

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique



*UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DES TECHNIQUES
ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO*

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple-Un But-Une Foi



*FACULTÉ DE MÉDECINE ET
D'ODONTOSTOMATOLOGIE*

Année universitaire 2020-2021

THESE

Thèse N° :..... /

**EVALUATION DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES
CHEZ LES PATIENTS HOSPITALISÉS DANS LES SERVICES DU
CENTRE HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE DU POINT G.**

Présentée et Soutenue publiquement le 05/Juillet/2021 devant le jury de la Faculté de
Médecine et d'Odontostomatologie

Par :

M. Bamody SIDIBE

Pour l'obtention du Grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

JURY

Président : Professeur Flabou BOUGOUDOOGO

Membres : Docteur Ibréhima GUINDO

Docteur Dramane SOGOBA

Co-Directeur : Docteur Issa KONATE

Directeur : Professeur Soukalo DAO

DEDICACES

➤ A ALLAH, le Tout Puissant, Clément et Miséricordieux. Seigneur de l'univers, Maître du jour de la rétribution. « Je crois en Toi, je me remets à Toi, je rendrais compte à Toi, Seigneur accrois mes connaissances, guide mon cœur par Ta Science».

➤ A MA TRÈS CHÈRE MÈRE : Feue Hawa TRAORE

« Les morts ne sont pas morts, ils sont parmi nous » a dit le poète.

Ce n'est pas émotion que j'évoque ici ta mémoire. En nous quittant pour toujours, tu nous as laissés un peu trop tôt.

De ton vivant tu as toujours œuvré pour notre réussite et voilà que tu ne peux pas assister à ce grand jour, fruit de tes efforts.

En ce qui concerne ma personne, tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. En aucun moment, tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi, où que tu sois, reçois ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.

Que ton âme repose en paix éternelle ! Ameen !

➤ A MON TRÈS CHER PÈRE : Sériba SIDIBE

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Qu'ALLAH, Le Tout Puissant, t'accorde santé, longévité, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal ! Ameen !

- A MES FRERES DE SANG : Boubou SIDIBE, Bakary SIDIBE, Abdalaye SIDIBE et Diaby SIDIBE

Je ne saurais vraiment trouver les mots justes pour exprimer ma profonde gratitude. Vous avez toujours été à mes côtés dans les moments plus difficiles. Vos aides morales, matérielles et financières m'ont permis de surmonter plusieurs obstacles. Aujourd'hui, je me réjouis de vous avoir comme frères, vous êtes les meilleurs au monde ! Puisse ALLAH, le miséricordieux, bénir notre fraternité ! Ameen !

- A MES CHERES SŒURS : Mme SISSOKO Niagalé SIDIBE, Mme COULIBALY Aminata SIDIBE, Mme DEMBELE Sadio SIDIBE

Retrouvez mes sincères salutations et remerciement pour tout ce que vous avez fait pour moi. Vous ne vous fatiguez jamais de me donner des bons conseils, des conseils qui m'ont aidé beaucoup dans ma vie étudiante et quotidienne. Merci infiniment pour vos bénédictions et encouragements.

Puisse ALLAH nous unir davantage ! Ameen !

- A TOUS MES PARENTS ET PROCHEs

Pour vous témoigner mon attachement, que chacun trouve ici l'expression de ma sincère gratitude pour le soutien moral et matériel que j'ai reçu de vous dans toutes les circonstances surtout les plus critiques.

REMERCIEMENTS

J'adresse mes sincères remerciements :

- Au corps professoral et à tout le personnel de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS) et de la faculté de Pharmacie (FAPH), pour votre enseignement et éducation scientifique. En plus du savoir, vous m'avez appris le savoir-faire, et le savoir être. Je suis très fier d'avoir été l'un de vos apprenants. Trouvez ici l'expression de toute ma gratitude.
- A mes aînés, cadets, amis, collègues et à toute la promotion feu Gangaly DIALLO : pour toutes vos gentilleses et encouragements.
- Au personnel du service de Maladies infectieuses et tropicales du CHU du Point G, au personnel du centre de santé communautaire de Bamako Coura & Bolibana : Je vous remercie pour l'estime, l'attention et l'amour que vous avez faits preuve à mon égard. Recevez ma profonde gratitude.
- A mes frères et sœurs (internes) du service de maladies infectieuses et tropicales, vous avez rendu ma période d'internat plus belle, vous avez été ma famille, recevez ma profonde gratitude pour tout ce que vous avez fait pour moi.
- Bref, merci à tous ceux qui n'ont pas pu être cités ici et qui ont contribué à la réalisation de cette œuvre et à tous ceux qui m'ont porté dans leur cœur durant ma vie scolaire et estudiantine.
- Je tiens à remercier également les patients et leurs accompagnateurs d'avoir donné leur consentement et d'avoir facilité la réalisation de ce travail.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Pr Flabou BOUGOUDOGO ; PharmD, PhD

- **Professeur honoraire en Bactériologie et Virologie à la Faculté de Pharmacie**
- **Directeur de l'INSP de 2002 à 2012**
- **Officier de l'Ordre du mérite de la santé**

Cher Maitre,

Que dire d'un grand maitre, qui par de par ses qualités humaines particulières vient en aide à tous les étudiants qui sont dans le besoin. Vos qualités scientifiques, votre rigueur dans le travail, et surtout votre sens élevé de la responsabilité, font de vous un maitre admirable et respectable. Nous sommes honoré de figurer parmi vos disciples. Soyez rassurer honorable maitre de notre sincère reconnaissance !

Qu'Allah vous donne une longue vie !

Ameen !

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr Ibréhima GUINDO ; PharmD, DES Biologie clinique

- **Pharmacien microbiologiste**
- **Chef de service du laboratoire Bactériologie-Virologie de l'INSP**
- **Maitre-assistant de Bactériologie-Virologie à la Faculté de Pharmacie**
- **Point focal de RAM**
- **Point focal de la Maladie à SRAS-Cov-2 à l'INSP**

Cher Maitre,

Vous nous avez fait honneur en acceptant de juger ce travail malgré vos multiples occupations. Vos qualités humaines et intellectuelles, votre simplicité et vos qualités scientifiques font de vous un exemple à suivre.

Veillez accepter cher Maitre, nos sentiments d'estime et de profond respect !

Puisse Dieu vous soutenir dans vos futurs projets !

Ameen !

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr Dramane SOGOBA

- **Diplômé de maladies infectieuses et tropicales**
- **Praticien hospitalier**
- **Co-investigateur clinique au centre universitaire de recherche clinique**

Cher maître,

Nous avons été particulièrement impressionnés par la simplicité, la sympathie, le sens dévoué du travail,

Vos qualités humaines et scientifiques font de vous un maître admirable et respectable.

Veillez recevoir l'expression de notre profond respect !

Qu'Allah vous soutienne dans vos futurs projets !

Ameen !

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Dr Issa KONATE

- **Médecin spécialiste de Maladies Infectieuses et Tropicales**
- **Maître assistant à la faculté de médecine et d'odontostomatologie**
- **Patricien hospitalier au CHU du Point G**
- **Diplôme inter-universitaire d'antibiologie et d'antibiothérapie en Afrique Sub-Saharienne**
- **Secrétaire administratif de la société malienne de pathologies infectieuses**
- **Membre de la société africaine de pathologies infectieuses**
- **Membre de la cellule d'assurance qualité de l'Université des sciences techniques et technologiques de Bamako**

Cher maître,

Pouvoir bénéficier en tant qu'élève de votre savoir dans la discipline est un privilège. Nous avons été très sensibles aux conseils et à l'enseignement que vous nous avez dispensés. Nous avons apprécié votre simplicité, vos qualités intellectuelles et humaines. Passionné du travail bien fait, soucieux de notre formation, vous êtes pour nous un modèle de réussite et surtout de courage. Veuillez retrouver ici le modeste témoignage de la reconnaissance de celui qui est fier d'être compté parmi vos élèves !

Puisse Dieu vous soutenir dans vos projets futurs !

Ameen !

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Pr Soukalo DAO

- **Professeur titulaire de Maladies Infectieuses et Tropicales**
- **Responsable de l'enseignement de Maladies Infectieuses et tropicales à la FMOS**
- **Coordinateur du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Maladies Infectieuses et Tropicales**
- **Investigateur clinique au Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC/SEREF0)**
- **Président de la Société Malienne de Pathologie Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT)**
- **Membre du collège Ouest Africain des médecins**
- **Membre de la Société Africaine De Pathologie Infectieuses (SAPI)**
- **Chef de Service Des Maladies Infectieuses Et Tropicales du CHU du point G**

Cher maitre,

Plus qu'un professeur, en vous nous avons retrouvé un père, un conseiller. Votre amour pour le travail bien fait, votre amour pour la personne humaine force l'admiration. Pour tout ce que nous avons reçu de vous en tant que père, enseignant, homme sage, pour toutes les paroles sages que nous avons eu le plaisir de recevoir, nous vous disons Merci. Qu'ALLAH vous bénisse davantage, que sa plénitude demeure en vous, qu'il vous donne une santé de fer et une longue vie afin que nous puissions encore bénéficier de vos enseignements !

Ameen !

LISTE DES ABREVIATIONS

AAC : Aminosides acétyltransférases

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALA : Alamine

Amoxi-AC : Amoxicilline + Acide clavulanique

ANT : Aminosides nucléotidyl-transférases

APH : Aminosides phosphotransférases

ARN : Acide ribonucléique

ARNt : Acide ribonucléique de transfert

BGN : Bacilles à Gram négatif

BL : Bêta-lactamine

BLSE : Bêta-lactases à spectre élargi

BMR : Bactéries multirésistantes

BPCO : Bronchopneumopathie chronique et obstructive

C1G : Céphalosporine de première génération

C2G : Céphalosporine de deuxième génération

C3G : Céphalosporine de troisième génération

C4G : Céphalosporine de quatrième génération

CHU : Centre hospitalier et universitaire

CMB : Concentration minimale bactéricide

CMI : Concentration minimale inhibitrice

IV : Intra-veineuse

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LPS : Lipopolyssaccharide

Méti-R : Méricilline résistant

Méti-S : Méricilline sensible

NO₂ : Dioxyde d'azote

ORL : Oto-rhino-laryngologie

Oxa-R : Oxacilline résistant

Oxa-S : Oxacilline sensible

PBP : Penicillin binding protein

PLP : Protéine liant les pénicillines

PSDP : Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline

PVVIH : Personnes vivant avec le VIH

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méricilline

TPM : Triméthoprime

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Mécanismes d'action des antibiotiques – Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques :.....	51
Tableau II : Répartition de la prescription des antibiotiques en fonction des prescripteurs	70
Tableau III : Répartition de l'antibiothérapie en fonction des services d'hospitalisation des patients	70
Tableau IV : Répartition de l'antibiothérapie en fonction des pathologies	71
Tableau V : Répartition de l'antibiothérapie en fonction de comorbidité	72
Tableau VI : Récapitulatif de la nature des différents prélèvements	73
Tableau VII : Récapitulatif des germes isolés ou suspectés	74
Tableau VIII : Récapitulatif de l'évolution de la maladie sous antibiothérapie .	75
Tableau IX : Répartition de la prescription selon la famille d'antibiotique	76
Tableau X : Répartition de la prescription en fonction de la molécule utilisée..	77

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure des pénicillines (haut) et des céphalosporines (bas). Le cycle bêta-lactame est en rouge [14].	8
Figure 2 : Noyau central des aminosides, composé de 2-désoxytreptamine (droite) et de glucosamine (à gauche) [16].....	16
Figure 3 : Squelette de base de la famille des cyclines [16].	18
Figure 4 : Antibiogramme par la méthode des disques [56]	59
Figure 5 : Antibiogramme par méthode des galeries ou des automates [56].....	60
Figure 6 : Répartition de la prescription en fonction des tranches d'âge du malade.....	68
Figure 7 : Répartition de la prescription en fonction du sexe du patient.....	69
Figure 8 : Répartition des prescriptions selon le type d'antibiothérapie	75
Figure 10 : Répartition de la prescription en fonction de la durée du traitement.....	79

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
Objectif général	3
Objectifs spécifiques.....	3
I. GENERALITES	4
A. Antibiotique.....	4
B. Bactéries :.....	41
C. Antibiothérapie : Bonnes pratiques :.....	54
II. MATERIELS ET METHODES.....	63
1. Lieux d'étude.....	63
2. Population d'étude.....	63
3. Echantillonnage	64
4. Type d'étude.....	64
5. Période d'étude.....	64
6. Méthode de recueil des données.....	64
7. Déroulement de l'étude	65
8. Les variables de l'étude.....	65
9. Analyse et saisie des données.....	66
10. Aspects éthiques	66
III. RESULTATS	67
a. Description de la population.....	67
b. Données concernant les prescripteurs :	70
c. Données concernant les pathologies pour lesquelles les antibiotiques ont été prescrits.....	71
d. Données concernant l'antibiothérapie :	75
IV. DISCUSIONS	81
CONCLUSION	84
RECOMMANDATIONS.....	85
REFERENCES.....	86
ANNEXES	93

INTRODUCTION

La découverte des antibiotiques constitue une révolution dans l'histoire de la médecine. En effet, cette classe de médicament joue un rôle crucial dans la maîtrise des infections bactériennes [1].

L'antibiothérapie est un traitement médical par un ou plusieurs médicament(s) anti-infectieux de la classe d'antibiotique. Selon les indications, elle peut-être à visée curative ou prophylactique.

Depuis que les médicaments anti infectieux sont utilisés, les échecs thérapeutiques à ces médicaments n'ont cessé d'augmenter. Cette évolution a été particulièrement spectaculaire pour les antibiotiques, substances antimicrobiennes agissant sur les bactéries sans être toxiques pour l'hôte [2].

La prescription médicale est un acte qui consiste à ordonner ou recommander un traitement afin de prévenir, guérir ou diagnostiquer une maladie [2]. Quant à la prescription des antibiotiques, elle consiste à ordonner ou recommander une ou plusieurs molécules (médicaments) pour guérir une maladie infectieuse ou prévenir celle-ci, après examens cliniques minutieux et/ou biologiques.

Les antibiotiques sont des substances naturelles ou synthétiques d'origine fongique ou bactérienne, capables d'inhiber ou de détruire certaines espèces microbiennes (champignons, bactéries). Les antibiotiques sont largement utilisés et malheureusement dans la majorité des cas, ils sont prescrits pour le traitement d'infection d'étiologie majoritairement non bactérienne. Cette grande utilisation est en rapport avec la prédominance des maladies infectieuses, qui sont responsables de plus de 17millions de décès par ans [7]. Il est essentiel de savoir, quand prescrire les antibiotiques, pour quelle fin, à quelle posologie, pour quelle durée. Les antibiotiques obéissent à des règles de prescription.

Ils sont utilisés pour inhiber/détruire des bactéries ou les germes sensibles et non pour traiter un symptôme ou guérir d'une maladie non infectieuse. Introduits dans

l'organisme, les antibiotiques atteignent toutes les bactéries hébergées dans celui-ci, commensales et pathogènes [3].

Les antibiotiques, en prophylaxie, doivent être limités à des indications spécifiques : antibioprofylaxie chez l'entourage d'une personne atteinte de méningite à méningocoque par exemple.

La prescription à grande échelle, et parfois inappropriée d'antibiotiques fait que les bactéries évoluent constamment vers la résistance. Cette prescription des antibiotiques a été souvent illogique, irrationnelle, trop prodigue, exagérée ou non fondée [2].

Dans plusieurs pays développés (USA, France), il existe des systèmes de contrôle au niveau des hôpitaux permettant aux praticiens de mieux adapter leurs prescriptions d'antibiotiques. Les pays en développement notamment le Mali connaissent des difficultés économiques et une minorité seulement de personnel de santé qualifiée, ce qui influence négativement la qualité de prescription. Egalement, au Mali, plusieurs travaux réalisés dans les centres de santé, les officines de pharmacies et dans les services de Médecine Interne et de Maladies infectieuses rendent compte de l'importance de l'usage excessif des antibiotiques antibactériens avec respectivement 35,52%, 42,47% et 41,40% [7].

Les mésusages et les sur-usages des antibiotiques constituent un facteur important dans l'émergence des bactéries multirésistantes. En effet le principal enjeu de ces pratiques est le développement de la résistance aux antibiotiques des bactéries hospitalières, mais aussi communautaires. Ce phénomène de sélection engendre un réservoir de bactéries résistantes et crée un risque médical collectif de survenue d'infections pour lesquelles les choix thérapeutiques sont au mieux restreints et coûteux et au pire inexistant [4].

Soucieux de ce fléau, nous nous proposons d'évaluer la prescription de l'antibiothérapie au centre hospitalier et universitaire du Point G.

OBJECTIFS

Objectif général

Evaluer la prescription des antibiotiques dans le centre hospitalier et universitaire du Point G.

Objectifs spécifiques

1. Déterminer la fréquence de l'antibiothérapie curative probabiliste dans le centre hospitalier et universitaire du Point G.
2. Identifier les pathologies conduisant le plus souvent à la prescription des antibiotiques au CHU Point G.
3. Identifier les germes incriminés dans les infections et ciblés par la prescription des antibiotiques au CHU Point G.
4. Déterminer les familles d'antibiotiques le plus souvent prescrites par les prescripteurs au CHU Point G.

I- GENERALITES

A. Antibiotique

1. L'historique

Pendant des milliers d'années, des personnes ont été livrées impuissantes à divers types d'infections, qui ont souvent atteint des proportions épidémiques et ont coûté la vie à des millions de personnes. C'est précisément l'âge auquel l'humanité a pensé aux maladies infectieuses et à la question de leurs causes. Cependant, faute de connaissances, la recherche de stratégies pour combattre, guérir et prévenir la propagation des maladies transmissibles a longtemps échoué. Il a fallu attendre la découverte des effets curatifs des moisissures (productrices d'antibiotiques), les premières observations microscopiques de micro-organismes au XVIIe siècle, la réfutation de la théorie de l'abiogénèse et la dissolution de la question « Quelle est la nature des maladies infectieuses ? » que les premiers jalons de l'histoire de la recherche sur les antibiotiques ont été posés [5, 6].

Les bactéries ont pu être isolées, cultivées et identifiées comme agents possibles de maladies ainsi que comme producteurs de métabolites bioactifs. Au même moment, les premiers antibiotiques synthétiques ont été mis au point et peu de temps après, des milliers de substances synthétiques ainsi que des millions de bactéries et de champignons du sol ont été soumis à des tests de bioactivité. Les sulfamides avaient précédé la pénicilline, puis il y eut la streptomycine, en 1947 le chloramphénicol et un an plus tard l'oxytétracycline qui furent les premiers antibiotiques à large spectre, puis bien d'autres. Au début des années soixante, plus des trois quarts des familles d'antibiotiques d'aujourd'hui avaient déjà un ou plusieurs représentants [5]

Alexander Fleming (1881-1955) réalise l'une des plus importantes découvertes de l'histoire de la médecine : la pénicilline. A son retour de vacances pendant lesquelles il avait laissé entasser des boîtes de pétri contenant des cultures de staphylocoques, il remarque qu'une boîte a été contaminée accidentellement par des moisissures du laboratoire voisin de mycologie du Docteur La Touche. Fleming constate alors que les colonies de staphylocoques sont inhibées à proximité des colonies du champignon, qu'il identifiera comme *Penicillium notatum*, et comprend immédiatement le potentiel de sa découverte. Le travail de Fleming a ouvert la voie aux autres antibiotiques.

En 1943, Waksman, en quête des micro-organismes capables d'élaborer des substances à spectre plus large que la pénicilline, isole de la culture de *Streptomyces griseus*, la streptomycine active non seulement sur les germes Gram+, mais aussi sur les germes Gram- et le bacille de Koch. Elle sera utilisée dans le traitement de la tuberculose [8].

Des nouvelles classes d'antibiotiques avec des cibles différentes ont été découvertes comme sur la production à la chaîne. Ainsi le nombre des maladies qui atteignaient alors des proportions épidémiques - par exemple, le choléra, la syphilis, la peste, la tuberculose ou la fièvre typhoïde, pour n'en nommer que quelques-unes, pouvaient être combattues avec de nouveaux antibiotiques découverts.

Après la première euphorie, on s'est rapidement rendu compte que les bactéries sont capables de développer, d'acquérir et de propager de nombreux mécanismes de résistance. Chaque fois qu'un nouvel antibiotique arrivait sur le marché, les scientifiques ne mettaient pas longtemps à observer les premiers germes résistants [7, 8].

2. Définitions du terme antibiotique :

En 1947, Waksman a défini le terme « antibiotique » comme suit : « Un antibiotique est une substance chimique, produite par des micro-organismes, qui a la capacité d'inhiber la croissance et même de détruire des bactéries et autres micro-organismes » [5].

Aujourd'hui, le terme « antibiotique » a plusieurs significations, entre autres : substance capable d'empêcher la reproduction des bactéries (bactériostatique) ou de les détruire (bactéricide) en bloquant certaines réactions enzymatiques ; ou encore produit chimique organique d'origine naturelle ou synthétique qui inhibe ou tue les bactéries pathogènes et même souvent des bactéries commensales.

Le terme antibiotique est généralement réservé à l'action sur les bactéries, pour l'action sur les autres micro-organismes : virus, champignons et parasites on parle respectivement d'antiviral, d'antifongique et antiparasitaire. Mais il existe des antibiotiques ayant une activité antifongique et/ou antiparasitaire. Les antibiotiques sont produits par des micro-organismes tels que les bactéries, les champignons, les actinomycètes [10].

