



REPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE MINISTÈRE DE
L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ SAAD DAHLEB –BLIDA–
FACULTÉ DE MEDECINE

Mémoire de fin d'étude

Pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Utilisation des antibiotiques dans les infections postopératoires

Encadré par :

Dr.KEDDACHE: Maitre assistant en anesthésie réanimation

Présenté par :

, Mr. HADJADJ Soufyane

Mr. HADJALLA Ghanem

Mr. SAADI Mohamed aymen

Devant le jury :

- Dr.CHATER Fahed : maitre assistant en anesthésie réanimation....président
- Dr.LALAOUI Youcef : maitre assistant en anesthésie réanimation....membre

«Présenté et soutenue le 13 octobre 2021»

REMERCIEMENT

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

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

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

Nous remercions de vive voix également **Dr SERRIDJ** et **DR LALAOUI** pour avoir porté un intérêt à notre travail et d'accepter à l'examiner.

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

I. DÉDICACES

Je dédie ce modeste travail à :

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

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

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

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

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

A ma deuxième famille, mes très chers amis : Imade, farouk, abdeljalil, badreddine, oussama, omar, walid, aymen, ghanem, youcef, amine, brahim, jazime, abelhak ,hamza

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

Soufyane

II. DÉDICACES

Je dédie ce modeste travail :

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

À ma douce et chère maman qui m'a donné le gout de vivre et le gout d'apprendre, Ce travail est le fruit de tes conseils, de tes sacrifices et de tes prières en ma faveur.

A mon frère Iheb qui n'a jamais cessé de prier pour moi, qui a toujours été à mes côtés et m'a tendu la main dans les moments les plus difficiles.

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

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

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

À tous ceux qui m'ont transmis leur savoir depuis la maternelle.
À toutes les personnes malades et qui souffrent, que dieu nous aide à apaiser vos souffrances.

Aymen

III. DÉDICACES

Je dédie ce modeste travail à :

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

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

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

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

ghanem

Table des matières

REMERCIEMENT.....	1
I. DEDICACES.....	2
II. DEDICACES.....	3
III. DEDICACES.....	4
LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES TABLEAUX.....	12
LISTE DES ABREVIATIONS.....	14
INTRODUCTION:.....	1
PARTIE THEORIQUE.....	2
I. LES ANTIBIOTIQUES:.....	3
A. Généralités :.....	3
Définition :.....	3
Histoire de l'antibiothérapie :.....	3
Mécanismes d'actions des antibiotiques :.....	5
Critères de Classification.....	8
B. Les familles D'ANTIBIOTIQUES :.....	9
Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane (paroi).....	9
Inhibiteur de la synthèse des protéines : [18,20,23].....	14
Inhibiteurs des acides nucléiques : [24,25,26].....	17
Inhibiteurs de la synthèse des folates : [27,28].....	18
C. Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaire : [29].....	18
D. utilisation des antibiotiques :.....	19
Antibiothérapie curative :.....	19

E.	types D'ACTIVITES DES antibiotiques :	19
F.	Pharmacocinétique des antibiotiques :	21
	Absorption :	21
	Distribution :	21
	Metabolisme :	21
	Élimination :	21
G.	La pharmacodynamique des antibiotiques :	24
	Les paramètres pharmacodynamiques utiles :	25
	Effet post antibiotique :	26
	La pharmacodynamie des aminoglycosides :[34] :	28
	La pharmacodynamie des bêta-lactamines :	31
	Pharmacodynamie des fluoroquinolones :	35
	Pharmacodynamie des glycopeptides :	36
H.	La toxicité des antibiotiques :	37
	Principaux types d'accidents :	38
	Etats particuliers à prendre en compte :	40
	BACTERIOLOGIE GENERALE.....	43
II.	BACTERIOLOGIE GENERALE:	44
A.	Définition :	44
B.	Leur forme structurelle :	44
C.	Leur paroi : comparatif Gram + et Gram – :	45
	Gram + :	46
	Gram – :	49
	Impact sur la diffusion des antibiotiques :	50
D.	Le cytoplasme :	51
E.	Microbiote humaine :	51
	Généralités :	51
	Microbiote oral :	52
	Microbiote intestinal :	53
	Microbiote respiratoire :	55
	Microbiote cutané :	56

Microbiote vaginal :.....	57
F. Le matériel génétique de la bactérie :	58
L'ADN de l'appareil nucléaire :.....	58
L'ADN extra chromosomique :.....	58
G. RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES :.....	63
Introduction :	63
Définition :	64
Types de résistances :.....	64
Mécanisme de résistance aux antibiotiques :.....	66
 CHAPITRE III:	 69
 LES COMPLICATIONS INFECTIEUSES POST OPERATOIRES	 69
A. l'infection du site opératoire (ISO) :.....	70
Généralités sur les infections du site opératoire :	70
Définitions :	71
Classe de contamination de l'intervention :	74
Pathogénie des ISO :.....	74
B. Péritonite :	77
Introduction :	77
Classification de la péritonite :.....	79
Physiopathologie :	80
Prise en charge de la péritonite aiguë :.....	81
C. Septicémie :.....	83
Introduction :	83
Les principales portes d'entrée :.....	83
Choc septique:.....	84
Conduite à tenir devant un choc septique:	84
Traitement :.....	85
Le traitement antibiotique :.....	85
 CHAPITRE IV:.....	 88
 UTILISATION PRATIQUE DES ANTIBIOTIQUES.....	 88

III.	UTILISATION PRATIQUE DES ANTIBIOTIQUES:	89
A.	Quand et comment débiter une antibiothérapie ?	89
	Colonisation ou infection ?	89
	Faut-il faire un prélèvement à visée bactériologique au préalable ?	89
B.	Quel type d'antibiothérapie mettre en place ?	90
	Antibiothérapie probabiliste :.....	91
	Antibiothérapie documentée :.....	91
	Antibiothérapie prophylactique :.....	91
C.	Quel antibiotique choisir ?.....	91
	Le foyer infectieux :.....	91
	La bactérie :.....	91
	Le patient :	92
	L'impact écologique :.....	92
D.	Comment évaluer le traitement ?.....	92
	Évaluation de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques	92
E.	Quelles chirurgies des classes d'Altemeier doivent faire l'objet d'une Antibioprophylaxie ?.....	93
F.	Quels sont les principes du choix des antibiotiques utilisés ?.....	93
	Malades présentant un risque infectieux particulier:	94
G.	Quel est le moment de la prescription ?	95
H.	Quelle est la durée de la prescription ?	96
I.	Voies d'administration, rythmes d'administration ET POSOLOGIES des principaux antibiotiques :.....	97
IV.	PARTIE PRATIQUE	101
A.	Méthodologie:.....	101
B.	Objectif :	101
C.	Resultats:	101
	Classification des malades selon le type de la chirurgie :	101
	La répartition des patines selon le sexe :	102
	Répartition selon la durée de l'intervention :.....	103
	Antibioprophylaxie :	103
	Les antibiotiques indiqués à titre curatif :	104

Posologie prescrite:	105
Durée du traitement antibiotique	106
D. Analyse :	106
E. Discussion	107
F. Conclusion	108
CONCLUSION	109
BIBLIOGRAPHIE	110

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Introduction de nouvelles classes d'antibiotiques en médecine humaine de 1930 à nos jours	5
Figure 2: mode d'action des antibiotiques	5
Figure 3 : Le rapport pharmacocinétique /pharmacodynamique.	24
Figure 4: paramètres pharmacocinétique/pharmacodynamiques	26
Figure 5: Effet post-antibiotique = 12 h-6 h = 6 h.	29
Figure 6: Relation T>CMI et succès b-lactam, macrolides.....	32
Figure 7 : Influence du fractionnement de la dose totale journalière.	33
Figure 8: représentation des différentes formes bactériennes.....	45
Figure 9 : Représentation du peptidoglycane de la paroi bactérienne.....	46
Figure 10: étape membranaire de la formation du peptidoglycane. Source : Yao Liu et Eefjan Breukink	47
Figure 11: étape cytoplasmique de la synthèse du peptidoglycane, action des enzymes Mur.	48
Figure 12: Comparaison entre la paroi cellulaire d'une bactérie Gram + (à gauche) et d'une bactérie Gram – (à droite).	50
Figure 13: Diversité bactérienne du microbiote humain selon le site anatomique. Chaque part de camembert représente l'abondance relative de chacun des six phyla principaux (données obtenues par métataxonomique).	52
Figure 14: Caractéristiques physiologiques et microbiotes associés des différentes niches écologiques du tube digestif.	54
Figure 15 : ADN et plasmides bactérien, représentation dans la cellule bactérienne. Source : futura sciences	59
Figure 16: Représentation d'un transposon, IR : séquence répétitive inversée, IS : séquence d'insertion. Source : Université Pierre et Marie Curie. Cours de génétique, les transposons	60
Figure 17: Structure du transposon Tn3 portant le gène « bla » qui fournit une β -lactamase responsable de résistance à l'ampicilline. Source : Université Pierre et Marie Curie. Cours de génétique, les transposons	61
Figure 18: Les trois classes d'intégrons impliquées dans la résistance aux antibiotiques. Les flèches indiquent le sens de la transcription	61
Figure 19 : Intégration des cassettes dans un intégron. L'intégration des cassettes 1 puis 2 se fait préférentiellement au niveau du site de recombinaison attI.....	62
Figure 20 : Structure d'une cassette. Une cassette contient un gène flanqué à son extrémité 3' du site de recombinaison attC excepté les 6 dernières paires de bases.....	63
Figure 21. Les différents mécanismes de la résistance aux antibiotiques	68
Figure 22: Classification anatomique des infections du site opératoire (Horan, USA)	73
Figure 23: Sources d'infections du site opératoire Source : Francioli. Swiss-NOSO, volume 3, numéro 1, Mars 1996	76

Figure 24 : diagramme en camembert représentatif de la population sondée	102
Figure 25 : un diagramme représentatif de la répartition des patients selon le sexe	102
Figure 27: un diagramme représentatif des antibiotiques prophylactiques.....	104
Figure 26: un diagramme représentatif de la classification des interventions chirurgicales selon la durée.....	103
Figure 28: un diagramme représentatif des antibiotiques indiqués à titre curatif	105

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 :les differents sous groupes du penames : spectre d'activites et mode d'action.....	26
TABLEAU 2 :les différentes générations des céphalosporines avec leurs mode d'action et spectre d'activité.....	27
TABLEAU 3: les differentes penemes et leurs spectres d'activite	28
TABLEAU 4 :les différentes classes d'Inhibiteur de la synthèse des protéines et leurs spectre d'activité.....	32
TABLEAU 5 :les différentes classes d'inhibiteurs des acides nucléiques et leurs spectre d'activité.....	33
TABLEAU 6 :les différentes Inhibiteurs de la synthèse des folates et leur spectre d'activité...34	
TABLEAU 7 :les Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaire et leur spectre d'activité.....	34
TABLEAU 8 :Antibiotiques bactériostatiques et bactéricides.....	36
TABLEAU 9 : pharmacocinetique des penicillines. pharmacie clinique et therapeutique 5em edition ; g. aulagner.....	38
TABLEAU 10 : pharmacocinetique des cephalosporines. pharmacie clinique et therapeutique 5em edition ; g. aulagner	38
TABLEAU 11: pharmacocinetique des carbapenemes. pharmacie clinique et therapeutique 5em edition ; g. aulagner	38
TABLEAU 12 : pharmacocinetique des monobactames. pharmacie clinique et therapeutique 5em edition ; g. aulagner	38
TABLEAU 13 : pharmacocinetique des glycopeptides. pharmacie clinique et therapeutique 5em edition ; g. aulagner.....	38
TABLEAU 14 : pharmacocinetique des fluoroquinolones (vo, iv). pharmacie clinique et therapeutique 5em edition ; g. aulagner	38

TABLEAU 15 : pharmacocinetique des aminosides (im, iv). pharmacie clinique et therapeutique 5em edition ; g. aulagner.....	39
TABLEAU 16: pharmacocinetique des cyclines et glycylicyclines. pharmacie clinique et therapeutique 5em edition ; g. aulagner.....	39
TABLEAU 17 : pharmacocinetique des mlsc (vo, iv). pharmacie clinique et therapeutique 5em edition ; g. aulagner	39
TABLEAU 18 Pharmacocinétique des phénicolés. Pharmacie clinique et therapeutique 5em edition ; G. Aulagner	39
TABLEAU 19 : Pharmacocinétique d'autres antibiotiques. Pharmacie clinique et thérapeutique 5em édition; G.Aulagner.....	39
TABLEAU 20 : les antibiotiques avec effet temps-dépendent / pas d'effet persistant	42
TABLEAU 21 : les antibiotiques avec effet temps-dépendent et effets persistants prononcés	43
TABLEAU 22 : les antibiotiques concentrations/ ASC _{24h} dépendants	43
TABLEAU 23 : Concentrations résiduelles usuelles des C3G, comparées aux pré-requis PK/PD	48
TABLEAU24 : PK/PD des fluoroquinoloneset pneumocoques.....	52
TABLEAU 25 : Phyla et genres bactériens du microbiote intestinal humain	70
TABLEAU 26 : Principaux agents pathogènes lors d'une infection du site opératoire, Etats Unis, 1986-1992	93
TABLEAU 27 : d'administration initiale des antibiotiques au cours des états septiques graves et les posologies proposées chez l'adulte	103
TABLEAU 28 : Voies d'administration, rythmes d'administration et posologies des principaux antibiotiques	116

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

ABP : androgen binding protein

ARN : acide ribonucléique

ARNm : acide ribonucléique messenger

ATP : adénosine triphosphate

BPCO : broncho pneumopathie chronique obstructif

CBM : concentration minimale bactéricide

CMI : concentration minimale inhibitrice

CRP : protéine C réactif

DHP - 1 : dihydropyrimidinase -1

DSP : disaccharide penta peptide

EBLSE : entérobactéries productrice de beta lactamase a spectre élargie

EPP : évaluation pratique professionnel

EPA : effet poste antibiotique

IN : infection nosocomiale

ISO : organisation internationale de normalisation

LCR : liquide céphalo rachidien

mg / L : milligramme / litre

MLS : macrolides

MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin

OMS : organisation mondiale de la santé

PALE : post antibiotic leukocyte enhancement

PEP : phospho enol pyruvate

PK/PD : pharmaco cénitique / dynamique

PLP : protéine liant la pénicilline

SCN : système nerveux central

SENIC : study for the efficacy of nosocomiale infections contrôle

SSI : surgical site infection

VISA : Staphylococcus aureus de sensibilité intermédiaire au vancomycine

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VRSA : Staphylococcus aureus résistant au vancomycine

INTRODUCTION:

L'infection est un risque pour toute intervention et, par exemple, en chirurgie 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'oxydoréduction...) et l'intervention induit des anomalies des défenses immunitaires. En cas d'implantation de matériel étranger le risque est majoré.

Les infections postopératoires sont des infections qui se développent après une intervention chirurgicale. Elles surgissent à l'endroit de l'incision et peuvent se développer à la surface de la peau seulement, mais aussi sur des organes, du matériel implanté ou des tissus sous-cutanés.

Constant que les infections postopératoires mettent chaque année en danger la vie de millions de personnes et peuvent contribuer à la propagation des résistances aux antibiotiques, l'OMS a publié en 2016 sa première directive mondiale sur ce sujet.

L'objectif de cette thèse est l'adaptation de la prescription des antibiotiques et l'amélioration de la prise en charge des complications infectieuses postopératoires.

Dans la partie théorique nous avons parlé sur les antibiotiques et leurs classifications, le mode d'action, le spectre d'activité et leurs pharmacologies. Nous avons parlé aussi sur tous qui concernent les bactéries et les complications infectieuses qu'elles induisent. Nous avons terminés par l'utilisation pratique des antibiotiques pour éviter et éradiquer ces complications potentiellement mortelle.

Dans la partie pratique nous avons fait une étude sur l'utilisation des antibiotiques dans le bloc opératoire et l'antibiothérapie des complications infectieuses postopératoires.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I :
LES ANTIBIOTIQUES

I. LES ANTIBIOTIQUES:

A. GENERALITES :

Définition :

Le mot antibiotique (du grec anti : « contre », et bios : « la vie ») est utilisé pour définir une substance d'origine naturelle ou synthétique, utilisée contre les infections d'origine bactérienne. On peut ajouter à cette définition générale que l'antibiotique possède la capacité de tuer les bactéries (effet bactéricide) ou d'inhiber leur multiplication (effet bactériostatique). Certains antibiotiques peuvent, en fonction de leur concentration, être bactéricides ou bactériostatiques.

D'un point de vue médical, il est nécessaire que l'antibiotique exerce sa toxicité de façon élective envers les bactéries, au moins aux doses employées afin ne pas provoquer de trop nombreux effets indésirables.

Globalement, en moins d'un siècle, les antibiotiques ont augmenté l'espérance de vie de plus de dix ans, soit plus qu'aucun autre médicament. [1]

Histoire de l'antibiothérapie :

Ce sont les travaux de Louis Pasteur au XIXe siècle qui ont permis de mettre en évidence la multiplication bactérienne et son implication dans de nombreuses pathologies communes, alors même que les premières bactéries avaient été observées deux siècles auparavant, c'est la théorie de la génération spontanée qui prévalait alors. Louis Pasteur a également développé des moyens de luttés contre ces micro-organismes (pasteurisation et autoclave) ainsi que des milieux de culture. [2]

Par la suite Robert Koch, lauréat du prix Nobel de physiologie ou de médecine en 1905 pour ses travaux sur la tuberculose, fera faire un bond en avant à la microbiologie médicale. Il travaillera beaucoup également sur le bacille du charbon (anthrax) et le choléra, il démontre de façon claire qu'une bactérie peut être responsable d'une pathologie (postulats de Koch). [3]

Jusqu'alors, si les bactéries sont connues, on ne connaît aucun traitement antibiotique permettant de lutter contre les infections. C'est grâce aux travaux de Paul Ehrlich sur les colorants dont les propriétés bactéricides avaient été remarquées, déjà alors prix Nobel de physiologie ou de médecine en 1908, que naît le premier médicament efficace contre la syphilis (même si des vaccins sont déjà utilisées avec succès dans des pathologies bactériennes). La mise au point du composé arsenical, l'arsphénamine (Valvarsan®) est utilisé dès 1911 dans le traitement de la syphilis. L'arsphénamine ainsi que des dérivés,

malgré une importante toxicité, ne seront remplacés qu'en 1945 par la pénicilline ; ainsi, il peut être considéré comme le premier agent antibiotique. [4]

En 1932, Gerhard Domagk qui étudie alors les propriétés colorantes des sulfamides, met au point le Prontosil®, colorant et en même temps, premier antibiotique de synthèse. Cela mène à la découverte des propriétés antibiotiques du sulfanilamide, agent actif du Prontosil®, (découverte publiée en 1935 par Jacques et Thérèse Tréfouel, Federico Nitti et Daniel Bovet) qui ouvre la voie à la sulfamidothérapie et aboutit à un nouveau prix Nobel de médecine.

René Dubos isole en 1939 la gramicidine à partir du *Bacillus brevis* dont il a observé l'activité antibactérienne. Si la gramicidine a été le premier antibiotique commercialisé, son utilisation fut limitée à l'usage externe du fait de sa toxicité. Cette découverte, sera par ailleurs une étape importante pour la promotion de la recherche de nouvelles molécules antibiotiques, et notamment dans la mise au point de la pénicilline commerciale.

S'il est rapporté depuis l'antiquité (Grèce et Chine) l'utilisation de moisissure dans le traitement de certaines pathologies, ce ne sera qu'en 1928 qu'Alexander Fleming découvrira qu'une moisissure ayant contaminé une culture de *Staphylococcus aureus* sur gélose, provoque un cercle d'inhibition de la croissance bactérienne autour des colonies de champignons. Ce champignon est *Penicillium notatum*, qui produit un antibiotique alors nommée pénicilline. Malgré son innocuité, il faudra attendre 10 ans de plus afin de pouvoir purifier et stabiliser la pénicilline G. Les premiers essais d'utilisation auront lieux en 1945.

En 1945, Fleming, Florey et Chain (auteurs de la purification de la pénicilline) se partagent le prix Nobel de physiologie ou médecine pour leurs travaux sur la pénicilline et son application en thérapeutique. [5]

En 1944, S. Waksman [6], découvre les aminosides avec la streptomycine produit par l'actinobactérie *Streptomyces griseus*, le premier antibiotique ayant un effet sur le bacille de Koch, rendant ainsi possible le traitement de la tuberculose, découverte récompensée par un prix Nobel de médecine. En 1952, le premier macrolide, l'érythromycine synthétisé par *Saccharopolysporae rythraea*, est isolé par J.M. McGuire, de la firme Eli Lilly [7]. En 1956 est découverte la vancomycine. Suivent alors le développement des quinolones à partir de 1962 et leurs dérivés, les fluoroquinolones dans les années 1980.

Après les années 1970, la recherche sur les antibiotiques se ralentit fortement, l'arsenal thérapeutique de l'époque permettant alors de traiter efficacement la plupart des infections bactériennes. L'émergence des résistances de plus en plus nombreuses va modifier ce tableau et stimuler la reprise des travaux. En 2000, le linézolide est mis sur le marché américain, appartenant à la nouvelle classe des oxazolidinones. C'est la première fois depuis 20 ans qu'une nouvelle classe d'antibiotique est introduite. [8]

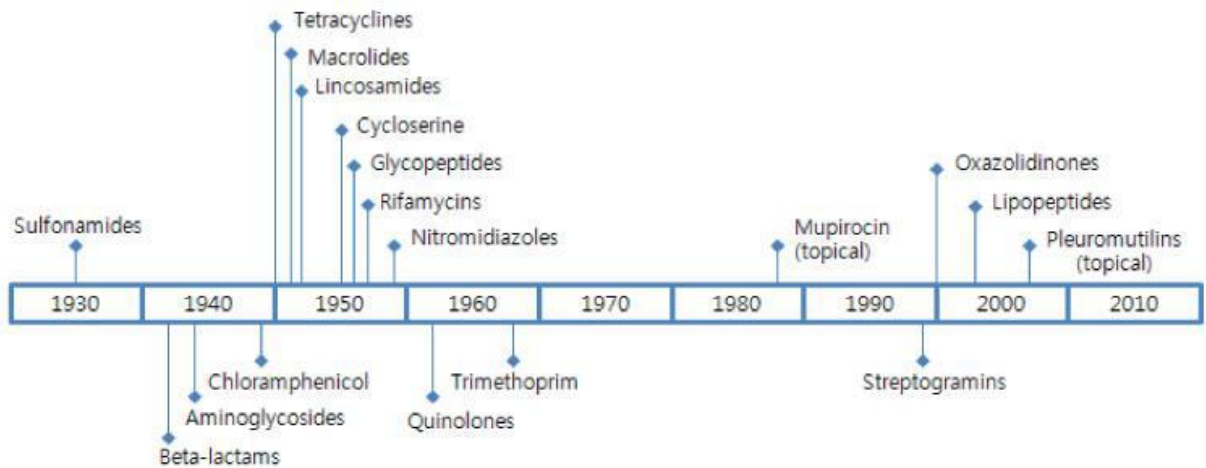


Figure 1: Introduction de nouvelles classes d'antibiotiques en médecine humaine de 1930 à nos jours [9]

Mécanismes d'actions des antibiotiques :

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

- **Toxicité sélective au niveau de la :**

- synthèse de la paroi.
- membrane cytoplasmique.
- synthèse des protéines.
- acides nucléiques.

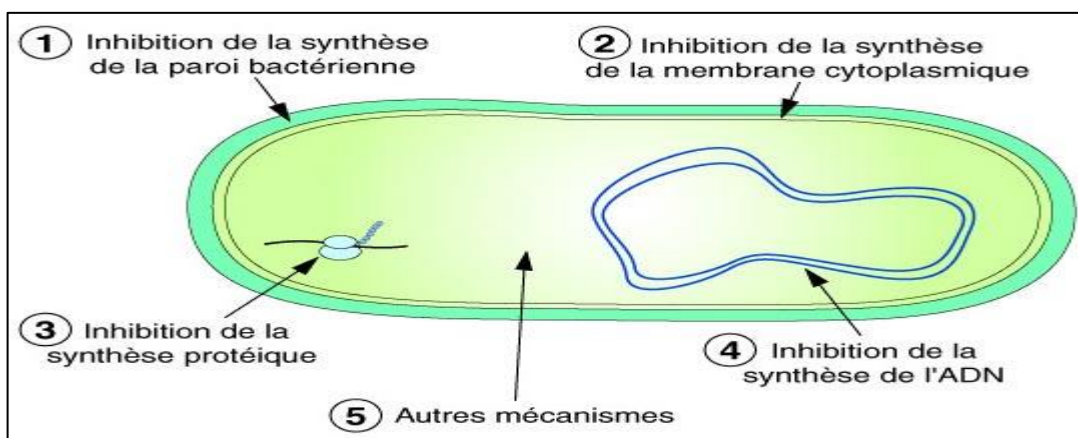


Figure 2: mode d'action des antibiotiques [10]

- **Inhibition compétitive** : dans ce cas l'antibiotique est un analogue structural, il interfère avec une fonction essentielle à la bactérie.[11]

Les principaux mécanismes sont :

a) Action sur la paroi bactérienne :

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

Les antibiotiques qui, comme la pénicilline, bloquent la transpeptidase, provoquent la formation d'une paroi incomplète, aboutissant à l'éclatement de la bactérie, donc les jeunes bactéries sont les plus touchées. Ce mode d'action explique le spectre étroit de ces antibiotiques : en effet, seuls les **cocci à Gram+** possèdent 60% de leur paroi cellulaire constitués de mucopeptides, alors que les bactéries à Gram - ont une paroi formée de 10% de mucopeptides seulement. [12]

b) Action sur la membrane cytoplasmique

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

Ils sont particulièrement actifs sur les bacilles Gram négatif comme Pseudomonas et Escherichia coli. [13]

c) Action sur la synthèse protéique :

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

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

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

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

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

D'autres antibiotiques agissent sur la sous unité 50S de ribosomes, comme par exemple les **phénicolés**, les **macrolides** et les **lincosamides**, ce sont 3 familles qui agissent à la fin de synthèse de protéines. Ces antibiotiques fixent sur 50S de manière spécifique, et inhibent pour la plupart la formation de la liaison peptidique entre les acides aminés et empêchent alors l'étape d'élongation de la chaîne peptidique.[14]

d) Actions sur les acides nucléiques :

(1) Action au cours de la réplication de l'ADN :

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

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

- **Les quinolones** se fixent sur la **sous-unité A de l'ADN gyrase** et empêche le relâchement du bras de l'ADN ce qui bloque la progression réplivative de la fourche de réplication. A noter : ces antibiotiques ont également une action sur les ARNm entraînant une inhibition de la synthèse des protéines, ces deux actions sont complètement indépendantes.
- Les **novobiocines** se fixent sur l'**ARN polymérase** empêchant l'initiation de la réplication et sur la sous-unité B de l', et empêche ainsi l'intervention de l'adénosine triphosphate (ATP), énergie nécessaire à la synthèse de ADN.
- **La métronidazole** agit indirectement sur l'ADN par l'intermédiaire de dérivés cytotoxiques produits à l'intérieur de la bactérie. Ces produits se fixent sur l'ADN et provoque des coupures des brins et un déroulement de l'ADN. Utilisés en thérapeutique contre les bactéries anaérobies strictes.[14]

(2) Action au cours de la transcription de l'ADN :

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

- Les **rifampycines** ; détruisent les bactéries en se fixant sur l'ARN polymérase et cette fixation empêche l'initiation de la synthèse de l'ARN (Il va bloquer l'ARN polymérase). Ainsi la transcription de l'ADN à l'ARN messenger ne peut avoir lieu.
- L'**actinomycine** ; non utilisé en thérapeutique, à cause de sa toxicité pour la cellule hôte, elle s'intercale entre deux bases d'ADN (pas entre les deux brins) et empêche la progression de l'ARN polymérase le long de la chaîne d'ADN. Le résultat est le blocage de la synthèse de l'ARN message.[14]

Critères de Classification

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

- **Origine** : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique)
- **Mode d'action** : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques
- **Spectre d'activité** : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large)
- **Nature chimique** : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle β lactame) sur laquelle il y a hémi-synthèse. Cette classification nous permet de classer les antibiotiques en familles (β lactamines, aminosides, tétracyclines...etc.). [15]

B. LES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES :

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

Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane (paroi)

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

a) Les β lactamines :

Les bêta-lactames sont une vaste famille d'antibiotiques bactéricides, temps-dépendants, à spectre antibactérien plus ou moins large et recommandés dans de nombreuses indications. [16]

Leur noyau de base est le cycle bêta lactame, ils se fixent sur les PLP et inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane. Cela entraîne un arrêt de la croissance bactérienne (effet bactériostatique). L'effet bactéricide repose sur une surexpression des enzymes lytiques : glycosidases, amidases et peptidases (destruction de la paroi et lyse de la bactérie). [17]

Il s'agit d'une famille qui comprend 5 groupes majeurs : **LES PENAMES, LES PENEMES, LES OXAPENAMES, LES CEPHEMES ET LES MONOBACTAMES.** [18]

(1) Les pénames :

Ils se subdivisent en plusieurs sous groupes représentés dans le tableau suivant [18] :

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

TABEAU 1 : les différents sous groupes du pénames : spectre d'activités et mode d'action

2.1.1.2) Les céphèmes :

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

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

Tableau 2 : les différentes générations des céphalosporines avec leurs mode d'action et spectre d'activité

2.1.1.3) Carbapénèmes, oxapénames et monobactames: [17,19]

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

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

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

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

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

Tableau 3 : les différentes pénèmes et leurs spectres d'activité

b) Les glycopéptides :Vancomycine, teicoplanine, télavancine [20,21]

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

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

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

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

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

c) La fosfomycine: [20, 21,22]

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

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

Spectre et indication : La fosfomycine possède un spectre antibactérien large, incluant des bactéries à Gram positif dont les **staphylocoques** (sensibles et résistants à la méticilline), les entérocoques, le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) et des espèces à Gram négatif dont la plupart des entérobactéries responsables d'infections urinaires (*Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, *Proteus sp*, *Enterobacter sp*), mais aussi *N. meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Haemophilus influenzae*.

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

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

Inhibiteur de la synthèse des protéines : [18,20,23]

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

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

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

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

	Sisomycine, Nétilmicine		
	- Spectinomycine	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	

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

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

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

Tableau 4 : les différentes classes d'Inhibiteur de la synthèse des protéines et leurs spectre d'activité

Inhibiteurs des acides nucléiques : [24,25,26]

(Quinolones et Fluoroquinolones, Rifamycines, Nitrofuranes, Novobiocine et Nitroimidazoles)

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

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

Tableau 5: les différentes classes d'inhibiteurs des acides nucléiques et leurs spectre d'activité

Inhibiteurs de la synthèse des folates : [27,28]

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

Tableau 6 : les différents Inhibiteurs de la synthèse des folates et leur spectre d'activité.

C. ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR LES ENVELOPPES MEMBRANAIRE : [29]

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

Tableau 7 : les Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires et leur spectre d'activité.

D. UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES :

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

On peut distinguer deux grands types d'utilisation :

Antibiothérapie curative :

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

3.1) Antibiothérapie prophylactique(antibioprophylaxie):

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

- **Après contact avec un agent infectieux** (on parle alors d'antibioprophylaxie post-exposition) : c'est le cas dans la prise en charge de plaies souillées, de morsures...
- **En prévision d'un risque déterminé** : comme le traitement préventif de la tuberculose chez des patients infectés par le VIH.
- **Avant une contamination possible** : c'est le cas d'une antibioprophylaxie chirurgicale où un traitement est administré avant le début du geste chirurgical et doit être efficace sur les germes potentiellement contaminants lors de l'intervention. [30]

E. TYPES D'ACTIVITES DES ANTIBIOTIQUES :

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

La distinction entre les deux types d'activité peut se faire en comparant *in vitro* la **CMI** (concentration minimale inhibitrice) et la **CMB** (concentration minimale bactéricide). [31]

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

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

- CMB/CMI ≤ 2 : antibiotique *bactéricide*.
- CMB/CMI 4 à 16 : antibiotique *bactériostatique*. [15]

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

Tableau 8: Antibiotiques bactériostatiques et bactéricides [32]

F. PHARMACOCINETIQUE DES ANTIBIOTIQUES :

La pharmacocinétique des antibiotiques suit les étapes habituelles d'absorption, distribution, métabolisme et élimination mais présente quelques spécificités.

