

RÉPUBLIQUE DU MALI

...

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



U.S.T.T-B

UNIVERSITÉ DES SCIENCES,
DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO



FACULTÉ DE PHARMACIE

Année Universitaire : 2019-2020

Thèse N° : 19P...

TITRE

Analyse de la prescription des antibiotiques dans le
service de Médecine Interne du Centre Hospitalier et
Universitaire du Point G.

THESE DE PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de
Pharmacie, le LUNDI 30 décembre 2019

Par *Mlle ADEBO Nailath Akankè Imelda*

**Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(DIPLOME D'ETAT)**

JURY

PRESIDENT : Professeur Sékou BAH

MEMBRE : Docteur Djibril COULIBALY

MEMBRE : Docteur BOCOUM Fatoumata DAOU

CO-DIRECTRICE : Docteur MENTA Djénébou TRAORE

DIRECTEUR : Professeur Abdel Kader TRAORE

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE
LA FACULTE DE PHARMACIE**

**DÉDICACES ET
REMERCIEMENTS**

DÉDICACES

Au nom de Dieu le Tout miséricordieux, le Très miséricordieux !
Louange à Toi ALLAH qui m'a permis de mener à bien ce travail.
Accorde-moi ta grâce tout au long de ma carrière.

Je dédie ce travail à.....

Mes chers parents ADEBO YOUSOUF et ADJADI MARIAM

Vous m'avez appris à aimer le travail. Je voudrais vous exprimer toute ma profonde gratitude. Ce travail est le vôtre. Je ne saurais vous remercier pour tout ce que vous avez fait et continuez de faire pour moi. Tous les efforts inestimables dont vous avez fait preuve durant tout mon cursus scolaire et universitaire, tous les conseils et encouragements que vous m'avez prodigués prouvent juste le genre de parents formidables que vous êtes. Je vous aime très fort. Qu'ALLAH vous accorde santé et longévité pour que vous puissiez bénéficier des fruits de vos efforts.

Mes frères et sœur : AWAD, MAKIATH, MOUHITE, HICHAM, SAOUD :

Merci pour vos nombreux encouragements durant toutes ces années. Recevez ce travail en signe de mon profond attachement pour vous. Que Dieu vous bénisse et vous accompagne.

SHAFIIQ OKETOKOUN :

En toi j'ai puisé ma force de persévérer. Je ne saurai assez te remercier pour ton amour incommensurable, tes encouragements, ta compréhension, et surtout pour ta patience. Ton soutien et ton affection ont été cruciaux à la réussite de ce travail. Retrouve ici chéri, mon amour profond et ma profonde reconnaissance. Puisse ALLAH te rendre à tes souhaits tout ce dévouement dont tu fais preuve pour notre bien-être. Qu'il solidifie notre union, nous bénisse et nous gratifie d'une entente la plus parfaite.

REMERCIEMENTS

Nos remerciements vont à l'endroit de tous ceux qui de près ou de loin nous ont aidés à la réalisation de cette thèse ...

Au Docteur Armel COULIBALY : Je ne pourrais trouver les mots nécessaires pour te rendre hommage et te remercier pour toute cette réalisation. Ici au Mali tu es et resteras mon papa HAZE.... Merci pour tout.

A DIESTA SEWANOU GBEBO :

Merci pour tes encouragements et tes conseils qui n'ont jamais fait défaut, je te remercie, puisse le bon Dieu exauce tes vœux. Ce travail est également le tien. Que Dieu te bénisse.

A la famille OKETOKOUN : pour leur gentillesse, leur prière et leur infinie disponibilité toutes les fois où j'ai eu ou non besoin d'eux, merci infiniment à vous. Qu'ALLAH vous accorde la santé et la longévité.

A tous mes amis : LES VRAIS je ne vous remercierai jamais assez pour cette présence à mes côtés durant les moments difficiles. Votre grand cœur est un don du ciel. Que le bon Dieu vous réserve le meilleur.

A tout le personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie (FAPH) de l'Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB) : Les connaissances et les expériences que vous nous avez communiquées durant notre cursus resteront une marque indélébile dans notre vie. Profonde gratitude.

A la 11ème promotion du numerus clausus : ce fut un plaisir pour moi d'avoir eu à partager ces années à vos côtés. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Que le bon Dieu nous accorde le meilleur.

A René DJOSSOU et tous nos cadets en pharmacie béninois merci pour votre soutien indéfectible.

A la promotion FUBUC : merci pour votre soutien indéfectible.

A l'ABeMa : plus qu'une communauté, vous êtes pour moi une famille. Merci pour ces moments. Je garderai toujours l'espoir de voir cette famille s'agrandir et réaliser de belles choses.

Au personnel du service de médecine interne du CHU Point G et A tous les participants de notre étude pour la collaboration.

A tous ceux qui méritent d'être cités et qui ne l'ont pas été : Je ne vous remercierais jamais assez pour cette présence à mes côtés durant les moments difficiles. Votre grand cœur est un don du ciel. Que le bon Dieu vous réserve le meilleur.

**HOMMAGES AUX MEMBRES
DU JURY**

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du jury :

Le Professeur Sékou BAH

- ✪ **Titulaire d'un PhD en pharmacologie.**
- ✪ **Maître de conférences de pharmacologie à la FAPH.**
- ✪ **Titulaire d'un master en santé communautaire internationale.**
- ✪ **Chef de DER des sciences du médicament à la FAPH.**
- ✪ **Membre du comité académique de pharmacovigilance.**
- ✪ **Chef de service de la pharmacie hospitalière du CHU Point G.**

Cher Maître,

L'opportunité nous est donnée de vous faire part de la grande estime et du respect que nous portons à votre égard.

Véritable bibliothèque vivante, au-delà de vos qualités de pédagogue reconnues de tous, nous avons découvert en vous un homme plein aux multiples qualités humaines et sociales. Cher maître c'est un honneur pour nous de vous avoir comme président du jury.

Veillez recevoir cher maître toute notre considération et notre profonde gratitude.

A notre maître et Juge :

Le Docteur BOCOUM Fatoumata DAOU

- ❖ **Pharmacien à la pharmacie hospitalière du CHU point G.**
- ❖ **Assistante en pharmacologie.**

Cher Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger cette thèse malgré vos multiples et importantes occupations.

Femme scientifique, votre disponibilité, votre modestie, votre savoir-faire et surtout votre culture de l'excellence font de vous un très bon formateur et un exemple pour nous les apprenants.

Vous nous avez transmis l'amour du travail bien fait, le respect, la justice et l'amour de notre métier.

Trouvez ici en cet instant solennel l'expression de notre profonde et sincère admiration.

A notre maître et Juge :

Le Docteur Djibril Mamadou COULIBALY

- ✪ **Maître Assistant en biochimie clinique à la FAPH**
- ✪ **Pharmacien biologiste**
- ✪ **Praticien hospitalier au CHU Point G**
- ✪ **Enseignant chercheur.**

Cher maître, malgré vos multiples occupations, vous avez dirigé ce travail avec rigueur et objectivité. Votre simplicité, votre grande disponibilité, votre sens de la responsabilité nous ont beaucoup marqué durant tout le long de ce travail. Nous garderons de vous le souvenir d'un maître soucieux du travail accompli et doué de qualités scientifiques et humaines.

En témoignage de notre reconnaissance, nous vous prions cher maître de trouver en cet instant solennel l'expression de nos sentiments les plus sincères.

A notre maître et co-directrice

Le Docteur MENTA Djénébou TRAORE

- ✿ **Spécialiste en médecine interne**
- ✿ **Membre de la Société Malienne de Médecine Interne**
- ✿ **Praticienne hospitalière au CHU du Point G**
- ✿ **Diplômée de l'université Paris 6 sur la prise en charge du VIH**
- ✿ **Diplômée de formation Post-Graduée en hépato- gastro-entérologie**
- ✿ **Maître Assistant en Médecine Interne à la FMOS**

Cher Maître,

Plus proche de nous, vous êtes pour nous un exemple de rigueur et d'amour du travail bien fait.

Nous avons été touchés par vos qualités humaines; nous vous en serons toujours reconnaissants. Les valeurs professionnelles et scientifiques dont vous êtes porteuse ; votre disponibilité permanente, votre sens élevé d'humanisme et votre volonté affichée pour notre formation ainsi que votre exemplaire modestie, légitiment la très haute estime que nous avons de vous.

Ce travail est le fruit du suivi sans relâche dont vous avez fait preuve à notre égard.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.

A notre Maître et Directeur de thèse,

Le Professeur Abdel Kader TRAORE

- ✦ **Maître de conférences agrégé de la Faculté de médecine et d'odontostomatologie ;**
- ✦ **Spécialiste en Médecine Interne ;**
- ✦ **Praticien hospitalier au CHU du Point G**
- ✦ **Diplômé en Communication Scientifique, en Pédagogie Médicale et en Gestion/Evaluation des projets ;**
- ✦ **Point focal du Réseau en Afrique Francophone de Télémédecine (RAFT) et de l'Université Numérique Francophone Mondiale (UNFM) pour le Mali/centre d'Excellence et Télémédecine (CERTES)**

Cher maître,

C'est avec abnégation et le souci constant du travail bien fait que vous avez dirigé ce travail malgré vos multiples occupations.

Nous avons beaucoup appris à vos côtés.

Homme de vertus ; cher maître, vous êtes et resterez un modèle à suivre

Trouvez ici cher maître l'expression de notre profonde gratitude.

Puisse Allah vous accorder longue vie.

ABRÉVIATIONS

ABREVIATIONS

ADN.: acide désoxyribonucléique

ARN.: acide ribonucléique

ATB : Antibiotique

AVK : anti vitaminique K

BGN.: bacille à Gram négatif

BGP.: bacille à Gram positif

C1G : céphalosporine de première génération

C2G : céphalosporine de deuxième génération

C3G : céphalosporine de troisième génération

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

C.H.U.O.S. : Centre Hospitalier Universitaire d'Odonto-Stomatologie

CMB : Concentration Minimale Bactéricide

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CVO : Crise Vaso-Occlusive

CYP : Cytochrome P450

FAPH : Faculté de Pharmacie

HTA : Hypertension Artérielle

IAM : Interaction Médicamenteuse

I.O.T.A. : Institut d'Ophtalmologie Tropicale de l'Afrique

IV : intraveineuse

J : jour

Kg : kilogramme

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

NFS : Numération Formule Sanguine

ORL : oto-rhino-laryngologie

SAMR : *Staphylococcus aureus* méticillino résistant

SAMS : *Staphylococcus aureus* méticillino sensible

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

USTTB : UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO

TABLES DES ILLUSTRATIONS

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Structure de base des pénicillines[14]	13
Figure 2: Radical R variant selon le type de pénicilline [14].....	14
Figure 3: Structure chimique de l'amoxicilline [14].....	14
Figure 4: Structure chimique de l'Acide clavulanique [14].....	14
Figure 5 : Structure chimique de Cloxacilline [14].....	15
Figure 6: Structure chimique de l'Oxacilline [14].....	15
Figure 7 : Structure chimique de la Ticarcilline [14]	18
Figure 8: Structure chimique de la Pipéracilline [14]	18
Figure 9: Structure chimique du Tazobactam [14].....	18
Figure 10 : Noyau de base des céphalosporines [14].....	21
Figure 11 : Structure chimique du Céfazoline [14].....	21
Figure 12 : Structure chimique du Céfuroxime [14].....	22
Figure 13 : Structure chimique du Céfixime [14]	22
Figure 14 : Structure chimique du Cefpodoxime [14]	22
Figure 15 : Structure chimique du Ceftriaxone [14]	22
Figure 16 : Structure chimique du Céfotaxime [14]	23
Figure 17: Structure chimique du Ceftazidime [14].....	23
Figure 18: Structure chimique du Céfépime [14].....	23
Figure 19 : Squelette de base des carbapénèmes [14].....	27
Figure 20 : Structure chimique du Ertapénème [14].....	27
Figure 21: Structure chimique du Imipenème [14]	27
Figure 22: Structure chimique du Méropénème [14].....	27
Figure 23 : Noyau de base des aminosides [14].....	28
Figure 24: Structure chimique du Gentamicine [14].....	28
Figure 25: Structure chimique de l'Amikacine [14]	28
Figure 26: Noyau de base des fluoroquinolones [14]	28
Figure 27: Structure chimique du Ofloxacin [14]	29
Figure 28: Structure chimique du Ciprofloxacine [14]	29
Figure 29 : Structure chimique du Moxifloxacine [14].....	29
Figure 30: Structure chimique du Lévofloxacine [14]	29
Figure 31: Structure chimique du Sulfaméthoxazole [14]	30
Figure 32 : Structure chimique du Triméthoprime [14].....	30

Figure 33 : Structure chimique de l'Erythromycine [14].....	33
Figure 34 : Structure chimique du Spiramycine[14].....	33
Figure 35 : Structure chimique du Clarithromycine [14].....	34
Figure 36: Structure chimique de l'Azithromycine [14].....	34
Figure 37: Structure chimique du Clindamycine [14].....	34
Figure 38: Structure chimique du Métronidazole [14].....	34
Figure 39 : Structure chimique de la Vancomycine [14]	35
Figure 40: Illustration des principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques [14]	39
Figure 41: Paramètres pharmacocinétiques en relation avec l'activité des antibiotiques (Tirée du syllabus national Belge pharmacologie) [14].....	45
Figure 42: Répartition des patients selon l'âge	70
Figure 43 : Répartition des patients selon le sexe	70
Figure 44 Répartition des patients selon l'antibiothérapie utilisée n=203	72
Figure 46 : Répartition des patients en fonction de la réalisation des crachats BAAR.....	76
Figure 47 : Voie d'administration des antibiotiques.....	78
Figure 48 Conformité des antibiotiques au foyer infectieux avant l'antibiogramme	79
Figure 49 : Conformité des antibiotiques à l'indication de l'antibiogramme	79
Figure 50 Conformité de tous les antibiotiques prescrits au cours de l'hospitalisation à la posologie	80
Figure 51 Conformité de l'antibiothérapie probabiliste à l'écologie bactérienne.....	80

TABLES DES TABLEAUX

TABLES DES TABLEAUX

Tableau I: Caractéristiques générales (C.G.) des Pénicillines (Source : E. PILLY 2018 [10])	10
Tableau II: Caractéristiques Générales des carboxypénicillines et uréidopénicillines [10].....	16
Tableau III : Caractéristiques générales des Céphalosporines (Source : E. PILLY 2018 [10])	19
Tableau IV: Caractéristiques générales des carbapénèmes, des aminosides, des fluoroquinolones et de cotrimoxazole (Source : E. PILLY 2018 [10]).....	24
Tableau V: Caractéristiques générales des macrolides, des lincosamides, des imidazolés et des glycopeptides (Source : E. PILLY 2018 [10]).	30
Tableau VI: Infections et germes les plus fréquemment associés [13], [15]	41
Tableau VII: Antibiotiques habituellement actifs sur les germes les plus [11], [15].....	42
Tableau VIII: Paramètres pharmacocinétiques prédictifs de l'efficacité des antibiotiques (Tiré du syllabus national Belge de Pharmacologie) [14].....	47
Tableau IX : Antibiotiques qui nécessitent un ajustement de dose suivant la fonction rénale du patient.....	50
Tableau X: Répartition des patients selon le lieu de résidence.....	71
Tableau XI: Répartition des patients selon le mode d'admission dans le service.....	71
Tableau XII: Répartition des patients selon les antécédents médicaux personnel n=203.....	71
Tableau XIII: Répartition des patients selon les indications de l'antibiothérapie probabiliste	72
Tableau XIV: Répartition des antibiotiques probabilistes prescrit dans le service.....	73
Tableau XV Répartition des classes d'antibiotiques probabilistes prescrit dans le service.....	74
Tableau XVI: Répartition des 41 patients selon la nature des produits pathologiques.....	75
Tableau XVII: Répartition des patients selon les germes isolés dans les liquides biologiques	76
Tableau XVIII: Répartition des antibiotiques prescrit dans le service après antibiogramme..	77
Tableau XIX: Répartition des classes d'antibiotiques prescrit dans le service après antibiogramme.....	78
Tableau XX: Conformité des classes d'antibiotiques en fonction de l'indication.....	81
Tableau XXI: Conformité des classes d'antibiotiques à la posologie.....	82
Tableau XXII : Interactions médicamenteuses (n=203)	82
Tableau XXIII : Tranche d'âge des patients dans les différentes études	85
Tableau XXIV: Sex-ratio homme /femme dans les différentes études.....	85
Tableau XXV: Mode d'admission des patients dans les différentes études	86
Tableau XXVI: Les indications des antibiothérapies.....	86
Tableau XXVIII: Type d'antibiothérapie dans les différentes études	87

Tableau XXIX: Germes isolés dans les différentes études	87
Tableau XXX: Les antibiotiques prescrit dans les différentes études.....	88
Tableau XXXI: Famille des antibiotiques dans les différentes études.....	89
Tableau XXXII: Voie d'administration utilisée dans les différentes études	89
Tableau XXXIII: Conformité des antibiotiques au foyer infectieux avant antibiogramme dans les différentes études	90
Tableau XXXIV: Conformité des antibiotiques à la posologie dans les différentes études	90
Tableau XXXV: Evolution des patients hospitalisés dans les différentes études	92

TABLES DES MATIERES

TABLES DES MATIERES

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
OBJECTIFS	3
OBJECTIF GENERAL	3
OBJECTIFS SPECIFIQUES	3
1. GÉNÉRALITÉS.....	5
1.1. GÉNÉRALITÉS SUR LES BACTERIES	5
1.1.1. Définition d'une bactérie.....	5
1.1.2. Structure d'une bactérie	5
1.2. GÉNÉRALITÉS SUR LES ANTIBIOTIQUES.....	9
1.2.1. Définition des antibiotiques	9
1.2.2. Mécanisme d'action	9
1.2.3. Classification et caractéristiques générales des principaux antibiotiques.....	10
1.2.4. Résistance des bactéries aux antibiotiques [11]–[13]	35
1.2.5. Règles générales de prescription et critères de choix d'une antibiothérapie.....	39
1.2.6. Modalités pratiques de prescription : Comment prescrire ?.....	52
1.2.7. Posologie	55
1.2.8. Rythme	56
1.2.9. Voie d'administration.....	56
1.2.10. Durée d'administration[15]	57
1.2.11. Surveillance et adaptation d'un traitement d'antibiotique	58
1.2.12. Le terrain et les interactions médicamenteuses	59
2. METHODOLOGIE.....	61
2.1. Lieu de l'étude	61
2.1.1. Le CHU du Point G.....	61

2.1.2.	Le service de Médecine Interne	62
2.2.	Type et période d'étude	65
2.3.	Population d'étude	66
2.4.	Echantillonnage	66
2.4.1.	Critères d'inclusion	66
2.4.2.	Critères de non inclusion	66
2.5.	Matériels et méthodes	66
2.6.	Saisie et analyse des données	68
2.7.	Considération éthique et déontologique	68
3.	RESULTATS	70
3.1.	Données sociodémographiques	70
3.2.	Antibiothérapie	72
3.2.1.	Antibiothérapie Probabiliste	72
3.2.2.	Antibiothérapie après antibiogramme	75
3.3.	Analyse pharmacothérapeutique	79
3.4.	Evolution au cours de l'hospitalisation	81
3.5.	Tableaux analytiques	81
3.6.	Interactions médicamenteuses	82
4.	DISCUSSION	84
4.1.	Contraintes de l'étude	84
4.2.	Méthodologie	84
4.3.	Caractéristiques de la population d'étude	85
4.4.	Antibiothérapie	86
4.5.	Examens biologiques	87
4.6.	Les antibiotiques prescrits au cours de l'hospitalisation	88
4.7.	Analyse pharmacothérapeutique	90
4.8.	Interactions Médicamenteuses	91

4.9. Evolution des patients hospitalisés dans les différentes études.....	92
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	94
CONCLUSION	94
RECOMMANDATIONS	95
RÉFÉRENCES	96
ANNEXES	100
FICHE D'ENQUETE	100
Fiche signalétique.....	103
Data sheet	104
SERMENT DE GALIEN	105

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les antibiotiques constituent une des classes médicamenteuses les plus prescrites. Ils sont le plus souvent prescrits de manière empirique ou probabiliste en l'absence de preuve microbiologique. Leur utilisation rationnelle fait partie des mesures indispensables pour la prévention de l'apparition de germes multi résistants. [3]

Le juste usage des antibiotiques, c'est savoir donner l'antibiotique le mieux adapté, diffusant au site de l'infection, bien toléré, à la posologie correcte et à la durée optimale pour traiter une infection bactérienne. Mais c'est aussi, et surtout, savoir limiter leur utilisation et renoncer à les prescrire dans des situations non justifiées : diagnostic imprécis, absence de documentation microbiologique, méconnaissance des recommandations, pression du patient ou de son entourage, crainte d'une aggravation clinique. [4]

La consommation mondiale d'antibiotiques a augmenté de 65% entre 2000 et 2015 [5], dopée par une utilisation qui explose dans les pays à revenu intermédiaire et faible, mais qui représente une menace pour la santé mondiale. La résistance aux antibiotiques, entraînée par la consommation d'antibiotiques, est une menace croissante pour la santé. La consommation globale d'antibiotiques en 2015 était estimée à 42,3 milliards de doses quotidiennes déterminées. [5]

En France, en 2017, une étude réalisée nous montre que les principales molécules prescrites étaient l'association amoxicilline-acide clavulanique (33%), la ceftriaxone (17%) et les fluoroquinolones (13%). Après analyse, 50% des prescriptions étaient conformes aux recommandations, 43% non conformes et 7% d'antibiothérapie non justifiée. La majorité des non-conformités étaient dues au choix de la molécule (33%) et à des posologies non adéquates (14%). [6]

Une étude réalisée au Maroc, en 2014 montre que les familles d'antibiotiques les plus couramment employées étaient les pénicillines, les fluoroquinolones et les céphalosporines. Le pourcentage des traitements inappropriés était de 29,5% contre 70,5% jugés conformes et pertinents. [7]

Un autre travail réalisé au Bénin, en 2017 dans le service de médecine interne indique que les bêta-lactamines, les 5 nitro-imidazolés et les fluoroquinolones étaient les familles d'antibiotiques les plus prescrites avec respectivement 44%, 26,6% et 17,7%. [8]

Au Mali une étude réalisée en 2014 montre que les bêtalactamines ont été les antibiotiques les plus prescrits avec 54.9 %. Concernant la conformité, seules 16.2 % des ordonnances étaient conformes.[9]

La connaissance des règles de prescription des antibiotiques permet de limiter l'utilisation de ces derniers et de renoncer à les prescrire dans les situations où ils ne sont pas justifiés.

L'évaluation des pratiques de prescription des antibiotiques est devenue impérieuse du fait du manque d'études réalisées dans le service de médecine interne du CHU Point G, afin d'identifier les éventuels dysfonctionnements, ce qui a motivé notre travail.

OBJECTIFS

OBJECTIFS

OBJECTIF GENERAL

Evaluer la prescription des antibiotiques dans le service de médecine interne du Centre Hospitalier et Universitaire du Point G.

OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Répertorier les classes d'antibiotiques prescrits
- Evaluer la conformité des prescriptions d'antibiotiques en fonction de l'indication et de la posologie
- Comparer l'antibiothérapie probabiliste à la sensibilité aux antibiotiques des différentes bactéries isolées
- Identifier les interactions médicamenteuses

GÉNÉRALITÉS

1. GÉNÉRALITÉS

1.1. GÉNÉRALITÉS SUR LES BACTERIES

1.1.1. Définition d'une bactérie

Une bactérie est un être unicellulaire (**procaryote**) de petite taille, de morphologie variable qui présente des caractéristiques propres. La taille d'une bactérie varie entre 1 à 10 µm. Le poids d'une bactérie est d'environ 10-12 µg. Elle contient 70% d'eau. Rapporté au poids sec, une bactérie est constituée de protéines (55%), de lipides (10%), de lipopolysaccharides (3%), de peptidoglycane (3%), de ribosomes (40%), d'ARN (20%) et d'ADN (3%).

1.1.2. Structure d'une bactérie

1.1.2.1. Les enveloppes

- **La paroi**

C'est une **enveloppe rigide** assurant l'intégrité de la bactérie, donc responsable de la forme des cellules. Elle protège des variations de pression osmotique. La partie commune à toutes les parois bactériennes est le **peptidoglycane** (ou **murine**), enveloppe la plus interne.

La biosynthèse du peptidoglycane s'effectue par sous unité dans le cytoplasme jusqu'à l'assemblage du disaccharide-pentapeptide qui traverse la membrane cytoplasmique. Elle fait intervenir des réactions de trans-glycosylation et de transpeptidation sous le contrôle de nombreux enzymes (transpeptidase, carboxypeptidase, hydrolase).

La composition de la paroi varie selon l'espèce et le groupe bactérien.

Chez les Gram+ la paroi est constituée majoritairement de peptidoglycane. Elle contient des acides téichoïques liés au peptidoglycane et aux lipides membranaires. Les acides Liptéichoïques retiennent le violet lors de la coloration de Gram.

La paroi des Gram- est beaucoup plus complexe. Le peptidoglycane est mince et peu dense. Le constituant essentiel est le lipide A couplé à la glucosamine et à des résidus phosphores. On y trouve des phospholipides et des protéines enchâssées, assurant la cohésion avec la membrane, la liaison avec le peptidoglycane, la perméabilité ou non. Les porines sont essentielles à la vie des bactéries mais aussi à l'action des antibiotiques.

- **La membrane plasmique**

C'est une structure interne à l'interface entre le cytoplasme et les structures externes. Elle a une structure trilamellaire formée d'une bicouche de phospholipide associée à des protéines. Certaines protéines, les **perméases**, ont un rôle important dans les échanges. D'autres protéines liant les pénicillines ont un rôle dans la synthèse du peptidoglycane. D'autres sont des enzymes respiratoires, ou alors impliquées dans la production d'énergie (**ATPase**).

La membrane plasmique assure des fonctions principales de perméabilité sélective et de transport, de respiration et d'excrétion d'enzymes hydrolytiques.

1.1.2.2. Le contenu

- **Le cytoplasme**

On y retrouve des ARN solubles (ARN messager et ARN de transfert) et ribosomales, environ 15000 ribosomes constitués de protéines ribosomales et d'ARN divisés en sous unité. Une variété importante d'inclusions existe dans le cytoplasme. Elles servent à emmagasiner des réserves organiques ou inorganiques.

