *New- Scientist* ; 15 July 2016
10. université Saad dahleb de blida, faculté de médecine, département de pharmacie, microbiologie : 4ème année pharmacie 2018/2019 .
11. Bloomfield A. L., 1919: The fate of bacteria introduced in the upper air passages, 12:317-322
12. <https://www.ebiologie.fr/cours/s/7/la-paroi-bacterienne>
13. Pouvoir pathogène. <http://www.ualberta.ca/...>
14. « antibiotiques » histoire. www.vidal.fr
15. Sante. Lefigaro.fr
16. https://en.wikipedia.org/wiki/Alexander_Fleming
17. Yala D., Merad A.S., Mohamedi D et Ouar Korich M.N. (2001). classification et mode d'action des antibiotiques. *Médecine du Magreb* 2001. N° 91. P5.
18. Pr. K. RAHAL, livre « les antibiotiques » édition n°5453, 11-2013
19. L.piroth, Dijon, 2018, E.PILY, antibiothérapie: 26e édition, PP.28.
20. AUCKENTHALER R .Activité antibactérienne. Spectre. Mode d’action. Cibles bactériennes, In : *Antibiothérapie en pratique clinique*. BERG WEBOGRAPHIE
21. BEREZIN E., DELLAMONICA P. Masson ,1995 :P17-32 www.bacteriologie.net OGNE
22. béta-lactamine mode d’action .www.vidal.fr 2018.

23. Rapport ANSM – Juin 2013. Évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012. Disponible en ligne : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2012-nouveau-rapport-d-analyse-de-l-ANSM-Point-d-Information>.
24. D.VITAL DURAND, C. Le jeune. guide pratique des MEDICAMENTS. DOROSZ 36° EDITION, Tome 1, 2017.
25. MICHEL VAUBOURDOLLE. infectiologie 3 édition 2009.
26. Robert Sutherland, « β -Lactamase inhibitors and reversal of antibiotic resistance », Trends in Pharmacological Sciences, vol. 12, 1991, p. 227–232 (DOI 10.1016/0165-6147(91)90557-9, – lire en ligne, consulté le 10 janvier 2021)
27. Fosfomycine mode d'action Copyright © 2019 CNPM Plan
28. Fosfomycine spectre d'action.Fréquentation certifiée par l'ACPM/OJD | Copyright 2021 Vidal
29. FRANCOIS.J, CHOMARAT.M, WEBER.M, GERARD.A De l'antibiogramme à la prescription. BIOMERIEUX, 2ème édition, 2003 : p8-p22.
30. LE MINOR L., VERON M. Bactériologie Médicale, 1989, Flammarion : 1107 p.
31. AMINOSIDE.mode d'action et classification (Copyright © 2019 CNPM) <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/aminosides>).
32. NETROMICINE <https://www.doctissimo.fr/medicament-NETROMICINE.htm>
33. POYART C. Tétracyclines. In : ANTIBIOGRAMME COURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E 2ème édition, 2006 : P325-334.
34. MACROLIDE <https://sante.lefigaro.fr/sante/traitement/macrolides/mecanisme-daction#:~:text=Les%20macrolides%20agissent%20au%20niveau,c'est%20la%20bact%C3%A9riostase>).
35. LINCOSAMIDE. <https://www.em-consulte.com/article/222115/lincosamides>
36. LINCOSAMIDE mode d'action : [://www.infectiologie.com /UserFiles/File/medias/enseignement/du-lyon/2015-DUCIV-Lyon-Lincosamides.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/du-lyon/2015-DUCIV-Lyon-Lincosamides.pdf)
37. inhibiteurs des synthèses des folates <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mdicaments-acides-nucliques-protines/inhibiteurs-synthese-folates/#:~:text=Les%20inhibiteurs%20de%20la%20synth%C3%A8se%20d'acide%20folique%20comme%20les,acide%20folique%20qu'ils%20perturbent>.
38. LECLERCQ.RMacrolides-lincosamides-streptograminesIn ANTIBIOGRAMMECOURVALAIN P., LECLERCQ R., BINGEN E.2ème édition, 2006 :P299-324
39. Triméthopriime .<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/trimethopriime-3582.htm>
40. Sulfamide.<http://www.123bio.net/cours/antibio/sulfamides.html>
41. ANSM (agence Nationale de sécurité du Médicament)
42. Isoniazide. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antituberculeux-isoniazide>