Absorption :

La biodisponibilité des antibiotiques administrés par voie orale est variable selon les molécules. Certains ont une excellente biodisponibilité qui conduit à des taux sériques et tissulaires aussi élevés par voie orale que par voie parentérale (ex. fluoroquinolones ou linézolide) permettant de traiter des infections sévères par voie orale ou de faire rapidement des relais per os de la voie injectable. [33]

Distribution :

Pour les antibiotiques, la notion de distribution dans l'organisme est complétée par leur capacité ou non à atteindre le site de l'infection en concentration suffisante pour être actifs. Certaines localisations sont difficiles d'accès comme le liquide céphalorachidien (LCR), le système nerveux central (SNC), l'os, la prostate ou encore l'œil, et tous les antibiotiques ne pourront pas diffuser dans ces tissus pour agir sur une bactérie sur laquelle ils sont pourtant actifs. [33]

Metabolisme :

Voir le tableau ci-dessous

Élimination :

Les deux voies essentielles d'élimination des antibiotiques sont urinaires et/ou biliaires. Des adaptations posologiques sont nécessaires principalement en cas d'insuffisance rénale, en fonction de la clairance à la créatinine (fluoroquinolones, pénicillines). De plus, certaines molécules peuvent être dosées (aminosides, glycopeptides) afin d'adapter la posologie en fonction des concentrations sériques. En cas d'insuffisance hépatique, il est préconisé de changer de molécule, les adaptations de posologie n'étant le plus souvent pas définies. [33]

Pénicillines (PO, IV, IM)	Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Élimination
Pénicilline G	Nulle par VO (destruction en milieu acide)	Bonne diffusion pour toutes les pénicillines sauf œil, LCR, prostate, os Pénicillines A : bonne diffusion dans la bile Uréidopénicilline : bonne diffusion méningée et dans la bile	Faible métabolisation	½ vie courte, entre 30 et 120 minutes Élimination – urinaire (forme active) pour pénicillines G, V, M, carboxy et uréidopénicillines – urinaire 70 % et biliaire 15 % (forme active) pour pénicillines A
Pénicilline V	Biodisponibilité 50–60 %			
Pénicillines M	Cloxacilline 70 %			
Pénicillines A	Ampicilline 40 % Amoxicilline 80 %			
Carboxy et uréidopénicillines	Nulle par VO			

Tableau 9 : Pharmacocinétique des pénicillines. Pharmacie clinique et thérapeutique 5em edition ; G. Aulagner [33]

Céphalosporines (PO, IV, IM)	Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Élimination
C1G	80–90 % par VO	Bonne diffusion pour toutes les céphalosporines sauf œil, LCR C3G : diffusion méningée satisfaisante à fortes posologies	Faible métabolisation hépatique	½ vie = 2 heures en moyenne Élimination : – urinaire (forme active) pour les C1G, C2G et C3G orales – urinaire et biliaire (forme active) pour C2G et C3G injectables
C2G et C3G	40–50 % par VO			

Tableau 10 : Pharmacocinétique des céphalosporines. Pharmacie clinique et thérapeutique 5em edition ; G. Aulagner [33]

Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Élimination
Nulle PO	Diffusion tissulaire moyenne	Au niveau rénal par dihydropeptidase → métabolite toxique Métabolisme inhibé par la cilastatine (association à l'imipénem)	Urinaire ½ vie = 1 heure sauf ertapénem = 4 heures

Tableau 11: Pharmacocinétique des carbapénèmes. Pharmacie clinique et thérapeutique 5em edition ; G. Aulagner [33]

	Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Élimination
Aztréonam (IV, IM)	Nulle par VO	Bonne diffusion sauf LCR	Faible métabolisation	Urinaire (forme active) ½ vie = 2 heures

Tableau 12: Pharmacocinétique des monobactames. Pharmacie clinique et thérapeutique 5em edition ; G. Aulagner [33]

Glycopeptides (IV, IM)	Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Élimination
Vancomycine	Nulle par VO	Bonne diffusion tissulaire sauf LCR Si méningite : passage possible de la BHE par la vancomycine (perfusion continue)	Pas de biotransformation	Urinaire (forme active) ½ vie = 6–8 heures
Teicoplanine	Nulle par VO Biodisponibilité de 94 % en IM			Urinaire (forme active) ½ vie = 70–100 heures

Tableau 13: Pharmacocinétique des glycopeptides. Pharmacie clinique et thérapeutique 5em edition ; G. Aulagner [33]

Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Élimination
Voisine de 100 %	Excellente diffusion tissulaire et intracellulaire Pénétration variable dans le LCR	Hépatique et variable selon les molécules – Péfloxacin : > 80 % – Ciprofloxacine : 25 %	½ vie = 4–8 heures Élimination urinaire (forme active) pour toutes – urinaire et hépatique pour ciprofloxacine – urinaire et biliaire 60 % pour péfloxacin

Tableau 14 : Pharmacocinétique des fluoroquinolones (VO, IV). Pharmacie clinique et thérapeutique 5em edition ; G. Aulagner [33]

Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Élimination
Nulle par VO Complète et rapide en IM	Bonne diffusion sauf LCR et faible dans os et muscles	Pas de biotransformation	Urinaire (forme active) ½ vie = 2-3 heures

Tableau 15 : Pharmacocinétique des aminosides (IM, IV). Pharmacie clinique et thérapeutique 5em edition ; G. Aulagner [33]

Cyclines et glycylicyclines (VO, IV)	Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Élimination
Doxycycline, minocycline	90-95 % par VO	Très bonne diffusion tissulaire et intracellulaire sauf LCR Forte affinité pour tissus osseux, cartilages, dents en phase de croissance	Faible sauf doxycycline	Biliaire 90 % et urinaire ½ vie = 10-20 heures
Tigécycline IV		Bonne diffusion tissulaire sauf LCR	Faible métabolisation	Urinaire 33 % et biliaire 55 % ½ vie = 42 heures

Tableau 16 : Pharmacocinétique des cyclines et glycylicyclines. Pharmacie clinique et thérapeutique 5em edition ; G. Aulagner [33]

Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Élimination
Bonne par VO	Bonne diffusion tissulaire et intracellulaire sauf LCR et urines	Hépatique essentiellement Cycle entérohépatique	Biliaire et fécale ½ vie variable selon les molécules

Tableau 17 : Pharmacocinétique des MLSK (VO, IV). Pharmacie clinique et thérapeutique 5em edition ; G. Aulagner [33]

Phénicolés	Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Élimination
Thiamphénicol (VO, IV, IM, SC)	90 % par VO	Bonne diffusion tissulaire et intracellulaire y compris LCR et SNC	Pas de métabolisation hépatique	Urinaire et biliaire (forme active)

Tableau 18 : Pharmacocinétique des phénicolés. Pharmacie clinique et thérapeutique 5em edition ; G. Aulagner [33]

Autres	Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Élimination
Acide fusidique (VO)	95 % par VO	Très bonne diffusion tissulaire (y compris os, articulations) sauf LCR		Biliaire 98 % ½ vie = 9 heures
Fosfomycine (IV)		Très bonne diffusion (LCR, os)	Pas de métabolisation	Urinaire (forme active) ½ vie = 2 heures
Colistine (IV, inhalée)	Nulle <i>per os</i>	Faible diffusion tissulaire	Faible métabolisation	Urinaire (forme active) ½ vie = 2-3 heures
Daptomycine (IV)		Bonne diffusion tissulaire (y compris LCR et os)	Faible métabolisation	Urinaire (forme active)
Linézolide (IV, VO)	Voisine de 100 % par VO	Bonne diffusion tissulaire	Hépatique	½ vie = 5-7 heures
Rifampicine (VO, IV)	Bonne absorption digestive	Bonne diffusion tissulaire et intracellulaire	Hépatique	Biliaire 75 % et urinaire ½ vie = 3 heures
Cotrimoxazole (VO, IV)	Voisine de 100 % par VO	Bonne diffusion tissulaire (y compris LCR, bile, prostate, articulations)	Hépatique	Urinaire ½ vie = 9-12 heures
Nitrofurantoïne (VO)	Bonne absorption par VO			Urinaire (forme active) ½ vie = 30 minutes
Imidazolés (VO, IV)	80 à 100 % par VO	Bonne diffusion tissulaire y compris LCR, SNC	Hépatique	Urinaire ½ vie : - 7-8 heures pour le métronidazole - 10-20 heures pour les autres molécules

Tableau 19 : Pharmacocinétique d'autres antibiotiques. Pharmacie clinique et thérapeutique 5em edition ; G. Aulagner [33]

G. LA PHARMACODYNAMIQUE DES ANTIBIOTIQUES :

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

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

L'intérêt de la pharmacodynamie est de prendre en considération de façon concomitante les propriétés pharmacocinétiques et les propriétés antibactériennes d'un antibiotique. Les Anglo-Saxons parlent de PK/PD (PharmacoKinetics/Pharmaco-Dynamics), qui décrit la variation de l'effet bactéricide des antibiotiques au site infectieux en fonction du temps et en fonction de la concentration de l'antibiotique.

Cette approche découle de la description relativement récente (à l'échelle de l'histoire des antibiotiques) des modalités, variables selon la famille d'antibiotique, de leur bactéricide dynamique.[34]

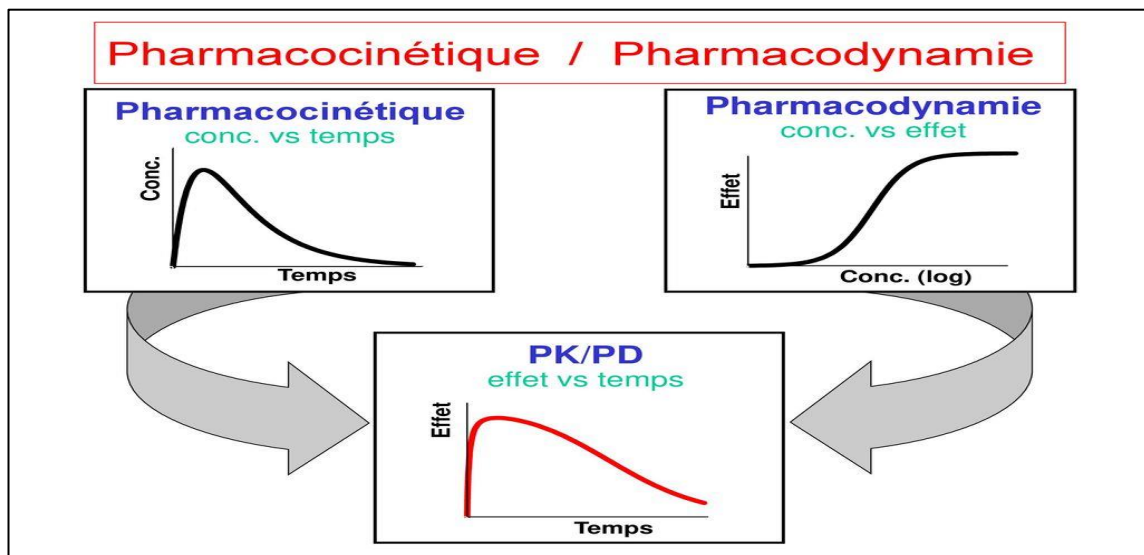


Figure 3 : Le rapport pharmacocinétique /pharmacodynamique.[35]

Les paramètres pharmacodynamiques utiles :

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

Il s'agit du temps pendant lequel les concentrations sériques de l'antibiotique sont supérieures à sa CMI dans l'intervalle séparant deux administrations. L'usage a consacré une expression en % de cet intervalle plutôt qu'en valeur absolue en heures de sorte à pouvoir comparer des valeurs de $T > CMI$ pour des antibiotiques ayant des rythmes d'administration différents. Ce paramètre est caractéristique des antibiotiques temps dépendants (bêta-lactamines, glycopeptides...).[34]

b) Pic sérique :

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

En effet, un apport important en antibiotique garantit dans ce cas une réduction drastique de l'inoculum bactérien qui pourra se maintenir jusqu'à une nouvelle administration grâce à l'effet postantibiotique. L'exemple-type des antibiotiques qui rassemblent ces propriétés est constitué par les **aminoglycosides**. [36]

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

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

d) Les quotients inhibiteurs : QI

Il s'agit de rapports concentrations/CMI. Différentes concentrations peuvent être utilisées : concentrations sériques ou tissulaires, concentrations mesurées au moment du pic (sérique ou tissulaire) ou de la résiduelle (sérique ou tissulaire). [34]

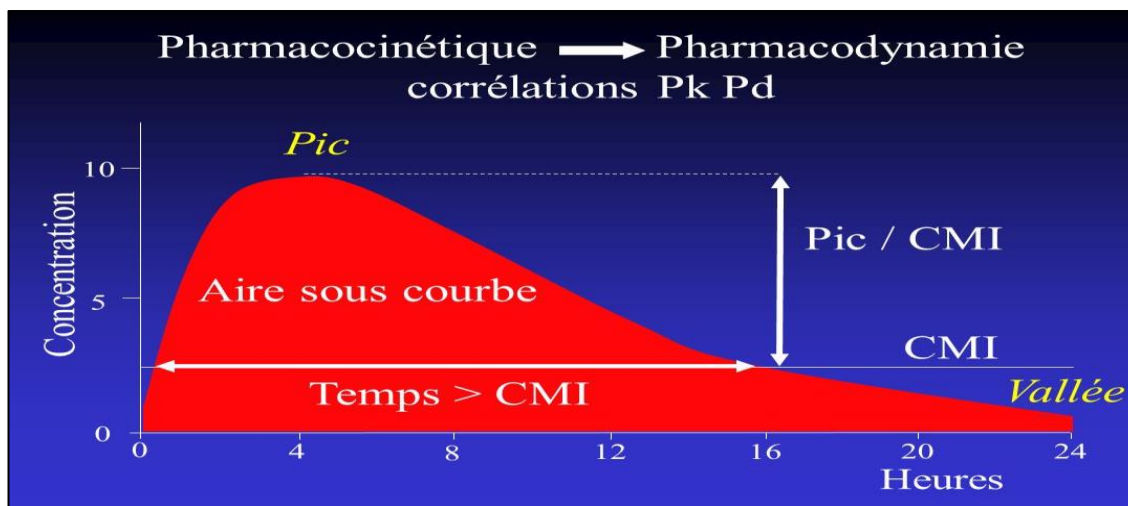


Figure 4: paramètres pharmacocinétique/pharmacodynamiques [37]

Effet post antibiotique :

Pour un couple bactérie – antibiotique donné, il correspond au délai de re-croissance bactérienne après exposition a l'antibiotique (quand la concentration d'antibiotique est < CMI) ; cela correspondant a la durée pendant lequel l'antibiotique reste actif après arrêt du traitement. [38]

Donc à partir de ça on peut distinguer :

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

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

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

Tableau 20 : les antibiotiques avec effet temps-dépendent / pas d'effet persistant

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

- _ Pas ou peu d'influence de la concentration
- _ Mais des effets persistants prononcés

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

Tableau 21 : les antibiotiques avec effet temps-dépendent et effets persistants prononcés

➤ **Antibiotiques à activité bactéricide et :**

- _ Concentration-dépendante
- _ Effets Persistants prolongés (effet postantibiotique)[39]

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

Tableau 22 : les antibiotiques concentrations/ ASC_{24h} dépendants [39]

La pharmacodynamie des aminoglycosides :[34]

Les aminoglycosides appartiennent au groupe des antibiotiques caractérisés par une cinétique de bactéricidie très **nettement concentration-dépendante**: la vitesse et la profondeur de leur bactéricidie sont directement proportionnelles à la concentration d'antibiotique mise en contact de la bactérie. Cependant, le principe de la bactéricidie globale d'un antibiotique ne résulte pas uniquement de sa capacité à tuer, c'est-à-dire à réduire considérablement l'inoculum, mais aussi à prévenir l'émergence de mutants résistants pendant l'intervalle entre deux « apports » d'antibiotique (in vitro ou in vivo).

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

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

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

e) L'effet post-antibiotique des aminoglycosides :

(1) In vitro :

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

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

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

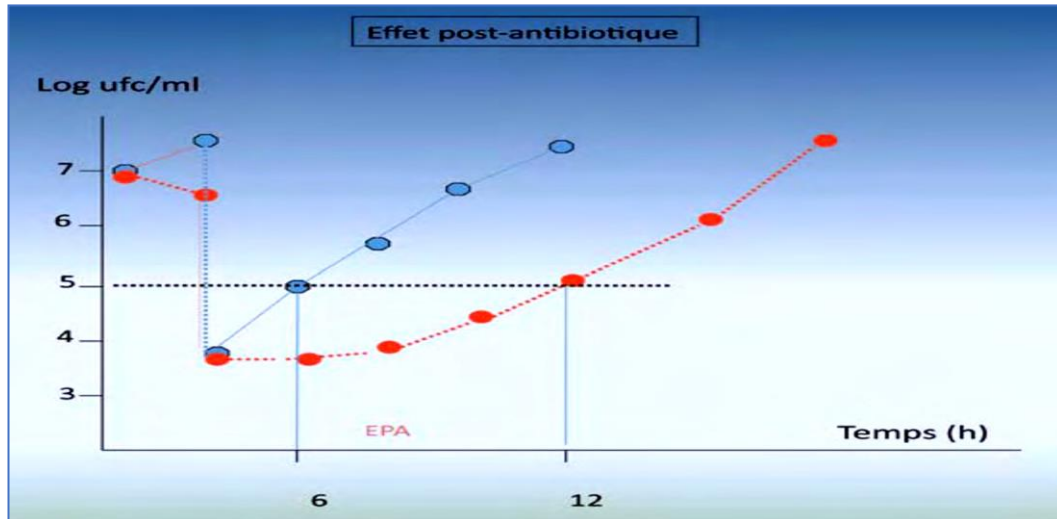


Figure 5: Effet post-antibiotique = 12 h-6 h = 6 h.[40]

(2) In vivo :

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

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

f) Paramètres pharmacodynamiques clés des aminosides :

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

Les caractéristiques de la bactéricidie dynamique des aminosides ont fait émerger deux paramètres-clefs comme étant prédictifs à la fois de leur efficacité bactériologique et de

leur capacité à prévenir l'émergence de mutants résistants : le quotient inhibiteur maximum sérique ($QI_{max} = C_{max}/CMI$), et le rapport aire sous courbe des concentrations sériques par la CMI (ASC_{24h}/CMI).

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

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

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

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

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

g) Conséquences : la monodose journalière :

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

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

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

La pharmacodynamie des bêta-lactamines :

h) Les objectifs à atteindre :

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

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

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

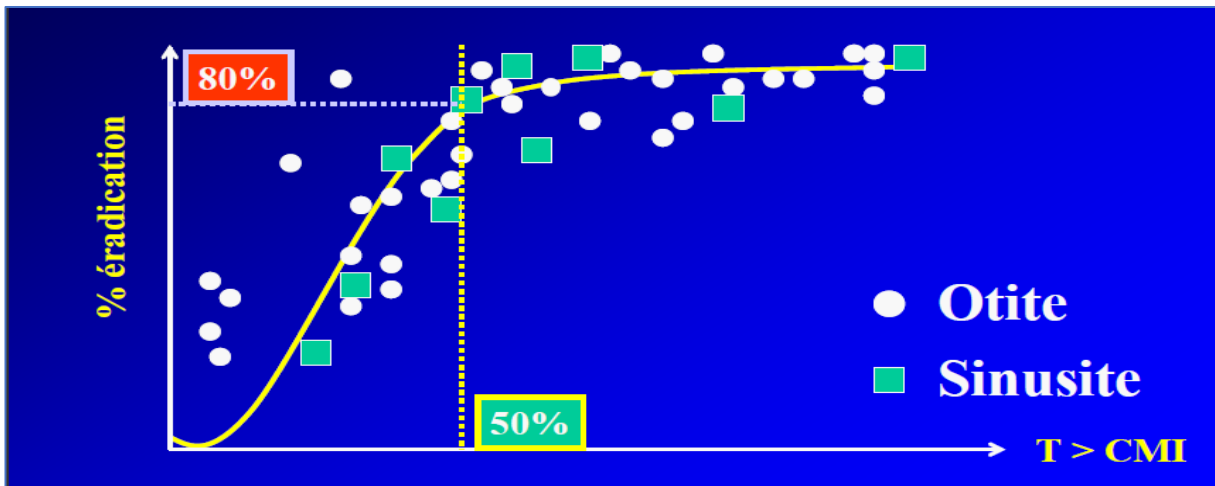


Figure 6: Relation T>CMI et succès b-lactam, macrolides

i) Comment atteindre ces objectifs ?

(1) La voie intraveineuse directe :

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

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

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

Tableau 23 : Concentrations résiduelles usuelles des C3G, comparées aux pré-requis PK/PD.

Source: Jehl, F., & Koebel, C. (2011). Antibiotiques - bactéries : une relation (pharmaco)dynamique. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2011(434), 45–56. doi:10.1016/s1773-035x(11)71054-1 [34]

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

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

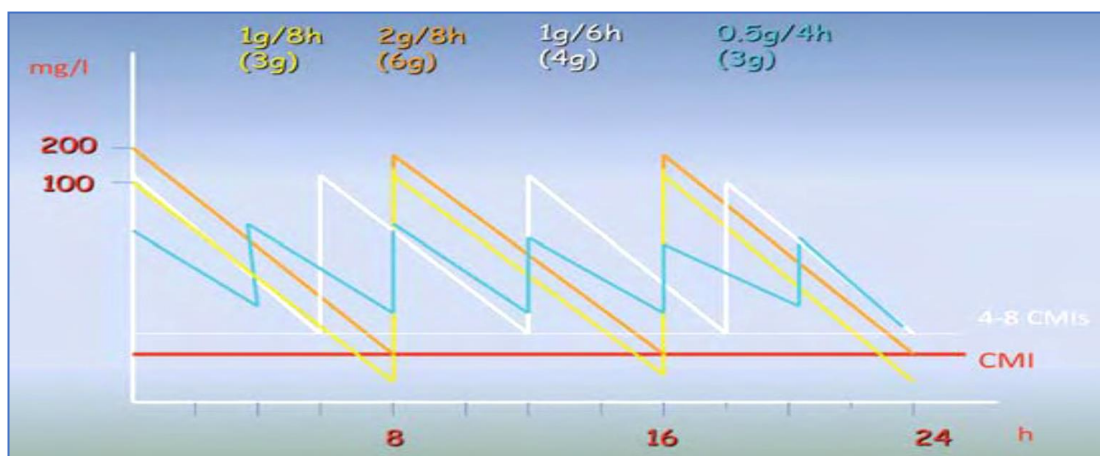


Figure 7 : Influence du fractionnement de la dose totale journalière.

(2) La perfusion continue :

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

Une interprétation bactériologique documentée, éventuellement suivie d'une adaptation posologique, imposent la mesure des CMI ponctuelles des bactéries isolées dans les situations critiques. La question qui se pose, simple, est : peut-on atteindre 8 fois cette CMI même si elle se situe dans la catégorie intermédiaire. À titre d'exemples, une CMI = 2 mg/L pour le cefpirome vis-à-vis des entérobactéries le fait catégoriser en « intermédiaire ». Faut-il pour autant s'en priver sachant qu'un plateau de 16 mg/L (8 x 2) est aisément atteignable en perfusion continue ? Inversement, il faudrait atteindre 128 mg/L de pipéracilline (associée au tazobactam) en résiduelle ou au plateau pour un *P. aeruginosa* sensible à 16 mg/L. Les posologies usuelles en administration discontinu ne le permettent pas.

(3) Quelle dose perfuser en 24 h ?

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

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

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

(4) Efficacité de la perfusion continue :

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

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

Elle semble indiquée dans les infections chez le patient neutropénique, le grand brûlé, la mucoviscidose, ou toute infection sévère à CMI « élevées ». Néanmoins sa supériorité sur les voies d'administration discontinues reste rarement démontrée. Il y a toujours au moins équivalence, et il semblerait même qu'il y ait généralement moins d'échecs thérapeutiques, mais les chiffres ne sont pas toujours statistiquement significatifs. Ils le deviennent néanmoins dans les études comparatives où la dose quotidienne administrée est équivalente pour les deux voies d'administration (IVD fractionnée ou perfusion).

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

Pharmacodynamie des fluoroquinolones :

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

j) Les objectifs à atteindre en terme d'efficacité :

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

(1) Bactéries à Gram négatif :

Lorsqu'elles sont du phénotype sauvage, les entérobactéries ont très généralement des CMI très basses. Ces CMI (0,1 ou 0,01 mg/L), confrontées aux concentrations usuelles obtenues aux posologies usuelles des fluoroquinolones, permettent d'obtenir des paramètres PK/PD en accord avec les pré-requis exigés pour l'efficacité ou la prévention de l'émergence de résistance. Le phénotype sauvage des entérobactéries aux fluoroquinolones est défini par une sensibilité aux quinolones (acide nalidixique, acide pipémidique). Il est donc utile de tester une de ces deux molécules sur un antibiogramme d'entérobactéries.

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

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

(2) Bactéries à Gram positif :

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

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

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

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

Tableau 24: PK/PD des fluoroquinolones et pneumocoques. source: Jehl, F., & Koebel, C. (2011). Antibiotiques - bactéries : une relation (pharmaco)dynamique. Revue Francophone Des Laboratoires, 2011(434), 45–56. doi:10.1016/s1773-035x(11)71054-1

Pharmacodynamie des glycopeptides :

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

k) Les objectifs à atteindre :

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

➤ Le quotient inhibiteur résiduel :

Pour des staphylocoques de phénotypes sauvage, ou ceux pour lesquels les CMI ne dépassent pas 1 mg/L, les posologies « usuelles » des glycopeptides (teicoplanine 400 mg/j,

vancomycine 3 x 500 mg) autorisent des quotients inhibiteurs en adéquation avec les pré-requis PK/PD des glycopeptides en terme d'efficacité. Ces pré-requis sont à atteints avec des posologies supérieures.

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

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

➤ **L'ASIC :**

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

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

H. LA TOXICITE DES ANTIBIOTIQUES :

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

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

Ces accidents doivent être bien connus par les prescripteurs afin d'être pris en compte dans le choix de la prescription et dans le suivi des patients. Ils doivent être également rapportés et identifiés par l'industrie pharmaceutique et par les autorités responsables dont le rôle est d'ordonner le retrait de substances qui s'avérerait être à l'origine d'accidents graves et répétés. [41]

Principaux types d'accidents :

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

a) Accidents d'ordre bactériologique :

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

Quelquefois, l'accident est dû à une forte lyse bactérienne causée par un apport massif d'antibiotiques (réaction d'Herxheimer dans le traitement de la syphilis par les pénicillines, ou choc endotoxinique dû au chloramphénicol dans le traitement de la fièvre typhoïde). Il faut souligner que le chloramphénicol n'est plus utilisé en thérapeutique.[41,42]

b) Interactions sur les systèmes enzymatiques :

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

Au contraire, la rifampicine, inducteur enzymatique puissant, entraînera une métabolisation accrue des molécules à tropisme hépatique, ce qui diminuera leur taux sérique et donc leur activité. [41,43]

c) Phototoxicité :

Certaines classes comme les tétracyclines et les fluoroquinolones, par production de radicaux libres sous l'effet de radiations solaires, entraîneront des rougeurs, des érythèmes, et des phlyctènes lors d'exposition solaire, en général limités à la zone exposée.[44]

d) Signes neurologiques :

Atteintes cochléovestibulaires : vertiges, surdité (aminosides), gentamycine, vancomycine. atteintes du SNC ; hallucinations, vertiges, convulsions, encéphalopathies (pénicillines, bêta-lactamines), insomnie, troubles de la vision (quinolones).[45,42]

e) Signes rénaux :

Les néphropathies tubulo-interstitielles redoutées avec les aminosides, les sulfamides, les tétracyclines ; d'où la nécessité de doser régulièrement la concentration plasmatique de

l'aminoside par exemple après l'injection et en résiduel afin d'adapter la posologie et de diminuer la néphro-toxicité.

Des hématuries par précipitation de cristaux au niveau des tubules rénaux sont observées avec les fluoroquinolones , les sulfamides. En plus Les pénicillines G à forte dose entraînent des néphrites interstitielles.[41,42,43]

f) Signes hématologiques :

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

Troubles de la coagulation par diminution de la synthèse de la vitamine K (bétalactamines, tétracyclines).[42,46,45]

g) Signes hépatiques :

Atteintes fonctionnelles se traduisant par un bilan biologique perturbé : l'élévation des transaminases est retrouvée pour la plupart des antibiotiques. On peut trouver aussi une Hyperbilirubinémie (rifampicine). Hépatotoxicité (association amoxicilline + acide clavulanique, flucloxacilline).[47]

h) Signes rhumatologiques :

Arthralgie, myalgies, arthrites, tendinopathies (quinolones et fluoroquinolones).[41-43]

i) Signes gastro-intestinaux :

Nausées, vomissements (macrolides - bétalactamines), Diarrhée et colite (macrolides, association amoxicilline + acide clavulanique), Douleurs épigastriques par ulcérations des muqueuses (tétracyclines).[41-42]

j) Accidents d'ordre allergique :

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

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

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

En fin signalons le choc anaphylactique rencontré après administration de pénicilline à une fréquence de 4 p 10.000 sujets traités. [41-44]

Etats particuliers à prendre en compte :

k) Insuffisance rénale :

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

Cette notion est à prendre en compte surtout pour les substances dont les effets toxiques se manifestent pour des taux voisins des taux thérapeutiques (aminosides, vancomycine, polymyxines).[41]

l) Insuffisance hépatique :

De la même manière, une insuffisance hépatocellulaire préexistante conduira à une élimination diminuée des antibiotiques à métabolisme hépatique (rifampicine, tétracyclines, macrolides).[47]

m) Le nouveau-né :

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

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

n) Le sujet âgé :

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

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

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

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

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

- Si la clairance est $<$ à 50 ml/min, les sujets âgés doivent être assimilés à des insuffisants rénaux.[41]

o)Antibiotiques et grossesse :

Au cours de la grossesse des modifications pharmacologiques se produisent et de ce fait, les paramètres cinétiques des substances exogènes seront perturbés. Il faudra en tenir compte lors des infections sévères et faire réaliser des dosages sériques répétés aussi bien de la molécule-mère que de ses métabolites. Ainsi au niveau de l'absorption des substances se souvenir que le tonus et la motilité gastro-intestinale sont diminués, le temps de contact du médicament sera allongé. Le volume plasmatique augmente jusqu'à 50 %, la concentration plasmatique du médicament en sera donc diminuée. Au cours du métabolisme, l'activité microsomiale hépatique est augmentée ce qui aura pour effet d'activer le métabolisme de certains médicaments.