- **L'appareil nucléaire**

Le chromosome de la cellule procaryote est situé dans une région de forme irrégulière appelée nucléoïde. Le chromosome est le plus souvent unique. C'est le support de l'information génétique. Il s'agit d'une formation en double hélice circulaire (parfois linéaire), surenroulée grâce aux topoisomérases. Il est composé d'ADN (60%), d'ARN (30%) et de protéines (10%).

- **L'ADN extra chromosomique**

Non indispensable à la vie

- **Les plasmides**

Ce sont des molécules d'ADN double brin qui se **répliquent indépendamment** du chromosome, qui **peuvent s'intégrer** à celui-ci et qui sont **transmissibles**. Ils sont porteurs de caractères de fertilité (**Facteur F**), et de résistance aux antibiotiques (**Facteur R**),

- **Les éléments transposables**

Ce sont des fragments d'ADN qui se déplacent dans le génome de la bactérie par transposition, d'où le nom de **transposon**. Le transposon est **incapable de se répliquer**.

- **Les ribosomes**

Les ribosomes bactériens comprennent deux sous unités, 50S et 30S. Fonctionnellement, il y a deux sites pour la synthèse des protéines. Le site Aminoacyl qui accueille l'acyl-tARN et le site peptidyl qui accueille la chaîne d'acides aminés en cours de constitution. Ils sont particulièrement présents à proximité de la membrane cytoplasmique, au niveau du site de synthèse de la paroi et des protéines exportées. Certains antibiotiques perturbent la synthèse des protéines à leur niveau.

1.1.2.3. Les structures inconstantes

- **La capsule**

La capsule est une structure inconstante, superficielle, constituée de **polysaccharides acides**. Elle est liée à certains pouvoirs pathogènes, car elle **empêche la phagocytose**. Elle peut se trouver à l'**état soluble** dans les liquides de l'organisme (emploi dans le diagnostic = recherche d'antigène soluble). Elle intervient dans l'**identification infraspécifique**. Ce typage est une des méthodes de reconnaissance des épidémies.

- **Les glycocalyx**

Ce sont des polymères de **nature polysaccharidique** extrêmement fréquents entourant la bactérie et difficiles à visualiser, sauf en microscopie électronique. Le glycocalyx est aussi appelé *slime* car il engue les cellules. Il est **responsable de l'attachement des bactéries** aux cellules et à des supports inertes.

- **Les flagelles**

Ils sont de nature protéique. Ils sont ancrés dans le cytoplasme par une structure complexe. Ils jouent un rôle dans la **mobilité** et dans le pouvoir **antigénique** utilisé pour la différenciation des espèces bactériennes.

- **Les pili ou fimbriae**

Ce sont des structures fibrillaires et rigides situées à la surface des bactéries à Gram- et exceptionnellement chez les Gram+. Ces structures sont plus fines que des flagelles. On distingue deux types, les pili communs, qui peuvent attacher spécifiquement des bactéries à la surface des cellules eucaryotes et les pili sexuels codés par des plasmides (**facteur F**), et jouant un rôle dans l'attachement des bactéries entre elles (conjugaison) et **dans l'adhérence bactérienne**

- **La spore bactérienne**

C'est la forme de survie. Elle se présente sous une forme végétative métaboliquement active et potentiellement pathogène ou métaboliquement inactive et non pathogène (forme sporulée).

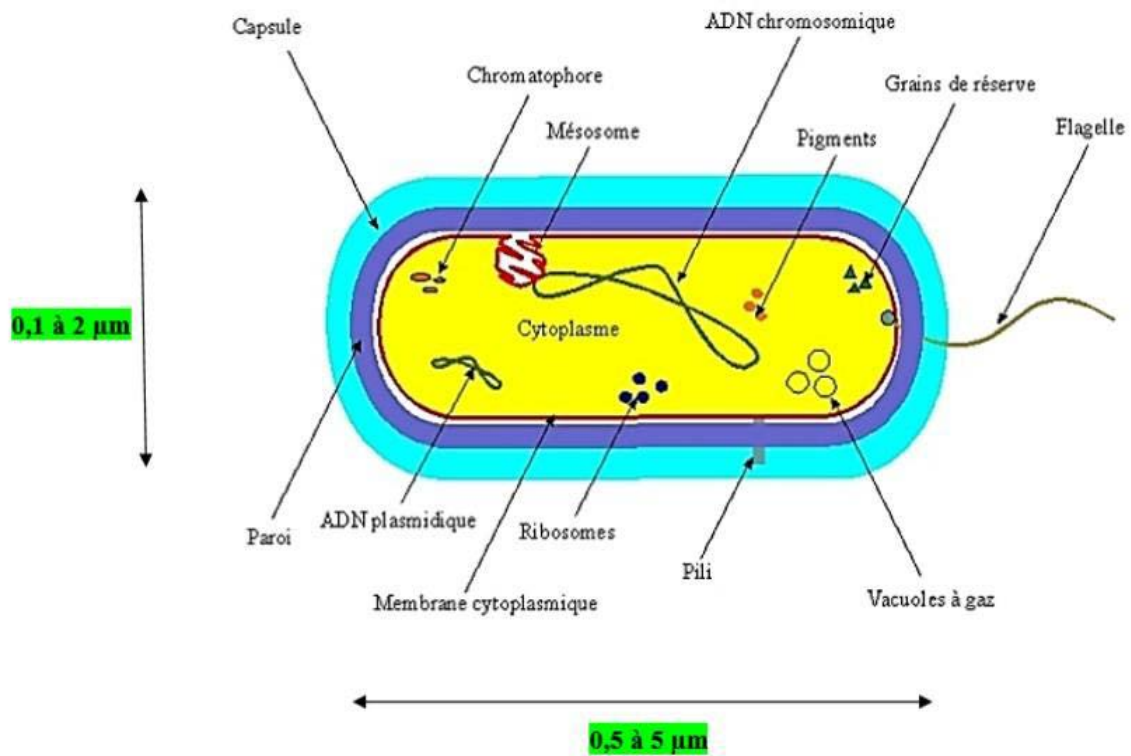


Figure 1 : Structure bactérienne (Tirée de www.ecosociosystemes.fr)[20]

1.2. GÉNÉRALITÉS SUR LES ANTIBIOTIQUES

1.2.1. Définition des antibiotiques

Les antibiotiques se définissent comme des molécules capables d'inhiber la croissance ou même de tuer des bactéries, sans affecter l'hôte. Les sources principales d'antibiotiques sont les champignons, mais parfois aussi les bactéries. [1] Ce sont des substances capables de détruire les bactéries (antibiotiques bactéricides), ou d'en inhiber la croissance (antibiotiques bactériostatiques). Chaque antibiotique est actif sur un nombre plus ou moins important de genres et d'espèces bactériennes.[10] La pénicilline, premier antibiotique à usage clinique, est produit par *Penicillium notatum* et sa découverte fortuite par sir Alexander Fleming le 23 septembre 1928 résulte de l'observation par Fleming du pouvoir inhibiteur d'une colonie de ce champignon vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* lors d'une contamination accidentelle d'une plaque de Pétri.[1] L'extraordinaire activité thérapeutique de cet antibiotique lui valut le prix Nobel de médecine en 1945. [2]

Ils peuvent être classés selon leur structure, leur mode d'action, leur spectre d'activité, leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, et leurs effets secondaires. De moins en moins de nouveaux antibiotiques sont découverts et de plus en plus de bactéries deviennent résistantes : l'utilisation rationnelle des antibiotiques est donc essentielle.[10]

1.2.2. Mécanisme d'action

Les antibiotiques interfèrent avec le cycle répliatif des bactéries ; la plupart d'entre eux sont ainsi actifs sur elles en phase de multiplication. Ainsi, leurs cibles varient selon les antibiotiques : certains inhibent la synthèse de la paroi bactérienne (β -lactamines, glycopeptides, fosfomycine...), d'autres la synthèse de l'ADN (quinolones, sulfamides tels que sulfaméthoxazole), de l'ARN (rifampicine), ou des protéines bactériennes (aminosides, macrolides, cyclines, acide fusidique) ; ce qui explique :

- l'absence d'activité des β -lactamines sur les mycoplasmes, ceux-ci étant dépourvus de paroi ;
- l'absence d'activité des glycopeptides sur les bacilles Gram négatif, (car entourées d'une membrane externe ne permettant pas le passage de molécules volumineuses comme les glycopeptides) ;
- la synergie d'action entre β -lactamines et aminosides sur les streptocoques et entérocoques, la destruction par la β -lactamine de la paroi de la bactérie permettant à l'aminoside d'accéder à sa cible ribosomale ;

- que seuls les antibiotiques pénétrant dans les cellules (macrolides, fluoroquinolones, rifampicine, cyclines...) sont actifs contre les bactéries dites « intracellulaires », ainsi dénommées du fait de leur capacité à survivre dans les macrophages après phagocytose. [10]

1.2.3. Classification et caractéristiques générales des principaux antibiotiques

La classification des antibiotiques et leurs caractéristiques générales sont répertoriées dans les tableaux suivants :

1.2.3.1. Les bêtalactamines

Ce sont des antibiotiques bactéricides qui bloquent la synthèse de la paroi bactérienne.

Tableau I: Caractéristiques générales (C.G.) des Pénicillines (Source : E. PILLY 2018 [10])

Classe	Pénicillines G/V	Pénicillines A	Pénicillines A + Inhibiteur de Bêta-lactamases	Pénicillines M
Caractéristiques Générales				
Molécules principales	-Pénicilline V (per os) - Pénicillines G (IV) -Forme retard (benzathine pénicilline)	Amoxicilline	Amoxicilline + Acide clavulanique	Oxacilline, Cloxacilline
Mode d'action	Liaison aux protéines de liaison des pénicillines (PLP, enzyme participant à la synthèse du peptidoglycane)			
Mécanisme de résistance	- Modification des PLP (Cocci Gram positif) - Production d'enzymes (β -lactamase) (entérobactéries) - Diminution de la perméabilité de la membrane externe (bacille Gram négatif)			

Analyse de la prescription des antibiotiques dans le service de Médecine Interne du Centre Hospitalier et Universitaire du Point G.

Pharmacocinétique	<ul style="list-style-type: none"> - Pénicilline V (per os) et Pénicilline G (IV) : ½ vie courte - Benzathine pénicilline G : taux sériques efficace 2 à 3 semaines après l'injection IM - Mauvaise diffusion dans le système nerveux central, méninges, yeux, os, prostate - Elimination urinaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Biodisponibilité par voie orale 80% (saturable) - Diffusion médiocre dans le LCR (recours alors à une posologie élevée par voie IV), mauvaise dans la prostate - Elimination à 70% par voie urinaire sous forme active 	<ul style="list-style-type: none"> - Idem amoxicilline sauf diffusion de l'inhibiteur dans le LCR insuffisante 	<ul style="list-style-type: none"> - Biodisponibilité orale médiocre (oxacilline, 40% ; cloxacilline, 70%), absorption digestive saturable - Diffusion très faible dans l'œil, le tissu cérébral, le LCR et la prostate - Elimination urinaire sous forme active
Pharmacodynamie	Bactéricides – activité temps-dépendante			
Spectre d'activité usuel « utile »	Streptocoques (pneumocoque: preferer pénicilline A), <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Treponema</i>	Idem pénicilline G, plus : pneumocoques péni-S, <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Borrelia sp.</i> , entérobactéries groupe 1	= spectre de l'amoxicilline, + Staphylocoques méti-S, H. influenzae producteur de pénicillinase, <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>E. coli</i> et autres entérobactéries produisant une pénicillinase, Bacilles Gram négatif anaérobies	Staphylocoques (doré et autres) méti-S

Analyse de la prescription des antibiotiques dans le service de Médecine Interne du Centre Hospitalier et Universitaire du Point G.

Espèces résistantes	<p>-Résistance naturelle : Bacilles Gram négatif</p> <p>-Résistance acquise : staphylocoques, pneumocoques (Péni-I et Péni-R)</p>	<p>-Résistance naturelle : entérobactéries gr 2 et 3 ; <i>Pseudomonas</i></p> <p>-Résistance acquise : staphylocoques, pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline</p> <p>- entérobactéries ; <i>Moraxella catarrhalis</i> ; <i>Haemophilus influenzae</i> ; <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ; <i>Neisseria meningitidis</i></p>		<p>-Résistance naturelle : bacilles Gram négatif</p> <p>-Résistance acquise : staphylocoques meti-R</p>
Principales indications	<p><u>Pénicillines V per os</u></p> <p>-Prophylaxie des infections pneumococciques chez le splénectomisé</p> <p><u>Pénicillines G IV</u></p> <p>-Neurosyphilis</p> <p><u>Pénicillines retard</u></p> <p>-Syphilis primaire, secondaire ou latente (à l'exception des neurosyphilis)</p>	<p>-Angine aigue streptococcique</p> <p>Otite moyenne aigue</p> <p>-Sinusite maxillaire aigue</p> <p>-Pneumonie à pneumocoques (supposée ou prouvée)</p> <p>Exacerbation aigue de bronchite chroniques obstructive (sur arguments)</p> <p>-Infection à L. monocytogenes</p> <p>-Méningite à méningocoque</p>	<p>-Exacerbation de bronchite chronique obstructive (sur arguments)</p> <p>-Pneumonie communautaire de l'adulte avec facteur de risque mais sans signe de gravité</p> <p>-Infections stomatologiques</p> <p>-Infections gynécologiques</p> <p>-Infections de la peau et des parties molles secondaires à une morsure</p>	<p><u>Pénicilline M IV</u></p> <p> systémiques (bactériémies, endocardites, ostéoarthrites) à staphylocoques meti-S</p> <p><u>Pénicilline M per os</u></p> <p>A éviter du fait de la faible biodisponibilité</p>

	-Traitement préventif de l'érysipèle	sensible à pénicilline - Méningites à pneumocoques sensible à pénicillines -Endocardite à streptocoques et entérocoques sensibles -Prophylaxie de l'endocardite infectieuse Maladie de Lyme à la phase primaire -Erysipèle -Eradication d' <i>Helicobacter pylori</i>	animale ou à une plaie traumatique	
Effets indésirables	Réactions allergiques (0,3 à 5%)	Réactions allergiques	Réactions allergiques	Réactions allergiques

Les structures chimiques des pénicillines sont les suivant :

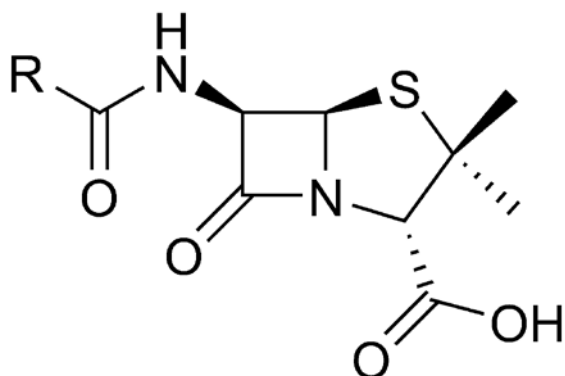


Figure 1: Structure de base des pénicillines[14]

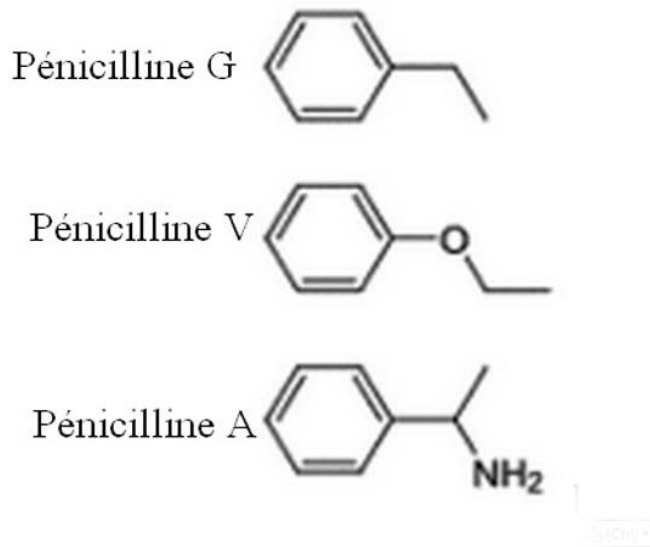


Figure 2: Radical R variant selon le type de pénicilline [14]

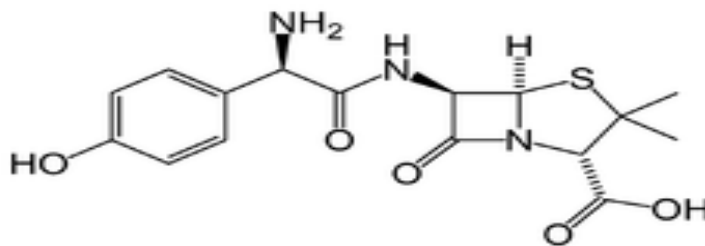


Figure 3: Structure chimique de l'amoxicilline [14]

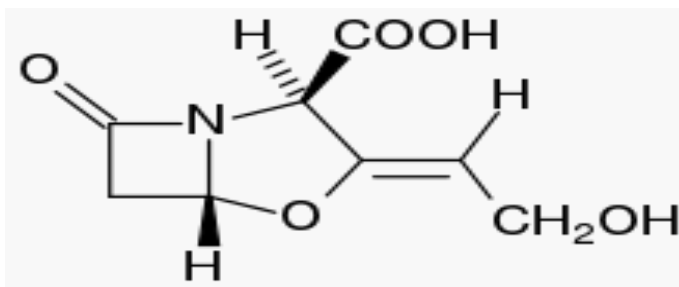


Figure 4: Structure chimique de l'Acide clavulanique [14]

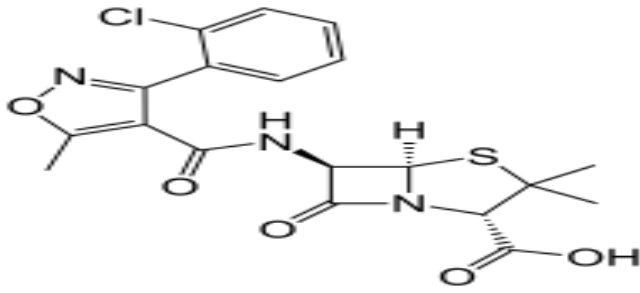


Figure 5 : Structure chimique de Cloxacilline [14]

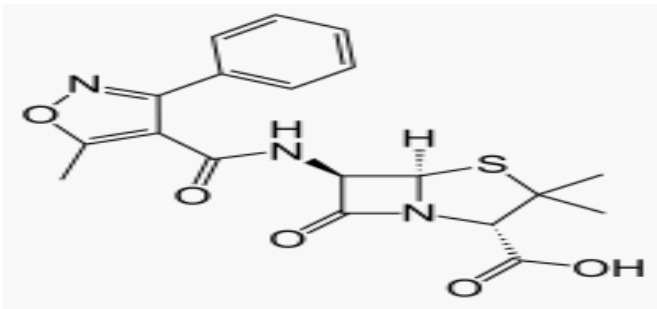


Figure 6: Structure chimique de l'Oxacilline [14]

Les carboxypénicillines et les uréidopénicillines sont des antibiotiques de la famille des bêtalactamines.

Tableau II: Caractéristiques Générales des carboxypénicillines et uréidopénicillines [10]

Classe Caractéristiques Générales	Carboxypénicilline (ticarcilline) Uréidopénicilline (pipéracilline)	Carboxypénicilline (ticarcilline) Uréidopénicilline (pipéracilline) + inhibiteur de β-lactamases
Molécules principales	-Ticarcilline -Pipéracilline	-Ticarcilline + acide clavulanique -Pipéracilline + tazobactam
Mode d'action	Liaison aux protéines de liaison des pénicillines (PLP, enzymes participant à la synthèse du peptidoglycane)	
Mécanisme de résistance	-Modification des PLP (Cocci gram positif) -Production d'enzymes (β -lactamases) (entérobactéries, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) -Diminution de la perméabilité de la membrane externe (bacilles Gram négatif)	
Pharmacocinétique	Par d'absorption par voie orale Elimination rénale	
Pharmacodynamie	Bactéricides ; activité temps-dépendante	
Spectre d'activité usuel « utile »	Idem amoxicilline (sauf entérocoque pour ticarcilline) étendu à d'autres bacilles Gram négatif (dont <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	L'inhibiteur de β -lactamase élargit le spectre aux bacilles Gram négatif produisant une pénicillinase
Espèces résistantes	Bactéries productrices de β -lactamase à spectre élargi : sensibilité inconstante Bactéries intracellulaires Staphylocoques méti-R	
Principales Indications	Spectre large ; Indication essentiellement pour les infections nosocomiales (infections post-opératoires, pneumonies acquises sous ventilation, infections urinaires nosocomiales...) à l'exception des méningites (mauvaise diffusion)	
Effets indésirables	Réactions Allergiques*	

* Allergies aux β -lactamines

L'allergie aux β -lactamines est souvent surestimée : 80-90% des patients qui se disent allergiques ne le sont pas. [10]

L'interrogatoire doit préciser le délai entre la prise de l'antibiotique et les symptômes et la nature des manifestations cliniques :

- signes évocateurs d'anaphylaxie (hypersensibilité immédiate) : malaise, hypotension artérielle, érythème diffus, prurit, urticaire, angio-œdème, bronchospasme ;
- signes évocateurs d'hypersensibilité retardée grave : décollement cutané, tableau systémique grave.
- Les autres médicaments pris concomitamment, avec l'historique des prises (traitement au long cours / récent)
- L'évolution des symptômes à l'arrêt de l'antibiotique (si allergie vraie : l'arrêt doit entraîner la guérison, au bout d'un temps fonction de la demi-vie de l'antibiotique)
- L'existence de symptômes en cas de ré-administration d'une autre β -lactamine
- La raison de la prescription antibiotique (afin de savoir si les manifestations ne sont pas liées à la maladie elle-même ; exemple : MNI et amoxicilline)
- L'âge de survenue

Sont en faveur d'une allergie IgE-dépendante (= anaphylaxie = hypersensibilité immédiate) :

- Une réaction immédiate, moins d'une heure après une prise
- La présence de signes d'anaphylaxie

Sont en faveur d'une Hypersensibilité retardée :

- Signes survenant plusieurs jours (voire plusieurs semaines) après le début du traitement, et alors que celui-ci est toujours en cours
- Essentiellement : éruption cutanée fébrile (nombreux types : nécrolyse épidermique, pustule exanthématique aigue généralisée, érythème polymorphe,)

Tout tableau suspect d'allergie médicamenteuse doit faire l'objet d'une consultation d'allergologie comportant des explorations par test cutanés afin d'affirmer l'allergie, sa nature (hypersensibilité immédiate ou retardée), et les molécules concernées.