3. Classification et spectre d'activité des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être classés en famille selon leur structure, leur mode d'action, leur spectre d'activité, leur pharmacocinétique et leurs effets secondaires [12].

Une famille d'antibiotiques est une classe de composés chimiques apparentés, possédant la capacité de tuer ou d'empêcher la croissance de micro-organismes, en général des bactéries. Les antibiotiques d'une même famille sont soit produits par des espèces voisines, qui synthétisent des composés apparentés, soit le résultat de modifications chimiques introduites par l'homme sur un antibiotique naturel de départ (hémisynthèse), pour obtenir une modification des propriétés pharmacologiques.

Le spectre renseigne sur la résistance naturelle et sur la prévalence de la résistance acquise. Le spectre permet également de faire connaître le potentiel d'activité d'un antibiotique ainsi que ses limites. Ces informations d'ordre microbiologique et épidémiologique ne sont qu'un des éléments du choix thérapeutique et sont donc rapprocher des indications thérapeutiques accordées par l'Autorisation de Mise sur le Marché. Il faut noter que la liste des espèces bactériennes entrant dans le spectre « officiel » de l'antibiotique se limite généralement aux seules espèces impliquées dans les pathologies ciblées par les indications thérapeutiques reconnues [12].

Bêta-lactamines

Cette classe médicamenteuse, active sur la plupart des germes courants, est en effet nécessaire pour traiter les infections bactériennes majeures, notamment les infections oto-rhino-laryngologiques (ORL), broncho-pulmonaires et cutanées. Elle constitue aussi la famille la plus utilisée en antibioprophylaxie et en antibiothérapie depuis plus de 60 ans et représente près de 75% des prescriptions d'antibiotiques. Les bêta-lactamines (BL) sont couramment utilisées en première intention dans un grand nombre de pathologies. De plus, leur coût est relativement faible et l'émergence de résistance bactérienne moindre, si nous les comparons à d'autres classes d'antibiotiques [11].

Les BL sont des molécules possédant un noyau (cycle bêta-lactame) qui est la partie active de la molécule [14].

Ces molécules bloquent la synthèse du peptidoglycane, un composant de la paroi des cellules bactériennes. Des variations au niveau de la chaîne latérale naturelle ou synthétique permettent de modifier les propriétés et le spectre d'activité de la molécule antibiotique ainsi que de contourner les mécanismes de résistance [14].

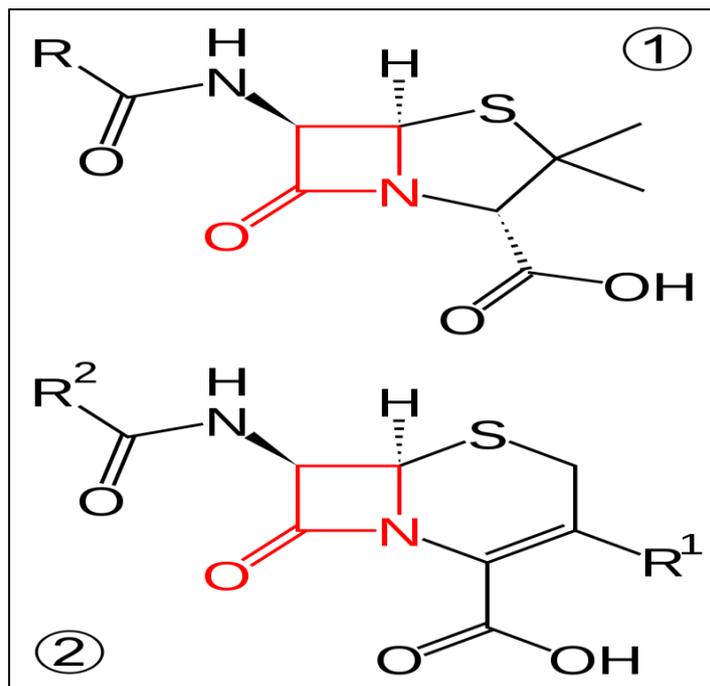


Figure 1 : Structure des pénicillines (haut) et des céphalosporines (bas). Le cycle bêta-lactame est en rouge [14].

La pénicilline et ses dérivés, les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactams constituent les sous-classes des bêta-lactamines.

a) Les pénicillines

Les pénicillines sont des antibiotiques bêta-lactamines, ce sont des toxines synthétisées par certaines espèces de moisissures du genre *Penicillium*, ces espèces de moisissures sont inoffensives pour l'humain [12].

Les pénicillines sont utilisées dans le traitement d'infections bactériennes, principalement contre des bactéries à Gram positif. Elles dérivent de l'acide 6-aminopénicillanique (6-APA) [14].

Nous avons entre autres : la benzylpénicilline ou pénicilline G, la phénoxyéthylpénicilline ou pénicilline V, les aminopénicillines, les pénicillines M, les carboxypénicillines, les uréidopénicillines.

✓ **La benzylpénicilline ou pénicilline G**

La pénicilline G est la forme parentérale de la pénicilline. On l'utilise pour des infections plus sévères où on ne peut s'en remettre à la pénicilline sous forme orale. Elle a exactement le même spectre d'action que la pénicilline V, son parfait équivalent sous forme orale. La lettre « G » suivant le terme « pénicilline » signifie « *Gold Standard* » [11].

- **Spectre essentiel :** *Streptococcus spp*, *Treponema pallidum*, *Clostridium perfringens*, *Leptospira*, *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Borrelia*
- **Spectre négatif :** BGN, Staphylococcus, bactéries intracellulaires...
- **Indications thérapeutiques essentielles :** la dermo-hypodermite non nécrosante, la syphilis, la leptospirose, l'actinomycose, la Gangrène gazeuse...

✓ **La phénoxyéthylpénicilline ou pénicilline V**

La pénicilline V est la forme orale de la pénicilline. Son élimination est urinaire. Elle n'est plus le traitement de référence de l'angine à Streptocoque bêta-hémolytique du groupe A selon certaines recommandations de 2005, la pénicilline A lui étant désormais préférée en raison d'une plus grande fréquence de pénicillinases bactériennes rendant la pénicilline V inefficace dans cette indication. Son spectre d'activité est identique à celui de la pénicilline G [11].

✓ **Aminopénicillines ou pénicillines A**

Les pénicillines A sont des aminopénicillines, à spectre élargi aux entérocoques et à certains bacilles gram négatifs. L'ampicilline et surtout l'amoxicilline sont ses deux principaux représentants [14].

La bacampicilline est un ester d'ampicilline, mieux absorbé.

L'ampicilline a une excrétion urinaire sous forme inchangée de 80 %, biliaire sous forme inchangée de 20 % [14].

L'amoxicilline est excrétée sous forme inchangée à 80 % dans les urines, à 5-10 % dans la bile, le reste est métabolisé en acide pénicilloïque inactif, et excrété dans les urines.

- **Spectre essentiel :** *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Listeria monocytogenes*, *Borrelia burgdorferi*, *Pasteurella*, *Neisseria meningitidis*.
- **Spectre négatif :** Staphylocoque, germes intracellulaires, *bacteroides fragilis*, *Escherichia coli* (résistance > 40%).
- **Indications thérapeutiques essentielles :** l'angine documentée à Streptocoque A β hémolytique, la pneumopathie bactérienne à pneumocoque, la méningite purulente, l'endocardite à germes sensibles, la dermo-hypodermite non nécrosante, les infections stomatologiques, la maladie de Lyme, la pasteurellose, la Listériose, l'éradication d'*Helicobacter pylori*, l'infection urinaire à germe sensible.

✓ **Les pénicillines M ou pénicillines résistantes aux pénicillinases**

Il existe plusieurs espèces résistant aux pénicillines conventionnelles, ces espèces détiennent cette résistance grâce à une famille d'enzymes, les pénicillinases (= β lactamases), qui les protègent en détruisant les molécules de pénicilline. C'est le cas notamment du Staphylocoque doré. Pour surmonter cet obstacle, des pénicillines spéciales ont été mises au point, qui résistent à ces enzymes défensives [14].

Ces pénicillines sont la méticilline, l'oxacilline et la cloxacilline ; elles ont toutes le même spectre d'action, soit celui des pénicillines conventionnelles plus les bactéries protégées par des pénicillinases, comme la majorité des souches de *Staphylococcus aureus*. Elles n'ont cependant aucune action contre le *Staphylocoque aureus* résistant à la méticilline (SARM) [14].

La cloxacilline intraveineuse a malheureusement le défaut d'être très irritante pour les veines, entraînant souvent des thromboses veineuses (phlébite).

- **Spectre essentiel :** Staphylocoques oxacilline ou méticilline-sensibles (méti-S), Streptocoques.
- **Spectre négatif :** Staphylococcus méti-résistant (méti-R), bactéries intracellulaires...
- **Indications thérapeutiques essentielles :** les infections systémiques à Staphylocoques oxacilline ou méticilline sensibles, les infections cutanées (Impétigo, furoncle), l'antibioprophylaxie en chirurgie.

✓ **Les carboxypénicillines**

Ce sont des antibiotiques utilisés surtout en milieu hospitalier : la carbénicilline, la ticarcilline.

- **Spectre essentiel :** *Pseudomonas aeruginosa* et celui des aminopénicillines.
- **Indications thérapeutiques essentielles :** les infections nosocomiales à bacilles Gram négatif sur données de l'antibiogramme.

✓ **Les uréidopénicillines**

Ce sont : Azlocilline, Mezlocilline, Pipéracilline.

- **Spectre essentiel :** *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*...
- **Indications thérapeutiques essentielles**

Actuellement, seule l'association au tazobactam est utilisée dans les infections nosocomiales notamment pulmonaires et abdominales, volontiers plurimicrobiennes à germes à Gram positif et négatif producteurs d'une bêta-lactamase, sensible à cet inhibiteur (exceptée la méningite).

b) Céphalosporines

Les céphalosporines sont une classe d'antibiotiques β -lactamines. Avec les céphamycines, ils forment le sous-groupe des céphems.

Les céphalosporines ont été isolées de cultures de *Cephalosporium acremonium* issues d'égouts de Cagliari en Sardaigne en 1948 par le scientifique Italien Giuseppe Brotzu [15].

Les céphalosporines inhibent l'élaboration de la paroi bactérienne, en interférant avec la synthèse du peptidoglycane ou muréine, par un mécanisme d'inhibition compétitif des transpeptidases extra-cytoplasmiques [16].

Les céphalosporines sont classées principalement en trois générations : première génération (C1G), deuxième génération (C2G) et troisième génération (C3G) selon leur niveau d'activité sur les bactéries aérobies à Gram négatif ; des nouvelles générations : quatrième et cinquième générations (C4G et C5G) ont aussi été découvertes.

- ✓ **Céphalosporines de première génération ou C1G** : céfacertrile, céfadroxil, céfalexine, céfaloglycin, céfalonium, céfaloridine, céfalotine, céfapirine, céfatrizine, céfazaflure, céfazédone, céfazoline, céfradine, céfroxadine, céftézole.

Elles n'ont aucune diffusion dans le LCR, leur élimination est urinaire.

- **Spectre utile : Cocci Gram positif (*Streptococcus spp*, *Staphylocoque méti-S*).**
- **Indications thérapeutiques essentielles** : l'impétigo et impétiginisation des dermatoses (C1G per os), l'antibioprophylaxie en chirurgie (C1G par voie parentérale), les infections systémiques sévères à *Staphylocoque méti-S* (C1G par voie parentérale).
- ✓ **Céphalosporines de deuxième génération ou C2G** : céfaclor, céfamandole, céfuroxime, céfonid, céforanid, cefprozil, loracarbef, céfotétan, céfoxitin.
- **Spectre essentiel** : Cocci à Gram positif aérobie, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, entérobactéries
- **Indications thérapeutiques essentielles** : l'angine documentée à *Streptocoque* du groupe A, l'otite moyenne aiguë, l'exacerbation aiguë de BPCO, la sinusite aiguë, l'antibioprophylaxie en chirurgie.

✓ **Céphalosporines de troisième génération ou C3G :**

Les C3G injectables et orales doivent être considérées comme des médicaments distincts avec des indications différentes car les C3G orales ont des concentrations sériques et tissulaires nettement inférieures [11].

Ce sont : cefotiam hexetil, ceftriaxone, céfotaxime, ceftizoxime, céfopérazone, cefsulodine, ceftibuten, céfixime, céfetamet, cefpodoxime proxetil, ceftolozane, ceftazidime.

- **Céphalosporines de troisième génération formes orales :**

Leur biodisponibilité est faible, elles sont éliminées sous forme active au niveau urinaire et n'ont aucune diffusion méningée.

- **Spectre essentiel :** *Streptococcus spp* (sauf Céfixime), *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, entérobactéries.
- **Indications thérapeutiques essentielles :** l'angine documentée à Streptocoque du groupe A (cefpodoxime), l'otite moyenne aiguë (cefpodoxime), l'exacerbation de bronchite chronique (cefotiam), l'infection urinaire basse et relais de traitement d'une infection urinaire haute après traitement parentéral (Céfixime).

- **Céphalosporines de troisième génération formes injectables :**

Elles possèdent une bonne diffusion générale, notamment méningée avec des fortes posologies. Leur élimination est urinaire, exceptée la Ceftriaxone qui est éliminée au niveau biliaire.

- **Spectre essentiel :** Staphylocoque méti-S, *Streptococcus spp*, entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* (Ceftazidime), *Neisseria meningitidis*, *Borrelia*
- **Spectre négatif :** *Listeria*, *Staphylocoque méti-R*, *Entérocoque*, *bactéries intracellulaires*, *Bacteroides*.
- **Indications thérapeutiques essentielles :** les infections sévères à bactéries à Gram négatif, les pneumococcies sévères communautaires, les infections nosocomiales (en association avec l'Amikacine).

Egalement, la méningite et ostéite à *Staphylocoque méti-R* (en association avec la Fosfomycine), l'otite moyenne aiguë, la maladie de Lyme (Ceftriaxone), l'antibiothérapie d'urgence en cas de purpura fulminans.

c) Carbapénèmes

Les carbapénèmes sont une classe d'antibiotiques naturels ou semi-synthétiques obtenus à partir de *Streptomyces cattleya*. Ils font partie de la famille des BL. Les carbapénèmes présentent un spectre extrêmement large [17, 18].

Ce sont : imipénème (en association avec la cilastatine), méropénème, ertapénème, doripénème, tébipénem (Seule molécule sous forme orale).

- **Spectre essentiel**

La plupart des bactéries aérobies et anaérobies

- **Spectre négatif :** Staphylocoques oxacillines-résistants, germes intracellulaires, mycobactéries, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*.

NB : L'ertapénème est inactif sur les entérocoques, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* et *Burkholderia cepacia*.

- **Indications thérapeutiques essentielles :**

Infections nosocomiales sévères ou sur données de l'antibiogramme.

d) Les Monobactams

Les monobactames sont une classe d'antibiotique de type BL. À la différence des autres BL, il n'y a pas d'anneau fusionné au noyau bêta-lactame [17, 18].

L'aztréonam est le principal représentant des monobactams et le seul utilisé en usage clinique.

- **Spectre essentiel :** Bacilles à Gram négatif aérobies

- **Spectre négatif** : bactéries à Gram positif, bactéries anaérobies
- **Indications thérapeutiques essentielles**

Infections nosocomiales sévères à BGN aérobies.

❖ **Inhibiteurs des bêta-lactamases**

Les inhibiteurs des bêta-lactamases n'ont aucune activité antimicrobienne, leur seul rôle est d'empêcher l'inactivation des bêta-lactamines par les bêta-lactamases produites par plusieurs bactéries. Ils sont donc administrés simultanément aux antibiotiques bêta-lactamines [19-21].

L'ajout d'un inhibiteur de bêta-lactamase à un antibiotique de la classe des BL a alors pour conséquence pour ce dernier de résister à son inactivation par les enzymes bactériennes (bêta-lactamases), ce qui lui permet d'exercer son action antibactérienne.

Les inhibiteurs de bêta-lactamases sont actifs sur les pénicillinases des bactéries Gram positif, les pénicillinases chromosomiques ou plasmidiques des bacilles Gram négatif, des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), des bêta-lactamases des anaérobies stricts. Depuis le début des années 2010, de nouveaux inhibiteurs de bêta-lactamase ont été mis au point, dont l'avibactam possédant un plus large spectre d'inhibition touchant les pénicillinases, les BLSE, la carbapénémase KPC résistante aux autres inhibiteurs de bêta-lactamase, les céphalosporinases des entérobactéries et de *Pseudomonas aeruginosa*, ainsi que certaines oxacillinases [21].

Les molécules utilisées sont :

- _ **Acide clavulanique** (en association avec l'Amoxicilline ou la Ticarcilline)
- _ **Sulbactam** (en association avec l'Ampicilline)
- _ **Tazobactam** (en association avec la Pipéracilline)
- _ **Avibactam** (en association avec le Ceftazidime)

- **Effets indésirables des bêta-lactamines sont :**
- _ Les réactions allergiques (cutanées surtout avec les céphalosporines) ;
- _ L'intolérance digestive (diarrhée motrice) ;
- _ Les troubles neurologiques (convulsions en cas de surdosage).

Aminosides

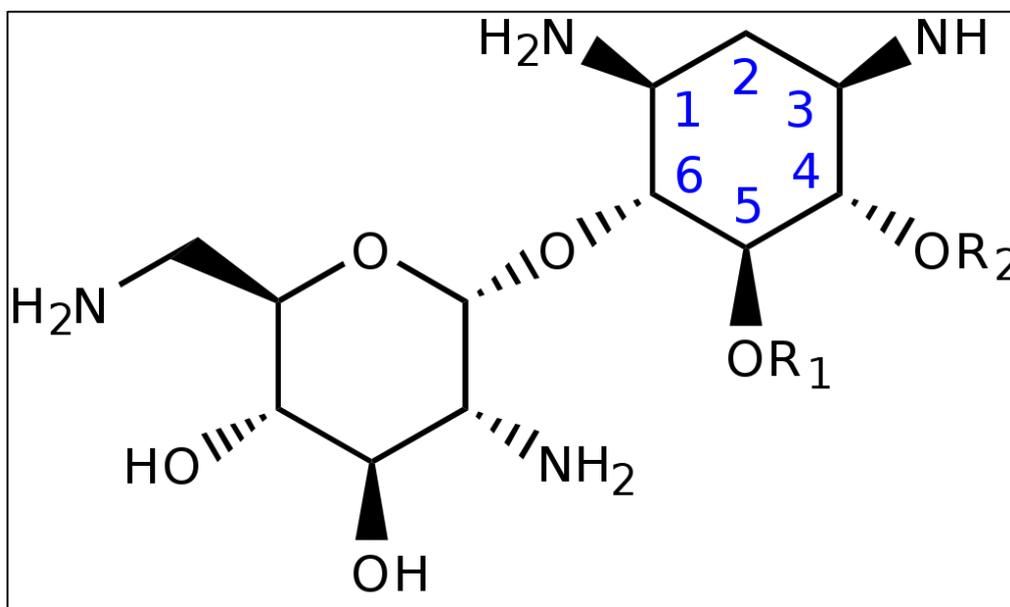


Figure 2 : Noyau central des aminosides, composé de 2-désoxytreptamine (droite) et de glucosamine (à gauche) [16].

Les aminosides ou aminoglycosides constituent une famille d'antibiotiques actifs sur certains types de bactéries. Les aminoglycosides sont composés de deux à cinq unités de sucres (glucide) substitués par des fonctions amine (-NH₂), ce qui constitue l'origine de leur dénomination (amino → amine, glycoside → sucre). La plupart de ces antibiotiques sont produits par des bactéries de la famille des actinomycètes, ou en sont dérivés par hémisynthèse. Ceux qui sont dérivés des actinomycètes du genre *Streptomyces* prennent le suffixe *-mycine*, ceux qui sont dérivés du genre *Micromonospora* prennent le suffixe *-micine*.

Les aminosides ne sont absorbés par voie orale, ils ont une faible diffusion tissulaire, une mauvaise diffusion méningée [16, 22, 23].

Leur élimination est rénale.