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

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

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

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

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

Chapitre II:
BACTERIOLOGIE GENERALE

II. BACTERIOLOGIE GENERALE:

A. DEFINITION :

Une bactérie est un micro-organisme unicellulaire, c'est-à-dire un organisme de très petite taille (observable uniquement au microscope, non visible à l'oeil nu) et formé d'une seule cellule. Les bactéries sont des organismes procaryotes, c'est-à-dire qu'ils ne contiennent pas de noyau. Le matériel génétique est présent dans le cytoplasme sous forme d'un chromosome unique circulaire. Dans le cytoplasme, on trouve d'autres éléments comme les ribosomes essentiels à la fabrication de protéines ou encore des organites responsables du fonctionnement métabolique. [48]

Les bactéries se reproduisent par scissiparité : chaque division bactérienne donne naissance à deux bactéries filles identiques, un clone est en fait constitué. Elles sont capables d'échanger du matériel génétique (phénomène de conjugaison, par exemple, nous les verrons par la suite) et d'acquérir ainsi de nouveaux caractères par l'intermédiaire de plasmides ou de transposons. Cet échange de « matériel de résistance » est important pour comprendre l'apparition de ces dernières chez des souches d'abord sensibles puis résistantes à un antibiotique donné. [49]

Toutes les bactéries ne sont pas néfastes au corps humain, loin de là, l'Homme est d'ailleurs colonisé par plusieurs centaines de milliards de bactérie dont le rôle est de veiller à notre protection. Dans le tube digestif par exemple, l'homme héberge quelques 100 000 milliards de micro-organismes vivants. On parle de microbiote ou flore intestinale, ce dernier est très utile à la digestion. La peau est également recouverte d'un microbiote empêchant des bactéries pathogènes de venir prendre leur place, ce qui peut conduire à une infection cutanée. [50]

L'homme a par ailleurs plus de bactéries qu'il n'a de cellules, à eux seuls les intestins contiennent 10^{13} bactéries contre 10^{12} cellules pour le corps humain. [51]

B. LEUR FORME STRUCTURELLE :

Les bactéries possèdent toutes, à de rares exceptions près (ex : le mycoplasme), une paroi protectrice rigide. Celle-ci conditionne leur forme : ronde pour les coques appelés cocci, allongée pour les bacilles, spiralée pour les spirochètes par exemple. (Figure 24)

En fonction de leur habitat, de l'organisme dans lequel elles sont implantées et de leurs interactions avec cet organisme, elles sont classées en saprophytes (présentes dans l'environnement mais n'entraînant pas d'infection), commensales (hôtes habituels du sujet normal) et opportunistes qui sont en réalité des bactéries saprophytes ou commensales mais pouvant, dans certaines conditions (exemple un sujet immunodéprimé, une hospitalisation) engendrer une infection. [52]

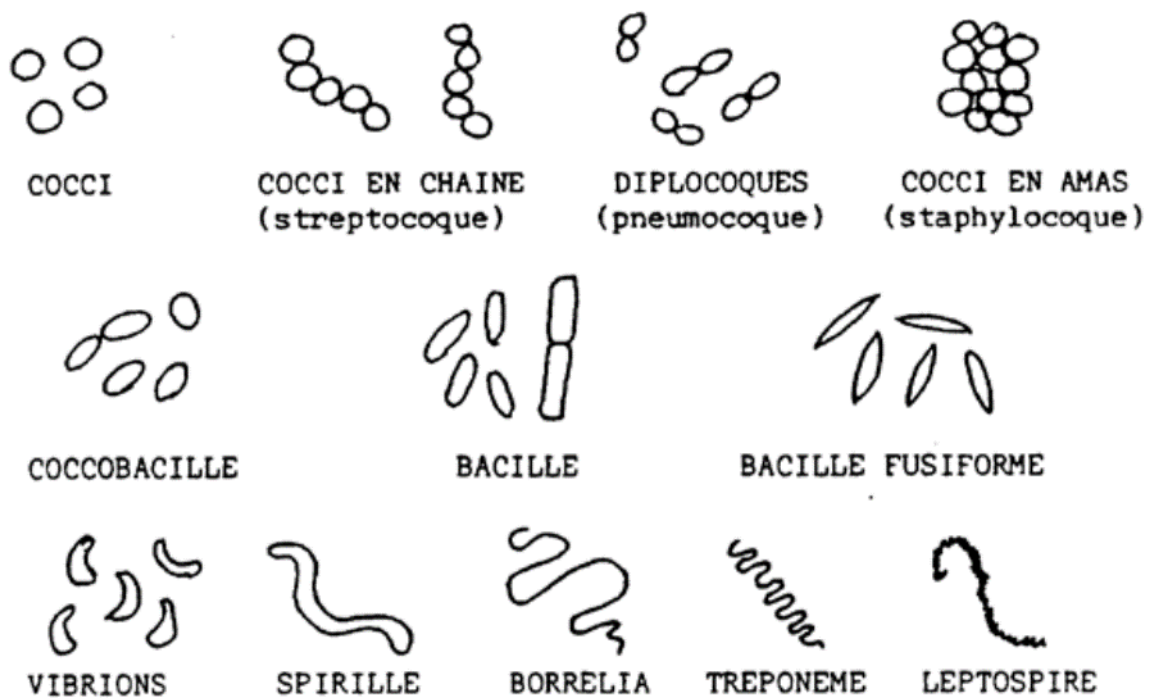


Figure 8: représentation des différentes formes bactériennes.

C. LEUR PAROI : COMPARATIF GRAM + ET GRAM – :

La paroi est présente chez toutes les espèces de bactéries sauf les mycoplasmes, il s'agit de la structure la plus externe à la bactérie. Son rôle est de maintenir l'intégrité structurelle de la bactérie. En effet, malgré la forte pression osmotique (5 à 20 atmosphères) qui règne à l'intérieur du cytoplasme bactérien, la bactérie n'éclate pas grâce à l'existence de cette structure rigide et de nature polymérique. Les polymères et leur mode de liaison varient selon les espèces bactériennes. Toutefois, une substance de base, spécifique des bactéries, est partout présente : c'est la muréine, appelée par extension peptidoglycane.

On peut distinguer deux grandes classes de bactéries, caractérisées par une architecture distincte de la paroi cellulaire qui les entoure. C'est à l'aide d'une coloration dite coloration de Gram (du nom du médecin qui l'a découverte) que l'on parvient à différencier ces bactéries, elles seront alors soit Gram positives ou Gram négatives. Structuellement c'est l'épaisseur du peptidoglycane qui permet ce classement : si le peptidoglycane est épais et riche, il s'agit d'une bactérie Gram +, s'il est fin et composé en majorité de lipide, nous sommes chez une bactérie Gram –. [48]

Gram + :

Le peptidoglycane est un polymère complexe formé de 3 éléments différents (figure 25). Tout d'abord, une épine dorsale faite d'une alternance de molécules de N-acétylglucosamine (G) et d'acide N-acétylmuramique (M). Il y a alternance de G et M, reliés par liaison osidique. Cette épine dorsale ne varie pas d'une espèce à l'autre. Pour relier ces structures entre elles, la paroi est constituée également d'un ensemble de chaînes latérales peptidiques identiques, composées de 4 acides aminés (L Alanine, D Glutamate, L Lysine et D Alanine) et attachées à l'acide N-acétylmuramique.

En réalité il s'agit d'un pentapeptide qui perd son dernier acide aminé (D Alanine) lors de la transpeptidation. Afin de relier les pentapeptides entre eux, un ensemble de « ponts interpeptidiques » composés de 5 glycines permet la liaison. Il s'agit d'un système tridimensionnel rigide qui forme la paroi bactérienne.

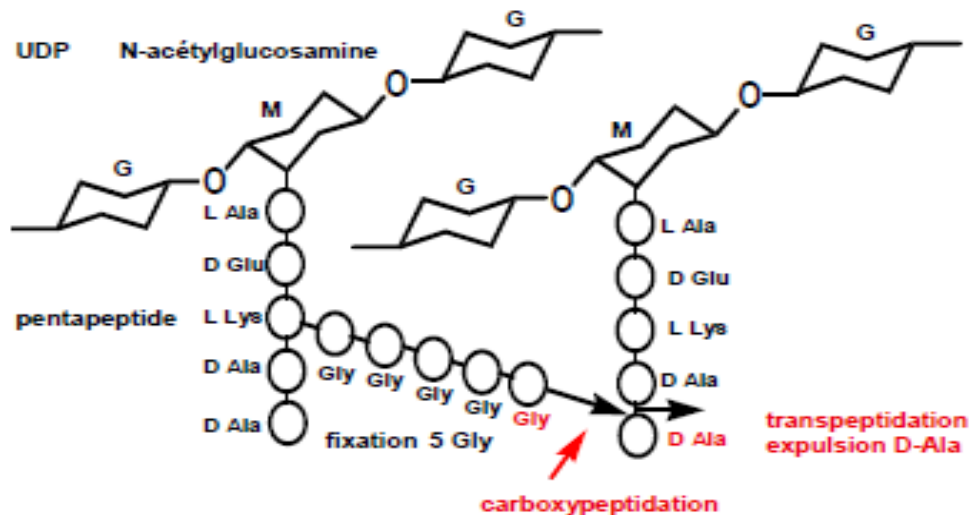


Figure 9 : Représentation du peptidoglycane de la paroi bactérienne.

Chez les bactéries Gram +, il y a de nombreuses couches de peptidoglycane qui représentent jusqu'à 90 % des constituants de la paroi bactérienne. Celle-ci contient aussi un feutrage (10 à 50 % du poids sec de la paroi) d'acides teichoïques (polymères du glycérol ou du ribitol phosphate) associés étroitement au peptidoglycane et faisant parfois saillie à la surface de la bactérie. Certains de ces acides teichoïques, les acides lipoteichoïques, sont placés transversalement et s'enfoncent jusqu'à la membrane cytoplasmique. En général, il n'y a pas ou peu de protéines dans la paroi des bactéries à Gram positif. [53]

a) Formation du peptidoglycane :

La formation du peptidoglycane se déroule en 3 étapes, les deux premières servant à synthétiser les précurseurs et la dernière à l'insertion du peptidoglycane dans la membrane. Les précurseurs solubles du peptidoglycane sont synthétisés dans le cytoplasme de la cellule au cours d'étapes qui peuvent être inhibées par différents antibiotiques comme la fosfomycine, la cyclosérine et la bacitracine.

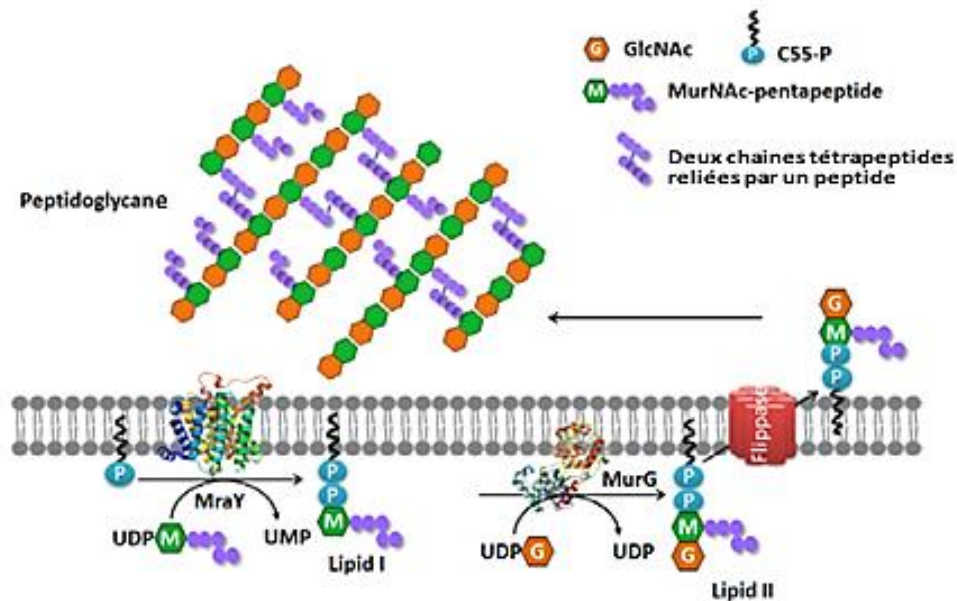


Figure 10: étape membranaire de la formation du peptidoglycane. Source : Yao Liu et Eefjan Breukink [54]

La première étape a lieu dans le cytoplasme et permet la formation du monomère UDP-N-acétylmuramate-pentapeptide (MurNac-pentapeptide). Différentes enzymes (les enzymes Mur pour muréine) vont catalyser différentes réactions : MurA va permettre d'ajouter un résidu PEP (phosphoénolpyruvate), MurB est une réductase qui va agir sur l'énolpyruvate pour le transformer en lactate. Les autres enzymes Mur vont servir à l'ajout séquentiel d'acides aminés, ces réactions nécessitent de l'énergie d'où la présence d'ATP (figure 27). [55]

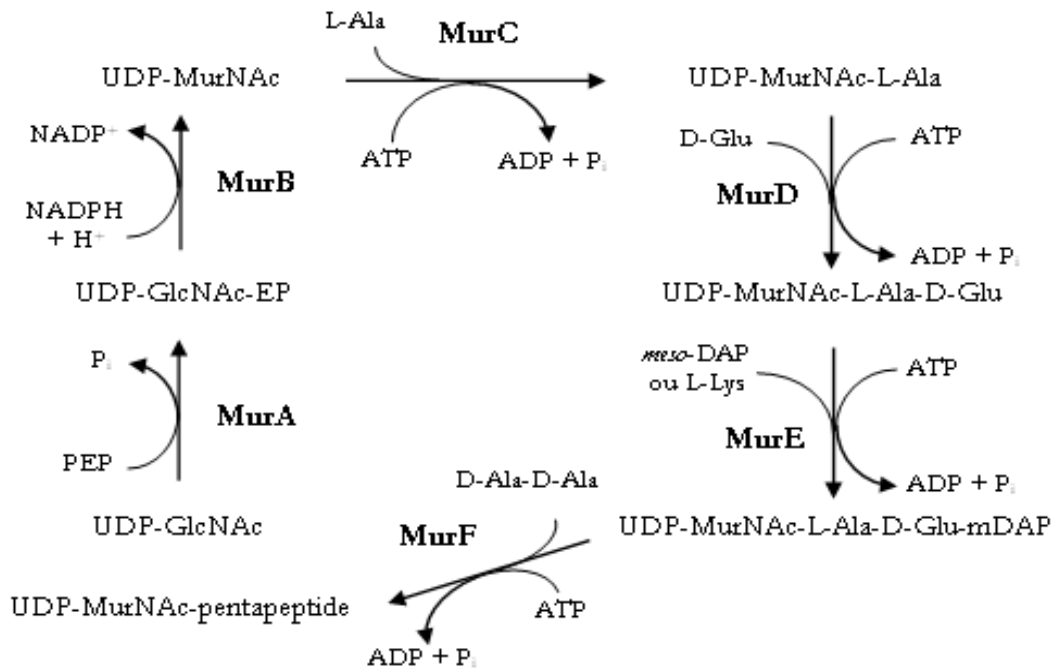


Figure 11: étape cytoplasmique de la synthèse du peptidoglycane, action des enzymes Mur.

Le précurseur ainsi formé va être amené du cytoplasme à la membrane, il s'agit de la deuxième étape qui est menée à bien grâce aux enzymes membranaires. La réaction de transfert est catalysée par la translocase *MraY*, cette enzyme va donc déplacer le groupement phospho-MurNAc-pentapeptide de l'UDP-MurNAc-pentapeptide à l'accepteur membranaire, l'undécaprénol-phosphate, pour mener à la formation du MurNAc-pentapeptide-pyrophosphoryl-undécaprénol ou lipide I. Par la suite, la transférase *MurG* ajoute un résidu GlcNAc au lipide I pour former le GlcNAc-MurNAc-pentapeptide-pyrophosphoryl-undécaprénol ou lipide II (figure 28). [56]

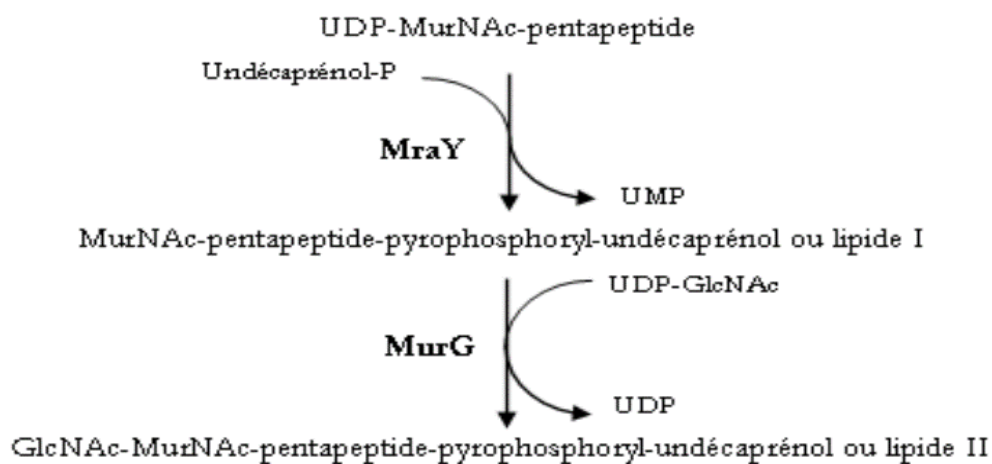


Figure 12 : étape membranaire de la synthèse du peptidoglycane.

Une fois le précurseur final synthétisé (il s'agit du disaccharide penta peptide, DSP) , et qu'il a franchi la membrane cytoplasmique, il va s'intégrer dans le peptidoglycane. C'est dans cette dernière phase d'intégration et de maturation du peptidoglycane que vont intervenir les protéines liant les pénicillines (PLP).

Il s'agit de trois types essentiels d'enzymes situées sur la membrane cytoplasmique :

- 1) les transglycosylases qui vont permettre la formation de longues chaînes de peptidoglycane linéaire à partir des DSP. Elles sont insensibles à l'action des bêta-lactamines ;
- 2) les transpeptidases qui permettent, après la rupture du D-alanyl-D-alanine terminal du pentapeptide, l'établissement d'un pont interpeptidique par formation d'une liaison entre le résidu « D-alanine » restant et l'acide aminé (généralement le 3e) d'un autre pentapeptide. Cela permet l'accrochage des chaînes linéaires de peptidoglycane au peptidoglycane préexistant ;
- 3) les carboxypeptidases qui scindent aussi les liaisons D-alanyl-D-alanine sans permettre la liaison interpeptidique

L'activité conjuguée des transpeptidases et carboxypeptidases va aboutir à la formation d'un réseau plus ou moins serré dans le peptidoglycane. [57]

Les transpeptidases et les carboxypeptidases sont les cibles des bêta-lactamines parce qu'il existe une analogie structurale entre les bêta-lactamines et le substrat naturel de ces enzymes (le D-alanyl-D-alanine terminal du pentapeptide) [58]

Gram – :

Chez les bactéries à Gram négatif, il n'y a qu'une seule ou au plus deux couches de peptidoglycane qui ne représente que 5 à 20 % des constituants de la paroi bactérienne. Mais des polymères situés en dehors du peptidoglycane viennent compléter la paroi, ce sont les lipoprotéines formant une « membrane externe » qui contient du lipopolysaccharide (LPS). Les lipoprotéines sont le lien entre le peptidoglycane et la « membrane externe », elles ont en effet dans leur structure un polymère de 15 acides aminés qui forme une liaison peptidique avec le tétrapeptide des chaînes latérales du peptidoglycane. [48]

La « membrane externe » est constituée d'une double couche de phospholipides dans laquelle les phospholipides de la couche la plus externe peuvent être remplacés par des molécules de lipopolysaccharide. Au sein de cette « membrane externe », se trouvent associées au moins deux types de protéines spécifiques : certaines sont dites protéines de structure car elles consolident la membrane externe (exemple : OMP-A) ; d'autres appelées « porines », permettent le passage des petites molécules hydrophiles et en particulier, sur le plan médical, des antibiotiques (β -lactamines, tétracyclines, quinolones...). [59]

Sur le plan immunologique, le LPS constitue l'antigène O des bactéries à Gram négatif. Le LPS est un lipide complexe auquel est attaché un polysaccharide qui est responsable de la

spécificité antigénique de l'antigène O. Sur le plan physiopathologique, le LPS, extrêmement toxique, représente l'endotoxine des bactéries à Gram négatif.

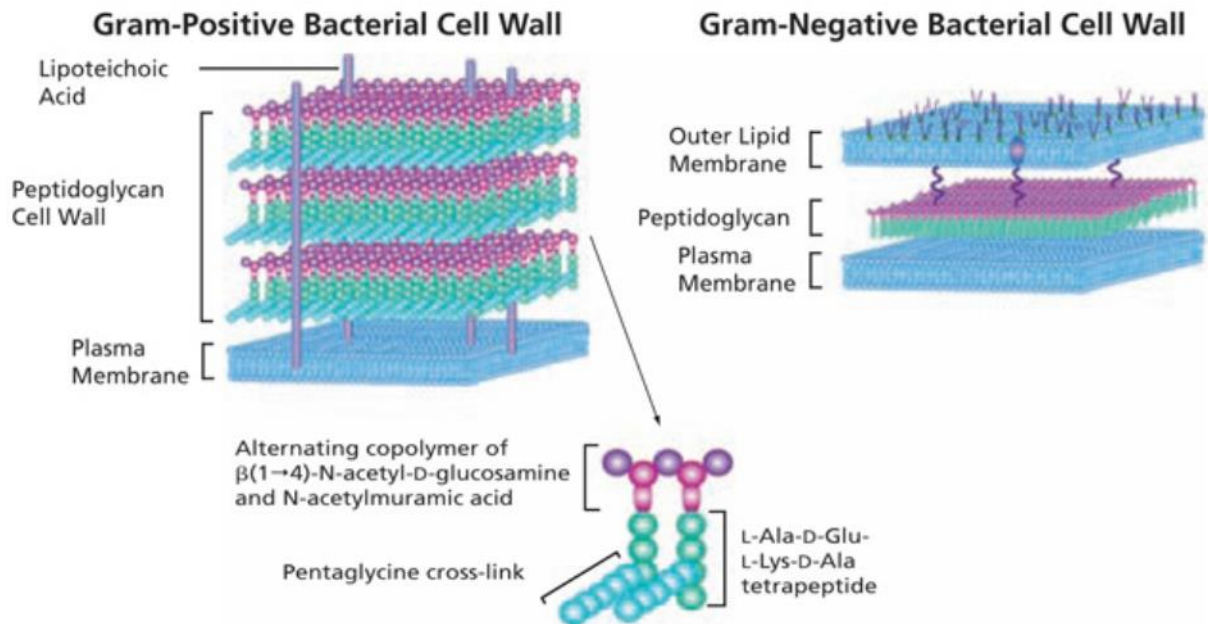


Figure 12: Comparaison entre la paroi cellulaire d'une bactérie Gram + (à gauche) et d'une bactérie Gram – (à droite).

Impact sur la diffusion des antibiotiques :

La paroi des bactéries à Gram + est relativement perméable à la plupart des antibiotiques. Ils diffusent librement à travers le peptidoglycane bactérien pour aller jouer leur rôle antibactérien.

En revanche, c'est beaucoup plus compliqué pour un antibiotique de pénétrer une bactérie Gram – en raison de la membrane extérieure lipidique. Cette structure varie d'une espèce à l'autre ce qui explique la variabilité de l'effet antibiotique selon la bactérie traitée. Néanmoins il existe un autre système de passage que sont les porines (protéines formant un canal) par lequel les molécules hydrophiles vont pouvoir circuler, c'est le cas par exemple des pénicillines. Chez les bactéries à Gram négatif, la perte ou la diminution de l'expression des porines limite l'entrée de certaines bêta-lactamines dans l'espace périplasmique et donc l'accès à la membrane interne où sont situées les PLP. Cette diminution de la perméabilité contribue au développement de résistance aux bêta-lactamines, d'autant plus si elle est associée à d'autres mécanismes de résistance. [60]

Selon les caractéristiques moléculaires de l'antibiotique comme sa taille, sa solubilité ou encore sa charge électrique, celui-ci traversera plus ou moins facilement la membrane extérieure.

La traversée de la membrane cytoplasmique peut alors se faire par simple diffusion passive ou l'antibiotique peut également emprunter un système actif de transport bactérien, consommant de l'énergie. Les aminosides utilisent cette dernière technique en se fixant à une protéine associée à une chaîne transporteur d'électron naturellement absente chez les bactéries anaérobies, qui sont toutes résistantes aux aminosides. C'est sans doute par un mécanisme comparable que l'on peut expliquer la résistance des streptocoques et donc du

pneumocoque, aux aminosides. De plus, certaines bactéries ont développé un mécanisme de résistance leur permettant de faire varier la composition de la membrane externe, ce qui va empêcher la gentamycine de pénétrer la cellule bactérienne par exemple. [61]

D. LE CYTOPLASME :

La structure du cytoplasme bactérien est beaucoup plus simple que celle du cytoplasme des cellules eucaryotes. Le cytoplasme ne contient en effet pas de mitochondries : les enzymes transporteurs d'électrons sont localisés dans la membrane cytoplasmique. En revanche, il est particulièrement riche en ARN solubles (ARN messenger et de transfert) et surtout en ARN particulaire ou ribosomal. [48]

On trouve environ 15000 ribosomes par bactérie, soit 40 % du poids sec de la bactérie et 90 % de l'ensemble de l'ARN. Les ribosomes sont la cible d'action de nombreux antibiotiques : aminosides, cyclines, macrolides (voir tableau page suivante) ... Ils sont constitués de protéines ribosomales et d'ARN (ARNr16S, ARNr23S et ARNr5S). Ils sont classiquement divisés en 2 sous-unités : la sous-unité 30S contient de l'ARNr16S et est la cible des aminosides et des cyclines ; la sous-unité 50S est constituée d'ARNr23S et est la cible des macrolides et apparentés. [62]

L'ensemble des constituants cytoplasmiques sont placés dans un gel colloïdal, qui contient 80 % d'eau et des substances organiques et minérales, à une pression interne considérable (5 à 20 atmosphères).

E. MICROBIOTE HUMAINE :

Généralités :

Chez un homme sain, les tissus internes sont normalement stériles tandis que les tissus de surface (peau et muqueuses) sont colonisés par divers micro-organismes, constituant de véritables écosystèmes. Cet ensemble de communautés microbiennes (bactéries, archées, virus, champignons et protozoaires) présent au niveau d'un environnement défini (par exemple site anatomique donné ou organisme entier) constitue le microbiote, anciennement appelé (micro)flores. Ce terme récent n'est pas à confondre avec le microbiome qui correspond à l'habitat entier comprenant les micro-organismes, leurs génomes et les interactions environnementales. Le nombre de micro-organismes est environ 10 fois plus élevé que celui des cellules humaines d'un organisme et le rapport du nombre total de gènes bactériens sur celui du génome humain est de 100:1 à 1000:1. Ces communautés microbiennes co-évoluent au contact de nos cellules et de nos tissus depuis des milliers d'années sous forme d'interactions mutualistes et sont donc essentielles à notre survie. Elles constituent notamment la première ligne de défense contre les infections en

empêchant la colonisation de l'hôte par des micro-organismes potentiellement pathogènes et jouent un rôle majeur dans le développement du système immunitaire. [63]

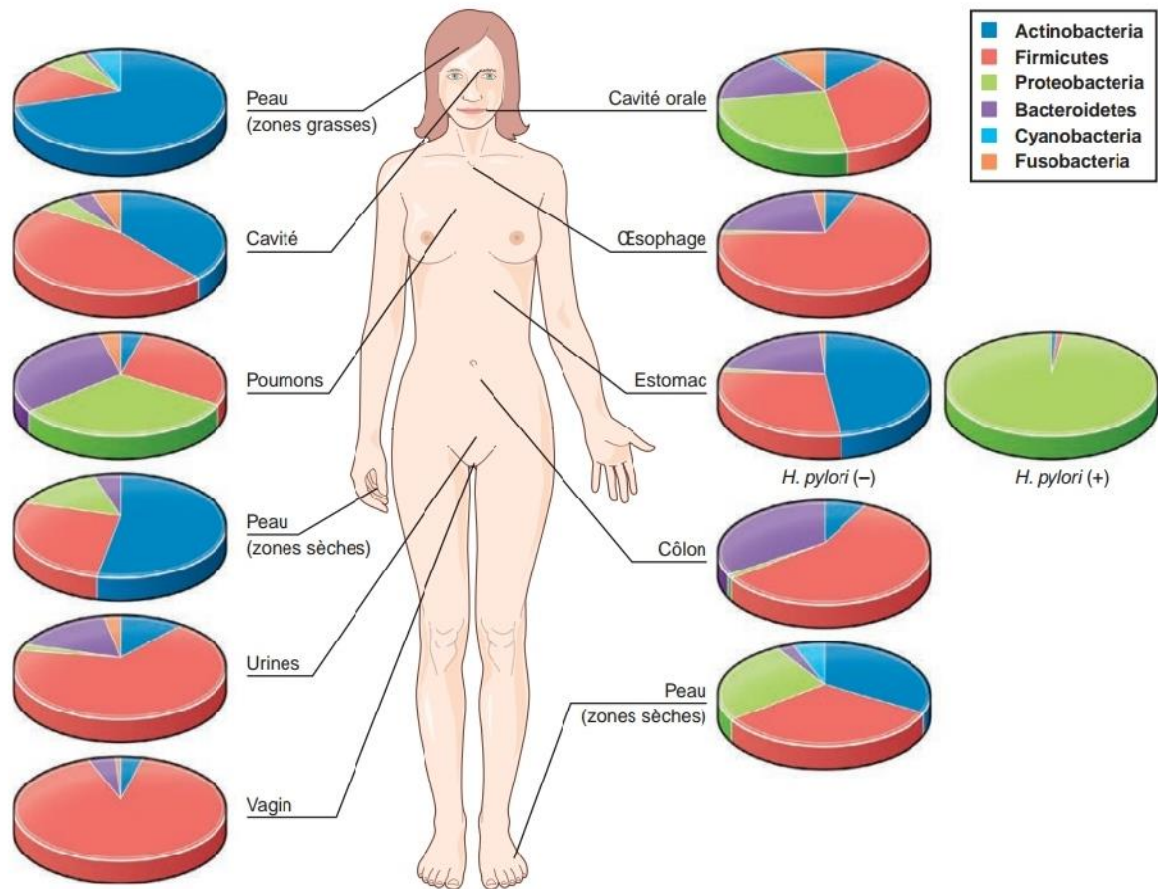


Figure 13: Diversité bactérienne du microbiote humain selon le site anatomique. Chaque part de camembert représente l'abondance relative de chacun des six phyla principaux (données obtenues par métataxonomique). [63]

Microbiote oral :

La cavité orale comprend des niches écologiques très diverses (salive, gencives, dents, langue, joues, palais, amygdales, etc.), toutes très riches en diversité microbienne, notamment la plaque dentaire. L'environnement de la cavité orale serait aussi hétérogène que celui de l'intestin, avec environ 50 % de bactéries non cultivables. Entre 500 et 10 000 espèces résideraient dans la cavité orale humaine, appartenant à plus de 200 genres bactériens différents dont (Fig. 2.1) : Actinomyces, Prevotella, Porphyromonas, Streptococcus, Gemella, Granulicatella, Abiotrophia, Haemophilus, Fusobacterium, Leptotrichia, Neisseria, Corynebacterium, Veillonella, Rothia, Capnocytophaga, Selenomonas, Treponema et Derrxia.

Comme la cavité orale est la porte d'entrée principale de l'organisme, il est aussi possible de détecter la présence de micro-organismes retrouvés dans les aliments ou dans l'air (par exemple Rhizobium, Legionella). Les espèces prédominantes retrouvées dans la

majorité des sites sont *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Gemellahaemolysans*, *Granulicatellaadiacens* et *Veillonellaparvula*. À noter que le microbiote oral n'est pas différent entre l'homme et la femme mais qu'il varie significativement avec l'âge. Tandis que les communautés microbiennes ont un rôle protecteur, la cavité orale contient également des pathogènes impliqués dans des pathologies locales (par exemple caries dentaires, parodontopathies) et systémiques (par exemple endocardites, pneumopathies d'inhalation). Les endocardites sont majoritairement dues aux streptocoques de la cavité orale, dont elles sont les principaux colonisateurs (> 25 espèces différentes, > 25 % des espèces de la salive) grâce à leurs propriétés adhérentes et métaboliques. [63]

Microbiote intestinal :

L'appareil digestif présente des caractéristiques impressionnantes : c'est le premier organe immunitaire (avec 60 à 70 % des cellules immunitaires du corps), c'est un deuxième cerveau (avec 100 à 200 millions de neurones) et sa surface (estimée à 400 m²) est énorme. Le nombre de bactéries au sein du microbiote intestinal est d'environ 10¹⁴ avec 500 à 1000 espèces bactériennes différentes, la plupart étant présentes au niveau du côlon. Une très large majorité d'entre elles ont un métabolisme anaérobie (environ 75 %) et 95 % du microbiote est représenté par 5 phylabactériens : Firmicutes et Bacteroidetes sont dominants tandis que Actinobacteria, Proteobacteria et Verrumicrobia sont sous-dominants (Tableau 2.2, Fig. 2.1). La structure et la biodiversité du microbiote intestinal varient significativement selon l'étage anatomique du tube digestif (Fig. 2.2). Il y a notamment une différence marquée en nombre de bactéries qui va de 10¹ à 10¹² par gramme de contenu de l'œsophage au côlon (ce dernier contenant environ 70 % des micro-organismes du microbiote humain). Ce gradient de densité bactérienne est aussi proportionnel à l'augmentation du pH, la baisse de la tension en O₂ et la diminution de la vitesse du transit. Il y a également une différence axiale entre le microbiote de la lumière intestinale et celui associé à la muqueuse.