Les allergies croisées entre les différentes familles de β -lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes) sont rares (1 à 5%).[10]

Les structures chimiques des carboxypénicillines et uréidopénicillines sont :

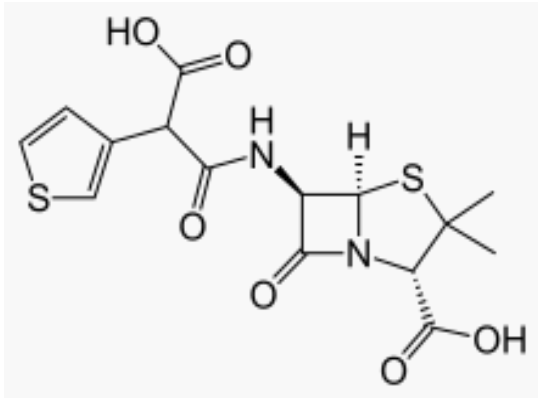


Figure 7 : Structure chimique de la Ticarcilline [14]

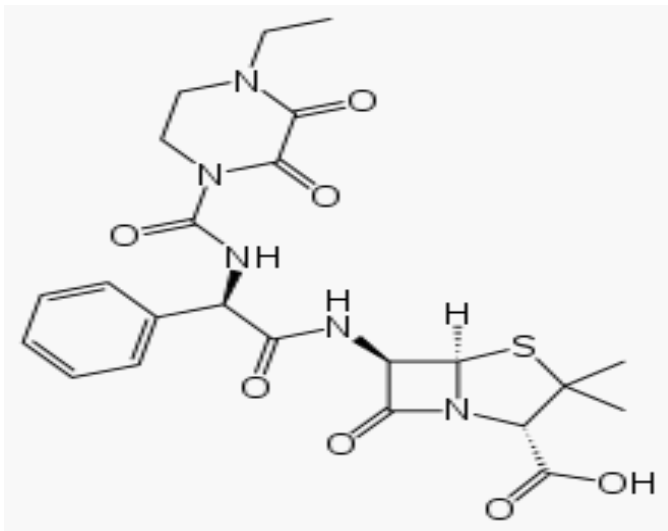


Figure 8 : Structure chimique de la Pipéracilline [14]

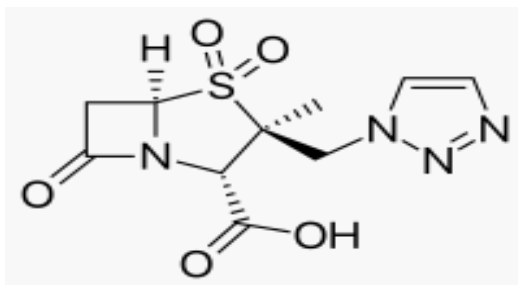


Figure 9 : Structure chimique du Tazobactam [14]

1.2.3.2. Céphalosporines

Les céphalosporines sont des antibiotiques de la famille des bêtalactamines. Leurs caractéristiques générales sont répertoriées dans le tableau suivant :

Tableau III : Caractéristiques générales des Céphalosporines (Source : E. PILLY 2018 [10])

Classe Caractéristiques générales	Céphalosporines 1ere et 2eme générations	Céphalosporines 3eme génération orales	Céphalosporines 3eme génération injectables
Molécules (Principales)	Céfazoline (1ere) Céfuroxime (2eme)	Cefpodoxime , Céfixime	Ceftriaxone, Céfotaxime, Céfépime, Ceftazidime (ces 2 dernières molécules ayant un spectre plus large)
Mode d'action	Liaison aux protéines de liaison des pénicillines (PLP, enzymes participant à la synthèse du peptidoglycane)		
Mécanisme de résistance	-Modification des protéines cibles -PLP de faible affinité (Cocci Gram positif) -Production d'enzymes (β -lactamases) -Diminution de la perméabilité de la membrane externe (bacilles Gram négatif)		
Pharmacocinétique	-Diffusion satisfaisante dans de nombreux tissus mais insuffisante dans le LCR -Elimination urinaire sous forme active	-Biodisponibilité <50% ; absorption digestive saturable à l'origine de concentrations sériques et tissulaires basses -Elimination urinaire sous forme active	-Bonne diffusion sérique et tissulaire générale -Diffusion méningée médiocre, compensée par une forte posologie -Elimination urinaire sous forme active (et biliaire pour ceftriaxone) -Ceftriaxone : 1/2 vie longue : une seule administration par 24h
Pharmacodynamie	Bactéricides – activité temps-dépendante		

Spectre d'activité usuel « utile »	Cocci Gram positif (streptocoques, staphylocoques méti-S), entérobactéries groupe 1	Cocci Gram positif (streptocoques), entérobactéries groupe 1 et 2	Ceftriaxone et Céfotaxime : streptocoques (dont pneumocoques), <i>Neisseria</i> , entérobactéries (sauf résistance acquise), <i>Haemophilus</i> Ceftazidime et céfépime : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; entérobactéries ayant certaines résistances acquises
Espèces résistances	Listeria, entérocoques, staphylocoques meti-R, bactéries intracellulaires <i>Pseudomonas aeruginosa</i> est sensible à la ceftazidime et aux céfépimes mais est résistant aux autres céphalosporines		
Principales indications	C1G : Utilisation essentiellement de la céfazoline IV, pour les infections SAMS C2G : -Angine aigue streptococcique (adulte) -Otite moyenne aigue (adulte) -Sinusite maxillaire aigue (adulte) -Antibioprofylaxie en chirurgie pour les formes injectables	-La place des C3G orales est globalement limitée, du fait de leur mauvaise biodisponibilité et de leur impact écologique important -Céfixime : Pyélonéphrite aigue en relais d'une forme injectable	-Méningite purulente (en traitement probabiliste) -Formes graves des infections localisées ou systémiques à bacilles Gram négatif -Infections extra-pulmonaires à pneumocoque (en particulier méningite) de sensibilité diminuée à la pénicilline G -Fièvre chez le neutropéniques -Pyélonéphrites et infections urinaires masculines -Infections nosocomiales (ceftazidime, céfépime) -Suspicion clinique de <i>Purpura fulminans</i> (ceftriaxone)

			-Maladie de Lyme aux phases secondaire et tertiaire (ceftriaxone) -Fièvre typhoïde (ceftriaxone)
Effets indésirables	Allergie cutanée (croisée avec pénicillines dans <5% des cas) Certains C1G (céfadroxil, céfatrizine) ont une allergie croisée avec l'amoxicilline (radical R1 identique)	Allergie cutanée (croisée avec pénicillines dans <5% des cas)	Allergie cutanée (croisée avec pénicillines dans <5% des cas)

Les structures chimiques des céphalosporines sont :

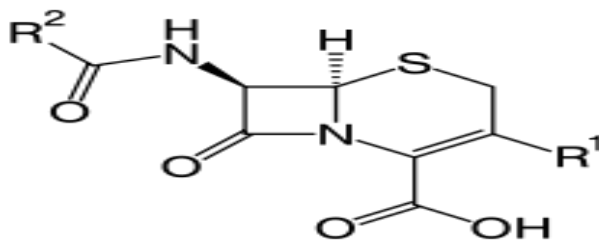


Figure 10 : Noyau de base des céphalosporines [14]

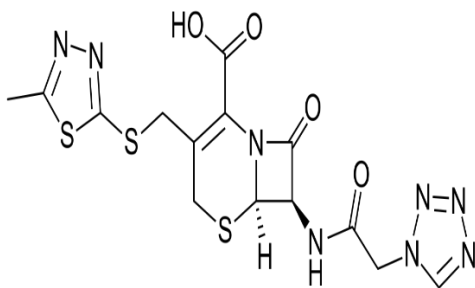


Figure 11 : Structure chimique du Céfazoline [14]

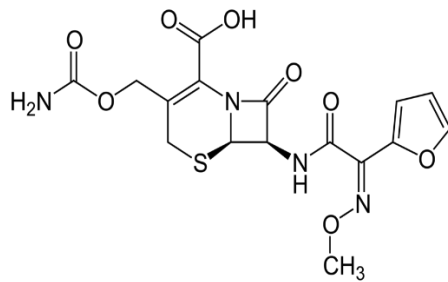


Figure 12 : Structure chimique du Céfuroxime [14]

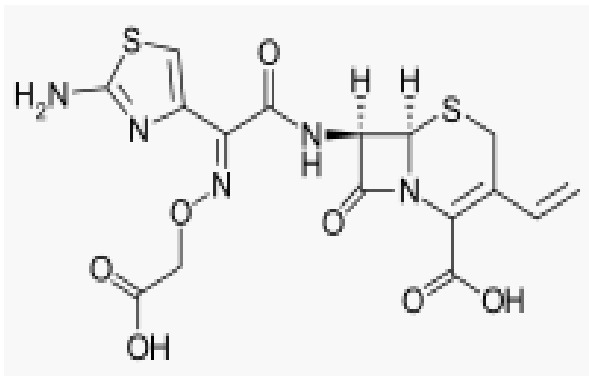


Figure 13 : Structure chimique du Céfixime [14]

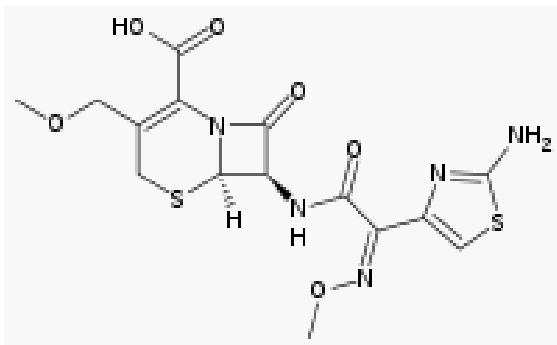


Figure 14 : Structure chimique du Cefpodoxime [14]

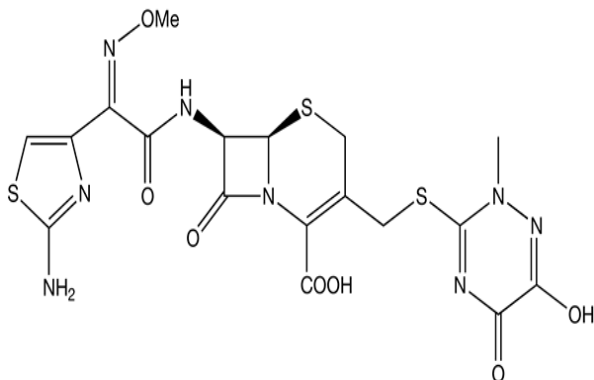


Figure 15 : Structure chimique du Ceftriaxone [14]

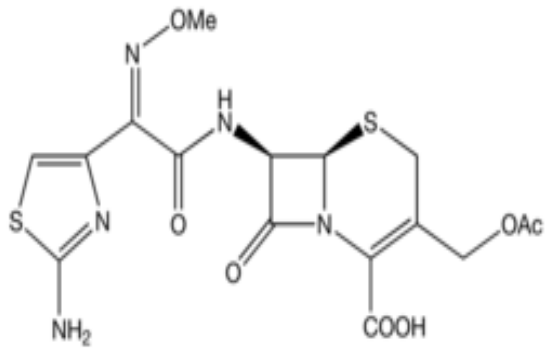


Figure 16 : Structure chimique du Céfotaxime [14]

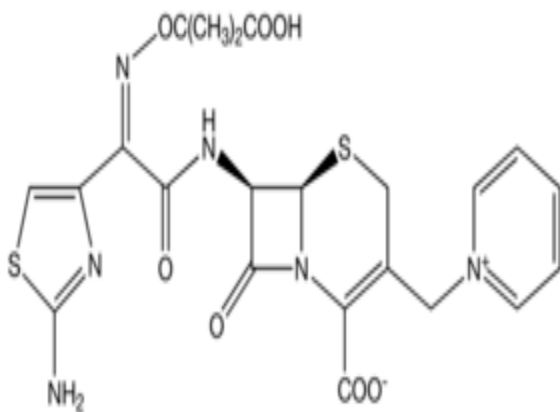


Figure 17: Structure chimique du Ceftazidime [14]

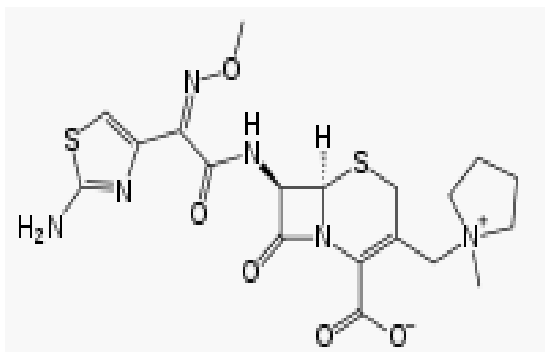


Figure 18: Structure chimique du Céfépime [14]

1.2.3.3. Les carbapénèmes, les aminosides, les fluoroquinolones et le cotrimoxazole

Ce sont des familles d'antibiotiques. Leurs caractéristiques générales sont regroupées dans le tableau suivant :

Tableau IV: Caractéristiques générales des carbapénèmes, des aminosides, des fluoroquinolones et de cotrimoxazole (Source : E. PILLY 2018 [10])

Classe Carac- téristiques générales	Carbapénèmes	Aminosides	Fluoroquinolones systémiques	Cotrimoxazole
Molécules principales	-Imipénème -Méropénème -Ertapénème	-Gentamycine (plutôt pour Gram +) -Amikacine (plutôt pour Gram -)	-Ofloxacin, Ciprofloxacine -Plus récentes, avec activité antipneumococcique : Lévofloxacine, Moxifloxacine	Association de sulfaméthoxazole (sulfamide) + Triméthoprime
Mode de d'action	Liaison aux PLP	Inhibition de la synthèse des protéines bactériennes par fixation sur la sous-unité 30S du ribosome	Inhibition de l'élongation de l'ADN bactérien	Inhibition du métabolisme de l'acide folique
Pharmacocinétique	-Pas d'absorption entérale (= Toujours par voie parentérale) -Ertapénème= ½ vie longue= une seule administration par 24h	-Pas d'absorption entérale (donc toujours par voie parentérales) -Taux tissulaires globalement inférieurs aux taux sériques -Diffusion médiocre dans le LCR -Passage de la barrière placentaire	-Très bonne biodisponibilité par voie orale -Distribution très large -Concentration tissulaires et intracellulaires élevées -Elimination sous forme inchangée dans les urines (+ biliaire pour ciprofloxacine)	-Très bonne biodisponibilité par voie orale -Excellente distribution, notamment LCR et prostate -Métabolisme hépatique -Elimination urinaire

		-Élimination par voie rénale sous forme active		
Pharmacodynamie	-Bactéricides -Activité temps-dépendante	-Bactéricides -Activité concentration dépendante	Bactéricide	Bactéricide
Spectre d'activité usuel « utile »	Extrêmement large Entérobactéries, <i>P. aeruginosa</i> (sauf ertapénème), entérocoques (sauf ertapénème), staphylocoques méti-S anaérobies	Staphylocoques méti-S, <i>Listeria monocytogenes</i> , l'ensemble des bactéries Gram négatif	Entérobactéries, bactéries intracellulaires, staphylocoques méti-S, <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> <i>P. aeruginosa</i> (ciprofloxacine), pneumocoque (Lévofloxacine, moxifloxacine, mais indications très réduites en pratique dans les infections à pneumocoque)	Entérobactéries, <i>Listeria monocytogenes</i> , staphylocoques, <i>Pneumocystis jirovecii</i>

<p>Principales Indications</p>	<p>Infections graves à bactéries multi-résistantes, notamment infections liées aux soins</p>	<p>Toujours en association</p> <ul style="list-style-type: none"> -Infections graves à bacilles Gram négatif aérobies -Infections graves à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Endocardites à streptocoques / entérocoques -Méningite à <i>Listeria</i> 	<p>-Les fluoroquinolones sont essentiellement utilisées après documentation et non en probabilistes (exception notable : les pyélonéphrites et infections urinaires masculines)</p> <p>-Infections urinaires (pyélonéphrites, infections urinaires masculines, cystite : pas en 1ere intention)</p> <p>- Infection génitales (Salpingite, endométrite)</p> <p>-Infection digestives (Fièvre typhoïde [fréquente résistance acquise], diarrhée aigue bactérienne à bactérie invasive)</p> <p>-Infections ORL en dernier recours (donc utilisation très limitée) (quinolones anti pneumocoques)</p> <p>Légionellose : uniquement si grave (recours aux soins intensif, immunodéprimé) ; leurs rôles dans le traitement des infections respiratoires basses est par ailleurs très limité (pneumonie à pneumocoque du sujet allergique à la pénicilline)</p>	<p>-Antibiothérapie des infections urinaires (si sensibilité documentée)</p> <p>-Prévention et traitement de la pneumocystose</p> <p>-Alternative l'amoxicilline pour les infections à <i>Listeria</i></p>
<p>Effets indésirables</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Allergie cutanée (croisée avec pénicillines dans 5% des cas) -Neurologiques (convulsions, en particulier pour l'imipénème) 	<ul style="list-style-type: none"> -Néphrotoxicité -Toxicité cochléovestibulaire irréversible 	<ul style="list-style-type: none"> -Neuropsychiques (convulsions, confusion chez les sujets âgés) -Hépatites -Phototoxicité -Tendinopathies avec risque de rupture tendineuse -Allongement de l'espace QTc 	<ul style="list-style-type: none"> -Allergies -Cytopénies -Insuffisance rénale

Les structures chimiques des carbapénèmes, des aminosides, des fluoroquinolones et de cotrimoxazole sont :

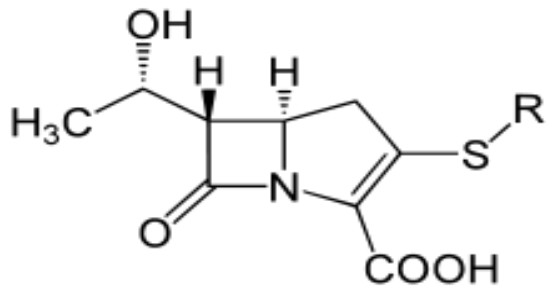


Figure 19 : Squelette de base des carbapénèmes [14]

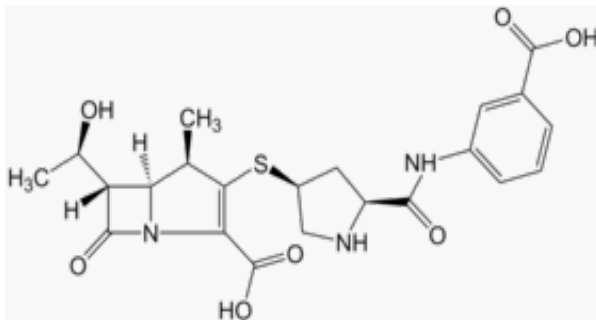


Figure 20 : Structure chimique du Ertapénème [14]

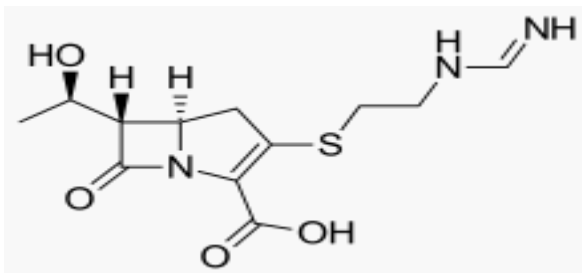


Figure 21: Structure chimique du Imipénème [14]

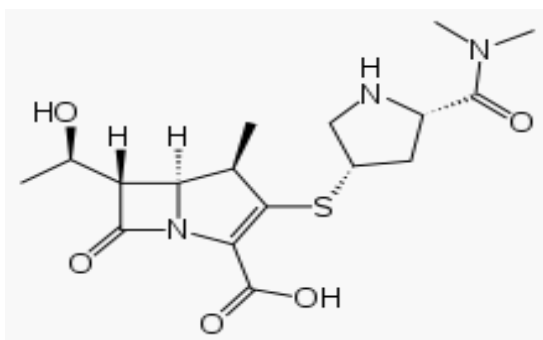


Figure 22: Structure chimique du Méropénème [14]

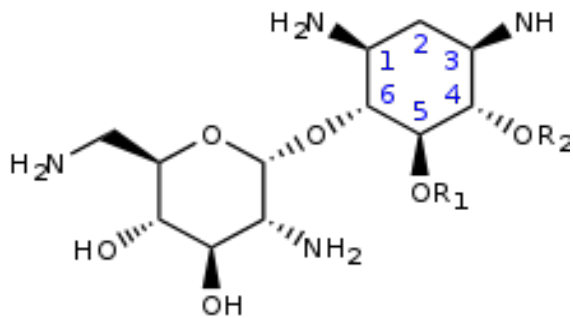


Figure 23 : Noyau de base des aminosides [14]

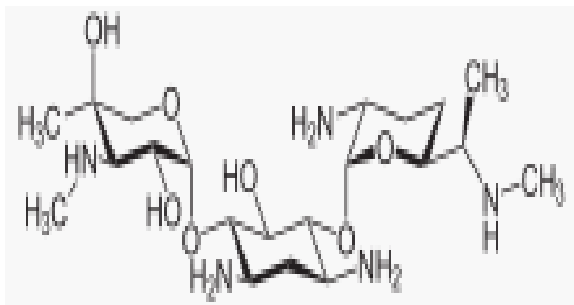


Figure 24: Structure chimique du Gentamicine [14]

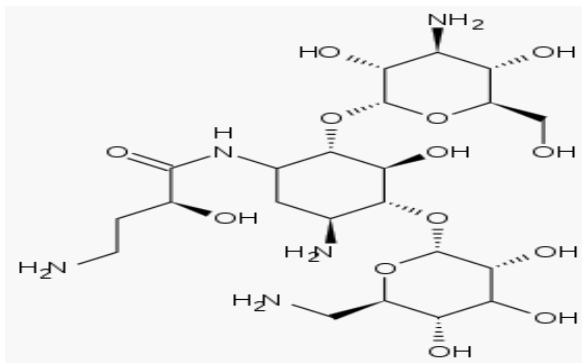


Figure 25: Structure chimique de l'Amikacine [14]

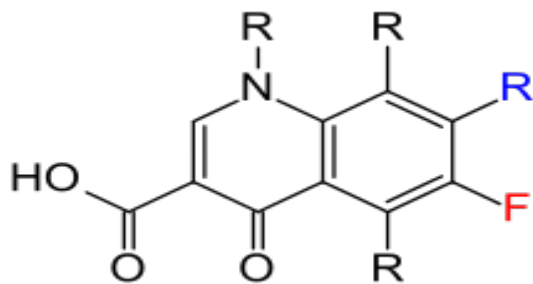


Figure 26: Noyau de base des fluoroquinolones [14]

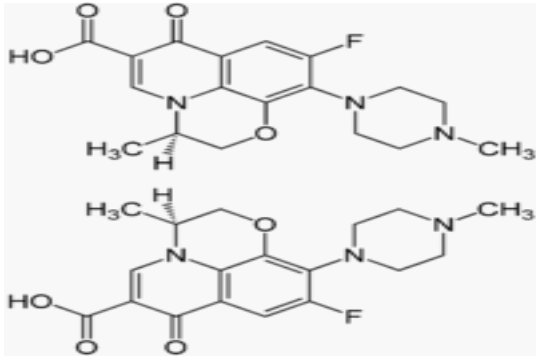


Figure 27: Structure chimique du Ofloxacin [14]

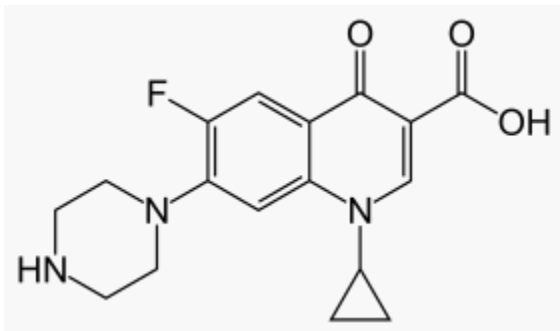


Figure 28: Structure chimique du Ciprofloxacin [14]

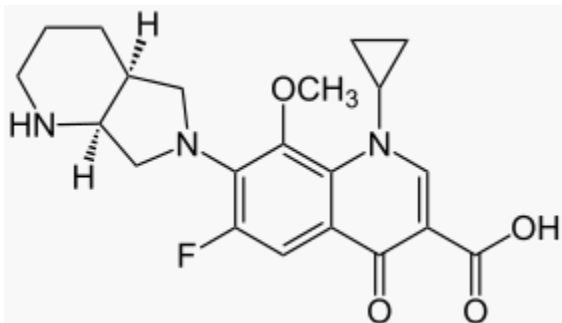


Figure 29 : Structure chimique du Moxifloxacin [14]

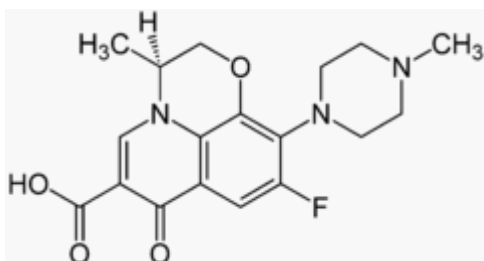


Figure 30: Structure chimique du Lévofoxacin [14]

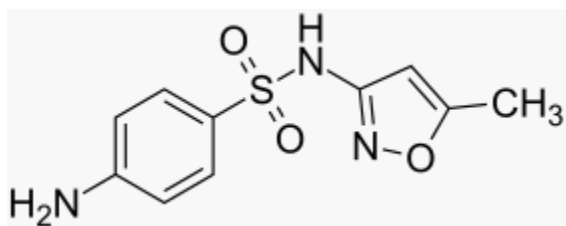


Figure 31: Structure chimique du Sulfaméthoxazole [14]

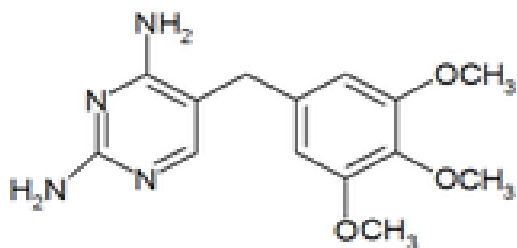


Figure 32 : Structure chimique du Triméthoprime [14]

1.2.3.4. Les macrolides, les lincosamides, les imidazolés et les glycopeptides

Ce sont des familles d'antibiotiques. Leurs caractéristiques générales sont regroupées dans le tableau suivant :

Tableau V: Caractéristiques générales des macrolides, des lincosamides, des imidazolés et des glycopeptides (Source : E. PILLY 2018 [10]).