- _ Les streptomycines : Streptomycine ;
 - _ Les désoxystreptamines : Néomycine, Framycétine, Kanamycine, Paromomycine, Gentamicine, Dibékacine, Tobramycine, Nétilmicine, Sisomicine, Amikacine, Habekacine, Isépamicine ;
 - _ Les fortimicines : Astromicine, Dactimicine ;
 - _ La spectinomycine.
- a) Spectre essentiel :** *Bacilles à Gram négatif, Staphylocoque, Mycobactéries (Amikacine, Streptomycine), Neisseria gonorrhoeae (Streptomycine), Streptococcus et Enterococcus (Peu sensible)*
- b) Spectre négatif :** Anaérobies stricts
- c) Indications thérapeutiques essentielles**
- _ Infections sévères communautaires ou nosocomiales (en association avec une bêta-lactamine)
 - _ Staphylococcie sévère à Staphylocoque méti-S
 - _ Endocardite (en association avec pénicilline ou glycopeptide)
- d) Effets indésirables**
- _ Néphrotoxicité
 - _ Ototoxicité cumulative et irréversible
 - _ Interactions avec les diurétiques et les produits néphrotoxiques et ototoxiques

Cyclines [16, 24, 25]

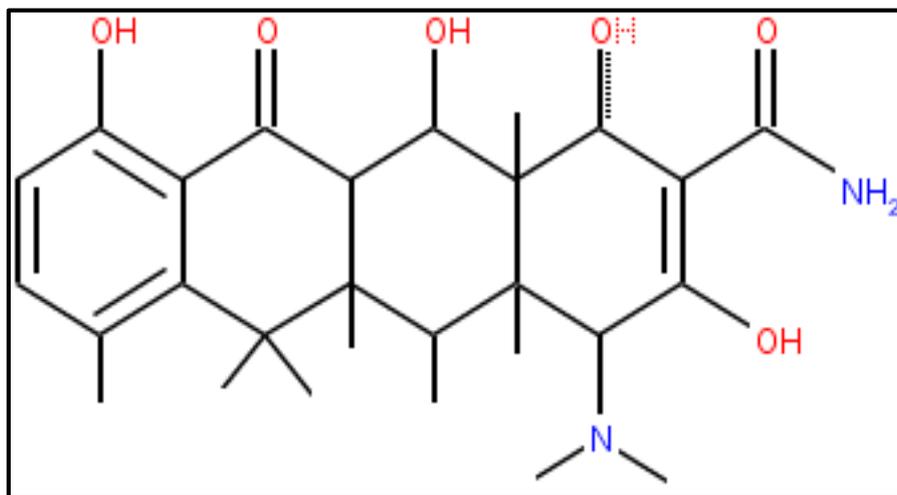


Figure 3 : Squelette de base de la famille des cyclines [16].

Les cyclines ou tétracyclines constituent une famille d'antibiotiques dérivés de la tétracycline. Ces molécules ont pour caractéristique de posséder quatre cycles accolés, d'où leur nom. Elles sont capables de pénétrer les cellules eucaryotes. On les utilise donc en particulier pour cibler les bactéries parasites intra-cellulaires (exemple : *Chlamydia pneumoniae*). La biodisponibilité des cyclines est diminuée par la prise simultanée d'antiacides et du calcium. Leur élimination est biliaire. Ce sont des antibiotiques bactériostatiques ; il y a donc un risque de récurrence [16, 25].

Actuellement la doxycycline et la minocycline sont des molécules semi-synthétiques les plus actives et les plus utilisées.

Les cyclines sont : chlortétracycline ou auréomycine, déméclocycline, doxycycline, minocycline, omadacycline, oxytétracycline ou terramycine, tétracycline proprement dite, tigécycline.

a) Mécanisme d'action

Les tétracyclines inhibent de manière réversible la synthèse des protéines bactériennes en liaison au complexe ribosomal, empêchant l'association d'aminocyl-ARNt avec le ribosome bactérien. Une fois à l'intérieur de la cellule bactérienne, les molécules de tétracycline se lient de manière réversible avec la sous-unité ribosomale procaryote 30S, arrêtant la synthèse des protéines [24, 25].

b) Spectre essentiel : Bactéries intracellulaires (*Rickettsia*, *Chlamydia*, *Coxiella*, *Mycoplasma*), *Pasteurella*, *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira*, *Brucella*, *Francisella tularensis*, *Plasmodium*, *Treponema pallidum*, *Propionibacterium acnes*, *Vibrio cholerae*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter*.

c) Spectre négatif : *Proteus*, *Legionella*, *Streptococcus*, *Neisseria gonorrhoeae*

d) Indications thérapeutiques essentielles

- _ Infections uro-génitales documentées à *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma urealyticum* ou traitement empirique en association avec un antibiotique constamment actif sur le gonocoque.
- _ Syphilis, en cas d'allergies aux bêta-lactamines ;
- _ Brucellose (en association avec la rifampicine) ;
- _ Pasteurellose non compliquée ;
- _ Maladie de Lyme ;
- _ Fièvre Q et Rickettsioses ;
- _ Prophylaxie du paludisme en cas de résistance ou d'intolérance à la méfloquine ;
- _ Pneumonie atypique documentée à *C. pneumoniae* et *C. psittaci* ;
- _ Parodontite juvénile généralisée.

e) Effets indésirables

- _ Intolérance digestive ;
- _ Photosensibilisation ;
- _ Coloration permanente des dents et hypoplasie de l'email dentaire ;
- _ Syndrome vestibulaire.

Macrolides, Lincosamides et Streptogramines

🚦 Macrolides & Kétolides

Les macrolides sont des molécules à propriétés antibiotiques bactériostatique. Ils ont des macrocycles de lactone souvent associés à des sucres neutres ou aminés. Elles constituent une famille d'antibiotiques capables de diffuser dans les tissus (sauf le LCR), voire à l'intérieur des cellules. Leur élimination est majoritairement biliaire [16].

Les kétolides, macrolides de dernière génération, sont intéressants en raison de l'extension de leur activité au pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (*PSDP*). Leurs effets secondaires et contre-indications sont cependant les mêmes. On distingue les macrolides selon le nombre d'atome de carbone [16, 27] :

- **14 Carbones** : Clarithromycine, Dirithromycine, Roxithromycine, Erythromycine, Télithromycine (Kétolides)
- **15 Carbones** : Azithromycine.
- **16 Carbones** : Josamycine, Midécamycine, Spiramycine.

a) Mécanisme d'action

Les macrolides font partie des inhibiteurs de la synthèse protéique. Ce sont des antibiotiques bactériostatiques qui altèrent la synthèse des protéines bactériennes. Ils sont actifs sur les germes intracellulaires [16].

b) Spectre essentiel : bactéries intracellulaires, Streptocoque (autres que pneumocoque), Pneumocoque (Télithromycine), *Corynebacterium diphtheriae*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*.

c) Spectre négatif : BGN, bactéries anaérobies.

d) Indications thérapeutiques essentielles

- _ Angine documentée à Streptocoque β -hémolytique du groupe A ;
- _ Pneumonie aiguë communautaire ;
- _ Exacerbation de BPCO sans facteur de risque ;
- _ Légionellose ;
- _ Impétigo et impétiginisation des dermatoses ;
- _ Coqueluche ;
- _ Ulcère gastro-duodéal à *H. pylori* (Clarithromycine en association) ;
- _ Toxoplasmose cérébrale chez l'immunodéprimé (Clindamycine en association) ;
- _ Toxoplasmose de la femme enceinte (Spiramycine) ;
- _ Infections à *Mycobacterium avium* au cours du VIH (Azithromycine en prévention et Clarithromycine en traitement curatif).

e) Effets indésirables : Pour tous les macrolides

- _ Les troubles digestifs ;
- _ Les réactions cutanées allergiques ;
- _ L'hépatite (rare) ;
- _ L'Acouphène, surdité surtout chez les sujets  g es ;
- _ Les veinites pour les formes injectables ;
- _ Interactions médicamenteuses nombreuses surtout, les macrolides ayant 14 ou 15 carbones.

Lincosamides

La lincosamine est un antibiotique obtenu en 1962 par purification, à partir d'un actinomycète qui a donné lieu à deux molécules commercialisées : la lincomycine et la clindamycine. La clindamycine est, en pratique, la lincosamide de référence, citée dans toutes les recommandations. Ces deux antibiotiques inhibent la transpeptidation nécessaire à la synthèse protéique bactérienne. Leur activité est bactériostatique [28, 29]. Ils possèdent une bonne diffusion tissulaire y compris os et cerveau. Leur élimination est biliaire et urinaire [16, 25].

a) Mécanisme d'action

Les lincosamides empêchent la réplication bactérienne dans un mécanisme bactériostatique en interférant avec la synthèse des protéines, ils provoquent la dissociation prématurée des peptidyl-ARNt contenant deux, trois ou quatre résidus d'acides aminés [25, 28].

b) Spectre essentiel : Streptocoque, Staphylocoque méti-S, Anaérobies à gram négatif, mais la résistance du *B. fragilis* s'accroît, *Toxoplasma gondii*.

c) Indications thérapeutiques essentielles

- _ Infections ostéo-articulaires à Staphylococcus (en association) ;
- _ Erysipèle ou fasciite (en alternative aux bêta-lactamines) ;
- _ Infections stomatologiques de sévérité moyenne ;
- _ Toxoplasmose cérébrale chez les PVVIH (en association avec la Pyriméthamine) ;
- _ Prophylaxie de l'endocardite bactérienne.

d) Effets indésirables

- _ L'intolérance digestive, diarrhée en particulier ;
- _ La colite pseudomembraneuse ;
- _ L'allergie cutanée.

Streptogramines ou Synergistines

Les streptogramines ou synergistines sont des antibiotiques, d'origine naturelle, qui présentent la particularité d'être composés de 2 facteurs synergiques. Les 2 composants montrent une synergie marquée : en effet, lorsqu'on les associe, on obtient une activité antibiotique plusieurs fois supérieure à celle des composants isolés [16]. Leur diffusion tissulaire est bonne (sauf LCR) et leur élimination est biliaire. Ils se divisent en deux groupes : streptogramine A et streptogramine B [16, 29].

Les streptogramines sont : Quinupristine / dalfopristine, Pristinamycine, Virginiamycine.

a) Mécanisme d'action

Les Synergistines agissent au niveau de la synthèse protéique de la bactérie. Pour empêcher la synthèse protéique, les synergistines se fixent sur la sous unité 50S des ribosomes bactériens [16, 29].

b) Spectre essentiel : *Staphylococcus spp* (95% des souches Méti-R sont sensibles), *Streptococcus spp*, *Cocci à Gram négatif*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Clostridium perfringens*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydiae*, *Legionella*.

c) Spectre négatif : Bacilles à gram négatif aérobies, *Pseudomonas*, *Neisseria*.

d) Indications thérapeutiques essentielles

- _ Les infections cutanées bactériennes ;
- _ L'exacerbation de BPCO ;
- _ Les sinusites maxillaires aiguës ;
- _ Les infections stomatologiques ;
- _ L'urétrite à *C. trachomatis* ;
- _ La prophylaxie de l'endocardite infectieuse.

e) Effets indésirables

- _ Intolérance digestive

Quinolones

Les quinolones et fluoroquinolones forment une large classe d'antibactériens de synthèse qui comprennent les dérivés de l'acide nalidixique [30].

L'ajout de l'atome de fluor dans les années 1970 a permis d'augmenter fortement la pénétration des molécules quinolones dans les cellules (jusqu'à 200 fois plus) : ce fut la naissance des fluoroquinolones, puissants antibiotiques capables de lutter contre une grande variété de germes chez l'homme et l'animal [31].

Les quinolones sont habituellement classées en première, deuxième, troisième et quatrième génération. Les molécules de la deuxième à la quatrième génération intègrent au moins un atome de fluor dans leur structure et prennent le nom de fluoroquinolones.

Les molécules de la deuxième à la quatrième génération se distinguent de la première génération par une meilleure pénétration sérique et tissulaire. Leur spectre d'activité, initialement limité aux bactéries à Gram négatif aérobies, s'est étendu successivement aux bactéries à Gram positif et aux anaérobies. Cependant dans chaque génération de nombreuses molécules ont été retirées du marché ou ont vu leur usage restreint à cause de leurs effets indésirables graves [31, 32].

Mécanisme d'action des quinolones

Les quinolones ciblent l'ADN gyrase et les topoisomérases II et IV, empêchant la réplication de l'ADN bactérien. Leur mode d'action comprend un effet oxydant sur les bactéries, mais leur effet principal est dû à la fixation de la molécule quinolone sur l'ADN bactérien. Les quinolones se fixent par ailleurs sur les extrémités des brins d'ADN qui ne peuvent plus se réassembler. Cette formation d'un complexe ADN-quinolones est irréversible. L'étape suivante est celle de la mort cellulaire programmée (apoptose) [31, 32].

En pratique, nous pouvons classer les quinolones en : les anciennes quinolones et les nouvelles quinolones.

✓ **Anciennes quinolones (1^{ère} Génération) :**

Les quinolones de la première génération incluent l'acide nalidixique et d'autres molécules apparentées. Elles sont actives contre les bactéries à Gram négatif (mais pas le genre *Pseudomonas*). Leur taux sérique et leur diffusion tissulaire sont faibles, ce qui limite leur usage aux infections urinaires non compliquées.

Ce sont entre autres : Acide nalidixique, Acide oxolinique, Acide pipémidique, Acide piromidique, Cinoxacine, Fluméquine, Rosoxacine.

- **Spectre essentiel :** bactéries à Gram négatif, entérobactéries.
- **Spectre négatif :** *Pseudomonas*
- **Indications thérapeutiques essentielles**

Toujours en bithérapie pour éviter l'émergence de mutants résistants, sauf les infections non sévères à entérobactéries sensibles aux quinolones. Les infections urinaires non parenchymateuses (Cystite non compliquée).

✓ **Nouvelles quinolones ou Fluoroquinolones (2^e, 3^e, 4^e Générations)**

Les fluoroquinolones possèdent une excellente biodisponibilité par voie orale, mais diminuée par la prise simultanée des antiacides ou du sucralfate. Elles ont une diffusion sérique et tissulaire, et une pénétration intracellulaire très bonnes. Leur élimination est urinaire sauf la ciprofloxacine qui a une élimination hépatorenale.

- **Fluoroquinolones urinaires :** la norfloxacine, l'énoxacine, la loméfloxacine.
- **Fluoroquinolones systémiques :** la ciprofloxacine et l'ofloxacine.
- **Fluoroquinolones antipneumococciques :** la moxifloxacine et la lévofloxacine.

- **Spectre essentiel** : entérobactéries, germes intracellulaires, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus oxacilline-sensible*, *Neisseria spp*, *Legionella*, *Pseudomonas aeruginosa* (Ciprofloxacin).
- **Spectre négatif** : entérocoque, bactéries anaérobies, Staphylocoque oxa-R.
- **Indications thérapeutiques essentielles** : En bithérapie pour éviter l'émergence de mutants résistants.
 - _ Cystites et pyélonéphrite aiguë (Ciprofloxacin et Ofloxacin)
 - _ Prostatite (traitement de référence) ;
 - _ Salpingite, pelvipéritonite (en association) ;
 - _ Urétrite gonococcique ou non sur données de l'antibiogramme ;
 - _ Infections ostéoarticulaires (association indispensable) ;
 - _ Diarrhée bactérienne aiguë à germes invasifs ;
 - _ Otite maligne externe à *Pseudomonas* (Ciprofloxacin) ;
 - _ Traitement des complications infectieuses de la mucoviscidose (Ciprofloxacin) ;
 - _ Pneumonie communautaire, sinusites aiguës (Lévofoxacin et Moxifloxacin) ;
 - _ Infections biliaires (Lévofoxacin).
- **Effets indésirables des quinolones**
 - _ Photosensibilisation ;
 - _ Arthralgie, myalgie ;
 - _ Tendinopathie avec risque de rupture du tendon d'Achille, plus fréquente chez les sujets âgés en cas de corticothérapie au long cours ou d'activités sportives intenses ;
 - _ Céphalées, convulsions, troubles psychiques ;
 - _ Troubles digestifs ;
 - _ Allongement de l'espace QT avec risque de torsade de pointe (Moxifloxacin).

Glycopeptides

Les glycopeptides sont une famille d'antibiotique. En raison de leur toxicité, l'utilisation d'antibiotiques glycopeptidiques est limitée aux patients gravement malades, qui présentent une hypersensibilité avérée aux β -lactamines ou qui sont infectés par des espèces résistantes aux antibiotiques bêta-lactamines. Pas d'absorption par voie orale, donc l'utilisation quasi-exclusivement par voie parentérale (sauf en cas de colites à *C. difficile* que l'on peut utiliser la voie orale). Leur diffusion dans le LCR est variable. Leur élimination est rénale, sans métabolisation [8, 11].

Les glycopeptides sont : Vancomycine, Teicoplanine, Télavancine, Ramoplanine, Décaplanine, Corbomycine, Complestatine, Bléomycine (antibiotique antitumoral).

a) Mécanisme d'action :

Les glycopeptides inhibent la synthèse des parois cellulaires des microbes sensibles en inhibant la synthèse des peptidoglycanes.

Ils se lient aux acides aminés de la paroi cellulaire, empêchant l'ajout de nouvelles unités au peptidoglycane [8, 41].

b) Spectre essentiel : *Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*, *Enterococcus spp*, *Corynebacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Rhodococcus equi*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Borrelia burgdorferi*.

c) Spectre négatif : bactéries à Gram négatif.

d) Indications thérapeutiques essentielles

- _ Infections sévères à *Staphylococcus* méti-R : Endocardites, bactériémies, médiastinites, infections ostéoarticulaires, méningite ;
- _ Méningite à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline, en association avec une C3G ;

- _ Traitement empirique des épisodes fébriles chez les neutropéniques ne répondant pas à une antibiothérapie anti-bacilles à Gram négatif ;
- _ Antibioprophylaxie en chirurgie, surtout cardiovasculaire et orthopédique.

e) Effets indésirables

- _ Les veinites ou nécrose au point d'injection ;
- _ Le syndrome de l'homme rouge après perfusion trop rapide de la Vancomycine ;
- _ La toxicité rénale et auditive surtout en cas d'association avec d'autres produits ototoxiques et néphrotoxiques, particulièrement les aminosides. Prévention possible par une hydratation suffisante et une surveillance des concentrations sériques.

Sulfamides

Les sulfamides sont les premiers agents antimicrobiens (bactéries, parasites, champignons) de synthèse à avoir été découverts en 1935. La structure moléculaire de ces antimicrobiens est identique à celle de l'acide para-aminobenzoïque (PABA), substrat naturel utilisé par la bactérie pour produire la vitamine B9 (acide folique) [16].

Ces produits constituant une famille d'antibiotiques ont eu dans le passé des applications pharmaceutiques de premier ordre, notamment en chimiothérapie antimicrobienne. Ils présentent cependant un risque d'allergie. Ils ont une bonne diffusion au niveau du système nerveux central. Les sulfamides sont fortement liés aux protéines plasmatiques, ce qui peut augmenter la forme libre d'autres médicaments, par un phénomène de compétition [16, 33]. Ils diffusent bien dans l'os, le liquide synovial, le liquide céphalo-rachidien, la prostate. Leur élimination est rénale.

Les sulfamides comprennent principalement : Sulfadiazine, Sulfamoxole, Sulfaméthoxazole, Sulfaguanidine, Salazosulfapyridine, Sulfadoxine.

a) Mécanisme d'action

Chez les bactéries, les sulfamides antibactériens agissent comme des inhibiteurs compétitifs de l'enzyme dihydroptéroate synthétase.

En effet l'activité des sulfamides est principalement bactériostatique. Une action bactéricide peut être obtenue en associant un sulfamide à une diaminopyrimidine (triméthoprim, pyriméthamine), inhibitrice de la dihydrofolate réductase. Les sulfamides sont actifs sur les bactéries pour lesquelles une synthèse d'acide folique endogène est indispensable. Ils bloquent la dihydrofolate synthétase et perturbent ainsi la synthèse des bases puriques et pyrimidiques chez les bactéries [16, 34].

b) Spectre essentiel : Streptocoques, Staphylocoques, *Listeria*, entérobactéries, *Nocardia*, *Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii*.

c) Spectre négatif : germes intracellulaires, bactéries anaérobies.

d) Indications thérapeutiques essentielles

- _ Les infections urinaire et prostatique à germes sensibles ;
- _ La méningite à *Listeria*, en cas d'allergie à l'amoxicilline ;
- _ La toxoplasmose ;
- _ La pneumocystose ;
- _ Les coccidioses digestives ;
- _ La bronchopneumopathie ;
- _ Les otites, sinusites ;
- _ Les infections digestives à germes sensibles ;
- _ La prévention primaire et secondaire des opportunistes chez l'immunodéprimé.

e) Effets indésirables

- _ Les troubles digestifs (Nausées, vomissement, diarrhée) ;
- _ Des troubles neurologiques (Asthénie, insomnie, céphalées) ;

- _ Des troubles allergiques et cutanés (Prurits, urticaire, érythème) ;
- _ Des troubles hématologiques (leuconéutropénie, thrombopénie, agranulocytose, anémie hémolytique et aplasie médullaire).

NB : Les sulfamides sont généralement utilisés en association, notamment avec les diaminopyrimidines (Triméthoprime, Pyriméthamine).

Diaminopyrimidines

Les diaminopyrimidines sont des composés organiques artificiels dérivés du cycle pyrimidine, basiques possédant une activité bactériostatique à spectre large sur les bactéries à Gram positif et à Gram négatif et une activité anticoccidienne pour certains dérivés. Les diaminopyrimidines sont à 50% ionisées dans le sang. Leur distribution est pratiquement homogène. Cependant, elles diffusent beaucoup plus mieux dans les tissus et organes richement vascularisés. Leur élimination est principalement rénale [16, 34].

Les représentants sont entre autres : Triméthoprime (TMP), Baquiloprime, Aditoprime, Pyriméthamine.

a) Mécanisme d'action

Ce sont des antibiotiques bactériostatiques, par conséquent ils bloquent la biosynthèse des acides foliques, en empêchant la réduction de l'acide dihydrofolique. En effet, ils inhibent la dihydrofolate réductase qui est enzyme chargée de la réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique [16].

b) Spectre essentiel

- _ Cocci à Gram positif : *Staphylococcus aureus*, Streptocoque B, C, G et le pneumocoque ;
- _ Bacilles à Gram positif : *Listeria*, *Actinomycètes* ;

_ Bacilles à Gram négatif – Entérobactéries : sensibilité variable, *Haemophilus*, *Legionella* et *Pseudomonas pseudomallei* et *cepacia*

c) **Spectre négatif** : *Neisseria meningitidis*, *Clostridium*, *Staphylococcus* à coagulase négative, *Enterococcus faecalis*, Streptocoque du groupe A.

d) Indications thérapeutiques essentielles

- _ Le sepsis secondaire à une infection pulmonaire et/ou digestive
- _ Les infections urinaires à germes sensibles ;
- _ La méningite à *Listeria*, en cas d'allergie à l'amoxicilline ;
- _ La toxoplasmose ;
- _ La pneumocystose ;
- _ Les coccidioses digestives ;
- _ La bronchopneumopathie.