Alors que la composition du microbiote intestinal est très divergente d'un individu à un autre, les profils fonctionnels des gènes sont assez similaires. Il existerait trois groupes d'individus définis selon la composition et la fonction de leur microbiote intestinal, appelés « entérotypes ». L'entérotype 1 est dominé par le genre *Bacteroides* tandis que l'entérotype 2 est dominé par le genre *Prevotella*. Enfin, l'entérotype 3 est plus complexe et plus diversifié avec une prédominance de *Ruminococcus*. La composition du microbiote chez l'adulte sain reste relativement stable au cours du temps. En revanche, le microbiote intestinal des bébés change très rapidement au cours des trois premières années de vie avant de devenir mature et fonctionnellement stable. Le fœtus étant normalement stérile, la colonisation initiale a lieu au moment de la naissance et elle dépend du mode d'accouchement. Les bébés nés par voie basse acquièrent un microbiote proche de celui du vagin de la mère (*Lactobacillus* et *Prevotella*), tandis que ceux nés par césarienne acquièrent un microbiote dérivé de celui de la peau (*Staphylococcus*, *Corynebacterium* et *Propionibacterium*). Des perturbations de

l'équilibre entre microbiote intestinal et hôte (appelées dysbioses) peuvent être associées à différentes pathologies infectieuses ou non. C'est le cas des infections intestinales par ingestion de micro-organismes pathogènes et des diarrhées post-antibiotiques à *Clostridium difficile*. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI ; par exemple maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) semblent dues à une réaction inflammatoire inadaptée vis-à-vis du microbiote intestinal qui montre une réduction significative du nombre et de la biodiversité des Firmicutes (rapport Firmicutes/Bacteroidetes de 1–3/1 au lieu de 6/1 chez le sujet sain). Il y a notamment une diminution de *Faecalibacterium prausnitzii* qui aurait des propriétés anti-inflammatoires. Enfin, le microbiote intestinal d'un individu sain (alors appelé donneur de selles) peut être utilisé pour le rétablissement du microbiote d'un patient atteint de dysbiose. [63]

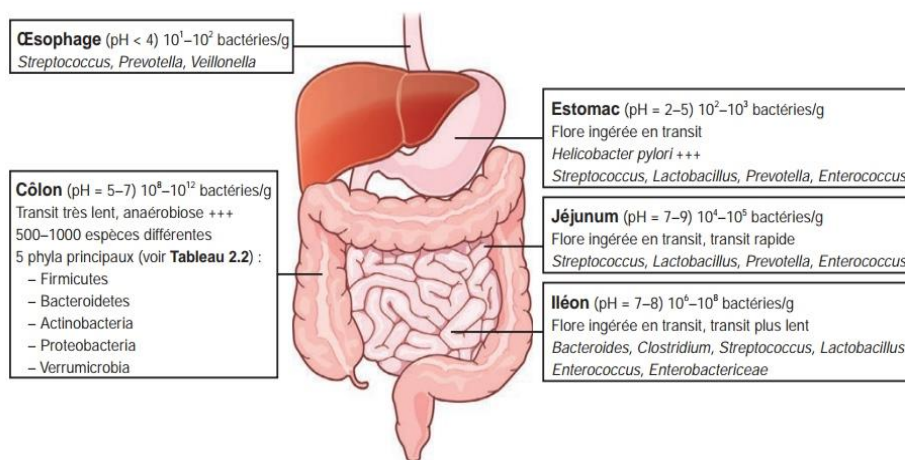


Figure 14: Caractéristiques physiologiques et microbiotes associés des différentes niches écologiques du tube digestif. [63]

Phyla	Genres (espèces principales)
Firmicutes	<i>Ruminococcus</i> (<i>R. albus</i> , <i>R. flavefaciens</i> , <i>gnavus</i> , <i>R. torque</i>) <i>Coprococcus</i> (<i>C. eutactus</i>) <i>Anaerotruncus</i> (<i>A. colihominis</i>) <i>Clostridium</i> (<i>C. coccoides</i> , <i>C. hylemonae</i> , <i>methylpentosum</i>) <i>Eubacterium</i> (<i>E. rectale</i>) <i>Lactobacillus</i> <i>Butyrivibrio</i> (<i>B. crossotus</i>) <i>Faecalibacterium</i> (<i>F. prausnitzii</i>) <i>Roseburia</i> (<i>R. intestinalis</i>) <i>Veillonella</i> <i>Streptococcus</i> <i>Enterococcus</i>
Bacteroidetes	<i>Bacteroides</i> (<i>B. uniformis</i> , <i>B. thetaiota</i>) <i>Prevotella</i> (<i>P. copri</i>) <i>Xylanibacter</i>
Actinobacteria	<i>Collinsella</i> <i>Atopobium</i> <i>Bifidobacterium</i>
Proteobacteria	<i>Escherichia</i> (<i>E. coli</i>) <i>Desulfovibrio</i> <i>Helicobacter</i> (<i>H. pylori</i>)
Verrumicrobia	<i>Akkermansia</i>

Tableau 25: Phyla et genres bactériens du microbiote intestinal humain. source: bacteriologie medicale technique esuelles 3eme edition.... elsevier masson /francois denis /marie-cecile ploy/christian martin /vincent cattoir [63]

Microbiote respiratoire :

La cavité nasale et le nasopharynx contiennent Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Proteobacteria et Fusobacteria (Fig. 2.1). Au niveau des narines, il y a une prédominance des genres *Corynebacterium*, *Propionibacterium* et *Staphylococcus*, ce qui est similaire au microbiote cutané (voir ci-dessous). À noter que *Streptococcus* et *Moraxella* sont plus abondants chez l'enfant. Concernant *Staphylococcus aureus*, il y a trois modèles de portage nasal chez l'adulte sain : les porteurs permanents (environ 20 %) souvent colonisés par une seule souche sur une longue période ; les porteurs intermittents (environ 30 %) colonisés par différentes souches au cours du temps ; et les non-porteurs (environ 50 %).

Les espèces du nasopharynx sont pour la plupart celles retrouvées au niveau des narines (par exemple *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Dolosigranulum*) et de l'oropharynx (par exemple *Streptococcus*). Les pathogènes bien connus peuvent également coloniser les voies aériennes supérieures, comme *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxellacatarrhalis* mais aussi *Neisseriameningitidis*.

Les poumons ont longtemps été considérés comme stériles et le microbiote pulmonaire n'a donc pas initialement été inclus dans le projet HMP (il l'est depuis dans le Lung HIV Microbiome Project). Cependant, les méthodes moléculaires ont récemment montré que les poumons d'individus sains non fumeurs étaient peuplés par des communautés bactériennes, certes peu nombreuses mais riches en diversité. À noter que l'étude du microbiote pulmonaire présente des difficultés au niveau méthodologique du fait du risque accru de contamination des prélèvements par les bactéries du microbiote des voies aériennes supérieures.

Les principaux phyla du microbiote pulmonaire sont similaires à ceux retrouvés au niveau des voies aériennes supérieures : Bacteroidetes, Firmicutes et Proteobacteria (Fig. 2.1). Les genres qui prédominent sont *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Prevotella* et *Veillonella*. Au cours de la mucoviscidose, les infections respiratoires récurrentes sont traditionnellement dues à *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* et *H. influenzae*, tandis que d'autres pathogènes sont plus rarement retrouvés comme *Stenotrophomonas maltophilia* et *Burkholderia* du complexe *cepacia*. Cependant, l'écologie microbienne des poumons de ces patients est beaucoup plus complexe, que ce soit pendant ou entre les périodes d'exacerbations. Il y a notamment un rapport Firmicutes/Bacteroidetes augmenté et une plus faible biodiversité. Ces études ont également mis en évidence d'autres bactéries pathogènes, soit sous-diagnostiquées comme les anaérobies (dont *Prevotellaspp.*), soit nouvelles comme *Lysobacterspp.*, *Inquilinus limosus*, *Dialister pneumosintes*, *Dolosigranulum pigrum* et certaines Rickettsiales. Il a aussi été démontré que la diversité bactérienne diminue avec l'âge, la sévérité de l'obstruction bronchique et un moins bon pronostic. Enfin, les patients homozygotes $\Delta F508$ présentent une plus faible diversité que les hétérozygotes $\Delta F508$ et les individus non $\Delta F508$. Une plus faible biodiversité microbienne

précède aussi un épisode d'exacerbation. Les antibiotiques systémiques ou inhalés ont aussi une influence négative sur la diversité microbienne. Il existe une association entre un nombre d'infections limitées dans l'enfance et un risque plus élevé d'asthme ou d'allergies. Cela correspond à « l'hypothèse de l'hygiène » dans laquelle une diminution d'exposition aux agents infectieux tôt dans la vie résulte en une modification de l'immunosévérité au niveau des muqueuses. Par exemple, chez l'asthmatique, il y a une augmentation de fréquence des Proteobacteria (notamment Haemophilus, Moraxella et Neisseria) et une diminution de fréquence des Bacteroidetes.

Les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), liée dans 80 à 90 % des cas au tabagisme, présentent une modification de leur microbiote pulmonaire. Comme dans l'asthme, il y a une augmentation relative des Proteobacteria (notamment Haemophilus spp.) et une diminution des Bacteroidetes. Comme dans la mucoviscidose, il y a une réduction significative de la biodiversité dans les cas sévères de BPCO, avec une prédominance de Pseudomonas, Streptococcus, Prevotella et Haemophilus. Chez les patients transplantés, il y a une charge bactérienne plus élevée avec un enrichissement en Proteobacteria (notamment B. cepacia-complex) et la présence de champignons. Enfin, chez les patients atteints du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le microbiote pulmonaire est enrichi en Tropherymawhipplei dont l'abondance relative diminue avec le traitement antirétroviral. Cela suggère que le poumon pourrait constituer la vraie niche écologique de cette espèce. [63]

Microbiote cutané :

La peau est un écosystème étendu (d'environ 1,8 m²) typiquement froid, acide et sec. Elle est constituée d'habitats divers selon son épaisseur, la présence ou non de plis et la densité en structures annexes (c'est-à-dire follicules pileux, glandes sudoripares et glandes sébacées). La partie supérieure de la peau, c'est-à-dire l'épiderme (notamment le stratum corneum, composé de kératinocytes) est la première ligne de défense par un effet de barrière physique contre les organismes extérieurs et les substances toxiques. Par l'intermédiaire de son microbiote (environ 10⁶ bactéries/cm²), la peau joue également un rôle important dans l'immunomodulation, notamment via la stimulation permanente du système immunitaire. Importante qu'initialement envisagée et quatre principaux phyla, composés de milliers d'espèces différentes, sont retrouvés : Actinobacteria (52 %), Firmicutes (24 %), Proteobacteria (16 %) et Bacteroidetes (6 %).

Il existe de grandes variations du microbiote cutané selon la localisation anatomique (Fig. 2.1). Les sites « gras » avec une forte densité de glandes sébacées (par exemple visage [front, pli rétro-auriculaire, aile du nez], poitrine, dos) sont à prédominance de micro-organismes lipophiles comme les espèces du genre Propionibacterium (notamment Propionibacterium acnes), principaux résidents de l'unité pilosébacée. Les sites « humides » (par exemple ombilic, plis inguinaux, plis du genou et du coude, aisselles, plantes des pieds)

contiennent principalement *Staphylococcus* spp. (Notamment *Staphylococcus epidermidis*) et *Corynebacterium* spp. (Par exemple *Corynebacterium jeikeium*), tandis que les *Pseudomonas* spp. sont aussi bien représentés. Les sites « secs » (par exemple fesses, avant-bras, jambes, mains) montrent une diversité plus importante avec une abondance (40 %) de bactéries à Gram négatif (par exemple *Acinetobacter* spp.) suivies des genres *Propionibacterium*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* et *Staphylococcus*. La diversité bactérienne est généralement moins importante dans les zones « grasses » tandis qu'elle est la plus élevée dans les zones sèches exposées. La grande majorité (50 à 80 %) des champignons sur la peau appartiennent au genre *Malassezia* (*M. globosa*, *M. restricta*, *M. sympodialis*), tandis que des acariens du genre *Demodex* (*D. folliculorum*, *D. brevis*) sont retrouvés au niveau des zones sébacées.

Certaines maladies de la peau sont associées à des modifications du microbiote cutané ; c'est le cas de l'acné vulgaire (*P. acnes*), de la dermatite atopique (*S. aureus*, virus), du psoriasis (Firmicutes-Actinobacteria), de la rosacée (*Demodex*) et de la dermatite séborrhéique (*Malassezia* spp.). Enfin, les bactéries commensales de la peau peuvent aussi devenir des pathogènes opportunistes, comme *S. epidermidis* qui peut être responsable d'infections chez l'immunodéprimé ou sur matériel, notamment grâce à sa capacité de production de biofilms. [63]

Microbiote vaginal :

Le microbiote vaginal a un rôle important de protection contre les infections génito-urinaires. Sa composition varie en fonction de l'âge, du pH, du taux d'imprégnation hormonale, de l'activité sexuelle et de l'hygiène corporelle. Des changements ont aussi lieu durant le cycle menstruel et la grossesse. Le microbiote vaginal chez la femme préménopausée est généralement limité en termes de diversité microbienne, étant essentiellement constitué de lactobacilles (notamment *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* et *L. iners*), historiquement désignés sous le nom de bacilles de Döderlein (Fig. 2.1 Microbiote urinaire

Comme les poumons, l'urine (et donc la vessie) a longtemps été considérée comme stérile du fait des techniques d'approche uniquement fondées sur la culture standard. Cependant, les outils moléculaires ont prouvé que l'urine des individus sains contenait un microbiote unique, composé d'environ 10² à 10⁴ bactéries par millilitre. En utilisant des méthodes de culture sophistiquées, jusqu'à 80 % des échantillons urinaires (obtenus par cathétérisme transurétral) ont une culture bactérienne positive. Les principales espèces appartiennent aux genres *Lactobacillus* (15 %), *Corynebacterium* (14 %), *Streptococcus* (12 %), *Actinomyces* (7 %) et *Staphylococcus* (7 %), tandis que sont aussi retrouvés *Aerococcus*, *Gardnerella*, *Micrococcus*, *Actinobaculum*, *Bifidobacterium* et *Enterococcus*. Même s'il y a une prédominance de Firmicutes dans les deux sexes, il y a une différence significative entre hommes et femmes, ces dernières présentant une diversité souvent plus

importante avec la présence d'Actinobacteria et de Bacteroidetes (phyla généralement absents chez les hommes) (Fig. 2.1). [63]

F. LE MATERIEL GENETIQUE DE LA BACTERIE :

L'ADN de l'appareil nucléaire :

Comme tous les protistes procaryotes, les bactéries possèdent un appareil nucléaire constitué d'acide desoxyribonucléique (ADN) qui est le support de l'information génétique. [64]

L'ADN chromosomique est constitué d'une double hélice d'ADN circulaire. Cette double hélice est pelotonnée, surenroulée dans le cytoplasme grâce à l'action des topoisomérases (au nombre de 4 chez les bactéries). L'ADN chromosomique représente 80% de l'appareil nucléaire. Il reste donc 10 % d'acide ribonucléique ou ARN (rôle de structuration) et 10 % de protéines représentées par les ADN polymérases qui copient les doubles brins d'ADN, les topoisomérases, des ADN gyrases, qui les déroulent pour permettre l'action des polymérases, et des ARN polymérases qui assurent la synthèse des divers ARN. Les constituants de l'appareil nucléaire sont la cible d'action de plusieurs antibiotiques : les quinolones inhibent les topoisomérases et les rifamycines inhibent les ARN polymérases, tandis que les nitromidazolés entraînent la fragmentation de l'ADN chez les anaérobies stricts. [65]

L'ADN extra chromosomique :

A côté du chromosome, support de l'hérédité, la bactérie peut contenir des éléments génétiques (ADN) de petite taille (0,5 à 5 % du chromosome bactérien), extra-chromosomiques. Ces éléments, appelés plasmides, ne sont pas indispensables à la vie de la bactérie dans les conditions habituelles de croissance. Ils se répliquent indépendamment et en général plus rapidement que le chromosome bactérien. On les détecte lorsque les gènes qu'ils transportent confèrent à la bactérie de nouvelles propriétés. [59]

a) Les plasmides :

Ce sont des molécules d'ADN bicaténaire, généralement circulaires et cytoplasmiques, de petite taille (5 à 4000 fois plus petit que le chromosome), se répliquant d'une manière autonome et non indispensable au métabolisme normal de la cellule-hôte autrement dit à sa vie (voir figure 31).

Leur intégration dans le chromosome d'une bactérie est possible par recombinaison homologue, on parle alors d'épisomes : les caractères portés par le plasmide deviennent

chromosomiques pour cette bactérie qui les transmettra à sa descendance (ex. *Klebsiella pneumoniae* : β -lactamase "SHV1").

Les plasmides portent des gènes qui codent pour leur propre réplication, donc contrairement aux chromosomes (origine de réplication spécifique), l'expression du plasmide est autonome. Il peut y avoir accumulation de plasmides et amplification des caractères (résistance). Les plasmides confèrent aux bactéries de nombreux caractères génétiques, ils représentent un élément essentiel d'adaptation bactérienne.

Les plasmides ont 4 grandes propriétés, tout d'abord, la notion d'incompatibilité, deux plasmides proches structurellement ne peuvent coexister dans une même bactérie. Le transfert du plasmide dépend du facteur de transfert RTF. Ce dernier est inconstant, on ne le trouve pas chez toutes les bactéries et d'ailleurs il existe également des plasmides non transférables dit non conjugatifs. Le plasmide possède aussi un autre facteur, le facteur F qui est nécessaire à la conjugaison entre deux bactéries et au transfert de gènes de l'une à l'autre après contact entre la bactérie mâle F+ et la bactérie femelle F-. Ce sont les fimbriae (ou pili sexuels qui autorise l'arrimage de deux bactéries) qui permettent le contact. Finalement, les plasmides sont porteurs des caractères de résistance aux antibiotiques. Sur le plasmide, on peut alors trouver un gène (ou plusieurs) codant pour un caractère de résistance (ou plusieurs) à un antibiotique. [66]

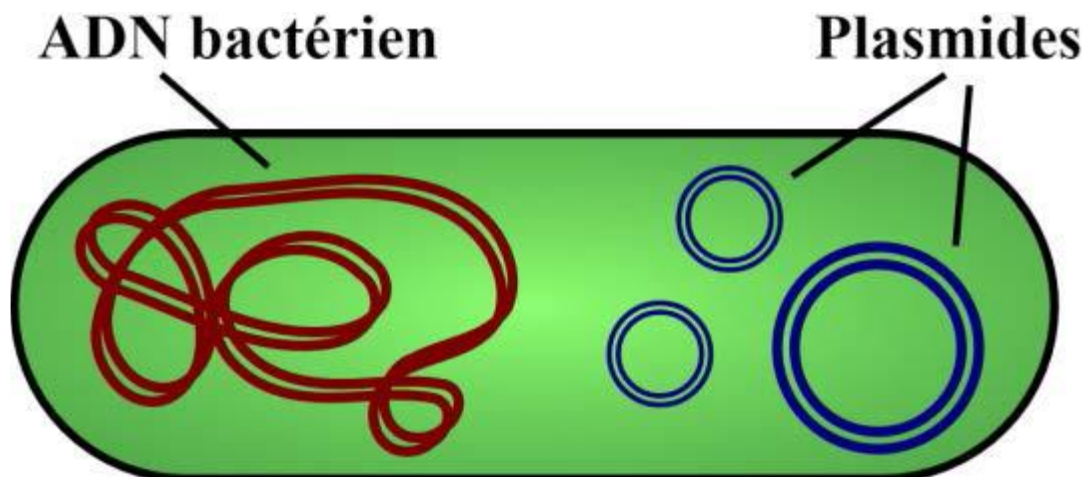


Figure 15 : ADN et plasmides bactérien, représentation dans la cellule bactérienne.

Source : futura sciences [67]

Voici quelques exemples :

En 1959 au Japon, une épidémie de *Shigella* antérieurement sensible aux traitements de l'époque, est devenue multi-résistante, porteuse d'un plasmide codant pour la résistance à plusieurs antibiotiques (ce plasmide provenait d'*E. coli*).

Autre exemple : chez les staphylocoques, on trouve fréquemment un plasmide de résistance portant un gène (ou plusieurs) qui code pour la production d'une pénicillinase qui

inactive la pénicilline G et les pénicillines du groupe A (ampicilline) ce qui rend la bactérie résistante à ces pénicillines (idem chez *E. coli*, gonocoque,...). Il s'agit d'un exemple de résistance plasmidique acquise puisqu'en effet, il y a eu transmission horizontale épidémique d'un plasmide provenant initialement d'une bactérie X vers une bactérie Y.

Il existe d'autres mécanismes d'acquisition de gène de résistance, mais il faut savoir que 90% des résistances aux antibiotiques sont portées par ces plasmides. [68]

b) A côté des plasmides, il y a les transposons :

La transposition est l'intégration directe d'une séquence de gènes (de taille limitée) au sein d'un génome (chromosomique ou plasmidique), en l'absence d'homologie de séquence nucléotidique. Les gènes qui s'ajoutent de cette manière sont dits transposables et s'organisent en structures appelées transposons (Tn) qui portent les déterminants de la transposition (excision, intégration, transposition) et des gènes qui codent pour d'autres fonctions, par exemple la résistance aux antibiotiques. [69]

Le transposon (figure 32) est constitué d'un fragment d'ADN limité de part et d'autre par des séquences répétitives inversées (IR) appartenant à des séquences d'insertion (IS). Les séquences d'insertion portent les gènes nécessaires à la transposition (transposase, éléments régulateurs de la transposition) et le fragment central porte les marqueurs spécifiques (exemple: gènes de résistance aux antibiotiques). [70]

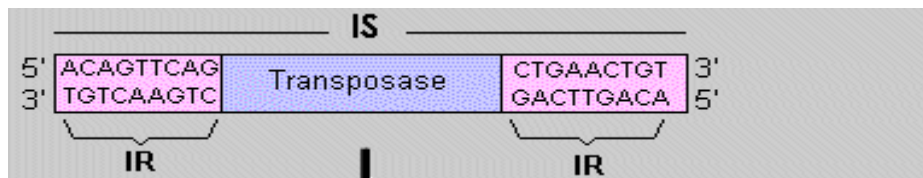


Figure 16: Représentation d'un transposon, IR : séquence répétitive inversée, IS : séquence d'insertion. Source : Université Pierre et Marie Curie. Cours de génétique, les transposons [70]

Les transposons entraînent l'inactivation du gène dans lequel ils s'insèrent (et souvent de ceux situés en aval) ce qui entraîne une mutagenèse dirigée. Ils codent pour leur propre transposition via une transposase, pour le transposon Tn3 trouvé à l'origine chez *Salmonella typhimurium* (figure 33), il s'agit de la transposase « tnpA ». Dans le transposons, il y a une zone pour un répresseur qui régule la transposition et limite la létalité et pour une résolvasse qui permet leur excision d'un réplicon. [71]

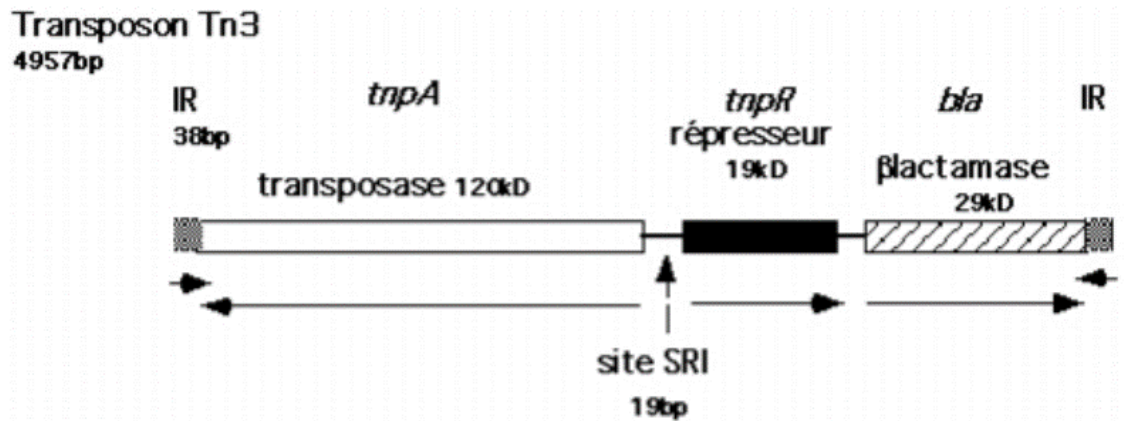


Figure 17: Structure du transposon Tn3 portant le gène « bla » qui fournit une β-lactamase responsable de résistance à l'ampicilline. Source : Université Pierre et Marie Curie. Cours de génétique, les transposons [70]

c) Les intégrons :

Il existe également une dernière forme d'ADN libre conférant les résistances, ce sont les intégrons. Ce sont des éléments génétiques impliqués dans la dissémination en bloc d'un ou plusieurs gènes de résistance aux ATB sous forme de "cassettes" s'insérant par recombinaison homologue sur un site spécifique (c'est ce qui les différencie des transposons). [72]

Ainsi les intégrons peuvent s'insérer dans des transposons, des plasmides ou directement dans le chromosome bactérien grâce à des séquences présentes à leurs extrémités que l'on retrouve fréquemment dans les gènes de résistance aux antibiotiques (il y a accumulation de caractères de résistance souvent à plusieurs familles d'antibiotiques différentes). Il existe 3 classes d'intégrons (figure 34) qui comme les transposons codent pour leur intégration via une intégrase. [73]

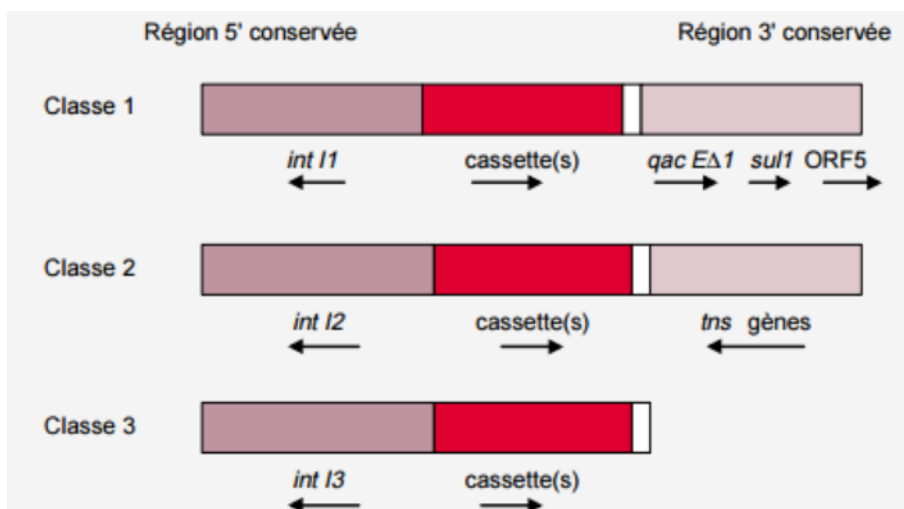


Figure 18: Les trois classes d'intégrons impliquées dans la résistance aux antibiotiques. Les flèches indiquent le sens de la transcription

Le rectangle en aval de la cassette représente le site de recombinaison *attC*. La région 5' conservée contient le gène *int* codant pour une intégrase. La région 3' conservée est différente selon les intégrons. Les intégrons de classe 1 contiennent 3 cadres de lecture ouverts : *qacEΔ1*, *sul1* et *ORF5*. Les intégrons de classe 2 contiennent les gènes *tns* codant pour des fonctions de transposition. La région 3' des intégrons de classe 3 n'a pas été décrite. Source : Ploy et al [73]

Les cassettes ont des tailles et des fonctions très variables mais possèdent une organisation commune. Une cassette est constituée d'un gène adjacent à un site spécifique de recombinaison *attC* reconnu par l'intégrase. Deux séquences inversées répétées de 7 paires de bases sont constamment retrouvées aux deux extrémités de chaque site *attC* et désignées core et core inverse. [73]

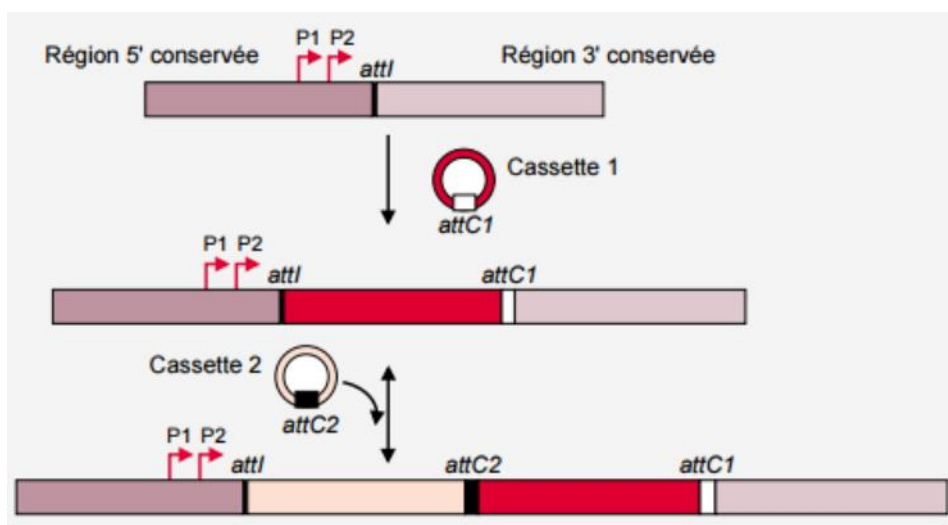


Figure 19 : Intégration des cassettes dans un intégron. L'intégration des cassettes 1 puis 2 se fait préférentiellement au niveau du site de recombinaison *attI*

situé dans la région 5' conservée de l'intégron. Différentes cassettes peuvent être intégrées, chacune possédant un site *attC* unique. L'expression des cassettes se fait à partir d'un promoteur commun P1-P2 situé également dans la région 5' conservée de l'intégron. Source : Ploy et al [72]

On trouve aux deux extrémités de chaque site *attC* deux séquences inversées et répétées de 7 paires de bases désignées le core et core inverse. Le core de séquence consensus GTTRRRY (R, purine ; Y, pyrimidine) est localisé à l'extrémité droite du site *attC* et le core inverse de séquence complémentaire RYYYAAC à l'extrémité gauche. Les premiers sites *attC* décrits avaient une taille de 59 pb, ce qui explique leur désignation dans différentes publications par « élément 59-pb », terminologie désormais obsolète puisqu'on a découvert des sites *attC*.