C.G.	Macrolides	Lincosamides	Imidazolés	Glycopeptides
Molécules principales	-Erythromycine -Spiramycine -Clarithromycine -Azithromycine	Clindamycine	Métronidazole	Vancomycine
Mode d'action	Inhibition de la synthèse des protéines bactériennes par fixation sur la sous-unité 50S du ribosome	Inhibition de la synthèse protéique par fixation sur la sous-unité 50S du ribosome	Formation de métabolites à l'origine de lésions de l'ADN bactérien	Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne en bloquant la formation du peptidoglycane
Pharmacocinétique	-Biodisponibilité satisfaisante	-Très bonne biodisponibilité	-Très bonne biodisponibilité	-Pas d'absorption entérale (= toujours par voie parentérale)

	<p>-Bonne diffusion tissulaire, sauf dans le LCR</p> <p>-Fortes concentrations intracellulaires</p> <p>-1/2 vie très longue pour azithromycine (donc traitement court, mais aussi risque élever de résistances bactériennes)</p>	<p>-Bonne diffusion tissulaire, y compris osseuse et en intracellulaire</p> <p>-Métabolisme hépatique</p>	<p>-Diffusion excellente, avec des concentrations proches des taux sériques, dans les poumons, les reins, le foie, la peau, la bile, le LCR, la salive, le liquide séminal, les sécrétions vaginales</p> <p>-Traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel</p> <p>-Métabolisme essentiellement hépatique, forte concentration hépatique et biliaire</p> <p>-Excrétion surtout urinaire</p>	<p>sauf traitement des colites à <i>C. difficile</i>)</p> <p>-Diffusion tissulaire bonne dans les séreuses comme la plèvre, le péritoine et le péricarde</p> <p>-Diffusion modeste dans l'os et le poumon</p> <p>-Diffusion nulle dans le LCR (sauf en cas d'inflammation des méninges)</p> <p>-Élimination rénale</p>
Pharmacodynamie	Bactériostatique	Bactériostatique	<p>-Bactéricide</p> <p>-Activité concentration dépendante</p>	<p>-Bactéricide (lent)0</p> <p>-Activité temps dépendante</p>
Spectre d'activité usuel « utile »	<p>-Bactéries intracellulaires, streptocoques, staphylocoques méti-S,</p> <p>-<i>Helicobacter pylori</i> (Clarithromycine)</p> <p>-<i>Toxoplasma gondii</i></p> <p>-Espèce modérément et inconstamment sensible : <i>Haemophilus influenzae</i></p>	<p>Streptocoques, Staphylocoques, certains anaérobies, <i>T. gondii</i></p>	<p>-Anaérobies (sauf Actinomyces et <i>Propionibacterium</i>).</p> <p>-Aérobies Gram négatif : <i>Helicobacter pylori</i></p> <p>-Activité antiparasitaire : <i>Entamoeba histolytica</i>, <i>Giardia intestinalis</i>, <i>Trichomonas vaginalis</i></p>	<p>Bactérie Gram positif : streptocoques, pneumocoques, entérocoques, staphylocoques méti-S et méti-R, <i>Listeria</i>, <i>Clostridium difficile</i>.</p>

Espèces résistantes	<p>-Résistance naturelle : certaines entérobactéries, <i>Pseudomonas</i>...</p> <p>-Résistance acquise : staphylocoques méti-R, pneumocoques, streptocoque A</p>	<p>-Résistance naturelle : bacilles Gram négatif, <i>E faecalis</i></p> <p>-Résistance acquise : staphylocoques, streptocoques</p>	Autres bactéries	<p>-Résistance naturelle : bacilles Gram négatif</p> <p>-Résistance acquise (très rare) : entérocoques, staphylocoques</p>
Principales Indications	<p>-Angines à streptocoque chez les patients allergiques aux β-lactamines</p> <p>-Pneumonies à bactéries intracellulaires</p> <p>-Coqueluche</p> <p>-Infections génitales à <i>C. trachomatis</i></p> <p>-Infections à <i>Helicobacter pylori</i> (clarithromycine)</p> <p>-Certaines infections à bacilles Gram négatif (<i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Campylobacter</i>) (azithromycine)</p> <p>-Maladie des griffes du chat (azithromycine)</p> <p>-Toxoplasmose du sujet immunocompétent (spiramycine)</p>	<p>-Erysipèle (si allergie à l'amoxicilline)</p> <p>-Prophylaxie de l'endocardite infectieuse (si allergie à l'amoxicilline)</p> <p>-Infections ostéoarticulaires à staphylocoques sensibles, en association</p> <p>-Toxoplasmose cérébrale (si allergie aux sulfamides)</p>	<p>-Infections des bactéries anaérobies sensibles</p> <p>-amoeboses, trichomonoses urogénitales, vaginites non spécifiques, giardioses</p> <p>-Traitement de 1ere intention des colites à <i>Clostridium difficile</i> non compliquées</p>	<p>-Infections graves à Staphylocoques Méti-R</p> <p>- Infections graves à staphylocoques méti-S chez les patients Allergiques aux pénicillines M</p> <p>- Infections graves à streptocoque, entérocoque et pneumocoque chez les patients allergiques aux β-lactamines de 1ere intention</p> <p>-Episodes fébriles chez les patients neutropéniques</p> <p>-Vancomycine PO : traitement de 1ere intention des colites à <i>C. difficile</i> compliquées</p>

Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> -Inhibiteurs enzymatiques -Troubles digestifs (nausées, vomissement, douleurs abdominales) -Réactions cutanées -Hépatites immunoallergiques -Allongement de l'espace QT 	Troubles digestifs	<ul style="list-style-type: none"> -Effet antabuse avec l'alcool -Troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) -Glossite, stomatite, gout métallique, -Céphalées -Neuropathie 	<ul style="list-style-type: none"> -Intolérance veineuse (phlébite) -Erythrodermie (Red man syndrome) en cas de perfusion trop rapide de la vancomycine -Néphrotoxicité
---------------------	---	--------------------	--	--

Les structures chimiques des macrolides, des lincosamides, des imidazolés et des glycopeptides sont :

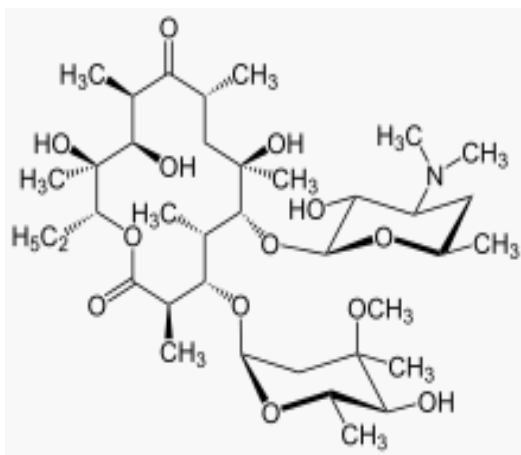


Figure 33 : Structure chimique de l'Erythromycine [14]

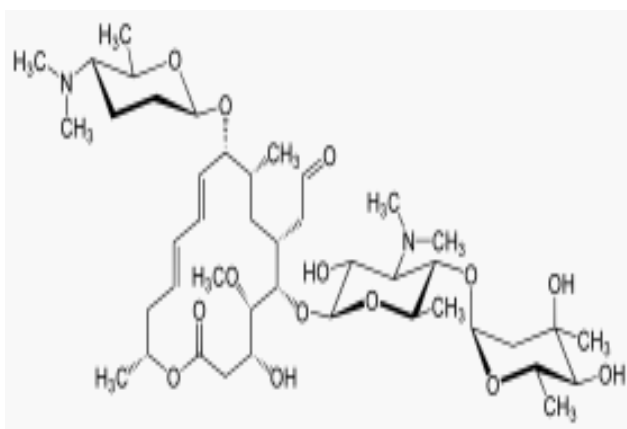


Figure 34 : Structure chimique du Spiramycine[14]

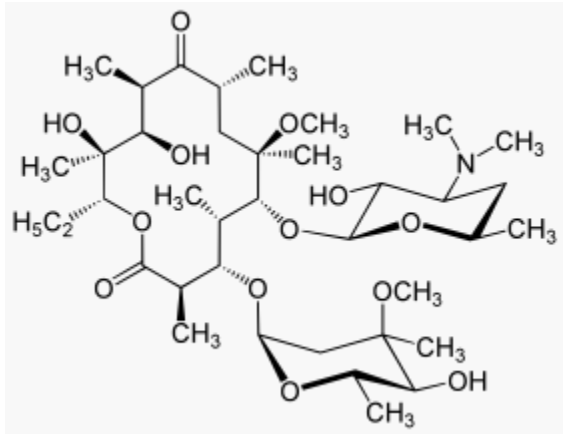


Figure 35 : Structure chimique du Clarithromycine [14]

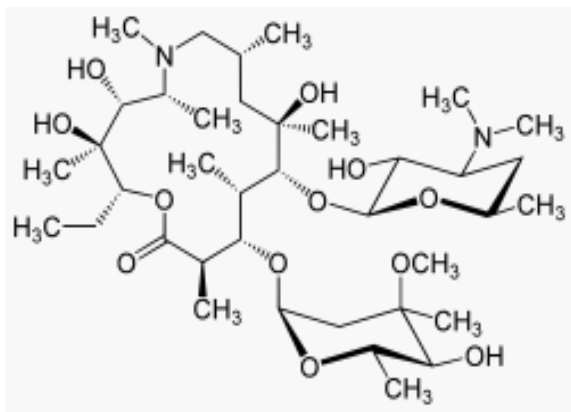


Figure 36: Structure chimique de l'Azithromycine [14]

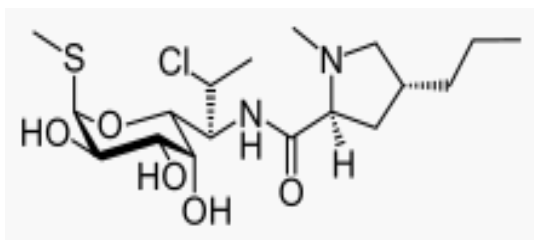


Figure 37: Structure chimique du Clindamycine [14]

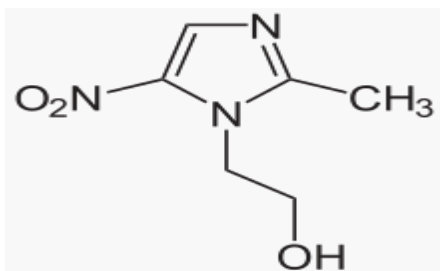


Figure 38: Structure chimique du Métronidazole [14]

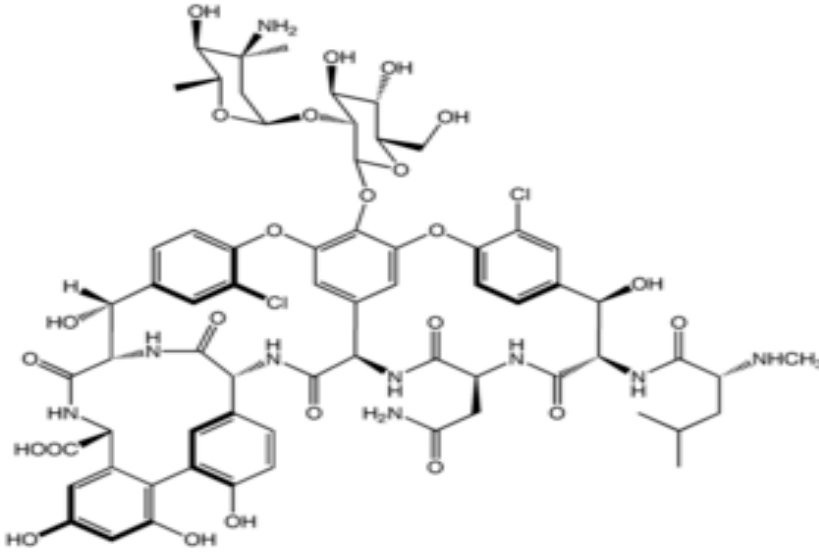


Figure 39 : Structure chimique de la Vancomycine [14]

1.2.4. Résistance des bactéries aux antibiotiques [11]–[13]

Il existe différents mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques :

1.2.4.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique

Ce mode de résistance implique l'inactivation de l'antibiotique par une enzyme bactérienne.

Les bêta-lactamases catalysent l'hydrolyse du cycle bêta-lactame. On en distingue plusieurs classes :

- **Classe A** : enzymes caractérisées par la présence d'une sérine dans leur site actif, qui dégradent préférentiellement les pénicillines. Elles sont inhibées par l'acide clavulanique.
- **Classe B** : métalloenzymes qui ne sont actifs qu'en présence de Zn^{2+} . Elles sont donc inhibées par des agents chélateurs et ont généralement un large spectre d'activité.
- **Classe C** : enzymes présentant surtout une activité sur les céphalosporines. Elles ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique.
- **Classe D** : ces enzymes agissent principalement sur les pénicillines ; elles sont variablement inhibées par l'acide clavulanique.

Les bêta-lactamases sont le plus souvent codées par des plasmides. Les plus grands producteurs de bêta-lactamases sont les staphylocoques, mais surtout les Gram négatif. Les anaérobies produisent surtout des céphalosporinases. Les enzymes modifiant les aminoglycosides se répartissent en 3 classes : les N-acétyltransférases, les O-nucléotidases, les O-phosphorylases. Plusieurs enzymes distincts peuvent inactiver une même position sur la molécule d'aminoglycoside, et une même bactérie peut posséder les gènes codant pour plusieurs enzymes.

Ces gènes sont parfois localisés sur le chromosome (éventuellement, sur des transposons) mais sont le plus souvent portés par des plasmides transférables. On les trouve fréquemment chez *Pseudomonas aeruginosa*, les entérobactéries et les coques à Gram négatif. Leur impact clinique est exacerbé par la co-transmission fréquente de bêta-lactamases. La chloramphénicol-acétylase confère la résistance de Gram positif et négatif au chloramphénicol. L'usage de cet antibiotique étant très limité dans nos pays, l'impact de ce type de résistance est faible. L'érythromycine estérase inactive le cycle lactone de l'érythromycine. Ce mode de résistance plasmidique est toutefois assez rare et n'a été décrit que pour des *E. coli*. Une fluoroquinolone acétylase active sur les molécules présentant un substituant pipérazine a été récemment décrite.

1.2.4.2. Altération de la cible bactérienne

-Altération de la cible ribosomiale

Les antibiotiques qui agissent sur la synthèse protéique peuvent voir leur activité annihilée par une mutation de leur site de fixation sur le ribosome bactérien. Au niveau de la sous-unité 50S, une méthylation confère la résistance croisée aux macrolides, lincosamides et streptogramines chez *S. aureus*, *S. sanguis*, *B. fragilis*, ou *C. perfringens*. Elle peut être constitutive ou inductible, plasmidique ou chromosomique. De même, une altération de la liaison des tétracyclines d'origine encore inconnue rend résistants les Gram positif, *Neisseria* et *Campylobacter*. Au niveau de la sous-unité 30S, une mutation confère la résistance à la streptomycine. Les autres aminoglycosides semblent à ce jour à l'abri de ce mode de résistance, probablement parce qu'elles possèdent, contrairement à la streptomycine, des sites de fixation multiples sur les ribosomes.

-Altérations des précurseurs de la paroi

Les glycopeptides doivent leur action antibiotique à leur liaison aux extrémités DAla- D-Ala des chaînes penta-peptidiques des précurseurs de peptidoglycane. Des souches d'entérocoques ont acquis un ensemble de gènes conduisant à la production d'une série d'enzymes permettant la synthèse de peptidoglycane au départ d'un précurseur caractérisé par une extrémité D-Ala-D-Lac à laquelle les glycopeptides ne se lient plus. Suivant le phénotype de la souche, on distingue la résistance induite par l'exposition à la vancomycine et à la teicoplanine ou à la vancomycine seule.

1.2.4.3. Altérations d'enzymes-cible

Les antibiotiques inhibiteurs d'enzyme sont rendus inactifs lorsqu'une mutation de l'enzyme-cible y empêche leur liaison.

- La résistance aux bêta-lactames peut être due à une diminution de l'affinité de leur liaison aux PBP (Penicillin Binding Proteins) suite à une mutation de celles-ci, ou à une diminution du nombre de PBP produites. Ces deux mécanismes peuvent se rencontrer chez les Gram positif alors que seule la réduction d'affinité est documentée chez les Gram négatif. L'exemple le plus connu de ce type de résistance est constitué par les MRSA (Methicillin Resistant *S. aureus*).
- La résistance aux sulfamides et au triméthoprim est le plus souvent due à la production de dihydroptérorate synthase (plasmidique) ou de dihydrofolate réductase (chromosomique ou plasmidique) modifiées et ne liant plus l'antibiotique.
- La résistance aux fluoroquinolones peut être due à la mutation de l'ADN gyrase, qui empêche la formation du complexe ternaire fluoroquinolone - gyrase - ADN. Ce mode de résistance est décrit pour *P. aeruginosa*, les entérobactéries, *E. coli* et les Gram positif.

1.2.4.4. Altération de la concentration de l'antibiotique dans la bactérie

-Altération des membranes bactériennes

La membrane externe des Gram négatif peut constituer une barrière à la pénétration des antibiotiques. En effet, le passage de petites molécules hydrophiles n'est possible que grâce à la présence de porines qui forment des canaux aqueux à travers cette membrane. En revanche, des molécules trop volumineuses ou insuffisamment hydrophiles ne pourront emprunter cette voie d'accès et ne pénétreront que modestement dans les bactéries. Toute mutation affectant une porine va perturber la pénétration de l'antibiotique dont elle permet l'entrée. Il existe ainsi des défauts de pénétration des bêta-lactames principalement, mais aussi des aminoglycosides, du chloramphénicol ou des quinolones. La membrane interne porte elle aussi des transporteurs susceptibles de favoriser la pénétration des antibiotiques. Ainsi, les aminoglycosides polycationiques et donc très hydrophiles nécessitent l'intervention d'un transporteur anionique actif pour rejoindre leur cible intracellulaire. Un traitement au long cours par un aminoglycoside peut induire une résistance réversible par altération du système de transport.

-Efflux de l'antibiotique

Une réduction de l'accumulation intra-bactérienne suite à l'expression d'un transporteur actif qui expulse l'antibiotique, a été décrite pour la première fois vis-à-vis des tétracyclines. Aujourd'hui, il apparaît qu'il s'agit d'un mécanisme de résistance extrêmement répandu et

capable de réduire l'activité de quasi toutes les classes d'antibiotiques (par exemple, bêta-lactamines, macrolides, fluoroquinolones, sulfamides, aminoglycosides...). De façon inquiétante, on décrit à présent des pompes capables de reconnaître plusieurs classes d'antibiotiques et donc responsables d'une résistance croisée. Ces pompes sont particulièrement présentes chez les bactéries à Gram négatif, comme *Pseudomonas aeruginosa*. Ainsi, sont substrats de la seule pompe MexAB OprM : bêta-lactamines, acide fusidique, tétracyclines, macrolides, lincosamides, chloramphénicol, rifampicine, fluoroquinolones et sulfamides. Par ailleurs, une bactérie peut aussi exprimer plusieurs pompes et donc résister de la même façon à un grand nombre de classes d'antibiotiques.

1.2.4.5. Multiplication ou protection de la cible

Une stratégie plus rare consiste dans une multiplication de la cible, de telle sorte que l'antibiotique est « noyé » et incapable de saturer celle-ci. Un exemple est décrit chez *S. aureus*, où des souches présentent un niveau de résistance intermédiaire aux glycopeptides par production d'une paroi épaisse où abondent des résidus D-Ala-D-Ala (phénotype VISA [Vancomycin Intermédiaire S.]

Un autre mécanisme consiste dans la protection de la cible. C'est le cas pour la résistance aux tétracyclines, qui peut résulter d'une protection ribosomale. Celle-ci est assurée par la production de protéines cytoplasmiques qui lient les tétracyclines. De la même manière, on a décrit récemment une résistance aux fluoroquinolones médiée par la production de protéines dont la structure tertiaire mime celle de l'ADN, déplaçant les fluoroquinolones de leur liaison à l'acide nucléique.

1.2.4.6. "Court-circuit" de l'action antibiotique

Des souches bactériennes auxotrophes caractérisées par une déficience dans les enzymes-cible des antibiotiques peuvent survivre si elles trouvent dans leur environnement la substance normalement produite par ces enzymes. Par exemple, des bactéries ayant perdu leur thymidilate synthase sont résistantes au triméthoprime et survivent en présence de thymidine.

La figure 2 résume les différents mécanismes de résistance [14] :

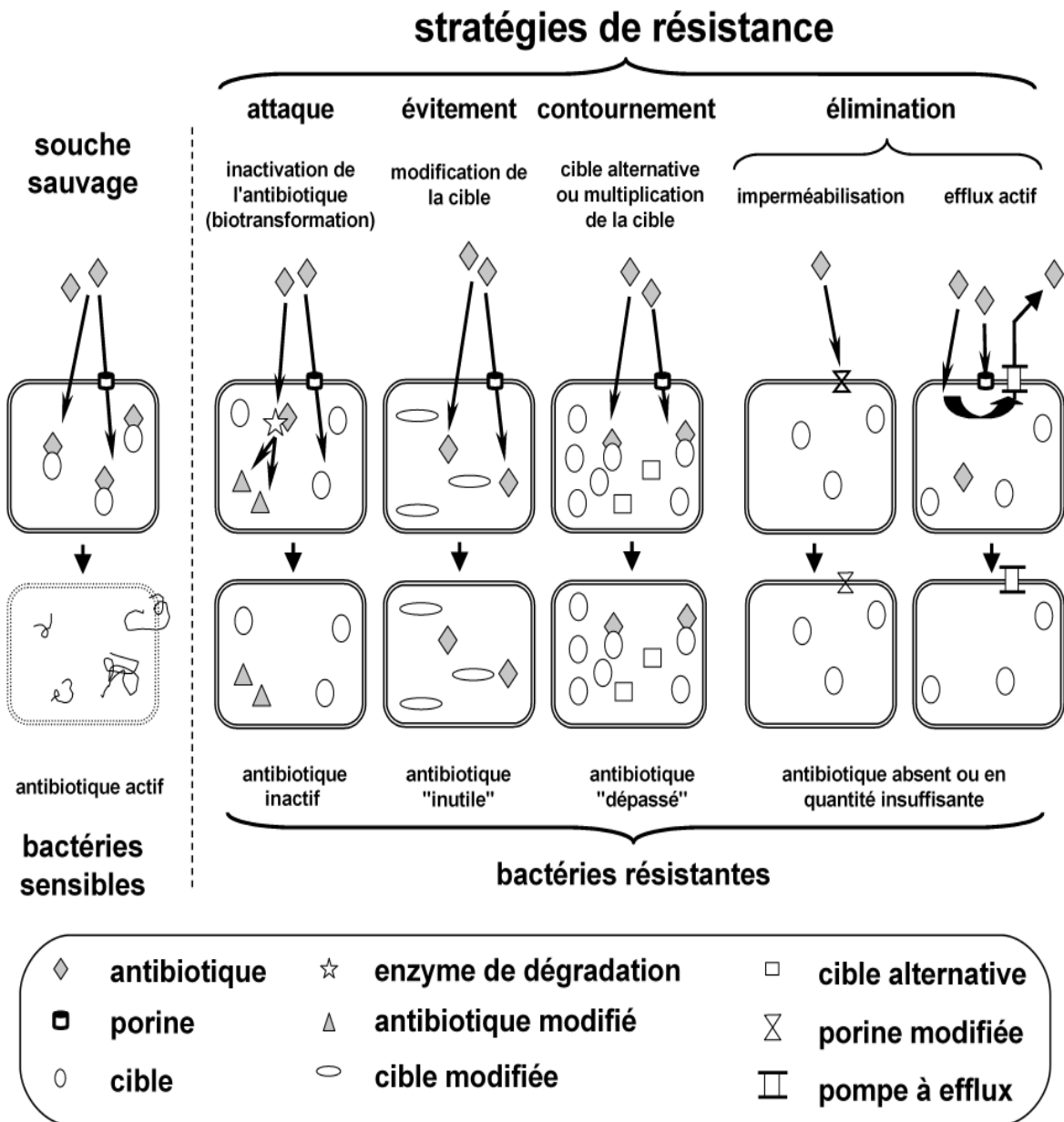


Figure 40: Illustration des principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques [14]

1.2.5. Règles générales de prescription et critères de choix d'une antibiothérapie

Il est classique de distinguer l'antibiothérapie de première intention ou antibiothérapie empirique ou probabiliste de l'antibiothérapie établie sur les données de l'antibiogramme (antibiothérapie logique). Toutefois les règles de prescription de l'antibiothérapie doivent être

soutenues par un raisonnement précis ou par un compromis entre les délais de réponse au laboratoire et l'urgence clinique.

1.2.5.1. Critères bactériologiques

Les critères bactériologiques se résument en trois points [15] :

- **Le pari bactériologique** consiste à présumer avec une forte probabilité la ou les bactéries en cause en fonction des données cliniques et les données bactériologiques (examens biologiques).
- **Le pari thérapeutique** : en antibiothérapie probabiliste c'est à dire en l'absence d'antibiogramme, le choix tient compte de :
 - De la connaissance des spectres d'activité antibactérienne des divers antibiotiques établis sur des souches de références et des valeurs des concentrations minimales inhibitrices ou CMI.
 - Des données bactériologiques et écologiques locales d'antibiorésistance. Ces données varient d'un hôpital à un autre et d'un service à un autre au sein du même hôpital. [15]
 - Des données cliniques : la gravité d'une situation clinique incite à utiliser l'antibiotique le plus adapté au site infectieux. [15]
- **L'antibiothérapie adaptée** : après identification du germe et obtention de l'antibiogramme, il convient de recourir à une étude du pouvoir bactéricide des antibiotiques et de leurs associations afin de choisir un antibiotique moins sélectionnant (aussi efficace avec un spectre plus étroit) et moins coûteux auquel la souche isolée est la plus sensible. [15]

Choix en fonction de la ou des bactéries responsables.

Tableau VI: Infections et germes les plus fréquemment associés [13], [15]

Pathologies		Germes
Otite aigue		Pneumocoque, <i>Haemophilus influenzae</i>
Sinusite aigue		Pneumocoque, <i>Haemophilus influenzae</i>
Angine		Streptocoque A
Surinfection d'une bronchite virale		Pneumocoque, <i>Haemophilus influenzae</i> , Staphylocoque
Pneumopathies		Pneumocoque, bactéries intracellulaires, Streptocoque A
Infection digestive (Biliaire, Péritonite)		Bacilles Gram-, Entérocoques anaérobies
Urétrites (gonococcie)		Gonocoque, <i>Chlamydiae</i>
Infection urinaire		Entérobactéries, autres bacilles G-, Streptocoque D, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Méningites	Nouveau-né	Bacilles G-, Streptocoque B
	Nourrisson + Petit enfant	<i>Haemophilus influenzae</i> +Méningocoque
	Grand enfant + Adulte	Méningocoque+Pneumocoque, <i>Listeria monocytogenes</i>
	Personnes âgées	Pneumocoque, <i>Listeria monocytogenes</i>
Diarrhées aiguës* (70à80% virales)		<i>Salmonella, Shigella, Campylobacter, E. Coli</i>
Absès	Foie	Entérocoque, Bacille Gram-, Amibes
	Rein	Staphylocoque, Bacille Gram-
	Psoas	Staphylocoque, Bacille Gram-
	Cerveau	Pneumocoque, Méningocoque, Staphylocoques, Anaérobies
Tuberculose		<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

*Les diarrhées aiguës ne nécessitent pas d'antibiothérapies dans la majorité des cas. Une fois le germe est isolé il est utile de connaitre sa sensibilité aux antibiotiques.

Tableau VII: Antibiotiques habituellement actifs sur les germes les plus [11], [15]

Germes	Antibiotiques habituellement actifs
Streptocoques, Pneumocoques	Pénicillines G, Macrolides, Vancomycine
Staphylocoques non hospitaliers	Oxacillines, Pénicillines M, Macrolides Céphalosporines 1G et Pristinamycine.
Méningocoque	Ceftriaxone, Céfotaxime
Gonocoque	Fluoroquinolones, Céphalosporines 3G, Spectinomycine
Mycoplasme, <i>Chlamidia</i>	Tétracyclines, Macrolides
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicilline, Céphalosporines 3G
<i>Tréponema Pallidum</i>	Pénicillines G, Macrolides
<i>E. Coli</i> (60% des infections urinaires)	Fluoroquinolones, Céphalosporines 3G, <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Autres bacilles Gram -	Céphalosporines de 3ème Génération, Fluoroquinolones, Aminosides, Imipenème
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ticarcilline, Pipéracilline, Ceftazidine, Imipenème, Aminosides
<i>Salmonella typhi</i>	Chloramphénicol, Fluoroquinolones, Ampicillines, Céphalosporines 3G
<i>Rickettsiae</i>	Tétracyclines, Macrolides
Spirochètes	Tétracycline, Aminopénicilline, Benzathine- benzylpénicilline
Anaérobies strictes	Métronidazole, Aminopénicilline, Imipenème, Pénicilline G

1.2.5.2. Critères pharmacologiques

Le deuxième objectif essentiel de l'antibiothérapie est d'être efficace au site de l'infection. Les paramètres pharmacocinétiques (résorption, diffusion, accès au site d'infection) et pharmacodynamiques (activité bactéricide versus bactériostatique ; expression d'activité sur le germe dans sa situation in vivo (germe intracellulaire, par exemple) sont les éléments essentiels

à prendre en compte. Ceci permettra de préciser dans quelle mesure un antibiotique actif in vitro sur le germe considéré peut effectivement être utilisé dans une infection précise. La méconnaissance de ces facteurs est à la base de nombreux échecs thérapeutiques. Ainsi la concentration tissulaire de l'antibiotique doit être au moins égale à la concentration minimale inhibitrice (CMI) et si possible à la concentration minimale bactéricide (CMB) du germe responsable. Ceci dépend de nombreux paramètres qui constituent la pharmacocinétique de l'antibiotique, ces paramètres pharmacocinétiques peuvent influencer sur la prescription.