NB : Les diaminopyrimidines sont utilisées exclusivement en association avec les sulfamides ; ce qui les confère une activité bactéricide. L'association possède un effet synergique.

e) Effets indésirables

- _ Les réactions d'hypersensibilité ;
- _ Les troubles digestifs ;
- _ L'anémie et la carence en folates.

Les 5-Nitro-Imidazolés

Les nitro-imidazolés sont des imidazolés hétérocycliques possédant un groupement nitro. Ils sont utilisés pour combattre les infections à bactéries anaérobies et parasitaires. En effet, les dérivés nitro-imidazolés sont des produits de synthèse, possédant la particularité d'avoir une action antiparasitaire sur les protozoaires et antibactérienne sur les germes anaérobies [11].

Cette originalité provient de leur mode d'action, en réalité, ils ont besoin de subir à l'intérieur des bactéries anaérobies ou des protozoaires sensibles, une opération d'oxydo-réduction en anaérobiose pour être activés. Leur biodisponibilité est de 100%, ils possèdent une bonne diffusion tissulaire et une élimination urinaire [11, 35].

Les molécules sont entre autre : le métronidazole, le secnidazole, l'ornidazole, le tinidazole, le morinidazole, le fexinidazole.

a) Mécanisme d'action

Les 5-nitroimidazoles sont des promédicaments qui doivent subir une étape d'activation pour engendrer des dommages de l'ADN du micro-organisme ciblé. Après pénétration dans la bactérie ou le parasite par diffusion passive, ils subissent une réduction de leur groupement nitro par une enzyme bactérienne ou parasitaire. Les enzymes catalysant la réduction de ce groupement nitro sont appelées nitroréductases et sont regroupées en deux catégories en fonction de la présence ou non d'oxygène dans le milieu [11, 16] :

- _ Les nitroréductases insensibles à l'oxygène (Type I) ;
- _ Les nitro réductases sensibles à l'oxygène (Type II).

b) Spectre essentiel : *Trichomonas vaginalis, Giardia lamblia, Entamoeba histolytica, Bacteroides, Clostridium, Helicobacter pylori, Gardnerella vaginalis, Clostridium difficile.*

c) Spectre négatif : les germes intracellulaires, les bacilles Gram positifs non sporulés, pneumocoque (résistance > 25%).

d) Indications thérapeutiques essentielles

- _ Infections stomatologiques ;
- _ Pneumopathies de déglutition (avec bêta-lactamines) ;
- _ Infections gynécologiques (avec bêta-lactamines) ;
- _ Colite pseudo-membraneuse ;

- _ Vaginite non spécifique ;
- _ Amibiase tissulaire (hépatique) ou intestinale ;
- _ Giardiose ;
- _ Antibioprophylaxie chirurgicale (digestive ou proctologique).

e) Effets secondaires

- _ Intolérance digestive ;
- _ Effet antabuse (avec la prise d'alcool) ;
- _ Troubles neuropsychiatriques ;
- _ Leuconeutropénie.

Les Polymyxines

Les polymyxines sont des agents surfactants cationiques qui agissent comme antibiotiques. Leur structure générale est celle d'un peptide cyclique avec une longue queue hydrophobe.

Leur utilisation par voie systémique a été interrompue dans les années 1970 en raison d'une toxicité rénale et neurologique [7]. Un regain d'intérêt pour ces molécules s'observe ces dernières années, en raison de leur efficacité sur certains germes à Gram négatif multirésistants dont *Pseudomonas* et *Acinetobacter*.

Ce sont : Polymyxine E, Polymyxine B (usage local), Bacitracine (usage local).

a) Mécanisme d'action

Les polymyxines agissent sur les phospholipides de la membrane bactérienne, par fixation sur le lipopolysaccharide (LPS) de la membrane externe, provoquant le déplacement de cations divalents et l'altération de la membrane (augmentation de la perméabilité de la membrane, fuite du contenu cellulaire et, par suite, mort cellulaire) : bactéricidie. Cette action semble impliquer en particulier le lipide A du LPS.

b) Spectre d'activité : *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, Autres aérobies à Gram négatif.

c) Spectre négatif : *Neisseria*, *Proteus*, *Serratia*, *Providencia*, *Brucella*, *Edwardsiella*.

d) Indications thérapeutiques essentielles :

- Infections systémiques sévères à germes sensibles ;
- Infection pulmonaire chronique à *P. aeruginosa* (en nébulisation ou inhalation) ;
- Infections locales à germes sensibles.

e) Effets indésirables

- Néphrotoxicité (nécrose tubulaire) ;
- Neurotoxicité (paresthésie, vertiges, faiblesse musculaire, troubles visuels et auditifs).

Nitrofuranes : Nitrofurantoïnes

La nitrofurantoïne est un nitrofurane et un des dérivés de l'hydantoïne utilisé comme antibiotique synthétique à spectre large. Elle est utilisée pour traiter les infections bactériennes de l'appareil urinaire [38].

La résistance croissante des bactéries aux antibiotiques couramment utilisés tels que les fluoroquinolones et le cotrimoxazole a renforcé l'intérêt porté à la nitrofurantoïne.

En raison de sa faible pénétration dans les tissus et de son faible taux sanguin, la nitrofurantoïne n'est pas recommandée pour le traitement de la pyélonéphrite, de la prostatite et des abcès intra-abdominaux.

L'élimination est rénale dont 40 % sous forme active, ce qui explique son activité sur le tractus urinaire [63, 64].

a) Mécanisme d'action

La nitrofurantoïne est réduite en intermédiaires réactifs par les flavoprotéines bactériennes, intermédiaires qui inactivent ou altèrent les protéines ribosomiques ainsi que d'autres macromolécules. Cette inactivation a pour effet d'inhiber les processus biochimiques vitaux que sont la synthèse des protéines, le métabolisme énergétique aérobie, la synthèse de l'ADN et de l'ARN ainsi que celle de la paroi cellulaire [38, 64].

b) **Spectre essentiel** : *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus epidermidis*.

c) **Spectre négatif** : *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Serratia*, *Acinetobacter*.

d) Indications thérapeutiques essentielles

La cystite aiguë documentée due à des germes sensibles chez la femme adulte, adolescente et la jeune fille de plus de 6 ans.

e) **Effets indésirables** : les nausées, les céphalées, les flatulences.

Rifamycines

Les rifamycines sont des antibiotiques de la famille des ansamycines. Ces molécules sont produites naturellement par *Amycolatopsis mediterranei*, la bactérie à partir de laquelle elles ont été isolées, ou produites artificiellement. Elles sont particulièrement efficaces contre les mycobactéries et ont de ce fait été utilisées dans des traitements contre la tuberculose, la lèpre et les infections au complexe *Mycobacterium avium* (MAC) [43, 44].

Leur résorption digestive est très bonne. La diffusion est excellente dans tous les tissus (sauf le LCR pour la rifabutine). Les rifamycines sont de puissants inducteurs enzymatiques qui risquent de diminuer les taux sériques et l'efficacité des autres médicaments métabolisés par les mêmes enzymes.

L'élimination est majoritairement biliaire pour la rifampicine et urinaire pour la rifabutine [43, 44].

Le groupe des rifamycines comprend les médicaments classiques à rifamycine ainsi que les dérivés de rifamycine : la rifamycine, la rifampicine, la rifabutine, la rifapentine, la rifaximine, la rifalazil.

a) Mécanisme d'action

L'action antibactérienne de la rifampicine résulte de son inhibition de la synthèse de l'ARN dépendant de l'ADN. Cette inhibition n'est pas due à une interaction avec la matrice, mais à une forte liaison à l'ARN polymérase ADN-dépendante des procaryotes. L'inhibition de l'ARN polymérase ADN-dépendante semble être le mécanisme commun à tous les rifamycines antibactériennes actives [43, 44].

b) Spectre essentiel

- _ Les staphylocoques (*S. aureus* méti-R et méti-S, *S. epidermidis*) ;
- _ Les streptocoques (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*) ;
- _ Les cocci à Gram négative (*N. meningitidis*) ;
- _ Certains bacilles à Gram négatif (*H. influenzae*) ;
- _ Mycobactéries (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. kansasii*, *M. leprae*) ;
- _ *Chlamydia* (*C. trachomatis*, *C. psittaci*) ; *Legionella spp* ; *Brucella spp*.

c) Spectre négatif : aérobies à Gram négatif, entérobactéries, *Pseudomonas*.

d) Indications thérapeutiques essentielles

✚ Infections à mycobactéries :

Tuberculose en association avec les autres antituberculeux (isoniazide, pyrazinamide, éthambutol).

Lèpre en association avec les autres antiléprieux (dapsonne, clofazimine).

Infection à staphylocoques :

_ *Staphylococcus* méti-R

- L'endocardite en association avec un glycopeptide ;
- L'ostéo-arthrite en association avec une fluoroquinolone ;
- La méningite en association avec un glycopeptide ;

_ *Staphylococcus* méti-S :

- L'ostéo-arthrite en association avec une fluoroquinolone ;
- La méningite en association avec une fluoroquinolone.

 **Légionellose** : en association avec un macrolide ou une fluoroquinolone.

 **Brucellose** : en association avec une cycline.

 **Antibioprophylaxie des méningites à méningocoque en monothérapie**

NB : La rifampicine peut être utilisée seule pour la prophylaxie des sujets contacts dans la méningite à méningocoque ou à *Haemophilus influenzae* de type b.

e) Effets indésirables

- _ Coloration orangée des liquides biologiques (urine, larmes, salives, sueurs) ;
- _ Une hépatite rare, mais fréquent en cas d'association avec isoniazide et/ou pyrazinamide ;
- _ Troubles gastro-intestinaux ;
- _ Effets sur le système nerveux central ;
- _ Une myélosuppression.

Autres antibiotiques

Acide fusidique

L'acide fusidique est un acide organique qui possède des propriétés antibiotiques bactériostatiques. Il est utilisé dans les crèmes et collyres, mais aussi en administration systémique sous forme de comprimés ou d'injections.

L'acide fusidique est un antibiotique bactériostatique, il inhibe la synthèse protéique de la bactérie, en bloquant le ribosome par liaison au « facteur G », responsable de la translocation de la chaîne des peptides durant la synthèse des protéines [45].

Il est avant tout un antibiotique antistaphylococcique qui doit être utilisé en association avec un autre antibiotique actif sur le staphylocoque. L'acide fusidique possède une bonne pénétration tissulaire mais ne diffuse pas dans le LCR. Son métabolisme est principalement hépatique et il est éliminé à plus de 95% dans la bile. Du fait de son métabolisme hépatique, l'acide fusidique est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique [45].

L'acide fusidique est indiqué dans le traitement des infections staphylococciques, quel qu'en soit le type, en dehors des infections urinaires et cérébro-méningées du fait de ses propriétés pharmacocinétiques.

La forme orale est utilisée dans le traitement des staphylococcies cutanées et ostéoarticulaires. L'acide fusidique en intraveineux doit toujours être utilisé en association avec un autre antistaphylococcique. Plusieurs associations, en fonction de la bactérie et du site infectieux peuvent être envisagées [45].

Les effets indésirables de l'acide sont entre autres :

- _ L'intolérance digestive (voie orale) ;
- _ L'intolérance veineuse, thrombophlébite au point d'injection (injectable) ;

- _ L'ictère avec hyperbilirubinémie associé ou non à une augmentation des phosphatases alcalines ;
- _ La leuconéutropénie, la thrombocytopénie, l'anémie ;
- _ La réaction d'hypersensibilité, rash, fièvre.

Fosfomycine :

La fosfomycine est un antibiotique à large spectre produit par certaines espèces de *Streptomyces*. C'est un médicament bactéricide qui perturbe la synthèse de la paroi cellulaire en inhibant la phosphoénolpyruvate synthase et donc interfère avec la production de peptidoglycane [47].

La biodisponibilité orale du sel de fosfomycine trométhamine est faible (environ 40%), par conséquent, les taux sériques sont faibles par rapport aux concentrations minimales inhibitrices (CMI). Pour cette raison, le médicament est utilisé pour traiter les infections urinaires basses non compliquées, et non la pyélonéphrite. La fosfomycine IV est parfois utilisée dans le traitement des infections par des micro-organismes multirésistants [47].

Son élimination est principalement urinaire, sans transformation.

La fosfomycine a une large activité antibactérienne contre des micro-organismes à la fois Gram positif et Gram négatif, y compris de nombreux micro-organismes résistants aux antibiotiques tels que :

- *Staphylococcus aureus*, y compris *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) ;
- Enterobacteriaceae, dont *Klebsiella pneumoniae* producteur de lactamases à spectre étendu et résistant au carbapénème ;

Les effets indésirables :

- _ L'inflammation vulvaire et vaginale ;
- _ Les céphalées, les vertiges ;
- _ Les diarrhées, nausées ;
- _ La douleur abdominale, les vomissements, urticaire, éruption cutanée.

La lysocine E

La lysocine E est un antibiotique découvert en 2014 par une équipe de chercheurs japonais de l'Université de Tokyo [48].

La lysocine E interagit avec la ménaquinone (ou vitamine K₂) présente dans les membranes bactériennes pour provoquer la mort des bactéries, tout en restant inoffensive pour les eucaryotes et donc pour l'être humain. Il s'agit d'un mode d'action différent de celui de tout autre antibiotique connu, ce qui crée ainsi une nouvelle famille d'antibiotiques [48].

La lysocine E est efficace contre le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM).

B. Bactéries :

Le terme bactérie est un nom vernaculaire qui désigne certains organismes vivants microscopiques et procaryotes présents dans tous les milieux. Le plus souvent unicellulaires, elles sont parfois pluricellulaires (généralement filamenteuses), la plupart des espèces bactériennes ne vivant pas individuellement en suspension, mais en communautés complexes adhérant à des surfaces au sein d'un gel muqueux (biofilm) [49, 52]. Elles sont vues au microscope optique ou au microscope électronique à transmission ou à balayage.

Les bactéries les plus grosses mesurent plus de 2 μm et, jusqu'au début du XXI^e siècle, les spécialistes considéraient que les plus petites mesuraient 0,2 μm , mais il existe des « ultramicrobactéries » [49, 52].

Les bactéries présentent de nombreuses formes : sphériques (coques), allongées ou en bâtonnets (bacilles) et des formes plus ou moins spiralées. L'étude des bactéries est la bactériologie, soit une des nombreuses branches de la microbiologie. Le cytoplasme bactérien est constitué de ribosomes, des nombreuses protéines et souvent des granulations de réserve. Ce cytoplasme est délimité par une membrane cytoplasmique (bicouche lipidique).

Les bactéries sont ubiquitaires et sont présentes dans tous les types de biotopes rencontrés sur terre.

Les bactéries peuvent être très utiles à l'humain lors des processus de traitement des eaux usées, dans l'agroalimentaire lors de la fabrication des yaourts ou du fromage et dans la production industrielle de nombreux composés chimiques.

Une caractéristique importante des bactéries est la paroi cellulaire. La paroi (peptidoglycane) donne à la bactérie sa forme et la protège contre l'éclatement sous l'effet de la très forte pression osmotique du cytosol [49, 52].

1. Classification des bactéries pathogènes pour l'Homme

Les bactéries peuvent être classées selon :

- _ La coloration de Gram
- _ La morphologie
- _ La mobilité
- _ La capacité à sporuler
- _ La température de croissance
- _ Les besoins nutritionnels
- _ Le mode respiratoire
- _ La capacité de photosynthèse
- _ L'utilisation des différentes sources de carbone ou d'azote.

a) Cocci

➤ Cocci à Gram positif aérobies

- ✓ *Streptococcus* : groupés en chaînettes et comprennent plusieurs espèces dont : *S. pyogènes*, *S. agalactiae*, *S. bovis*, *S. salivarius*, *S. mutans*, *S. sanguis*, *S. pneumoniae*, *S. gallolyticus*, *S. oralis*, *S. mitis*.
- ✓ *Staphylococcus* : regroupés en amas et comprennent principalement les espèces suivantes : *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. hominis*.
- ✓ *Enterococcus* : *E. faecalis*, *E. faecium*.

➤ Cocci à Gram positif anaérobies : *Peptostreptococcus sp*, *Peptococcus sp*

➤ Cocci à gram négatif aérobies

- ✓ *Neisseria*
 - *N. gonorrhoeae* (diplocoque en flamme de bougie)
 - *N. meningitidis* (diplocoque en grain de café)
- ✓ *Branhamella catarrhalis*
- ✓ *Moraxella catarrhalis*

➤ Cocci à Gram négatif anaérobie

- ✓ *Veillonella parvula*

b) Bacilles

- **Bacilles à Gram positif aérobies :** *Corynebacterium diphtheriae*,
Corynebacterium ulcerans, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*,
Bacillus cereus, *Gardnerella vaginalis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*,
Nocardia asteroides.
- **Bacilles à Gram positif anaérobies :** *Clostridium* (*C. perfringens*, *C. botulinum*, *C. tetani*, *C. difficile*), *Actinomyces israelii*, *Tropheryma whipplei*, *Propionibacterium acnes*, *Lactobacillus* sp.
- **Bacilles à Gram négatif aérobies**
 - ✓ *Escherichia coli* ;
 - ✓ *Klebsiella pneumoniae* et *K. rhinoscleromatis* ;
 - ✓ *Enterobacter cloacae* ;
 - ✓ *Serratia marcescens* ;
 - ✓ *Proteus mirabilis* ;
 - ✓ *Acinetobacter* ;
 - ✓ *Citrobacter freundii* ;
 - ✓ *Morganella morganii* ;
 - ✓ *Shigella* : *S. dysenteriae*, *S. flexnerii*, *S. boydii*, *S. sonnei* ;
 - ✓ *Salmonella enterica* : *S. typhi*, *S. paratyphi*, *S. typhimurium*, *S. cholerae suis*, *S. enteritidis*, *S. arizona* ;
 - ✓ *Yersinia* : *Y. pestis*, *Y. enterocolitica*, *Y. pseudo tuberculosis* ;
 - ✓ *Pseudomonas aeruginosa* ;
 - ✓ *Burkholderia mallei/pseudomallei* ;
 - ✓ *Legionella pneumophila* ;
 - ✓ *Coxiella burnetii* ;
 - ✓ *Pasteurella multocida* ;
 - ✓ *Haemophilus Influenzae* et *H. ducreyi* ;
 - ✓ *Campylobacter* : *C. fetus*, *C. coli*, *C. jejuni* ;
 - ✓ *Helicobacter pylori* ;

- ✓ *Vibrio cholerae* et *V. parahaemolyticus* ;
 - ✓ *Aeromonas hydrophila* ;
 - ✓ *Plesiomonas shigelloides* ;
 - ✓ *Bartonella* : *B. henselae*, *B. quintana*, *B. bacilliformis* ;
 - ✓ *Brucella* : *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. bovis*, *B. abortus suis* ;
 - ✓ *Francisella tularensis* ;
 - ✓ *Bordetella pertussis* et *B. parapertussis* ;
 - ✓ *Calymmatobacterium granulomatis* ;
 - ✓ *Streptobacillus moniliformis* ;
 - ✓ *Spirillum minus*.
- **Bacilles à Gram négatif anaérobies** : *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium necrophorum*, *Prevotella melaninogenica*.
- c) Spirochaetaceae**
- ✓ *Treponema* : *T. pallidum* subsp, *T. pertenue*, *T. endemicum*, *T. carateum* ;
 - ✓ *Borrelia* : *B. recurrentis*, *B. burgdorferi*, *B. duttonii* ;
 - ✓ *Leptospira interrogans* et *L. biflexa*.
- d) Mycobacteriaceae**
- ✓ *Mycobacterium* : *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. leprae*,
M. xenopi, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. avium complex*, *M. kansasii*,
M. abscessus
- e) Rickettsiaceae**
- ✓ *Rickettsia* : *R. prowasekii*, *R. conorii*, *R. typhi*, *R. africae*, *R. akari*,
R. felis.
 - ✓ *Orientia tsutsugamushi*.
- f) Chlamydiaceae**
- ✓ *Chlamydia* : *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*.
- i) Mycoplasmataceae**
- ✓ *Mycoplasma* : *M. hominis*, *M. pneumoniae*, *M. genitalium*
 - ✓ *Ureaplasma urealyticum* et *U. parvum*

NB : Groupe des bactéries HACCEK à pousse lente et/ou difficile : *Haemophilus sp.*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Capnocytophaga*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*.