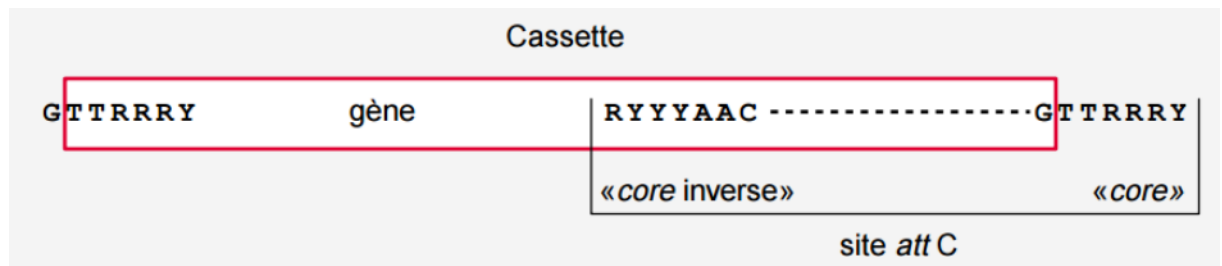


Figure 20 : Structure d'une cassette. Une cassette contient un gène flanqué à son extrémité 3' du site de recombinaison attC excepté les 6 dernières paires de bases

. **Le site attC est flanqué à ces deux extrémités de séquences inversées et répétées, le core et le core inverse. Source : Ploy et al [72]**

Il existe une grande variété de sites *attC*. Certains, dont la séquence est très conservée, sont associés à des gènes de résistance très différents, alors que certains gènes apparentés sont associés à des sites *attC* hétérologues. La pression de sélection antibiotique peut favoriser des réarrangements de cassettes afin de permettre le positionnement d'une cassette faiblement exprimée à une localisation plus proche du promoteur. En ce qui concerne les résistances aux antibiotiques, plus de 60 cassettes ont été décrites (figure 34).

G. RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES :

Introduction :

La résistance bactérienne aux antibiotiques est un problème de la santé public à l'échelle mondiale, elle entraîne une augmentation des dépenses médicales, une prolongation des hospitalisations et une hausse de la mortalité. [74]

L'utilisation abusive des antibiotiques a favoriser l'apparition des bactéries multi-résistantes qui conduit le plus souvent à un échec thérapeutique alors que la découverte des nouveaux molécules d'antibiotiques est moins fréquent par l'industrie pharmaceutique.

« ... un mauvais usage de la substance aboutirait à ce que, au lieu d'éliminer l'infection, on apprenne aux microbes à résister à la pénicilline et à ce que ces microbes soient transmis d'un individu à l'autre jusqu'à ce qu'ils en atteignent un chez qui ils provoqueraient une pneumonie ou une septicémie que la pénicilline ne pourrait guérir... » (Fleming, 1945)

Certaines bactéries sont résistantes à des antibiotiques de manière innée (ou naturelle). D'autres bactéries échappent par des modifications génétiques à l'action des antibiotiques auxquels elles étaient habituellement sensibles, c'est la résistance acquise, qui se traduit cliniquement par un échec thérapeutique. [75]

Définition :

La résistance bactérienne aux antibiotiques a deux définitions :

a. Une souche est dite «résistante» lorsqu'elle supporte une concentration d'antibiotique notablement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce. [76]

b. une souche est dite «résistante» lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est notablement plus élevée que la concentration que l'on peut atteindre in vivo. [76]

Un micro-organisme est considéré « résistant » lorsque sa concentration minimale inhibitrice (CMI) est plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce. Les CMI ciblées pour une sensibilité, une sensibilité intermédiaire ou une résistance microbiologique pour chaque espèce de bactéries et pour chacun des antibiotiques sont déterminées par un laboratoire indépendant, le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) et mises à jour régulièrement. En fait, une souche est dite « résistante » lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est plus élevée que la concentration que l'on peut atteindre in vivo à la suite d'un traitement. [77]

Parfois, la résistance à un antibiotique confère de la résistance à un autre antibiotique, et c'est ce que l'on appelle la résistance croisée. Les bactéries sont dites multirésistantes lorsqu'à la suite d'une accumulation de résistances naturelles et acquises, elles ne sont sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques. Elles sont alors résistantes à plusieurs antibiotiques ou classes pharmacologiques d'antibiotiques. [77]

Types de résistances :

L'antibiorésistance peut être soit naturelle soit acquise

a) Résistance naturelle :

Les gènes de résistance font partie du patrimoine génétique de la bactérie. La résistance naturelle est un caractère présent chez toutes les souches appartenant à la même espèce. Ce type de résistance est détecté dès les premières études réalisées sur l'antibiotique afin de déterminer son activité et contribue à définir son spectre antibactérien. Cette résistance peut être due à l'inaccessibilité de la cible pour l'antibiotique, à une faible affinité de la cible pour l'antibiotique ou encore à l'absence de la cible. Par exemple, la résistance des entérobactéries et du *Pseudomonas* aux macrolides ou des bactéries à gram négatif à la vancomycine est naturelle. La résistance bactérienne naturelle est permanente et d'origine chromosomique. La résistance naturelle est stable, transmise à la descendance (transmission

verticale) lors de la division cellulaire, mais elle n'est généralement pas transférable d'une bactérie à l'autre (transmission horizontale). [77]

b) Résistance acquise :

La résistance bactérienne acquise n'apparaît que chez quelques souches d'une espèce donnée normalement sensible, elle est due à l'emploi en thérapeutique des antibiotiques. [76]

Les bactéries peuvent développer de la résistance à un antibiotique préalablement sensible, ce qui implique des changements génétiques. Cette résistance est souvent instable. Ces changements peuvent être de deux types : soit une mutation spontanée, soit l'acquisition de gènes par un autre micro-organisme. [77]

(1) Mutation chromosomique spontanée (évolution verticale) :

Les résistances bactériennes par mutation chromosomique sont induites par des modifications structurales pouvant se traduire soit par un problème de perméabilité à un ou plusieurs antibiotiques, soit en rendant les cibles spécifiques des antibiotiques indifférentes. La résistance chromosomique est un phénomène qui présente plusieurs caractères exceptionnels. Il s'agit premièrement de sa rareté puisqu'il intervient en moyenne tous les 10⁵ à 10¹⁰ divisions de la bactérie. Ensuite elle possède un caractère aléatoire car l'antibiotique n'est pas une molécule mutagène donc n'induit pas de mutation chez la bactérie. Cependant l'antibiotique participe à la sélection des bactéries mutantes. On note aussi son caractère spécifique (affecte un antibiotique ou une famille d'antibiotiques qui ont le même mécanisme d'action), son indépendance et son absence de transmissibilité (Courvalin et al., 2001). [78]

(2) Acquisition des gènes de résistance par un autre organisme :

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

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

Les gènes ou les groupes de gènes de résistance peuvent s'acquérir par transformation, transduction ou conjugaison. La transformation permet l'acquisition et l'incorporation d'ADN libre dans l'environnement (dénudé) à la suite de la mort de la bactérie mère. (Exemple: le gonocoque résistant à la pénicilline). La transduction est un mécanisme de transfert de gènes, dont le vecteur est un virus bactérien appelé bactériophage. Ce mécanisme permet le transfert d'information génétique entre bactéries appartenant essentiellement à la même espèce. Les plasmides sont souvent transférés par conjugaison, La conjugaison est un processus au cours duquel l'ADN est transféré d'une bactérie donatrice à une bactérie réceptrice par un mécanisme complexe nécessitant un étroit contact cellulaire et responsable en grande partie de l'émergence d'une résistance chez les bactéries pathogènes. En pareil cas, la résistance se transmet aux bactéries filles. Les bactéries ayant reçu cet élément mobile peuvent se rétablir être devenir sensibles aux antibiotiques si elles ne sont pas exposées à ces derniers. [79]

Mécanisme de résistance aux antibiotiques :

Les bactéries ont développé différents mécanismes afin de neutraliser l'action des agents antibactériens, les plus répandus étant l'inactivation enzymatique de l'antibiotique, la modification ou le remplacement de la cible de l'antimicrobien, l'efflux actif ou encore la pénétration réduite de la molécule. D'autres mécanismes tels que la protection ou la sur-production de la cible de l'antibiotique sont également décrits. [78]

c) Inhibition enzymatique :8

Le micro-organisme produit une enzyme qui détruit ou inactive l'antibiotique. La production enzymatique peut être induite par un facteur externe (un autre antibiotique) ou constante (non affectée par stimulés externes). On appelle inductible une résistance qui se produit à la suite d'une exposition à un agent d'une classe pharmacologique donnée et constitutive lorsque les gènes à l'origine de la résistance s'expriment en permanence, même en l'absence de tout antibiotique. [79]

Exemple : **Production de β -lactamases:** Les β -lactamases sont des enzymes produites par les bactéries et transmises par des chromosomes ou des plasmides. Elles constituent un mécanisme de résistance très efficace. Les β -lactamases inactivent les lactamines en détruisant le lien amide sur le cycle lactame. Parmi les bactéries à gram positif, le *Staphylococcus aureus* ainsi que l'entérocoque sont les pathogènes les plus susceptibles de produire des β -lactamases transmises par des plasmides et d'hydrolyser les pénicillines ou les céphalosporines. Les bacilles à gram négatif (BGN), en particulier les entérobactéries, produisent une grande variété de β -lactamases, qui sont subdivisées en plusieurs sous-groupes. [79]

d) Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique:

La cible de l'antibiotique peut être structurellement modifiée ou remplacée, de telle sorte que le composé antibactérien ne puisse plus se lier et exercer son activité au niveau de la bactérie. La modification de la cible, mécanisme de résistance décrit pour presque tous les antibiotiques, est particulièrement importante pour les résistances aux pénicillines, aux glycopeptides et aux molécules du groupe MLS chez les bactéries Gram positives, et pour les résistances aux quinolones chez les bactéries Gram positives et Gram négatives. Ce type de résistance peut être la conséquence de l'acquisition de matériel génétique mobile codant pour une enzyme modifiant la cible de l'antibiotique, ou peut résulter d'une mutation au niveau de la séquence nucléotidique de la cible. [78]

Ce mécanisme a été individualisé depuis plusieurs décennies avec l'exemple des sulfamides. Mais un exemple aussi contributif est celui de la résistance intrinsèque ou méticillinorésistance des staphylocoques, d'autant que la cible additionnelle PLP2A identifiée dans les souches résistantes court-circuite les autres PLP. La conséquence majeure au plan thérapeutique concerne la résistance croisée entre toutes les bêtalactamines. [80]

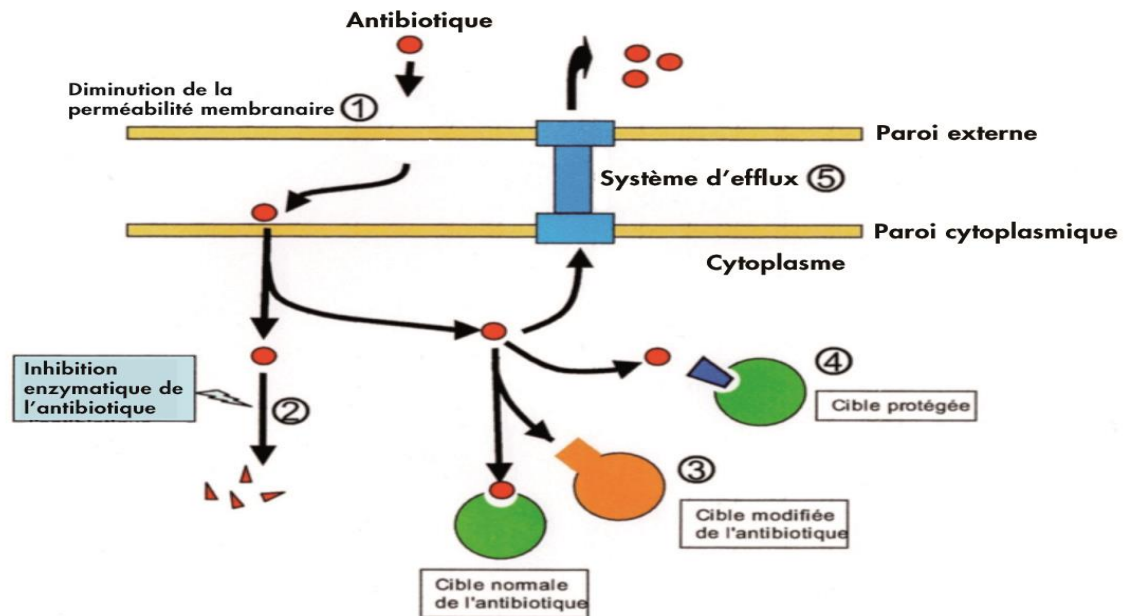
e) Pompes à éfflux :

L'antibiotique ne peut atteindre son site d'action par pompage actif de l'antibiotique à l'extérieur de la bactérie (efflux). Les transporteurs d'efflux de plusieurs médicaments sont des composants normaux des cellules bactériennes et contribuent pour une large part à la résistance intrinsèque des bactéries à de nombreux agents antibactériens. Ces pompes ont besoin d'énergie. L'exposition aux antibiotiques favorise une surexpression par mutation de transporteurs, entraînant une hausse de la résistance bactérienne. Il est également possible qu'une résistance par efflux apparaisse à cause de l'exposition à un antibiotique d'une autre classe. Ainsi, on sait que la ciprofloxacine peut favoriser l'émergence d'une résistance à la céphalosporine par la voie de ce mécanisme. Parmi les bactéries d'importance clinique munies d'une pompe à efflux comme mécanisme de résistance, on trouve l'E. coli et le Shigella. Le S. aureus peut également comporter une pompe à efflux lui permettant d'acquérir une résistance aux macrolides. [79]

f) Réduction de la perméabilité cellulaire :

Ce mécanisme est connu depuis très longtemps et explique pour partie la résistance naturelle de nombreux bacilles à Gram négatif aux antibiotiques hydrophobes comme les premières bêtalactamines telles benzylpénicilline, méticilline, oxacilline, les macrolides (érythromycine) ou encore les glycopeptides (vancomycine). La résistance acquise par imperméabilité est aussi décrite en liaison avec le dysfonctionnement d'une porine. Ce

mécanisme de résistance a été par le passé difficile à distinguer de celui qui fut découvert plus tardivement et appelé efflux. Chez les bacilles à Gram négatif, son expression phénotypique est de niveau peu élevé, les CMI étant augmentées d'un facteur 4-8 fois pour certains antibiotiques tels que bêta-lactamines, quinolones, triméthoprime, fosfomycine, chloramphénicol ou encore les tétracyclines. [80]



- (1) Diminution de la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie.
- (2) L'antibiotique peut être inactivé par l'action d'une enzyme.
- (3) La modification de la cible empêche la fixation de l'antibiotique.
- (4) La protection de la cible empêche la fixation de l'antibiotique.
- (5) Les systèmes d'efflux provoquent une élimination de l'antibiotique hors de la cellule.

Figure 21. Les différents mécanismes de la résistance aux antibiotiques [81]

CHAPITRE III:
LES COMPLICATIONS
INFECTIEUSES POST
OPERATOIRES

LES COMPLICATIONS INFECTIEUSES POST OPERATOIRES:

A. L'INFECTION DU SITE OPERATOIRE (ISO) :

Généralités sur les infections du site opératoire :

Les infections de plaie chirurgicale (Surgical wound infection) actuellement, infections du site opératoire (ISO) (Surgical site infection (SSI)) sont une complication de l'activité chirurgicale qui peut être sévère. Elles limitent le bénéfice potentiel des interventions chirurgicales [82].

Les ISO sont une préoccupation importante en matière de morbidité, mortalité et surtout pour l'hôpital, malgré, l'essor des antibiotiques, l'amélioration des techniques d'anesthésie et les progrès des mesures préventives [83,84]. En effet, elles représentent environ 25% de l'ensemble des infections [83,84]. En effet, elles représentent environ 25% de l'ensemble des infections nosocomiales (IN), se plaçant en 2^e position derrière les infections urinaires [85,82,86]. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le taux d'ISO varie de 0,5% à 15% [82]. Celui-ci dépasse les 25% dans certains pays en voie de développement [82]. Les ISO engendrent un taux de létalité de 2.5% à 4% [87,88]. Elles prolongent, en moyenne de 7 à 10 jours, la durée d'hospitalisation, allant de 3 jours supplémentaires en gynécologie à 9,9 jours en chirurgie générale et 19,8 jours en chirurgie orthopédique [82], ce qui engendre des coûts directs et indirects élevés, s'échelonnant entre 2 527 \$ et 29 367 \$[88].

Les ISO ont suscité l'intérêt de la plupart des pays développés et certains pays moins développés, qui dans une démarche globale de la qualité de soins et de sécurité du patient, ont mis en place, de façon rigoureuse, des programmes d'actions et lutte contre les IN, dont l'ISO constitue un axe prioritaire. Suite aux programmes de lutte contre les IN, et particulièrement contre les ISO, il est établi que cette catégorie d'infection est la première infection nosocomiale évitable. En effet, une réduction significative est obtenue. Elle est de 13% selon le projet américain SENIC (Study for the Efficacy of Nosocomial Infection Control) et de 30% selon le système de surveillance français. Des résultats similaires sont atteints dans d'autres pays européens [89,83].

Les taux d'incidence et de prévalence des ISO sont des indicateurs stratégiques. Ils permettent de connaître l'ampleur du problème. Ils justifient la mise en place de programme de lutte et constituent les meilleurs outils de surveillance.

En Algérie, les ISO constituent un problème de santé au niveau de l'hôpital. Ce constat est déduit, à partir des taux élevés d'infections nosocomiales, particulièrement celles du site opératoire, et les couts directs qu'elles engendrent. Une estimation du cout d'une césarienne compliquée d'ISO s'élève à 32.092 DA, comparativement à 20.304 DA [90], le cout d'une césarienne non compliquée d'ISO. Aucune publication sur les ISO n'est faite. Cependant des enquêtes d'incidence sont réalisées dans certains hôpitaux, dont les résultats sont communiqués lors de journées scientifiques. Certains de ces hôpitaux ont élaboré des programmes de lutte et ont vu leur taux baissé avec le temps.

Certaines attitudes, au niveau de cet établissement, orientent sur l'ampleur du problème. Il s'agit de :

- L'absence d'un programme de lutte contre les IN, malgré l'existence d'une réglementation. Celle-ci donne instruction à chaque établissement hospitalier d'élaborer son propre programme de lutte.
- Le non accomplissement de la mission du Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN). Celui-ci doit veiller à résoudre les problèmes relatifs à l'hygiène hospitalière (HH), d'élaborer des standards dans la pratique des soins, d'émettre des recommandations, de suivre et d'évaluer les programmes de lutte et de surveillance. Cependant, rien de tout ça ne se fait.
- L'absence de protocoles standards spécifiques à la prévention des infections du site opératoire, notamment les protocoles sur l'antibioprophylaxie et préparation cutanée de l'opéré.

Définitions :

a) Définition de l'infection nosocomiale :

La définition du CDC d'Atlanta, USA (Center for Disease Control and Prevention), reprise par le conseil supérieur d'hygiène publique de France [91], est une infection nosocomiale si :

- 1^{er} cas : Aucune infection antérieure du même site n'était présente ou en incubation à l'admission.
- 2^{ème} cas : une infection antérieure du même site était présente mais le microorganisme isolé est différent ou l'infection précédente était considérée comme guérie.
- 3^{ème} cas : l'état à l'admission n'est pas connu et l'infection est apparue après un délai de 48 heures.

Cette dernière définition est la plus souvent utilisée en pratique. Cependant, on prend en

compte la plausibilité du diagnostic.

b) Définition de l'infection du site opératoire (ISO) :

Les premières études épidémiologiques concernaient l'infection de l'incision chirurgicale qui regroupaient le plan superficiel (peau et sous peau) et profond (aponévrose et muscle) qui depuis longtemps était séparée de l'infection au niveau du site anatomique (organe et espace) [84].

L'infection de la plaie opératoire peut être définie comme la présence de pus au niveau de l'incision chirurgicale, qu'il s'agisse de pus sur les points de ponction cutanée des fils de suture ou d'une béance de la plaie opératoire avec émission de pus pouvant s'accompagner d'une nécrose cutanée voire même d'une phlébite septique [84].

Les infections superficielles ne dépassent pas habituellement le plan aponévrotique et peuvent dévoiler ou être associées à une infection profonde connue [84].

L'infection profonde du site opératoire peut être définie comme la présence de pus ou de polynucléaires altérées au niveau du site anatomique de l'intervention accompagnant des signes généraux d'infection. D'après la définition actuelle du CDC, l'infection profonde intéresse les organes et les espaces (« organ/space ») [84].

Depuis longtemps on a confondu le mot « site » à localisation ou plaie et l'erreur commise et qui ressort dans plusieurs publications est de parler d'infection du site opératoire pour insinuer infection de l'incision ou de la plaie opératoire [92].

Pour résoudre ce problème de confusion et sous l'influence du CDC, il est désormais acquis, d'inclure dans le site opératoire tout ce qui va de l'incision chirurgicale à l'espace ou à l'organe siège de l'intervention [84], et cet organisme est le premier à avoir largement publié en 1992, et mis en place une définition standard des ISO qui repose sur une classification anatomique dans le but de faciliter leur détection et leur étude. L'infection du site opératoire est une catégorie d'infections nosocomiales avec quatre types d'infections ; infection superficielle de l'incision, infection profonde de l'incision, infection d'organe et infection de l'espace. Cette définition est reprise universellement notamment en France par le conseil supérieur d'hygiène publique[92,93,94].

(1) Critères de définition de l'infection du site opératoire [95, 96, 97,98] :

Les définitions se font selon le niveau de profondeur de l'infection (Figure 1)

Infection de la partie superficielle de l'incision :

Est celle qui survient dans les 30 jours suivant l'intervention, qui touche la peau et le tissu cellulaire sous-cutané.

Infection de la partie profonde de l'incision :

Est celle qui survient dans les 30 jours (si pas de prothèse en place) ou dans l'année (si prothèse en place) suivant l'intervention, qui semble liée à l'intervention, qui touche les tissus mous profonds (fascia, muscles).

Infection de l'organe ou de l'espace concerné par le site opératoire :

Est celle qui survient dans les 30 jours (si pas de prothèse en place) ou dans l'année (si prothèse en place) suivant l'intervention, qui semble liée à l'intervention, qui touche l'organe ou l'espace du site opératoire (toute partie anatomique, autre que l'incision, ouverte ou manipulée pendant l'intervention).

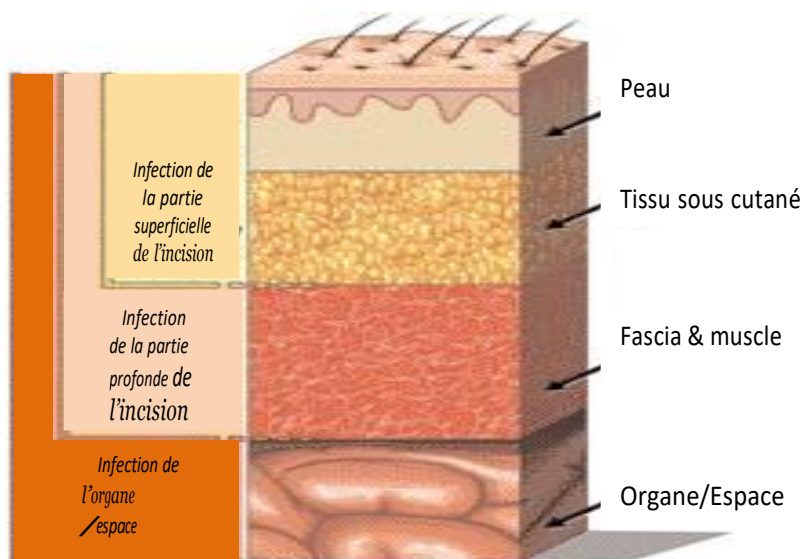


Figure 22: Classification anatomique des infections du site opératoire (Horan, USA) [99]

Dans d'autres ouvrages on trouve infection incisionnelle superficielle pour désigner l'infection de la partie superficielle de l'incision et infection incisionnelle profonde pour désigner l'infection de la partie profonde de l'incision [91].

Classe de contamination de l'intervention :

Le risque infectieux post opératoire est étroitement dépendant du degré de contamination bactérienne au site opératoire [100]. Ce facteur est certainement très important.

Il est à l'origine du schéma de classification des différents types de chirurgie : On peut répartir les actes chirurgicaux en 4 stades selon la classification d'Altemeier [101] :

1. chirurgie propre : sans ouverture d'organe creux, sans traumatisme, sans faute d'asepsie ;
2. chirurgie propre contaminée : ouverture d'organe, traumatisme ou faute d'asepsie minimales ;
3. chirurgie contaminée : plaie < 4 h, rupture franche d'asepsie, chirurgie génito-urinaire ou biliaire infectée ;
4. chirurgie sale : contamination fécale, ouverture viscérale, chirurgie d'infection avec pus, plaie traumatique > 4 h.

. Les études montrent que le taux d'infection des plaies opératoires passe de 2,1% pour les chirurgies propres à 12,8% pour les chirurgies sales ou infectées. Les améliorations sont particulièrement notables pour la chirurgie contaminée ou sale-infectée, probablement en raison de l'amélioration de la prise en charge et la mise à disposition d'antibiotiques efficaces. Cette classification ne prédit que modérément le risque infectieux en raison de l'importance d'autres facteurs et ceci a conduit au développement de l'index de risque infectieux [85].

Pathogénie des ISO :

c) Paramètres déterminants la survenue d'ISO :

La contamination microbienne est un précurseur indispensable de développement d'ISO. Les paramètres déterminant la survenue d'une infection du site opératoire [102] sont :

- Degré de colonisation / contamination du site opératoire
- Virulence des micro-organismes
- Défenses de l'hôte
- Présence de tissus dévitalisés ou corps étranger

Schématiquement, leur relation avec le risque d'ISO est représentée par l'équation suivante [102] :

$$\text{Risque d'ISO} = \frac{\text{Importance de l'inoculum} \times \text{virulence des germes}}{\text{Résistance de l'hôte}}$$

Sur le plan quantitatif, il est démontré que le risque d'ISO est augmenté lorsque le site chirurgical est contaminé par plus 105 microorganismes / gramme de tissu. Néanmoins ce risque peut être aussi augmenté lorsque la quantité de germes est basse, en cas de présence d'un matériel au niveau site. De même pour les microorganismes qui produisent des toxines ou autres substances capables d'envahir l'hôte, comme par exemple les bactéries Gram négatives.

d) Voies de contamination [100,103]:

On décrit trois voies de contamination :

- Contamination pré-opératoire : plaies ouvertes, séjour préopératoire, etc...
- Contamination per-opératoire : endogène et exogène
- Contamination post-opératoire : drains, pansements, soignants

e) Sources :

Les microorganismes qui sont responsables d'infections du site chirurgical peuvent être acquis par voie endogène, à partir de la flore microbienne du patient ou par voie exogène, à partir de l'environnement ou du personnel de salle d'opération. En cas de chirurgie dite contaminée ou propre contaminée, les microorganismes seront avant tout de source endogène, alors que pour la chirurgie propre, les sources exogènes ont une importance relativement grande. Des données à la fois cliniques et expérimentales suggèrent que 24 à 48 heures après l'opération, le site chirurgical est suffisamment cicatrisé pour devenir résistant à toute infection d'origine exogène [85].

(1) Sources endogènes :

La flore microbienne présente dans la région du site opératoire au moment de l'intervention est responsable de la majorité des infections, comme le montre la figure 2. Ainsi, les staphylocoques dorés et les staphylocoques à coagulase négative, qui sont des germes d'origine cutanée sont les germes les plus fréquemment rencontrés. On suppose qu'ils sont inoculés au moment de l'incision ou pendant l'intervention. Il est évident que la désinfection du site chirurgical va permettre de réduire la flore cutanée. Toutefois, elle ne va pas permettre une réelle stérilisation, certaines bactéries étant enfouies dans les couches profondes de la peau et dans les structures annexes. Lors de l'ouverture des muqueuses (tractus respiratoire, gastro-intestinal et uro-génital), une contamination par la flore normale de ces muqueuses peut se produire. La flore endogène se trouvant à distance du site opératoire peut également être responsable d'infection que cela soit par contact direct

(erreur d'asepsie), par voie hématogène ou lymphatique, ou même par voie aérienne [104,85].

(2) Sources exogènes :

On estime à 10% au maximum les infections du site opératoire dont les micro-organismes sont d'origine exogène. L'innoculation manuportée des micro-organismes peut se faire pendant l'acte chirurgical. Des études ont montré que le cuir chevelu et la sphère oro-pharyngée sont des voies de contamination du site opératoire. Enfin, on a rapporté que le fait de parler dans les salles d'opération contribue à augmenter l'aérosolisation des bactéries.

La contamination par l'air dans les salles d'opération et par l'environnement (matériel et surface) est possible mais reste rare [104,85].

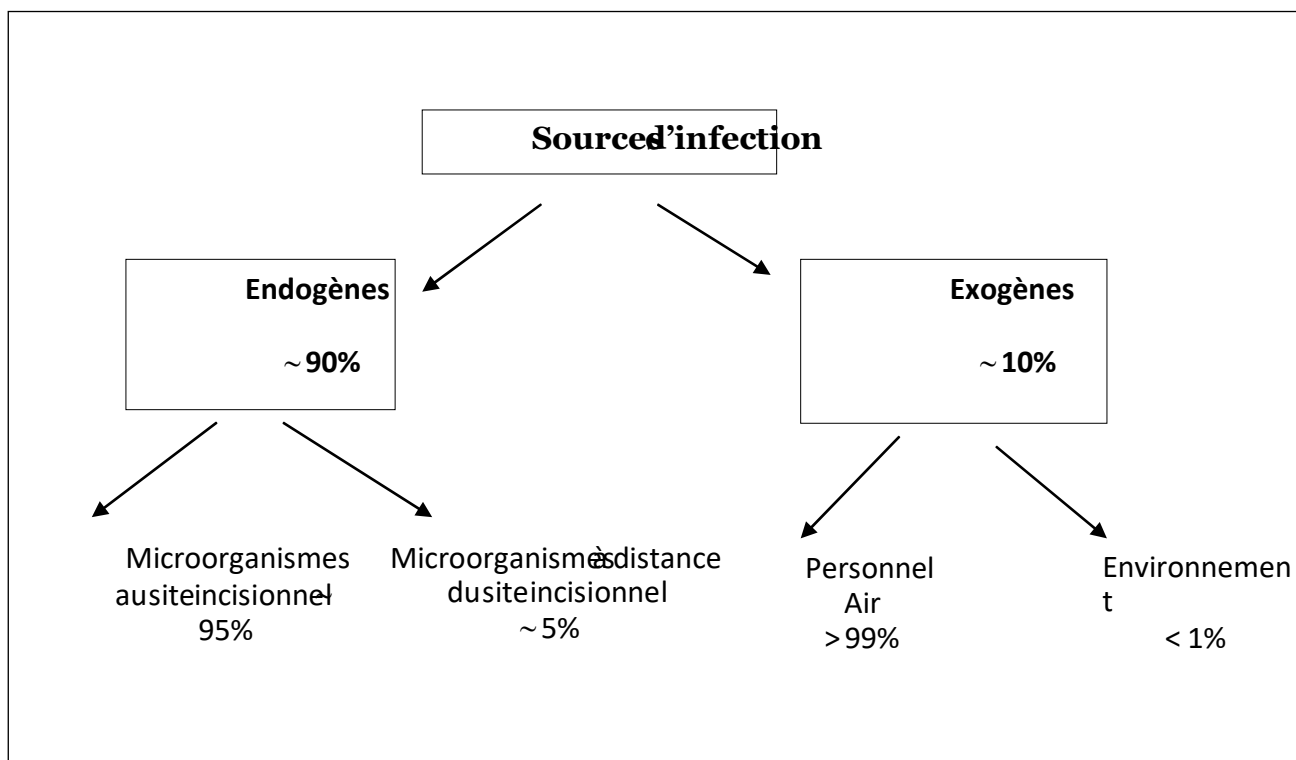


Figure 23: Sources d'infections du site opératoire Source : Francioli. Swiss-NOSO, volume 3, numéro 1, Mars 1996 [85].

f) Agents pathogènes :

Dans tous les cas, tel qu'il est présenté dans le tableau 1, le staphylocoque doré vient largement en tête des bactéries responsables d'infection. Il a pour origine la peau du malade mal préparée et les mains du chirurgien et de l'infirmier. Lorsque les plaies siègent sur le tronc ou à proximité de l'orifice anal, elles sont souvent colonisées par les entérobactéries

(colibacille, protéus), entérocoques et anaérobies. Une infection par le bacille pyocyanique est observée en cas d'utilisation du matériel ou liquides contaminés (y compris les antiseptiques) [105].