1.2.5.2.1. Résorption [14]

Elle correspond au passage de l'antibiotique dans la circulation sanguine. Certains antibiotiques ne sont pas résorbés par voie orale et ne peuvent être administrés que par voie parentérale (ex : aminosides).

- Résorption : voie orale

Pour être résorbé, l'antibiotique doit traverser la muqueuse intestinale et ne pas être inactivé dans la lumière digestive.

D'une façon générale, la voie orale est à réserver aux infections à priori bénignes ou comme relais de la voie parentérale. Il faut tenir compte de l'interférence aliments-antibiotiques :

La rifampicine, l'oxacilline, la cloxacilline, la lincomycine, la pénicilline V et l'érythromycine sont à administrer à distance des repas ; Les tétracyclines ne doivent pas être administrées de façon concomitante avec un pansement gastrique ou un aliment lacté.

- Résorption : voie parentérale

La résorption est rapide voire immédiate ; c'est la voie nécessaire au traitement d'une infection grave. La voie strictement intraveineuse en perfusion peut être rendue nécessaire par le caractère irritant du produit (vancomycine).

1.2.5.2.2. Distribution

La diffusion conditionne les taux sanguins, humoraux et tissulaires. Elle est importante à connaître car l'antibiotique doit pouvoir atteindre le lieu de l'infection après son passage dans le sang. Le site d'infection déterminera souvent la dose et la voie d'administration à utiliser pour obtenir une pénétration et une activité adéquate.

En termes généraux, la distribution d'un antibiotique sera modulée par ses propriétés physicochimiques (hydro- et liposolubilité, charge nette au pH extracellulaire et intracellulaire [compartiments cellulaires neutres et acides], volume moléculaire) et par sa liaison aux

protéines plasmatiques. Si l'on accède facilement à la mesure de la concentration plasmatique des antibiotiques, il est plus difficile de connaître leur concentration au site d'infection [Il n'est pas toujours possible de considérer le taux sérique comme critère d'efficacité, car certains antibiotiques (comme les nouveaux macrolides) s'accumulent de façon tellement importante dans les cellules que cette concentration vient à prendre une part plus importante que la concentration sérique dans l'effet thérapeutique]. L'activité au site d'infection dépend quant à elle de la teneur en O₂ et du pH de l'environnement. Ainsi, certains antibiotiques, comme les aminoglycosides, sont inactifs en milieu anaérobie car ils pénètrent mal dans les bactéries quand leur transporteur est peu actif. Par ailleurs, un pH acide (abcès) augmente l'activité des nitrofuranes ou des tétracyclines tandis qu'un pH alcalin (urine) accroît l'activité des macrolides et des aminoglycosides. [14]

Concernant la liaison aux protéines plasmatiques, les antibiotiques comme de nombreux médicaments, se fixent en partie aux protéines plasmatiques ; la fraction libre est seule active et peut être évaluée par la mesure des taux sériques. La diffusion tissulaire est variable selon les antibiotiques. Certains antibiotiques ont une bonne diffusion tissulaire : quinolones, bêtalactamines, macrolides. Les tétracyclines, le chloramphénicol peuvent par ailleurs diffuser à l'intérieur des cellules. Enfin, les taux tissulaires varient beaucoup, pour un même antibiotique, en fonction de l'organe à atteindre : les plus difficilement accessibles étant les os, la prostate, le liquide articulaire, les méninges, l'œil. Il faut noter que la perméabilité des méninges enflammées est supérieure à celle des méninges saines.

1.2.5.2.3. Transformation in vivo

Certains antibiotiques ne sont pas modifiés dans l'organisme. Ils sont éliminés inchangés sous forme active, par exemple : pénicillines, certaines céphalosporines, aminosides, tétracyclines, polymyxines.

D'autres, au contraire, subissent des transformations au niveau hépatique qui peuvent aboutir à leur inactivation totale ou partielle ; dans le cas d'une insuffisance hépatique, la toxicité de ces antibiotiques peut être majorée (chloramphénicol, érythromycine, rifampicine).

La dégradation hépatique peut être augmentée ou diminuée par certaines conditions physiologiques :

- la diminution dans le cas de l'immaturation des processus enzymatiques hépatiques. Dans ce cas la toxicité de l'antibiotique augmente (ex : « Grey syndrome », rencontré avec le chloramphénicol chez le nouveau-né) ;

- l'augmentation de la dégradation hépatique et réduction d'activité par les inducteurs enzymatiques (barbituriques, phénytoïne...). [14]

1.2.5.2.4. Importance des pics de concentration, des concentrations à la vallée et de l'aire sous la courbe

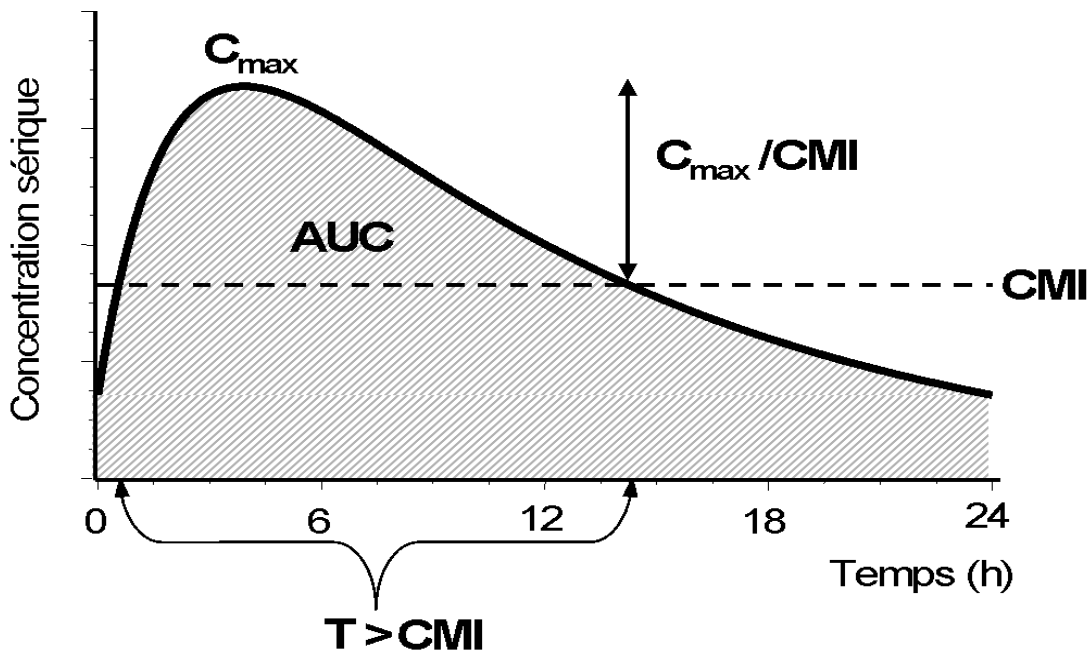


Figure 41: Paramètres pharmacocinétiques en relation avec l'activité des antibiotiques (Tirée du syllabus national Belge pharmacologie) [14]

- **Le pic sérique**

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

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

- **Surface sous la courbe ou aire sous la courbe (AUC)**

La surface sous la courbe (AUC/CMI) donne une mesure globale de la quantité totale de médicament auquel est exposé l'organisme. Ce paramètre est déterminant dans l'activité des

antibiotiques qui présentent une bactéricidie rapide et dépendante de la concentration et pour ceux qui montrent un effet post antibiotique dépendant de la dose et du temps d'exposition. Ces critères sont similaires à ceux qui donnent le pic sérique comme paramètre prédictif d'efficacité, et la sélection de l'un plutôt que l'autre se fera généralement sur base d'études cliniques conjuguant mesures de pharmacocinétique et d'efficacité. Il a pu ainsi être démontré que le paramètre AUC/CMI détermine l'activité des **fluoroquinolones** : quelle que soit la fluoroquinolone utilisée, le germe en cause et l'organe infecté, une valeur comprise entre 125 et 250 assure une activité acceptable tandis qu'une valeur > 250 est optimale. Le rapport AUC/CMI semble aussi déterminer l'activité des glycopeptides, macrolides, lincosamides, oxazolidinones, streptogramines et tétracyclines.

- **Temps d'exposition**

Contrairement aux deux autres paramètres, le temps pendant lequel la concentration reste supérieure à la CMI ($t > CMI$) détermine l'activité des antibiotiques qui ne présentent pas (ou peu) d'effet post antibiotique et dont l'effet bactéricide dépend du temps d'exposition mais pas de la concentration (cela signifie qu'une concentration nettement supérieure à la CMI n'augmente pas l'activité). C'est le cas principalement pour les bêta-lactames, qui sont considérées comme actives lorsque leur concentration reste supérieure à la CMI du germe pendant 50% du temps au moins, ou pendant 70% du temps chez les immunodéprimés. Ces valeurs peuvent être plus courtes pour les infections à staphylocoques, vis-à-vis desquelles les bêtalactamines exercent un effet post antibiotique. [14]

Tableau VIII: Paramètres pharmacocinétiques prédictifs de l'efficacité des **antibiotiques** (Tiré du syllabus national Belge de Pharmacologie) [14]

Antibiotiques	But poursuivi	Paramètres à considérer
Bêta-lactames	Optimiser le temps d'exposition	temps pendant lequel la concentration reste supérieure à la CMI ($T > CMI$)
glycopeptides macrolides lincosamides streptogramines oxazolidinones tétracyclines	optimiser la dose totale	AUC 24 h / CMI
Aminoglycosides	Optimiser la concentration	Cmax / CMI
fluoroquinolones kétolides	optimiser la dose et le pic	AUC 24 h/ CMI et Cmax / CMI

Pour les antibiotiques à activité « temps dépendante » et dépourvu d'effet post antibiotique (bêtalactamines sur les bactéries gram négatif, glycopeptides sur les bactéries gram positifs) un intervalle de quatre fois la demi-vie doit être respecté entre chaque dose.

Par contre pour les antibiotiques à activité « concentration dépendante » et ayant un effet post antibiotique tel que les aminosides, l'intervalle entre deux doses peut être plus long et une administration plus espacée est possible. Ainsi au cours des états septiques sévères et des endocardites infectieuses, les aminosides doivent être administrés deux fois par jour. Par contre au cours des pyélonéphrites aiguës, l'efficacité des aminosides en dose unique journalière est bien démontrée.

1.2.5.2.5. Elimination [14]

L'élimination des antibiotiques se fait par deux voies principales, urinaire et biliaire.

- Elimination par le rein

De nombreux antibiotiques sont éliminés par le rein : pénicillines, céphalosporines, aminosides, chloramphénicol, vancomycine, polymixines, quinolones, sulfamides.

Les antibiotiques dont l'élimination se fait sous forme active seront prescrits dans le traitement d'infections urinaires ou rénales.

Certains antibiotiques réputés néphrotoxiques sont à éviter chez l'insuffisant rénal : aminosides, polymyxines, vancomycine.

L'âge peut jouer un rôle dans l'excrétion rénale ; le nouveau-né ou le sujet âgé présentent une diminution de l'élimination et un risque de toxicité accru, nécessitant une réduction de la posologie.

En cas d'insuffisance rénale, la posologie est à adapter en fonction de la valeur de la créatine ou, mieux de la clairance de la créatinine qui détermine la valeur du débit de filtration glomérulaire :

La formule de Cockcroft et Gault en permet l'estimation en fonction de l'âge, du poids du patient et de son taux de créatinine plasmatique :

Clairance de la créatinine = $[140 - \text{âge} \times \text{poids} \times K] / \text{Créatininémie}$

- ✓ Age en années
- ✓ Poids en Kg
- ✓ Créatininémie en $\mu\text{mol/L}$
- ✓ $K = 1,23$ chez l'homme et $1,04$ chez la femme

Interprétation des résultats de la clairance de la créatinine :

De 80 à 120 ml/min : valeurs normales

Entre 60 et 80 ml/min : insuffisance rénale légère

Entre 30 et 60 ml/min : insuffisance rénale modérée

Inférieure à 30ml/min : insuffisance rénale sévère

- Elimination par la bile

D'autres antibiotiques sont éliminés par la bile. Le traitement des infections biliaires nécessite l'utilisation d'antibiotiques éliminés sous forme active par voie biliaire (ex : thiamphénicol).

- Elimination par le lait

Cette voie d'élimination peut présenter un intérêt pour le traitement d'abcès du sein (ex : spiramycine).

A l'inverse, certains antibiotiques diffusant dans le lait sont à éviter lors de l'allaitement (sulfamides, tétracyclines, quinolones, chloramphénicol, nitro-imidazolés).

1.2.5.2.6. L'index thérapeutique

L'activité antibactérienne d'un antibiotique est caractérisée en pratique par la CMI et la CMB.

La nécessité d'obtenir des concentrations efficaces et sous forme active au niveau du foyer

infectieux rend indispensable la connaissance des propriétés pharmacocinétiques de chaque antibiotique et du rapport de la concentration d'antibiotique au site infectieux à la CMI. Ce rapport est l'index thérapeutique.

1.2.5.3. Critères individuels

Les facteurs les plus importants à considérer sont ceux qui peuvent avoir un impact direct sur l'activité de l'antibiotique (gravité de l'infection et état des défenses du patient) et ceux qui modulent la pharmacocinétique de celui-ci. La gravité de l'infection gouverne souvent la posologie et le choix entre antibiotique (antibiotique bactéricide ou bactériostatique), ou l'administration d'une combinaison de plusieurs agents (recherche d'un effet de synergie, prévention de l'émergence de résistance). [15]

L'état des défenses du patient joue un rôle essentiel. L'immunosuppression (cellulaire, humorale), le déficit en polymorphonucléaires neutrophiles, la fonction insuffisante de certains organes (reins, foie), et l'immobilisation sont toujours associés à une gravité particulière des infections, et constituent des éléments essentiels du pronostic de survie.

Les facteurs affectants directement ou indirectement les paramètres pharmacocinétiques sont l'âge et l'état des fonctions rénale et hépatique.

L'âge peut modifier, d'une part, l'absorption et, d'autre part, l'élimination des antibiotiques. Par exemple, l'absorption des fluoroquinolones diminue avec l'âge en raison de la plus faible acidité gastrique chez le sujet âgé. La moindre élimination rénale chez le nouveau-né et la personne âgée peut conduire à une surcharge en pénicillines et en aminoglycosides.

Le tableau X indique quels sont les antibiotiques qui exigent un ajustement de la dose ou sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale. La fonction hépatique, immature chez les nouveau-nés, peut contribuer à une intoxication par le chloramphénicol ou la rifampicine. Les sulfamides entrent en compétition avec la bilirubine pour la liaison à l'albumine, ce qui peut entraîner un ictère lorsque la fonction hépatique est suboptimale.

(Tiré du syllabus national Belge de Pharmacologie) [14]

Tableau IX : Antibiotiques qui nécessitent un ajustement de dose suivant la fonction rénale du patient

Antibiotiques qui ne nécessitent pas d'ajustement de la dose (sauf insuffisance rénale majeure)	macrolides, lincosamides, doxycycline, cefopérazone, cefaclor, ceftriaxone, pénicillines résistantes aux pénicillinases, chloramphénicol, rifampicine, métronidazole
Antibiotiques nécessitant un ajustement de la dose en cas d'insuffisance rénale	Aminoglycosides, vancomycine, polymyxine, colistine, imipenème, ofloxacine, cefazoline
Antibiotiques nécessitant un ajustement de la dose en cas d'insuffisance rénale sévère	ciprofloxacine, norfloxacine, pénicilline, aminopénicillines, pipéracilline, céphalotine, céphalexine, céfamandole, céfoxitine, céfotaxime, céfotétan, céfuroxime, ceftazidime isoniazide, éthambutol, triméthoprime, sulfaméthoxazole
Antibiotiques contre- indiqués en cas d'insuffisance rénale	tétracyclines (sauf doxycycline) ; nitrofuranes ; céphaloridine

Les autres facteurs suivants doivent aussi retenir l'attention :

- La grossesse et la lactation : Les antibiotiques les plus sûrs pendant la grossesse sont les pénicillines, les céphalosporines, les macrolides (sauf la clarithromycine) et les streptogramines. La rifampicine et les nitro-imidazolés peuvent être utilisés à partir du deuxième trimestre. Si aucun de ces antibiotiques ne peut être utilisé (insensibilité du pathogène, allergie de la patiente), on envisagera un traitement en fonction de la gravité de l'infection. Sont totalement contre-indiqués pour leurs effets toxiques sur le fœtus les aminoglycosides (ototoxicité), les fluoroquinolones (arthropathies), les tétracyclines (coloration des dents), le chloramphénicol (syndrome de Gray). Chez la femme allaitante, on utilisera un antibiotique pouvant être administré à l'enfant. En pratique, on évitera les fluoroquinolones, le chloramphénicol, les nitro-imidazolés, les nitrofuranes et les sulfamidés. Par contre, les effets secondaires des tétracyclines sont évités par leur complexation par le Ca²⁺ présent dans le lait.
- Des anomalies génétiques ou métaboliques.

Les trois exemples suivants sont très illustratifs :

- Acétylateurs lents versus acétylateurs rapides : le phénotype de l'individu influence la vitesse d'élimination des médicaments biotransformés par acétylation. Ainsi, l'isoniazide présente une demi-vie plus longue chez les acétylateurs lents, ce qui peut expliquer qu'ils soient plus enclins à développer certains effets secondaires propres à ce composé.
- Un déficit en glucose-6-Phosphate-déshydrogénase provoque une hémolyse lors de l'administration de certains antibactériens (sulfamidés, nitrofuranes, chloramphénicol).
- Le diabète peut entraîner des complications de natures diverses lors de l'administration d'un antibiotique.

En effet, certains d'entre eux (sulfonamides, chloramphénicol) peuvent augmenter l'effet des hypoglycémiant oraux. Par ailleurs, l'absorption intramusculaire des médicaments en général est réduite chez les patients diabétiques. Enfin, les tests de glucosurie basés sur la détection de substances réductrices peuvent souffrir de "faux positifs" lors de l'administration de nombreux antibiotiques (céphalosporines, tétracyclines, chloramphénicol, nitrofurantoïne ...).

1.2.5.4. Critères toxicologiques

A efficacité identique, il faut toujours prescrire l'antibiotique le moins toxique. Lorsque le risque toxique résulte d'un effet cumulatif (aminosides) les dosages sériques contribuent à la prévention du risque toxique. Il faut distinguer: [15]

- ✓ Les effets indésirables inhérents à l'antibiotique qui imposent une attention particulière lors de la prescription, tels que la néphrotoxicité et l'ototoxicité des aminosides, l'hypokaliémie et l'apport sodé de la fosfomycine et l'induction enzymatique de la rifampicine.
- ✓ Les effets indésirables imprévisibles de fréquence variable, tels que l'allergie aux bêta-lactamines, la photosensibilisation des cyclines ou des fluoroquinolones et les tendinopathies des fluoroquinolones.

1.2.5.5. Critères écologiques

Les antibiotiques, essentiellement ceux à large spectre, peuvent rompre l'équilibre de l'écosystème bactérien en détruisant la flore de barrière, principalement au niveau cutané et digestif. Ces antibiotiques sont inducteurs de résistance plasmidique, entraînant par pression de sélection, la prolifération de bactéries multirésistantes, hautement pathogènes et épidémiques.

Chaque fois que cela est possible, il faut donc donner la priorité à l'utilisation des antibiotiques à spectre étroit et éviter les antibiotiques à spectre large fortement inducteurs des résistances (amino-pénicillines, cyclines, phénicolés, céphalosporines et aminosides). Certaines molécules sont à proscrire en monothérapie car elles entraînent rapidement la sélection des mutants-résistants. [15;16]

1.2.5.6. Critères économiques

Responsables de frais majeurs en dépenses de médicaments, les antibiotiques doivent être prescrits en fonction de leurs coûts.

A efficacité et tolérance égales, il faut préférer l'antibiotique le moins coûteux. [15]

1.2.6. Modalités pratiques de prescription : Comment prescrire ?

La prescription d'une monothérapie ou d'une association d'antibiotique représente un des éléments du bon usage des antibiotiques [16;17]. Les prescriptions abusives des associations constituent une des principales causes d'antibiothérapies inappropriées.

L'association d'antibiotique n'est pas toujours utile, une monothérapie bien choisie est souvent suffisante dans les situations courantes en pratique de ville. Elle est également possible au cours des infections de gravité moyenne de l'immunocompétent lorsque le germe est très sensible et le foyer infectieux est facilement accessible.

1.2.6.1. Objectifs des associations d'antibiotiques

- **L'élargissement du spectre** : Cet objectif est le plus facile à atteindre, il est recherché au cours des infections mixtes de l'antibiothérapie de première intention des infections graves dans l'attente d'une documentation bactériologique.
- **La recherche d'un effet synergique et augmentation de la bactéricidie** : Il est l'objectif le plus recherché, justifié lorsque la bactéricidie est difficile à obtenir avec un seul antibiotique. En pratique, la synergie est presque toujours obtenue lorsqu'on associe deux antibiotiques de familles différentes et de mécanisme d'action différents (bêta-lactamine et aminoside par exemple). C'est l'effet essentiellement recherché dans le traitement des endocardites par la combinaison bêta-lactamine + aminoglycoside (la pénicilline favorise la capture de l'aminoglycoside par son effet sur la paroi) ou dans le traitement des infections

urinaires par la combinaison sulfamide + triméthoprimé (les deux produits exerçant des actions séquentielles sur une voie métabolique).

- **La minimisation du risque de voir émerger des souches résistantes :** La probabilité de sélectionner une souche résistante simultanément à plusieurs classes d'antibiotiques est nettement plus faible en utilisant un seul antibiotique. Ainsi, pour le traitement d'infections difficiles à éradiquer comme celles à mycobactéries, on utilisera toujours une association de deux, voire trois, antibiotiques :
 - elle se justifie dans le cas d'infections polymicrobiennes qui ne peuvent être traitées par un seul antibiotique. Par exemple, les infections intrapéritonéales ou pelviennes sont généralement dues à un mélange de germes aérobies et anaérobies qui ne sont pas sensibles aux mêmes antibiotiques, à l'exception des carbapénèmes.
 - elle est parfois appliquée de façon probabiliste dans le traitement initial d'infections graves lorsque le germe n'a pas encore été identifié, notamment chez les patients immunodéprimés. - de façon accessoire, elle s'accompagne parfois d'une réduction de toxicité. Cet effet n'est pas recherché pour lui-même, mais constitue par exemple un avantage supplémentaire à la co-administration de bêta-lactamines et d'aminoglycosides. [15]

1.2.6.2. Inconvénients des associations :

L'antagonisme avec risque d'inactivation représente l'inconvénient majeur des associations d'antibiotiques. Il peut être secondaire à divers mécanismes :

- **L'induction enzymatique** par l'association de deux bêta-lactamines surtout si l'une d'entre elles est un puissant inducteur de céphalosporinase.
- **La diminution de la bactéricidie** des bêta-lactamines en association avec une cycline ou un macrolide.
- **L'inhibition du transfert actif des aminosides** dans la bactérie en association avec une cycline ou le chloramphénicol.
- **L'effet compétitif** pour un même site de fixation tel que l'association chloramphénicol et macrolides en raison d'une compétition pour la sous unité 50 S des ribosomes.
- **L'altération des flores saprophytes :** risque de surinfection à germes résistants ou d'infections mycosiques

- **La majoration du risque de toxicité** : addition ou potentialisation des effets secondaires.
- **L'augmentation du risque d'interactions médicamenteuses** et de modification de l'écologie bactérienne.
- **L'augmentation du coût de l'antibiothérapie.** [15]

1.2.6.3.Règles à respecter [15]

L'association de deux antibiotiques est souvent suffisante. L'association n'est pas toujours nécessaire durant toute la durée du traitement. Eviter l'association de deux antibiotiques ayant une diffusion tissulaire différente car un des antibiotiques peut se retrouver en situation de monothérapie au niveau du site infectieux.

1.2.6.4.Indications des associations [15]

Les indications des associations d'antibiotiques sont motivées par la bactérie, le site infectieux, le terrain et l'antibiotique à prescrire.

- **Le micro-organisme :**

- Bacille de Koch, Brucella Staphylocoques, Streptocoques et Entérocoques : l'association est justifiée par la gravité de l'infection, la localisation et le terrain sous-jacent.
- Pseudomonas aeruginosa, Entérobacter, Serratia, Citrobacter, Acinetobacter : l'association est justifiée en raison de la moindre sensibilité aux antibiotiques de ces bactéries, de leurs mécanismes particuliers de résistance, de la sélection fréquente de mutants résistants par une monothérapie et du terrain sous-jacent.

- **Le site Infectieux :**

- Septicémies et endocardites : l'association peut être limitée à la phase initiale.
- Infection neuro-méningées : méningites post opératoires, abcès du cerveau.
- Infections intra-abdominales pelviennes ou péritonéales : suppurations profondes tels que les abcès du foie ou de la rate. L'association la plus répandue est (Ampicilline + Aminoside + Métronidazole)
- Infections génito-urinaires : salpingites, abcès du rein
- Infections ostéoarticulaires
- Pneumopathies : graves, nosocomiales ou des sujets immunodéprimés.