2. Résistance bactérienne

L'avènement de l'antibiothérapie, dans les années 1940, a complètement révolutionné le domaine médical et entraîné une réduction significative de la mortalité associée aux maladies infectieuses. Malheureusement, la résistance bactérienne aux antibiotiques traditionnels a rapidement constitué un problème de santé important à l'échelle mondiale. La résistance à la pénicilline s'est développée dans les années 1950, aux céphalosporines de première génération dans les années 1970 et aux céphalosporines de troisième génération dans les années 1990 [1, 3, 53]. Au cours des dernières années, la fréquence et l'ampleur des infections causées par des bactéries résistantes ont augmenté autant en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire. On peut maintenant observer de la résistance chez presque toutes les bactéries potentiellement pathogènes. Les personnes hospitalisées sont particulièrement vulnérables à la transmission des bactéries résistantes, en particulier dans les unités de soins intensifs. On estime que 60 % des infections nosocomiales sur le plan mondial sont provoquées par des bactéries résistantes. L'exposition inutile aux antibiotiques augmente non seulement le risque de toxicité pour le patient, comme les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, les surinfections, la prolongation des maladies et même la mort, mais est aussi principalement responsable de l'émergence de la résistance [9, 53].

Le lien entre l'usage d'antibiotiques et l'émergence d'une résistance bactérienne est clair : le recours indiscriminé aux antibiotiques favorise l'émergence d'une résistance bactérienne [1, 53].

a) Définitions de la résistance bactérienne :

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 [53].

En effet, la résistance aux antimicrobiens est un terme tout à fait relatif. Il existe un grand nombre de définitions pour l'expression « résistance bactérienne aux antibiotiques », qui sont basées sur différents critères (génétiques, biochimiques, microbiologiques et cliniques). Les définitions les plus fréquemment employées se fondent sur les critères microbiologiques et sur les critères cliniques. Selon la définition microbiologique du terme, une souche est dite résistante lorsqu'elle se cultive en présence de concentration plus élevée en antibiotique comparativement à d'autres souches qui lui sont phylogénétiquement liées. Selon la définition clinique, une souche est qualifiée de résistante lorsqu'elle survit à la thérapie antibiotique mise en place. En outre, il est important de signaler, qu'en conditions *in vivo*, la capacité de résistance ou de sensibilité de la souche à la thérapie antimicrobienne mise en place sera dépendante de différents paramètres, tels que la localisation de la bactérie, le dosage et le mode d'administration de l'antibiotique, et l'état du système immunitaire de l'individu traité. Et nombreuses sont les situations où le composé ne pourra pénétrer ou agir au niveau du site infectieux, créant de la sorte un état de résistance clinique : citons pour exemples les abcès fibrotiques ou les conditions de pH ou de pression partielle en oxygène trop faibles [1, 3, 6, 9, 54].

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.

b) Facteurs favorisant l'émergence et la propagation de la résistance bactérienne

L'émergence et la propagation de la résistance aux antibiotiques sont le résultat d'une pression sélective exercée par les agents antimicrobiens et de la transmission de micro-organismes résistants. L'exposition à un antimicrobien favorise la survie des souches bactériennes résistantes présentes dans une population [53].

Lorsque les mesures de lutte contre les infections sont inadéquates, comme le lavage des mains, les clones résistants peuvent se propager d'un patient à l'autre en produisant une éclosion monoclonale ou oligoclonale, c'est-à-dire que toutes les bactéries résistantes sont identiques à la souche originale mutante ou présentent un nombre restreint de clones. Par opposition, la pression de sélection aux antibiotiques favorise une épidémiologie polyclonale, c'est-à-dire la présence de clones multiples [53].

- ✓ Les principaux facteurs de l'émergence de la résistance sont :
 - ❖ Usage abusif d'antibiotiques
 - ❖ Gravité accrue de l'état des malades hospitalisés
 - ❖ Manque de fidélité au traitement
 - ❖ Durée trop courte ou dose sous-thérapeutique
 - ❖ Diagnostic non confirmé d'infection bactérienne
 - ❖ Utilisation inadéquate d'antibiotiques dans les pays en voie de développement
- ✓ Les principaux facteurs de propagation des souches résistantes sont :
 - ❖ Mesures d'hygiène inadéquates dans les hôpitaux
 - ❖ Non-respect des directives de lutte contre les infections
 - ❖ Promiscuité des patients hospitalisés
 - ❖ Réduction du personnel infirmier et de soutien
 - ❖ Déplacements accrus des patients et voyages internationaux

c) **Mécanisme de résistance**

La résistance bactérienne à un antibiotique est d'origine génétique. Les gènes de résistance se trouvent soit dans le chromosome (résistance chromosomique), soit dans un élément mobile, comme les plasmides, les éléments transposables ou les intégrons (résistance extrachromosomique). La résistance peut être soit naturelle, soit acquise [53].

✓ **Résistance naturelle ou intrinsèque**

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) [53, 54].

✓ **Résistance acquise**

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. La mutation chromosomique spontanée constitue un mécanisme de résistance aux antibiotiques chez environ 10 à 20 % des bactéries. Les gènes de résistance se situent alors dans le chromosome de la bactérie.

Une mutation n'affecte qu'un caractère, et la résistance ne concerne généralement qu'un antibiotique ou qu'une famille d'antibiotiques ayant le même mécanisme d'action. L'utilisation d'une association de deux ou de plusieurs antibiotiques semble pouvoir prévenir l'émergence de mutants résistants [53].

La résistance bactérienne par acquisition d'information génétique exogène représente la majorité des cas isolés en clinique. L'acquisition de nouveau matériel génétique peut se faire soit par échange direct de matériel chromosomique, soit par échange d'éléments mobiles. 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 [9, 54].

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 (gonocoque et pénicilline). La transduction est un mécanisme de transfert de gènes, dont le vecteur est un virus bactérien appelé bactériophage. 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 [53].

Types de mécanisme de résistance bactérienne aux antibiotiques :

Les principaux mécanismes par lesquels les micro-organismes développent de la résistance sont **l'inhibition enzymatique, la production de β -lactamases, la réduction de la perméabilité cellulaire, l'altération (ou modification) des sites de liaison, des pompes (transporteurs) à efflux [53].**

- **Inhibition enzymatique** : Le micro-organisme produit une enzyme qui détruit ou inactive l'antibiotique.

La production enzymatique peut être induite par un facteur externe (un autre antibiotique) ou constante (non affectée par stimuli externes).

- **Production de β -lactamases** : Les bêta-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 bêta-lactamases inactivent les lactamines en détruisant le lien amide sur le cycle lactame [53].
- **Réduction de la perméabilité cellulaire** : La réduction de la perméabilité cellulaire se produit par diminution de l'entrée de l'antibiotique sur son site, provoquée par une modification de la perméabilité de la membrane interne ou externe de la bactérie. Une altération des porines dans la paroi des bactéries à Gram négatif peut réduire ou bloquer la pénétration de l'antibiotique jusqu'à son site d'action [53, 54].
- **Altération (ou modification) des sites de liaison** : Phénomène engendré par des chromosomes ou des plasmides, ce mécanisme de résistance produit une baisse de l'affinité de l'antibiotique pour son site d'action.
- **Pompes (transporteurs) à efflux** : L'antibiotique ne peut atteindre son site d'action par pompage actif de l'antibiotique à l'extérieur de la bactérie (efflux). Les transporteurs d'efflux de plusieurs médicaments sont des composants normaux des cellules bactériennes et contribuent pour une large part à la résistance intrinsèque des bactéries.

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 (ciprofloxacine peut favoriser l'émergence d'une résistance à la céphalosporine).

Tableau I : Mécanismes d'action des antibiotiques – Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques :

Famille d'ATB	Mécanismes d'action	Mécanismes de résistance
β-lactamines	Inhibition de la synthèse du peptidoglycane par analogie de structure avec le substrat des PLP (D-ALA – D-ALA) et agissent donc par inhibition compétitive. Elles possèdent une activité bactéricide temps-dépendante.	Enzymes inactivatrices Pénicillinase (haut et bas niveau), TRI (pénicillinase résistant aux inhibiteurs), céphalosporinases déréprimées, β-lactamase à spectre élargie, carbapénémases Modification de la cible - Mutation sur les PLP : PLP2a des SARM PLP1a, 2x, 2a ... des pneumocoques ; Hyperproduction de PLP : PLP5 des entérocoques (<i>E. faecium</i>) ; Imperméabilité Mutation de la porine D2 (<i>P. aeruginosa</i>). Efflux <i>P. aeruginosa</i>
Glycopeptides	Inhibition de la synthèse du peptidoglycane par fixation sur le résidu D-ALA – D-ALA empêchant l'action des PLP par encombrement stérique	Modification de la cible Remplacement du résidu D-ALA – D-ALA par D-ALA – D-SER ou D-ALA – D-Lac
Fosfomycine	Inhibition de la synthèse d'un précurseur du peptidoglycane par inhibition compétitive par analogie de substrat de la pyruvyl-transférase Le franchissement de la membrane plasmique se fait par un système de transport spécifique (glp T, uhp T)	Défaut de transport de l'antibiotique Enzymes inactivatrices Glutathion transférase, hydrolase ...
Sulfamides et 2,4 diamino-pyridines	Inhibition de la synthèse des bases puriques. Les sulfamides sont des analogues compétitifs de la dihydroptéroate synthétase. Les 2,4 diaminopyridines sont des analogues compétitifs de la dihydrofolate réductase.	Mutation de la cible Hyperproduction des enzymes cibles

Famille d'ATB	Mécanismes d'action	Mécanismes de résistance
Nitrofuranes	Altération de l'ADN après réduction du groupement NO ₂	
5nitroimidazolés	Coupure des brins d'ADN par formation de radicaux libres	
Quinolones	Inhibition des étapes de réplication et de transcription de l'ADN. Les quinolones forment un complexe avec l'ADN et la gyrase ou la topoisomérase IV (enzymes assurant le déroulement ou le surenroulement de l'ADN) Antibiotiques à activité bactéricide.	Mutation de la cible ADN gyrase (gyrA, gyrB) topoisomérase IV (par C, par E) ; Imperméabilité Déficit de l'expression des porines Efflux
Oxazolidones	Inhibition de la phase d'initiation de la synthèse protéique	
Rifampicine	Inhibition de la transcription par inhibition de l'ARN polymérase ADN dépendante	
Cyclines	Fixation irréversible sur la sous-unité 30S du ribosome et inhibition de la phase d'élongation de la synthèse protéique. Antibiotique à activité bactériostatique	Mutations dans la ARN 16 S pour les tétracyclines ou par efflux
Aminosides	Fixation sur les sous-unités 30S ± 50S du ribosome et inhibition de toutes les étapes de la synthèse protéique : initiation, élongation, terminaison Activité bactéricide rapide et concentration dépendante Synergie d'action avec les antibiotiques détruisant la membrane	Enzymes inactivatrices - Aminosides phosphotransférases (APH) ; Aminosides nucléotidyl-transférases (ANT) ; Aminosides acétyltransférases (AAC). Imperméabilité ; Modification du LPS, diminution des porines ; Modification du ribosome
Macrolides, Lincosamides et Streptogramines	Fixation sur la sous-unité 50S du ribosome et blocage de l'élongation. Les macrolides et les lincosamides possèdent une activité bactériostatique Les synergistines sont bactéricides.	Modification de la cible Méthylation de la sous-unité 50S ; Enzymes inactivatrices ; Acétyltransférase, hydrolase, acétylase ; Efflux

Famille d'ATB	Mécanismes d'action	Mécanismes de résistance
Phénicolés	Inhibition de la phase d'élongation de la synthèse protéique par fixation sur la sous-unité 50S du ribosome	Enzymes inactivatrices Chloramphénicol acétyltransférase
Acide fusidique	Inhibition de la phase d'élongation de la synthèse protéique par formation d'un complexe avec le ribosome	
Polymyxines B et colistine	Altération de la membrane plasmique par formation de pores	

PLP : protéines liant les pénicillines

PAB : acide para-amino-benzoïque

C. Antibiothérapie : Bonnes pratiques

Une antibiothérapie est un traitement par antibiotique.

La prescription d'un antibiotique doit aboutir à l'efficacité thérapeutique. Pour cela, une antibiothérapie correcte repose sur la connaissance à la fois des données bactériologiques du germe responsable de l'infection, de la pharmacocinétique de l'antibiotique prescrit et de la prise en compte du terrain [5].

Le choix initial d'un antibiotique dépend de la bactérie reconnue responsable. Le prélèvement doit être pratiqué dans les conditions requises. Le respect de techniques précises permet d'éviter le risque de contamination.

Néanmoins, le praticien peut être amené pour des raisons diverses, à prescrire une antibiothérapie probabiliste ; dans ce cas, un diagnostic clinique précis permet de présumer l'étiologie la plus probable [5, 6].

Le choix de l'antibiotique dépend ensuite de la sensibilité de la bactérie en cause. Le phénomène de résistance aux antibiotiques est en progression constante et impose au praticien la prise en compte de l'incidence des souches bactériennes ayant acquis une résistance. Outre cette résistance acquise, la plus fréquemment rencontrée en clinique, la résistance naturelle des espèces bactériennes à certains antibiotiques prescrits en médecine de ville doit être également connue du praticien : résistance des streptocoques aux aminosides, des *Klebsiella* aux aminopénicillines [6].

Il existe deux types d'antibiothérapie : antibiothérapie curative et antibiothérapie prophylactique.

1. Antibiothérapie curative

a) Antibiothérapie curative probabiliste :

L'antibiothérapie dite « probabiliste » correspond à une prescription réalisée avant que ne soient connues la nature et/ou la sensibilité du micro-organisme.

Elle doit alors correspondre au traitement admis pour être régulièrement efficace dans la situation en cause. Il ne s'agit pas d'une antibiothérapie « à l'aveugle » mais au contraire d'une prescription raisonnée prenant en considération tous les éléments disponibles pour effectuer le meilleur choix possible. L'hypothèse microbiologique est facilitée par les données épidémiologiques pour les infections survenant « en ville ». À l'opposé, la grande diversité des pathogènes potentiellement responsables d'infection à l'hôpital et leur grande variabilité de sensibilité aux antibiotiques, imposent une documentation la plus exhaustive possible de l'agent causal avant tout traitement d'une infection nosocomiale. Par ailleurs, discuter de l'antibiothérapie probabiliste impose d'identifier les situations où tout retard à l'antibiothérapie peut engager le pronostic vital du patient en raison soit d'une localisation particulière, soit d'un déficit immunitaire, soit de signes cliniques et ou biologiques de gravité. Enfin, les règles générales de prescription ainsi que celles du bon usage des antibiotiques doivent aussi s'appliquer à l'antibiothérapie probabiliste [55, 59].

✓ **Indications de l'antibiothérapie probabiliste :**

▪ **Indications urgentes**

C'est le cas lorsque la pathologie infectieuse engage le pronostic vital.

Sepsis sévère et choc septique : L'infection crée un retentissement systémique (sepsis sévère et choc septique). Le sepsis est considéré comme la traduction clinique chez les patients d'une infection grave, qui crée une réponse inflammatoire systémique dans l'organisme.

Le sepsis sévère et le choc septique ont une évolution souvent grave avec une mortalité élevée. En pratique, ces états infectieux graves justifient toujours une antibiothérapie probabiliste [55].

L'infection survient sur un terrain particulier : Il s'agit de l'ensemble des facteurs préexistants à l'infection et qui grèvent le pronostic.

L'infection intéresse un site dont les défenses immunitaires sont faibles ou inexistantes : Il peut s'agir d'une septicémie, d'une endocardite, d'une infection articulaire, d'une méningite, d'une cellulite extensive ou de signes prémonitoires d'une telle atteinte.

▪ **Indications non urgentes**

Une antibiothérapie non documentée peut être nécessaire alors qu'aucun prélèvement bactériologique n'a pu être réalisé en raison d'un plateau technique insuffisant, d'un manque de moyen financier ou lorsque l'infection touche un site difficile à prélever (pneumonie chez un patient non ventilé). C'est aussi le cas lorsque les prélèvements sont restés négatifs et que la symptomatologie clinique indique l'emploi d'antibiotiques [55].

▪ **Absence d'indication :**

Devant une fièvre bien tolérée, il faut réaliser des prélèvements bactériologiques. L'antibiothérapie probabiliste n'est pas systématiquement le traitement des fièvres inexplicables.

✓ **Critères de choix d'une antibiothérapie probabiliste**

▪ **Critères bactériologiques**

- _ Pari bactériologique est orienté par la clinique, la localisation de l'infection, l'âge, la porte d'entrée et les circonstances de survenue.
- _ Prise en compte de la sensibilité habituelle des bactéries présumées causales en se basant sur les spectres d'activité antibactérienne actualisée et sur les données épidémiologiques locales pour les infections nosocomiales [55, 59].
- _ Le spectre négatif d'un antibiotique précédemment prescrit est un élément d'orientation intéressant.

▪ Critères pharmacologiques

- _ La concentration de l'antibiotique au site de l'infection doit répondre aux exigences pharmacocinétiques/pharmacodynamiques prédictives d'efficacité clinique, selon le type d'antibiotique utilisé « temps dépendant » ou « concentration dépendant » [55].
- _ Pour les infections de certains sites, il est nécessaire d'utiliser des posologies élevées et/ou des classes particulières d'antibiotiques : prostate, os, LCR, végétations d'endocardite.

▪ Critères individuels

- _ Nouveaux nés, nourrissons, enfants, femmes enceintes et allaitantes.
- _ Une insuffisance rénale ou hépatique (éviter ou adapter certains médicaments)
- _ Tenir compte chez le sujet âgé de la réduction physiologique de la fonction rénale.
- _ Une allergie sévère avérée à un antibiotique contre-indique sa réutilisation.
- _ Pour les infections graves, les infections du neutropénique et de l'immunodéprimé, l'antibiothérapie doit être bactéricide d'emblée, en règle par une association.

▪ Monothérapie ou association

La monothérapie est la règle pour la majorité des infections courantes.

Les justifications théoriques d'une association sont :

- _ La synergie et l'augmentation de la vitesse de bactéricidie ;
- _ L'élargissement du spectre antibactérien ;
- _ La prévention de l'émergence de variants résistants.

Les indications d'une association dépendent : des bactéries, de l'antibiotique, du terrain, de l'infection.

- _ **Des bactéries** : Mycobactéries, *Brucella*, BMR aérobies à Gram négatif (*Pseudomonas*, *Enterobacter*...)

- _ **De l'antibiotique** : Rifampicine, Fosfomycine, Acide fusidique, Quinolones ;
- _ Du terrain : neutropénie, immunodépression ;
- _ **De l'infection** : infections nosocomiales, neuroméningée, post-neurochirurgicale, respiratoire grave non documentée, ostéoarticulaire, endocardite [55].

- **Critères toxicologiques**

A efficacité égale, on doit toujours choisir l'antibiotique le moins toxique.

- **Critères écologiques**

Dans la mesure du possible, on doit donner la priorité aux antibiotiques à spectre étroit de façon à diminuer la pression de sélection des bactéries résistantes [55].

- **Critères économiques**

A efficacité et tolérances égales, préférer l'antibiotique le moins onéreux.

b) Antibiothérapie curative documentée :

Avant d'initier un traitement antibiotique, il peut être utile d'identifier avec certitude la bactérie pathogène, et de tester sa sensibilité aux antibiotiques.

Dans ce cas, il convient d'effectuer un prélèvement bactériologique sur le malade, et de réaliser un antibiogramme [56].

Antibiogramme : L'antibiogramme est un outil d'aide à la décision thérapeutique. C'est un test biologique de laboratoire qui permet de mesurer la résistance bactérienne in vitro. En pratique, il permet de classer les bactéries, ce qui guide le médecin dans le choix de l'antibiotique, et peut aider au diagnostic. Et c'est aussi un outil d'aide aux études épidémiologiques permettant de suivre l'évolution des résistances bactériennes, et de faire évoluer les recommandations en antibiothérapie probabiliste [56, 57,58].

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

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

Il existe plusieurs méthodes, deux sont utilisées en routine : méthode des disques (boîte de Petri) et les méthodes de galeries ou des automates [56, 58].