AGENTS PATHOGENES	PROPORTION (%) N =28.451
<i>Staphylococcus aureus</i>	18%
<i>Staphylococcus à coagulase négatif</i>	13%
<i>Enterococcus spp</i>	12%
<i>Escherichia coli</i>	9%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8%
<i>Enterobact spp</i>	8%
<i>Protéus mirabilis</i>	4%
Autres	28%

TABLEAU 26: Principaux agents pathogènes lors d'une infection du site opératoire, Etats Unis, 1986-1992. source: Francioli P et al. Infections du site chirurgical : revue. Swiss-Noso, Volume 3, Numéro 1, Mars 1996. [85]

B. PERITONITE :

Introduction :

La péritonite aiguë est l'inflammation aiguë du péritoine par une inoculation septique à partir, le plus souvent, d'un organe intra péritonéal et plus rarement après contamination par voie générale [106].

Considérant la source et la nature de la contamination microbienne, la péritonite peut être classée en primaire, secondaire et tertiaire [106,107]. Quand elle est primaire elle fait le plus souvent suite à une inoculation par voie hématogène [108,109]. Lorsqu'elle est secondaire, elle se fait soit par diffusion à partir d'un foyer infectieux intra abdominal, soit par perforation d'un organe creux du tube digestif [107-109]. La péritonite tertiaire est consécutive à la péritonite secondaire suite à l'échec de la réponse inflammatoire de l'hôte ou à la surinfection [107,108].

La péritonite est une pathologie très fréquente parmi les abdomens aigus chirurgicaux. Sa fréquence est estimée à 3% en France par rapport à l'ensemble des abdomens chirurgicaux aigus, 13,6% à Oman, 20% au Mali et 28,8% au Niger [106]. La péritonite

secondaire généralisée est une des urgences chirurgicales les plus communes [110]. Elle a une mortalité hospitalière élevée (24-35%), aussi bien qu'une morbidité considérable à long terme [111].

En dépit du grand progrès des soins intensifs, de l'antibiothérapie et des techniques chirurgicales, la gestion de la péritonite demeure encore très complexe et représente un défi pour les cliniciens [107,108,110]. Le diagnostic des affections intra abdominales est basé souvent sur les données de l'interrogatoire et l'examen physique [112].

La péritonite aiguë impose, à côté des gestes chirurgicaux indiqués et exécutés à temps, la mise en œuvre intensive des ressources de réanimation ; notamment la correction du désordre hydro électrolytique et antibiothérapie dont le but est de lutter contre la bactériémie et l'extension de l'infection [113,114]. Si ces interventions sont différées ou inadéquates, la péritonite secondaire peut s'étendre rapidement dans toute la cavité abdominale; jusqu'à 40% de malades avec péritonite secondaire peuvent progresser à la septicémie ou au choc septique avec un taux de mortalité élevé pouvant atteindre 30-40% [106,115].

Les péritonites postopératoires sont une complication grave des interventions de chirurgie abdominale, marquées par une fréquence de décès de 30 à 50% des patients selon les séries [106,116]. Bien qu'ayant une incidence faible (elles compliquent 2 à 3 % des laparotomies), les péritonites postopératoires (PPO) doivent absolument être évoquées et diagnostiquées rapidement car leur pronostic est beaucoup plus sévère que celui des péritonites secondaires, avec une mortalité qui se situe entre 30 et 50 % selon les séries [117].

Malheureusement, les PPO sont souvent reconnues tardivement, puisque classiquement diagnostiquées entre le 5ème et le 7ème jour postopératoire, voire même après la 2ème semaine alors qu'il est en fait clairement démontré que la rapidité du diagnostic et un traitement adapté d'emblée sont deux facteurs pronostiques majeurs [116,117]. Carlet et son équipe ont rapporté une mortalité de 6 % quand un traitement chirurgical correct et une antibiothérapie adaptée étaient entrepris d'emblée, alors qu'elle pouvait atteindre 71 % si l'antibiothérapie ne l'était pas et ce, malgré un traitement chirurgical correct, voire même 90 % dans le cas inverse [117] La gravité de la péritonite varie suivant les pays, la durée d'évolution avant la prise en charge, l'étiologie, le traitement, le terrain et l'âge sur lesquels elle survient [113]. Le taux de mortalité due à la péritonite aiguë augmente avec l'intervalle de temps entre la perforation de l'organe creux et la chirurgie [110].

Classification de la péritonite :

La classification de WITTMANN propose une stratification en 3 groupes déterminés par le mode de contamination de la cavité péritonéale: péritonites primaires, secondaires et tertiaires. Selon l'étendue de la lésion ; la péritonite peut être locale ou généralisée [112].

a) Péritonite primaire :

Les péritonites primaires sont dues à une infection spontanée mono-bactérienne du péritoine et leur traitement est médical [112]. Il s'agit typiquement d'une infection d'ascite à colibacilles par voie hématogène chez les patients cirrhotiques, ou d'une infection à staphylocoques par l'intermédiaire du cathéter chez les patients avec une dialyse péritonéale. Les péritonites primaires surviennent chez moins de 10 % des patients cirrhotiques et tous les 15 mois pendant une dialyse péritonéale. Sans la présence d'un facteur prédisposant (ascite ou dialyse péritonéale), elles sont extrêmement rares [118].

b) Péritonite secondaire :

Les péritonites secondaires sont liées soit à la diffusion d'une infection abdominale localisée, soit à la perforation d'un viscère digestif [114]. Dans le premier cas, l'infection est d'abord limitée à la muqueuse digestive, puis, en l'absence de reconnaissance et de traitement, l'infection gagne la totalité de la paroi digestive et diffuse dans le péritoine [118]. La gravité de la péritonite aiguë et l'apparition des manifestations infectieuses systémiques sont liées à plusieurs facteurs : la gravité de l'infection organique initiale ; la virulence et la concentration des germes concernés ; la capacité de résistance de l'organisme au niveau local par la formation des adhérences et la phagocytose bactérienne et systémique (capacités anti-infectieuses et immunitaires générales) [118].

(1) Causes des péritonites secondaires :

Infection/perforation intra-abdominale :

- Appendicite
- Cholécystite
- Perforation d'ulcère gastrique, duodéal ou intestinal
- Maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique

Postopératoire :

- Contamination per opératoire
- Complication postopératoire (désunion anastomotique)

Post-traumatique :

- traumatisme abdominal perforant [118]

c) Péritonite tertiaire :

Les péritonites tertiaires sont des péritonites aiguës devenues chroniques malgré un traitement bien conduit (éradication du foyer primitif abdominal par une ou plusieurs interventions ou drainages et antibiothérapie adaptée) [108].

Physiopathologie :

d) Péritonite localisée :

Dans la phase initiale d'une péritonite aiguë, le processus inflammatoire est localisé. La réaction initiale à la dissémination microbienne est une sécrétion d'histamine qui provoque, dans un délai de 2 à 4 heures, une dilatation locale des vaisseaux et une augmentation de la perméabilité péritonéale.

Dans la zone inflammatoire se forme alors un épanchement liquidien intra péritonéal contenant du plasma riche en anticorps et en fibrine. La fibrine contribue à la localisation du processus inflammatoire par la formation d'adhérences. La division de la cavité péritonéale en espaces anatomiques différents (par exemple le ligament falciforme sépare les espaces sous-phréniques gauche et droit) facilite cette réaction de défense. Parallèlement, se produit en 12 à 24 heures une accumulation intra péritonéale de granulocytes et de monocytes provoquant une phagocytose bactérienne. Tant que le nombre de bactéries dans la zone péritonéale contaminée est faible (< 10⁵ microorganismes/mL), le processus inflammatoire demeure le plus souvent localisé. La réaction de défense péritonéale peut ainsi induire une guérison complète sans signe clinique d'une péritonite aiguë ou favoriser l'évolution vers un abcès souvent observé dans le cadre d'une péritonite tertiaire [118].

e) Péritonite généralisée :

Plusieurs facteurs peuvent néanmoins conduire à une diffusion rapide du processus inflammatoire : un type de micro-organisme particulièrement virulent, une concentration élevée de microorganismes ou une défaillance du système immunitaire. Dans une péritonite bactérienne, la pathogénie est principalement liée aux effets de l'endotoxine libérée de la paroi de certaines bactéries à Gram négatif. Une fois que la barrière physiologique à l'endotoxine constituée par le système réticulo-endothélial du foie est franchie, ses effets pathogènes complexes peuvent s'exercer au niveau systémique sur le centre thermorégulateur (hyperthermie), sur la granulopoïèse et les cellules phagocytaires (leucopénie puis leucocytose), sur le système vasculaire avec une rétention liquidienne et la constitution d'un 3ème secteur (insuffisance rénale, insuffisance respiratoire consécutive à

une diminution de la diffusion d'oxygène) et, enfin, par une activation des systèmes biologiques comme celui du complément ou de la coagulation (thrombocytopenie induite par une agrégation thrombocytaire). Ces différents effets de l'endotoxine peuvent conduire jusqu'au choc endotoxinique [118].

Prise en charge de la péritonite aiguë :

f) But :

Eradiquer le foyer infectieux, Lutter contre l'infection et assurer l'équilibre hydro électrolytique.

Les moyens :

g) Les moyens médicaux :

(1) La réanimation :

C'est le premier temps essentiel ; elle associe : La rééquilibration hydro électrolytique par perfusion de solutés avec une voie veineuse centrale permettant la mesure répétée de la pression veineuse centrale. La sonde naso-gastrique pour l'aspiration douce et continue, la sonde urinaire pour la surveillance de la diurèse horaire. [119]

- L'antibiothérapie : Précoce, active sur les germes aérobies et anaérobies et les Gram négatifs, adaptée aux germes retrouvés dans les différents prélèvements (pus péritonéal, hémocultures). [119]

h) Traitement chirurgical :

Quelle que soit la pathologie, les objectifs de la chirurgie sont toujours identiques et reposent sur cinq préceptes :

- identifier la source de contamination ;
- supprimer la source de contamination ;
- identifier les germes en cause ;
- réduire la contamination bactérienne ;
- prévenir la récurrence ou la persistance de l'infection. [119]

Le traitement chirurgical est composé de deux étapes : résection ou suture du viscère source de l'infection et toilette péritonéale. Dès le début de l'intervention, un prélèvement

bactériologique du liquide péritonéal est effectué pour adapter l'antibiothérapie postopératoire en fonction du ou des germes retrouvés. [118,119]

(1) Traitement du foyer infectieux :

Le geste chirurgical dépend de l'origine de la péritonite. Il peut être simple, telle une appendicectomie ou la suture d'un ulcère duodéal perforé. Dans d'autres cas, une résection majeure est nécessaire comme une gastrectomie pour traiter un cancer gastrique perforé ou une colectomie pour traiter une diverticulite colique compliquée. [118]

Lorsqu'une résection au niveau du grêle ou du côlon est nécessaire, le choix entre le rétablissement de la continuité par une ou plusieurs anastomoses digestives et la réalisation de stomie pour dériver le contenu digestif et éviter une anastomose à risque de désunion dépend du degré d'inflammation péritonéale, du syndrome inflammatoire généralisé et de l'état général du patient. Ces interventions d'urgence sont le plus souvent faites par une laparotomie médiane. L'approche laparoscopique est maintenant admise dans la péritonite appendiculaire et dans la péritonite par perforation d'un ulcère duodéal. [118]

(2) Toilette péritonéale :

La seconde étape est une toilette péritonéale pour évacuer le liquide péritonéal infecté. Les sécrétions contaminées et infectées doivent être aspirées avec un soin particulier. Il n'y a pas de preuves scientifiques qu'un lavage péritonéal abondant diminue la mortalité ou les complications infectieuses postopératoires pour les malades qui reçoivent un traitement antibiotique systémique adapté. Un débridement agressif peut provoquer un saignement important du péritoine inflammatoire dénudé et des lésions de l'intestin fragilisé. Cela doit être évité. L'utilisation d'un drainage abdominal n'est pas systématique comme cela a longtemps été proposé. Ce dernier est réservé aux abcès abdominaux dont la cavité ne peut pas être comblée par de l'épiploon ou l'intestin. [118]

(3) Interventions secondaires :

Parfois, on ne peut obtenir une exérèse idéale lors de l'intervention initiale, par exemple après un débridement pour des nécroses pancréatiques infectées. Dans ce cas, de même que pour une péritonite postopératoire persistante, malgré un bon contrôle initial, une ou plusieurs ré interventions peuvent être planifiées. La création d'une laparostomie (fermeture provisoire de l'aponévrose par l'intermédiaire d'une prothèse) peut ainsi être nécessaire et faciliter la réexportation [118]

C. SEPTICEMIE :

Introduction :

La septicémie est la présence des microorganismes viables dans le sang. Une infection bénigne se produit fréquemment (par exemple un abcès dentaire, une gastro-entérite, le virus de la grippe) et le système immunitaire peut facilement la combattre et l'éliminer. Néanmoins, lors d'une infection plus sévère, le système immunitaire peut se trouver dans l'incapacité de gérer cette invasion de micro-organismes. Le système de réponse immunitaire réagit de façon excessive et incontrôlée à l'infection pour devenir totalement inopérant. Il apparaît aussi qu'au cours d'une septicémie des interactions inflammatoires, coagulatoires et fibrinolytiques débouchent sur la mort du patient. Le sepsis peut être défini comme la réponse inflammatoire systémique à l'infection. Le choc septique représente la forme la plus grave de cette réponse inflammatoire, sa traduction clinique est représentée par un état infectieux grave associant des dysfonctions d'organes à une défaillance circulatoire ne répondant pas au remplissage vasculaire et nécessitant l'utilisation de drogues vasoactives. Le pronostic vital du patient est souvent engagé et il s'agit d'une urgence thérapeutique. La distinction faite entre syndrome infectieux sévère et choc septique a pour but de définir des groupes homogènes de maladies. Il existe pourtant une continuité évidente entre ces deux états. Il est donc nécessaire de traiter précocement ces maladies afin d'éviter le passage au stade le plus grave. [120]

Les principales portes d'entrée :

Les bactéries passent dans le sang à partir d'un ou de plusieurs sites infectieux. Les principaux foyers infectieux (aussi appelés portes d'entrée) sont le plus souvent : Pulmonaires, Urinaires, Digestives et biliaires, Cutanées, Cardiaque, Utérin (génitales), Dentaires, Méningée, Chirurgicales, d'origine traumatique. [120]

Les principales portes d'entrée d'un choc septique par ordre décroissant sont les origines pulmonaire, hépato-digestive, urinaire, cathéter, cutanée et méningée. [120]

Les infections à l'origine des états septiques graves peuvent être très diverses, qu'elles soient communautaires ou liées aux soins, mais sont néanmoins largement dominées par les infections respiratoires, puis intra-abdominales, suivies loin derrière par les infections urinaires, de la peau et des tissus mous et, chez les malades déjà hospitalisés, les infections intra-vasculaires. [120]

Ce sont donc ces sources d'infection qui doivent être recherchées en priorité. D'autres infections à l'origine d'états septiques graves sont moins fréquentes, et de diagnostic plus ou moins aisé : méningites, endocardites, infections ostéo-articulaires. [120]

Choc septique:

La gravité de l'infection est le fait d'un déséquilibre entre un agent causal et la réponse immuno-inflammatoire de l'hôte infecté. La survenue du choc septique résulte de l'invasion de l'organisme par des agents infectieux (bactérie à gram négatif et à gram positif, champignons, virus) suivie d'une activation des nombreux systèmes cellulaires (macrophages, leucocytes, plaquettes, cellules endothéliales...) et humoraux (complément, coagulation, protéases). Il est bien évident que les capacités de l'agresseur à dépasser les systèmes de lutte anti-infectieuse sont fonction du nombre et de la virulence de cet agresseur mais aussi des défenses immunitaires de l'hôte. [120]

L'activation cellulaire et la libération des médiateurs pro-inflammatoires, sont responsables d'altérations cellulaires et microcirculatoires qui vont s'étendre au système vasculaire et entraîner:

- 1- Une augmentation de la perméabilité capillaire ce qui aboutit à une augmentation du flux liquidien et protidique du secteur vasculaire au secteur interstitiel, ce qui est responsable du syndrome œdémateux ; par ailleurs il y a des anomalies de l'utilisation de l'oxygène au niveau périphérique.
- 2- Une défaillance cardio-circulatoire qui associe une hypovolémie absolue à une hypovolémie relative par vaso-dilatation périphérique donc une atteinte myocardique aiguë précoce est souvent présente avant l'apparition du choc et est réversible à la guérison de l'infection. Cette altération myocardique est globale. Elle se traduit par une diminution voire un effondrement de la fonction d'éjection ventriculaire. IL existe alors des facteurs sériques dépresseurs myocardiques qui sont libérés. Ce sont les cytokines: TNF (tumor necrosis facteur), IL1, 2, 6(interleukine 1, 2, 6), qui sont des molécules de la cascade de l'inflammation. Ces cytokines diminuent directement la contractilité des myocytes cardiaques. L'élément prédominant reste cependant la vasoplégie artérielle et veineuse qui conditionnera le traitement symptomatique initial.
- 3- modification de la régulation de la perfusion de chaque organe à l'origine d'une mal-distribution des débits sanguins régionaux entraînant une diminution de la perfusion tissulaire, une altération de la micro-circulation et l'apparition de dysfonctions d'organes. [120]

Conduite à tenir devant un choc septique:

1. Mettre en place, sans délai, une voie d'abord vasculaire de bon calibre et démarrer un **remplissage vasculaire** par des bolus de cristalloïdes (500 ml/15 min), en évaluant la réponse hémodynamique à celui-ci (index cliniques de remplissage vasculaire, mesure de la PVC, lactatémie, diurèse).
2. Prélever sans délai des **hémocultures** rapprochées (2 dans l'heure), et obtenir les autres prélèvements à visée microbiologique guidés par l'examen clinique.

3. Administrer des **antibiotiques sans délai** (au maximum dans les 3 heures), adaptés à l'origine présumée du foyer infectieux, à l'épidémiologie générale et locale, et aux risques spécifiques au malade, en tenant compte du résultat d'éventuels examens directs de prélèvements.
4. Compléter si nécessaire, les examens biologiques (fonction rénale, glycémie, hématologie et coagulation) et obtenir un **dosage de lactatémie** s'il n'est déjà disponible, pour préciser les caractéristiques et le retentissement fonctionnel du syndrome septique.
5. Instaurer une **surveillance rapprochée des fonctions vitales** (pression artérielle, diurèse, lactatémie).
6. Demander sans délai un **avis spécialisé** au réanimateur pour **évaluer le malade sur place et organiser la suite de la prise en charge et son transfert** en réanimation, **en tenant compte des aspects éthiques**.
7. L'absence de réponse satisfaisante au remplissage vasculaire au-delà de 60 minutes (= choc septique) **impose le transfert rapide dans une structure de réanimation**, après avoir mis en route l'ensemble des mesures thérapeutiques précédentes, et éventuellement débuté un **traitement vasopresseur**. [120]

Traitement :

Le traitement est choisi en fonction de la gravité des signes cliniques, du germe suspecté, de la diffusion de l'antibiotique bactéricides. IL est entrepris 4 à 8 heures après la constatation des signes cliniques. Il est institué par une antibiothérapie à large spectre en attente des résultats de l'antibiogramme, L'antibiothérapie sera ensuite adaptée au germe en cause, suivant son type et son degré de résistance évalué à l'antibiogramme. L'antibiotique sera administré initialement par voie parentérale et relais oral vers le 5^{ème} jour si possible sans diminuer l'efficacité. La monothérapie est la règle, sauf signes de gravité, ou pour certaines bactéries (*P.aeruginosa*, *Enterococcus species*, *Staph Méti R*) souvent une bithérapie, associé à un traitement symptomatique (antipyrétiques si hyperthermie ++, rééquilibrage hydroélectrolytique...). [120]

Le traitement antibiotique :

En l'absence de foyer infectieux évident, le traitement comportera le plus souvent une association d'antibiotiques avec une céphalosporine de 3^{ème} génération et un aminoside afin d'élargir le spectre et d'être rapidement bactéricide. Dans un deuxième temps l'identification de l'agent pathogène et ensuite de son antibiogramme doivent faire reconsidérer et modifier l'antibiothérapie instituée de première intention. Il est très important de resserrer le spectre thérapeutique. Il faut tenir compte aussi d'une éventuelle antibiothérapie préalable. Il faut tenir compte des pathologies associées et notamment d'une insuffisance rénale ou hépatique. Les données cliniques permettent généralement de guider les prélèvements locaux des sites accessibles, en complément des hémocultures systématiques prélevées d'emblée, en demandant chaque fois que possible un examen direct par Gram, qui orientera le traitement antibiotique. Une fois cette démarche

rapidement effectuée, le choix des antibiotiques et la décision d'administration peut être prise (dans les 3 heures de l'admission ou du diagnostic), tandis que le traitement symptomatique (remplissage vasculaire) est poursuivi. Le choix du traitement antibiotique est fonction du mode d'acquisition de l'infection (communautaire ou lié aux soins), du foyer infectieux présumé et de l'épidémiologie générale et éventuellement locale (notamment pour les infections hospitalières) associée à ce type d'infection, et de la pharmacodynamie des molécules utilisées et des risques d'intolérance prévisibles. Les doses prescrites doivent être maximales d'emblée, parentérales, souvent avec une dose de charge initiale, en particulier pour les bêta-lactamines (voir le tableau). En l'absence d'orientation étiologique initiale devant un état septique grave, on débutera un traitement empirique par une association définie localement (le plus souvent une bêta-lactamine à large spectre active sur les staphylocoques, les streptocoques et les entérobactéries dans les infections communautaires, ou une céphalosporine active sur le pyocyanique dans les infections nosocomiales, en association avec un aminoside). Dans tous les cas, le traitement doit être réévalué dès réception des premiers résultats microbiologiques (qu'ils soient positifs ou négatifs) et, de manière systématique, 48 heures après le début du traitement. [120]

Familles	Antibiotiques	Posologie de la première injection	Mode d'administration
Bêtalactamines	amoxicilline	2 g	Ivl
	Amoxicilline + Ac. Clavulanique	2 g	Ivl
	oxacilline	1 g	Ivl
	ticarcilline	5 g	Ivl
	pipéracilline	4 g	Ivl
	Pipéracilline + Tazobactam	4 g	Ivl
	C3G	Céfotaxime	2 g
Céftriaxone		2 g	Ivl
Ceftazidime		2 g	Ivl
Céfépime		2 g	Ivl
Carbapenem	Imipénème	1 g	Ivl
Aminosides	gentamicine	5 mg/kg	perfusion 30 min
	Amikacine	20 mg/kg	perfusion 30 min
	tobramycine	5 mg/kg	perfusion 30 min
Glycopeptides	vancomycine	15 mg/kg	perfusion 1 h.
Fluoroquinolones	Ofloxacin	400mg	Ivl

	ciprofloxacine	400 mg (800 mg)	Ivl
Macrolides	érythromycine	1 g	ivl
	spiramycine	3 MU	ivl

Tableau27 : d'administration initiale des antibiotiques au cours des états septiques graves et les posologies proposées chez l'adulte [120]

CHAPITRE IV:
UTILISATION PRATIQUE DES
ANTIBIOTIQUES

III. UTILISATION PRATIQUE DES ANTIBIOTIQUES:

A. QUAND ET COMMENT DEBUTER UNE ANTIBIOTHERAPIE ?

Colonisation ou infection ?

Le préalable à toute prescription d'antibiotique est de définir si la ou les bactéries isolées sont responsables de l'infection, ou s'il s'agit d'une simple colonisation bactérienne. Il existe en effet chez l'Homme quatre flores dites commensales, qu'il est indispensable de connaître et de prendre en considération pour toute interprétation d'un prélèvement bactériologique : Flore pharyngée, Flore cutanée, Flore intestinale, Flore génitale. [33]

L'isolement d'une bactérie à partir d'un échantillon n'implique donc pas nécessairement une infection. L'existence de ces flores permet de distinguer deux types de prélèvements : ceux habituellement stériles (urines, sang, liquide pleural, liquide céphalorachidien, etc.), de ceux potentiellement contaminés par une flore commensale (plaie, prélèvement vaginal, crachat). [33]

L'interprétation qui découle de l'isolement d'une bactérie dans ces deux types de prélèvement est différente :

- dans un prélèvement habituellement stérile : toute bactérie isolée est considérée comme potentiellement pathogène (à confronter avec les signes cliniques et autres paramètres biologiques tels qu'une hyperleucocytose ou une élévation de la protéine C réactive [CRP]) ;

- dans un prélèvement contaminé par une flore commensale : il faut définir en fonction de la bactérie isolée s'il s'agit d'un contaminant, d'une colonisation ou d'une bactérie pathogène. [33]

Faut-il faire un prélèvement à visée bactériologique au préalable ?

Le prélèvement bactériologique est indispensable lorsque : l'infection est sévère ; les bactéries pouvant être responsables sont variées et/ou de sensibilité inconstante aux antibiotiques (endocardites, méningites, abcès, infections abdominales, infections sur matériel, etc.) ; et/ou l'antibiothérapie appliquée est inefficace.

Le diagnostic bactériologique peut en revanche être superflu lorsque le diagnostic clinique est facile (ex. cystite sans risque de complication) et que les bactéries retrouvées et leur sensibilité aux antibiotiques sont régulièrement documentées par des études épidémiologiques (ex. cystite simple, communautaire, E. coli dans 80 % cas). Cependant, la dissémination de bactéries multirésistantes, tant au niveau hospitalier que communautaire, tend à rendre le diagnostic bactériologique indispensable.

La réalisation des prélèvements à visée bactériologique est rendue complexe du fait de plusieurs facteurs :

- l'existence de flores commensales ;
- la multiplicité des bactéries pouvant être à l'origine d'une seule et même infection ;
- et la diversité des échantillons à analyser : liquides divers (céphalorachidiens, péritonéal, pleural, etc.), tissus (biopsies, valves cardiaques, os, etc.), écouvillons, pus, matériel implanté, urines, selles, etc.

Les prélèvements doivent être effectués :

- le plus tôt possible, avant toute mise en place d'antibiothérapie ;
- à la fois au site de l'infection et à la porte d'entrée (en particulier pour les bactériémies) ;
- de façon stérile et rapidement acheminés au laboratoire dans les conditions adéquates.

Des recherches standards sont effectuées en fonction de la localisation de l'infection et des bactéries habituellement retrouvées ; des recherches spécifiques et supplémentaires sont menées uniquement en fonction de la demande du clinicien et des renseignements cliniques fournis. [33]

B. QUEL TYPE D'ANTIBIOTHERAPIE METTRE EN PLACE ?

Les antibiotiques ne sont indiqués que dans les infections bactériennes. Ils ne préviennent pas les surinfections et sélectionnent les bactéries résistantes, à la fois au niveau du site infectieux si l'antibiothérapie est inadaptée, mais aussi au niveau des flores commensales. Ils sont donc à utiliser avec précaution : le choix de l'antibiotique, de la voie d'administration et de la posologie doit être réfléchi. On distingue différents types d'antibiothérapie :

Antibiothérapie probabiliste :

Prescrite dans l'attente du résultat bactériologique ou uniquement sur des critères cliniques. Elle est fondée sur la connaissance de la sensibilité naturelle de la ou des bactéries généralement impliquées dans le type d'infection et, en milieu hospitalier, sur l'écologie connue du service où séjourne le patient. Elle doit être adaptée, si besoin, lorsque les bactéries sont identifiées et les antibiogrammes connus (même si l'antibiotique convenait, il faut privilégier une molécule avec le spectre le plus étroit possible, on parle alors de réaliser une désescalade thérapeutique). [33]

Antibiothérapie documentée :

visée une infection bactérienne caractérisée d'un point de vue clinique et/ou bactériologique ; on parle plus souvent d'antibiothérapie documentée lorsque la bactérie a été identifiée et que l'antibiogramme est connu. [33]

Antibiothérapie prophylactique :

visée à prévenir une infection précise dans des circonstances définies (en particulier prévention des infections postopératoires). [33]

C. QUEL ANTIBIOTIQUE CHOISIR ?

Contrairement aux autres médicaments, la prescription d'un antibiotique doit non seulement tenir compte du patient mais aussi de la bactérie. Le choix initial repose ainsi sur l'analyse de plusieurs critères :

Le foyer infectieux :

Il est nécessaire d'obtenir des concentrations efficaces au niveau du foyer, en tenant compte des propriétés pharmacocinétiques de l'antibiotique, et en particulier de sa diffusion. La diminution rapide de l'inoculum bactérien est indispensable, parfois en s'aidant d'un drainage chirurgical. Cette stratégie majore l'efficacité et diminue le risque de sélection des bactéries résistantes. [33]

La bactérie :

Dans l'attente des résultats microbiologiques ou en l'absence de prélèvement, elle peut être évoquée sur un certain nombre d'arguments tels que la clinique, la porte d'entrée, le terrain, le contage. Il est alors question de « pari bactériologique » basé sur la probabilité de responsabilité d'une bactérie : par exemple *E. coli* dans les infections urinaires, le pneumocoque dans les pneumonies communautaires de l'adulte ou les staphylocoques dans

certaines infections cutanées, etc. Certaines infections sont plutôt monomicrobiennes (méningite, pneumopathie, septicémie, infection sur matériel, etc.) et d'autres volontiers polymicrobiennes (infections abdominales, abcès, pied diabétique, etc.). [33]

Le patient :

D'une façon générale, il faut privilégier la tolérance dans le traitement des infections bénignes, et l'efficacité dans le traitement des infections sévères. On choisit alors les antibiotiques bactéricides, à large spectre, ou des associations d'antibiotiques pour élargir le spectre. Ne pas oublier de prendre en compte les antécédents allergiques du patient (allergie vraie), une éventuelle insuffisance rénale ou hépatique, et toute situation pouvant entraîner une augmentation du volume de distribution (grossesse, ascite, œdème). [33]

L'impact écologique :

À activité et profil de tolérance comparables, il faut choisir l'antibiotique avec le spectre le plus étroit. Le recours à une association d'antibiotiques ne doit pas être systématique car elle augmente la pression de sélection sur la flore commensale, et doit respecter les recommandations de prise en charge optimale des différents syndromes infectieux. Le respect du schéma posologique de chaque antibiotique, la réalisation des adaptations nécessaires (en cas d'insuffisance rénale ou de dosages sériques) et le choix de la voie d'administration la mieux adaptée à l'infection et au patient sont déterminants pour une bonne efficacité du traitement. [33]

D. COMMENT EVALUER LE TRAITEMENT ?

L'efficacité d'une antibiothérapie se juge principalement sur une amélioration rapide de la clinique (disparition de la fièvre et des signes cliniques), une négativation des prélèvements microbiologiques et une normalisation des paramètres inflammatoires (CRP). Il est recommandé de réévaluer toute antibiothérapie 48 à 72 heures après son initiation de façon à juger de son efficacité (échec en cas de persistance de signes locaux et généraux de l'infection) et de pouvoir adapter l'antibiothérapie probabiliste éventuellement mise en place en choisissant l'antibiotique avec le spectre le plus étroit. Le seul critère de guérison est l'absence de rechute à l'arrêt du traitement. [33]

Évaluation de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques

L'objectif de l'antibiogramme est de prédire la sensibilité d'une bactérie à plusieurs antibiotiques dans une optique thérapeutique ; les antibiotiques testés sont ceux auxquels la bactérie est habituellement sensible. Il sert également à la surveillance épidémiologique de la résistance bactérienne et à l'identification bactérienne par la mise en évidence de résistances naturelles. La mesure des CMI des antibiotiques est réalisée de façon usuelle par

deux techniques : la diffusion en milieu gélosé et les techniques automatisées de dilution en milieu liquide, qui sont décrites ci-après. [33]

E. QUELLES CHIRURGIES DES CLASSES D'ALTEMEIER DOIVENT FAIRE L'OBJET D'UNE ANTIBIOPROPHYLAXIE ?

Il faut utiliser une antibioprophylaxie dans certaines interventions de chirurgie « propre » (voir les tableaux ci-dessous pour les chirurgies concernées) et pour toutes les chirurgies « propres-contaminées » (141)

les classes d'Altemeier sont chirurgie propre, propre-contaminée, contaminée, infectée. Cette stratégie préventive s'applique à certaines interventions « propres » ou « propres-contaminées » (121,122,123,124). Pour les interventions « contaminées » et « sales », l'infection est déjà en place et relève d'une antibiothérapie curative dont les règles sont différentes notamment en termes de durée de traitement, la première dose étant injectée en période préopératoire (125,126).