- **Le Terrain** : les états d'immunodépression (malade cirrhotique, malade sous traitement immunosuppresseur, malades ayant une hémopathie maligne, neutropénies à risque élevé) représentent une indication pour l'association des antibiotiques dans le but d'élargir le spectre et d'obtenir une bactéricidie rapide. Trois antibiotiques doivent toujours être prescrits en association : Rifampicine, Fosfomycine, Acide fusidique. Concernant les fluoroquinolones, leur prescription en association est recommandée au cours des septicémies, des infections broncho-pulmonaires, nosocomiales et des infections ostéoarticulaires ; par contre, elles peuvent être prescrits en monothérapie au cours de la fièvre typhoïde, des rickettsioses, des pyélonéphrites aiguës, des infections génitales basses, des infections broncho-pulmonaires et des septicémies des sujets immunocompétents. [15]

1.2.7. Posologie

Le respect de la dose journalière est une condition de réussite de l'antibiothérapie. La dose d'antibiotique doit être adaptée au poids du patient, donc calculée en mg/Kg/Jour et aussi en fonction des possibilités d'épuration rénale et/ou hépatique. La détermination de la posologie optimale dépend du germe présumé ou identifié, de la localisation de l'infection, du terrain et de la toxicité de l'antibiotique. Pour les aminosides, glycopeptides, tétracyclines et macrolides, la posologie est indépendante du niveau de gravité de l'infection. Pour les β lactamines et les fluoroquinolones, la posologie est adaptée à la gravité de l'infection et à la sensibilité présumée du germe car leur efficacité « temps dépendante » et à index thérapeutique large peuvent varier en fonction de la gravité du tableau clinique et de la sensibilité présumée du germe, leur marge thérapeutique est large et leur diffusion est faible surtout dans le LCR. Une forte dose initiale dite « dose de charge » peut être indiquée pour les aminosides, car leur efficacité est « concentration dépendante » ainsi que pour certains antibiotiques à demi vie longue tel que la telcoplanine afin d'obtenir le plus rapidement possible l'état d'équilibre. Afin d'éviter une concentration insuffisante et donc sélectionnant au site infectieux, il faut respecter les posologies d'antibiotiques recommandées en tenant compte de la réactualisation de l'évolution des sensibilités des germes.[15]

1.2.8. Rythme

L'efficacité d'une antibiothérapie est surtout liée à la répartition correcte des doses, l'intervalle des prises de l'antibiotique doit être respecté pour avoir des concentrations sériques stables, la demi-vie de l'antibiotique et la fonction rénale doivent être prise en considération. Certains antibiotiques peuvent être prescrit en mono-dose quotidienne pour des raisons microbiologiques (les antituberculeux) ou pharmacocinétiques (doxycycline, ceftriaxone ou aminosides). [15]

1.2.9. Voie d'administration

Le choix de la voie d'administration est conditionné par plusieurs facteurs :

- ✓ Disponibilité de la présentation de l'antibiotique : orale ou injectable
- ✓ L'urgence thérapeutique : voie IM ou IV
- ✓ La nature du site infectieux
- ✓ L'état du réseau veineux du malade
- ✓ La possibilité d'une administration d'emblée de la voie orale
- ✓ Les traitements associés : les anticoagulants contre indiquent d'emblée le recours à la voie IM [15]

1.2.9.1. La voie intraveineuse

C'est la voie d'administration de préférence pour les infections graves, elle évite les problèmes de l'absorption et permet d'obtenir rapidement des concentrations sériques élevées. Elle exige une asepsie rigoureuse et une préservation du capital veineux en cas de traitement parentéral prolongé. Elle peut être préférée au cas où l'observance thérapeutique risque d'être compromise. Elle peut être d'une durée brève ou de longue durée. [15]

1.2.9.2. La voie intramusculaire

Elle a une cinétique équivalente à celle de la voie parentérale en 45 minutes. C'est une voie de relais possible à la voie intra veineuse, elle nécessite une hémostase correcte, l'absence d'anti coagulation et une asepsie rigoureuse. Elle est déconseillée en cas de troubles hémodynamiques ou de masse musculaire réduite car l'absorption devient aléatoire. Elle devient contraindiquée si la masse musculaire devient sclérosée par des injections intramusculaires répétées. La douleur provoquée par l'injection intramusculaire peut être un obstacle important pour les traitements de longue durée. Ce mode d'administration convient aux antibiotiques à demi vie longue nécessitant un faible nombre d'injection tels que les aminosides, ceftriaxone, telcoplanine. Elle

nécessite une stratégie de gestion des déchets hospitaliers (régie box, sacs à poubelles rouges, incinérateurs etc. ...) [15]

1.2.9.3. La voie orale

Doit être préférée chaque fois que c'est possible. La voie orale est indiquée si les bactéries en cause sont régulièrement sensibles, si l'infection n'est pas sévère (ORL, respiratoire, digestive) et si la biodisponibilité est bonne. C'est aussi la voie préférée dans les infections graves nécessitant un traitement prolongé (tuberculose, brucellose, fièvre typhoïde). Elle est souvent la voie de relais pour la voie intramusculaire, elle oblige à veiller à l'intégrité du tube digestif (intégrité anatomique et fonctionnelle (absence de vomissements)), à l'absence d'interférences médicamenteuses ou alimentaires au niveau de l'absorption, à une observance thérapeutique parfaite et à la bioéquivalence des formes injectables et orales ceci est vrai pour les fluoroquinolones (péfloxacin et ofloxacin) dont les formes orales et injectables sont dites bio-équivalentes, dans les autres cas il faut adapter les doses. Les formes orales sont beaucoup moins onéreuses que les formes injectables et ne nécessitent pas de stratégies de gestion des déchets hospitaliers. L'inconvénient majeur de la voie orale est l'observance thérapeutique estimée à 50%. [15]

1.2.9.4. La voie locale

En dehors des collyres la voie locale est à éviter au maximum car elle expose à des mutants résistants surtout dans les utilisations auriculaires, cutanées et vaginales. Dans les méningites tuberculeuses l'injection intrathécale d'aminosides peut être réalisée. [15]

1.2.10. Durée d'administration[15]

La durée d'un traitement antibiotique repose sur des bases empiriques, elle dépend de la nature de l'infection et de son évolution (germe responsable, localisation de l'infection et terrain). En règle générale, le traitement antibiotique doit être prolongé cinq jours après la disparition des symptômes. Le raccourcissement de la durée de traitement afin d'éviter la sélection des mutants résistants, ne s'envisage que par des études expérimentales et cliniques rigoureuses.

Ces durées sont soumises à une réévaluation régulière avec une tendance vers le raccourcissement des durées de traitement de certaines affections. C'est ainsi que pour un certain nombre d'infections, une durée optimale de traitement peut être établie :

- ✓ Angines à streptocoque : 10 jours
- ✓ Otite aigue : 7 à 10 jours

- ✓ Pneumonie franche lobaire aigue : 10 jours
- ✓ Méningite à méningocoque : 5 à 7 jours
- ✓ Pyélonéphrite aigue non compliquée : 14 jours
- ✓ Endocardite infectieuse : 30 à 40 jours
- ✓ Prostatite aigue : 4 à 6 semaines
- ✓ Prostatite chronique : 6 à 12 semaines
- ✓ Brucellose : 45 jours
- ✓ Septicémie sans localisation secondaire : 21 jours

Dans d'autres affections l'antibiothérapie peut être raccourcie :

- ✓ Angine à streptocoque : dose unique
- ✓ Pyélonéphrite aigue et simple de la femme jeune : 7 jours
- ✓ Fièvre boutonneuse méditerranéenne : 1 à 2 jours
- ✓ Fièvre typhoïde : 5 à 7 jours
- ✓ Urétrite gonococcique, cervicite à chlamydia : traitement minute
- ✓ Syphilis primaire : traitement minute

Toutefois, il faut insister sur le fait que ces durées sont à titre indicatif et qu'il faut aussi tenir compte de l'évolution et du terrain.[15]

1.2.11. Surveillance et adaptation d'un traitement d'antibiotique

L'efficacité doit être évaluée après 48 à 72 heures. Il faut éviter de changer une antibiothérapie avant 48h à moins qu'un évènement clinique ou bactériologique n'impose un changement. Dans les traitements prolongés l'efficacité d'une antibiothérapie est évaluée sur l'efficacité clinique, la stérilisation des prélèvements bactériologiques, la surveillance des paramètres biologiques (hémogramme, CRP), radiographiques et échographiques. Les dosages des concentrations sériques des antibiotiques au pic et à la vallée doivent être pratiqués à 48 h et ont un intérêt pratique pour :

- ✓ Le contrôle de l'efficacité : pic sérique pour les aminosides et concentrations résiduelles pour les glycopeptides
- ✓ L'adaptation des posologies en cas d'insuffisance rénale selon la formule de Cockcroft ou en cas des états septiques et des neutropénies fébriles (volume de distribution des antibiotiques élevé)
- ✓ La surveillance de la toxicité : concentration résiduelle pour les aminosides

Cette situation peut mener à l'échec thérapeutique, à l'apparition de complications de l'infection et l'augmentation du coût du traitement. [15]

1.2.12. Le terrain et les interactions médicamenteuses

Le terrain et les interactions médicamenteuses doivent être connues pour guider la prescription, entre autres :

- l'allergie aux bêtalactamines,
- la recherche de la grossesse qui contre indique les fluoroquinolones,
- savoir que les tétracyclines contre indiqués chez l'enfant et que les aminosides sont néphrotoxiques chez le sujet âgé.

Les principaux effets secondaires doivent être également pris en compte :

- la néphrotoxicité et ototoxicité des aminosides ;
- les tendinopathie et convulsion causées par les fluoroquinolones

Les principales interactions médicamenteuses doivent en outre être connues exemples :

- rifampicine et antivitamine K
- macrolides et cordarone ou sotalol : majoration du QT. [18]

MÉTHODOLOGIE

2. METHODOLOGIE

2.1. Lieu de l'étude

Notre étude s'est déroulée dans le service de médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire du Point G (CHU Point G).

2.1.1. Le CHU du Point G

Le CHU du Point, G jadis appelé Hôpital National du Point G, est l'une des 5 (cinq) structures hospitalières nationales de 3ème référence de la ville de Bamako, capitale politique du Mali, avec le CHU de Gabriel TOURÉ, le C.H.U I.O.T.A, le C.H.U.O.S et l'Hôpital du Mali, est situé en commune III du district. Il emploie 600 personnes environ et est géré par 3 (trois) organes :

- ✓ Un conseil d'administration
- ✓ Une direction générale
- ✓ Un comité de gestion

La structure est dotée de 3 missions :

- Mission de soins
- Mission de formation
- Mission de recherche

La dénomination du « G » est une terminologie topographique (géodésique) 'G' ; il s'agit du niveau par rapport à la mer à Dakar (SÉNÉGAL) appliqué à la colline sur laquelle est situé le CHU dont la construction remonte à 1906.

Il fut fonctionnel en 1912 sous l'administration de médecins militaires relevant de la section mixte des médecins et infirmiers coloniaux basés à Dakar.

Érigé en hôpital en 1959, il bénéficie du statut d'établissement public à caractère administratif (E.P.A) doté de personnalité morale et de l'autonomie financière en 1992 suivant la loi n° 92.025/A.N.R.M. du 05 décembre 1992.

En 2006, à l'occasion des cérémonies marquant le centenaire de l'hôpital, le ministre de la santé, dans son allocution a souligné que dans le cadre du renforcement des capacités, l'hôpital du Point G devra signer la convention hospitalo-universitaire lui donnant ainsi son statut de CHU avec le personnel bi appartenant et le recrutement des internes par voie de concours.



Photo 1 : Sortie à gauche et Entrée à droite du CHU du point G

2.1.2. Le service de Médecine Interne

Le service de Médecine Interne fait partie des 10 services médicaux que compte le CHU Point G (Cardiologie, Gynécologie Obstétrique, Hématologie, Oncologie, Maladies Infectieuses, Neurologie, Néphrologie, Pneumologie, Rhumatologie, psychiatrie, radiographie, laboratoire, anatomie pathologique, pharmacie hospitalière, Gastro-entérologie, Ophtalmologie).

Le personnel est composé de médecins spécialistes en médecine interne, en hépato-gastro-entérologie, d'internes des hôpitaux, de médecins étudiants en spécialisation de médecine interne, de thésards, d'infirmiers et de manœuvres ou GS. Ce service en forme de cuve (convexe en avant et concave en arrière) est limité au NORD par le central d'épuration des eaux usées du CHU, au SUD par la route bitumée le séparant des services de pneumologie et de cardiologie B, à l'EST par le service de psychiatrie et à l'OUEST par le service des Maladies Infectieuses et le centre de l'association des PV VIH.



Photo 2 : Vue d'ensemble de face convexe – Médecine Interne côté sud au bord de la route

Le service de médecine interne comprend 50 lits répartis en 5 unités :

❖ *Une unité de Diabétologie au Rez-de-chaussée avec 12 lits d'hospitalisation :*

- Quatre salles de première catégorie
- Quatre salles de deuxième catégorie de 2 lits (8 lits) chacune
- Trois salles de consultation = CES ; PV VIH et des Professeurs au couloir EST
- Un bureau du major au couloir EST
- Une salle des infirmiers au couloir NORD
- Une salle des urgences de 2 lits au couloir EST
- Une salle d'éducation diabétique complètement équipée au début du couloir EST
- Une salle de connexion internet non équipée près de l'escalier en face de la porte principale
- Une salle des GS ou techniciens de surface près de l'escalier en face de la porte principale
- Une salle de pansement au couloir EST
- Deux toilettes réparties entre GS et malades accompagnants près de la porte principale au couloir NORD
- Un petit magasin pour matériels de nettoyage près de la place dédiée à l'ascenseur

- A l'extrême EST du couloir, l'escalier secondaire se limitant au deuxième et dernier étage contrairement à l'escalier principal conduisant jusqu'au toit du bâtiment

❖ ***Une unité d'Endoscopie digestive équipée au Rez-de-chaussée***

- Une salle de Fibroscopie Gastroduodénale et de COLONOSCOPIE avec des matériels de dernière référence
- Une salle d'ANORECTOSCOPIE
- Une salle d'attente

❖ ***Une unité de Médecine Interne 1au premier étage (couloir EST) avec 18 lits dont 16 d'hospitalisation :***

- Huit salles de deuxième catégorie de 2 lits soit 16 lits au total
- Une salle de réanimation non fonctionnelle de 2 lits
- Une salle de pansements et des soins en face de cette dernière
- Un bureau du major à 10 m environ de l'escalier principal
- Une salle des infirmiers à l'extrême du couloir
- Une salle des GS ou techniciens de surface au début du couloir à 5 m environ de l'escalier
- Deux salles VIP
- Un magasin

❖ ***Une unité de gériatrie au premier étage (couloir NORD) avec 12 lits d'hospitalisation :***

- Deux salles VIP fonctionnelles à l'extrême du couloir
- Deux salles de première catégorie
- Une salle de deuxième catégorie de 2 lits
- Deux salles de troisième catégorie de 3 lits (6 lits)
- Deux toilettes au début du couloir repartis entre GS et certains malades et leurs accompagnants

❖ ***Une unité de Géro-geriatrie non fonctionnelle (faute de personnels) au deuxième étage avec 8 lits d'hospitalisation :***

Au couloir NORD :

- Trois salles de première catégorie
- Une salle de deuxième catégorie de 2 lits
- Une salle de troisième catégorie de 3 lits sans toilette interne
- Une salle des CES et Internes
- Une salle de consultation endocrinologique
- Deux toilettes répartis entre personnels et certains malades et leurs accompagnants
- Une grande salle de conférence en face de l'escalier principal et à mi-chemin entre les couloirs

Au couloir EST : Couloir des bureaux

- Quatre bureaux des professeurs avec chacun une salle de consultation pour les Professeurs : Hamar Alassane Traoré, Abdel Kader Traoré, Mamadou Dembélé et Mme Kaya Assétou Soukho
- Deux bureaux des assistants et praticiens hospitaliers
- Une salle de consultation des professeurs
- Un bureau du major
- Une salle des archives
- Le personnel est composé de médecins spécialistes en médecine interne, en hépatogastro-entérologie, d'internes des hôpitaux, de médecins étudiants en spécialisation de médecine interne, de thésards, d'infirmiers et de garçons de salle – GS- (techniciens de surface).

2.2. Type et période d'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective des données sur une période de 10 mois, du 1^{er} aout 2018 au 31 Mai 2019.

2.3. Population d'étude

Cette étude s'est intéressée aux patients hospitalisés dans le service de médecine interne.

2.4. Echantillonnage

Théoriquement la taille de l'échantillon se calcule avec la formule suivante :

$$n = \frac{t^2 * p * (1 - p)}{m^2}$$

n : Taille d'échantillon pour l'obtention de résultats significatifs pour un évènement et un niveau de risque fixé.

t : Niveau de confiance (la valeur type du niveau de confiance de 95% sera 1,96)

p : Proportion estimée de la population qui représente la caractéristique.

m : Marge d'erreur (généralement fixée à 5%)

Dans notre étude, il s'agissait d'un recrutement exhaustif des patients hospitalisés dans le service.

L'échantillonnage était exhaustif dans notre étude.

2.4.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude, les dossiers de tous les patients hospitalisés, recevant ou ayant reçu une prescription d'un ou de plusieurs antibiotiques durant la période de l'étude

2.4.2. Critères de non inclusion

N'étaient pas inclus dans notre étude les patients suivants :

- les patients non hospitalisés.
- les patients hospitalisés et ne recevant aucun traitement d'antibiotiques durant toute la période d'étude.
- les patients en dehors de la période d'étude.

2.5. Matériels et méthodes

Les données ont été collectées à partir des dossiers d'hospitalisation. L'outil de collecte était constitué d'un questionnaire servant de fiches d'enquête.

2.5.1. Variables étudiées

Co-variables explicatives

- Les facteurs sociodémographiques et le mode d'admission
- Age, sexe, profession, domicile, situation matrimoniale, mode d'admission.
- les antécédents médicaux
- Antécédents médicaux : diabète, HTA, VIH, ulcère, tuberculose, etc.
- Notion de prise d'antibiotiques avant hospitalisation
- Principales indications des antibiotiques
- Antibiotique prescrit
- Famille thérapeutique
- Voie d'administration
- Posologie
- Dose (mg)
 - Nombre de prise
- Résultats les examens biologiques
- Résultats de la NFS, CRP, VS.
- Résultats d'hémoculture, ECBU, ECB Pus, examen des selles, examen du LCR, examen du crachat, prélèvement vaginale, prélèvement de gorge, etc.
- l'antibiogramme
- Germes isolés, résultats de l'antibiogramme
- Sensibilité aux antibiotiques en fonction de l'indication de l'antibiogramme
- Conformité
- conformité pharmacologique de l'antibiothérapie
- conformité à l'écologie bactérienne de l'antibiotique prescrit
- durée et le séjour d'hospitalisation en jour
- Evolution au cours de l'hospitalisation

Définitions opérationnelles

- ❖ Conformité des ATB au foyer infectieux : Nous parlons de conformité des antibiotiques au foyer infectieux lorsque l'antibiotique prescrit en thérapie probabiliste est conforme aux antibiotiques usuels du foyer infectieux.
- ❖ Conformité des ATB à l'indication de l'antibiogramme : Nous parlons de conformité des antibiotiques à l'indication de l'antibiogramme lorsque l'antibiotique prescrit après antibiogramme est conforme à l'indication de l'antibiogramme.

- ❖ Conformité des ATB à la posologie : Nous parlons de conformité des antibiotiques à la posologie lorsque l'antibiotique prescrit au cours de l'hospitalisation du patient est conforme à la posologie usuelle de l'antibiotique.
- ❖ Conformité de l'antibiothérapie probabiliste à l'écologie bactérienne : Nous parlons de conformité de l'antibiothérapie probabiliste à l'écologie bactérienne lorsque l'antibiotique prescrit en probabiliste est sensible à la bactérie retrouvée après antibiogramme

2.5.2. Technique et déroulement de l'étude

Nous ne nous sommes intéressés qu'aux prescriptions d'antibiotiques faites chez les patients hospitalisés. Ces prescriptions sont habituellement faites par les médecins, les D.E.S. ou le stagiaire interne qui les constituent dans le dossier médical du patient.

Afin de recueillir les informations nécessaires, nous avons commencé un stage dans le service de médecine interne. Nous étions présents à temps partiel les matinées dans le service, la majorité des prescriptions aux personnes hospitalisées étant faites durant cette période de la journée.

Nous avons suivi les visites médicales, consulté les dossiers médicaux des patients et les résultats des analyses biomédicales. Ceci nous a permis de recueillir les données sociodémographiques de chaque patient, les antécédents médicaux, les traitements reçus avant admission, la situation clinique, le diagnostic médical des patients et les prescriptions journalières que nous avons consignés sur une fiche d'enquête individuelle. Cette fiche nous a permis de prendre en compte et d'analyser quotidiennement les prescriptions chaque nouvelle prescription ou toute modification du traitement reçu.

2.6. Saisie et analyse des données

La saisie des données a été effectuée à l'aide du logiciel Microsoft Word office version 2019. Quant à l'analyse des données, elle s'est faite à l'aide du logiciel Microsoft EXEL version 2019 et du logiciel IBM SPSS Statistics 25.0 et le χ^2 de Pearson avec une valeur de $p < 0,05$.

2.7. Considération éthique et déontologique

Une autorisation du chef de service de la médecine interne a été obtenue avant le démarrage de cette étude. L'accord verbal des prescripteurs à travers l'explication du but de notre étude et la garantie de la confidentialité des données recueillies ont préalablement été obtenus avant le démarrage de l'étude.

RÉSULTATS

3. RESULTATS

D'aout 2018 à Mai 2019, 203 patients ont été inclus dans notre étude dans le service de médecine interne sur un total de 390 patients hospitalisés ; soit une fréquence de 1,92 ayant reçu d'antibiothérapie.

3.1. Données sociodémographiques

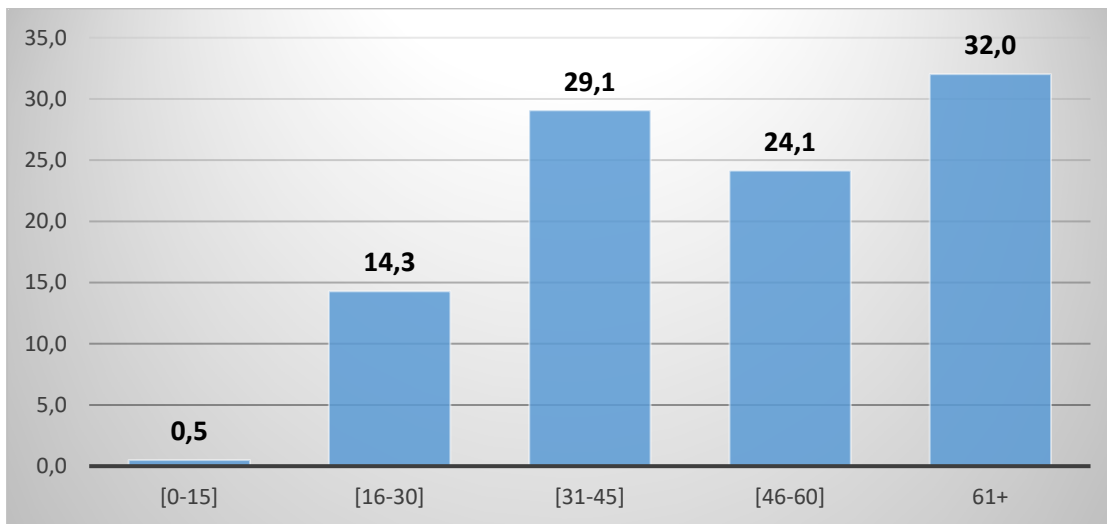


Figure 42: Répartition des patients selon l'âge

La tranche d'âge de 61 ans et + représentait 32,0%.

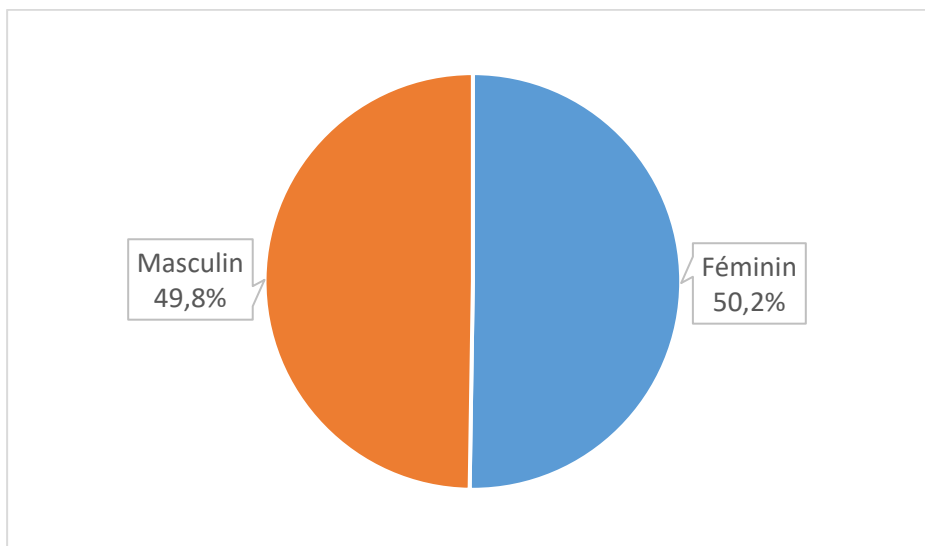


Figure 43 : Répartition des patients selon le sexe

Le sexe féminin (50,2%) était presque égale au sexe masculin avec un sexe ratio de 0,99.

Tableau X: Répartition des patients selon le lieu de résidence

Adresse du patient	Effectif	Fréquence %
Bamako	144	70,9
Hors Bamako	59	29,1
Total	203	100,0

La majorité des patients venait de Bamako (70,9%).

Tableau XI: Répartition des patients selon le mode d'admission dans le service

Mode d'admission des patients	Effectif	Fréquence %
Consultation médicale	119	58,6
Référé d'autres structures	45	22,2
transfert d'autres services	39	19,2
Total	203	100,0

Les patients viennent majoritairement des consultations médicales (58,6%).

Tableau XII: Répartition des patients selon les antécédents médicaux personnels n=203

Antécédents médicaux personnel	Effectif	Fréquence %
Diabète	56	24,9
HTA	55	24,5
UGD	38	16,9
VIH	28	12,4
Tuberculose	3	1,3
Autres antécédents*	45	20

* l'asthme, la drépanocytose...