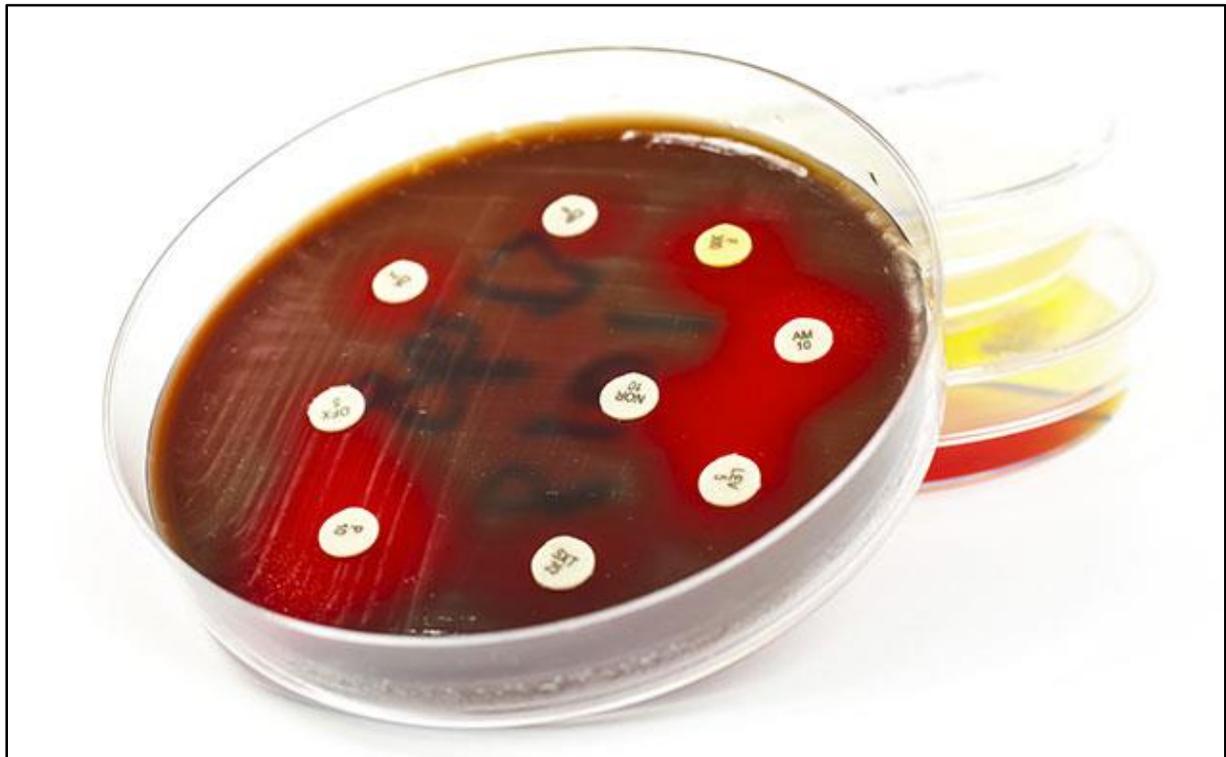


Figure 4 : Antibiogramme par la méthode des disques [56]

Cette méthode consiste en une diffusion sur milieu solide. Sur une gélose qui aura été préalablement ensemencée avec la bactérie à étudier, un support (disque de papier buvard) contenant les antibiotiques (à différentes concentrations) à tester sera déposé par-dessus. La méthode des disques permet de réaliser un classement en utilisant la relation entre la CMI et le diamètre d'inhibition [56, 57, 58].

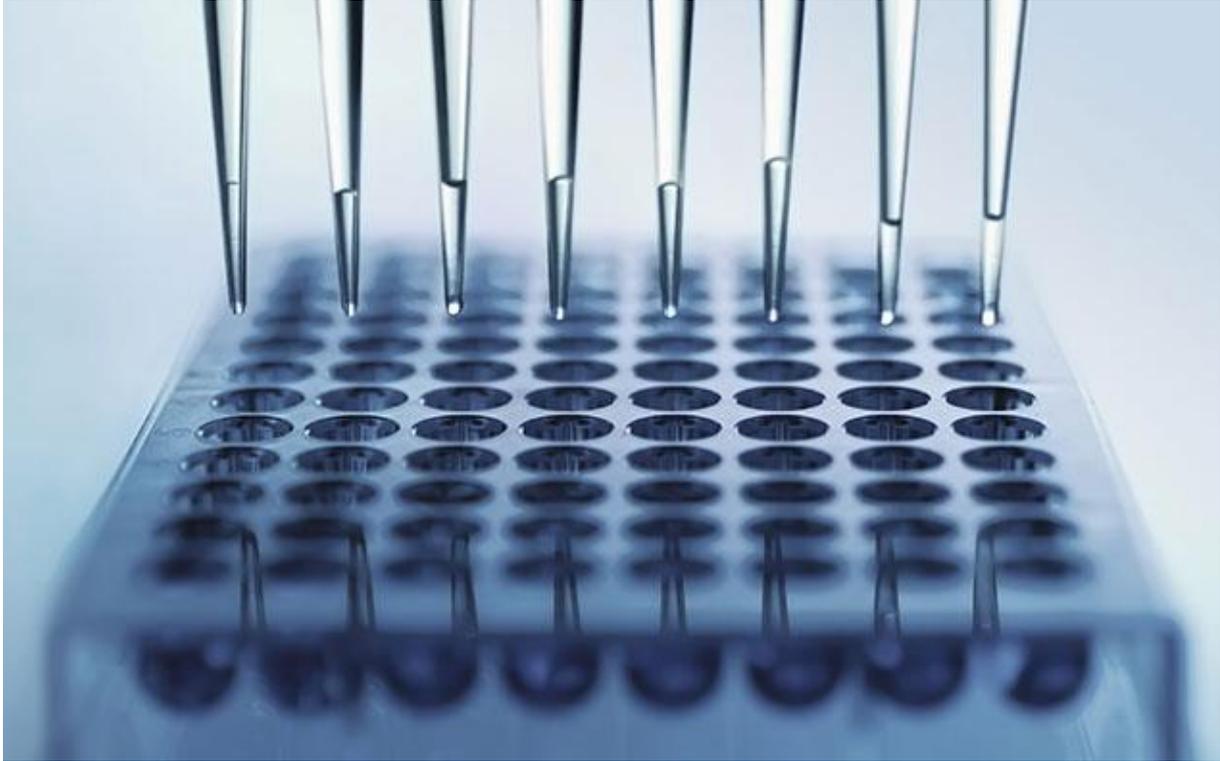


Figure 5 : AntibioGramme par méthode des galeries ou des automates [56]

Elles consistent en une dilution en milieu liquide ou semi liquide. Les galeries permettent la catégorisation par rapport à plusieurs antibiotiques, sur des CMI déjà fixées.

Les automates fonctionnent de la même manière mais permettent de tester plusieurs concentrations d'antibiotiques sur une bactérie.

D'autres méthodes ont été développées mais ne sont utilisées que dans des cas très particuliers (test au latex, test de synergie...) [56, 57, 58].

2. Antibioprophylaxie

L'antibioprophylaxie (ou antibiothérapie préventive) consiste en l'administration d'un antibiotique afin d'empêcher le développement d'une infection précise dans des circonstances déterminées. Elle s'oppose à l'antibiothérapie curative qui est destinée à traiter une infection déjà installée [55].

L'antibioprophylaxie 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 : post-exposition, en prévention d'un risque infection et en chirurgie.

- _ 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... Ou la prescription d'antibiotique chez des personnes ayant été en contact avec une personne atteinte de méningite à méningocoque.
- _ en prévision d'un risque déterminé : comme le traitement préventif de la tuberculose chez des patients infectés par le VIH
- _ avant une contamination possible : c'est le cas d'une antibioprophylaxie chirurgicale où un traitement est administré avant le début du geste chirurgical et doit être efficace sur les germes potentiellement contaminants lors de l'intervention (par exemple, les staphylocoques lors de la chirurgie ostéoarticulaire ou les entérobactéries lors de la chirurgie digestive).

Elle est fréquemment utilisée en chirurgie où elle s'adresse à une ou plusieurs espèces bactériennes responsables d'infection du site opératoire. Cette antibioprophylaxie permet de réduire le risque d'infection de 50%. Son utilisation a été évaluée en fonction du bénéfice/risque (toxicité, allergie, modification de l'écosystème bactérien...). Les molécules relativement anciennes sont les plus utilisées dans ce contexte. La durée de traitement, dans la majorité des cas, ne dépasse pas 24 heures [55].

3. Mésusage des antibiotiques [60]

Les antibiotiques sont des substances naturelles ou synthétiques qui détruisent ou bloquent la croissance des bactéries. Ils sont considérés comme l'une des plus grandes avancées de la médecine moderne [60].

Cependant, ils font face à une menace de plus en plus grandissante, L'émergence et la diffusion, de bactéries ayant acquis des mécanismes de résistance aux antibiotiques, sont devenues un problème de santé publique préoccupant, en particulier en milieu hospitalier. En effet, l'usage des antibiotiques dans les populations hospitalisées crée un avantage sélectif pour les bactéries résistantes au détriment des bactéries sensibles [60].

Les causes de l'émergence et de la dissémination de la résistance bactérienne sont multiples ; toutefois, l'utilisation excessive ou inappropriée des antibiotiques en est le déterminant essentiel.

II- MATRIELS ET METHODES

1. Lieux d'étude

Notre étude s'est déroulée dans les différents services du centre hospitalier et universitaire du point G, notamment le service des maladies infectieuses et tropicales, la pneumo-phtisiologie, la médecine interne, la réanimation, le service d'accueil des urgences, gynéco-obstétrique, l'urologie, la chirurgie (A, II, B), la cardiologie (A et B) et la neurologie. Ce centre a été créé en 1906 et couvre une superficie de 25 hectares. Il est la 3^e référence la plus importante du Mali. Situé à 8 km du centre-ville, non loin du quartier Koulouba, l'hôpital du Point G a été érigé en Etablissement Public à caractère Administratif (EPA) doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière suivant la loi N° 92-023/AN-RM du 05/octobre 1992.

Au vu de la loi N° 02-50 du 22 juillet 2002, le CHU du Point G est un Etablissement Public à caractère Hospitalier (EPH) avec une autonomie de gestion. Le CHU du Point G est placé sous la tutelle institutionnelle du Ministère de la Santé et des Affaires Sociales. Il comprend des organes et outils d'administration et de gestion.

2. Population d'étude

Etait constituée des patients hospitalisés dans un des services cités plus haut, lesquels ayant reçu une prescription d'antibiotique.

2.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude, des patients chez qui une ordonnance contenant au moins un antibiotique a été prescrite.

2.2. Critère de non inclusion

N'ont pas été inclus dans notre étude, des patients n'ayant reçu aucune prescription antibiotique.

NB : Les antibiotiques antituberculeux ne font pas partie de notre étude, ils sont dispensés à des doses fixes pour des tranches d'âge, à des endroits fixes ; et prescrits sur des carnets.

3. Echantillonnage

Nous avons utilisé le type d'échantillonnage non exhaustif et nous avons calculé la taille de notre échantillon à partir de la prévalence d'une étude similaire à la nôtre, réalisée aux services de Maladies infectieuses et tropicales et de Médecine interne. Nous avons utilisé la formule de Schwartz.

$$n = \varepsilon \alpha^2 p q / i^2$$

$$n = [(\varepsilon \alpha)^2 \times P \times (1 - P)^2] \div (i)^2$$

$$n = [1,96 \times 0,782 \times (1 - 0,782)^2] \div (0,045)^2$$

$$n \approx 300$$

$\varepsilon \alpha^2 = 1,96$; p : population d'étude ($p = 0,782$ [7]) ; $q = 1 - p$; $i = 0,045$

4. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale, observationnelle à collecte de données prospective.

5. Période d'étude

Notre étude a porté sur les patients hospitalisés entre septembre 2020 et février 2021, soit une période de 6 mois.

6. Méthode de collecte des données

Nous avons procédé, dans le cadre de notre recherche, à la collecte de données, par le biais d'une fiche d'enquête. Elle a été renseignée à partir des dossiers de patients ou administrée directement aux patients qui sont hospitalisés dans un service du CHU du Point G durant la période de notre étude.

7. Déroulement de l'étude

Nous avons d'abord sollicité une demande d'autorisation d'enquête auprès de l'administration du CHU du Point G. Après l'obtention par l'administration de l'autorisation d'enquête, avec également l'aval des chefs de services concernés, nous avons effectué notre enquête dans des salles d'hospitalisation et de consultation externe ; y compris les salles des internes et des médecins en spécialisations. L'enquête a été réalisée pendant les jours ouvrables.

Nous avons recueilli les ordonnances (300 premières) contenant au moins un antibiotique, lesquelles nous ont permis de renseigner nos fiches d'enquête. Nous avons, également, utilisé les registres de traitement et les dossiers d'hospitalisation.

8. Les variables de l'étude

a. Prescripteur et site de prescription :

Qualité et Nombre d'année d'expérience du prescripteur, Site de prescription.

b. Patient :

Date d'entrée du malade ; Age, Sexe, Profession, Comorbidité (s), Allergie(s), Hospitalisé (e) ou ambulatoire, Motif d'hospitalisation, Tolérance et Observance.

c. Infection et l'indication :

Germe(s), Pathologie(s) en cause Nature du traitement, Nature du prélèvement, Disponibilité de l'antibiogramme, Durée du traitement, Evolution du traitement.

d. Antibiothérapie :

Famille d'antibiotique, Nom de l'antibiotique, Voie d'administration, Posologie et Nombre de prise journalière, Effets secondaires, Interaction médicamenteuse.

e. Ordonnance :

Présence du nom et prénom(s) du malade ;	Présence du nom du prescripteur
Présence de l'âge du malade ;	Présence de la signature du prescripteur
Sexe du malade mentionné ;	Présence du cachet du prescripteur
Poids du malade mentionné ;	Date de la prescription mentionnée

9. Analyse et saisie des données

La saisie des données a été faite sur le logiciel Microsoft Word 2016, les données ont ensuite été analysées sur le logiciel SPSS.

10. Aspects éthiques (confidentiels)

Un numéro d'anonymat a été attribué à tous nos patients. Pour la saisie et l'analyse des données, seul ce numéro a été utilisé. Aucun patient n'a été inclus dans notre étude sans qu'au préalable, son consentement explicite ne soit obtenu. Nos données ne seront utilisées que dans le cadre de l'amélioration de la prescription et de la prise en charge des patients. En cas de diffusion, à travers une présentation dans un forum scientifique ou une publication dans une revue scientifique, l'identité des patients ne sera pas connue.

DIAGRAMME DE GANTT

<i>Activités/Mois</i>	Avr	Mai	Juin	Juil	Aout	Sep	Oct	Nov	Dec	Jan	Fev	Mars	Juil
<i>Revue de la Littérature</i>													
<i>Protocole</i>													
<i>Enquête</i>													
<i>Généralités</i>													
<i>Analyse de données</i>													
<i>Correction thèse</i>													
<i>Soutenance</i>													

III- RESULTATS

Nous avons colligé 300 ordonnances et analysé les échantillons qui ont été portés sur les graphiques et tableaux suivants.

1. Description de la population

a) Tranche d'âge

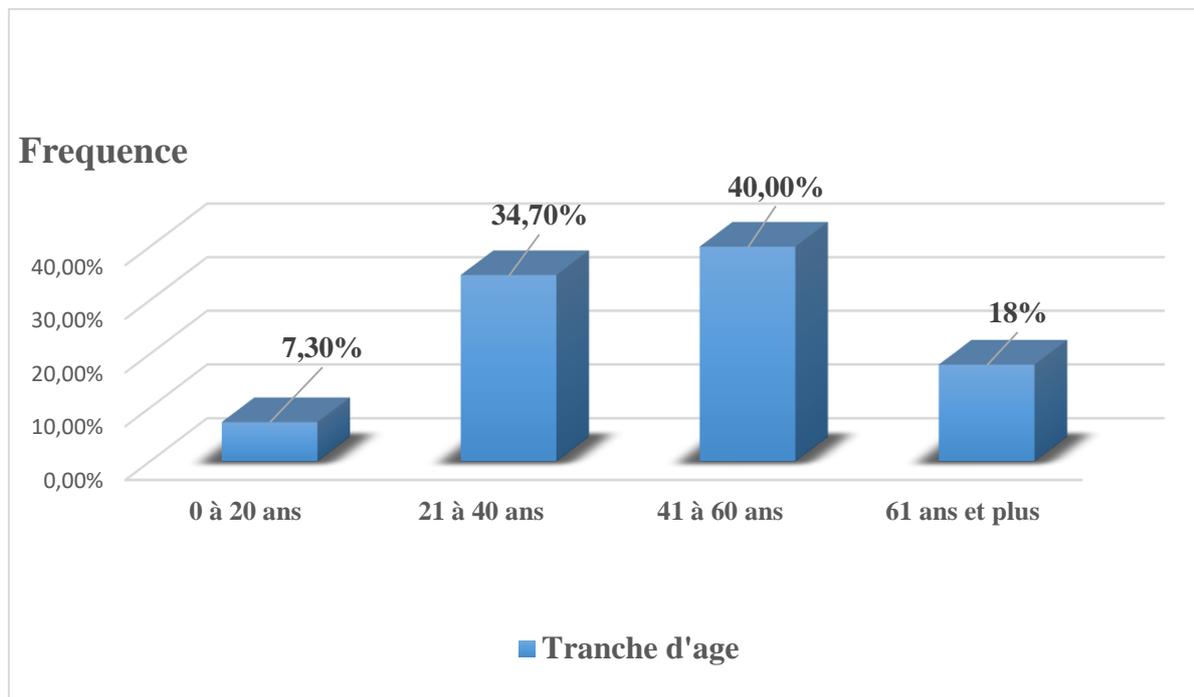


Figure 6 : Répartition de la prescription en fonction des tranches d'âge du malade

Les antibiotiques étaient majoritairement prescrits chez les patients âgés de 41 à 60 ans, soit 40%.

b) Sexe

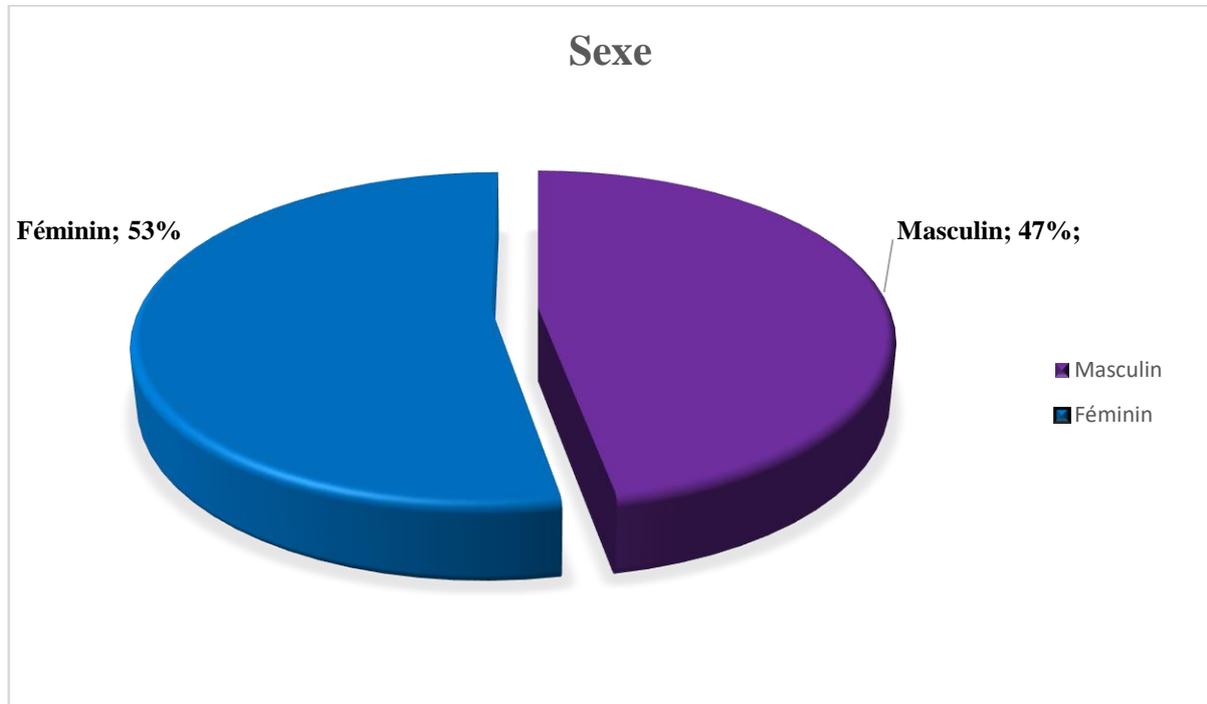


Figure 7 : Répartition de la prescription en fonction du sexe du patient

La répartition hommes/femmes est relativement homogène, avec une discrète majorité féminine, soit 53% de femmes.

2. Données concernant les prescripteurs

a) Qualification du prescripteur

Tableau II : Répartition de la prescription des antibiotiques en fonction des prescripteurs

Qualité du prescripteur	Effectif	Pourcentage (%)
Faisant fonction d'interne (FFI)	178	5,3
Médecins	121	40,3
Médecin spécialiste	1	0,3
Total	300	100,0

Les antibiotiques étaient majoritairement prescrits par les faisant-fonction d'interne, soit 59,3% ; suivis des médecins.

b) Site de prescription

Tableau III : Répartition de l'antibiothérapie en fonction des services d'hospitalisation des patients

Site de prescription	Effectif	Pourcentage (%)
Maladies infectieuses et tropicales	105	35,0
Pneumo-phtisiologie	44	14,7
Médecine interne	39	13,0
Service d'accueil des urgences	24	8,0
Chirurgie	23	7,7
Neurologie	20	6,7
Réanimation	18	6,0
Gynéco-obstétrique	15	5,0
Urologie	11	3,7
Cardiologie (A, B)	1	0,3
Total	300	100,0

Le service des maladies infectieuses et tropicales était le site où les antibiotiques étaient majoritairement prescrits : 105 prescriptions, soit 35,0%. Comme nous pouvons le constater à travers le tableau ci-dessus.

3. Données concernant les pathologies pour lesquelles les antibiotiques ont été prescrits

a) Diagnostics posés par les prescripteurs

Tableau IV : Répartition de l'antibiothérapie en fonction des pathologies

Pathologie(s) suspectée(s) ou diagnostiquée(s)	Effectif	Pourcentage (%)
Pneumopathie ou bronchopneumopathie		
bactérienne non tuberculeuse	72	24,0
Sepsis	53	17,66
Toxoplasmose cérébrale	53	17,66
Méningo-encéphalite bactérienne	24	8,00
Tétanos	22	7,33
Antibioprophylaxie	16	5,33
Surinfection bactérienne post-opératoire	14	4,66
Infection uro-génitale	13	4,33
Abcès (splénique, du psoas et hépatique)	8	2,66
Entérite bactérienne	7	2,33
Pneumocystose à <i>P. jrovecii</i> probable	7	2,33
Amoeboses (intestinale et hépatique)	6	2,00
Coccidioses digestives	5	1,66
Total	300	100,0

Les pneumopathies ou bronchopneumopathies bactériennes non tuberculeuses ont constitué les pathologies pour lesquelles les antibiotiques étaient, le plus, prescrits : 72 prescriptions, soit 24%.

b) Comorbidités chez les patients ayant reçu l'antibiothérapie :

Tableau V : Répartition de l'antibiothérapie en fonction de comorbidité

Comorbidités	Effectif	Pourcentage
Immunodéprimé (e)	135	45,0
Pas de comorbidité	104	34,7
Hypertension artérielle	19	6,3
Diabète	16	5,3
Drépanocytose ou Trait drépanocytaire	7	2,3
Asthme + immunodépression	6	2,0
Insuffisance rénale	3	1,0
Epilepsies	2	0,7
Appendicectomie	2	0,7
Cataracte	2	0,7
Asthme	2	0,7
HTA + Appendicectomie	1	0,3
VIH et VHB	1	0,3
Total	300	100,0

Les antibiotiques étaient majoritairement prescrits chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) soit 45% des prescriptions ; 34,7% des prescriptions étaient faites chez des patients n'ayant pas de comorbidité ; 6,3% et 5,3% des prescriptions chez des patients présentant respectivement l'hypertension artérielle et le diabète.

c) Nature des prélèvements réalisés

Tableau VI : Récapitulatif de la nature des différents prélèvements

Nature du prélèvement effectué	Effectif	Pourcentage (%)
Non réalisé	235	78,3
Expectorations	21	7,0
Selles	12	4,0
LCR	8	2,7
Urines	7	2,3
Ecouvillonnage (bouche/peau)	6	2,0
Sang	6	2,0
Bout du cathéter	3	1,0
Sécrétions vaginales et Urines	2	0,7
Total	300	100,0

Dans 78,3% des cas, les prescriptions étaient faites avant la réalisation des prélèvements pour confirmation diagnostique. Pour les 21,7% des cas où les prélèvements étaient réalisés au préalable, les expectorations représentaient 7%.

d) Différents germes suspectés par les prescripteurs et/ou isolés à la culture

Tableau VII : Récapitulatif des germes isolés ou suspectés

Germe(s) suspecté(s) / isolé(s)	Effectif	Pourcentage (%)
Bactéries		
<i>Streptococcus sp</i> (17 isolements)	107	35,7
<i>Clostridium tétani</i>	23	7,7
<i>E. coli</i> (9 isolements)	20	6,7
<i>Staphylococcus sp</i> (5 isolements)	13	4,3
<i>Neisseria sp</i>	8	2,7
<i>Listeria monocytogenes</i>	5	1,7
<i>Enterobacter cloacae</i> (isolé)	3	1,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (isolé)	3	1,0
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (isolé)	2	0,7
<i>Enterobacter sp</i> (isolé)	1	0,3
<i>Citrobacter</i> (isolé)	1	0,3
Parasites et Champignon		
<i>Toxoplasma gondii</i>	53	17,7
<i>E. histolytica</i>	7	2,3
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	7	2,3
Autres	47	15,7
Total	300	100,0

Streptococcus sp était le germe le plus suspecté ou isolé par les prescripteurs.

*Autres : 2 germes ou plus.

e) L'évolution de la maladie sous traitement

Tableau VIII : Récapitulatif de l'évolution de la maladie sous antibiothérapie

Evolution de la maladie	Effectif	Pourcentage (%)
Bonne	270	90,0
Stationnaire	28	9,3
Mauvaise	2	0,7
Total	300	100,0

Dans 90% des cas, l'évolution était favorable sous antibiothérapie, elle était stationnaire dans 9,3% des cas et défavorable dans 0,9% des cas.

4. Données concernant l'antibiothérapie :

a. Répartition des prescriptions en fonction du type d'antibiothérapie

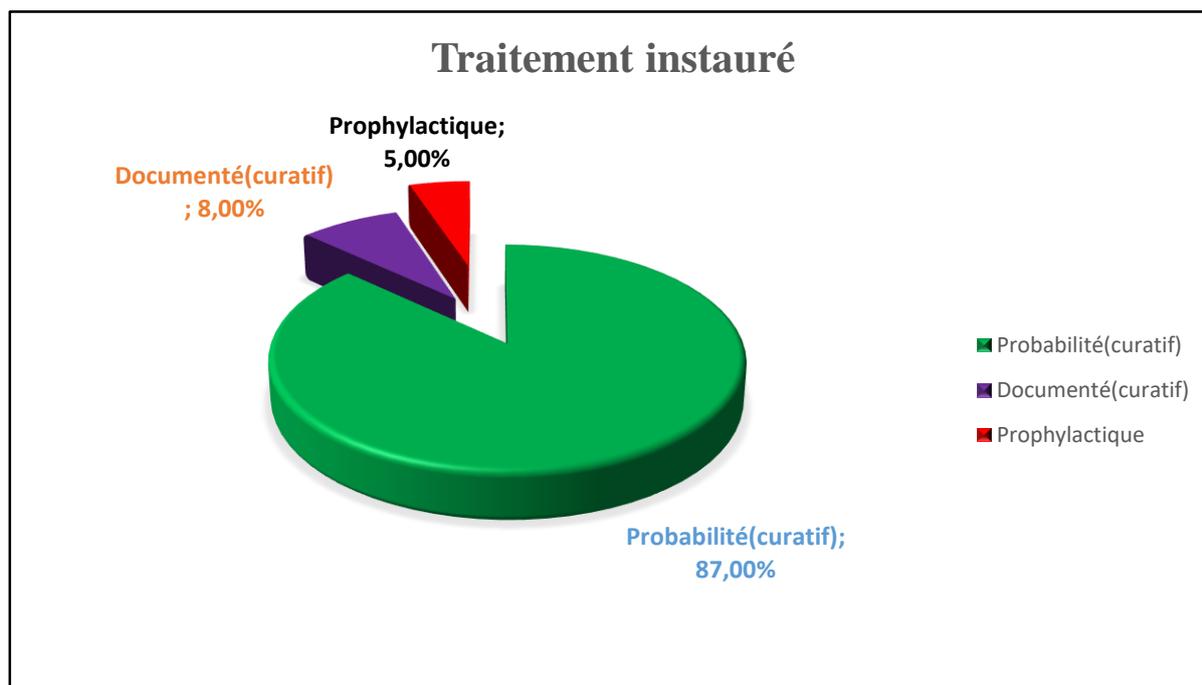


Figure 8 : Répartition des prescriptions selon le type d'antibiothérapie

Les antibiotiques étaient prescrits pour le traitement curatif et probabiliste dans 87% des prescriptions (261 prescriptions). Dans seulement 8% des cas,

l'antibiothérapie était initiée après documentation microbiologique et les prescriptions étaient à visée prophylactique dans 5% des cas.

b. Répartition des prescriptions en fonction des familles d'antibiotiques

Tableau IX : Répartition de la prescription selon la famille d'antibiotique

Famille de l'antibiotique utilisé	Effectif	Pourcentage (%)
Monothérapie antibactérienne		
Bêta-lactamines	96	32,0
5-Nitro-imidazolés	21	7,0
Quinolones	15	5,0
Macrolides et apparentés	12	4,0
Phénicolés	6	2,0
Aminosides	4	1,3
Tétracyclines	2	0,7
Association de famille d'antibiotique		
<i>Sulfamides+ Diaminopyrimidines</i>	64	21,3
<i>Bêta-lactamines et Aminosides</i>	37	12,3
<i>Bêta-lactamines et 5-Nitro-imidazolés</i>	29	9,7
<i>Bêta-lactamines et macrolides et apparentés</i>	7	2,3
<i>Bêta-lactamines et Quinolones</i>	2	0,7
<i>Quinolones et 5-Nitro-imidazolés</i>	2	0,7
<i>5-Nitro-imidazolés et Aminosides</i>	1	0,3
<i>Quinolones et Aminosides</i>	1	0,3
Total	300	100,0

Toutes indications confondues, l'observation de la répartition des molécules administrées montre une nette prédominance des bêta-lactamines prescrites seules, soit 32%.

Après les bêta-lactamines, l'association sulfamides + diaminopyrimidines était la plus prescrite, soit 21,3%. Puis les bêta-lactamines + aminosides (12,3%), bêta-lactamines + 5-Nitro-imidazolés (9,7%).

Les pneumopathies ou broncho-pneumopathies, les méningo-encéphalites et les antibioprophylaxies étaient les principales indications des bêta-lactamines. La toxoplasmose cérébrale et pneumocystose et coccidioses étaient les principales indications de l'association sulfamides + diaminopyrimidines. L'association bêta-lactamines + aminosides et l'association bêta-lactamines + 5-Nitro-imidazolés étaient prescrites dans les sepsis. Le Métronidazole en monothérapie était principalement prescrit dans le tétanos.

c. Répartition de la prescription en fonction de la molécule utilisée

Tableau X : Répartition de la prescription en fonction de la molécule utilisée

Nom de(s) l'antibiotique(s) prescrit(s)	Effectif	Pourcentage
Sulfaméthoxazole + Triméthoprime	64	21,3
Amoxicilline + Acide clavulanique	58	19,3
Sulfaméthoxazole + Triméthoprime	64	21,3
Autres	28	9,3
Métronidazole	26	8,7
Ceftriaxone et Métronidazole	24	8,0
Ceftriaxone	20	6,7
Amoxicilline	12	4,0
Ceftriaxone et gentamicine	7	2,3
Ceftriaxone et Azithromycine	5	1,7
Norfloxacine	4	1,3
Thiamphénicol	4	1,3
Total	300	100,0

*Autre : Amoxicilline + Amikacine ; Céfotaxime + Métronidazole ; Ciprofloxacin + Métronidazole ; Ceftriaxone + Ciprofloxacin ; Doxycycline ; Lévoﬂoxacin ; Amoxicilline + Azithromycine ; Chloramphénicol ; Ofloxacin ; Amoxiclav + Gentamicine ; Métronidazole + Gentamicine ; Clindamycine ; Amikacine + Ciprofloxacin ; Amoxiclav + Métronidazole.

L'association amoxicilline + l'acide clavulanique seule ou souvent associée à d'autres antibiotiques comme l'amikacine, la gentamicine, le métronidazole et azithromycine était la plus prescrite, soit 25,7% devant l'association sulfaméthoxazole + triméthoprime (21,3%). Le métronidazole seul représentait 8,7% des prescriptions, son association avec la ceftriaxone représentait 8%. Ceftriaxone seule : 6,7% ; son association avec l'amikacine ou la gentamicine représentait 6%.

d. Répartition des molécules selon la voie d'administration :

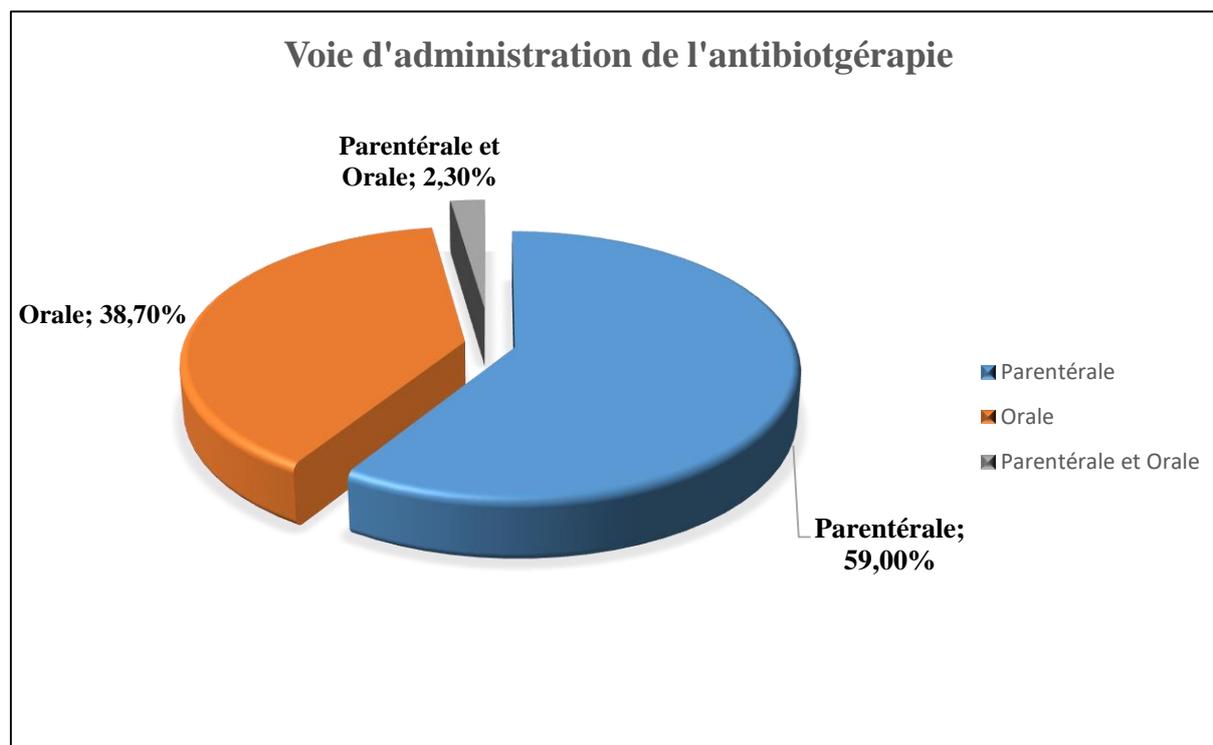


Figure 9 : Répartition de l'antibiothérapie selon le mode d'administration

La voie parentérale était le mode d'administration le plus utilisé, soit 59%. Puis la voie orale dans 38,7% des prescriptions et enfin l'utilisation des deux voies (parentérale et orale) au même moment représentait 2,3% des prescriptions.

e. Répartition de la prescription selon la durée du traitement :

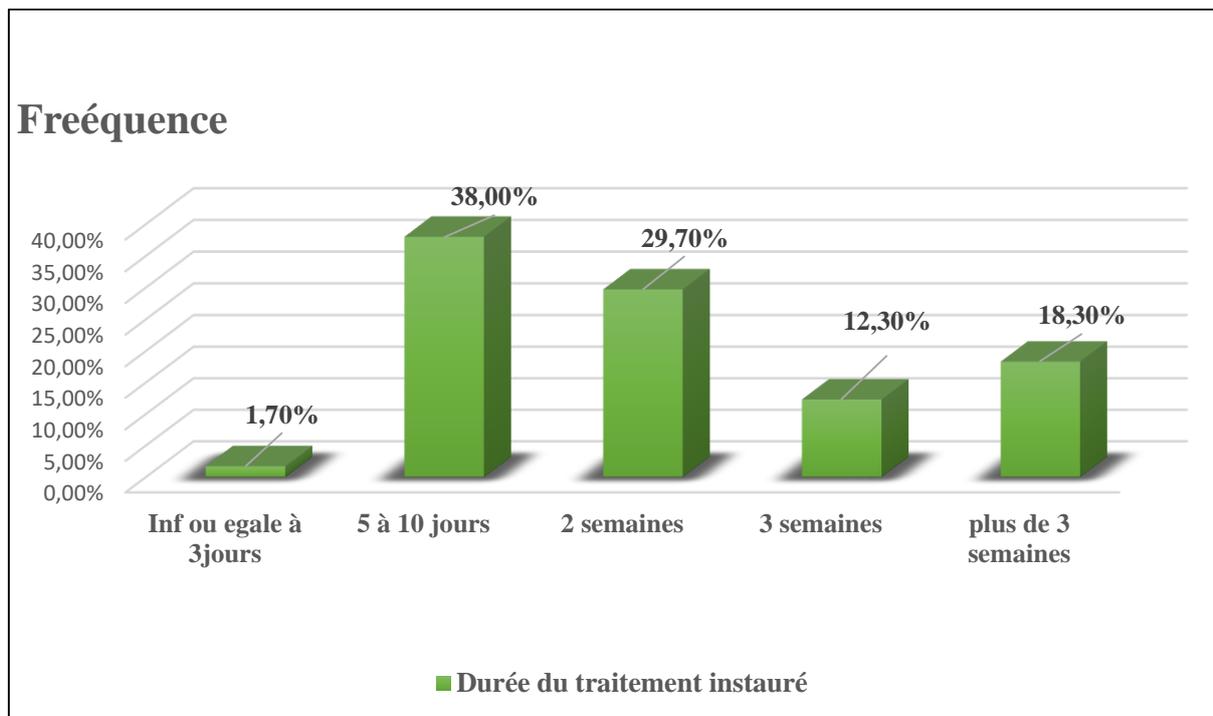


Figure 10 : Répartition de la prescription en fonction de la durée du traitement.

Dans la plupart des prescriptions, la durée du traitement se situait entre cinq et dix jours : 114 prescriptions, soit 38%. Le traitement était conduit à deux semaines dans 29,7% des prescriptions, plus de trois semaines dans 18,3% des prescriptions, trois semaines dans 12,3% des prescriptions et 1,7% des cas pour une durée inférieure ou égale à trois jours.

IV- DISCUSIONS

1. Difficultés

Notre période d'étude a coïncidé avec la pandémie de Covid 19. De ce fait, certains services (la réanimation) étaient mis en quarantaine. En outre, étant donné qu'il y'a eu des cas positifs dans ces services, l'accès y était difficile. Du surcroit, le service d'accueil des urgences était en rénovation, ce qui nous a causé des difficultés, également lors de notre collecte des données.

2. Données sociodémographiques

Dans notre enquête, sur 300 prescriptions, 159 ont été réalisées chez les patients de sexe féminin, soit 53% de femmes contre 47% d'hommes. **Vanessa J [5] et Doucouré L [7]** avaient rapporté respectivement **54,50% et 50,4%** dans une étude similaire. Nous avons retrouvé 40% de prescriptions dans la tranche d'âge de 41 à 60 ans ; 34,7% dans la tranche d'âge de 21 à 40 ans.

Nous observons 45% des prescriptions chez les PVVIH. Ceci pourrait s'expliquer par la prédominance de l'antibiothérapie au service de maladies infectieuses et tropicales. Car, selon les données d'enquête, c'est le service qui a, à la fois, le plus prescrit d'antibiotiques, et celui dans lequel sont hospitalisés la plupart des PVVIH. Les PVVIH sont des sujets fragiles, chez qui les infections (surtout bactériennes) peuvent être potentiellement graves lorsqu'elles ne sont prises en charge. **Doucouré L [7]** a également retrouvé une prédominance des prescriptions antibiotiques chez les PVVIH avec 66,7%, dans une étude similaire.

3. Données caractérisant les prescripteurs

Dans notre étude, les faisant-fonction d'interne représentaient 59,3% des prescripteurs (majorité). Cela pourrait s'expliquer par la permanence des faisant-fonction d'interne dans les salles de consultation externe et la plupart des ordonnances étaient prescrites par eux.

Les salles d'hospitalisations étaient également réparties de telle sorte que chaque faisant-fonction d'interne ait pu prendre en charge au moins une salle. Et lors des gardes également, les faisant-fonction d'interne étaient au centre des activités du service. **Dembélé S [4]** avait retrouvé 66% de prescriptions provenant des faisant-fonction d'interne dans une étude similaire. En effet, les faisant-fonctions exécutent le plus souvent les consignes données par les séniors ; d'où l'apparition fréquente de leurs noms comme prescripteurs sur les ordonnances. Par contre, **Stéphane G [61]** a rapporté 50,7% des prescriptions provenant des séniors dans une étude similaire.

Le service de maladies infectieuses et tropicales était le site le plus prescripteur d'antibiotique, soit 35% des prescriptions. Ce qui expliquerait que le SMIT est l'épicentre des pathologies d'origine infectieuse.

4. Données concernant les pathologies, les germes et l'évolution

Les pneumopathies ou bronchopneumopathies bactériennes non tuberculeuses ont constitué les pathologies pour lesquelles les antibiotiques étaient majoritairement prescrits : 72 prescriptions, soit 24% et *Streptococcus sp* était le germe le plus suspecté ou isolé par les prescripteurs dans 35,7% des cas. Dans une série similaire, **Fortes Déguénonvo L, Diallo MOS, Dia Badiane NM, Lakhe NA, Diop SA, Manga NM et al. [62]** avaient retrouvé une prédominance des infections respiratoires 60,7%. Dans 90% des cas, l'évolution était favorable sous antibiothérapie, elle était stationnaire dans 9,3% des cas et défavorable dans 0,7% des cas.

5. Données caractérisant l'antibiothérapie

Au cours de notre étude, l'antibiothérapie probabiliste curative représentait 87% des prescriptions (261 prescriptions). D'une part, ceci pourrait s'expliquer par le fait que notre étude soit réalisée dans un CHU (structure de dernier recours selon notre pyramide sanitaire) où les patients sont fréquemment admis dans un état critique et dans des telles situations, l'antibiothérapie devient un besoin urgent et ne peut être différée. D'autre part, le manque d'organisation du plateau technique et de moyen financier serait le motif de mise sous antibiothérapie probabiliste. Les prescriptions étaient à visée curative probabiliste avec une fréquence relative à 98,6% selon **Fortes Déguénonvo L, Diallo MOS, Dia Badiane NM, Lakhe NA, Diop SA, Manga NM et al [62]**.