F. QUELS SONT LES PRINCIPES DU CHOIX DES ANTIBIOTIQUES UTILISES ?

L'antibiotique doit inclure dans son spectre d'action les bactéries les plus fréquemment en cause dans l'infection du site opératoire. (141)

L'antibioprophylaxie (ABP) doit s'adresser à une cible bactérienne définie, reconnue comme la plus fréquemment en cause. Le protocole d'ABP doit comporter une molécule incluant dans son spectre les cibles bactériennes. 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 (127,128,129,130).

Chaque équipe doit déterminer dans un protocole écrit quel est le praticien responsable de la prescription de l'ABP et de sa surveillance. Celui-ci peut être l'anesthésiste-réanimateur, le chirurgien, le gastroentérologue, l'imageur... En France l'ABP est pratiquement toujours gérée par les anesthésistes- réanimateurs. Cependant il y a une responsabilité partagée avec les opérateurs. Le protocole de service doit clairement déterminer qui fait quoi en la matière (131,132).

La dose initiale (ou dose de charge) de l'antibiotique est habituellement le double de la dose usuelle. Cette recommandation s'applique jusqu'à un poids de 100 kg (les données pharmacocinétiques permettent d'être assuré d'obtenir des concentrations tissulaires d'antibiotique suffisantes. Chez l'obèse (patient de plus de 100kg et index de masse

corporelle > 35 kg/m²), même en dehors de la chirurgie bariatrique, les doses de bêtalactamines doivent être le double de celles préconisées pour les patients non obèses. Pour la vancocymine et la gentamicine voir le tableau concernant la chirurgie bariatrique. Des réinjections sont pratiquées pendant la période opératoire, toutes les deux demi-vies de l'antibiotique, à une dose soit similaire, soit de moitié de la dose initiale. Par exemple, pour la céfazoline, d'une demi-vie de 2 heures, une réinjection n'est nécessaire que si l'intervention dure plus de 4 heures.

Les protocoles d'ABP sont établis localement après accord entre chirurgiens, anesthésistes- 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 du site opératoire et des microorganismes responsables chez les malades opérés ou non. Une évaluation régulière des pratiques professionnelles (EPP) est fortement recommandée (voir le référentiel EPP du Collège Français des Anesthésistes-Réanimateurs – www.cfar.org) (133,134).

L'alternance systématique avec d'autres molécules également valables pour la même indication peut être envisagée. Ainsi, dans chaque établissement ou chaque unité de soins il faut établir une politique de l'ABP c'est-à-dire une liste des interventions regroupées selon leur assujettissement ou non à l'ABP avec, pour chaque groupe, la molécule retenue et son alternative en cas d'allergie. De plus, les malades à risque infectieux élevé font l'objet d'une ABP particulière que l'on peut dire « personnalisée ». Dans un même service, il est recommandé de choisir distinctement les molécules utilisées en ABP et en antibiothérapie curative. Les protocoles sélectionnés doivent être écrits, cosignés par les anesthésistes-réanimateurs et les opérateurs et validés par le Clin et selon l'organisation interne par la Commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles ou par la commission des agents anti-infectieux.

Ces protocoles doivent être disponibles et éventuellement affichés en salles de consultation pré- anesthésique, en salles d'intervention, en salles de surveillance post-interventionnelle et dans les unités de soin.

Malades présentant un risque infectieux particulier:

De nombreux facteurs ont été considérés comme potentiellement ou certainement liés à la survenue d'une infection du site opératoire. Leur présence n'est pas pour autant la justification pour prescrire une ABP dans des situations où celle-ci n'est pas recommandée. Seules des études avec un haut niveau de preuve sur le sujet autoriseraient, si elles étaient positives, la prescription d'une ABP en cas de la présence d'un facteur de risque donné. (141)

Sujets potentiellement colonisés par une flore bactérienne nosocomiale et ré-intervention précoce pour une cause non- infectieuse.

Il s'agit de sujets hospitalisés dans les trois mois précédents dans des unités à haut risque

d'acquisition de ce type de flore : unités de réanimation, centres de long séjour ou de rééducation, voyage à l'étranger dans l'année qui précède. ... Le risque existe alors d'une colonisation par des entérobactéries multi-résistantes ou du *Staphylococcus aureus* méticilline-résistant. Se pose le problème du dépistage de ces patients qui fait encore l'objet de débats.

Il s'agit aussi de patients soumis à une ré-intervention précoce pour une cause non-infectieuse.

Pour tous ces patients, un dépistage du portage de ces bactéries multirésistantes peut être préconisé. Le choix habituel de l'ABP peut être modifié par l'emploi, isolément ou en association, de molécules antibiotiques utilisées habituellement en traitement curatif (céphalosporines de 3e génération, quinolones systémiques, aminosides et vancomycine).

Dans tous les cas :

- 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 à la période opératoire.

Patients ayant reçu une radiothérapie, soumis à une chimiothérapie ou une corticothérapie, patients ayant un diabète déséquilibré, patients très âgés, obèses ou très maigres.

Bien que ces patients soient à haut risque d'infection du site opératoire, ils auront des infections dues aux « bactéries cibles » de l'ABP habituelle. Aucune transgression des protocoles proposés n'est donc justifiée chez ces patients.

En ce qui concerne la prévention de l'infection du site opératoire, on peut schématiser deux situations :

- malade ambulatoire : l'infection postopératoire est liée à des bactéries communautaires. L'ABP est choisie en fonction de l'organe greffé.
- malade potentiellement colonisé par une flore nosocomiale : l'ABP est adaptée en fonction de l'écologie locale et inclut des molécules habituellement réservées aux traitements des infections déclarées.

Dans tous les cas, la durée de prescription reste limitée : dose unique, ou, au maximum, prescription jusqu'à 48 heures (135,136).

G. QUEL EST LE MOMENT DE LA PRESCRIPTION ?

Il faut toujours que l'antibioprophylaxie (ABP) précède l'intervention dans un délai d'environ 30 minutes. Lors d'utilisation de vancomycine la perfusion doit être débutée suffisamment tôt pour être terminée au mieux 30 minutes avant l'intervention. (141)

L'ABP doit toujours précéder l'intervention dans un délai d'environ 30 minutes (137,138,139,140). Ce point est fondamental. La séquence d'injection des produits d'induction doit être séparée de 5 à 10 min de celle de l'ABP, afin, en cas de réaction allergique, de faire la part de ce qui revient à chacune. L'opérateur doit s'assurer que l'ABP a bien été prescrite. L'application de la « check-list » fait vérifier l'administration de l'ABP. (141)

H. QUELLE EST LA DUREE DE LA PRESCRIPTION ?

Il faut probablement recommander une prescription limitée le plus souvent à la période opératoire, parfois à 24 heures, exceptionnellement à 48 heures et jamais au-delà. (141)

l'ABP doit être brève, limitée le plus souvent à la période opératoire, parfois à 24 heures et exceptionnellement à 48 heures et jamais au-delà . La présence d'un drainage du foyer opératoire n'autorise pas à transgresser ces recommandations. Il n'y a pas de raison de prescrire des réinjections lors de l'ablation de drains, sondes ou cathéters . Le caractère ambulatoire de la chirurgie ne fait pas modifier les protocoles habituellement utilisés.(141)

I. VOIES D'ADMINISTRATION, RYTHMES D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIES DES PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES :

DCI	Voie	Rythme	Posologie/j	
			Adultes	Enfants
Bêta-lactamines				
<i>Pénicillines</i>				
Pénicilline G	IV	3-4/j	1-50 UI/j selon les cas	50-150 000 UI/kg/j Max 20 UI/j
Pénicilline V	Orale	2/j (préventif) 2-4/j (curatif)	Préventif : 2 UI/j Curatif : 2-4 UI/j	≤ 40 kg Préventif : 50-100 000 UI/kg/j Max : 2 UI/j Curatif : 50-100 000 UI/kg/j
Pénicilline G forme retard	IM	1/15 j (préventif) 1 seule injection (curatif)	2,4 UI/injection	< 25 kg : 0,6 UI/injection ≥ 25 kg : 1,2 UI/injection
<i>Aminopénicillines</i>				
Amoxicilline	Orale	2-3/j	1-6 g/j	25-50 mg/kg/j
	IV	3-4/j	2-12 g/j	50-200 mg/kg/j
Amoxicilline + acide clavulanique	Orale	2-4/j	2-3 g/j	80-200 mg/kg/j (jusqu'à 3 g/j)
	IV	2-4/j	2-6 g/j 6-12 g/j	
<i>Pénicillines M</i>				
Oxacilline	IV	4-6/j	8-12 g/j	100-200 mg/kg/j
Cloxacilline	Orale	3/j	50 mg/kg/j sans dépasser 3-4 g/j	50 mg/kg/j
	IV	4-6/j	8-12 g/j	100-200 mg/kg/j
<i>Carboxy et uréidopénicillines</i>				
Ticarilline	IV	3-6/j	15 g/j	Nouveau-né : 225 mg/kg/j en 3 injections
Ticarilline + acide clavulanique	IV	3-6/j	12-15 g ticar./j (max 200 mg ac. clav./injection ou 1200 mg ac. clav./j)	0-1 mois : 225 mg ticar./kg/j en 3 injections (max 15 mg ac. clav./kg/j) 1-3 mois : 225 mg ticar./kg/j en 3-4 injections (max 15 mg ac. clav./kg/j) 3-30 mois : 225 mg ticar./kg/j en 3-4 inj. (max 20 mg ac. clav./kg/j) 30 mois - 14 ans : 225-300 mg ticar./kg/j en 3-4 injections > 14 ans : 12-15 g/j en 3-6 injections
Pipéracilline	IV	3-4/j	200 mg/kg/j (IM : 2 g max/site d'injection)	200-300 mg/kg/j
Pipéracilline + tazobactam	IV	3-4/j	12-16 g piper./j	> 12 ans : 240-320 mg pipér./kg/j
<i>Carbapénèmes</i>				
Ertapénem	IV	1-2/j	1 g/j	15 mg/kg × 2/j Max 1 g/j
Imipénem + cilastatine	IV	3-4/j	1-4 g/j	> 3 mois et < 40 kg : 60 mg/kg/j (max 2 g/j) > 40 kg : 1-4 g/j
Méropénem	IV	3/j	500 mg-2 g/8 h Max 6 g/j	> 3 mois : 20 mg/kg/8 h > 50 kg : dose adulte
<i>Monobactame</i>				
Aztréonam	IV	3-4/j	1-8 g/j	60-90 mg/kg/j
	IM	1-2/j	1 g/injection	
C1G				
Céfaclor	Orale	3/j	750-1500 mg/j	20-40 mg/kg/j Max 1 g/j
	Orale LP	1-2/j		

DCI	Voie	Rythme	Posologie/j	
			Adultes	Enfants
C1G				
Céfadroxil	Orale	2/j	2 g/j	50 mg/kg/j Max 2 g/j
Céfalesine	Orale	3-4/j	2-3 g/j	25-50 mg/kg/j
Céfatrizine	Orale	≥ 2/j	1 g/j	> 6 ans : 15-35 mg/kg/j Max 1 g/j
Céfazoline	IV/IM	2-3/j (curatif)	1-3 g/j Prophylaxie : 2 g en préop., 1 g/4 h en perop., puis 1 g/8 h en postop. (max = 48 h)	> 1 mois : 25-50 mg/kg/j IV : > 1 mois IM : > 30 mois (Attention : ne pas utiliser le solvant contenant de la lidocaïne de la forme IM chez l'enfant ≤ 30 mois)
C2G et céphamycines				
Céfamandole	IV	3-6/j	Prophylaxie : 1,5 g en préop., 750 mg/2 h en perop., puis 750 mg 3-4 fois/j en postop. (max = 48 h) Curatif : 3 g/j en 3-4 inj./j	50 mg/kg/j en 3-6 injections/j
Céfoxitine	IV	3/j	Prophylaxie : 2 g en préop., puis 1 g/2 h (max = 48 h) Curatif : 3-6 g/j	/
Céfuroxime	IV	2/j	Prophylaxie : 1,5 g en préop., 750 mg/2 h en perop., puis 750 mg 3-4 fois/j en postop. (en chir. cardiaque, max = 48 h) Curatif : 1,5-2 g/j	30-60 mg/kg/j
Céfuroxime axétil	Orale	2/j	500 mg-1 g/j	30-60 mg/kg/j
C3G orales				
Céfixime	Orale	2/j	400 mg/j	> 6 mois : 8-16 mg/kg/j
Céfotiam hexétil	Orale	2/j	400-800 mg/j	/
Cefpodoxime proxétil	Orale	2/j	200-400 mg/j	8 mg/kg/j
C3G, C4G et autres céphalosporines				
Céfotaxime	IV	3-4/j	2-24 g/j selon les indications	50-300 mg/kg/j selon les indications
Ceftazidime	IV	3/j	2-6 g/j	3-30 mois : 25-50 mg/kg/j > 30 mois : 50-200 mg/kg/j
Ceftazidime + avibactam	IV	3/j	2 g cefta./ 0,5 avibactam	/
Ceftriaxone	IV/IM	1/j	1-2 g/j	50-100 mg/kg/j
Céfépime	IV	2-3/j	2-6 g/j	> 2 mois 150 mg/kg/j en 3 injections
Cefpirome	IV	2/j	2-4 g/j	/
Ceftolozane + tazobactam	IV	3/j	1 g cefto./ 0,5 tazo.	/
Glycopeptides				
Vancomycine	IV	2-4/j ou perfusion continue	25-30 mg/kg/j	40 mg/kg/j jusqu'à 60 mg/kg/j
Teicoplanine	IV, IM	2/j	400-800 mg/j puis 200 mg/j	10 mg/kg/12 h puis 6-10 mg/kg/j

Fosfomycine				
Fosfomycine	IV	3j	8–16 g/j	100–200 mg/kg/j
Fosfomycine + trométamol	Orale	1 sachet	Dose unique 3 g	/
Antibiotique lipopeptidique				
Daptomycine	IV	1/j	4 mg/kg/j (jusqu'à 10 mg/kg/j dans endocardites et infections osseuses)	/
Antibiotiques polypeptidiques				
Polymyxine E ou colistine	Orale/IV	2–3j	50 000–100 000 UI/kg/j	50 000–100 000 UI/kg/j
	Inhalation	1–3j	1–6 MUI/j	1–6 Mj
Quinolones				
Urinaires				
Norfloxacine	Orale	2/j	800 mg/j	/
Systémiques				
Ciprofloxacine	Orale	2/j	0,5–1,5 g/j	> 15 ans seulement
	IV		400–1 200 mg/j	
Lévofloxacine	Orale/IV	1–2j	500 mg-1 g/j	> 15 ans seulement
Moxifloxacine	Orale/IV	1/j	400 mg/j	/
Ofloxacine	Orale/IV	2/j	400–600 mg/j	> 15 ans seulement
Péfloxacine	Orale/IV	2/j	800 mg/j	> 15 ans seulement
Loméfloxacine	Orale	1/j	400 mg/j	/
Rifamycines				
Rifampicine	Orale, IV	1/j (BK ^o)	8–12 mg/kg/j	< 1 mois : 10 mg/kg/j 1 mois – 7 ans : 10–20 mg/kg/j > 7 ans : 10 mg/kg/j
		2–3j (autres indications)	20–30 mg/kg/j	< 1 mois : 15–20 mg/kg/j > 1 mois : 20–30 mg/kg/j
Rifabutine	Orale	1/j (préventif MAC ^o)	300 mg/j	/
		1/j (curatif MAC et BK ^o)	450–600 mg/j	/
Sulfamides et sulfamides associés				
Sulfaméthoxazole + triméthoprime	Orale	2/j	1 600–2 400 mg/j	30 mg–6 mg/kg/j
	IV		2–12 ampoules/j	
Nitro-imidazolés				
Métronidazole	Orale IV	2–3j	1–1,5 g/j	20–30 mg/kg/j
Ornidazole	Orale IV	1–2j	1–1,5 g/j	20–30 mg/kg/j
Aminosides				
Amikacine	IV	1–3j	15–30 mg/kg/j ^a	15–30 mg/kg/j ^a
Tobramycine	IV	1–3j	3–8 mg/kg/j ^a	3–8 mg/kg/j ^a
	Inhalation	2/j	600 mg/j (cures 28 jours)	> 6 ans : 600 mg/j (cures 28 jours)
Gentamicine	IV	1–3j	3–8 mg/kg/j ^a	3–8 mg/kg/j ^a
Tétracyclines				
Doxycycline	Orale	1–2j	> 60 kg : 200 mg × 1/j < 60 kg : 200 mg-11 puis 100 mg × 1/j	> 8 ans : 4 mg/kg/j
Minocycline	Orale	1–2j	100–200 mg/j	> 8 ans : 4 mg/kg/j en 2 prises
Tigécycline	IV	2/j	100 mg 1 fois puis 50 mg × 2j	/

DCI	Voie	Rythme	Posologie/j	
			Adultes	Enfants
MESK				
Macrolides				
Azithromycine	Orale	1/j	250–500 mg/j	20 mg/kg/j Max 500 mg/j
		Monodose	1 000 mg	/
		1/semaine	1 200 mg/semaine	/
Clarithromycine	Orale	2/j	500–2 000 mg/j	15 mg/kg/j Max 500 mg x 2/j
	IV		1 000 mg/j	/
Erythromycine	Orale/IV	2–3/j	1–3 g/j	30–50 mg/kg/j
Erythromycine lactobionate	IV	2–4/j ou per fusion continue	2–4 g/j	30–40 mg/kg/j en 4 injections ou perfusion continue
Josamycine	Orale	2/j	1–2 g/j	50 mg/kg/j
Roxithromycine	Orale	2/j	300 mg/j	5–8 mg/kg/j
Spiramycine	Orale	2–3/j	6–9 UI/j	1,5–3 UI/10 kg/j
	IV		4,5–9 UI/j	
Synergistines ou streptogramines				
Pristinamycine	Orale	2–3/j	2–4 g/j	50–100 mg/kg/j
Lincosamides				
Clindamycine	Orale	2–4/j	600–2 400 mg/j	> 6 ans : 8–25 mg/kg/j
	IV			> 3 ans : 15–40 mg/kg/j
Lincomycine	Orale	2–3/j	1 500–2 000 mg/j	30–60 mg/kg/j
	IV		600–1 800 mg/j	> 30 jours : 10–20 mg/kg/j
Kétolides				
Télithromycine	Orale	1/j	800 mg/j	> 12 ans : 800 mg/j
Oxazolidinones				
Linézolide	Orale/IV	2/j	1 200 mg/j	/
Tédizolide	Orale/IV	1/j	200 mg/j	/
Chloramphénicol et dérivés				
Thiamphénicol	Orale/IV	2–4/j	1 500–3 000 mg/j	30–100 mg/kg/j
Acide fusidique				
Acide fusidique	Orale/IV	2–3/j	1–1,5 g/j	30–50 mg/kg/j

/ : pas d'AMM chez l'enfant.
1. Indication des rifamycines dans la tuberculose (BR) et les infections à mycobactéries atypiques (MAC).
2. Situations sévères avec risque d'augmentation du volume de distribution : utiliser les posologies les plus élevées surtout en début de traitement (mise au point ANSM mars 2011). Nouveau-né et prématuré : posologie identique mais revoir le rythme d'administration.

Tableau 28 : Voies d'administration, rythmes d'administration et posologies des principaux antibiotiques. source: Pharmacie clinique et thérapeutique 5em edition ; G. Aulagner [33]

IV. PARTIE PRATIQUE

A. METHODOLOGIE:

Nous avons effectué d'une étude rétrospective descriptive sur les patients qui ont été admis au bloc opératoire du service d'anesthésie et de réanimation à l'EHS TOT BLIDA durant la période allant du 22 février au 26 mars 2021 soit un total de 445 patients. C'est une étude menée sur la base des chiffres du service et des programmes opératoires selon la spécialité.

- Les critères d'inclusion :

Tous les malades qui ont été admis au bloc opératoire

- Les critères d'exclusion

Tous les malades qui ont été hospitalisés à l'EHS TOT mais qui n'ont pas bénéficié d'intervention

Les données ont été recueillies sur un fichier EXCEL.

B. OBJECTIF :

Ce travail a pour objectif d'évaluer, la prescription d'antibiotiques par les médecins internes et résidents d'établissement TOT, tout en analysant les conduites pratiquées.

C. RESULTATS:

Classification des malades selon le type de la chirurgie :

Nombre total de patients : 445 patients

A fin d'incriminer un nombre maximum des malades dans notre étude, On a pu passer par les trois grandes services dans l'ESH TOT : urologie, chirurgie vasculaire et la chirurgie viscérale. Dont on a trouvé 64% dans service urologie, 21% dans la chirurgie vasculaire et 15% en chirurgie viscérale

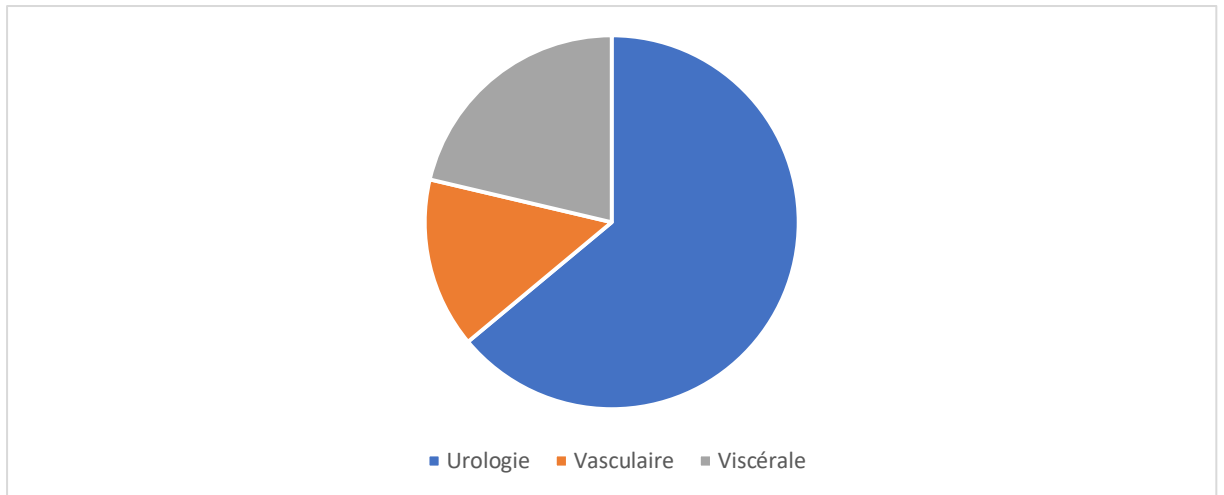


Figure 24 : diagramme en camembert représentatif de la population sondée

Interprétation :

A partir de la figure n° au dessus, on note que la plupart des patients questionnés sont hospitalisés en service urologie, ceci due au grand nombre reçus quotidiennement, le reste est répartie entre les deux services de chirurgie vasculaire et viscérale

La répartition des patines selon le sexe :

L'étude est faite sur les deux sexes hommes et femmes, On a pu atteindre 263 homes et 182 femmes.

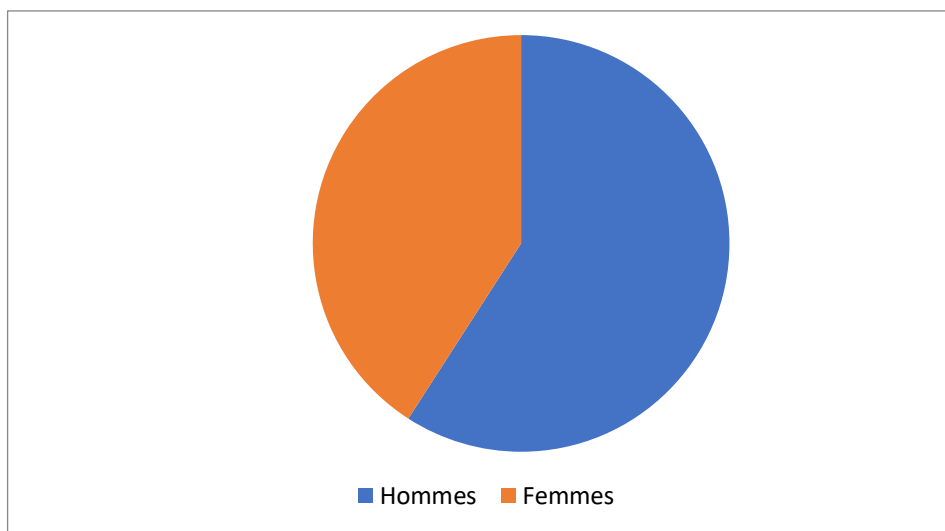


Figure 25 : un diagramme représentatif de la répartition des patients selon le sexe

Interprétation :

Quand on fait une comparaison entre la figure n°1 et la figure n°2, On trouve que parmi les malades questionnés un grand nombre est en service urologie, avec une dominance

masculine notable. Sachant que ce genre des maladies uro-génitales se compliquent beaucoup plus chez les hommes que chez les femmes, d'où la nécessité d'une hospitalisation en urgence, en plus une prise en charge importante.

Répartition selon la durée de l'intervention :

Interventions de moins de 4h : 330 patients

Interventions de plus de 4h : 115 patients (tous les patients ont reçu la deuxième dose d'antibiotique à H4)

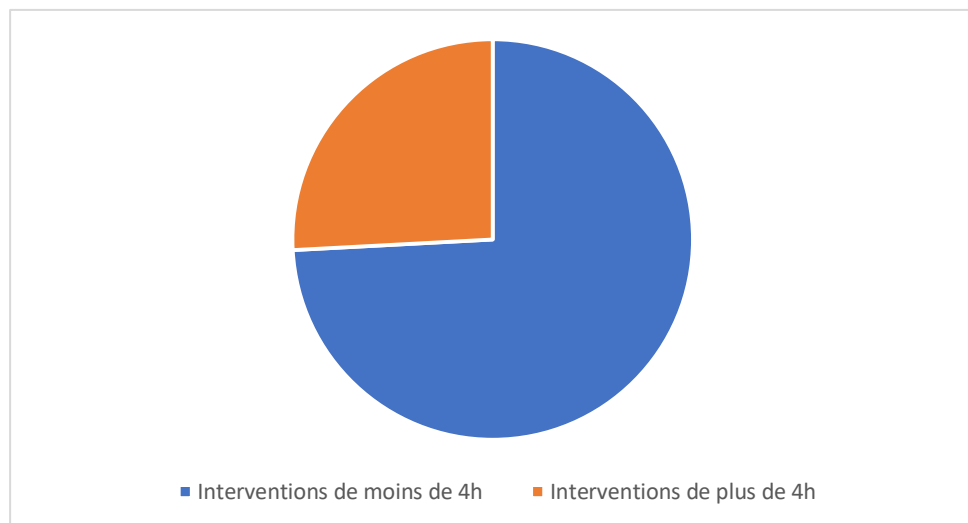


Figure 26: un diagramme représentatif de la classification des interventions chirurgicales selon la durée.

Interprétation :

On note que la plupart des actes chirurgicaux exercés dans cet hôpital ne prennent plus de 4h du temps, un peu nombre des interventions chirurgicaux qui durent plus que 4h donc moins des patients qui ayant nécessité du 2ème dose d'antibioprophylaxie .

Antibioprophylaxie : 279

279 patients sur les 445 patients (soit 62.69% de l'effectif étudié) dans notre étude ont bénéficié d'une antibioprophylaxie comme suit :

- Cefazoline : 139 patients
- Amoxicilline/Acide clavulanique : 98 patients
- Ertapénem : 42 patients

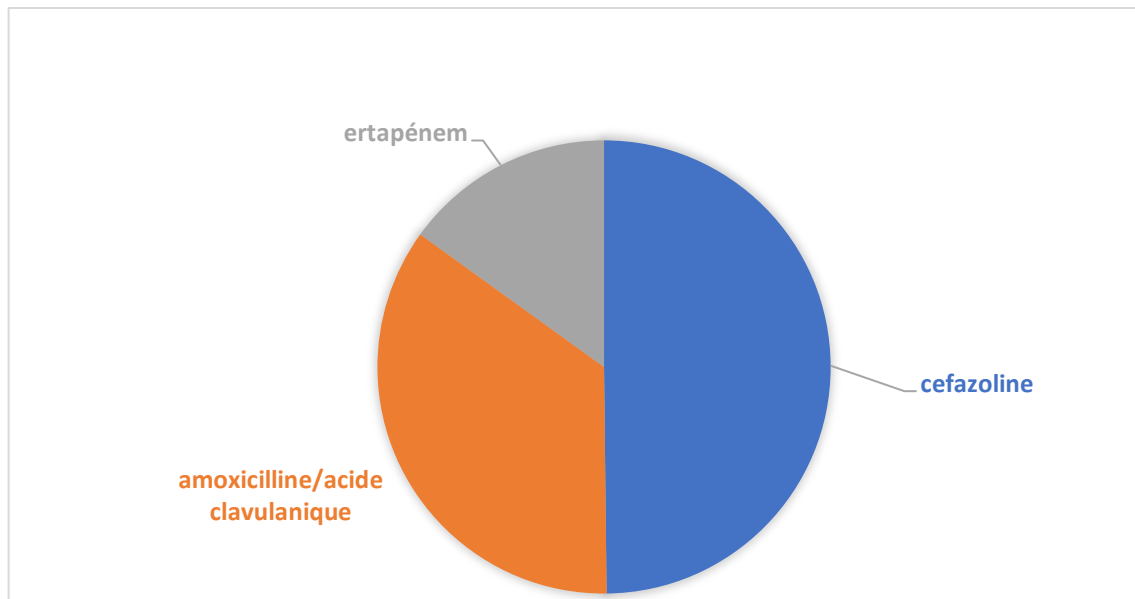


Figure 27: un diagramme représentatif des antibiotiques prophylactiques

Interprétation :

D'après le diagramme et les chiffres recueillis, on observe une prescription importante de la cefazoline en raison de son spectre antibactérien étendu. En plus, elle peut assurer une couverture thérapeutique en évitant la survenue d'une contamination bactérienne en post-op, cette classe d'antibiotiques développera moins de résistances par rapport aux autres, par exemple Augmentin qui ne s'est prescrit que pour un traitement ambulatoire.

Les antibiotiques indiqués à titre curatif :

166 patients sur les 445 (soit 37.3% de l'effectif étudié) inclus dans notre étude ont bénéficié d'une antibiothérapie comme suit :

- Céfazoline : 06 patients
- Cefotaxime : 29 patients
- Amoxicilline/Acide clavulanique : 21
- Ertapénem : 60 patients
- Imipénem : 15 patients
- Ciprofloxacine : 35 patients
- Metronidazole : 39 patients (29 association avec cefotaxime et 10 association avec Amoxicilline/Acide clavulanique)
- Gentamycine : 95 patients (29 avec cefotaxime, 21 avec Amoxicilline/Acide clavulanique, 10 avec Imipénem, 35 avec Ciprofloxacine)
- Amikacine : 65 patients (60 en association avec le Ertapénem et 5 en association avec Imipénem)

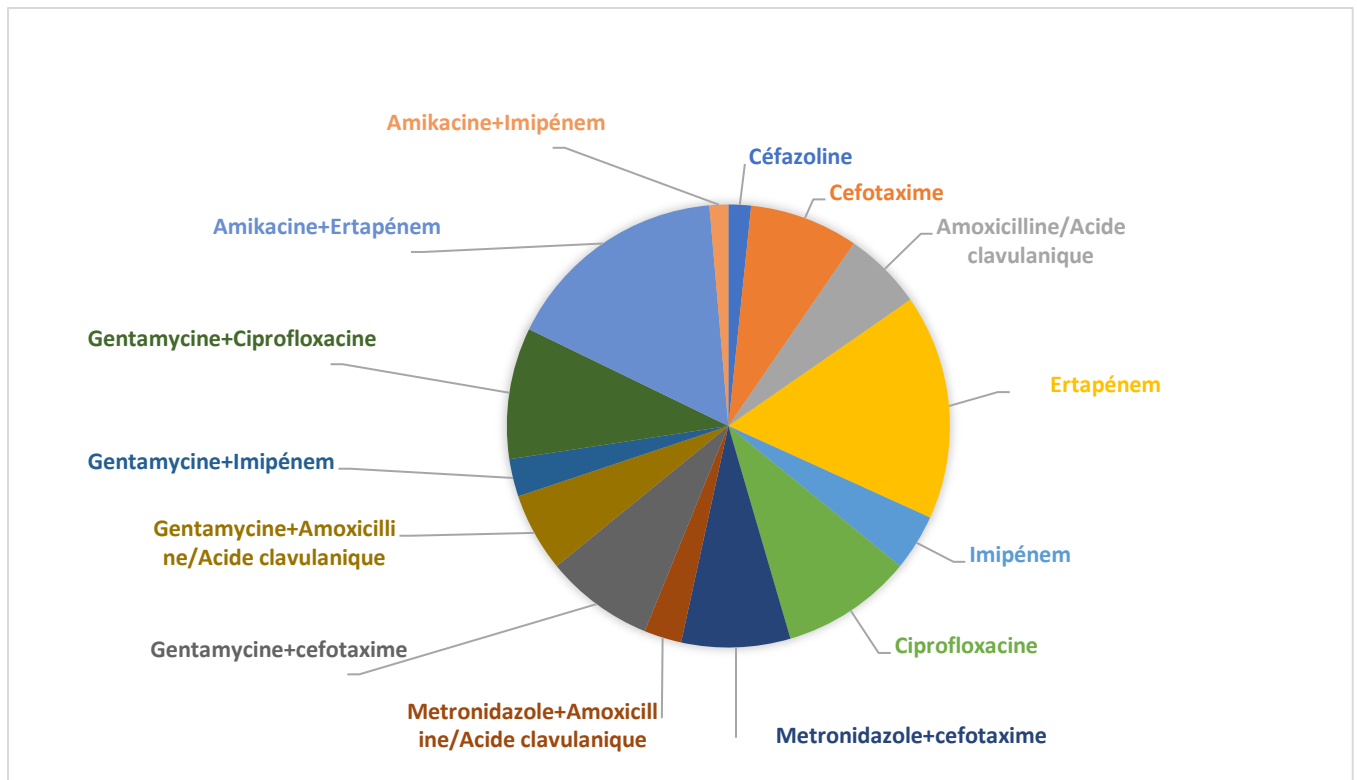


Figure 28: un diagramme représentatif des antibiotiques indiqués à titre curatif

Interprétation :

En regardant les chiffres donnés : on note prescription des antibiotiques en bithérapie c'est pour un but curative que préventive, en comparaison avec les spécialités Mentionnées au dessus, On trouve que ces antibiotiques ont pour but d'atténuer la charge bactérienne pour des malades ayant déjà subi une infection bactérienne, **suite à une contamination pendant la chirurgie ou bien avant l'opération** secondaire à la pathologie

Posologie prescrite:

En antibiothérapie :

Céfazoline : 1g/6h

Cefotaxime : 1g/6h

Amoxicilline/Acide clavulanique : 1g/8h

Ertapénem : 1g/24h

Imipénem : 1g/6h

Ciprofloxacine : 400mg/12h

Metronidazole : 0.5g/8h

Gentamycine : 3 à 5 mg/kg/24h

Amikacine 15 à 30 mg/kg/24h

En antibioprofylaxie :

Céfazoline : 02g puis 1g 4h après incision

Amoxicilline/Acide clavulanique : 02g puis 1g 4h après incision

Ertapénem : 1g

Nb : Ces doses devaient être données une heure avant incision. Cela n'a jamais été respecté.

Interprétation :

D'après les données la dose optimal prescrit pour les patients en post-op est varié selon l'antibiotique, et à renouveler la prise ça dépend d'étendu de l'infection, et le risque de développer une infection, l'Age du patient et de même la combinaison avec un autre antibiotique

Durée du traitement antibiotique

En antibiothérapie :

- Céfazoline : 10 j
- Cefotaxime : 10 j
- Amoxicilline/Acide clavulanique : 10 j
- Ertapénem : 10 j
- Imipénem : 10 j chez 11 patients, 14 j chez 4 patients
- Ciprofloxacine : 14 j
- Metronidazole : 07 j
- Gentamycine : 05 j
- Amikacine : 05 j

En antibioprofylaxie :

- Céfazoline : de 0h à 48h
- Amoxicilline/Acide clavulanique : de 0h à 48h
- Ertapénem : 48h

Interprétation :

Par rapport les données au dessus ; les patients en pos-op sont soumis sous antibiothérapie allant de 5 à 14 jours. Une durée suffisante pour avoir un effet bactéricide ou bactériostatique idéal en évitant la survenue d'une complication possible en cas d'absence des antibiotiques

D. ANALYSE :

Parmi 445 patients 166 patients ont bénéficié d'une antibiothérapie curative soit 37.3% avec prédominance de l'utilisation de l'Ertapénem pour 60 patients (soit 36.14% des patients qui ont reçu une antibiothérapie curative) a donné en association avec l'Amikacine.

Les autres 279 patients ont bénéficié d'une antibioprophylaxie soit 62.7% avec prédominance de l'utilisation de la cefazoline pour 139 patients (soit 49.82% presque la moitié des patients qui ont reçu une antibioprophylaxie)

Les trois quarts des interventions ont été de moins de 4heure avec 330 patients et les restes des interventions ont été de plus de 4heures avec 115 patients

Les Limites de notre étude :

On n'a pas accès à ces patients qui ont été sortie au moment où on a pris la thématique donc on n'a pas eu du moyen de vérification et de développement des données que nous a donné et nous avons du travailler sur la base des programmes opératoires.

Notre emploi du temps n'était plus favorable pour que nous allions tous les jours à l'EHS TOT

Notre absence nous a empêché de suivre les patients en peropératoire et en postopératoire donc la validité des résultats qui nous a donné.

E. DISCUSSION

Etude descriptive, longitudinale, rétrospective, monocentrique, de type audit clinique de prescription. Etaient inclus tous les patients présentant une bactériémie incidente entre le 1er octobre 2016 et le 31 décembre 2016, hospitalisés dans un service de médecine adulte, de court ou moyen séjour, hors hospitalisation de jour ou dialyse, du Centre hospitalier d'Avignon (CHA).

Parmi 147 bactériémies incidentes pour 8196 patients hospitalisés, 111 patients ont été étudiés, d'âge médian 77 ans, avec 54 (48 %) femmes, 126 bactéries étaient isolées dont 12 (11 %) de type bactérie multirésistante. Un conseil antibiotique était donné pour 38,1 % des patients et survenait à 3,1 jours après réception de l'examen direct. Globalement, l'antibiothérapie orientée par l'examen direct et l'antibiothérapie documentée étaient respectivement conformes dans 25/106 cas (23,6 %) et 26/107 cas (24,3 %).

Cette étude a montré que les bactériémies étaient fréquentes sur le CHA, et leur traitement non conforme.

Dans notre étude 09 patients ont développés un état de choc septique donc 05 sur péritonites ayant nécessité un changement d'antibiotique. Parmi ces 09 patients 03 sont décédés malgré une antibiothérapie bien conduite.

Le taux d'incidence de la bactériémie a été 1.79% par contre dans notre étude a été 2.02% un nombre un peu élevé ceci peut être à cause de la non-conformité du traitement antibiotique.

F. CONCLUSION

la prescription d'antibiotiques par les médecins internes et résidents d'établissement TOT n'a pas permis de diminué les complications infectieuses postopératoires. Une intervention systématique de l'équipe mobile d'infectiologie sur les bactériémies serait intéressante en termes d'efficacité de traitement. La mise en place d'un circuit direct d'information entre le laboratoire de microbiologie et l'équipe des infectiologues permettrait une optimisation du traitement initial des complications infectieuses comme cela a pu être démontré. Ce conseil antibiotique systématique nécessite une réorganisation ou une mise en adéquation du temps médical dédié de cette équipe mobile. La répétition de cette étude dans le temps permettra d'évaluer les modifications organisationnelles engagées.

CONCLUSION

Les antibiotiques sont une des grandes découvertes du XXe siècle. Dans les années 1960, les antibiotiques sont apparus comme une révolution : on guérissait en quelques jours des infections autrefois mortelles, les blessures infectées n'étaient plus considérées comme irrémédiables.

L'âge d'or des antibiotiques a duré un demi- siècle mais la situation actuelle inquiète. La résistance des bactéries aux antibiotiques se dissémine, tant en milieu communautaire qu'hospitalier, du fait de l'importante pression de sélection antibiotique, de leur prescription irraisonnée mais aussi du non- respect des doses et des durées de traitement. Parallèlement, le filon antibiotique s'épuise et peu de nouvelles molécules ont vu le jour depuis 15 ans

Il faut mettre un Plan national d'alerte met l'accent sur le bon usage des antibiotiques afin d'améliorer la qualité de prise en charge des patients, de diminuer les prescriptions injustifiées et de réduire le développement de résistances bactériennes. Cela passe par une information et une formation initiale et permanente des professionnels de santé. Un des objectifs de ce chapitre est de fournir les connaissances nécessaires à une utilisation rationnelle des antibiotiques.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] McDermott W, Rogers DE. Social ramifications of control of microbial disease. *Johns Hopkins Med J* 1982;151(6):302–12.
- [2] Biographie de Louis Pasteur [En ligne]. Inst. Pasteur. [Consulté le 2016 Sep 25]; Disponible à partir de l'URL : <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/l-histoire/louis-pasteur/biographie-louis-pasteur>
- [3] Encyclopédie Universalis. ROBERT KOCH [En ligne]. *Encycl. Universalis*. [Consulté le 2016 Sep 25] Disponible à partir de l'URL : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/robert-koch/>
- [4] The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1908 [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 25] ; Disponible à partir de l'URL : http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/
- [5] Sir Alexander Fleming - Facts [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 25]; Disponible à partir de l'URL : http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-facts.html
- [6] The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1952 [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 25]; Disponible à partir de l'URL : http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1952/
- [7] Livingood CS, Head ES, Johnson EA, Nilasena S. Erythromycin in local treatment of cutaneous bacterial infections. *J Am Med Assoc* 1953;153(14):1266–70.
- [8] US Foods and Drugs Administration (FDA). Approved Drug Products. Linezolid [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 25]; Disponible à partir de l'URL : <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.LabelApprovalHistory>
- [9] Song YG. The History of Antimicrobial Drug Development and the Current Situation. *Infect Chemother* 2012;44(4):263.
- [10] : <http://www.infectiologie.com> (mode d'action des antibiotiques)
- [11] Pr.K.RAHAL, « les antibiotiques » édition n°5453,11-2013.
- [12] P.LECHAT, F.CALVO, P.DE CREMOUX, J-P.GIROUD, G.LAGIER, PH.LECHA, B.ROUVEIX, S.WEBER. *Pharmacologie médicale 5em édition 1990* ,p119_120.
- [13] <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-paroi-membrane-micro-organismes/antibiotiques-agissant-membrane-plasmique-colistine>.
- [14] <https://cdn.website-editor.net/50befd41f5384db9b59f3b7296cd351f/files/uploaded/Le%2520antibiotiques%25202018%25202019.pdf>
- [15] G. Aulagner, J.-L. Cazin, F. Lemare et S. Limat, *Pharmacie clinique et thérapeutique*, 5e édition 2016.
- [16] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-lactamines-penicillinescephalosporines>
- [17] *Pharmacie clinique et thérapeutique*, 5e édition, coordonné par G. Aulagner, J.-L. Cazin, B. Demoré, A. Dupuis, P. Fagnoni, C. Fernandez, S. Limat, sous l'égide de l'Association nationale des enseignants de pharmacie clinique. © 2018, Elsevier Masson SAS
- [18] Pr.K.RAHAL, livre « les antibiotiques » édition n°5453,11-2013.
- [19] Fukasawa M, Sumita Y, Harabe ET, Tanio T, Nouda H, Kohzuki T, et al. Stability of meropenem and effect of 1 beta-methyl substitution on its stability in the presence of renal dehydropeptidase I. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1577

- [20] D. Comte S. Petitpierre F. Spertini P.-A. Bart .Rev Med Suisse 2012; 8 : 836-42
- [21] Pharmacologie des anti-infectieux,Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique ,Elsevier 2018
- [22] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/fofosfomycine>
- [23] Bénédicte Pesset. Conception, synthèse et vectorisation d'inhibiteurs potentiels de la protéine bactérienne TonB. Biologie moléculaire. Université de Strasbourg, 2012. Français.
- [24] FRANCOIS.J, CHOMARAT.M, WEBER.M, GERARD.A De l'antibiogramme à la prescription.BIOMERIEUX, 2ème édition, 2003 : p8-p22
- [25] BRYSKIER A.Fluoroquinolones (II).Usage en thérapeutique et tolérance. Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses, 8-004-B-11, 1999 :p14
- [26] LE MINOR L., VERON M.Bactériologie Médicale, 1989, Flammarion : p1107
- [27] GOLDSTEIN F. Sulfamides et triméthoprime In : ANTIBIOGRAMME COURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E2ème édition, 2006 : P341-348
- [28] ADAM F. ET DROUILLARD I. Sulfamides et associations.Encycl Méd Chir , Maladies infectieuses,8-004-A-10, 2003 :9 p.d Chir, Maladies infectieuses, 8-004-B-11, 1999 :14 p
- [29] CATTOIR V.Chloramphénicol, fosfomycine, acide fusidique et polymyxines. In : ANTIBIOGRAMMECOURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E2ème édition, 2006 :P349-36
- [30]<https://www.antibio-responsable.fr/antibiotiques/antibioprophyllaxie>.
- [31]<https://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/2009-2010/vanbambeke/syllabus-antibiotiques-antifongiques-2009.pdf>
- [32]<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fslideplayer.fr%2Fslide%2F11397358%2F&psig=AOvVaw3FzeJle1iUcF8v3Dmokin&ust=1611616223508000&source=images&cd=vfe&ved=0CA0QjhxqFwoTCMjuqMfyte4CFQAAAAAdAAAAABAI>
- [33] Pharmacie clinique et therapeutique 5em edition ; G. Aulagner
- [34] Jehl, F., & Koebel, C. (2011). Antibiotiques - bactéries : une relation (pharmaco)dynamique. Revue Francophone Des Laboratoires, 2011(434), 45–56. doi:10.1016/s1773-035x(11)71054-1
- [35] <http://www.antiinfectieux.org/>
- [36]<https://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/2009-2010/vanbambeke/syllabus-antibiotiques-antifongiques-2009.pdf>
- [37] <https://slideplayer.fr/slide/178329/>
- [38] G. Aulagner, J.-L. Cazin, F. Lemare et S. Limat. Pharmacie clinique et thérapeutique, 5^e édition 2016.
- [39]<https://www.facm.ucl.ac.be/conferences/2001/optimisation-antibiotiques-21-06-01/Pharmacocinetique-Pharmacodynamie-et-optimisation-d-usage-des-antibiotiques.pdf>
- [40] A. Philippon .Résistance bactérienne : définitions, mécanismes, évolution .8-006-N10
- [41] DUVAL J.SOUSSY C.J Antibiothérapie- 4 ème edition Masson
- [42] GORDON G. penicillins, cephalosporins and tetracyclins in MNG DUKES ed.Meylers
- [43] ROUVEIX B et PERRONNE C incidents et accidents des anti-infectieux Editions techniques -EMC thérapeutique,25006 D10 6-1990.18P
- [44] GORDON G. hyperpigmentation of the skin associated with minocyclinothrapy. Arch,Dermatolog. 1985-121,618-623- Hoigner Side effects of drugs Vol.9 Excerpta Medica ed. Amsterdam-1980
- [45] Réévaluation de l'intolérance de la vancomycine Presse Médicale 1983,12,1609-1910
- [46] Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments : Etude de la prescription et de la consommation des antibiotiques en ambulatoire. Mai1998

- [47] PESSAYRE D. et al Hépatites médicamenteuses in pharmacologie clinique.Bases de la thérapeutique J.P Giraud-Expansion SCI,F2 2e ed Paris
- [48] Vincent Bianchi, Nicolas Duployez, Sarra El Anbassi. Bactériologie - virologie. De Boeck. 2013. (Prepa pharma).
- [49] Egan AJF, Vollmer W. The physiology of bacterial cell division. *Ann N Y Acad Sci.* 2013 Jan;1277:8–28.
- [50] Le microbiote intestinal : un organe à part entière [Internet]. [cited 2016 Mar 24]. Available from: <http://www.microbiote-intestinal.fr/description-du-microbiote>
- [51] Sears CL. A dynamic partnership: Celebrating our gut flora. *Anaerobe.* 2005 Oct;11(5):247–51.
- [52] Cabeen MT, Jacobs-Wagner C. Bacterial cell shape. *Nat Rev Microbiol.* 2005 Aug;3(8):601–10.
- [53] Université Médicale Virtuelle Francophone. Structure et physiologie de la bactérie : Anatomie - Structure [Internet]. [cited 2016 Nov 1]. Available from: http://campus.cerimes.fr/microbiologie/enseignement/microbiologie_4/site/html/cours.pdf
- [54] Liu Y, Breukink E. The Membrane Steps of Bacterial Cell Wall Synthesis as Antibiotic Targets. *Antibiotics.* 2016 Aug 26;5(3):28.
- [55] El Zoeiby A, Sanschagrin F, Levesque RC. Structure and function of the Mur enzymes: development of novel inhibitors. *Mol Microbiol.* 2003;47(1):1–12.
- [56] Van Heijenoort J. Formation of the glycan chains in the synthesis of bacterial peptidoglycan. *Glycobiology.* 2001 Mar;11(3):25R – 36R.
- [57] Gutmann L, Williamson R. Paroi bactérienne et bêta-lactamines. 1987 [cited 2016 Oct 17]; Available from: <http://ipubli-inserm.demo.inist.fr/handle/10608/3625>
- [58] Tipper DJ, Strominger JL. Mechanism of action of penicillins: a proposal based on their structural similarity to acyl-D-alanyl-D-alanine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1965 Oct;54(4):1133–41.
- [59] Salton MRJ, Kim K-S. Medical Microbiology. 4th edition. In: Baron S, editor. Medical Microbiology [Internet]. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996 [cited 2016 Nov 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8477/>
- [60] Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Jul;56(1):20–51.
- [61] Martínez-Martínez L. Extended-spectrum beta-lactamases and the permeability barrier. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2008 Jan;14 Suppl 1:82–9.
- [62] Salton MRJ, Kim K-S. Structure Bactérie. In: Baron S, editor. Medical Microbiology [Internet]. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996 [cited 2016 Sep 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8477/>
- [63] bactériologie medicale technique esuelles 3eme edition.... elsevier masson /francois denis /marie-cecile ploy/christian martin /vincent cattoir
- [64] Delaporte B. État actuel de nos connaissances sur la structure des Bactéries. *Bull Société Bot Fr.* 1956 Jan;103(7-8):521–48.
- [65] Université Pierre et Marie Curie. Cours de Bactériologie [Internet]. 2003 [cited 2016 Mar 29]. Available from: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/bacterio.pdf>
- [66] Bennett PM. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *Br J Pharmacol.* 2008 Mar 1;153(S1):S347–57.

- [67] Futura-sciences.com [Internet]. Available from: <http://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-plasmide-4557/>
- [68] Briandet R, Fechner L, Naïtali M, Dreanno C. Biofilms, quand les microbes s'organisent. Editions Quae; 2012. 180 p.
- [69] Wessler SR. Transposable elements and the evolution of eukaryotic genomes. *Proc Natl Acad Sci.* 2006;103(47):17600–1.
- [70] Université Pierre et Marie Curie. Génétique, les transposons [Internet]. Available from: http://www.edu.upmc.fr/sdv/masselot_05001/analyse/transposons.html
- [71] Pasquali F. Physical linkage of Tn3 and part of Tn1721 in a tetracycline and ampicillin resistance plasmid from *Salmonella Typhimurium*. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Feb 22;55(4):562–5.
- [72] Recchia GD, Hall RM. Gene cassettes: a new class of mobile element. *Microbiol Read Engl.* 1995 Dec;141 (Pt 12):3015–27.
- [73] Ploy MC, Denis F, Lambert T. Les intégrons: un système original de capture de gènes chez les bactéries. 2000 [cited 2016 Sep 7];
- [74] <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
- [75] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-02/conseils_prescription_antibiotiques_rapport_d_elaboration.pdf
- [76] BACTERIOLOGIE GENERALE 2002/2003 , faculté de médecine Necker-enfants malades
- [77] <https://core.ac.uk/download/pdf/228563128.pdf>
- [78] Jean-Luc Aboya Moroh. Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de *Morinda morindoides*. Sciences agricoles. Université de Bretagne occidentale - Brest, 2013. Français. ffNNT : 2013BRES0028ff. fftel-00935393
- [79] Sylvie Carle. La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important !.Article 1
- [80] Philippon .Résistance bactérienne : définitions, mécanismes, évolution .8-006-N10
- [81] Pascale Lesseur , modes d'action, mécanismes de la résistance , pharmacien, Paris07 AVRIL 2014
- [82] Organisation mondiale de la santé. Prévention des infections nosocomiales. Guide pratique. 2ème édition. WHO/CDS/CSR/EPH/2002.12.
- [83] Astagneau P. Surveillance des infections du site opératoire (ISO) quels systèmes pour quels résultats ? XVIII congrès national de la SFHH - Strasbourg - 7 et 8 juin 2007.
- [84] Avril J-L, Carlet J. Les infections nosocomiales et leur prévention. Ellipses, 1998, Chapitre 1, 33-7.
- [85] Francioli P et al. Infections du site chirurgical : revue. *Swiss-Noso*, Volume 3, Numéro 1, Mars 1996.
- [86] Veyssier P, Domart Y, Liebbe A.-M. Infections nosocomiales, Abrégés. Masson, 1998. Pages: 83-90.
- [87] Astagneau P. Infections du site opératoire, tendances nationales et inter- régionales. Diaporama. 05/03/03.
- [88] Société Française d'Hygiène Hospitalière. Surveiller et prévenir les infections liées aux soins, recommandations. *Revue Hygiènes*, volume XVIII, N° 4, septembre 2010.
- [89] Astagneau P et al. Reducing surgical site infection incidence through a network: results from the French ISO-RAISIN surveillance system. *Journal of hospital infection* (2009) 72, 127-134.
- [90] 98 Lakehal A et al. Estimation du surcoût dû aux infections du site opératoire chez les femmes césarisées au service de gynécologie-obstétrique du CHU de Constantine (Avril

2010). 3èmes journées Maghrébines en hygiène hospitalière, 22 -23 Octobre 2010, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Fès, Maroc.

[91] Czernichow P. Santé et environnement maladies transmissibles, Masson, 2006, 225-236.

[92] Lee J. To the Editor: Surgical Infection Nomenclature. *World J Surg* (2006) 30: 478–481.

[93] Danet S, Régnier B. Infections du site opératoire : limites de la surveillance pour des comparaisons entre services et établissements de santé. *BEH*; 3 avril 2007 / n° 12-13 p95.

[94] Oudghiri M, Alaoui AS, Zougaghi L, Triki K, Zouhdi M. Prévention des infections du site opératoire. *Revue marocaine de biologie - infectiologie* tome x (1).

[95] CCLIN Paris-Nord. Programme de surveillance et de prévention des infections du site opératoire, Guide méthodologique, réseau INCISO 2007.

[96] CCLIN Paris-Nord. Programme de surveillance et de prévention des infections du site opératoire, Guide méthodologique, réseau INCISO 2008.

[97] CCLIN, Paris Nord. Guide de définition des infections nosocomiales. Frison- Roche, 1995.

[98] CDC. Procedure-associated Events. Nov. 2009. 9-1 : 9-14.

[99] Pear S M. Patient Risk Factors and Best Practices for Surgical Site Infection Prevention. *Managing Infection Control*, March 2007.

[100] Ittah-Desmeulles H. Prévention des infections du site opératoire, préparation cutanée de l'opéré : état Actuel des connaissances. *EMC*, N°2 Avril 2004.

[101] Altemeier WA, Culbertson WR, Hummel RP. Surgical considerations of endogenous infections sources, types, and methods of control. *Surg Clin North Am*. 1968;48(1):227-40.

[102] Mangram A J, Horan T C, Pearson M L, Silver L C, Jarvis W R. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, vol. 20 No. 4.

[103] Kadi Z. CCLIN Paris-Nord : Diaporama « Les infections du site opératoire (ISO) : épidémiologie, facteurs de risque et prévention » DU HH 9 mars 2011.

[104] Brûker G. Infections nosocomiales et environnement hospitalier, Flammarion, 1998.

[105] Kitzis M, Andreassian B. Risques infectieux en chirurgie. *Ellipses*, 1993.

[106] Kanté L, Diakité I, Togo A, Dembélé BT, Traoré A, Maiga A. et al. Péritonite aiguës généralisées à l'hôpital Somine Dalo de Mopt : Aspect épidémiologique et thérapeutique. *Mali Medical* 2013;28 (3) : 20-3

[107] Sanjay G, Robin K. Peritonitis-the eastern experience. *World journal of emergency surgery* 2006,1(13):1-6

[108] Memon A, Faisal G, Arshad H , Ahmed H, Shahzadi L, Abdul S. An audit of secondary peritonitis at a tertiary care university hospital of Sindh, Pakistan. *World journal of emergency surgery* 2012,7(6):1-5

[109] Diegn M, Niaye A, Kao, Konate I, Dia A, Touré CT. Aspect épidémiologique et thérapeutique des péritonites aiguës généralisées d'origine digestive. Une serie de 204 cas opérés en cinq ans. *Mali Médical* 2006;11(4) : 47-51

[110] Doklestic SK, Bajic DD, Djukuc RV, Bumbasirevic V, Detanac AD, Detanac SD et al. Secondary peritonitis-evaluation of 204 cases and literature review. *Journal of Medicine and life* April-June 2014;7(2):132-8

[111] Kimberley RB, Oddeke, JohannesB, Ceciia M, Brent C, Ascelijn E et al. Health related quality of life six months following surgicaltreatment for secondary peritonitis - using the EQ-5D questionnaire. *Health and quality of life outcome* 2010,5:(35)

[112] Mark AM, Tazo I. Peritonitis the West experiences *World journal of Emargency surgery* 2006;1(25):1-5

[113] Harouna YD, Abdoul I, Saidou B, Bazina L. Les peritonitis en milieu

- tropical particularités étiologiques et facteurs pronostic actuels. A propos de 160 cas. Médecine d'Afrique Noire 2001,48(3) :103-6
- [114] Doui A, Ndemanga J, Gaudeuille A, Patchebale J, Toure C, Mamadou N. Les péritonites aiguës généralisées à Bangui, étiologie et profil bacteriologique à propos de 93 cas. Médecine d'Afrique Noire 2008;55(12) :617-22
- [115] De Waele J, José M, Günter W, Jeffrey A, Kruesmann F, Kruesmann F et al. Efficacy and safety of Moxifloxacin in hospitalized patients with secondary peritonitis: Pooled analysis of four randomized phase III trials. Surgical infections 2014;15(5):567-75
- [116] Montravers P, El Housseini L, Rekikit R. Les péritonites postopératoire: diagnostic et indication des reintervention. Réanimation 2004;(13):431-5
- [117] Brugere C, Pirlet I, Guillon F, Millat B. Gestion des complications chirurgicales et indications de la reprise. Service de chirurgie Générale I. hôpital Sant Eloi. Mopar 2009;232-7
- [118] Jan MP, Dominique F. péritonite aiguë. Révue du praticien 2005 ;55:2167-72
- [119] Morazin F, Cargeac A. Péritonites. Eyclopédie medico-chirurgicale (Elsevier, Paris), Anesthésie-réanimation, 36-726-A-30,2005
- [120] <https://www.memoireonline.com/12/07/766/septicemie-et-choc-septique.html>
- [121] Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. Surgery 1961, 50, 161-8.
- [122] Culver DH, Horan TC, Gaynes RP. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedures, and patient risk index. Am J Med 1991, 91 S 152-7.
- [123] Martin C, Pourriat JL : Quality of periantibiotic administration by French anaesthetists. J. Hosp. Inf. 1998, 40,47-53.
- [124] Classen DC, Evans RS, Pestornick SL, et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. N. Engl. J. Med. 1992, 326, 281-6.
- [125] Van Kasteren MEE, Manniën J, Ott A, et al. Antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infections following total hip arthroplasty : timely administration is the most important factor, Clin Infect Dis 2007, 44, 921-7.
- [126] Bratzier DW, Hunt DR. The surgical infection prevention and surgical care improvement projects: national initiatives to improve outcomes for patients having surgery. Clin Infect Dis 2006, 43, 322-330.
- [127] Finkelstein R, Rabino G, Mashlach T, et al. Effect of preoperative antibiotic prophylaxis on surgical site infections complicating cardiac surgery. Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35: 69–74
- [128] Hübner M, Diana M, Zanetti G, et al . Surgical site infections in colon surgery: the patient, the procedure, the hospital, and the surgeon. Arch Surg Chic Ill 1960 2011; 146: 1240–5
- [129] Ho VP, Barie PS, Stein SL, et al. Antibiotic regimen and the timing of prophylaxis are important for reducing surgical site infection after elective abdominal colorectal surgery. Surg Infect 2011; 12: 255–60
- [130] Lamont RF, Sobel JD, Kusanovic JP, et al. Current debate on the use of antibiotic prophylaxis for caesarean section. BJOG Int J Obstet Gynaecol 2011; 118: 193–201
- [131] Manecksha RP, Nason GJ, Cullen IM, et al. Prospective study of antibiotic prophylaxis for prostate biopsy involving >1100 men. ScientificWorldJournal 2012; 2012: 650858
- [132] Sehgal R, Berg A, Figueroa R, et al. Risk factors for surgical site infections after colorectal resection in diabetic patients. J Am Coll Surg 2011; 212: 29–34
- [133] Nelson RL, Glenny AM, Song F. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. Cochrane Database Syst Rev 2009; CD001181

- [134] Wong A, Lee S, Nathan NS, et al. Postoperative Prophylactic Antibiotic Use following Ventral Hernia Repair with Placement of Surgical Drains Reduces the Postoperative Surgical-Site Infection Rate. *Plast Reconstr Surg* 2016; 137: 285–94
- [135] Alkatheri AM, Albekairy AM, Alharbi S, et al. Investigation of the effectiveness of antibacterial prophylaxis in renal transplant recipients. *J Infect Dev Ctries* 2014; 8: 1244–51
- [136] Orlando G, Manzia TM, Sorge R, et al. One-shot versus multidose perioperative antibiotic prophylaxis after kidney transplantation: a randomized, controlled clinical trial. *Surgery* 2015; 157: 104–10
- [137] 1. Cartmill C, Lingard L, Regehr G, et al. Timing of surgical antibiotic prophylaxis administration: complexities of analysis. *BMC Med Res Methodol* 2009; 9: 43
- [138] 2. Hawn MT, Richman JS, Vick CC, et al. Timing of surgical antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infection. *JAMA Surg* 2013; 148: 649–57
- [139] Ho VP, Barie PS, Stein SL, et al. Antibiotic regimen and the timing of prophylaxis are important for reducing surgical site infection after elective abdominal colorectal surgery. *Surg Infect* 2011; 12: 255–60
- [140] 32 Manecksha RP, Nason GJ, Cullen IM, et al. Prospective study of antibiotic prophylaxis for prostate biopsy involving >1100 men. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 650858
- [141] SFAR . Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle.(patients adultes) 2018
- [142] Pharmacie clinique et thérapeutique 5em edition ; G. Aulagner