Chez nos 203 patients, les antécédents médicaux personnels étaient au nombre de 225.

Dans le service les antécédents médicaux personnels sont entre autres l'HTA (24,5%), le diabète (24,9%), le VIH (12,4%), la tuberculose (1,3%) et l'ulcère gastroduodéal (16,9%).

3.2. Antibiothérapie

L'antibiothérapie a été prescrite 348 fois chez les 203 patients inclus dans notre étude. Il s'agissait de 106 patients en monothérapie soit 52% et de 97 patients en polythérapie soit 48%

Antibiothérapies	Effectif	Fréquence %
Antibiothérapie probabiliste	295	83,9
Antibiothérapie après antibiogramme	53	16,1

Figure 44 Répartition des patients selon l'antibiothérapie utilisée n=203

L'antibiothérapie probabiliste représentait 83,9% des antibiothérapies sur un total de 348 antibiothérapies.

3.2.1. Antibiothérapie Probabiliste

Tableau XIII: Répartition des patients selon les indications de l'antibiothérapie probabiliste

Indications de l'antibiothérapie	Effectif	Fréquence %
Infection broncho-pulmonaire	54	26,6
Infections génito- urinaires	40	19,7
Infection Hépatique	29	14,3
Infections digestives	27	13,3
Infections opportunistes liées au VIH	20	9,9
Infection ostéoarticulaire	17	8,4
Syndrome infectieux sur Crise vaso occlusive	9	4,4
Infections cutanées	4	2,0
Autres*	3	1,5
Total	203	100,0

**Cardiomyopathie de Neadow (1), Névralgie du trijumeau sur tumeur cérébrale (1), Péricardite aigue Hyperthyroïdie (1).*

Les infections broncho-pulmonaires (26,6%) et les infections génito- urinaires (19,7%) représentaient la majorité des indications de prescription d'antibiotiques.

Tableau XIV: Répartition des antibiotiques probabilistes prescrits dans le service

Antibiotiques probabilistes	Effectif	Fréquence %
Amoxicilline acide clavulanique	114	38,6
Amoxicilline	20	6,8
Métronidazole	37	12,6
Ceftriaxone	30	10,2
Céfotaxime	6	2,0
Cotrimoxazole	24	8,1
Ciprofloxacine	19	6,5
Ciprofloxacine + Tinidazole	1	0,3
Norfloxacine	10	3,4
Ofloxacine	1	0,3
Lévofloxacine	7	2,4
Clarithromycine	16	5,4
Azithromycine	2	0,7
Rifampicine	6	2,0
Gentamycine	1	0,3
Pyostacine	1	0,3

Au cours de l'antibiothérapie probabiliste, 295 antibiotiques ont été prescrits chez nos 203 patients.

Les antibiotiques probabilistes les plus prescrits étaient l'Amoxicilline + Acide clavulanique 38,6%, le Métronidazole (12,6%) et la Ceftriaxone (10,2%).

Tableau XV Répartition des classes d'antibiotiques probabilistes prescrits dans le service

Classes d'antibiotiques	Effectif	Fréquence %
Pénicillines	134	45,4
Fluoroquinolone	38	12,9
Nitro-5-imidazolé	37	12,6
Céphalosporine	36	12,3
Sulfaméthoxazole + triméthoprime	24	8,1
Macrolide	18	6,1
Rifamycine	6	2,0
Aminoglycosides	1	0,3
Synergistines	1	0,3

Les Bêtalactamines et les fluoroquinolones sont les classes d'antibiotiques les plus prescrits en antibiothérapie probabiliste.

3.2.2. Antibiothérapie après antibiogramme

L'antibiothérapie après antibiogramme était réalisée 53 fois chez 41 patients sur nos 203 patients inclus dans notre étude.

3.2.2.1. Examens biologiques

Tableau XVI: Répartition des 41 patients selon la nature des produits pathologiques

Produits pathologiques	Effectif	Fréquence %
Urine	55	39,6
Pus	19	13,7
Crachat	18	12,9
Ascite	13	9,4
Prélèvement vaginal	10	7,2
Sang	9	6,5
LCR	8	5,8
Liquide pleural	3	2,1
Expectoration	2	1,4
Selle	2	1,4

Dans notre échantillon, seul 41 patients ont eu à faire des examens biologiques suivit d'antibiogramme. Au total 139 examens cyto bactériologiques des produits pathologiques ont été réalisés chez ses patients.

L'examen cyto bactériologique des urines représentait 39,6% des examens réalisés.

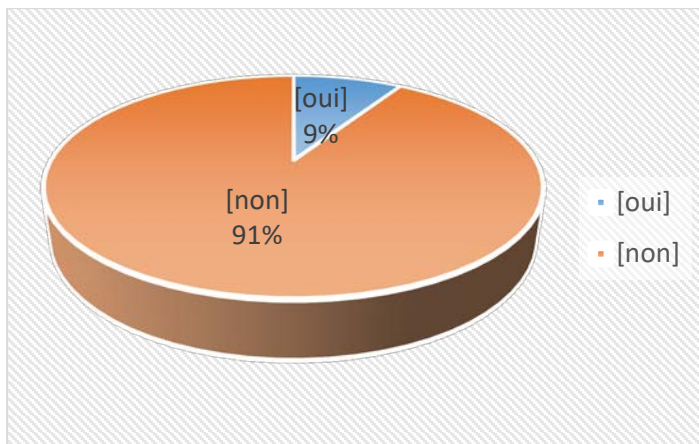


Figure 45 : Répartition des patients en fonction de la réalisation des crachats BAAR

Le crachat BAAR était réalisé chez 9% de nos 41 patients ayant fait des examens biologiques.

Tableau XVII: Répartition des patients selon les germes isolés dans les liquides biologiques

<i>Germes isolés</i>	Effectif	Fréquence %
<i>Escherichia coli</i>	26	38,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	11,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	8,8
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	7,4
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	5,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	4,4
<i>Proteus penneri</i>	2	2,9
<i>Gardenerella vaginalis</i>	2	2,9
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	2,9
Autres*	10	14,7

**Enterococcus faecalis* (1), *Enterococcus faecium* (1), *Acinetobacter lwoffii* (1), *Enterococcus Spp* + *Candida albicans* (1), *Morganella morgani* (1), *Streptococcus spp* (1), *Proteus mirabilis* (1), *Pseudomonas putida* (1), *Serratia marcescens* (1), *Staphylococcus haemolyticus* (1).

Les germes isolés après les examens biologiques étaient au nombre de 68 chez nos 41 patients ayant fait des examens biologiques suivis d'antibiogramme.

Les germes les plus isolés au cours des examens cyto bactériologiques des liquides biologiques sont l'Escherichia coli (38,2%) et le Klebsiella pneumoniae (11,8%).

3.2.2.2. Antibiotique prescrit après antibiogramme

Tableau XVIII: Répartition des antibiotiques prescrits dans le service après antibiogramme

Antibiotiques prescrits après antibiogramme	Effectif	Fréquence %
Ciprofloxacine	13	24,5
Lévofloxacine	2	3,8
Norfloxacine	1	1,9
Ofloxacine	1	1,9
Imipenème	9	17
Méropénème	2	3,8
Nitrofurantoïne	4	7,6
Amikacine	3	5,7
Tobramycine	1	1,9
Amoxicilline acide clavulanique	3	5,7
Gentamycine	3	5,7
Fosfomycine	3	5,7
Ceftriaxone	2	3,8
Céfixime	1	1,9
Céfotaxime	1	1,9
Cotrimoxazole	2	3,8
Rifampicine	1	1,9
Pyostacine	1	1,9

Les antibiotiques prescrits après antibiogramme étaient au nombre de 53 chez nos 41 patients ayant fait des examens biologiques suivit d'antibiogramme.

Il s'agissait de la ciprofloxacine (24,5%), des antibiotiques prescrits et l'imipenème (17,0%).

Tableau XIX: Répartition des classes d'antibiotiques prescrit dans le service après antibiogramme

Classes d'antibiotiques	Effectif	Fréquence %
Fluoroquinolone	17	32,1
Carbapénème	11	20,8
Nitrofurane	4	7,6
Aminoside	4	7,6
Pénicilline	3	5,6
Aminoglycosides	3	5,6
Acide phosphonique	3	5,6
Céphalosporine	4	7,6
Sulfaméthoxazole + triméthoprime	2	3,7
Rifamycine	1	1,9
Synergistines	1	1,9

Les classes d'antibiotiques prescrits après antibiogramme étaient les Fluoroquinolones et les carbapénèmes.

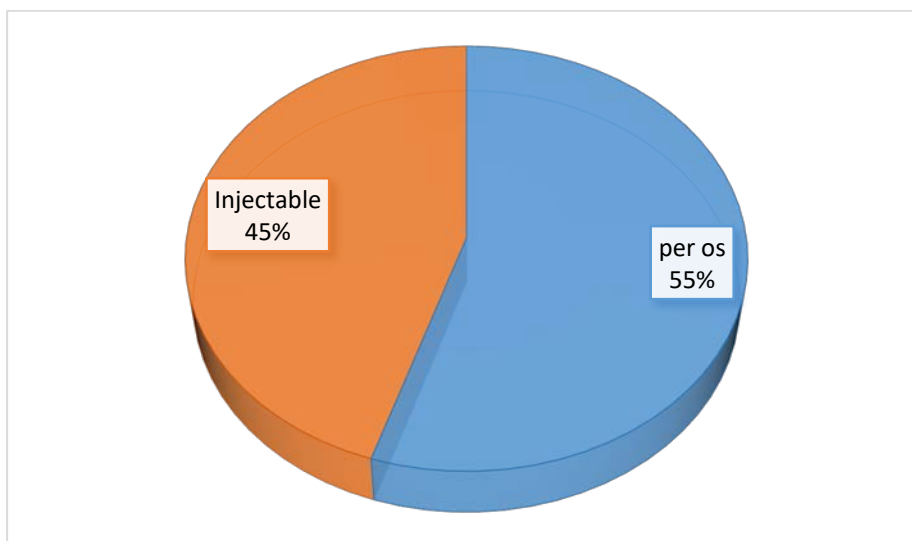


Figure 46 : Voie d'administration des antibiotiques

Les antibiotiques étaient prescrits majoritairement par voie orale (55%) pour toutes les antibiothérapies réalisées chez nos 203 patients.

3.3. Analyse pharmacothérapeutique

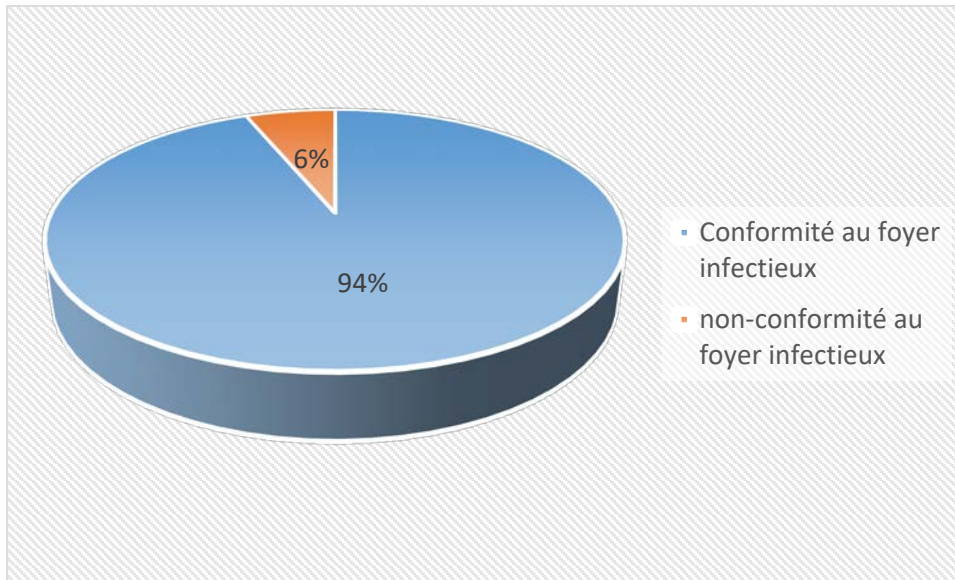


Figure 47 Conformité des antibiotiques au foyer infectieux avant l'antibiogramme

Sur les 295 antibiotiques prescrits en antibiothérapie probabiliste, 94% étaient conformes au foyer infectieux.

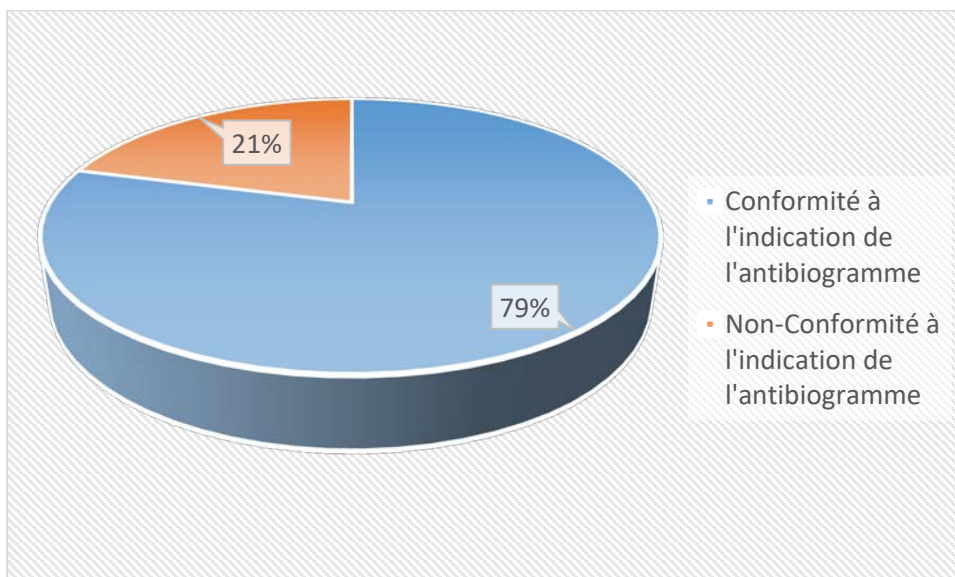


Figure 48 : Conformité des antibiotiques à l'indication de l'antibiogramme

Sur les 53 antibiotiques prescrits après antibiogramme, 79,2% étaient conformes à l'indication de l'antibiogramme.

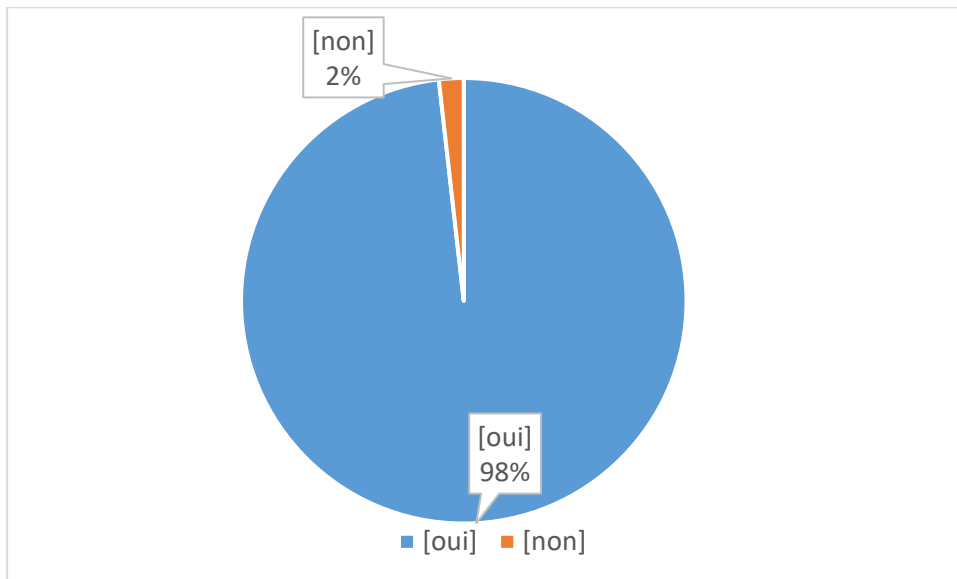


Figure 49 Conformité de tous les antibiotiques prescrits au cours de l'hospitalisation à la posologie

Sur les 348 antibiotiques prescrits, 98% étaient conformes à la posologie.

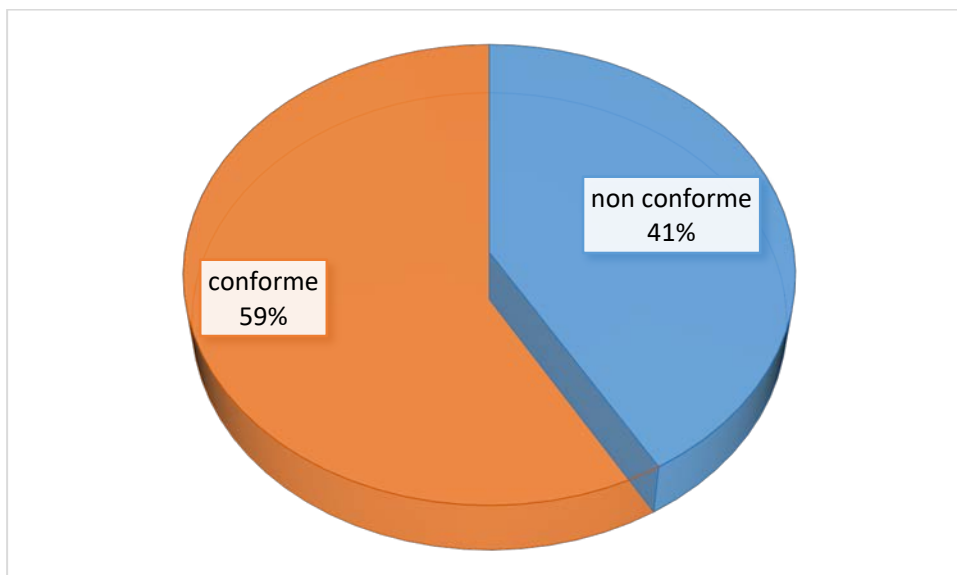


Figure 50 Conformité de l'antibiothérapie probabiliste à l'écologie bactérienne

Quarante un pourcent (41%) des antibiotiques prescrits en antibiothérapie probabiliste (295 antibiotiques probabilistes) n'étaient pas conformes aux antibiotiques sensibles du germe isolé.

3.4. Evolution au cours de l'hospitalisation

Evolution favorable	Effectif	Fréquence %
Evolution favorable	75	37
Evolution stationnaire	59	29
Décès	69	34
Total	203	100,0

La majorité des patients (37%) sortaient de l'hospitalisation avec une évolution favorable. L'évolution stationnaire était justifié par les sorties contre avis médical et les références.

3.5. Tableaux analytiques

Tableau XX: Conformité des classes d'antibiotiques en fonction de l'indication

Classes d'antibiotique	Conformité ou non de l'antibiothérapie		Total
	Oui	Non	
Bêtalactamines	127 (36,5%)	54 (15,5%)	181(52,0%)
Sulfamides-triméthoprim	33 (9,5%)	1 (0,3%)	34(9,8%)
Fluoroquinolones	53 (15,22%)	2 (0,6%)	55(15,8%)
5 Nitro-Imidazolés	31 (8,9%)	0	31(8,9%)
Aminosides	3 (0,8%)	0	3(0,8%)
Macrolides	32 (9,1%)	1 (0,3%)	33(9,4%)
Rifamycine	7 (2,0%)	0	7(2,0%)
Nitrofuranes	4 (1,1%)	0	4(1,1%)
Total	290(83,3%)	58(16,7%)	348(100%)

Chi2 de Pearson= 626,250 pPr < 0.001

Les bêtalactamines étaient les antibiotiques les plus fréquemment non conformes (15,5%).

[p<0,001]

Nous avons eu au total n=348 antibiotiques utilisés par nos 203 patients inclus dans notre étude.

Tableau XXI: Conformité des classes d'antibiotiques à la posologie

Conformité ou non des classes d'antibiotiques à la posologie			
Classes d'antibiotique	Oui	Non	Total
[Bêtalactamines]	179 (51,4%)	2(0,6%)	181(52%)
Sulfamides-triméthoprime	35 (10,1%)	0	35(10,1%)
Fluoroquinolones	55 (15,8%)	0	55(15,8%)
5 Nitro-Imidazolés	29 (8,3%)	1 (0,3%)	30(8,6%)
Aminosides	3 (0,8%)	0	3(0,8%)
Macrolides	32 (9,2%)	1 (0,3%)	33(9,5%)
Rifamycine	6 (1,7%)	1 (0,3%)	7(2,0%)
Nitrofuranes	4 (1,2%)	0	4(1,2%)
Total	343(98,6%)	5(1,4%)	348(100%)

Les bêtalactamines semblaient être les antibiotiques les plus fréquemment non conforme à la posologie (0.6%), suivie des Nitro-5-imidazolés (0,3%) [Chi2 de Pearson impossible].

3.6. [Interactions médicamenteuses](#)

Tableau XXII : Interactions médicamenteuses (n=203)

Niveau d'interactions médicamenteuses	Interactions médicamenteuses	Effectif
Précautions d'emploi	Ciprofloxacine + Fer	2 (5,4%)
Associations à prendre en compte	Amoxicilline + Acide clavulanique + Ringer lactate	26 (70,3%)
	Cotrimoxazole + Ringer lactate	9 (24,3%)

Chez nos 203 patients, nous avons eu 37 cas d'interactions médicamenteuses.

L'Association Amoxicilline + Acide clavulanique + Ringer lactate représentait 70,3% des interactions médicamenteuses.

**COMMENTAIRES ET
DISCUSSION**

4. DISCUSSION

Notre discussion va se structurer en ces différentes parties :

- Contraintes de l'étude
- Méthodologie
- Caractéristiques de la population d'étude
- Antibiothérapie
- Examens biologiques
- Analyse pharmacothérapeutique

4.1. Contraintes de l'étude

- En raison d'un caractère rétrospectif, certaines données n'ont pas été retrouvées et/ou étaient parcellaires.
- La non réalisation de certains examens complémentaires par tous les patients.

Malgré les limites nous avons pu avoir quelques résultats

4.2. Méthodologie

Notre étude était transversale à visée descriptive et analytique avec une phase de recueil rétrospective des données, puis une phase de recueil prospectif, ce qui nous a permis d'intégrer le personnel du service et de suivre la prescription des antibiotiques, des patients hospitalisés. Certaines études réalisées sur l'antibiothérapie en milieu hospitalier étaient prospectives [8][21][7].

Contrairement à plusieurs études réalisées sur l'antibiothérapie à l'officine [9] nous avons préféré une étude en amont pour mieux observer la prescription des antibiotiques en milieu hospitalier et l'attitude du personnel de l'hôpital devant les cas de pathologies bactériennes.

Nous avons recueilli les données grâce à une fiche d'enquête qui nous permettait d'avoir les informations sur les patients, les indications des différents antibiotiques administrés et les natures, familles, posologies, voies d'administration des antibiotiques utilisés. On relevait également les différentes données biologiques qui ont motivé la prescription des antibiotiques et les examens bactériologiques. Tout cela a permis d'effectuer l'analyse pharmacothérapeutique des prescriptions d'antibiotiques.

4.3. Caractéristiques de la population d'étude

❖ Age

Tableau XXIII: Tranche d'âge des patients dans les différentes études

Les études	La tranche d'âge(années)	Pourcentage %
Davakan A.[8]	[25 - 35]	22,2
YANNICK N.[21]	[26 - 45]	33,8
Notre étude	[60 - +]	32,0

La tranche d'âge dans notre étude était de 61ans et + avec un pourcentage de 32,0%. Ce résultat est différent de ceux de YANNICK N.[21] et de Davakan A.[8] qui avaient une population beaucoup plus jeune. Cela pourrait s'expliquer par le fait que leurs études respectives ont eu lieu dans le service de médecine interne au Bénin et dans le service de réanimation au Mali.

❖ Sexe

Tableau XXIV: Sex-ratio homme /femme dans les différentes études

Les études	Homme %	Femme %	Sex- ratio H/F
Davakan A.[8]	49,6	50,4	0,98
YANNICK N.[21]	49	51	0,97
ALLOUSSI H.[7]	54,3	45,7	1,18
Notre étude	49,8	50,2	0,99

Dans notre étude nous avons un sexe- ratio de **0,99** (49,8% hommes et 50,2% femmes). Nos résultats étaient différents de ceux de ALLOUSSI H.[7] qui retrouve une prédominance du sexe masculin avec un sexe ratio de 1,18. Mais nos résultats concordent avec plusieurs autres études [7,21,8] qui montraient une prédominance féminine. Cela pourrait s'expliquer par une admission plus ou moins équilibrée des sujets des deux sexes dans les services d'études.

❖ Mode d'admission

Tableau XXV: Mode d'admission des patients dans les différentes études

Les études	Mode d'admission	Pourcentage %
Davakan A.[8]	Consultations médicales	48,7
YANNICK N.[21]	Service des urgences	46.6
ALLOUSSI H.[7]	Service des urgences	26,7
Notre étude	Consultations médicales	58,6

Nos résultats concordent avec ceux de Davakan A. [8] qui montrent que les patients hospitalisés recevant un traitement d'antibiotique provenaient des consultations médicales. Nos résultats étaient différents de ceux de ALLOUSSI H.[7] et de YANNICK N.[21] qui montrent que les patients hospitalisés recevant un traitement d'antibiotique provenaient du service des Urgences.

4.4. Antibiothérapie

Tableau XXVI: Les indications des antibiothérapies

Les études	1 ^{ère} Indication	2 ^{ème} Indication
Davakan A.[8]	infections opportunistes liées au VIH (22,2%)	les infections broncho- pulmonaires (21,4%)
YANNICK N.[21]	Péritonite (13,4%)	---
ALLOUSSI H.[7]	Infections respiratoires basses (25,7%)	Infections uro-génitales (24,8%)
Notre étude	infections broncho- pulmonaires (26,6%)	infections génito- urinaires (19,7%)

Dans notre étude les infections broncho-pulmonaires (26,6%) et les infections génito- urinaires (19,7%) représentaient la majorité des indications de prescription d'antibiotiques ce qui est conforme à l'étude de ALLOUSSI H. [7] au Maroc. Nos résultats sont contraires à celui de Davakan A. [8] au Bénin qui retrouve que les prescriptions d'antibiotiques étaient motivées en majorité par les infections opportunistes liées au VIH (22,2%), les infections broncho-pulmonaires (21,4%).