Les bêta-lactamines prescrites seules ou en association avec d'autres antibiotiques constituent la famille la plus utilisée dans notre étude. Dans la littérature, plusieurs études avaient également retrouvé une prédominance de la prescription des bêta-lactamines.

L'association amoxicilline + l'acide clavulanique seule ou souvent associée à d'autres antibiotiques comme l'amikacine, la gentamicine, le métronidazole et azithromycine était la plus prescrite, soit 25,7%.

Dans notre étude, 59% des antibiotiques étaient administrés par voie parentérale. Ceci serait dû à l'urgence devant laquelle l'antibiothérapie a été instaurée. Dans la plupart des prescriptions, la durée du traitement se situait entre cinq et dix jours : 114 prescriptions, soit 38%. Aussi, dans les indications particulières telles que la toxoplasmose cérébrale, pneumocystose... l'antibiothérapie était conduite à plus de 3 semaines (18,3), incluant le traitement curatif et la chimioprophylaxie secondaire.

V- CONCLUSION

A l'issue de notre étude, nous tirons les conclusions suivantes :

Les prescriptions étaient nombreuses chez les patients de sexe féminin et dans la tranche d'âge de 41 à 60 ans.

Les faisant-fonction d'interne représentaient la majorité des prescripteurs (59,3%).

Les pneumopathies ou bronchopneumopathies bactériennes non tuberculeuses étaient les indications les plus fréquentes (24%). Le germe le plus incriminé était le *Streptococcus*.

Les bêta-lactamines ont été plus utilisées (32%), en l'occurrence l'amoxicilline + acide clavulanique. La voie parentérale a été le mode d'administration le plus utilisé et dans la plupart des prescriptions la durée du traitement se situait entre cinq et dix jours.

Les prescriptions d'antibiotiques sont loin d'être optimales dans plusieurs études réalisées dans les structures sanitaires. Cependant, les mésusages concernent quelques situations cliniques et de familles d'antibiotiques. C'est alors bien possible d'élaborer des actions d'amélioration ciblées sur ces situations et ces antibiotiques. La création et la mise en application des protocoles d'antibiothérapie réalisés en concertation avec les cliniciens concernés, les microbiologistes et les pharmaciens, semble être une solution très efficace. Bien conduit, ceci devrait permettre d'améliorer les pratiques et de mieux maîtriser la diffusion des bactéries multi-résistantes.

VI- RECOMMANDATIONS

Soucieux de l'allure à laquelle les prescriptions antibiotiques sont faites et de l'usage peu rationnel de l'antibiothérapie au sein de nos structures sanitaires, nous formulons les recommandations ci-après, pour une utilisation adéquate des antibiotiques dans l'intérêt individuel et collectif :

✓ Aux autorités socio-sanitaires

- _ De mettre en place un comité national de suivi de la prescription et de la consommation des antibiotiques ;
- _ D'organiser des séances d'éveil de conscience de la population par rapport à l'automédication, en particulier des antibiotiques, à travers des émissions radiophoniques et/ou télévisées ;
- _ De promouvoir des bonnes pratiques de l'antibiothérapie par la mise en place d'un dispositif de formation continue des professionnels de santé.

✓ Aux professionnels de santé :

- _ De se conformer strictement aux principes de bon usage des antibiotiques ;
- _ D'éviter les erreurs diagnostiques conduisant le plus souvent à des utilisations inappropriées des antibiotiques.

✓ A l'administration du CHU du Point G :

- _ D'intégrer des laborantins qualifiés en leur dotant d'un plateau technique de référence pour une meilleure documentation microbiologique, concluant à un diagnostic plus précis.

REFERENCES

1. Mollard E, Benmazouz S. Maîtrise de l'antibiothérapie en milieu hospitalier : évaluation des prescriptions d'antibiotiques au CHU de Grenoble [thèse]. Sciences pharmaceutiques (Pharmacie) : Grenoble ; 2004. 211 p.
2. Coulibaly Y, Konate A, Kone D, Bougoudogo F. Étude de la prescription des antibiotiques en milieu hospitalier malien. Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie. 2014 ; (3) : 2-3.
3. Haute Autorité de Santé : Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours. France : HAS ; Février 2014.
4. Dembélé S. Evaluation de la prescription d'antibiotique dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologique de l'hôpital Gabriel TOURE [thèse]. Médecine : Bamako ; 2010. 90 p.
5. Vanessa J. Evaluation de l'antibiothérapie au Centre Hospitalier de Neufchâteau et à la Polyclinique du Sud de Marrakech [Thèse]. Sciences pharmaceutiques : France et Maroc ; 2010. 190 p
6. Labrousse EL A S. Évaluation des pratiques de prescription des antibiotiques dans les infections les plus courantes en médecine générale en région LIMOUSIN [thèse]. Médecine :Limousin ; 2011. 170 p
7. Doucouré L. Etude épidémiologique de l'antibiothérapie chez les patients référés au CHU du Point G [thèse]. Médecine : Bamako ; 2014. 92 p.
8. Mohr KI. Histoire de la recherche sur les antibiotiques. Braunschweig : Springer ; 2016.
9. Trémolières F, Cohen R, Schlemmer B. Requiem pour les antibiotiques Faut-il craindre une disparition des antibiotiques ?. Mai 2006. 12 (3) : 154-9
10. Papp D. Histoire des antibiotiques. In Revue d'histoire des sciences et de leurs applications. 1954. 7 (2) : 124-38
11. Le collège des universitaires des maladies infectieuses et tropicales. Prescription et surveillance des antibiotiques. 11^e Edition 2008 Item 173

12. Cha JY, Ishiwata A, Mobashery S. A novel β -lactamase activity from a penicillin-binding protein of *Treponema pallidum* and why syphilis is still treatable with penicillin. *J Biol Chem.* 2004 ; 279 : 14917–21
13. Santé publique France : « Résistance aux anti-infectieux » (données du centre national de référence du pneumocoque) [lire en ligne]
14. Bêta-lactamines (Pénicillines-Céphalosporines) [Archives], sur Pharmacomedicale.org (consulté le 20 septembre 2020)
15. Bloemendal S, Kück U. Cephalosporins. In: Martín JF, García-Estrada C, Zeilinger S (eds) *Biosynthesis and molecular genetics of fungal secondary metabolites.* Springer, New York. 2014 ; 43–64
16. Harrison Principes de Médecine Interne. 15^e Edition. Seattle : Amazon.fr ; 2002
17. Miller AD, Ball AM, Bookstaver PB, Dornblaser EK, Bennett CL, Epileptogenic potential of carbapenem agents: mechanism of action, seizure rates, and clinical considerations [archive], *Pharmacotherapy*, 2011;31:408-23
18. Prescott WA Jr, Kusmierski KA, Clinical importance of carbapenem hypersensitivity in patients with self-reported and documented penicillin allergy [archive], *Pharmacotherapy*, 2007;27:137-42
19. Shlaes DM. New β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations in clinical development. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2013 ; 1277, 105–14
20. Papp-Wallace KM, Bethel RC, Distler MA, Kasuboski C, Taracila M, Bonomo AR. Inhibitor resistance in the KPC-2 β -lactamase, a preeminent property of this class A β -lactamase. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010 ; 54, 890–7
21. Abboud MI, Damblon C, Brem J, Smargiasso N, Mercuri P, Gilbert B, et al. L'interaction de l'avibactam avec le metallo- β -lactamines de classe B. *Agents antimicrobiens et chimiothérapie.* 2016 ; 60 (10) : 5655–62

22. Bitner-Glindzicz M, Rahman S. Ototoxicity caused by aminoglycosides, *BMJ*, 2007;335:784-5
23. Fausti SA, Henry JA, Schaffer HI, Olson DJ, Frey RH, McDonald WJ. High-frequency audiometric monitoring for early detection of aminoglycoside ototoxicity [archive], *J Infect Dis*, 1992;165:1026–32
24. Ian C Marilyn. « Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance », *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2001 ; 65(2) : 232–60
25. Carter GT. Natural products in drug discovery. In: Stromgaard K, Krogsgaard-Larsen P, Madsen U (eds.) *Textbook of drug design and discovery*, 4th edn. CRC Press Boca Raton, 2009 ; pp 89–106
26. J.-P. Stahl. Service d'infectiologie, CHU et Université de Grenoble Alpes, Fédération d'infectiologie multidisciplinaire de l'Arc Alpin (FIMAA), 38043 Grenoble, France
27. Normand YL, Drugeon H, Abbas S et Palestro B, « Une modélisation informatique pour une meilleure compréhension de la relation PK/PD : application à l'azithromycine dans le traitement de l'angine aiguë streptococcique et des exacerbations aiguës de la bronchite chronique », *Thérapies*. 2004 ; 59(1) : 155–62
28. Rezanka, T, Spizek, J, Sigler K. "Utilisation médicamenteuse des Lincosamides et résistance microbienne à eux". *Agents anti-infectieux en chimie médicinale*. 2007 ; 6(2) : 133–44.
29. Tenson, Tanel, Lovmar, Martin; Ehrenberg, Måns. "Le mécanisme d'action des macrolides, des Lincosamides et de la streptogramine B révèle le chemin de sortie de peptide naissant dans le ribosome". *Journal de biologie moléculaire*. 2003 ; 330 (5): 1005-14.

30. Vincent T. The Quinolones. 3^e édition. Andriole. Butterworth-Heinemann. 2006.
31. David C. Quinolone Antimicrobial Agents. 3^e edition. Hooper, Ethan Rubinstein; ASM Press, 2003
32. PG Ambrose, Owens RC. New Antibiotics in Pulmonar and Critical Care Medicine. Seminary in Respiratory and Critical Care Medicine. 2000 ; 21(1) : 86-9
33. Bovet D. Une chimie qui guérit : Histoire de la découverte des sulfamides, Paris, Payot, coll. « Médecine et sociétés ». France : Amazon.fr ; 1988
34. Faure S. Les sulfamides antibactérien. Elsevier Masson. 2009 ; 48(481):45-8
35. Fanny M. Synthèse et évaluation biologique de nouveaux nitroimidazoles : Challenges et recherche de nouvelles relations structure-activité [thèse]. Pharmacie : Marseille ; 2017. 235 p
36. Couet W , Grégoire N , Gobin P , Saulnier PJ , Frasca D , Marchand S , et al. Pharmacokinetics of colistin and colistimethate sodium after a single 80-mg intravenous dose of CMS in young healthy volunteers . Clin Pharmacol Ther 2011 ; 89 : 875 – 9 .
37. Benjamin A. Lipsky, Ivor Byren et Christopher T. Hoey, « Treatment of Bacterial Prostatitis », Clinical Infectious Diseases. 2010 ; 50(12) : 1641-52
38. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS. « Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America ». Clinical Infectious Diseases. 2010 ; 50(2) : 133-16
39. Bailey RR, Roberts AP, Gower PE, De Wardener HE. Prevention of urinary-tract infection with low-dose nitrofurantoin. Lancet 1971; 2: 1112-4.
40. Davies J, Wright GD. Bacterial resistance to aminoglycoside antibiotics. Trends Microbiol. 1997 ; 5 : 234–40
41. Bryskier A. Les peptides médecine thérapeutique, Hors série, 1997 ; 3 : 8

42. Margalith P, Beretta G. « Rifomycin. XI. taxonomic study on streptomyces mediterranei nov. sp. », *Mycopathologia et mycologia applicata*, 1960 ; 13(4) : 321-30
43. Heinz G. Floss and Tin-Wein Yu Department of Chemistry, Box 351700, University of Washington, Seattle, Washington 98 : 195-1700
44. Silar P, Malagnac F. *Les champignons redécouverts*. Belin. 2013 ; 232 p.
45. Fredrickson J, Zachara J, Balkwill D. « Geomicrobiology of high-level nuclear waste-contaminated vadose sediments at the Hanford site, Washington state ». *Appl Environ Microbiol*. 2004 ; 70(7) : 4230–41
46. Navas J, León J, Arroyo M, García Lobo JM, « Nucleotide sequence and intracellular location of the product of the fosfomycin resistance gene from transposon Tn2921 », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1990 ; 34(10) : 2016–8
47. Motoki M, Takuya K, Takefumi K, Hiroshi M, Kazuhisa S, Msayuki I. « Total Synthesis and Biological Evaluation of the Antibiotic Lysocin E and Its Enantiomeric, Epimeric, and N-Demethylated Analogues », *Angewandte Chemie International Edition*. 2014 ; 54(5) : 1556-60
48. O'Toole G, Heidi BK, Kolter R. « Biofilm Formation as Microbial Development », *Annual Review of Microbiology*. 2009 ; 54 : 49-79
49. Burgun I. « Bactéries : La guerre des mondes » : Agence Science-Press. 2012
50. Macagno G, « L'immense univers microbien » : émission Continent sciences sur France Culture. 2013
51. Ishige T, Honda K, Shimizu S, « Whole organism biocatalysis », *Curr Opin Chem Biol*. 2005 ; 9(2) : 174–80
52. Avorn JL, Barrett JF, Davey PG, McEwen SA, O'Brien TF, Levy SB. Organisation mondiale de la santé (OMS). Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups: alliance for the prudent use of

- antibiotics, 2001. http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.10.pdf
53. Jones RN. Resistance patterns among nosocomial pathogens: trends over the past few years. *Chest*. 2001 ; 119(12) : 397-404
54. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg* 1991 ; 214 : 543-9.
55. Caron F. L'antibiogramme : un quadruple outil pour le clinicien. *Journal des Anti-infectieux*. 2012 ; 14 : 168—74
56. Marcel JP. L'antibiogramme et son impact médical. *Antibiotiques*. 2005 ; 7 : 53-8
57. Flandrois JP. *Bactériologie Médicale*. Coll Azay. Puf. 2000.
58. Boyadjiev I, Garnier F, Martin C. Traitement antibiotique probabiliste des infections graves ; Département d'Anesthésie Réanimation et Centre de Traumatologie CHU Nord – Marseille. 2015 ; 28
59. Droussi S. La consommation des antibiotiques en service de réanimation de L'HOPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNÈS [thèse] ; Médecine ; Maroc : 2020. 96p
60. Stéphane G. Évaluation des prescriptions antibiotiques dans le service d'accueil des urgences du centre hospitalier de Voiron : analyse prospective de 211 prescriptions [thèse]. Médecine humaine et pathologie : Voiron (France) ; 2006. 51p
61. Fortes Déguénonvo L, Diallo MOS, Dia Badiane NM, Lakhe NA, Diop SA, Manga NM et al. Evaluation de la qualité de la prescription des antibiotiques au Service d'Accueil des Urgences du CHNU de Fann à Dakar. 2013 ; 43 : 78p
62. Garau J. « Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum β -lactamases: fosfomicin, nitrofurantoin and tigecycline », *Clinical Microbiology and Infection*. 2008 ; 14(1) : 198-202

63. Kalpana G, Thomas M. Hooton, Pacita L, Robert, Walter E. Stamm, « Short-Course Nitrofurantoin for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis in Women », Archives of Internal Medicine. 2007 ; 167(20) : 2207-12

ANNEXES

Annexe N° 1 : Fiche signalétique :

Nom : SIDIBE

Prénom : Bamody

Email : bamodysid@gmail.com

Thème : Évaluation de la prescription de l'antibiothérapie chez les patients hospitalisés dans les services du centre hospitalier et universitaire du Point G.

Mots clés : Évaluation, prescription, l'antibiothérapie, CHU point G.

Problématique : La prescription inappropriées des antibiotiques constitue une menace réelle de santé.

Pertinence du thème : Des nombreuses études réalisées dans plusieurs pays ont rapporté une prescription souvent abusive des antibiotiques, le Mali n'en est pas une exception, ce qui nous a motivé à évaluer l'antibiothérapie au CHU du Point G.

Implication de la société civile et la classe politique : Au Mali, la société civile et la classe politique ne sont pas impliquées dans le contrôle de la consommation des antibiotiques. La classe politique doit mettre en place un système de suivi des antibiotiques (prescription et consommation).

Année universitaire : 2020-2021

Ville de Soutenance : Mali

Annexe N° 2 : Fiche d'enquête :

Date de l'enquête :...../.... /20...

N° de la fiche :

Salle :... ; Lit :...

Concernant le prescripteur

- 1- Qualité.....
- 2- Service.....
- 3- Nombre d'année d'expérience : \leq 03 ans \.....\ ; > 03 ans \.....\

Concernant le malade

- 1- Date d'entrée du malade : \ \ 2020
- 2- Age : ans
- 3- Sexe : ...
- 4- Profession :
- 5- Comorbidité(s).....
- 6- Allergie(s).....
- 7- Hospitalisé (e) : \.....\ ; MDH :
- 8- Ambulatoire : \.....\
- 9- Pathologie(s) suspectée(s) ou diagnostiquée(s)
.....
.....
- 10- Tolérance (patient hospitalisé) : OUI \.....\ ; NON \.....\
- 11- Observance au traitement : OUI \.....\ ; NON \.....\

Concernant l'infection et traitement

- 1- Traitement probabiliste \.....\
- 2- Germe(s) suspecté(s)
- 3- Traitement documenté \.....\
- 4- Germe(s) isolé(s).....
- 5- Nature du prélèvement :

- 6- Antibiogramme : disponible \.....\ ; indisponible \.....\
 7- Date de début du traitement : \ \ 2020
 8- Durée du traitement : Courte \.....\ ; Longue \.....\ ; Non précisée \.....\
 9- Efficacité : Apyrexie \.....\ ; Rémission des signes \.....\
 10- Evolution : favorable \.....\ ; stationnaire \.....\ ; mauvais \.....\
 11- Traitement prophylactique \.....\ Durée :

Concernant l'antibiothérapie

- 1- Familles : β -lactamines \.....\ ; Aminosides \.....\ ; Quinolones \.....\ ; Macrolides et Apparentés \.....\ ; Tétracyclines \.....\ ; Sulfamides \.....\ ; Glycopeptides \.....\ ; polypeptides \.....\ ; Phénicolés \.....\ ; 5-Nitro-imidazolés \.....\ ; Autres \.....\
 2- Nom de l'antibiotique ou des antibiotiques.....

 3- Voie d'administration : per os \.....\ parentérale \.....\ Autre \.....\
 4- Posologie :
 5- Nombre de prise journalière :
 6- Effets indésirables OUI \.....\ ou NON \.....\
 7- Indication d'association d'antibiotique : OUI \.....\ ou NON \.....\
 8- Précautions d'emploi expliquées au malade OUI : \.....\ NON \.....\
 9- Possibles interactions médicamenteuses : OUI \.....\ ou NON \.....\

Concernant l'ordonnance

- 1- Présence du nom et prénom(s) du malade : OUI \.....\ ou NON \.....\
 2- Présence de l'âge du malade : OUI \.....\ ou NON \.....\
 3- Sexe du malade mentionné : OUI \.....\ ou NON \.....\
 4- Poids du malade mentionné : OUI \.....\ ou NON \.....\
 5- Présence du nom du prescripteur : OUI \.....\ ou NON \.....\
 6- Présence de la signature du prescripteur OUI \.....\ ou NON \.....\
 7- Présence du cachet du prescripteur OUI \.....\ ou NON \.....\
 8- Date de la prescription mentionnée OUI \.....\ ou NON \.....\

RESUME

Les antibiotiques sont une des classes médicamenteuses les plus prescrites en milieu hospitalier. Pour limiter ou éviter les problèmes liés à l'évolution des résistances bactériennes une maîtrise de la prescription des antibiotiques est nécessaire. Afin d'évaluer la prescription des antibiotiques au CHU du Point G, nous avons réalisé une étude transversale, observationnelle à collecte de données prospective, allant du mois septembre 2020 au mois de février 2021.

Nous avons colligé 300 ordonnances.

Les antibiotiques étaient majoritairement prescrits chez les patients âgés de 41 ans à 60 ans, soit 40%.

Les PVVIH ont plus bénéficié de l'antibiothérapie, 45%.

Le service de maladies infectieuses et tropicales a été le service ayant prescrit plus d'antibiotique, soit 35%.

Les indications les plus fréquentes étaient les pneumopathies ou bronchopneumopathies bactériennes non tuberculeuses, 24%.

Le traitement instauré était probabiliste à visée curative dans 87% des cas et l'évolution était favorable dans 90% des cas.

Les bêta-lactamines étaient les plus prescrites et la durée du traitement se situait entre 5 à 10 jours dans 38% des cas.

ABSTRACT

Antibiotics are one of the most prescribed classes of drugs in hospitals. To limit or avoid the problems associated with the development of bacterial resistance, it is necessary to control the prescription of antibiotics. In order to assess the prescription of antibiotics at the Point G University Hospital, we carried out a cross-sectional, observational study with prospective data collection, ranging from September 2020 to February 2021.

We collected 300 prescriptions.

The majority of antibiotics were prescribed in patients aged 41 to 60, or 40%.

The PVVIH benefited more from antibiotic therapy, 45%.

The Infectious and Tropical Diseases department was the department that prescribed the most antibiotic, at 35%.

The most frequent indications were non-tuberculous bacterial pneumonitis or bronchopneumopathy, 24%.

The treatment initiated was probabilistic for curative purposes in 87% of cases and the outcome was favorable in 90% of cases.

Beta-lactams were the most prescribed and the duration of treatment was between 5 to 10 days in 38% of cases.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure au nom de l'être Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de partie politique ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je le jure !!!