43. biochimie pharmacol,71(2006),pp1085-1095]
44. Vidal® 2009 <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/doripenem-23125.html>
45. Pr.K.RAHAL, D.Benamrouch. livre « les antibiotiques » Nouvelles molécules antibiotiques. 5 edition n°5453,11-2013, pp 29-44
46. Karlowsky JA, Adam HJ, Baxter MR, Denisuik AJ, Lagacé- Wiens PRS, et al. In vitro activity of sulopenem, an oral penem, against urinary isolates of Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother 2019 ; 63.
47. Zhanel GG, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuik A, et al. Ceftolozane/tazobactam : a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. Drugs 2014 ; 74 : 31–51.
48. Sader HS, Farrell DJ, Castanheira M, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam tested against Pseudomonas aeruginosa and Enterobacteriaceae with various resistance patterns isolated in European hospitals (2011–12). J Antimicrob Chemother 2014 ; 69 : 2713–22.
49. Pfaller MA, Mendes RE, Duncan LR, Flamm RK, Sader HS. Activity of dalbavancin and comparator agents against Gram-positive cocci from clinical infections in the USA and Europe 2015-16. J Antimicrob Chemother 2018 ; 73 : 2748–56.
50. Dash RP, Babu RJ, Srinivas NR. Review of the pharmacokinetics of dalbavancin, a recently approved lipoglycopeptide antibiotic. Infect Dis Lond Engl 2017 ; 49 : 483–92.
51. Dunne MW, Puttagunta S, Giordano P, Krievins D, Zelasky M, Baldassarre J. A randomized clinical trial of single-dose versus weekly dalbavancin for treatment of acute bacterial skin and skin structure infection. Clin Infect Dis 2016.
52. Coombs GW, Pearson JC, Daley DA, Le T, Robinson OJ, et al. Molecular epidemiology of enterococcal bacteremia in Australia. J Clin Microbiol 2014 ; 52 : 897–905.
53. Duncan LR, Flamm RK, Sader HS, Mendes RE. In vitro activity of telavancin against Staphylococcus aureus causing pneumonia or skin and skin structure infections with concomitant bloodstream infections in United States hospitals (2012–2016). Diagn Microbiol Infect Dis 2019 ; 93 : 167–70.
54. Daptomycine surveillance. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/daptomycine>
55. Shaer KM, Zmarlicka MT, Chahine EB, Piccicacco N, Cho JC. Plazomicin : a next-generation aminoglycoside. Pharmacotherapy 2019 ; 39 : 77–93.
56. Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS, Cebrik DS, Krause KM, et al. Once-daily plazomicin for complicated urinary tract infections. N Engl J Med 2019 ; 380 : 729–40.
57. McKinnell JA, Dwyer JP, Talbot GH, Connolly LE, Friedland I, et al. Plazomicin for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. N Engl J Med 2019 ; 380 : 791–3.

58. Donald BJ, Surani S, Deol HS, Mbadugha UJ, Udeani G. Spotlight on solithromycin in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia : design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2017 ; 11 : 3559–66.
59. Pr.K.RAHAL, D.Benamrouch. livre « les antibiotiques » Nouvelles molécules antibiotiques. 5 edition n°5453,11-2013, pp 29-44
60. Kortright KE, Chan BK, Koff JL, Turner PE. Phage therapy : a renewed approach to combat antibiotic-resistant- bacteria. *Cell Host Microbe* 2019 ; 25 : 219–32.
61. http://www.facmed-univ oran.dz/ressources/fichiers_produits/ fichier _produit _2794.pdf).
62. Burdette SD, Trotman R. Tedizolid : the first once-daily oxazolidinone class antibiotic. *Clin Infect Dis* 2015 ; 61 : 1315–21.
63. Wu X, Li Y, Zhang J, Zhang Y, Yu J, et al. Short-termsafety, tolerability, and pharmacokinetics of MRX-I, an oxazolidinone antibacterial agent, in healthy Chinese subjects. *Clin Ther* 2018 ; 40 : 322–332.e5.
64. Huang DB, Strader CD, MacDonald JS, VanArendonk M, Peck R, Holland T. An updated review of iclaprim : a potent and rapidly bactericidal antibiotic for the treatment of skin and skin structure infections and nosocomial pneumonia caused by Gram-positive including multidrug-resistant bacteria. *Open Forum Infect Dis* 2018 ; 5.
65. Andrews J, Honeybourne D, Ashby J, Jevons G, Fraise A, et al. Concentrations in plasma, epithelial lining fluid, alveolar macrophages and bronchial mucosa after a single intravenous dose of 1.6 mg/kg of iclaprim (AR-100) in healthy men. *J Antimicrob Chemother* 2007 ; 60 : 677–80.
66. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, et al. Antimicrobialtherapy for patients withsevere sepsis and septicshock: an evidence-basedreview. *Crit Care Med* 2004 ; 32 (Suppl) : S495-S512
67. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe:results of the EuropeanPrevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study; EPIC International AdvisoryCommittee. *JAMA* 1995 ; 274 : 639-44.
68. Schlemmer B. Infections graves : mono ou bithérapie. In : SRLF, éditeur. *Actualités en réanimation et urgences*. Paris : Elsevier ; 2000. p. 201-9)
69. AUBOYER.C, beaucaire. G, drugeon .H, guin.F, granry C.J, jarlier. V et al . . https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/ce_atbreachir.pdf
70. ErançoisKaeffer.Alpha et Omega. Synergie, antagonisme et potentialisation : comparaison produit naturel ou chimique Publié le 7 août 2017
71. BATTRAUD, M. Paul. La résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité? La résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité? [Thèse]. Lille, France : s.n., 1 Mars 2017. pp. 31-34. BATTRAUD, M. Paul.

72. O. BEKAKRIA, M. ATTA. Prescription antibiotique et résistance bactérienne: perception des médecins hospitaliers du CHU de Béjaïa. [Mémoire de fin d'étude]. Béjaïa, Algérie : s.n. 2018/2019.
73. HAL Id: hal-00901839 <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00901839>
74. « Résistance aux antibiotiques », Institut Pasteur, avr. 24, 2017. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques> (consulté le janv. 12, 2021).
75. « La résistance aux antibiotiques | Planet-Vie ». <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/bacteriologie/la-resistance-aux-antibiotiques> (consulté le janv. 27, 2021).
76. E. Masson, « Résistance bactérienne : définitions, mécanismes, évolution », EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/181570/resistance-bacterienne-definitions-mecanismes-evol> (consulté le janv. 27, 2021).
77. « mechanisms for the acquisition of resistance genes. Bacteria... », ResearchGate. https://www.researchgate.net/figure/mechanisms-for-the-acquisition-of-resistance-genes-Bacteria-exchange-genetic-information_fig2_266380684 (consulté le janv. 12, 2021).
78. O. BEKAKRIA, M. ATTA. Prescription antibiotique et résistance bactérienne: perception des médecins hospitaliers du CHU de Béjaïa. [Mémoire de fin d'étude]. Béjaïa, Algérie : s.n. 2018/2019.
79. ZIAI, Sophie. La résistance bactérienne aux antibiotiques: apparition et stratégies de lutte. [Thèse]. Limoges, France : s.n. 24 septembre 2014.
80. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Liste des antibiotiques critiques. 2016.
81. A. Andremont, « Pression de sélection antibiotique, flores commensales et évolution de la résistance », Journal de Pédiatrie et de Puériculture, vol. 15, no 3, p. 160 165, mai 2002, doi: 10.1016/S0987-7983(02)83040-7.
82. « Schéma explicatif résistance aux antibiotiques », Culture Biologique Numérique, avr. 24, 2017. <https://bionum.univ-paris-diderot.fr/2017/04/24/les-bacteries-cest-pas-automatique/89f4d8212f82cee4e944b38cb3f73e87073fc4bb/> (consulté le janv. 12, 2021).
83. J. M. Munita et C. A. Arias, « Mechanisms of Antibiotic Resistance », Microbiol Spectr, vol. 4, no 2, avr. 2016, doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
84. P. Geslin, A. Buu-Hoi, A. Frémaux, et J. F. Acar, « Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: an epidemiological survey in France, 1970-1990 », Clin Infect Dis, vol. 15, no 1, p. 95 98, juill. 1992, doi: 10.1093/clinids/15.1.95.
85. ZIATI, Kawtar. ANTIBIOPROPHYLAXIE CHIRURGICALE ET RISQUE DE RESISTANCE BACTERIENNE. 2021. <https://devsante.org/articles/antibiotiques-modes-d-action-mecanismes-de-la-resistance>.
86. MUylaert A., MAINIL J.g. Service de Bactériologie, Département des Maladies infectieuses et parasitaires, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, 20 Boulevard de Colonster, bâtiment 43a, 4000 Liège. Manuscrit soumis le

- 09/07/2012 Ann. Méd. Vét., 2012, 156, pp 109- 123, Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité ».
87. http://nosobase.chulyon.fr/recommandations/cclin_arlin/cclinSudEst/2010_ResistanceAntibiotiques_CClinSE.pdf
88. POOLE K. Multidrug resistance in Gram-negative bacteria. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2001, 4, 500-508
89. Pascale Lesseur, pharmacien, Paris 07 AVRIL 2014 Antibiotiques : modes d'action, mécanismes de résistance, <https://devsante.org/articles/antibiotiques-modes-d-action-mecanismes-de-la-resistance>. [En ligne]
90. A.-P. Magiorakos et al. « Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance », *Clin Microbiol Infect*, vol. 18, no 3, p. 268-281, mars 2012, doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
91. « L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques ». <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (consulté le janv. 14, 2021).
92. « Antibiotiques: l'OMS liste 12 "superbactéries" », *Sciences et Avenir*. https://www.sciencesetavenir.fr/sante/antibiotiques-l-oms-liste-12-superbacteries_110907 (consulté le janv. 14, 2021).
93. E. Brissot et al. « Dépistage des bactéries multirésistantes (BMR) et hautement résistantes émergentes (BHRe) aux antibiotiques en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) », *Bulletin du Cancer*, vol. 107, no 1, Supplement, p. S7-S11, janv. 2020, doi: 10.1016/j.bulcan.2019.09.006.
94. Goossens H, Ferech M, Stichele RV, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet*. 12 févr 2005;365(9459):579-87.
95. Chaouch C, Hassairi A, Riba M, Boujaafar N. Association between bacterial resistance and antimicrobial consumption. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 sept 2014;72(5):555-60.
96. ahlmeter G, Menday P, Cars O. Non-hospital antimicrobial usage and resistance in community-acquired Escherichia coli urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother*. 1 déc 2003;52(6):1005-10.
97. Muller A, Mauny F, Talon D, Donnan PT, Harbarth S, Bertrand X. Effect of individual- and group-level antibiotic exposure on MRSA isolation: a multilevel analysis. *J Antimicrob Chemother*. 1 oct 2006;58(4):878-81.
98. Monnet DL, MacKenzie FM, López-Lozano JM, Beyaert A, Camacho M, Wilson R, et al. Antimicrobial Drug Use and Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Aberdeen, 1996–2000. *Emerg Infect Dis*. août 2004;10(8):1432-41.

99. Muller AA, Mauny F, Bertin M, Cornette C, Lopez-Lozano J-M, Viel JF, et al. Relationship between Spread of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus and Antimicrobial Use in a French University Hospital. Clin Infect Dis. 15 avr 2003;36(8):971-8.
100. Muller A, Lopez-Lozano JM, Bertrand X, Talon D. Relationship between ceftriaxone use and resistance to third-generation cephalosporins among clinical strains of Enterobacter cloacae. J Antimicrob Chemother. 1 juill 2004;54(1):173-7.
101. M. L. Silva, C. Cargnello, M. Aulois-Griot, et C. Dumartin, « Antibiotic misuse: How to evaluate the costs? », Médecine et Maladies Infectieuses, vol. 49, no 7, p. 485-494, oct. 2019, doi: 10.1016/j.medmal.2019.03.012.113
102. « Test de diagnostic rapide (TDR) de l'angine ».<https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/memos/depistage-et-prevention/test-diagnostic-rapide-tdr-angine-0> (consulté le janv. 28, 2021).
103. MILIANI, Katuska Yuviri. Consommation d'antibiotiques et pratiques d'utilisation en établissements de santé: déterminants des consommations et influence du mésusage des antibiotiques sur le risque infectieux nosocomial. 2011. Thèse de doctorat. Paris 6.
104. Cattoen.C. 13 février(2015).Persistance du portage de bactéries multirésistantes après la réanimation.2 p.Disponible sur <link.springer.com/-content/pdf/10.1007/-s13546-015-10484.pdf>
105. FAGOT L., VESSERON S. Infections Nosocomiales. Réflexions pour l'Ingénieur Biomédical. Projet DESS « THB », UTC 2000. Disponible sur : http://www.utc.fr/~farges/DESS_TBH/-9900/Projets/-Infections_Nosocomial-es/Sommaire.htm [Consulté en ligne le 17/01/13]
106. Dr Djellouli.S MA en pharmacologie.pharmacie clinique en oncologie. Prévention de l'iatrogénie liée à l'antibiothérapie. université Saad Dahleb_blida_ .faculté de médecine. Département de pharmacie. cours de pharmacie clinique-5^{ème} année pharmacie.2019-2020.
107. HAS. RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE - Mis en ligne le 24 févr. 2014https://www.has-sante.fr/jcms/c_1725360/fr/rapport-d-elaboration-principes-generaux-et-conseils-de-prescription-des-antibiotiques-en-premier-recours
108. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998;26:1-12.
109. Klein JO. Microbiologic efficacy of antibacterial drugs for acute otitis media.Pediatr Infect Dis J 1993;12:973-5.
110. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM,et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumo-coccal resistance: a report from the Drug-Resistant Streptococcus pneumoniaeTherapeutic Working Group. Arch Intern Med 2000;160:1399-408.

111. Ariano RE, Nyhlén A, Donnelly JP, Sitar DS, Harding GKM, Zelenitsky SA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia. *Ann Pharmacother* 2005;39:32–8.
112. Torres A. American Thoracic Society, Infectious Disease Society of North America. The new American Thoracic Society/Infectious Disease Society of North America guidelines for the management of hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia: a current view and new complementary information. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:444–5.
113. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *JAMA* 1998;279:125–9.
114. Forrest A, Nix DE, Ballou CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1073–81.
115. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis* 2006;6:438–46
116. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet* 2010;375:248–51.
117. Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy* 2007;27:1081–91.
118. Goulenok T, Fantin B. Antimicrobial treatment of febrile neutropenia: pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:869–83.
119. Tam VH, Louie A, Fritsche TR, Deziel M, Liu W, Brown DL, et al. Impact of drug-exposure intensity and duration of therapy on the emergence of *Staphylococcus aureus* resistance to a quinolone antimicrobial. *J Infect Dis* 2007;195: 1818–27.
120. Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (CMIT), Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP), et al. Recommendations for bone and joint prosthetic device infections in clinical practice (prosthesis, implants, osteosynthesis). *Med Mal Infect* 2010;40:185–211.
121. Lüllman H, Mohr K. 2003. Atlas de poche de pharmacologie. 3^e Edition Flammarion médecine- sciences, France, 288.
122. Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 4: Traitement. Traitement de la tuberculose pharmacorésistante. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2020.
123. BARTHET M., NAPOLEON B., GAY G. et al. Recommandations de la Société française d'endoscopie digestive/Antibioprophylaxie en endoscopie digestive [en ligne]. Janvier 2004. : <http://www.sfed.org/Autres/Antibioprophylaxie-et-endoscopie-digestive>.
124. Société française d'Anesthésie et de Réanimation. Recommandations pour la pratique de l'antibioprophylaxie en chirurgie [en ligne]. 1999. : <http://www.sfar.org/consensusantibio.html>

125. Groupe d'experts. Recommandations pour la pratique de l'antibioprophylaxie en chirurgie. Actualisation 1999. Réanimation urgences [en ligne]. Août 1999, Vol. 8, Issue 5, p. 399 – 410. : http://www.sciencedirect.com/science?ob=ArticleURL&_udi=B6VMW-3XRPCD38&_user=592857&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000030418&_version=1&_urlVersion=0&_userid=592857&md5=14e409842df5d97b6d1fe91a563a68dc
126. BERGESTROM et al antibiotic cycling and antibiotic mixing 2004. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5400377/>
127. Décrit n°2000-1316 de 26 décembre 2000 relative aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique. JO n°302 du 30 décembre 2000 page 20 954.
128. <https://www.chl.lu/fr/service/laboratoire-de-bacteriologie-microbiologie#:~:text=Le%20laboratoire%20de%20microbiologie%20est,antibiogramme%20et%20l'optimisation%20th%C3%A9rapeutique.>
129. Marcel JP. L'antibiogramme et son impact médical. Antibiotiques 2005 ; 7 : 53-58
130. V. JARLIER, Y. BUISSON, M. DANIS, A. DATRY et S. GOTTOT rôle des laboratoires de microbiologie dans la surveillance des infections nosocomiales bactériennes, fongiques et parasitaires. <https://www.em-consulte.com/article/192937/role-des-laboratoires-de-microbiologie->
131. MINOEE A, Rickman LS. Expanding the role of the infection control professional in the cost-effective use of antibiotics. AJIC 2000;28:57–65.
132. TAUGOURDEAU MC. Aide à la prescription antibiotique. Star program Logiciel d'évaluation du coût : approche pharmacoéconomique de l'antibiothérapie. Rev ADPHSO 1995;20:55–62.
133. PRICE J, Ekleberry A, Grover A, Meandy S, Baddam K, McMahon J, et al. Evaluation of clinical practice guidelines on outcome of infection in patients in the surgical intensive care unit. Crit Care Med 1999;27:2118–23.
134. Wertheimer AI. The defined daily dose system (DDD) for drug utilisation review. Hosp. Pharmacy 1986;21:233–58.
135. World Health Organisation Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. Guidelines for defined daily doses. Oslo: World Health Organisation; 1991.
136. DOUET C, Charpiat B, Peyramond D, Brazier JL. Intérêt de l'utilisation de la voie orale par rapport à la voie injectable pour les fluoroquinolones. Incidence pharmacoéconomique et étude biblio-graphique. Thérapie 1996;51:464–75.
137. ACAR J., ARMENGAUD M., DRUCKER J., HUMBERT G., MANUEL C., VACHON F. - Antibiotic Audit. Nouv, Presse Med., 9, 7, 405-6-410.
138. DELLAMONICA P., ARMENGAUD M. - L'Audit comme mesure de l'usage des antibiotiques. Méd. Mal. Infect., 14, 12, 686-689.
139. RAPIN M., CAMPOS H. - Audit sur l'antibiothérapie: une expérience en milieu hospitalier. Méd. Mal. Infect., 12, 134-140.

140. Dr.S ALFANDARI. Stratégie de bon usage des antibiotiques à l'hôpital.CH
Tourcoing/CHU lille. www.infectio-lille.com.
141. RéQua-ARLIN BFC- Evaluation des pratiques professionnelles – Février 2017, v6.
<https://www.requa.fr/sanitaire/100/epp-pertinence-de-l-antibiotherapie-dans-les-infections-urinaires-et-respiratoires.html?action=afficherP&idA=1&idP=84>

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Les principales bactéries naturellement résistantes et l'antibiotique concerné.

ANNEXE 2 : relation entre consommation d'antibiotique et niveau de résistance bactérienne et aide à l'interprétation des données.

ANNEXE 3 : place des différentes structures intervenant dans la politique antibiotique dans le schéma d'organisation d'un établissement de santé.

ANNEXE 4 : Fiche d'intervention pharmaceutique.

ANNEXE 5 : Calcul automatique des consommations d'antibiotiques des établissements de santé selon la méthodologie préconisée par le guide.

ANNEXE 1 : Les principales bactéries naturellement résistantes et l'antibiotique concerné.

Mécanisme	Bactérie	Antibiotique
Absence ou défaut de cible	Gram (+)	Colistine (pas de membrane externe)
	Gram (-)	aztréonam
Inactivation enzymatique	Pyocyanique et entérobactéries	Béta-lactamines (bétalactamases naturelles)
Défaut de pénétration par imperméabilité	Entérobactéries	Antibiotiques hydrophobes (pénicilline G et M, et glycopeptides)
	Anaérobies	Aminosides (pas de transport oxygène-dépendant)
Défaut de pénétration par efflux	Pyocyanique	Tétracycline, Erythromycine, triméthoprim

ANNEXE 2 : relation entre consommation d'antibiotique et niveau de résistance bactérienne et aide à l'interprétation des donnés.

Haut niveau de résistance

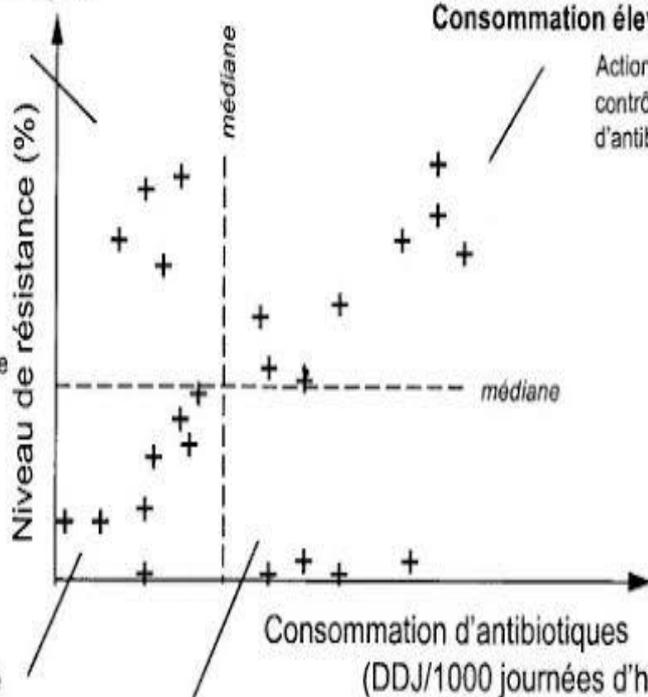
Faible consommation d'antibiotiques

- Actions possibles :
- . prévention de la transmission croisée
 - . détection des patients colonisés à l'admission
 - . adaptation des posologies (doses trop faibles)
 - . contrôle de l'utilisation d'autres antibiotiques que celui (ou ceux) mentionné(s) en abscisse (re-examiner aussi la pertinence du choix de ce dernier)

Haut niveau de résistance

Consommation élevée d'antibiotiques

- Action possible :
contrôle de l'utilisation d'antibiotiques



Bas niveau de résistance

Faible consommation d'antibiotiques

Situation satisfaisante

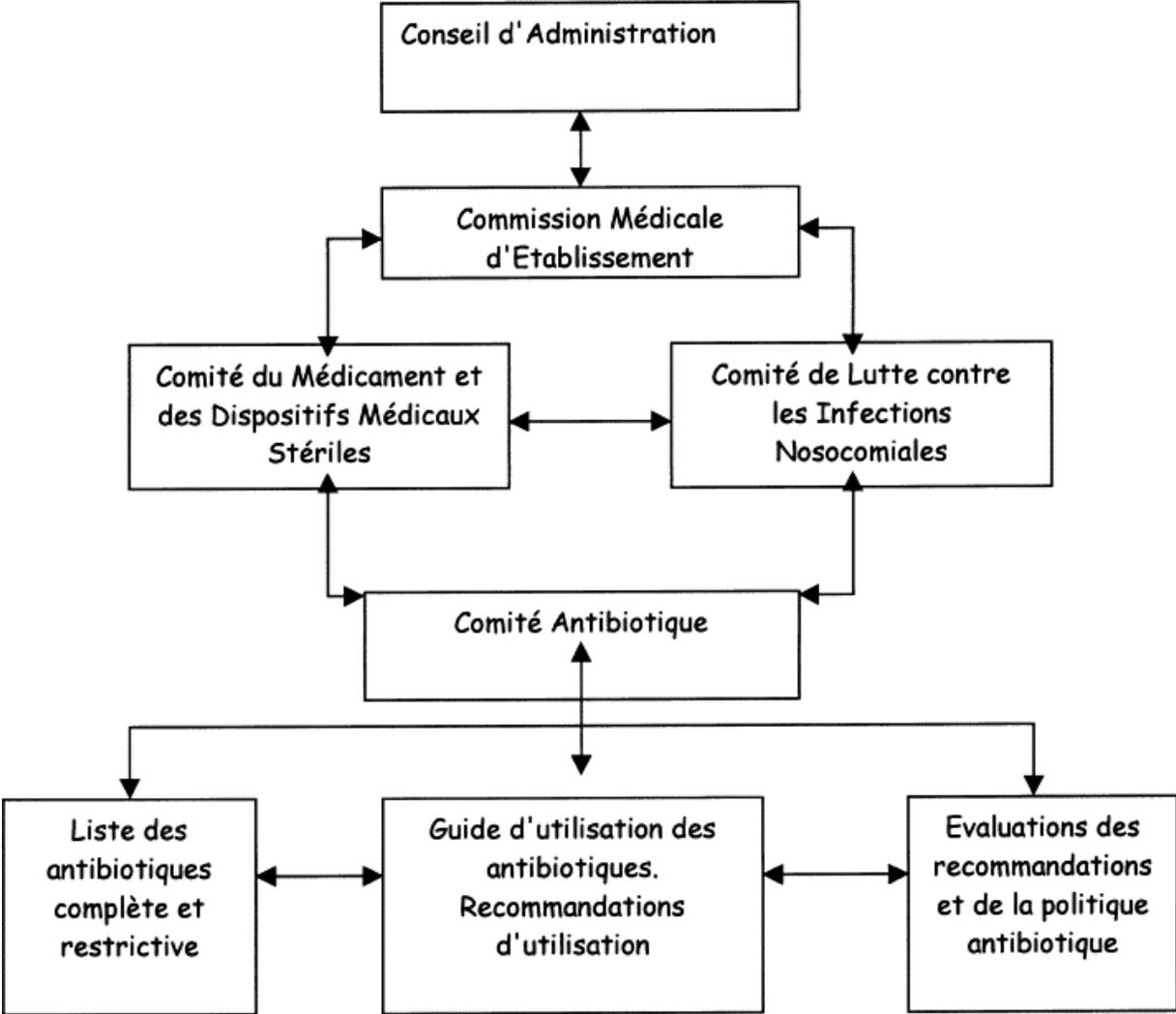
Consommation d'antibiotiques
(DDJ/1000 journées d'hospitalisation)

Bas niveau de résistance

Consommation d'antibiotiques relativement élevée

Action possible : amélioration de la détection de cette bactérie résistante au laboratoire
Explication possible : cette bactérie résistante n'a pas encore été introduite dans l'hôpital

ANNEXE 3 : place des différentes structures intervenant dans la politique antibiotique dans le schéma d'organisation d'un établissement de santé.



ANNEXE 4 : Fiche d'intervention pharmaceutique.

FICHE D'INTERVENTION PHARMACEUTIQUE

☒ DATE : / / ☒ N° FICHE :

☒ N° CENTRE :

IDENTITE PATIENT :

Nom :
Prénom :

Age : ans / Poids : Kg

Sexe : M F

1- PROBLEME (1 choix) :

- 1 Non conformité aux référentiels / contre-indication
- 2 Indication non traitée
- 3 Sous-dosage
- 4 Surdosage
- 5 Médicament non indiqué
- 6 Interaction
 - A prendre en compte
 - Précaution d'emploi
 - Association déconseillée
 - Association contre-indiquée
 - Publiée (= hors GITAM de l'AFSSAPS)
- 7 Effet indésirable
- 8 Voie/administration inappropriée
- 9 Traitement non reçu
- 10 Monitoring à suivre

2- INTERVENTION (1 choix) :

- 1 Ajout (prescription nouvelle)
- 2 Arrêt
- 3 Substitution/Echange
- 4 Choix de la voie d'administration
- 5 Suivi thérapeutique
- 6 Optimisation modalités d'administration
- 7 Adaptation posologique

SERVICE D'HOSPITALISATION :

- Psychiatrie
- Séjour Court (MCO)
- Séjour Long
- Soins de Suite et Réadaptation

DCI MEDICAMENT :

3- FAMILLE MEDICAMENT (ATC) :

- A Voie digestives /Métabolisme
- B Sang /Organes hématopoïétiques
- C Système cardiovasculaire
- D Médicaments dermatologiques
- G Système génito-urinaire/Hormones Sex.
- H Hormones systémiques
- J Anti-infectieux systémiques
- L Antinéoplasiques/Immunomodulateurs
- M Muscle et squelette
- N Système nerveux
- P Antiparasitaires, insecticides
- R Système respiratoire
- S Organes sensoriels
- V Divers

4- DEVENIR DE L'INTERVENTION :

- Acceptée
- Non acceptée
- Non renseigné

DETAILS ⇒ S'il y a lieu, préciser : Dosage, posologie, rythme d'administration des médicaments ; Eléments pertinents en relation avec le problème décrit ; Constantes biologiques perturbées ou concentration d'un médicament dans liquides biologiques (+ normales du laboratoire) ; Décrire précisément l'intervention pharmaceutique.

Contextes

Problème

Intervention

ANNEXE 5 : Calcul automatique des consommations d'antibiotiques des établissements de santé selon la méthodologie préconisée par le guide.

Microsoft Excel - ConsoAB-national2013.xls

Consommation en Antibiotiques - Année 2013

Consommation Total Etablissement

Code: Etablissement:

Nombre de lits installés:

Journées d'hospitalisation (JH): Admissions (AD)

Antibiotiques	Voie d'admi. nist.	Dose unitaire	Nombre d'unités dispensées (en Unités Communes de Dispensation)	En g ou MU	DDJ (g ou MU)	Nb de DDJ	Nb de DDJ/1000 JH	Nb de DDJ/100 AD
BETA-LACTAMINES								
J01C PENICILLINES								
Pénicilline G Exprimée en MU (1MU=0,6g - 6MU=3,6g)								
J01CE01 Benzylpénicilline		MU	<input type="text"/>	0	6			
		1	<input type="text"/>	0	6			
		5	<input type="text"/>	0	6			
Total Benzylpénicilline				0	6		0,00	
J01CE08 Benzathine benzylpénicilline		MU	<input type="text"/>	0	6			
Extencilline		0,6	<input type="text"/>	0	6			
Extencilline		1,2	<input type="text"/>	0	6			
Extencilline		2,4	<input type="text"/>	0	6			
Total Benzathine benzylpénicilline				0	6		0,00	
Total Pénicilline G				0	6		0,00	
J01CE02 Pénicilline V (Phénoxyéthylpénicilline) Exprimée en MU (1MU=0,625g - 3,2MU=2g)		MU	<input type="text"/>	0	3,2			
comprimé 1 MU	0	1	<input type="text"/>	0	3,2			
susp buvable 0,25 MU; 24 doses	0	6	<input type="text"/>	0	3,2			
susp buvable 0,5 MU; 24 doses	0	12	<input type="text"/>	0	3,2			
susp buvale 1 MU; 18 doses	0	18	<input type="text"/>	0	3,2			
Total Pénicilline V				0	3,2		0,00	
Total Pénicilline G-V							0,00	
J01CE Pénicillines M (Cloxacilline - Oxacilline)								
J01CF02 Cloxacilline			<input type="text"/>	0	2			
Cloxacilline O	0	0,5	<input type="text"/>	0	2		0,00	
Cloxacilline I		1	<input type="text"/>	0	2		0,00	
Total Cloxacilline				0	2		0,00	
J01CF04 Oxacilline			<input type="text"/>					

Avvertimento | Données administratives | Total établissement | Tableaux Consommation | Tableau court séjour | Evolution ATC3 | Médecine | Hématologie | Maladie |