Tableau XXVII: Type d'antibiothérapie dans les différentes études

Les études	Antibiothérapie probabiliste	Antibiothérapie après Antibiogramme
YANNICK N.[21]	64,9%	35,1%
Notre étude	83,9%	16,1%

Dans notre étude l'antibiothérapie probabiliste représentait 83,9%. Ces résultats concordent avec celui de Yannick N. (64.9%).

4.5. Examens biologiques

Tableau XXVIII: Germes isolés dans les différentes études

Les études	Germes isolés 1	Germes isolés 2
Davakan A.[8]	E. coli (28,6%)	K. pneumoniae (28,6%)
YANNICK N.[21]	A. baumannii (25%)	E. coli (12,5%)
Notre étude	E. coli (13,7%)	K. pneumoniae (11,8%)

Dans notre étude *Escherichia coli* (38,2%) était en tête de file et le *Klebsiella pneumoniae* (11,8%). Cela est conforme à l'étude de Davakan A. [8] au Bénin qui trouve *E. coli* (28,6%) et *K. pneumoniae* (28,6%). Par contre celle de Yannick N. [21] au Mali retrouve *Acinetobacter Baumannii* (25%) comme chef de file et *Escherichia coli* (12,5%).

4.6. Les antibiotiques prescrits au cours de l'hospitalisation

Dans notre étude les antibiotiques probabilistes les plus prescrits étaient l'Amoxicilline + Acide clavulanique 38,6%, le Métronidazole (12,6%) et la Ceftriaxone (10,2%).

Les antibiotiques les plus prescrits étaient la ciprofloxacine (24,5%) et l'imipénème (17,0%) après antibiogramme.

Notre étude est en accord avec d'autres études.

Tableau XXIX: Les antibiotiques prescrit dans les différentes études

Les études	1 ^{er} Antibiotique	2 ^{ème} antibiotique	3 ^{ème} antibiotique
Davakan A. [8]	métronidazole (26,6%)	Ceftriaxone (22,9%)	Amoxicilline + Acide clavulanique (15,3%).
YANNICK N. [21]	Ceftriaxone (46,8%)	Ceftriaxone + Métronidazole (35,5%)	Amoxicilline + Acide Clavulanique (27,7 %)
ALLOUSSI H. [7]	Amoxicilline Acide Clavulanique (31,4%)	---	---
Jean C. E. [9]	Amoxicilline Acide Clavulanique (16,3%)	Métronidazole (16,2%)	Ceftriaxone (15,8%)

Ces différents antibiotiques sont fréquemment prescrits en milieu hospitalier à cause de leurs diverses indications en matière d'infections bactérienne. Notre étude a révélé que l'amoxicilline était beaucoup moins prescrit que la forme associée à l'acide clavulanique.

❖ Famille d'antibiotiques

Tableau XXX: Famille des antibiotiques dans les différentes études

Les études	Famille d'antibiotique 1	Famille d'antibiotique 2
Davakan A.[8]	Bêtalactamine (44%)	Nitro-5-Imidazolés (26,6%)
ALLOUSSI H.[7]	Bêtalactamine (40%)	Fluoroquinolone (7,6%)
Notre étude	Bêtalactamine	Fluoroquinolone

La famille d'antibiotique la plus prescrite était les bêtalactamines suivis des fluoroquinolones dans notre étude ; cela coïncide avec les résultats de ALLOUSSI H.[7] au Maroc dans le service des urgences qui retrouve les Bêtalactamines (40%) et les Fluoroquinolones (7,6%) . Par contre les résultats de Davakan A.[8] au Bénin nous montre que la famille d'antibiotiques la plus prescrite était celle des Bêtalactamines (44%) suivis des Nitro-5-imidazolés (26,6%).

❖ Voie d'administration

Tableau XXXI: Voie d'administration utilisée dans les différentes études

Les études	1 ^{er} Antibiotique	Pourcentage %
Davakan A.[8]	Voie parentérale	87,5%
YANNICK N.[21]	Voie parentérale	96%
ALLOUSSI H.[7]	Voie orale	71,4%
Jean C. E.[9]	Voie parentérale	63%
Notre étude	Voie orale	55%

Nous avons constaté une préférence pour la voie orale (55%) dans notre étude ce qui est identique à l'étude de ALLOUSSI H.[7] au Maroc. Par contre dans d'autres études la principale voie d'administration des antibiotiques était la voie parentérale [8] [21] [9].

4.7. Analyse pharmacothérapeutique

❖ Conformité des antibiotiques au foyer infectieux avant l'antibiogramme

Tableau XXXII: Conformité des antibiotiques au foyer infectieux avant antibiogramme dans les différentes études

Les études	% de conformité au foyer infectieux
ALLOUSSI H. [7]	94,3%
Davakan A. [8]	89,5%
Notre étude	94%

Dans notre étude, parmi les antibiotiques prescrits, 94% étaient conformes au foyer infectieux. Cela est conforme aux études de ALLOUSSI H. [7] (94,3%) et de Davakan A.[8] (89,5%).

❖ Conformité des antibiotiques après antibiogramme

Dans notre étude, après antibiogramme, 79,2% des antibiotiques prescrits étaient conformes à l'indication de l'antibiogramme. Ces résultats sont similaires aux résultats de ALLOUSSI H. [7] qui trouve (70,5%).

❖ Posologie

Tableau XXXIII: Conformité des antibiotiques à la posologie dans les différentes études

Les études	Conformité de la Posologie %
Davakan A. [8]	83,9
ALLOUSSI H. [7]	92,5
Jean C. E. [9]	57,9
Notre étude	98

Il faut respecter les posologies et les rythmes d'absorption recommandés afin d'assurer les concentrations appropriées au site de l'infection et éviter les surdosages. Dans notre étude, sur la totalité des antibiotiques prescrits, 98% étaient conformes à la posologie, ce qui est conforme aux études de **ALLOUSSI H.**[7] 92,5% et de **Davakan A.**[8] 83,9%.

❖ Conformité des familles des antibiotiques à l'indication

Dans notre étude les bêta-lactamines étaient la famille d'antibiotique la plus fréquemment non conformes (15,5%). Par contre l'étude de Davakan A.[8], montre que les Aminosides représentaient la famille d'antibiotique avec la plus grande fréquence de non-conformité à l'indication (22,2%).

❖ Conformité des familles d'antibiotiques à la posologie

Les bêta-lactamines étaient les antibiotiques les plus fréquemment non conformes à la posologie (0.6%) dans notre étude.

❖ Conformité à l'écologie bactérienne

Dans notre étude 41% des antibiotiques prescrits en antibiothérapie probabiliste n'étaient pas conformes aux antibiotiques sensibles du germe isolé. Les mêmes résultats sont retrouvés chez Davakan A.[8] (55%). Cela s'explique peut-être par l'usage abusif des antibiotiques, la mauvaise compliance, les diagnostics non confirmés d'infection bactérienne, le non-respect des posologies, les mesures d'hygiène inadéquates dans nos hôpitaux, la promiscuité des patients hospitalisés.

Selon la littérature les antibiotiques les plus générateurs de résistances sont les fluoroquinolones, les céphalosporines de 3^{ème} génération et l'amoxicilline + acide clavulanique. [22]

4.8. Interactions Médicamenteuses

Peu d'attentions sont portées aux contre-indications, associations déconseillées, précautions d'emploi et associations à prendre en compte lors des associations médicamenteuses. Pourtant la connaissance des interactions médicamenteuses améliorerait l'usage rationnel des antibiotiques. Durant l'analyse pharmacothérapeutique, nous avons répertorié les potentielles interactions médicamenteuses. Elles étaient des précautions d'emploi et des associations à prendre en compte[23,24].

- Les précautions d'emploi

Ciprofloxacine + Fer : Le fer diminue l'absorption de la ciprofloxacine et pour cela il faut prendre les sels de fer à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures si possible).

Des précautions peuvent être prises pour minimiser les effets de ce type d'interaction, notamment l'adaptation de la posologie, de la durée du traitement et du rythme des prises.

- Les associations à prendre en compte

Les hyperkaliémiants : le ringer lactate est un médicament hyperkaliémiant qui a été associé avec d'autres antibiotiques également hyperkaliémiants : l'amoxicilline + acide clavulanique et le cotrimoxazole.

L'effet hyperkaliémiant de l'amoxicilline + acide clavulanique s'explique par la présence d'acide clavulanique sous forme de clavulanate de potassium et l'effet hyperkaliémiant du cotrimoxazole s'explique par la présence du triméthoprime.

Il faudrait prendre tout cela en compte en fonction de l'état du malade.

4.9. Evolution des patients hospitalisés dans les différentes études

Tableau XXXIV: Evolution des patients hospitalisés dans les différentes études

Les études	Favorable %	Stationnaire %	Décès %
Davakan A.[8]	37,6	24,8	13,7
YANNICK N.[21]	73,2	--	26,8
Notre étude	37	29	34

Dans notre étude la majorité des patients (37%) sortaient de l'hospitalisation avec des évolutions favorables. Ces différentes évolutions étaient liées au mode de sortie, surtout les évolutions stationnaires qui étaient en concordance avec les sorties contre avis médical. Le manque de moyens financiers était la principale cause des sorties contre avis médical. Concernant le taux de décès, il est proche des différents résultats. Nos résultats sont similaires à ceux de Davakan A.[8] qui a trouvé 37,6% d'évolution favorable.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

CONCLUSION

Au sein du service de médecine interne du CHU Point G, la prescription des antibiotiques aux patients hospitalisés est avant tout probabiliste. Pour cela il faudrait s'assurer de la pertinence d'instaurer une antibiothérapie en s'appuyant sur les marqueurs biologiques de l'infection et un examen clinique adéquat.

La famille d'antibiotique la plus prescrite était les bêta-lactamines suivis des fluoroquinolones. Parmi les antibiotiques prescrits, 94% étaient conformes au foyer infectieux en thérapie probabiliste. Après antibiogramme, 79,2% des antibiotiques prescrits étaient conformes à l'indication de l'antibiogramme.

Sur la totalité des antibiotiques prescrits, 98% étaient conformes à la posologie

Dans notre étude 41% des antibiotiques prescrits en antibiothérapie probabiliste n'étaient pas conformes aux antibiotiques sensibles du germe isolé.

Le respect des normes pharmacothérapeutiques demeure alors indispensable pour la prescription de l'antibiotique adapté à la situation clinique.

Face aux nombreuses résistances des bactéries aux antibiotiques prescrits en thérapie probabiliste dans le service, la demande d'examens bactériologiques constitue alors un grand atout dont les prescripteurs doivent se servir pour optimiser leurs prescriptions.

Tous ces facteurs contribueront à une meilleure prescription des antibiotiques et donc à la diminution de la résistance des bactéries aux antibiotiques.

RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude nous formulons les suggestions suivantes :

A l'endroit des autorités sanitaires

- ✓ Equiper les laboratoires des différents hôpitaux des moyens humains et matériels nécessaires pour la réalisation des examens bactériologiques et l'interprétation des antibiogrammes.
- ✓ Réactualiser les programmes de formation continue sur la prescription et l'utilisation des antibiotiques à l'attention des professionnels de santé.
- ✓ Mettre en place un guide d'antibiothérapie dans les hôpitaux afin d'optimiser l'usage rationnel des antibiotiques.
- ✓ Promouvoir l'organisation des activités de pharmacovigilance, de pharmacologie clinique et de pharmacie clinique au sein des hôpitaux.

Aux prescripteurs

- ✓ S'intéresser au programme de formation continue des sociétés savantes.
- ✓ Veiller à une bonne utilisation (posologie, voie d'administration, durée du traitement) de l'antibiotique le mieux adapté à la situation clinique.
- ✓ Demander dès que possible les examens bactériologiques pour optimiser la prescription.

Aux patients

- ✓ Eviter l'automédication.
- ✓ Respecter les conseils liés à l'utilisation des antibiotiques prescrits.

RÉFÉRENCES

[1] **Bambeke V. Tulkens P.**

Pharmacologie et Pharmacothérapie anti-infectieux. *Syllabus national belge de pharmacologie*, Bruxelles : UCL ; 2007. p. 1-134.

[2] **ROUSSEL C., VIAL F., HEYMANS G., RULLIÈRE R.**

Des moisissures à la pénicilline. *Histoire des Sciences Médicales*, 1981 ; vol. 15, no 1, p. 29-38.

[3] **BEFFA, F., BIZZOZZERO, T., KOFFI, M., et al.**

Guide pratique 2013 de prévention et de traitement des infections en établissement médico-social. 2013. 1, Lausanne : Bastien Ramseyer ; 2018. p. 1-8.

[4] **RABAUD C., BIRGE J.**

LE RÉFÉRENTIEL ANTIBIOVILLE : UNE AIDE A LA PRESCRIPTION ANTIBIOTIQUE. 6, Lorraine : V8 ; 2015. p. 1-7.

[5] **Mohsin C.**

La surconsommation d'antibiotiques menace la santé mondiale. France info. 2018 ; 1 : 1-11.

[6] **Siauve J, Lanoix JP, Boursier A, Joseph C, Sejourne A, Vaidie A, et al.**

Juste prescription d'antibiotiques, où en sommes-nous dans notre CHU. ELSEVIER MASSON. 2017 ; 47(4S) : 1-46.

[7] **ALLOUSSI HOUDA.**

Evaluation de la prescription des antibiotiques au service des urgences de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V DE RABAT : étude prospective à propos de 105 cas. Thès : Med, Université MOHAMED V RABAT, 2014 ; N°220. 61p.

[8] **DAVAKAN A. T.**

ANALYSE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES DANS LE SERVICE DE MEDECINE INTERNE DU CHUZ ABOMEY-CALAVI/SÔ-AVA : Thès, Pharm., Université d'Abomey-Calavi Faculté des Sciences et Santé, BENIN, 2017 ; N°183.103p.

[9] **Jean C. E. EWANE.**

ANALYSE PHARMACEUTIQUE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES A LA PHARMACIE HOSPITALIERE DU CHU POINT G », Thès, Pharm., UNIVERSITÉ DES SCIENCES DES TECHNIQUES, ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO Faculté de Pharmacie, MALI, 2014 ; N°14P49.119p.

[10] **E. PILLY.**

Prescription et surveillance des anti-infectieux chez l'adulte et l'enfant. N : 978-2-916641-67-6, Paris : ISBN ALINEA Plus-CMIT ; 2018. p. 720.

[11] **Durand DV. Le Jeune C.**

Guide pratique des médicaments DOROSZ. 36, Paris : Maloine ; 2016. p.1964.

[12] **Moulin M, Coquerel A.**

Abrégés de Pharmacologie : connaissances et pratiques. 2, Paris : Masson ; 2002. p.224.

[13] **Talbert M, Willoquet G, Gervais R.**

Guide pharmaco clinique. 4, Paris : Les éditions le moniteur des pharmacies ; 2015. p.1692.

[14] **Van Bambeke F, Tulkens P.**

Syllabus national belge de pharmacologie. 1, Bruxelles : UCL ; 2007-2008. p. 1-18.

[15] **Bouzgarou-Besbes N, Besbes MH.**

Règles de prescription d'un traitement antibiotique. 1, Monastir: SMGT; 2018. p.1-23.

[16] **Boyadjiev I, Garnier F, Martin C.**

Traitement antibiotique. Sepsis sévère et choc septique. 2, Paris : Springer ; 2011. p.168-196.

[17] **Auboyer C, Beaucaire G, Drugeon H, Gouin F, Granry JC, Jarlier V et al.**

Association d'antibiotiques ou monothérapie en réanimation chirurgicale et en chirurgie. Conférence d'expert. 1999 ; n°1 :1-9

[18] **Jacques AMAR**

PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DES ANTIBIOTIQUES. 173, Paris: Medline; 2013. p.135-234.

[19] **Farlow J., D. M. Wagner, M. Dukerich, M. Stanley, M. Chu, K. Kubota, et al.**

Structure et physiologie de la bactérie. Anatomie – structure. Dans : Farlow J., D. M. Wagner, M. Dukerich, M. Stanley, M. Chu, K. Kubota, et al. eds. Collégiale des enseignants de bactériologie-virologie-hygiène. Paris : SFM éditeur ; 2014. p.1-11.

[20] Structure bactérienne (Tirée de <http://www.ecosociosystemes.fr>). consulté le 07/06/2019

[21] **M. Y. NGBWA MBIA**

Evaluation de la qualité de l'antibiothérapie chez les patients hospitalisés en réanimation CHU - Gabriel Touré.docx », Thès : Med : USTTB Faculté de Médecine et d'odontostomatologie, MALI. 2016 ; N°16P27. 77 p.

[22] **Henard S, Mauffrey V, Fougnot S, Aissa N, Demore B, Rondelot G et al.**

Antibiolor. 6, Lorraine : V8 ; 2015. p. 1-77.

[23] **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).**

Thésaurus des interactions médicamenteuses.1, Paris : ANSM ; 2016. p.234.

[24] **Hodel M, Genné D.**

Antibiothérapie : interactions médicamenteuses et alimentaires. , Suisse : Rev Med Suisse ;
2009. vol. 5, p. 1-84.

ANNEXE 1

ANNEXES

FICHE D'ENQUETE

Objet : Analyse de la prescription

des antibiotiques dans le service

de médecine interne du CHU point G

Fiche n° :

I. Identité du patient

1. Numéro de dossier :

2. Nom :

3. Prénoms :

4. Age :

5. Poids :

6. Sexe :

7. Adresse :

8. Mode de recrutement

Consultation médicale Référé

Suites opératoires Transfert d'autres services

9. Motif d'hospitalisation

10. Antécédents médicaux, comorbidité :

HTA Diabète VIH/SIDA

Tuberculose Ulcère Gastro Duodéal

Autres _____

11. Le patient présente-t-il une allergie connue à un ou plusieurs antibiotiques

Oui Non

Si oui, préciser _____

II. Notion de prise antérieure d'antibiotiques

1. Le patient suivait-il un traitement d'antibiotiques avant son hospitalisation ?

Oui Non

Si oui, préciser _____

2. Antibiothérapie probabiliste curative

	Antibiotique prescrit (DCI, dosage,	Posologie	Voie d'administration	Durée du traitement
1				
2				
3				

3. Antibiothérapie probabiliste prophylactique

	Antibiotique prescrit (DCI, dosage,	Posologie	Voie d'administration	Durée du traitement
1				
2				
3				

III. Diagnostic

1. Date d'entrée _____

2. Diagnostics retenus

3. Prélèvements Biologiques

NFS

CRP

Vitesse de sédimentation

Sang Urines Selles LCR

Crachats liquide de ponction d'ascite

Autres _____

IV. Examens microbiologiques

1. Spécifié _____

Négatif Positif

2. Antibiogramme (après l'examen positif)

❖ Germes isolés : _____

Antibiogramme :
 Sensibilité _____
 Résistance _____
 Intermédiaire _____
 Si autres, préciser : _____
 ❖ Germes isolés : _____

Antibiogramme :
 Sensibilité _____
 Résistance _____
 Intermédiaire _____
 ❖ Germes isolés : _____

Antibiogramme :
 Sensibilité _____
 Résistance _____
 Intermédiaire _____
 Si autres, préciser : _____

V. Modification de l'antibiothérapie après antibiogramme

	Antibiotique prescrit(DCI, dosage, forme galénique)	Posologie	Voie d'administration	Durée du traitement
1				
2				
3				

VI. Analyse de la prescription d'antibiotiques

1. Conformité pharmacologique

Molécules	Conformité à l'indication	Conformité de la posologie	Conformité de la voie d'administration
	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

- La durée du traitement est-elle conforme ?
 Oui Non

- Y'a-t-il des redondances pharmacologiques ?
 Oui Non
 Si oui, préciser _____

- Tous les traitements sont-ils nécessaires ?
 Oui Non
 Si oui, préciser _____

- Y'a-t-il des interactions médicamenteuses
 Oui Non
 Si oui, préciser _____

- Y'a-t-il des effets indésirables
 Oui Non
 Si oui, préciser _____

2. Conformité à l'écologie bactérienne

Sensibilité du (des) germes isolés aux antibiotiques prescrits

Germes isolés	Antibiotique(s) prescrit(s) en thérapie probabiliste	Sensibilité du (des) germe(s)

VII. Evolution

- Evolution favorable
- Guérison
- Complication
- Décès

VIII. Date de sortie

ANNEXE 2

Fiche signalétique

Nom : ADEBO

Prénoms : Naïlath Akankè Imelda

Date et lieu de naissance : 03 décembre 1997 à Porto-Novo (BENIN)

Titre de thèse : Analyse de la prescription des antibiotiques dans le service de Médecine Interne du Centre Hospitalier et Universitaire du Point G

Année Universitaire : 2018-2019

Ville de soutenance : Bamako

Lieu de Dépôt : Bibliothèque de la FMPOS

Secteur d'intérêt : Pharmacologie, Santé publique, Médecine Interne

Résumé:

Les antibiotiques font partie des médicaments les plus prescrits dans nos hôpitaux en raison de la prédominance des infections bactériennes. L'objectif de la présente étude était d'analyser la prescription des antibiotiques dans le service de médecine interne du CHU Point G afin d'optimiser leur utilisation.

Il s'agissait d'une étude transversale avec une phase de recueil rétrospective des données sur une période de 6 mois (1^{er} août 2018 à 31 Janvier 2019) et une prospective sur 4 mois (1^{er} Février 2019 à 31 Mai 2019). Elle a inclus les patients hospitalisés dans le service. Les prescriptions ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'enquête qui nous renseignait sur l'indication, la posologie, la voie d'administration, les examens biologiques et les résultats de l'antibiogramme.

Au cours de cette étude, 203 patients ont bénéficié d'une prescription d'antibiotiques avec un total de 348 antibiotiques prescrits. Au cours de l'antibiothérapie probabiliste, 295 antibiotiques ont été prescrits. Les antibiotiques probabilistes les plus prescrits étaient l'Amoxicilline + Acide clavulanique 38,6%, le Métronidazole (12,6%) et la Ceftriaxone (10,2%). Les Bêtalactamines et les Nitro-5-imidazolés sont les classes d'antibiotiques les plus prescrits en antibiothérapie probabiliste.

Les germes les plus isolés au cours des examens cyto bactériologiques des liquides biologiques sont l'*Escherichia coli* (38,2%) et le *Klebsiella pneumoniae* (11,8%).

Les antibiotiques prescrits après antibiogramme étaient au nombre de 53 chez 41 patients ayant fait des examens biologiques suivis d'antibiogramme. Les classes d'antibiotiques prescrits après antibiogramme étaient les Fluoroquinolones et les bêtalactamines-carbapénèmes. Les antibiotiques les plus prescrits étaient la ciprofloxacine (24,5%) et l'imipénème (17,0%).

Les antibiotiques étaient prescrits majoritairement par voie orale (55%) pour toutes les antibiothérapies réalisées chez nos 203 patients.

Les bêtalactamines étaient les antibiotiques les plus fréquemment non conformes (15,5%) à l'indication. Les bêtalactamines semblaient être les antibiotiques les plus fréquemment non conformes à la posologie (0,6%), suivies des Nitro-5-imidazolés (0,3%).

L'Association Amoxicilline + Acide clavulanique + Ringer lactate représentait 70,3% des interactions médicamenteuses.

L'amélioration de la qualité de la prescription des antibiotiques et la lutte contre le taux élevé de résistance des bactéries aux antibiotiques demeurent indispensables pour une meilleure prise en charge des pathologies bactériennes.

Mots clés : Antibiothérapie, Ecologie bactérienne, Résistance aux antibiotiques, CHU Point G, Mali.

Data sheet

Name: ADEBO

First name: Naïlath Akankè Imelda

Date and birthplace: 03 December 1997 in Porto-Novo (BENIN)

Thesis title: Antibiotics prescription analysis in the department of internal medicine of CHU Point G

University year: 2018-2019

Town of defended: Bamako

Deposit local: FMPOS library

Focus Area: Pharmacology, Public Health, Internal Medicine

Summary:

Antibiotics are among the most prescribed drugs in our hospitals because of the prevalence of bacterial infections. The objective of the present study was to analyze the prescription of antibiotics in the internal medicine unit of CHU Point G to optimize their use.

This was a cross-sectional study with a phase of retrospective data collection over a period of 6 months (1st August 2018 to 31 January 2019) and a 4-month prospective (1st February 2019 to 31 May 2019). She included hospitalized patients in the ward. The prescriptions were collected by means of a survey card which gave us information on the indication, the dosage, the route of administration, the biological examinations and the results of the antibiogram.

In this study, 203 patients received an antibiotic prescription with a total of 348 prescribed antibiotics. During probabilistic antibiotic therapy, 295 antibiotics were prescribed. The most commonly prescribed probiotic antibiotics were Amoxicillin + Clavulanic acid (38.6%), Metronidazole (12.6%) and Ceftriaxone (10.2%). Etoloxamines and Nitro-5-imidazoles are the most commonly prescribed classes of antibiotics in probabilistic antibiotic therapy.

The most isolated germs during cytobacteriological examinations of body fluids are *Escherichia coli* (38.2%) and *Klebsiella pneumoniae* (11.8%).

Antibiotics prescribed after antibiogram were 53 in 41 patients who had biological exams followed by antibiogram. The classes of antibiotics prescribed after antibiogram were Fluoroquinolones and beta-lactams-carbapenems. The most commonly prescribed antibiotics were ciprofloxacin (24.5%) and imipenem (17.0%).

Antibiotics were predominantly oral (55%) for all antibiotic therapy in our 203 patients.

Beta-lactams were the most frequently non-compliant antibiotics (15.5%) at the indication. Betalactamines appeared to be the most frequently non-dosage compliant antibiotics (0.6%), followed by Nitro-5-imidazoles (0.3%).

The Amoxicillin + Clavulanic Acid + Ringer Lactate Association accounted for 70.3% of the drug interactions.

Improving the quality of the prescription of antibiotics and combating the high rate of resistance of bacteria to antibiotics remain essential for better management of bacterial pathologies.

Key words: Antibiotic therapy, Bacterial ecology, Antibiotic resistance, CHU Point G, Mali.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et de sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !