



HAL
open science

Impact de la diffusion des recommandations de bon usage d'Antibiolor sur la prescription d'antibiotiques au Centre Hospitalier de Neufchâteau

Arnaud Capitain

► To cite this version:

Arnaud Capitain. Impact de la diffusion des recommandations de bon usage d'Antibiolor sur la prescription d'antibiotiques au Centre Hospitalier de Neufchâteau. Sciences pharmaceutiques. 2010. hal-01739068

HAL Id: hal-01739068

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739068v1>

Submitted on 20 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2010

FACULTE DE PHARMACIE

**IMPACT DE LA DIFFUSION DES RECOMMANDATIONS
DE BON USAGE D'ANTIBIOLOR SUR
LA PRESCRIPTION D'ANTIBIOTIQUES
AU CENTRE HOSPITALIER DE NEUFCHATEAU**

Présentée et soutenue publiquement

Le mercredi 28 avril 2010

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Arnaud CAPITAIN**
né le 10 août 1984 à Thionville (57)

Membres du Jury

Président :	M. Stéphane GIBAUD,	Pharmacien, Praticien Hospitalier
Juges :	M. David ATTIVI,	Pharmacien, Praticien Hospitalier
	M ^{elle} . Béatrice DEMORE,	Pharmacien, Praticien Hospitalier
	Mme. Françoise CHASTEL	Dermato-Vénérologue

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement :
Pharmaceutique Hospitalier**

Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES**

Gérald CATAU

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON	Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Monique ALBERT	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	Chimie Physique
Cédric BOURA	Physiologie
Jean-Claude CHEVIN	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT	Chimie analytique
Joël COULON	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI	Toxicologie
Stéphane GIBAUD	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	Chimie organique

Frédéric JORAND	Santé et environnement
Olivier JOUBERT	Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	Hématologie biologique
Christophe MERLIN	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU	Pharmacognosie
Maxime MOURER	Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS	Informatique
Christine PERDICAKIS	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	Pharmacologie
Virginie PICHON	Biophysique
Anne SAPIN	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY	Santé publique
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER

Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD

Anglais

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET

Directeur

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

Ɖ'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.

Ɖe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES
DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

A Monsieur le Docteur Stéphane GIBAUD,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse.
A travers ce travail, veuillez trouver l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur David ATTIVI,

Vous m'avez guidé avec enthousiasme au cours de ce travail.
Votre gentillesse, votre disponibilité constante et votre soutien méritent les plus vifs remerciements.

A Mademoiselle le Docteur DEMORE,

Vous m'avez dispensé une aide précieuse par votre connaissance du Réseau ANTIBIOLOR.
Veuillez trouver ici mes plus sincères remerciements pour votre aide.

A Madame le Docteur CHASTEL,

Vous me faites l'honneur de bien vouloir juger mon travail.
Que vous trouviez ici le témoignage de ma gratitude et de mon respect.

A mes parents et à ma sœur, pour leur affection et leur soutien indéfectible.

A ma fiancée, Mélanie, pour son soutien et ses qualités informatiques qui ont comblé mes lacunes...

A Dominique et Mathieu, sans qui je n'aurais peut-être pas pu passer le cap de la première année...

A Pierre, mon binôme de TP, pour son aide en TP, ainsi que pour avoir redonné vie à mon PC...

A mes co-externes du Centre Hospitalier de Neufchâteau, Benjamin et Henri, qui ont sauvé tant de vies à mes côtés...

A Sébastien, pour son aide dans la rédaction de ma bibliographie...

A mes collègues de la grimpe et du DU d'orthopédie, Baptiste et Olivier, pour leur aide en économie-législation...

A la pharmacie DE MOUZON, qui a su me faire confiance pour la première fois au comptoir...

A la pharmacie LAMBINET, qui m'a permis d'acquérir de l'expérience au comptoir...

A ma famille, et à celle de Mélanie...

SOMMAIRE

PARTIE THÉORIQUE	2
I. INTRODUCTION	2
II. RAPPELS GÉNÉRAUX DE BACTÉRIOLOGIE.....	2
III. PRINCIPES GÉNÉRAUX D'UNE ANTIBIOTHÉRAPIE	3
III.1. Introduction	3
III.2. Caractéristiques essentielles d'une antibiothérapie.....	4
III.3. Modalité d'utilisation des antibiotiques	15
IV. LES DIFFÉRENTES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES.....	22
IV.1. Les β -lactamines.....	22
IV.2. Les Aminosides	34
IV.3. Les Macrolides et apparentés.....	37
IV.4. Les Glycopeptides.....	41
IV.5. Les Tétracyclines	43
IV.6. Les Phénicolés	47
IV.7. Les Polymyxines.....	49
IV.8. Les Sulfamides	50
IV.9. Les Fluoroquinolones	53
IV.10. Les Nitro-imidazolés.....	59
IV.11. Antituberculeux de première ligne.....	60
IV.12. Autres Antituberculeux.....	65
IV.13. Divers.....	66
V. POLITIQUE D'AMÉLIORATION DE PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES	73
V.1. Recommandations européennes	74
V.2. Recommandations nationales et références réglementaires	74
V.3. Recommandations régionales	85
PARTIE EXPÉRIMENTALE : IMPACT DES RECOMMANDATIONS DE BON USAGE SUR L'EFFICACITÉ ET LE COÛT DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE EN SERVICE DE MÉDECINE À L'HÔPITAL DE NEUFCHÂTEAU.	95
I. OBJECTIFS.....	95
II. DÉMARCHE SUIVIE.....	95
II.1. Réalisation d'une étude triphasique.....	95
II.2. Analyse pharmaceutique.....	96
II.3. Présentation au COMEDIMS 28 avril 2009.....	98
II.4. Mise en œuvre pratique.....	98
II.5. Recueil des données au Centre Hospitalier de Neufchâteau.....	102
III. RÉSULTATS ET DISCUSSIONS	103
III.1. Profil patients	103
III.2. DDJ pour mille jours d'hospitalisation entre 2008 et 2009	104
III.3. Impact des recommandations de bon usage	105
III.4. Cas des infections nosocomiales.....	106
III.5. Difficultés de l'étude.....	107
CONCLUSION	109

Partie théorique

I. Introduction

Depuis leur apparition au milieu du XXème siècle, les antibiotiques ont révolutionné la prise en charge des maladies infectieuses. Cependant, la large prescription ainsi que l'utilisation inappropriée de ces molécules ont conduit à l'émergence et à la multiplication de bactéries résistantes aux antibiotiques.

Or, la résistance bactérienne aux antibiotiques constitue une menace pour l'avenir entraînant des choix thérapeutiques de plus en plus limités. Pour cette raison, des recommandations sont apparues ces dix dernières années afin de réduire l'excès de prescriptions d'antibiotiques et d'optimiser la qualité de l'utilisation de ces traitements.

Ces recommandations sont encore insuffisamment appliquées en milieu hospitalier et les textes récents préconisent également le développement de mesures à destination de la ville toujours dans le but d'obtenir un meilleur usage des antibiotiques.

Suite à la conférence de consensus et à la circulaire de mai 2002 relatives au bon usage des antibiotiques, le réseau lorrain d'antibiologie, ANTIBIOLOR, s'est alors constitué.

Au Centre Hospitalier de Neufchâteau, notre travail a consisté d'une part à la diffusion des bonnes pratiques du réseau lors d'une Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS). D'autre part, nous avons procédé à la mise en place d'un suivi prospectif de l'impact des recommandations de bon usage d'ANTIBIOLOR sur l'efficacité et le coût de l'antibiothérapie en service de médecine générale.

En ce qui concerne la partie théorique de notre travail, nous aborderons l'étude des caractéristiques générales d'une bactérie, des principes généraux d'une antibiothérapie, des différentes classes d'antibiotiques et enfin des politiques d'amélioration des prescriptions d'antibiotiques.

II. Rappels généraux de bactériologie

Avant de débiter une étude concernant les antibiotiques, il paraît important d'effectuer un bref rappel sur les caractéristiques d'une bactérie. Il en résulte une classification en fonction de leur morphologie, de leur apparence après une coloration de Gram, de leur genre, de leur espèce, de leur habitat et surtout de leur pouvoir pathogène.

La connaissance de ces différents éléments permet d'une part d'indiquer une orientation clinique et d'autre part, d'avoir recours à une antibiothérapie la mieux adaptée possible.

Un tableau récapitule une classification non exhaustive des bactéries les plus fréquemment à l'origine de pathologies humaines (figures 7, 8 et 9) (1).

III. Principes généraux d'une antibiothérapie

III.1. Introduction

Les maladies infectieuses (syphilis, tuberculose, peste, grippe, variole, diphtérie, choléra...) ont longtemps représenté une des premières causes de mortalité sur la planète.

Ainsi, dans les années 1800, variole, scarlatine, rougeole et diphtérie étaient des maladies si familières qu'elles étaient considérées comme des caractéristiques de l'enfance.

Dans les pays occidentaux, au début du XIX^{ème} siècle, durant les périodes sans épidémie d'envergure, le taux de mortalité était quatre fois supérieur à aujourd'hui.

En 1870, Louis Pasteur a découvert le premier microbe pathogène responsable d'une maladie infectieuse (la maladie des vers à soie) et met fin à la théorie de la génération spontanée en publiant « la théorie des germes » en 1878. Il pose les principes de l'asepsie en chirurgie et d'hygiène en hôpital pour éviter les transmissions de microbes d'un patient à un autre.

En 1882, Robert Koch isole le bacille de la tuberculose dans son école.

Grâce à Pasteur et Koch, les causes infectieuses de nombreuses maladies sont découvertes, ce qui conduit à un développement de l'hygiène.

En 1798, Edward Jenner découvre la vaccine contre la variole, Pasteur le vaccin contre le choléra des poules en 1880, et contre la rage en 1885. Ce dernier vaccin rapportera à Pasteur un succès international et lui permettra de fonder son célèbre Institut en 1888.

Toute une génération de vaccins apparaît avec les anatoxines tétanique et diphtérique par Ramon en 1923, et le B.C.G. par Calmet et Guérin en 1921.

C'est Sir Alexander Fleming en 1929 qui découvre la pénicilline et ses propriétés bactéricides, ouvrant ainsi la voie au traitement antibiotique des maladies infectieuses.

« Il y a 25 ans, bien rares étaient les microbes dont on pouvait délivrer le corps humain, et il y en a encore quelques-uns qui nous donnent du fil à retordre... Mais ils seront battus avant l'an 2000 ! ». Sir Alexander Fleming, Saint-Mary's Hospital, Londres (2).

La pénicilline est utilisée pour la première fois en 1941 pour traiter un patient atteint de septicémie à staphylocoques. De nouvelles familles d'antibiotiques sont ensuite découvertes dont les sulfamides qui sont mis au point par Domagk en 1935 et leurs propriétés anti-infectieuses démontrées à l'Institut Pasteur en 1936 par Jacques et Thérèse Trefouël.

De nouveaux vaccins sont aussi développés (coqueluche, poliomyélite, rougeole, oreillons, varicelle).

Ainsi, grâce aux antibiotiques, aux nouveaux vaccins et surtout aux progrès réalisés dans le domaine de l'hygiène, on observe dans les pays industrialisés, une chute de la mortalité causée par les maladies infectieuses, et un allongement de la durée de vie malgré la Seconde Guerre Mondiale et la difficile période de l'après-guerre.

En outre, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en lançant une campagne d'éradication de la variole en 1967, a été en mesure d'annoncer la disparition de la maladie en 1980.

De 1840 à 1970, des progrès spectaculaires ont été réalisés dans les domaines de la microbiologie, de l'immunologie, de la biologie moléculaire, dans l'amélioration des techniques de diagnostic, en épidémiologie, dans l'hygiène et en médecine préventive.

Malheureusement, dès 1945, Sir Alexander Fleming, devant la mauvaise utilisation de la pénicilline, avait prévu les risques de cette pratique : « Cela aboutirait à ce qu'au lieu d'éliminer l'infection, on apprenne aux microbes à résister à la pénicilline et à ce que ces microbes soient transmis d'un individu à l'autre jusqu'à ce qu'ils en atteignent un chez qui, ils provoquent une pneumonie ou une septicémie que la pénicilline ne pourra guérir » (2).

Ce qui n'était pour Fleming qu'une supposition se vérifia : les premières alertes de résistance ont été lancées dès 1960, mais les médecins de l'époque crurent que « l'apparition de bactéries résistantes aux antibiotiques n'était qu'un phénomène limité qui serait compensé par l'arrivée de nouvelles molécules ».

A l'heure d'aujourd'hui, non seulement aucune nouvelle classe d'antibiotique n'a été découverte depuis vingt ans, mais le phénomène de résistance bactérienne aux antibiotiques est devenu « un problème majeur pour la médecine du XXIème siècle ».

Le plus inquiétant reste que ce phénomène de résistance se retrouve chez les virus (résistance du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) aux trithérapies), chez les parasites (résistance du Plasmodium de plus en plus en fréquente à la chloroquine), et même chez les vecteurs de maladies infectieuses (résistance de l'anophèle aux insecticides) (2).

III.2. Caractéristiques essentielles d'une antibiothérapie

III.2.1. Données microbiologiques

III.2.1.1. Activité antibactérienne

En pratique, elle est caractérisée par la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) : il s'agit de déterminer la concentration minimale qui va permettre d'inhiber la croissance bactérienne *in vitro* en milieu liquide.

On précise également la Concentration Minimale Bactéricide (CMB) : il s'agit de trouver la concentration qui laisse vivante au maximum 0,01 % de bactéries dans un inoculum bactérien standardisé à 10^6 unités.

Pour identifier le ou les germes responsables de l'infection ainsi que pour déterminer la CMI, on réalise un antibiogramme.

Sous le terme d'antibiogramme sont regroupées toutes les méthodes qui, en évaluant *in vitro* l'activité des antibiotiques sur une souche bactérienne responsable d'une infection, permettent d'en prédire l'efficacité clinique et de guider ainsi le clinicien dans ses choix thérapeutiques (3).

La réalisation d'un antibiogramme va permettre de déterminer la CMI et ainsi de classer la bactérie responsable de l'infection en catégories « sensible », « intermédiaire », ou « résistante » à l'antibiotique testé.

La CMI peut-être déterminée par différentes techniques (4).

➤ Méthode par dilution

Cette technique de référence n'est pas adaptée à la routine.

On place une souche bactérienne à concentration constante (10^6 /ml) dans différentes plaques ou tubes. Dans ses contenants, on verse des concentrations croissantes d'antibiotiques en déterminant la plus petite concentration pour laquelle aucune pousse n'est visible.

➤ Méthode par diffusion

Cette technique est la plus utilisée en routine et permet une approximation acceptable de la CMI.

Des disques de buvard imprégnés d'une quantité définie d'antibiotiques sont déposés à la surface d'un milieu gélosé préalablement ensemencé avec une suspension de la souche bactérienne à étudier (10^6 /ml). La concentration antibiotique décroît à mesure de l'éloignement du disque. Après incubation, il existe une corrélation entre la valeur du diamètre d'inhibition de croissance (il se forme une zone où la multiplication bactérienne n'a plus lieu) et la CMI.

De cette manière, la sensibilité de la bactérie à un grand nombre d'antibiotiques peut-être testée sur une seule plaque.

➤ L'E-test®

Cette technique est simple mais ne permet l'étude que de quatre antibiotiques par boîte seulement.

Elle consiste en l'application d'une bandelette imprégnée d'une concentration croissante de l'antibiotique sur une gélose ensemencée avec une suspension de la souche bactérienne à étudier à une concentration de 10^6 /ml.

Après incubation, la CMI est lue directement sur l'échelle E-test® à son intersection avec l'ellipse de la zone d'inhibition de croissance.

➤ Utilisation pratique de l'antibiogramme

L'antibiogramme se pratique sur une grande variété de prélèvements : sang, crachats, urines, selles, pus, sécrétions ORL, sécrétions broncho-pulmonaires...

- 3 catégories d'espèces bactériennes sont définies en fonction de la CMI :

• **Espèces sensibles :**

Les CMI de l'antibiotique pour les souches sauvages sont inférieures à la concentration critique inférieure (cela correspond à la concentration de l'antibiotique obtenue dans le plasma à des posologies usuelles).

Une antibiothérapie adaptée aura une grande probabilité de succès thérapeutique.

- **Espèces modérément sensibles :**

Les CMI de telles souches sont supérieures à la concentration critique inférieure mais ces CMI sont inférieures à la concentration dans le plasma après majoration de la posologie. Une antibiothérapie sera efficace si cette majoration est suffisante pour atteindre une concentration suffisante au site d'infection.

Cependant, les risques d'apparition de résistances sont accrus.

- **Espèces résistantes :**

Les CMI de l'antibiotique utilisé sont supérieures aux concentrations obtenues *in vivo*. La chance d'obtenir un succès thérapeutique dans ces conditions est faible.

III.2.1.2. Acquisition et diffusion de la résistance bactérienne aux antibiotiques

Actuellement, les mécanismes d'acquisition et de diffusion de la résistance bactérienne aux antibiotiques décrits ci-dessous, reposent encore sur des hypothèses.

III.2.1.2.1. Eléments impliqués dans l'acquisition de la résistance bactérienne

III.2.1.2.1.1. Elément génétique impliqué

L'élément génétique impliqué est essentiellement le chromosome.

Certaines mutations sont à l'origine d'apparition de phénomènes de résistance. Ces dernières se font au hasard et peuvent être silencieuses ou létales.

Ces mutations génétiques ne se font pas en réponse à la présence des antibiotiques ; cependant, si une mutation chromosomique a lieu chez une bactérie qui se trouve en présence d'un antibiotique et qu'elle lui permet d'y résister, la bactérie résistante sera sélectionnée au dépend de la bactérie sensible.

Pour qu'une bactérie devienne résistante à deux familles d'antibiotiques différentes par ce moyen, il faudra que deux mutations différentes aient lieu, ce qui diminue encore le risque d'émergence de multi-résistance.

Une association d'antibiotiques permet donc de freiner l'émergence de bactérie résistante.

III.2.1.2.1.2. Eléments extra-génétiques impliqués

Les éléments extra-génétiques entrant en jeu sont le plasmide, le transposon et les intégrons.

- Au niveau du plasmide :

Les plasmides sont des petits chromosomes circulaires qui contiennent une information génétique. Leur information génétique est exprimée dans la bactérie qui les contient.

- Au niveau du transposon :

Les transposons sont des petits fragments d'ADN mobiles capables de se déplacer d'un endroit du génome à un autre ; ces déplacements peuvent avoir lieu entre deux plasmides ou entre un plasmide et le chromosome bactérien.

Ces transposons peuvent contenir un ou plusieurs facteurs de résistance à des antibiotiques différents.

- Au niveau des intégrons :

Quand un transposon contient quelques facteurs de résistance, ces derniers sont intégrés dans un intégron qui permet leur expression. Cet intégron peut donc contenir plusieurs gènes de résistance sous forme de cassettes. Ces cassettes sont des unités fonctionnelles indépendantes qui peuvent être mobilisées individuellement et qui se présentent sous forme circularisée ou intégrée (5).

Les cassettes peuvent ainsi contenir plus de 70 gènes de résistance aux antibiotiques (6).

Si l'intégron est sur le plasmide, il est transmis en même temps que celui-ci. Or, si en plus, il se trouve sur le transposon, il sera alors devenu mobile et pourra s'associer à d'autres facteurs de résistance.

III.2.1.2.1.2. Origine des facteurs de résistance

L'apparition de facteurs de résistance aux antibiotiques est peut-être due à l'expression de :

- mutation génétique chez les bactéries, indépendante de la présence d'antibiotiques ;
- gènes existant avant l'utilisation d'antibiotiques, hypothèse renforcée par :
 - ✓ la rapidité d'apparition des gènes (or l'émergence de nouveaux gènes nécessite normalement plusieurs millions d'années) ;
 - ✓ la majorité des antibiotiques naturels sont synthétisés par les bactéries qui auraient pu développer des gènes de résistance pour se protéger des substances toxiques qu'elles-mêmes synthétisent.

III.2.1.2.2. Modes de transmission de la résistance bactérienne

III.2.1.2.2.1. Transmission verticale

C'est une transmission banale : quand une bactérie se divise, les deux bactéries filles recevront chacune un exemplaire du chromosome bactérien et une ou plusieurs copies de plasmides.

Ce mode de transmission ne reste possible qu'entre bactéries de même espèce.

III.2.1.2.2.2. Transmission horizontale

Trois types de mécanismes peuvent être utilisés pour ce type de transmission.

- Transduction

Ce mécanisme peut se définir comme un transfert de gènes d'une bactérie à une autre par des virus (phages ou bactériophages) qui ont le pouvoir d'infecter une bactérie.

Il nécessite cependant une spécificité étroite de la relation entre bactérie et virus.

Ce transfert est très efficace mais il ne se limite qu'à des échanges entre bactéries très proches.

- Transformation

Ce mécanisme de transformation consiste en un échange de matériel génétique chez les bactéries par l'intermédiaire d'ADN nu.

Ce type d'échange est peu répandu mais il permet des échanges entre bactéries très éloignées sur le plan phylogénétique car une information de portée universelle d'ADN, peut-être exploitée par n'importe quelle bactérie.

- Conjugaison

C'est un transfert génétique unidirectionnel à déterminisme plasmidique qui s'effectue entre bactéries sexuellement différenciées et qui nécessite un contact étroit entre une bactérie donatrice et une bactérie réceptrice.

C'est un mécanisme fréquent qui permet la conjugaison entre bactéries identiques ou complètement différentes.

Les facteurs de résistance situés sur un transposon peuvent ainsi passer d'un plasmide à un autre. Le deuxième plasmide peut permettre la conjugaison avec une espèce bactérienne qui n'était pas possible avec le premier, et donc une acquisition de résistance pour une nouvelle espèce.

Une fois le facteur de résistance acquis, il devient accessible pour tout le monde. Cependant, seuls certains plasmides sont conjuguatifs et seuls certains sont mobilisables.

III.2.2. Caractéristiques pharmacodynamiques

III.2.2.1. Bactéricidie

Un antibiotique **bactériostatique** empêche la prolifération bactérienne et bloque ainsi la croissance de la bactérie. Il place l'hôte dans de bonnes conditions pour détruire la bactérie. C'est la caractéristique pharmacodynamique des tétracyclines, des phénicolés, des quinolones, de la rifabutine...

Un antibiotique **bactéricide** détruit les bactéries et possède des CMB proches des CMI.

C'est la caractéristique pharmacodynamique des glycopeptides, des polymyxines, des quinolones, de l'isoniazide, de la rifampicine...

En cas d'infections sévères, d'inoculum important, ou chez un sujet immunodéprimé, les antibiotiques bactéricides sont à utiliser en priorité.

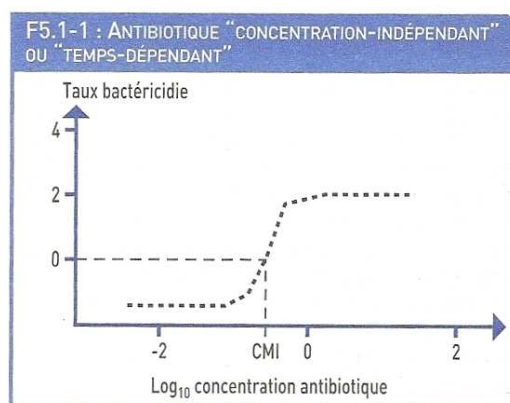
III.2.2.2. Antibiotique temps et concentration dépendant

Pour un antibiotique « **concentration-indépendant** » ou « **temps-dépendant** », la courbe concentration/efficacité en forme sigmoïde a une pente intermédiaire abrupte : cela correspond à un effet seuil (figure 1).

En dessous de ce seuil, on note une absence totale d'activité.

Une telle relation souligne l'importance d'atteinte du seuil d'activité. Une fois ce seuil stabilisé, il n'est pas nécessaire d'augmenter la concentration au-delà de celui-ci.

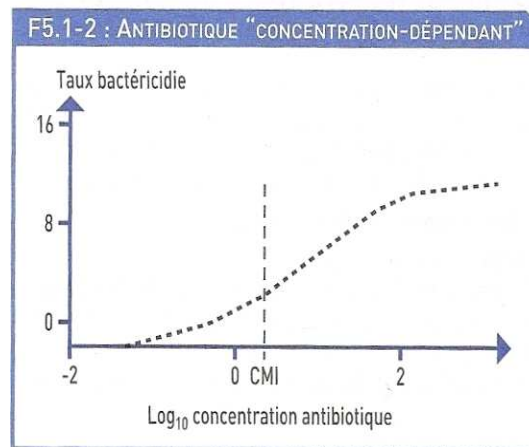
En revanche, il est capital de maintenir cette concentration pendant un temps prolongé, d'où la caractéristique « temps dépendant » de cet antibiotique (exemple : β -lactamines).



Un taux de bactéricidie à 0 correspond à une stase bactérienne. La courbe concentration/efficacité en forme de sigmoïde a une pente intermédiaire abrupte correspondant à un effet seuil, avec une absence d'efficacité en deçà et une bactéricidie au-delà de la dose "statique" proche de la CMI. Une telle relation souligne l'intérêt du maintien prolongé d'une concentration antibiotique au-delà de la CMI (= temps-dépendant), sans que l'augmentation des concentrations au-delà de ce seuil soit utile (= concentration-indépendant), ce d'autant que l'efficacité bactéricide est souvent modérée.

Figure 1 : Antibiotique "temps-dépendant" (4)

Pour un antibiotique « **concentration-dépendant** », la courbe concentration/efficacité en forme de sigmoïde a une pente douce qui illustre une bonne corrélation entre concentration en antibiotique et efficacité (figure 2).



La courbe concentration/efficacité en forme de sigmoïde a une pente douce indiquant une bonne corrélation entre concentration antibiotique et activité bactéricide. Une telle relation souligne l'intérêt de doses croissantes d'antibiotique au-delà de la dose "statique", avec souvent une activité bactéricide importante pour des concentrations antibiotique élevées. La "dose statique" est enfin souvent inférieure à la CMI, ce qui peut être une des raisons de l'effet postantibiotique observé pour certains couples antibiotique/bactérie.

Figure 2 : Antibiotique "concentration-dépendant" (4)

Une telle corrélation justifie l'intérêt d'administration de doses croissantes d'antibiotiques, d'où la caractéristique « concentration dépendant » de cet antibiotique (exemple : aminosides, fluoroquinolones) (4).

III.2.2.3. Effet post-antibiotique

L'effet post-antibiotique pour un couple bactérie / antibiotique explique la suppression de la croissance bactérienne *in vivo* malgré la baisse de concentration de l'antibiotique en dessous de la CMI (7).

Cet effet est variable selon :

- le type de bactérie en cause ;
- l'antibiotique utilisé ;
- sa concentration ;
- le temps d'exposition.

Il est généralement quantifié par le délai de recroissance bactérienne après exposition à l'antibiotique.

Il influe donc sur le choix des doses et des intervalles de prescription (4).

III.2.2.4. Fenêtre de sélection de mutants résistants

La fenêtre de sélection de mutants résistants représente la fourchette de concentrations dans laquelle une antibiothérapie est susceptible de sélectionner des mutants résistants.

Il est surprenant de s'apercevoir que même à des doses supérieures aux CMI, une monothérapie ne prémunit pas d'un risque de sélection de mutants résistants. Ce risque est d'autant plus grand que le temps pendant lequel les concentrations plasmatiques sont maintenues dans cette fenêtre de sélection est important.

III.2.2.5. Associations d'antibiotiques

Le recours à une association d'antibiotiques peut avoir lieu pour :

- élargir le spectre antibactérien ;
- rechercher une synergie entre deux antibiotiques connus pour être synergiques ;
- prévenir l'apparition de résistances à l'une ou à l'autre des molécules utilisées en association

L'activité antibactérienne des associations d'antibiotiques peut être étudiée en laboratoire par différentes techniques qui ont permis d'établir les concepts de synergie, indifférence et antagonisme.

Ainsi, si l'association β -lactamines-aminosides est habituellement synergique, toute association d'antibiotiques ne signifie pas automatiquement gain ou même simple additivité en termes d'efficacité.

III.2.3. Caractéristiques pharmacocinétiques

III.2.3.1. Absorption

La biodisponibilité des antibiotiques administrés par voie orale est très variable d'une molécule à une autre et influe sur le choix de la posologie.

Certains antibiotiques ont une excellente biodisponibilité par voie orale : cas de la rifampicine, des fluoroquinolones, sulfamides et dérivés, linézolide...

Pour les antibiotiques ayant une biodisponibilité de 50 à 70 % par voie orale, il est possible d'atteindre la même activité clinique par voie orale que par voie parentérale si on augmente la posologie de la voie orale : cas des β -lactamines...

Pour les antibiotiques ayant une biodisponibilité nulle ou très faible par voie orale, il convient impérativement d'avoir recours à la voie parentérale pour obtenir une activité clinique : cas des aminosides, des polypeptides, de certaines β -lactamines...

Pour certains antibiotiques, l'alimentation peut diminuer significativement leur absorption : cas des céphalosporines orales, de la fosfomycine trométamol, des quinolones...

La consommation de cations divalents provenant de l'alimentation (calcium, aluminium, magnésium) ou de médicaments anti-acides peut aussi faire chuter l'absorption de certains antibiotiques : cas des tétracyclines, des fluoroquinolones...

III.2.3.2. Distribution

La diffusion de l'antibiotique dans l'organisme se définit par le volume de distribution du médicament.

Cette diffusion est modérée pour les β -lactamines, les aminosides et les glycopeptides.

Cette diffusion est en revanche bonne pour les tétracyclines, les macrolides, les fluoroquinolones, les céphalosporines de 3^{ème} génération par voie parentérale, l'acide fusidique et la fosfomycine.

Certains sites restent très difficiles d'accès pour les antibiotiques, c'est le cas du liquide céphalo-rachidien, le cerveau, l'os, la prostate, et les milieux oculaires.

En cas d'endocardite, seules des concentrations très élevées permettront d'atteindre ce site.

III.2.3.3. Métabolisme et élimination

Ces étapes sont assurées principalement par le foie et le rein, et plus accessoirement par les poumons et la peau.

III.2.3.3.1. Cas de l'insuffisance rénale

L'élimination rénale est assurée par filtration glomérulaire mais aussi par sécrétion et réabsorption tubulaires. En cas d'insuffisance rénale, on retrouve une accumulation de médicaments qui pose le problème des lésions rénales surajoutées mais aussi de risques extra-rénaux (système nerveux, organes hématopoïétiques, tissu osseux, foie...).

La fonction rénale peut-être évaluée par le calcul de la clairance de créatinine par la formule de Cockcroft-Gault (8) :

$$\text{Cl créatinine (ml/min)} = (140 - \text{âge (ans)}) \times \text{Poids (kg)} \times F / \text{créatininémie (}\mu\text{mol/l)}$$

Avec $F = 1,25$ pour les hommes et $F = 1,08$ pour les femmes

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), les seuils de qualification de l'insuffisance rénale sont les suivants :

- Insuffisance rénale légère : Cl créatinine < 60 ml/min ;
- Insuffisance rénale modérée : 30 ml/min < Cl créatinine < 60 ml/min ;
- Insuffisance rénale sévère : 10 ml/min < Cl créatinine < 30 ml/min ;
- Insuffisance rénale terminale : Cl créatinine < 10 ml/min.

Dans la pratique, la clairance de la créatinine sera calculée. En fonction de la valeur de celle-ci, les recommandations du dictionnaire VIDAL[®] indiqueront l'adaptation posologique à effectuer en fonction du médicament utilisé (9).

En cas de non adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale, des anomalies de l'absorption et de la diffusion des médicaments ainsi que des modifications métaboliques dans le foie peuvent survenir (10).

Certains médicaments (notamment les antibiotiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens...) sont susceptibles de provoquer une néphrotoxicité et ce phénomène est en nette augmentation (11).

III.2.3.3.2. Cas de l'insuffisance hépatique

Le foie a un rôle central dans le métabolisme des médicaments, ainsi l'insuffisance hépatique s'accompagne de conséquences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, dont la variabilité interindividuelle est grande.

Cependant, une pathologie hépatique (cirrhose, hépatite virale, ...) n'impose pas systématiquement une contre-indication ou une adaptation posologique, même si le médicament à administrer est à forte élimination biliaire.

Un score d'évaluation de la gravité de l'insuffisance hépatocellulaire existe mais reste à utiliser avec prudence : ce score de « Child-Pugh » (figure 3) classe les stades de l'insuffisance hépatique en fonction de l'albuminémie, de la bilirubinémie, du temps de prothrombine, de la présence ou non d'ascite ou d'encéphalopathie... Il est intéressant de remarquer que les marqueurs de cytololyse (ALAT, ASAT) ainsi que les marqueurs de fibrose (γ GT) n'interviennent pas dans ce score.

Exemple : en pratique, en cas de Child A, les médicaments à élimination biliaire seront administrés selon les posologies normales d'utilisation.

Tableau 2 Score de Child-Pugh.

Score de Child-Pugh			
Points	1	2	3
Albuminémie (g/L)	>35	30–35	<30
Ascite	absente	modérée	abondante
Encéphalopathie	absente	grade I–II	grade III–IV
Bilirubinémie (mg/L)	<20	20–30	>30
TP (%)	>70	50–70	<50
Classe A (5–6 points)	mortalité à 3 mois :		4%
Classe B (7–9 points)			14%
Classe C (10–15 points)			51%

Évaluation de la gravité de l'insuffisance hépatocellulaire en cas de cirrhose.

Figure 3 : Score d'évaluation de l'insuffisance hépatique (12)

Une grande prudence s'impose tout de même car il n'existe pas de score d'évaluation de la défaillance hépatique pouvant être corrélé parfaitement à l'insuffisance à la clairance hépatique (12).

Physiologiquement, trois facteurs interviennent dans la clairance hépatique (Cl_H) des médicaments :

- efficacité des systèmes enzymatiques hépatiques ou clairance intrinsèque (Cl_{int}) ;
- débit sanguin hépatique (Q_H) ;
- fraction libre ou non liée au médicament (F_I).

$$Cl_H = Q_H \times E_h$$

E_h appelé coefficient d'extraction hépatique

$$E_h = Cl_{int} \times F_I / Q_H + Cl_{int} \times F_I$$

❖ Variation du coefficient d'extraction hépatique

L'extraction hépatique sera réduite en cas de baisse de la capacité métabolique, c'est-à-dire en cas de cirrhose, de cholestase, ou d'inhibition enzymatique. Cela entraînera donc une diminution de la clairance hépatique, une augmentation de la demi-vie du médicament d'où la nécessité d'adaptation posologique des médicaments à fort métabolisme hépatique pour éviter les surdosages.

A l'inverse, une augmentation de la capacité métabolique (induction enzymatique), ou une baisse de la liaison protéique par une hypoalbuminémie provoquée par une cirrhose ou une insuffisance rénale, va entraîner une augmentation de l'extraction hépatique. La clairance hépatique augmente donc, ce qui diminue la demi-vie des médicaments à fort métabolisme hépatique, d'où la nécessité d'adapter la posologie de ces médicaments pour conserver une activité thérapeutique suffisante.

Dans la pratique courante, évaluer les capacités métaboliques hépatiques d'un patient est une chose très complexe. C'est la raison pour laquelle, le recours à un médicament à métabolisme rénal quand cela est possible, est préférable chez la personne âgée.

III.2.4. Paramètres pharmacocinétiques / pharmacodynamiques

Les paramètres PK/PD permettent de définir les règles d'utilisation d'un antibiotique pour traiter une bactérie donnée en un site d'infection donné en étudiant (figure 4) :

- les caractéristiques microbiologiques (CMI) ;
- les caractéristiques pharmacocinétiques (concentration en antibiotique en fonction du temps) ;
- les caractéristiques pharmacodynamiques (bactéricidie en fonction des concentrations en antibiotiques).

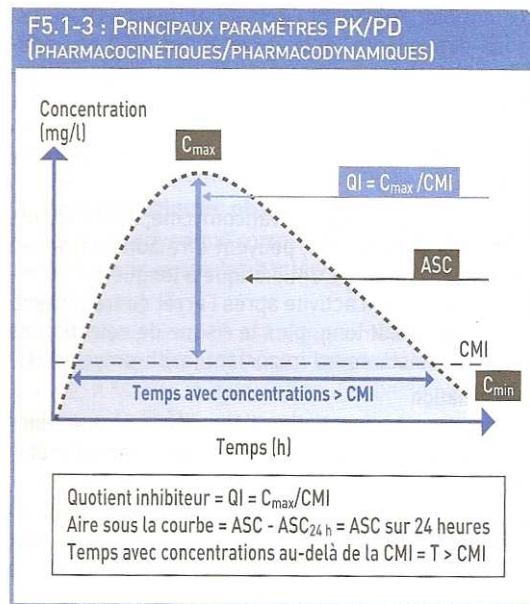


Figure 4 : Principaux paramètres pharmacocinétiques / pharmacodynamiques (4)

- Cas des antibiotiques temps-dépendant :

Pour de tels antibiotiques, le paramètre pharmacodynamique déterminant pour une bonne efficacité de l'antibiothérapie *in vivo* est **le temps passé avec une concentration au-delà de la CMI**.

Exemple : les β -lactamines sont efficaces dans le traitement des otites et des pneumonies à pneumocoques dès que le temps passé au-delà de la CMI dépasse 40 %.

- Cas des antibiotiques concentration-dépendant :

Pour de tels antibiotiques, le paramètre pharmacodynamique déterminant pour une bonne efficacité de l'antibiothérapie *in vivo* est le **quotient inhibiteur** ($QI = C_{max} / CMI$) ou encore **le rapport (aire sous la courbe / CMI)**.

Exemple : les aminosides sont efficaces si le QI est au moins égal à 8 (4).

III.3. Modalité d'utilisation des antibiotiques

III.3.1. Circonstances de prescription d'un antibiotique

Le recours à une antibiothérapie est justifié quand il apporte un bénéfice individuel ou collectif en termes de morbidité, de mortalité ou de transmissibilité.

En raison du nombre croissant de résistances bactériennes aux antibiotiques, la prescription d'antibiotiques doit être limitée aux infections dont l'origine bactérienne est documentée ou probable et pour lesquelles d'autres mesures ne suffisent pas.

En effet, réserver une antibiothérapie à des circonstances bien définies permet de limiter l'émergence de bactéries résistantes dans le foyer initial et également au niveau des flores commensales ; alors qu'une prescription d'antibiotiques dans une infection virale augmente une pression de sélection sur les flores commensales.

En fonction du contexte clinique indiquant le recours à un antibiotique, trois types différents d'antibiothérapie sont à définir.

Quand une antibiothérapie vise à prévenir d'une infection précise dans des circonstances définies, elle est dite « **prophylactique** » ou « **préventive** ».

Quand une antibiothérapie vise une infection bactérienne caractérisée du point de vue clinique et bactériologique, elle est dite « **curative** ».

Quand une antibiothérapie vise une infection bactérienne non caractérisée sur un plan microbiologique, elle est dite « **probabiliste** », « **présomptive** », ou encore « **empirique** ». Ce recours est possible soit en se basant uniquement sur un diagnostic clinique, soit en l'attente de résultats bactériologiques. En revanche, cette antibiothérapie doit être adaptée dans tous les cas à la réception des résultats d'identification bactérienne (4).

III.3.2. Nécessité d'un prélèvement préalable

En règle générale, avant tout traitement antibiotique, la réalisation d'un prélèvement bactériologique doit être envisagée systématiquement.

Le prélèvement est indispensable quand :

- l'infection est **sévère** ;
- les bactéries pouvant être à l'origine de l'infection sont **variées** ;
- la sensibilité de la bactérie (supposée en cause) aux antibiotiques est **inconstante**.

Le prélèvement est en revanche superflu quand :

- le diagnostic clinique est facile ;
- la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques usuels est régulièrement documentée par des études épidémiologiques. Ce cas de figure est malheureusement de plus en plus rare à cause de l'extension continue des résistances (4).

III.3.3. Choix de l'antibiotique

Le choix initial résulte de trois critères concernant la bactérie responsable, le foyer infectieux installé, et le patient infecté.

III.3.3.1. La bactérie

En l'absence de certitude concernant les caractéristiques du germe (prélèvements microbiologiques en attente ou non faits), la nature de la bactérie devra essayer d'être déduite de facteurs comme la clinique, la porte d'entrée, le terrain et le contagé.

Un traitement probabiliste sera mis en place en cas d'infection sévère ou de terrain fragile.

Ce traitement sera fondé sur la connaissance de la sensibilité usuelle du ou des germes habituellement en cause dans ce type d'infection.

Si le patient a reçu un traitement probabiliste adapté pendant deux jours sans amélioration, les germes à suspecter sont généralement hors du spectre d'activité de l'antibiotique.

Dès que possible et ce quelque soit le germe, il convient de préférer les antibiotiques dont l'impact sur la flore commensale est le plus faible.

III.3.3.2. Le foyer infectieux

Lors d'une antibiothérapie, il est essentiel d'obtenir des concentrations efficaces au niveau du foyer de l'infection. La connaissance des propriétés pharmacocinétiques de chaque antibiotique est capitale.

Si le foyer infectieux est purulent, l'efficacité moindre des antibiotiques impose d'obtenir une diminution rapide de la quantité de bactéries *in situ*, en s'aidant du drainage chirurgical ou de techniques de ponction dirigée par imagerie. Cette stratégie majore l'efficacité, et présente l'avantage de diminuer le risque de sélection de bactéries résistantes (4).

III.3.3.3. Le patient

En cas d'infection bénigne, il faut privilégier l'utilisation de l'antibiotique le mieux toléré.

En cas d'infection plus grave, l'**efficacité** de l'antibiothérapie passe en revanche au premier plan (4). Le risque à prendre en antibiothérapie est d'autant plus faible que le malade est fragile.

En effet, un patient peut-être d'une part fragilisé par une immunodépression (neutropénie, VIH, hémopathie maligne, traitement par immunodépresseurs, corticothérapie, âge avancé, diabète déséquilibré...) ou d'autre part par une pathologie sous-jacente susceptible de décompensation (insuffisance respiratoire chronique, insuffisance cardiaque...). Dans ce cas, le recours à des antibiotiques bactéricides à large spectre, ou à des associations d'antibiotiques pour élargir le spectre est fortement conseillé.

Une attention particulière sera également portée à une éventuelle pathologie rénale ou hépatique susceptible d'entraîner une diminution de l'élimination des antibiotiques et/ou une augmentation du volume de distribution.

Les antécédents allergiques seront également pris en compte, au même titre que la toxicité éventuelle de l'antibiotique.

III.3.4. Circonstance de recours à une association d'antibiotiques

La plupart des infections courantes se traite efficacement par monothérapie. Cependant, les associations d'antibiotiques sont parfois indiquées (13) :

- pour élargir initialement le spectre antibactérien. Dans ce cas, elles doivent être réévaluées dès la réception des résultats des prélèvements microbiologiques si ces derniers sont pratiqués ;
- pour obtenir un effet bactéricide ou augmenter la vitesse de bactéricidie pour accélérer le contrôle de l'infection. Dans de telle situation, il s'agit le plus souvent d'une association avec les aminosides surtout utile en début de traitement ;
- pour éviter l'émergence de mutants résistants. Les mycobactéries mises à part, cette indication est surtout utilisée au cours d'infection nosocomiale et est particulièrement utile en début de traitement quand l'inoculum bactérien est le plus important.

Dans tous les cas, quelque soit le but de l'association, elle fait augmenter la pression de sélection sur la flore commensale. C'est la raison pour laquelle, cette association d'antibiotiques est limitée à des situations bien définies pour une courte durée. Leur utilité doit ainsi être rapidement réévaluée, en particulier une fois la bactérie identifiée.

III.3.5. Circonstance de recours à la chirurgie

Devant toute collection, il faut toujours envisager une évacuation de celle-ci.

Dans les suppurations localisées, la priorité revient donc à l'évacuation de la collection par le biais d'une ponction guidée évacuatrice, d'un drainage guidé par imagerie ou chirurgical, couplé à une antibiothérapie efficace.

En cas de pathologies infectieuses canalaire obstructives, on traite en levant l'obstacle et en mettant en place une antibiothérapie.

III.3.6. Détail de prescription d'une antibiothérapie

III.3.6.1. Posologie et rythme d'administration

Dans le but d'atteindre des concentrations appropriées au site d'infection et d'éviter le sous-dosage, il convient de respecter des posologies et des rythmes d'administration dans une antibiothérapie.

III.3.6.1.1. La dose unitaire

Cette dose doit être adaptée à :

- la gravité de l'infection ;
- la nature du foyer ;
- un état pathologique sous-jacent (insuffisance rénale ou hépatique) ;

Le rythme d'administration est dépendant de ces éléments et des caractéristiques pharmacodynamiques de l'antibiotique.

Pour un antibiotique « temps-dépendant », la dose unitaire est moins importante et plus souvent répétée dans le but de maintenir une concentration in situ le plus longtemps possible au-dessus de la CMI.

Pour un antibiotique « concentration-dépendant », la dose unitaire doit être importante mais avec des intervalles de temps plus longs dans le but d'obtenir un rapport aire sous la courbe / CMI le plus élevé possible.

III.3.6.1.2. Une dose forte initiale

Cette dose initiale encore appelée « dose de charge », est généralement utilisée pour les antibiotiques « concentration-dépendant » et pour certains antibiotiques à demi-vie longue pour obtenir plus rapidement l'état d'équilibre.

Cependant, une dose de charge permet d'atteindre plus vite une concentration supérieure ou égale à la CMI. C'est la raison pour laquelle, elle peut également avoir sa place dans l'utilisation d'antibiotiques « temps-dépendant ».

III.3.6.1.3. Les dosages sériques

Dans les cas graves ou d'élimination déficiente, les dosages sériques permettent d'adapter la posologie à la sensibilité du germe, à la capacité d'élimination et au volume de distribution du patient pour éviter les effets toxiques et les sous-dosages.

III.3.6.2. Voie d'administration

III.3.6.2.1. Voie intraveineuse

Elle est la voie d'administration de référence en cas d'infections graves, car elle permet d'atteindre rapidement des concentrations élevées en évitant les problèmes d'absorption. Un traitement au long cours peut faire recourir à la pose d'un cathéter veineux central ou d'une chambre de perfusion implantable.

Elle peut-être également une alternative à la voie orale pour les patients souffrant de dysphagie.

III.3.6.2.2. Voie orale

Elle est la voie d'administration préférentielle :

- quand l'infection est peu sévère ;
- quand la bactérie a une bonne sensibilité à l'antibiotique choisi ;
- pour le relais d'une voie parentérale en cas d'évolution favorable.

Les antibiotiques à administrer par voie orale doivent :

- avoir une biodisponibilité *per os* proche de la voie parentérale pour éviter les risques d'échec ou de rechute ;
- avoir une bonne tolérance digestive ;
- avoir une observance parfaite.

Compte-tenu de ses nombreux avantages (administration facile, coût réduit, absence de risque d'extravasation...), elle doit être la voie la plus couramment employée lorsque la situation le permet.

III.3.6.2.3. Voie intramusculaire

Cette voie peut-être utilisée pour des antibiotiques à demi-vie longue mais seulement pour des durées limitées en raison des problèmes de tolérance rencontrés.

En revanche, elle n'est pas utilisable pour tous les antibiotiques et nécessite de vérifier l'absence de trouble de l'hémostase et de traitement anticoagulant.

III.3.6.2.4. Voie sous-cutanée

Quand on a recours à cette voie d'administration d'antibiotique, le patient est exposé à des risques de sous ou de surdosage en raison d'une grande variabilité interindividuelle en terme de résorption.

III.3.6.2.5. Indications d'administration locale d'antibiotiques

Les voies d'administration locales se limitent aux otites externes, aux infections conjonctivales, cutanées et vaginales (4).

III.3.7. Surveillance et évaluation d'un traitement antibiotique

III.3.7.1. Surveillance de l'efficacité d'un traitement

Comme nous le détaillerons dans la partie expérimentale, définir la notion d'efficacité dans une antibiothérapie est une tâche non aisée.

On va tout de même tenter de la juger selon trois à quatre critères (4) :

- amélioration clinique rapide (disparition de signe clinique comme la fièvre...) ;
- stérilisation des prélèvements biologiques : en cas d'infection grave, on se doit de les répéter souvent en association avec un dosage sérique de l'antibiotique ;
- normalisation des anomalies hématologiques (leucocytose...) et des paramètres inflammatoires (procalcitonine, vitesse de sédimentation, protéine C réactive...) ;
- disparition des anomalies en imagerie médicale (le cas échéant...).

La tolérance d'un traitement antibiotique est plus facile à définir : on surveille principalement les plans cliniques (ex : éruption cutanée, rythme cardiaque, nausée, arthromyalgie...) et biologiques (ex : surveillance des fonctions rénales et hépatiques).

III.3.7.2. Conduite à adopter en présence d'une fièvre qui persiste ou réapparaît sous antibiothérapie

Evaluer l'échec ou la rechute à un traitement antibiotique est plus aisé que d'en définir son efficacité.

Tout d'abord, on va définir l'échec d'une antibiothérapie selon trois critères :

- persistance des signes locaux et généraux de l'infection après 48 à 72 heures de traitement à concentration efficace ;
- apparition d'une nouvelle localisation septique ou extension locorégionale de l'infection ;
- persistance du ou des germes bactériens responsables de l'infection.

En revanche, la rechute est définie par la réapparition, après l'arrêt du traitement du syndrome infectieux et de la même bactérie.

L'absence de rechute est donc le seul critère absolu de guérison d'une infection (4).

➤ Echec microbiologique d'une antibiothérapie

Il peut-être dû à :

- un problème de cible dans le cas d'une antibiothérapie probabiliste :
 - o pari bactériologique réussi mais le germe est résistant ;
 - o pari biologique inexact, la bactérie suspectée n'est celle en cause ;
 - o l'origine de l'infection est virale, mycosique ou parasitaire ;
 - o la maladie n'est pas infectieuse.
- un défaut de bactéricidie (la catégorisation sensible/intermédiaire/résistante de l'antibiogramme n'évalue que l'effet bactériostatique des antibiotiques), soit un foyer non ou peu accessible à l'antibiotique, dans les cas où la bactérie demeure sensible *in vitro* au traitement administré ;
- acquisition d'une résistance dont les facteurs de risque de cette acquisition sont :
 - o une densité bactérienne élevée ;
 - o présence d'un corps étranger ;
 - o certaines bactéries (surtout staphylocoques, *Pseudomonas sp...*)
 - o certains antibiotiques comme acide fusidique, fosfomycine, rifampicine, fluoroquinolone...

➤ Echec pharmacologique d'une antibiothérapie

Ce type d'échec existe quand il y a :

- pour la voie orale, défaut d'observance ou d'absorption ;

- interaction chimique ou médicamenteuse *ex vivo* (ex : dénaturation des β -lactamines dans soluté glucosé...) ou *in vivo* (ex : chélation des fluoroquinolones par les sels de fer...);
- posologie insuffisante de l'antibiotique pour obtenir une guérison, cela concerne souvent les sites à accès difficile (méninge, encéphale, œil, os...).

➤ Echec stratégique d'une antibiothérapie

L'existence d'un foyer clos (porte d'entrée ou localisation secondaire) peut indiquer l'échec de l'antibiotique administré théoriquement adapté et impose un traitement en association comme un drainage ou une ponction chirurgicale.

La présence d'un matériel prothétique implique un traitement prolongé après nettoyage chirurgical, voire son ablation.

III.3.7.3. Durée de traitement et critères de guérison

La grande variété, la localisation et le terrain du germe rendent extrêmement complexe une standardisation de la durée de traitement.

La durée de traitement est codifiée dans le protocole ANTIBIOLOR qui regroupe les résultats d'essais thérapeutiques et d'études cliniques.

Une association comportant un aminoside limite la durée du traitement à deux à cinq jours, sauf en cas d'endocardite.

Une antibiothérapie doit être interrompue brutalement, sans posologie dégressive.

IV. Les différentes classes d'antibiotiques

IV.1. Les β -lactamines

Les β -lactamines forment la famille d'antibiotiques la plus large, ce qui s'explique par :

- son grand nombre de molécules ;
- sa forte diversité de molécules ;
- ses multiples indications.

Cette famille regroupe les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames (tableau III). Ces diverses molécules possèdent toutes un cycle β -lactame associé à des cycles et des chaînes latérales variables qui expliquent les différences de propriétés pharmacocinétiques (tableau IV) et de spectre d'activité des différents produits.

Le succès de cette famille d'antibiotiques réside dans :

- sa grande variété de mode d'administration ;
- son large spectre d'activité antibactérien associé à une action bactéricide ;
- sa bonne diffusion tissulaire ;
- sa bonne tolérance ;
- son faible nombre d'interactions médicamenteuses ;

- son utilisation possible à la fois seule et en association.

Malheureusement, comme l'avait prévu Sir Alexander Fleming dès 1945 (2), l'utilisation massive, abusive et inadéquate de cette classe antibiotique a provoqué l'apparition de résistances (14).

IV.1.1. Mode d'action

Toutes les β -lactamines ont le même mécanisme d'action : elles bloquent la synthèse du peptidoglycane qui est le composant majeur de la paroi des bactéries. Ce blocage a lieu par inhibition des transpeptidases D-Ala-D-Ala et les carboxypeptidases par analogie structurale entre le noyau β -lactame et le dipeptide d'alanine. Ces enzymes nommés PLP sont insérés dans la partie externe de la membrane cytoplasmique bactérienne et seront fixés par les β -lactamines.

Compte tenu de la structure de la paroi des bactéries Gram positif (paroi très épaisse et stratifiée) et des bactéries Gram négatif (moins épaisse mais plus complexe), l'accès des β -lactamines aux PLP est plus ou moins facile.

Une fois l'antibiotique fixé sur les PLP, cela entraîne un arrêt de la croissance bactérienne qui explique l'effet bactériostatique des β -lactamines.

La dégradation des peptidoglycane va provoquer la libération d'autolysine (enzymes endogène à régulation bactérienne) qui justifie l'effet bactéricide des β -lactamines (15).

IV.1.2. Spectre d'action et résistance

IV.1.2.1. Pénicillines G et V

Les espèces habituellement sensibles à ce groupe de pénicilline sont : Streptocoques, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Streptobacillus moniliformis*, *Erysipelo rhusiopathiae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Moraxella*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Propionibacterium acnes*, *Actinomyces israeli*, *Fusobacterium*, *Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*.

Les pénicillines G et V sont en revanche inefficaces sur les bacilles Gram négatif : entérobactéries, aérobies stricts non fermentaires, *Moraxella catarrhalis*, *Bacteroides*, mycobactéries, *Mycoplasma*, *Chlamydiae*, *Legionella*, rickettsies.

De plus, les staphylocoques et 30 % des *Streptococcus pneumoniae* ont une sensibilité diminuée à la pénicilline en France (4).

IV.1.2.2. Pénicillines A

Les espèces habituellement sensibles à ce groupe de pénicilline sont : Streptocoques A, B, C, F, G et non groupables, *Streptococcus pneumoniae pénis*, *Enterococcus faecalis*,

Listeria monocytogenes, *Corynebacterium diphtheriae*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Eikenella*, *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Clostridium*, *Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococcus*, *Actinomyces*, leptospires, *Borrelia*, *Treponema*.

Les pénicillines A sont en revanche inefficaces sur les corynébactéries, *Klebsiella*, *Moraxella catarrhalis*, *Yersinia*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Xanthomonas*, *Flavobacterium*, *Alcaligenes*, *Staphylocoques*, *streptococcus pneumoniae péni-R*, *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Shigella*, *Vibrio cholerae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Fusobacterium*, *Prevotella* (4).

IV.1.2.3. Pénicillines M

Les pénicillines du groupe M sont efficaces sur plus de 90 % des staphylocoques méti-S.

Elles sont en revanche inefficaces sur les bactéries anaérobies, les entérobactéries, et les staphylocoques méti-R (4).

IV.1.2.4. Carboxypénicillines

Les carboxypénicillines ont une activité modérée sur les cocci à Gram positif et en particulier sur les staphylocoques et les entérocoques. Leur spectre d'action s'étend sur les bactéries à Gram négatif aérobies non productrices de β -lactamases.

Leur association avec les aminosides est le plus souvent synergique sur *Pseudomonas aeruginosa* (4).

IV.1.2.5. Uréidopénicillines

Le spectre d'action des uréidopénicillines associe les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram négatif aérobies non productrices de β -lactamases.

IV.1.2.6. Carbapénèmes

Les carbapénèmes sont des antibiotiques à très large spectre qui sont réservés aux infections nosocomiales sévères dues à des bactéries multirésistantes.

L'imipénem et le méropénem sont efficaces sur les corynébactéries (sauf *C. jeikeium* et *C. urealyticum*), les entérocoques (sauf *E. faecium*), *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus méti-S*, *Streptococcus*, les entérobactéries, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

L'imipénem et le méropénem sont inconstamment efficaces sur *Enterococcus faecium*, *Burkholderia cepacia* et *Clostridium difficile*.

L'imipénem et le méropénem sont en revanche inefficaces sur *Corynebacterium jeikeium*, *Corynebacterium urealyticum*, *Staphylococcus méti-R*, *Legionella*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Chlamydiae*, mycobactéries, *Mycoplasma*, *Rickettsia*.

L'ertapénem a un spectre identique à l'imipénem et le méropénem ; à l'exception des entérocoques, *Acinetobacter*, *B. cepacia*, et *Pseudomonas aeruginosa* qui sont des espèces résistantes à l'ertapénem (4).

IV.1.2.7. Monobactames

Les monobactames ont un spectre d'action étroit sur les bactéries à Gram négatif aérobies.

Ils n'ont en revanche aucune activité sur les bactéries anaérobies et les bactéries à Gram positif.

L'association monobactames-aminosides est le plus souvent synergique sur *Pseudomonas aeruginosa* (4).

IV.1.2.8. Céphalosporines de 1^{ère} génération

Le spectre d'action des céphalosporines de 1^{ère} génération se limite aux cocci à Gram positif (streptocoques, *Staphylococcus méti-S*) et quelques bacilles Gram négatif non producteurs de β -lactamases.

IV.1.2.9. Céphalosporines de 2^{ème} génération

Par rapport aux céphalosporines de 1^{ère} génération, le spectre d'activité des céphalosporines de 2^{ème} génération s'étend sur les entérobactéries avec des variations propres à chaque molécule de la famille (4).

IV.1.2.10. Céphalosporines de 3^{ème} génération

Le spectre d'activité des céphalosporines de 3^{ème} génération *per os* s'élargit sur les bacilles Gram négatif mais s'accompagne d'une efficacité diminuée sur les cocci Gram positif dont le pneumocoque.

Grâce à la résistance des céphalosporines injectables de 3^{ème} génération à l'hydrolyse des β -lactamases, leur spectre s'élargit largement sur les bacilles Gram négatif ; mais leur activité reste variable sur *Pseudomonas* et *Acinetobacter*. Ainsi, le céfotaxime et la ceftriaxone sont inactives, alors que la ceftazidime, le céfépime et la cefpriome possèdent une activité supérieure sur *Pseudomonas aeruginosa*.

Ce type de céphalosporines agit donc sur les streptocoques. Les souches de streptocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline restent en effet sensibles à la ceftriaxone et au céfotaxime.

En revanche, les céphalosporines injectables de 3^{ème} génération sont inactives sur *Listeria*, les staphylocoques méti-R, les micro-organismes intracellulaires et les bacilles à Gram négatif anaérobies comme *Bacteroides fragilis* (4).

IV.1.2.1.1. Inhibiteurs de β -lactamases

Les inhibiteurs de β -lactamases sont des β -lactamines à activité antibactérienne intrinsèque très faible. Cependant, en servant de cible à l'hydrolyse des β -lactamases, ils restaurent de cette manière, l'activité de la β -lactamine qui lui est adjointe. C'est la raison pour laquelle, ces **inhibiteurs suicides** se présentent sous forme d'une association fixe avec une β -lactamine classique.

En pratique, la qualité de la synergie de cette association dépend de l'existence de quatre paramètres :

- rapport précis des concentrations des deux molécules au site même de l'infection ;
- maintien dans le temps de ce rapport ;
- quantité d'enzymes produites par la bactérie ;
- type de β -lactamases synthétisé.

Les β -lactamases sensibles à ces inhibiteurs suicides sont :

- pénicillinases des bactéries à Gram positif ;
- pénicillinases chromosomiques et plasmidiques des bacilles Gram négatif ;
- β -lactamases à spectre étendu ;
- β -lactamases des anaérobies stricts.

La synthèse de β -lactamases n'étant pas le seul mécanisme de résistance aux β -lactamines, l'adjonction d'inhibiteurs suicides à la β -lactamine ne restaurera pas systématiquement son activité antibactérienne (4).

IV.1.3. Mécanisme de résistance

IV.1.3.1. Mécanisme de résistance enzymatique

Comme nous l'avons évoqué précédemment, toutes les β -lactamines ont une même structure de base, le noyau β -lactame.

Dès 1940, les bactéries ont développé une résistance à ces antibiotiques en s'attaquant à leur noyau β -lactame par recours à une résistance enzymatique désormais devenue le mécanisme de résistance le plus répandu. Ce mécanisme a été retrouvé pour la première fois chez *Staphylococcus aureus* puis s'est transmis à de multiples bactéries (genre *Haemophilus sp*, *Neisseria sp*, *Enterobacter sp*, *Citrobacter sp*...).

Dans le but de contrer ce type de résistance, on associe aux β -lactamines des inhibiteurs suicides : acide clavulanique, sulbactam, tazobactam.

IV.1.3.2. Mécanisme de résistance non enzymatique

IV.1.3.2.1. Diminution de perméabilité des porines

La sensibilité d'une bactérie aux β -lactamines dépend du nombre de protéines fonctionnelles.

Pour résister à l'antibiotique, la bactérie va diminuer la perméabilité des porines de la membrane externe soit par une diminution quantitative des porines (cas le plus fréquent), soit par une modification structurale d'une des porines essentielle (cas bien décrit chez *E. coli*).

De cette manière, la bactérie limite voire empêche totalement la pénétration de l'antibiotique (16).

IV.1.3.2.2. Système d'efflux

Le second mécanisme de résistance non enzymatique consiste en la sélection d'une mutation qui aboutit à une hyper expression d'un système d'efflux actif qui va rejeter d'avantage d'antibiotique dans le milieu extérieur.

Cette technique est largement répandue chez les bactéries à Gram positif comme à Gram négatif (17).

IV.1.3.2.3. Modification de cible

Les β -lactamines agissent en se fixant sur les protéines liant la pénicilline, or des mutations de ces PLP ont été retrouvées et sont à l'origine d'un phénomène répandu de résistance.

Ce phénomène peut tirer son origine de l'acquisition d'un gène mosaïque par la bactérie qui sera transcrit puis traduit en protéines mutantes.

Les bactéries ont également élaboré un autre stratagème de résistance en accentuant la production d'une PLP (PLP2a) qui assure parfaitement l'activité transpeptidase nécessaire à la synthèse du peptidoglycane et qui présente l'avantage pour la bactérie, de posséder une affinité très réduite pour les β -lactamines. De cette manière, l'antibiotique va inhiber les autres PLP, mais la PLP à faible affinité aux β -lactamines va permettre à la bactérie de survivre même en présence de β -lactamines (18).

IV.1.4. Indications

IV.1.4.1. Pénicillines

IV.1.4.1.1. Pénicillines G

Les pénicillines G (tableau V) sont indiquées dans :

- érysipèle de la face et des membres ;
- gangrène gazeuse ou bactériémie à *Clostridium perfringens* ;

- actinomyose ;
- leptospirose.

Deux associations de deux pénicillines G existent en forme retard :

- forme moyen retard : association bënëthamine benzylpénicilline et benzylpénicilline sodique ;
- forme long retard : benzathine et pénicilline G forme long retard.

Ces pénicillines de forme retard sont indiquées en cas :

- syphilis primaire, secondaire ou latente ;
- prophylaxie du rhumatisme articulaire aigu ;
- prophylaxie de l'érysipèle récidivant (4).

IV.1.4.1.2. Pénicillines V

Ce type de pénicilline (tableau V) est indiqué dans :

- angine aiguë streptococcique dont la scarlatine ;
- angine de Vincent non compliquée ;
- prophylaxie de l'érysipèle récidivant ;
- prophylaxie des infections pneumococciques chez le sujet splénectomisé ou drépanocytaire ou en aplasie fonctionnelle ;
- prophylaxie de la scarlatine chez les sujets contact ;
- syndrome post-streptococcique majeur (4).

IV.1.4.1.3. Pénicillines A

Ce type de pénicilline (tableau VI) est indiqué dans :

- infections des voies respiratoires supérieures, otites moyennes aiguës (bonne diffusion de la pénicilline dans l'oreille avec 20 à 40 % des taux sériques en association avec acide clavulanique), sinusites dans lesquelles *Streptococcus pneumoniae*, et *Haemophilus influenza* sont très souvent impliquées ;
- infections des voies respiratoires basses : bronchites, pneumonies communautaires ;
- méningites purulentes ;
- maladie de Lyme ;
- endocardites bactériennes ;
- cholecystite aiguë non compliquée.

IV.1.4.1.4. Pénicillines M

Ce type de pénicilline (tableau VII) est indiqué dans toutes les infections à Staphylocoques méti-S :

- septicémies et endocardites ;
- infections cutanées et des parties molles ;

- staphylococcie maligne de la face ;
- infections osseuses et ostéo-articulaires ;
- staphylococcies pleuropulmonaires.

Cependant, pour le traitement des infections ostéo-articulaires, la diffusion de la pénicilline M est moins bonne que les fluoroquinolones, l'acide fusidique ou la rifampicine.

IV.1.4.1.5. Carboxypénicillines

Ce type de pénicilline (tableau VIII) est indiqué dans :

- infections graves à *Pseudomonas aeruginosa* et *Proteus* résistants à l'ampicilline ;
- autres infections à bacilles à gram négatif.

IV.1.4.1.6. Uréidopénicillines

Ce type de pénicilline (tableau IX) est indiqué dans :

- épisodes fébriles chez des patients neutropéniques ;
- infections polymicrobiennes : infections pelviennes, intra-abdominales, biliaires, primitives ou post-opératoires, pneumopathies d'inhalation, pleurésies purulentes, infections chirurgicales ORL ;
- infection à *Pseudomonas aeruginosa* en association (car risque d'apparition de mutants).

IV.1.4.1.7. Inhibiteurs de β -lactamases

IV.1.4.1.7.1. Indications de l'association amoxicilline-acide clavulanique et ampicilline-sulbactam

Il est possible d'avoir recours à ces inhibiteurs de β -lactamases (tableau XVIII et XIX) dans les indications suivantes :

- otite moyenne aiguë ;
- sinusite aiguë ;
- exacerbation aiguë de bronchite obstructive ;
- pneumonie communautaire de l'adulte avec facteurs de risque mais sans risque de gravité ;
- infections stomatologiques de sévérité moyenne en 2^{ème} intention ;
- infections gynécologiques en association avec un antibiotique actif sur les *Chlamydiae* ;
- infections à gonocoques sécréteurs de β -lactamases ;
- infections de la peau et des parties molles secondaires à une morsure animale ou à une plaie traumatique ;
- infections urinaires hautes (antibiogramme à l'appui compte-tenu de la haute fréquence de souche d'*E. coli* résistantes) ;

- infections du tube digestif comme la sigmoïdite (antibiogramme à l'appui).

IV.1.4.1.7.2. Indications de l'association ticarcilline-acide clavulanique

Cette association est indiquée dans :

- infections sévères à bacilles Gram négatif résistants aux autres β -lactamines (à l'exclusion de la méningite) ;
- protocole de traitement des épisodes fébriles chimio-induits en traitement probabiliste.

Ce médicament est souvent utilisé en association avec un aminoside ou une quinolone (4).

IV.1.4.1.7.3. Indications de l'association pipéracilline-tazobactam

Cette association est indiquée dans :

- infections sévères en milieu hospitalier, voire polymicrobiennes à bactéries Gram positif et négatif productrices de β -lactamase sensible à cet inhibiteur (méningite exclue) ;
- protocole de traitement des épisodes fébriles chimio-induits en traitement probabiliste (4).

IV.1.4.2. Carbapénèmes

Les carbapénèmes (tableaux X et XI) sont réservés aux infections sévères (sauf méningite car ils passent très peu dans le liquide céphalorachidien) ou documentées par un antibiogramme. C'est la raison pour laquelle, ils sont réservés aux infections nosocomiales sévères.

En cas de pronostic vital engagé, une prescription probabiliste par carbapénème est justifiable.

En raison de leur bonne diffusion dans l'organisme, ils peuvent être indiqués dans les infections respiratoires, urogénitales, abdominales et des tissus mous (4).

IV.1.4.3. Monobactames

Ils sont indiqués (tableaux X et XII) en cas :

- infections sévères (à l'exclusion des méningites) à bactéries Gram négatif aérobies sensibles, notamment à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa*.

IV.1.4.4. Céphalosporines

IV.1.4.1. Céphalosporines de 1^{ère} génération

Elles sont indiquées (tableau XIII) dans les infections à germes sensibles dont les infections respiratoires, ORL, urinaires, ostéoarticulaires, cutanées, des parties molles à l'exclusion des méningites (19).

IV.1.4.2. Céphalosporines de 2^{ème} génération

Leurs indications dépendent de leur voie d'administration (tableau XIV et XV) :

- voie orale : infection à germes sensibles et d'intensité modérée autorisant cette voie d'administration ;
- voie parentérale : infection à germes sensibles à l'exclusion des méningites (20).

IV.1.4.3. Céphalosporines de 3^{ème} génération

Les céphalosporines de 3^{ème} génération ont des indications diverses (tableau XVI et XVII).

Les céphalosporines de 3^{ème} génération *per os* sont à réservés aux infections non sévères comme :

- les infections ORL (angine récidivante, sinusite aiguë, otite moyenne chez l'enfant...);
- les exacerbations aiguës de bronchite chronique ;
- les infections urinaires basses ;
- pyélonéphrite en relais de la voie injectable.

Les céphalosporines de 3^{ème} génération injectables sont indiquées dans :

- infections sévères localisées ou généralisées à bacilles gram négatif ;
- infections à pneumocoques résistants à la pénicilline G surtout en cas de localisation méningée, d'otite moyenne récidivante chez l'enfant ou de fièvre chez le neutropénique ;
- pneumopathies bactériennes à pneumocoque ou présumées à bacilles Gram négatif ;
- exacerbation aiguë de bronchite chronique, généralement en 2^{ème} intention ;
- infections nosocomiales en association avec un aminoside ;
- suspicion clinique de *purpura fulminans* ;
- maladie de Lyme dans ses formes secondaires et tertiaires ;
- fièvre typhoïde ;
- en association à la fosfomycine pour certaines infections documentées à staphylocoques méti-R et sensibles à la fosfomycine (méningites, ostéites) ;
- antibioprophylaxie en chirurgie (4).

IV.1.5. Contre-indications

IV.1.5.1. Allergie

La contre-indication formelle et la plus fréquemment rencontrée avec les β -lactamines reste l'allergie.

En effet, tous âges confondus, 15 à 20% des sujets traités par des médicaments anti-infectieux rapportent des réactions susceptibles d'évoquer une hypersensibilité à ces médicaments et les molécules les plus fréquemment accusées sont les β -lactamines.

Les signes cliniques les plus fréquemment observés lors d'allergie à ces antibiotiques sont des rashes maculo-papuleux (75% des cas), des réactions évoquant une hypersensibilité immédiate avec principalement urticaire (19), œdème de Quincke (20), et enfin le choc anaphylactique qui survient dans 0,2 % des cas avec une mortalité de 0,02 % (21). On évalue de nos jours, que **le nombre de décès dû à un choc anaphylactique secondaire à la prise de β -lactamines représente 75 % des chocs mortels d'origine médicamenteuse** (22).

Quoiqu'il en soit, il est admis de nos jours que plus de 80% des sujets présumés allergiques aux pénicillines ne le sont pas réellement puisqu'ils les tolèrent ultérieurement ; ce qui implique une surestimation de la fréquence de l'hypersensibilité aux β -lactamines (23).

L'interrogatoire du patient supposé hypersensible est essentiel car il s'agit d'éliminer toute autre cause, médicamenteuse ou non, à son allergie.

Après interrogatoire, les tests *in vitro* d'hypersensibilité immédiate et retardée aux β -lactamines n'ayant pas de valeur diagnostique et prédictive, il convient de pratiquer des tests cutanés à lecture immédiate (prick-tests et intradermoréaction) qui sont bien standardisés et qui ont une bonne valeur diagnostique et prédictive (24).

IV.1.5.2. Autres contre-indications

D'autres contre-indications propres à chaque molécule sont retrouvées :

- toute pénicilline peut-être contre-indiquée en cas d'allergie à un de ces composants (acide clavulanique, sulbactam, lidocaïne en cas d'administration intra-musculaire, L-arginine en cas d'administration de céfépime...)
- la pénicilline A est contre-indiquée en cas de mononucléose infectieuse car elle augmente considérablement le risque d'apparition d'éruptions cutanées ;
- les céphalosporines de 1^{ère} et de 2^{ème} générations sont contre-indiquées en cas de méningite car elles ne diffusent pas suffisamment dans le liquide céphalorachidien ;
- les céphalosporines de 3^{ème} génération et à spectre étendu sont contre-indiquées chez l'enfant de moins de 30 mois (18).

IV.1.6. Grossesse et allaitement

L'administration de β -lactamines est possible en cas de grossesse, dans la mesure où aucun effet tératogène n'a été mis en évidence.

Le passage des β -lactamines dans le lait maternel reste limité, c'est la raison pour laquelle l'administration de β -lactamines est également possible en cas d'allaitement (9).

IV.1.7. Effets indésirables

IV.1.7.1. Effets indésirables communs à toutes les β -lactamines

Les effets indésirables communs à la classe des β -lactamines les plus fréquemment rencontrés sont :

- réaction allergique ;
- en cas de recours à la voie parentérale : thrombophlébite locale, encéphalopathie avec possibilité d'apparition de vertige, hallucination, troubles de la conscience, convulsions (à forte concentration) ;
- troubles hématologiques : anémie hémolytique, thrombopénie, allongement du temps de saignement ;
- troubles digestifs : nausée, diarrhée, vomissement, candidose digestive, colite pseudomembraneuse ;
- troubles hépatiques : augmentation des transaminases (18).

Une antibiothérapie à base de β -lactamines peut entraîner une émergence de *Clostridium difficile*.

Le *Clostridium difficile* est la bactérie la plus souvent identifiée lors de diarrées nosocomiales. Cette infection survient surtout lors du mois suivant une antibiothérapie ou une thérapie anticancéreuse.

Les signes cliniques retrouvés sont diarrhée, douleur abdominale et fièvre.

A l'endoscopie, on retrouve des pseudomembranes dans les formes les plus graves, d'où l'appellation de **colite pseudomembraneuse**.

Cependant, la survenue de diarrhée lors d'un traitement à base d'antibiotiques est fréquente et correspond à une diarrhée aiguë bénigne (25).

IV.1.7.2. Effets indésirables spécifiques :

Certains effets indésirables ne sont retrouvés que pour certaines classes de β -lactamines, voire certaines molécules :

- éruption non allergique fréquente en cas d'administration de pénicilline A lors du traitement d'une mononucléose infectieuse, infection par cytomégalovirus, leucémie lymphoïde, ou de co-administration avec allopurinol ;
- néphrite interstitielle possible en cas d'administration de pénicilline A, de carboxypénicilline, ou d'urédopénicilline ;
- trouble ionique dû à un apport supplémentaire en sodium contenu dans le flacon avec possibilité de surcharge sodée et d'œdème aigu du poumon chez l'insuffisant cardiaque, ou d'hypokaliémie avec alcalose ;

- hyperéosinophilie rencontrée en cas d'administration de céphalosporine de 3^{ème} génération ou de cefsulodine (céphalosporine anti-pyocianique) ;
- augmentation de la bilirubine, de la lactate déshydrogénase, de la phosphatase alcaline, une thrombocytose, ainsi qu'une paresthésie sont possibles en cas de traitement à base de carbapénème ;
- hypoprothrombinémie retrouvée parfois lors d'un traitement par monobactame (18).

IV.2. Les Aminocyclitol

Le premier représentant de cette classe a été la streptomycine, découverte en 1943 par Waksman. Cet antibiotique était particulièrement efficace contre les bactéries aérobies à Gram négatif et notamment contre *Mycobacterium tuberculosis*, responsable de la tuberculose. Ils peuvent aussi être administrés pour les infections oculaires, cutanées ou pulmonaires (26).

Les aminocyclitol n'existent pas sous forme orale car ils ne passent pas la barrière digestive.

IV.2.1. Mode d'action

Les premiers aminocyclitol découverts ont été des molécules naturelles produites par des champignons inférieurs :

- par *Streptomyces* : leur terminologie est -mycine (streptomycine, néomycine, tobramycine...)
- par *Actinomyces* : leur terminologie est -micine (gentamicine...).

A partir de ces dérivés naturels, on a obtenu par héli-synthèse des antibiotiques insensibles à l'inactivation des bactéries devenues résistantes aux aminocyclitol naturels d'une part et d'autre part moins toxiques que leurs composés parents (27).

La structure de base des aminocyclitol comporte un aminocyclitol (cycles à 6 chaînons avec des groupements amines) sur lequel vont se fixer 2 ou 3 hexoses par ponts glycosidiques.

L'aminocyclitol est soit la streptidine pour la streptomycine, soit la 2-désoxystreptamine pour les autres aminocyclitol.

Dans le cas de la néomycine, les sucres sont liés en position 4 et 5 de l'aminocyclitol tandis que dans tous les autres aminocyclitol, les sucres sont liés en position 4 et 6.

De par leur structure chimique, les aminocyclitol sont des molécules polaires et polycationiques.

Ainsi, cette structure polycationique va se fixer aux charges négatives de la paroi bactérienne et pénétrer grâce à un mécanisme de transport actif dans la bactérie en deux étapes : tout d'abord, les aminocyclitol pénètrent à travers la paroi qu'ils désorganisent (étape simplifiée en cas d'adjonction d'antibiotiques agissant sur la synthèse de la paroi comme les β -lactamines). Puis, ils vont entrer dans la membrane cytoplasmique par un transport actif dépendant du gradient électrochimique et requérant la présence d'oxygène. Cela justifie leur inefficacité sur les bactéries anaérobies. Une fois dans le cytoplasme de la bactérie, l'aminocyclitol va se fixer au site A de décodage de l'ARN 16S qui est le constituant principal de l'unité 30S et accessoire de l'unité 50S.

De cette manière, l'aminoside va empêcher le transfert du peptidyl-ARNt depuis le site A vers le site P : l'antibiotique inhibe de la sorte l'étape d'élongation et provoque un blocage de la synthèse protéique.

En outre, l'antibiotique va aussi introduire des erreurs dans la lecture des codons de l'ARNm, menant ainsi à une production de protéines aberrantes.

En définitive, nous savons que l'effet létal des aminosides sur les bactéries est principalement dû à l'accumulation des protéines erronées synthétisées (27).

IV.2.2. Spectre d'action et résistance

Les aminosides ont un spectre d'action très large : entérobactéries, *Listeria*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Brucella*, *Pasteurella multocida*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis* (18).

Ils ont une activité variable sur certaines bactéries : Staphylocoques (surtout souche méti-R), *Proteus indologenes*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*.

Ils sont inactifs sur : bactéries anaérobies, streptocoques, pneumocoques (mais synergie avec les β -lactamines), méningocoques, gonocoques, *Treponema*, *Leptospira*, *Haemophilus*, *Providencia*, *Legionella*, *Nocardia*, *Mycoplasma*, *Chlamydiae*, *Rickettsiae*, *Mycobacterium* (sauf pour streptomycine, kanamycine, et amikacine) (18).

IV.2.3. Mécanismes de résistance

IV.2.3.1. Mécanisme enzymatique

Pour résister à l'antibiotique, la bactérie visée va synthétiser des enzymes stéréospécifiques (phosphorylase, acétylase) qui vont modifier une fonction hydroxy- ou amino- essentielle pour l'interaction avec le ribosome. Ce mécanisme va permettre au germe de présenter un haut niveau de résistance (27).

Les gènes de résistance sont portés par des transposons et/ou plasmides, permettant une diffusion horizontale entre espèces.

IV.2.3.2. Mécanisme non enzymatique

On peut voir apparaître des systèmes d'efflux actif conférant une résistance de bas niveau à tous les aminosides.

La résistance aux aminosides peut aussi être due à un défaut de pénétration de l'antibiotique dans le cytoplasme bactérien (27).

IV.2.4. Indications

Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides utilisables en première intention par voie parentérale dans les infections sévères à germes Gram négatif aérobies (tableau XX).

En association, ils ont une utilisation dans les infections sévères à germes sensibles notamment rénales, urinaires, génitales, respiratoires, ostéo-articulaires, cutanés, endocardiques, septicémiques (27).

Certains aminosides (gentamicine et streptomycine) sont également indiqués dans le traitement de la peste.

Enfin, les aminosides sont parfois administrés *per os* pour une décontamination digestive.

IV.2.5. Contre-indications

L'administration d'aminosides est contre-indiquée en cas :

- allergie aux antibiotiques de la classe des aminosides ;
- insuffisance rénale ;
- hypoacousie préexistante ;
- malade pesant moins de 50 kg ;
- myasthénie ;
- co-administration d'autres aminosides (9).

IV.2.6. Grossesse et allaitement

Chez la femme enceinte, en raison des risques potentiels d'ototoxicité et de néphrotoxicité fœtales, le recours aux aminosides n'aura lieu qu'en cas d'infections graves.

L'allaitement reste possible si le traitement est court car le passage des aminosides dans le lait maternel reste très faible.

Néanmoins, en cas de survenue de troubles digestifs chez le nourrisson, il est nécessaire d'interrompre le traitement (9).

IV.2.7. Effets indésirables

IV.2.7.1. Néphrotoxicité

L'accumulation d'aminosides au niveau du tube contourné proximal conduit à une réduction de la filtration glomérulaire responsable d'une augmentation de la créatininémie.

Il y a alors apparition des signes cliniques de l'altération de la fonction rénale comme une protéinurie, une leucocyturie...

Ce type d'accident est d'autant plus fréquent que le patient est âgé, que la dose antibiotique est élevée et que le traitement est long.

Cette insuffisance rénale est réversible à l'arrêt du traitement et cette toxicité serait réduite par l'absorption de calcium (27).

IV.2.7.2. Troubles auditifs

L'accumulation des aminosides dans l'oreille interne détruit progressivement les cellules ciliées de la cochlée par stimulation des récepteurs NMDA. Cela peut aboutir à une surdité définitive ou à des acouphènes.

Les aminosides peuvent aussi détruire les cellules ciliées des canaux semi-circulaires, d'où l'apparition envisageable d'ataxie, de vertige et de troubles de l'équilibre.

Ces troubles peuvent même conduire à une atteinte cochléaire plus grave qui provoquera une perte brutale de l'acuité auditive, uni- ou bilatérale, irréversible et incurable.

La nétilmicine serait le moins toxique des aminosides.

IV.2.7.3. Toxicité neuromusculaire

L'administration d'aminosides peut provoquer une réduction de la libération d'acétylcholine et la sensibilité des récepteurs nicotiques au niveau de la plaque motrice.

IV.2.7.4. Accidents de type allergique

Ces accidents sont divers : éruptions, dermatites de contact, anomalies sanguines, fièvre...

IV.2.8. Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

Les aminosides sont contre-indiqués avec les autres médicaments néphrotoxiques (aminosides, polymixines) (9).

IV.3. Les Macrolides et apparentés

En 1950, les premiers macrolides ont été extraits d'une bactérie *Streptomyces* : cela a donné naissance à l'érythromycine encore utilisée aujourd'hui.

Depuis, les nouveaux macrolides mis sur le marché présentent le même spectre antibactérien mais sont mieux tolérés, avec une demi-vie plus longue, ce qui permet un traitement plus court.

IV.3.1. Mode d'action

Tous les macrolides doués d'une activité antibactérienne significative présentent une structure chimique commune formée d'un macrocycle lactonique comprenant un ensemble de 14, 15 et 16 atomes. Ce cycle est substitué d'une part par un sucre aminé, et d'autre part, par un sucre neutre.

Les apparentés aux macrolides sont les lincosamides, les synergistines et les kétolides.

Tout d'abord, les macrolides pénètrent dans les bactéries sous la forme non ionisée. Puis ils se lient de façon réversible à la sous-unité 50S des ribosomes au niveau du site P. Ils empêchent ainsi le transfert du complexe peptidyl-ARNt depuis le site A vers le site P en inhibant l'élongation de la chaîne peptidique.

De cette manière, ils inhibent la synthèse des protéines.

IV.3.2. Spectre d'action et résistance

D'une façon générale, tous les macrolides ont un spectre d'action orienté principalement vers les bactéries Gram positif. En effet, ils pénètrent mal au travers de la membrane externe des Gram négatif.

Les macrolides ont un spectre d'action moyen : streptocoques, gonocoques, méningocoques, *Branhamella catarrhalis*, bacilles Gram positif (corynébactéries, *Listeria*, *Bacillus anthracis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*), *Legionella*, *Bordetella*, *Campylobacter*, *Treponema*, *Leptospira*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Haemophilus ducreyi*, *Chlamydiae*, *Rickettsiae*, *Clostridium*, certaines mycobactéries atypiques.

Les macrolides sont inactifs sur entérobactéries, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Mycoplasma hominis*, et souvent des *Haemophilus influenzae*, entérocoques, staphylocoques, pneumocoques, gonocoques, *Bacteroides fragilis* (18).

IV.3.3. Mécanismes de résistance

IV.3.3.1. Modification de la cible

Pour résister aux macrolides, les bactéries ont développé des gènes *erm* (erythromycin ribosome methylation). Ces gènes seront traduits en méthylases qui exerceront leur activité sur l'adénine de l'ARN 23S de la sous-unité ribosomale 50S.

On a également mis en évidence des mutations des ARN_r et des protéines ribosomales qui rendent les macrolides inefficaces.

IV.3.3.2. Inactivation de l'antibiotique

Les bactéries peuvent également produire des estérases et des phosphotransférases qui s'attaquent aux macrolides, ce qui modifie fortement leur affinité pour le ribosome.

IV.3.3.3. Efflux de l'antibiotique

Ce mécanisme de résistance repose sur l'acquisition de plasmide de résistance *msr(A)* ou d'un gène *mef(A)* porté par un transposon.

Les macrolides à 16 atomes et les lincosamides restent actifs sur les souches possédant un mécanisme d'efflux actif.

IV.3.4. Indications

Les indications des macrolides (tableau XXI) sont diverses selon la molécule employée.

Globalement, leur recours se résume à :

- angine bactérienne ou angine blanche ;
- infections pulmonaires ;
- infections cutanées ;
- conjonctivites ;
- infections digestives dont l'ulcère à *Helicobacter pylori* ;
- infections dentaires ;
- infections génitales ;
- infections à *Mycobacterium avium complex* du sidéen en association à l'éthambutol ou à la rifabutine ;
- toxoplasmose...

Les synergistines (tableau XXII) sont surtout utilisées dans les infections à staphylocoques, les pneumonies communautaires, les exacerbations de bronchopneumopathies chroniques obstructives, les angines à streptocoques et les sinusites maxillaires aiguës.

Les lincomycines (tableau XXIII) sont réservées aux infections cutanées et musculaires, de la sphère ORL, ostéo-articulaires, intra-abdominales et gynécologiques (28).

Les macrolides ou leurs apparentés (tableau XXIV) peuvent également être utilisés en cas d'allergie connue aux β -lactamines.

IV.3.5. Contre-indications

Les macrolides sont contre-indiqués en cas d'allergie (rare), et d'allongement de l'espace QT.

IV.3.6. Grossesse et allaitement

En cas de grossesse et d'allaitement, il est préférable de ne pas avoir recours à une antibiothérapie par macrolides, l'innocuité n'ayant pas été établie.

IV.3.7. Effets indésirables

IV.3.7.1. Intolérance digestive

Ces troubles digestifs sont plus fréquents avec les macrolides à 14 atomes, surtout avec l'érythromycine.

Les symptômes sont des nausées, gastralgies, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales. Cela est surtout retrouvé chez l'enfant.

IV.3.7.2. Allongement de l'espace QT

L'administration de macrolides peut provoquer un allongement de l'espace QT.

IV.3.7.3. Hépatotoxicité

Cette hépatotoxicité est très réduite avec les macrolides à 16 atomes voire nulle avec la spiramycine.

Elle peut se manifester par une augmentation des transaminases, voire d'un ictère ou d'une hépatite cholestatique réversible dans les premiers jours. Dans ce cas, un arrêt du traitement s'impose.

IV.3.7.4. Allergie

Ce phénomène est rare avec les macrolides et se manifeste par un prurit, un érythème ou un urticaire.

IV.3.7.5. Ototoxicité

Ce phénomène est exceptionnel et se manifeste par des troubles transitoires de l'audition pouvant survenir après 48 heures de traitement.

Ce phénomène régresse dès l'arrêt du traitement.

IV.3.8. Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

Les macrolides sont contre-indiqués avec les vasoconstricteurs dérivés de l'ergot de seigle (risque d'ergotisme), bépridil, cisapride, statine (risque de rhabdomyolyse), et halofantrine.

Les macrolides sont des inhibiteurs enzymatiques et sont déconseillés avec les médicaments à marge thérapeutique étroite comme la digoxine, les antiépileptiques, les immunosuppresseurs, la théophylline, les antivitaminés K, le lithium...

IV.4. Les Glycopeptides

IV.4.1. Mode d'action

Les glycopeptides vont agir en se fixant au D-alanine-D-alanine terminal du disaccharide-pentapeptide (précurseur du peptidoglycane). Cela entraîne un encombrement stérique important qui va empêcher l'assemblage des précurseurs, et qui inhibe la synthèse du peptidoglycane.

IV.4.2. Spectre d'action et résistance

Les glycopeptides ont un spectre d'action étroit : staphylocoques même les souches méti-R, entérocoques, streptocoques, pneumocoques, bacilles Gram positif (*Bacillus anthracis*, *Corynebacterium*, *Listeria*), anaérobies Gram positif (même *Clostridium difficile*, *Flavobacterium* étant peu sensible).

Ils sont en revanche inactifs sur les bacilles Gram négatif, *Nocardia*, *Lactobacillus*, mycobactéries (18).

IV.4.3. Mécanismes de résistance

IV.4.3.1. Souches résistantes aux glycopeptides

Le genre des entérocoques a été le premier à acquérir une résistance aux glycopeptides. Cela est dû à l'acquisition puis à l'expression d'un gène *vanA* qui entraîne la formation de résidus D-alanine-D-lactate à la place du résidu D-alanine-D-alanine (résidu précurseur de la synthèse du peptidoglycane et zone de fixation des glycopeptides). Il en résulte donc une résistance de certaines souches d'entérocoques aux glycopeptides.

Ce gène de résistance *vanA* a été transféré par plasmide *in vivo* chez *Staphylococcus aureus* aux Etats-Unis (29).

IV.4.3.2. Souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides

Les processus impliqués dans la diminution de sensibilité de *Staphylococcus aureus* aux glycopeptides sont encore mal compris même si l'augmentation d'épaisseur du mur cellulaire semble être l'hypothèse la plus sérieuse (30), (31), (32), (33).

En effet, une corrélation entre l'accroissement de cette épaisseur et l'augmentation de la CMI des glycopeptides pour 16 souches de *Staphylococcus aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides (SA-SDG) isolés en clinique humaine a été mise en évidence (34). Cette augmentation d'épaisseur du mur peut-être due :

- soit à une réduction de l'activité autocatalytique qui permet un renouvellement régulier de la paroi (32), (30) ;
- soit à une accélération de la synthèse du peptidoglycane (29).

Cependant, un autre phénomène a été observé chez les bactéries résistantes aux glycopeptides, une augmentation de la synthèse de PLP. De cette manière, les PLP se fixeraient aux résidus D-alanine-D-alanine et masqueraient le site d'action des glycopeptides les rendant moins bactéricides (30).

IV.4.4. Indications

Les glycopeptides (tableau XXV) sont indiqués en cas :

- infections dues à des staphylocoques mêmes méti-R ;
- infections dues à des pneumocoques péni-R ;
- infections dues à des entérocoques ampi-R ;
- infections à cocci Gram positif en cas d'allergie aux β -lactamines ;
- en 2^{ème} ligne des colites pseudomembraneuses ;
- antibioprofylaxie.

IV.4.5. Contre-indications

En cas d'hypersensibilité aux glycopeptides, de grossesse et d'allaitement comme chez le nouveau-né, l'administration de glycopeptides est contre-indiquée (9).

IV.4.6. Grossesse et allaitement

L'administration de glycopeptides pendant la grossesse et l'allaitement est à proscrire (9).

IV.4.7. Effets indésirables

Les effets indésirables consécutifs à l'administration de glycopeptides sont divers :

- réactions allergiques rares : prurit, fièvre, éruptions cutanées, bronchospasmes, réactions anaphylactiques ;
- ototoxicité à prédominance cochléaire dose-dépendant (rare) : possibilité d'apparition de vertiges, d'acouphènes voire d'une surdité ;
- en cas d'administration parentérale : risque de nécrose tissulaire, thrombophlébite ;
- autres : neutropénie, nausée, douleurs pulsatiles des muscles du cou ou du dos, flush cervico-facial, néphrotoxicité (18)...

IV.4.8. Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

L'administration conjointe des glycopeptides avec d'autres médicaments néphrotoxiques ou ototoxiques est à surveiller.

De nombreux cas d'augmentation d'activités d'anticoagulants oraux ont été rapportés chez les patients recevant des glycopeptides (9).

IV.5. Les Tétracyclines

Bien qu'elles soient obtenues de nos jours par héli-synthèse, les tétracyclines ou cyclines ont été isolées de souches de *Streptomyces* en 1948.

Elles ont toutes en commun une activité bactériostatique et une bonne diffusion tissulaire et intracellulaire.

En raison du nombre accru de résistances, leur usage reste de nos jours limité (35).

IV.5.1. Mode d'action

Les cyclines doivent leur nom à leur structure de base : un tétracycle de noyau naphtacène-carboxamide, où vont se greffer divers radicaux en position 5, 6 et 7.

Malgré l'hydrophilie des radicaux, les tétracyclines conservent le caractère hydrophobe de leur noyau : cette caractéristique est à l'origine de la bonne diffusion des tétracyclines dans les poumons, le liquide pleural, la peau, les os et les dents. A l'inverse, leur diffusion reste médiocre dans les méninges.

La classification des tétracyclines se fait en fonction de leur demi-vie :

- 1^{ère} génération : tétracycline, oxytétracycline, chlortétracycline et déméclocycline ;
- 2^{ème} génération : doxycycline, minocycline, lymécycline, méthylène-cycline ;
- Glycylcycline : tigécycline.

Les tétracyclines sont des composés bactériostatiques à l'exception de la minocycline qui a également un effet bactéricide.

Tout d'abord, les tétracyclines traversent la paroi bactérienne en empruntant la voie des porines ou par diffusion à travers la couche de phospholipides. Puis, grâce à un transport actif, elle passe la membrane cytoplasmique pour se concentrer dans le milieu intracellulaire. Ce mécanisme de pénétration dans le cytoplasme explique la spécificité d'action des tétracyclines sur les bactéries. Une fois dans le cytoplasme, elles vont se fixer sur la sous-unité 30S du ribosome bactérien et vont ainsi s'opposer à la fixation de l'amino-acyl-ARN_t sur le site A constitué par le complexe ARN_m-ribosome. Cela bloque ainsi la phase d'élongation de la traduction protéique.

Les tétracyclines inhibent de cette manière la synthèse protéique des bactéries (35).

IV.5.2. Spectre d'action et résistance

Les tétracyclines ont un spectre d'action très large : *Brucella*, *Francisella*, *Pasteurella*, *Mycoplasma*, *Chlamydiae*, *Rickettsiae*, *Treponema*, *Leptospira*, *Vibrio*, *Corynebacterium acnes*, *Borrelia*, *Nocardia*, *Aeromonas hydrophila*, *Actinomyces*, *Neisseria gonorrhoeae*,

Neisseria meningitidis et *Listeria*, *Burkholderia pseudomallei*, *Yersinia*, *Bacillus anthracis*, *Balantidium coli*, *Plasmodium*.

Les bactéries *Serratia*, *Enterobacter*, *Providencia*, *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri* et souvent des autres *Proteus*, *Pseudomonas*, *Citrobacter*, *Mycobacterium* ont une résistance naturelle aux tétracyclines.

Les bactéries suivantes ont une résistance fréquente aux tétracyclines : bactéries anaérobies (50-80%), staphylocoques (70%), entérocoques (75%), streptocoques B, C et G (50%), streptocoques A et ingroupables (30-45%), pneumocoques (30-40%), *Haemophilus ducreyi* (>90%), *Haemophilus influenzae* (10-30%), *Branhamella catarrhalis* (60-80%), entérobactéries (25-50%) (18).

IV.5.3. Mécanismes de résistance

IV.5.3.1. Mécanismes enzymatiques

Les bactéries résistantes aux tétracyclines par ce phénomène vont synthétiser des enzymes cytoplasmiques T et X responsables d'une hydroxylation en 11a de la tétracycline. La tétracycline résultante deviendra alors inactive sur le germe.

IV.5.3.2. Mécanismes non enzymatiques

Pour résister aux tétracyclines, les bactéries peuvent recourir à un mécanisme d'efflux : elles vont produire des protéines de groupe 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 en fonction du type de bactéries. Par ces protéines, l'efflux de tétracyclines en dehors de la bactérie se fera :

- soit par un système d'antiport contre un gradient de concentration ;
- soit par utilisation directe d'ATP.

Enfin, les germes peuvent être résistants en fabricant des protéines cytoplasmiques solubles (*TetM*, *TetO*, *TetQ*). Ces dernières vont s'insérer dans le ribosome bactérien et ainsi dissocier le complexe formé par la sous-unité 30S du ribosome et la tétracycline.

IV.5.4. Indications

Les tétracyclines ont des indications diverses (tableau XXVI).

IV.5.4.1. Infections cutanées

Les tétracyclines sont efficaces à faible dose et au long cours contre l'acné inflammatoire. Elles inhibent l'activité lipasique de certaines bactéries cutanées dont *Corynebacterium acnes*, la bactérie responsable de l'acné.

Les tétracyclines sont utilisées également en traitement d'appoint des infections bactériennes superficielles de l'œil et de ses annexes, trachome, infections cutanées staphylococciques ou streptococciques et dermatoses impétiginisées.

IV.5.4.2. Infections sexuellement transmissibles (IST)

Le recours aux tétracyclines est possible pour traiter des Infections Sexuellement Transmissibles (IST) comme la syphilis en cas d'allergie sévère avérée aux β -lactamines.

Les tétracyclines sont également indiquées dans infections urogénitales comme les urétrites, les salpingites, les prostatites...

IV.5.4.3. Infections diverses

Les tétracyclines sont également utilisées dans des situations plus rares comme :

- pneumonies atypiques documentées en 1^{ère} intention ;
- chimioprophylaxie du paludisme en cas de méfloquino-résistance ou de contre-indication à la méfloquine ;
- borréliose, brucellose (en association avec la rifampicine), leptospirose, fièvre Q et autres rickettsiose, pasteurellose non compliquée, tularémie, choléra ;
- parodontite juvénile généralisée par réduction de l'activité des collagénases sans rapport avec l'activité antibiotique.

La tétracycline la plus récente, la tigécycline est réservée au milieu hospitalier et sera utilisée pour soigner les infections compliquées de la peau et des tissus mous ainsi que les infections intra-abdominales compliquées (35).

IV.5.5. Contre-indications

L'administration de tétracyclines est contre-indiquée en cas :

- allergie aux tétracyclines ;
- enfants de moins de 8 ans ;
- insuffisance rénale ;
- insuffisance hépatique ;
- exposition au soleil ou aux Ultra-Violets (UV) (18).

IV.5.6. Grossesse et allaitement

L'administration de tétracycline dans les deux derniers trimestres de la grossesse comme en cas d'allaitement est contre-indiquée.

IV.5.7. Effets indésirables

IV.5.7.1. Dyschromie et hypoplasie dentaire

Chez l'enfant traité par tétracycline, on observe une dyschromie des dents : ces dernières prennent une coloration jaune qui deviendra progressivement brune.

Un risque accru d'apparition de caries s'associe à l'hypoplasie dentaire (35).

IV.5.7.2. Photosensibilisation

L'exposition au soleil et aux UV est à éviter en cas de traitement par tétracyclines.

IV.5.7.3. Troubles digestifs

Les troubles digestifs classiques apparaissent souvent : nausée, diarrhée, vomissement, stomatite, candidose digestive...

Lors de la prise incorrecte de doxycycline (c'est-à-dire en position couchée, sans boisson et à distance des repas), des ulcères oesophagiens peuvent survenir.

IV.5.7.4. Effets indésirables plus rares

De nombreux effets indésirables plus rares ont été décrits chez des patients traités par tétracycline :

- hématologiques : anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie ;
- colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile*, entérocolite à staphylocoques ;
- réaction allergique très grave.

D'autres effets indésirables propres à la minocycline ont été rapportés : troubles vestibulaires, pigmentation brun bleu parfois définitive des cicatrices d'acné, pigmentation diffuse au visage, hépatite ou lupus (18).

IV.5.8. Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

L'administration de tétracycline est contre-indiquée avec les rétinoïdes en raison du risque d'hypertension intracrânienne.

La biodisponibilité des tétracyclines est généralement bonne (95%) mais elle est fortement diminuée par un phénomène de chélation si elles sont associées avec des cations tri- ou di-valents comme :

- sucralfate (Ulcar[®]) ;
- calcium (alimentaire ou suppléments calciques) ;
- topiques anti-acides (sels de calcium, de magnésium, de fer...)

- didanosine (Videx[®] à cause de la présence d'anti-acide dans la forme galénique) ;
- ranélate de strontium (Protelos[®]).

Les tétracyclines sont à utiliser avec précaution avec les anticoagulants car ils augmentent leur effet (35).

IV.6. Les Phénicolés

En 1947, le chloramphénicol a été le premier antibiotique produit par synthèse chimique.

Cet antibiotique est le phénicolé qui provoque la moindre toxicité hématologique.

Toutefois, à l'heure actuelle, le recours aux phénicolés demeure exceptionnel.

IV.6.1. Mode d'action

Les phénicolés sont des antibiotiques bactériostatiques qui se fixent sur la sous-unité 50S du ribosome bactérien et qui inhibent ainsi la synthèse des protéines bactériennes.

IV.6.2. Spectre d'action et résistance

Les phénicolés ont un spectre d'action très large : *Rickettsiae*, *Chlamydiae*, *Mycoplasma*, *Haemophilus influenzae* et *ducreyi*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pasteurella*, *Bordetella*, *Listeria*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Burkholderia pseudomallei*, *Legionella*, *Campylobacter*, *Leptospira*, *Treponema*, *Branhamella catarrhalis*, cocci Gram positif et Gram négatif, anaérobies Gram positif et Gram négatif (*Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, *Clostridium*, *Actinomyces*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Aeromonas*).

Ils sont en revanche inactifs sur les *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Providencia*, *Serratia*, *Nocardia*, *Vibrio*, *Mycobacterium*.

La sensibilité des entérocoques et des entérobactéries aux phénicolés diminue à cause de résistances accrues (18).

IV.6.3. Mécanismes de résistance

Les résistances aux phénicolés les plus fréquentes le sont par inactivation enzymatique ou par diminution de perméabilité membranaire.

IV.6.4. Indications

Le recours aux phénicolés peut avoir lieu en cas de :

- abcès cérébraux primitifs en association avec une céphalosporine de 3^{ème} génération ;
- méningites à bacilles Gram négatif (si contre-indication avec les céphalosporines de 3^{ème} génération) ;
- infections à germes résistants aux antibiotiques mieux tolérés ;
- dans les Pays en Voie de Développement (PVD) : fièvres typhoïdes et paratyphoïdes, méningites à méningocoques (36).

IV.6.5. Contre-indications

L'administration de phénicolés est contre-indiquée en cas :

- allergie aux phénicolés ;
- antécédents d'insuffisance médullaire ;
- insuffisance rénale grave ;
- nourrisson de moins de 6 mois (9).

IV.6.6. Grossesse et allaitement

Sauf en cas d'indication absolue, l'administration de phénicolés est à éviter en cas de grossesse.

A cause de l'aplasie médullaire que provoquent les phénicolés chez le nouveau-né, ces derniers sont également contre-indiqués en cas d'allaitement.

IV.6.7. Effets indésirables

Le principal effet indésirable observé est la toxicité hématologique qui se manifeste par une insuffisance médullaire précoce (dose-dépendante et réversible qui impose une surveillance par analyse d'une numération formule sanguine hebdomadaire) ou par une aplasie médullaire profonde et prolongée décrite uniquement avec le chlorampénicol et avec une incidence rare (environ 1/30000) qui peut survenir même plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

D'autres effets indésirables ont été retrouvés :

- syndrome gris des prématurés et des nouveaux-nés (dû à une accumulation du médicament à cause de l'immaturation ou de l'insuffisance hépatique) ;
- névrite optique ;
- diarrhée, nausée, vomissement ;
- hypovitaminose K.

IV.6.8. Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

Il est fortement déconseillé d'associer les phénicolés avec l'alcool (effet antabuse), le toluamide, la phénytoïne, les antivitaminés K (augmentation de leur demi-vie due de l'inhibition de leur métabolisme) (4).

IV.7. Les Polymyxines

IV.7.1. Mode d'action

Les polymyxines sont des antibiotiques bactéricides à spectre limité aux bacilles Gram négatif.

Ils déstabilisent les phospholipides de la membrane externe des bactéries qui devient alors anormalement perméable (18).

IV.7.2. Spectre d'action et résistance

Les polymyxines ont un spectre d'action étroit : *Pseudomonas aeruginosa*, *Xanthomonas maltophilia*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Acinetobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella*, *Pasteurella*, *Bordetella*, *Fusobacterium*, *Veillonella*.

Ils sont en revanche inactifs sur les cocci Gram positif et négatif, bacilles Gram positif, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Brucella*, *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter*, *Nocardia*, *Mycobacterium*, anaérobies (sauf *Fusobacterium* et *Veillonella*) (18).

IV.7.3. Mécanismes de résistance

Les mécanismes de résistance aux polymyxines n'ont pas encore été décrits avec précision.

IV.7.4. Indications

Les indications des polymyxines varient selon les molécules (tableau XXVII) :

- polymyxine B : utilisée uniquement en topique (collyres, gouttes auriculaires, applications cutanées et ovules gynécologiques) ;
- colistine *per os* : décontamination du tube digestif d'efficacité discutée dans les aplasies médullaires thérapeutiques ;
- colistine parentérale : infections sévères à bacilles Gram négatif (antibiogramme à l'appui) résistants aux antibiotiques ;
- colistine en aérosols lors d'infections respiratoires à pyocyanique (4).

IV.7.5. Contre-indications

L'administration de polymyxines est contre-indiquée en cas :

- allergie aux polymyxines ;
- myasthénie ;
- ouverture ou destruction tympanique (pour la voie orale) (18).

IV.7.6. Grossesse et allaitement

En raison de l'insuffisance de données cliniques à disposition, l'administration de polymyxines à la femme enceinte ou allaitante, est à éviter (9).

IV.7.7. Effets indésirables

Les effets indésirables des polymyxines par voie parentérale sont variés :

- néphrotoxicité dose-dépendante ;
- neurotoxicité surtout en cas de surdosage ;
- blocage neuro-musculaire pouvant provoquer un arrêt respiratoire ;
- réactions allergiques.

Les effets indésirables des polymyxines par voie locale sont :

- ototoxicité en cas de tympan ouvert ;
- irritation méningée par voie intrarachidienne ;
- possibilité d'allergie ou de diffusion systémique (18).

IV.7.8. Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

En cas de traitement par polymyxines, l'association d'autres médicaments néphrotoxiques (addition de néphrotoxicité) ou de curarisants (potentialisation des curares) est à éviter (9).

IV.8. Les Sulfamides

IV.8.1. Mode d'action

Les sulfamides sont des dérivés de l'acide para-aminobenzène-sulfonique.

La présence de la fonction amine et de l'atome de soufre est indispensable à l'activité antibactérienne.

La classification des sulfamides se fait en fonction de leur demi-vie plasmatique :

- demi-vie courte inférieure à 10 heures : sulfafurazole, sulfaméthizole ;
- demi-vie moyenne de 10 à 20 heures : sulfaméthoxazole, sulfadiazine ;
- demi-vie ultra longue supérieure à 100 heures : sulfadoxine.

Les 2,4-diaminopyridines sont à l'origine des composés antiparasitaires dont les dérivés ou les substituants du cycle diaminopyridine ont été modifiés.

Leur classification se fait également en fonction de leur demi-vie :

- demi-vie moyenne : triméthoprime ;
- demi-vie ultra longue : pyriméthamine.

L'acide folique est un cofacteur de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Chez l'homme, il est assimilé directement alors que les bactéries doivent le synthétiser.

Les sulfamides comme les diaminopyridines vont exercer leur action antibiotique en inhibant chacun à leur niveau, une étape de la synthèse de l'acide folique (37).

IV.8.2. Spectre d'action et résistance

Les sulfamides sont actifs sur : *Branhamella catarrhalis*, *Yersinia*, *Vibrio*, *Chlamydiae*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Nocardia asteroides*, et souvent *Haemophilus influenzae* et *ducreyi*, *Bacillus anthracis*, *Listeria*, *Corynebacterium*, *Burkholderia pseudomallei*.

Ils sont inactifs sur les entérocoques, anaérobies, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Campylobacter*, *Bordetella*, *Brucella*, *Francisella tularensis*, *Gardnerella vaginalis*, *Borrelia*, *Treponema*, *Leptospira*, *Lactobacillus*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Rickettsiae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Histoplasma*, *Blastomyces*.

A cause de résistance acquise fréquente, les sulfamides sont inactifs sur les cocci Gram positif et négatif, *E. coli*, *Klebsiella* et *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella* et *Serratia* (18).

IV.8.3. Mécanismes de résistance

IV.8.3.1. Cas des sulfamides

Par mutation chromosomique, les bactéries développent des résistances aux sulfamides antibactériens en déclenchant soit une hyperproduction d'acide para-aminobenzoïque, soit une modification de la structure de la dihydrofolate synthétase.

Par l'acquisition d'un plasmide, les bactéries résistent aux sulfamides en réduisant la perméabilité bactérienne aux sulfamides ou en produisant une dihydroptéroate synthétase à affinité réduite (37).

IV.8.3.2. Cas des diaminopyridines

Lors d'un traitement à base de diaminopyridines, il peut survenir rapidement un phénomène de résistance engendré par une surproduction de dihydrofolate réductase.

Par l'acquisition d'un plasmide, une production d'une deuxième dihydrofolate réductase permet aux micro-organismes de développer une résistance (37).

IV.8.4. Indications

Les sulfamides ont des indications diverses (tableau XXVIII).

IV.8.4.1. Effet local

La sulfaguanidine est utilisée dans les diarrhées aiguës présumées d'origine bactérienne en l'absence de phénomènes invasifs.

La sulfadiazine-argent est utilisée dans le traitement des brûlures et des plaies infectées.

Le sulfacétamide est utilisé dans le traitement local d'appoint des acnés mineures.

IV.8.4.2. Effet systémique

Les sulfamides absorbés par le tube digestif diffusent dans tout l'organisme et peuvent être utilisés pour traiter les infections générales.

Le sulfaméthizol est un sulfamide à élimination urinaire et à très forte concentration. Son utilisation se limite au traitement de la cystite aiguë non compliquée de la femme à *E.coli* sensible.

En association avec l'érythromycine, le sulfixoxazole ou sulfafuroxazole est indiqué dans les infections à *Haemophilus influenzae*.

IV.8.5. Contre-indications

L'administration de sulfamides est contre-indiquée en cas :

- allergie aux sulfamides ou au triméthoprine ;
- grossesse et allaitement ;
- prématuré ou nouveau-né ;
- insuffisance rénale sévère ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- porphyries ;
- déficit en glucose-6-phosphatase ;
- anémies mégaloblastiques par carence en acide folique ;
- dyscrasies sanguines (18).

IV.8.6. Grossesse et allaitement

L'administration de sulfamides est contre-indiquée durant la grossesse. L'allaitement est également à éviter lors d'une thérapie à base de sulfamide (4).

IV.8.7. Effets indésirables

Les effets indésirables des sulfamides sont plus fréquents chez les patients infectés par le VIH.

Ces effets sont divers et peuvent être gravissimes :

- rares syndromes de Stevens-Johnson et Lyell mais dont l'issue peut-être fatale ;
- troubles hématologiques, surtout par interférence avec triméthoprime ;
- cristalluries, hématuries ;
- troubles neurologiques, digestifs, rénaux et hépatiques (37).

IV.8.8. Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

Les sulfamides et en particulier l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime sont contre-indiqués avec :

- les anticoagulants (augmentation de la concentration plasmatique d'où un risque hémorragique) ;
- les sulfonamides antidiabétiques (possible déplacement protéique d'où un risque d'hypoglycémie) ;
- azathioprine (risque de toxicité hépatique) ;
- ciclosporine (réduction de concentration plasmatique de l'immunosuppresseur et augmentation du risque de néphrotoxicité) ;
- méthotrexate (risque de dépression médullaire par un effet antifolate additif) ;
- phénytoïne (augmentation de concentration plasmatique de la phénytoïne) ;
- pyriméthamine (risque de pancytopénie par effet antifolate) (37).

IV.9. Les Fluoroquinolones

L'avènement des fluoroquinolones dans les années 1980 a représenté un espoir digne de celui des premiers antibiotiques dans les années 1940. Bien que les pénicillines possèdent de nombreux avantages (large spectre d'action, peu d'effets indésirables...), les médecins du monde entier ont eut recours aux fluoroquinolones dans tous les domaines de la médecine infectieuse.

Ainsi, on estimait en 2005, à plus de 800 millions le nombre de patients déjà traités au moins une fois par des quinolones dans le monde (38).

La première quinolone a été découverte en 1962, l'acide nalidixique lors de programme de recherche contre le paludisme. Cette molécule constitue la première génération de quinolones.

La deuxième génération de quinolone encore appelée fluoroquinolone, est apparue dans les années 1980. De part leur structure chimique, elle est caractérisée par la présence d'un atome de fluor en position 6. Biologiquement, elle possède un plus grand spectre d'action et une meilleure biodisponibilité.

La troisième génération est chimiquement caractérisée par la présence d'un groupement méthoxy en position 8, et d'un cycle aromatique en position 7.

La quatrième génération combine les caractéristiques des deuxième et troisième générations. Le seul représentant actuel est la garenoxacine (38).

IV.9.1. Mode d'action

Les fluoroquinolones ont deux cibles principales :

- les topoisomérases bactériennes de classe 2 ou gyrases ;
- les topoisomérases bactériennes de classe 4.

L'affinité de l'antibiotique pour l'une des deux enzymes est variable selon la molécule et les espèces bactériennes en cause. Généralement, la cible des fluoroquinolones lors d'une infection à Gram négatif est l'ADN gyrase alors que lors d'une infection à Gram positif, cette prédominance est beaucoup moins évidente.

Les fluoroquinolones ont un mécanisme d'action complexe, puisqu'elles sont bactéricides et bactériostatiques à la fois.

En effet, il y a formation d'un complexe ternaire associant l'antibiotique, l'ADN bactérien, et l'enzyme : ce complexe bloque toute réplication de l'ADN, et met en lumière l'effet bactériostatique cependant réversible des fluoroquinolones (39).

En outre, la formation de ce composé ternaire provoque la libération de segments d'ADN double brin qui entraîne l'apoptose par un phénomène irréversible encore incomplètement élucidé (40). Ce dernier mécanisme illustre l'effet bactéricide des fluoroquinolones.

Néanmoins, il se peut que cette mort cellulaire programmée soit due à l'expression d'une protéine suicide directement inductible par la présence des quinolones. Cela expliquerait un phénomène particulier que l'on observe avec cette classe d'antibiotique : en effet, lorsque la concentration en antibiotique est très élevée, on observe une diminution significative de l'effet bactéricide. Si la concentration en quinolone augmente, la transcription est fortement diminuée, entraînant alors une réduction importante de la traduction des protéines bactériennes dont la protéine suicide. Si cette dernière n'est plus produite en quantité suffisante, cela justifie pleinement l'incomplète activité bactéricide (41).

IV.9.2. Spectre d'action et résistance

IV.9.2.1. Quinolones urinaires ou de première génération

Ces quinolones sont habituellement actives sur *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella oxytoca*.

Elles sont en revanche inactives sur *Enterococcus*, *Pseudomonas* et *Acinetobacter*.

IV.9.2.2. Fluoroquinolones ou de 2^{ème} génération

Elles sont habituellement actives sur les entérobactéries, les bactéries intracellulaires, les staphylocoques méti-S, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* et *Bacillus anthracis*.

Elles sont habituellement inactives sur *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* méti-R, *Enterococcus*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* et la plupart des bactéries anaérobies.

La ciprofloxacine possède la meilleure activité sur *Pseudomonas aeruginosa*.

IV.9.2.3. Fluoroquinolones anti-pneumococques ou de 3^{ème} génération

La lévofloxacine et la moxifloxacine possèdent une activité in vitro sur *Streptococcus pneumoniae*, y compris les souches résistantes à la pénicilline et aux macrolides.

Ces fluoroquinolones ont ainsi un taux de succès de plus de 70% dans le traitement d'exacerbation de bronchite chronique en terme d'efficacité clinique voire bactériologique (42).

IV.9.3. Mécanismes de résistance

IV.9.3.1. Mécanismes enzymatiques

Ce mécanisme de résistance consiste en la mutation de gènes codant pour l'ADN gyrase et la topoisomérase IV.

Ce phénomène est stable et diffusé facilement dans le milieu bactérien.

Cela peut induire une résistance de classe à l'ensemble des quinolones ou à certaines molécules de la famille.

Cependant, la présence d'un groupement -méthoxy en 8 réduit la probabilité de sélection de résistants mutants (43).

IV.9.3.2. Mécanismes non enzymatiques

Ce mécanisme repose sur la réduction de concentration de l'antibiotique dans la bactérie par différents moyens.

Le premier réside en la modification des porines de la membrane bactérienne externe qui assurent une partie des échanges entre l'extérieur et l'intérieur du micro-organisme (44). Ces systèmes d'échange ne sont pas spécifiques des molécules transportées, c'est la raison pour laquelle l'acquisition de ce type de résistance peut se transmettre à d'autres types de molécules comme les carbapénèmes (38).

Le second stratagème dont use la bactérie est le développement d'un système dit d'efflux, qui va provoquer la sortie de l'antibiotique de la bactérie. Dans ce cas de figure, deux issues sont possibles : soit la bactérie va devenir très résistante à l'antibiotique, soit elle

va réussir à survivre dans une concentration suboptimale d'antibiotique ; ce qui va entraîner sous la pression majeure de sélection antibiotique l'apparition de mutations génétiques. En tous les cas, la faible spécificité de ce mécanisme de résistance va permettre le développement de multi résistance (44).

Enfin, les résistances aux quinolones peuvent aussi être transmises par des plasmides. Toutefois, ce phénomène bien décrit chez *Klebsiella sp.* et *E. coli* semble rare chez les autres familles bactériennes, excepté en Asie orientale (45).

IV.9.4. Indications

Les fluoroquinolones ont des indications diverses (tableau XXIX).

IV.9.4.1. Indications incontestables

○ *Infections urinaires*

En cas d'infection urinaire basse, on peut avoir recours à des traitements monodoses (péfloxacin, ciprofloxacine, ofloxacine) ou à des traitements courts pendant 3 jours (loméfloxacin, norfloxacine).

En cas de pyélonéphrites, on peut avoir recours à une monothérapie par ofloxacine, ou en association avec la ceftriaxone ou le céfixime.

En cas de prostatite, de part sa pharmacocinétique, on utilise l'ofloxacine.

○ *Infections osseuses et/ou articulaires avec ou sans prothèse*

Dans de telles infections, les fluoroquinolones occupent une place de choix en raison :

- leur pharmacocinétique ;
- leur spectre d'activité théorique sur les souches sauvages ;
- leur facilité d'utilisation en traitement ambulatoire, pour des infections souvent longues à traiter.

A l'initiation du traitement d'une telle infection, les fluoroquinolones sont utilisées le plus souvent en association (infection ostéoarticulaire à germe non identifié, recours recommandé en intra-veineuse de l'association rifampicine-ofloxacine).

○ *Infections intestinales*

Les fluoroquinolones ont leur place dans la prise en charge médicamenteuse des infections intestinales (ofloxacine dans le traitement de la fièvre typhoïde) (46).

IV.9.4.2. Indications avec concurrents

En première intention, dans le traitement de certaines infections sexuellement transmissibles (urétrite, salpingite), l'utilisation de ceftriaxone, de céfixime ou d'azithromycine est recommandée. Cependant, le recours aux fluoroquinolones est possible en deuxième intention (46).

IV.9.4.3. Indications avec débat

Dans le traitement de la pneumopathie aiguë communautaire, les fluoroquinolones (notamment les fluoroquinolones dites « anti-pneumococques » que sont la lévofloxacine et la moxifloxacine) sont indiquées en première intention dans :

- infection à *Legionella* et germes intracellulaires ;
- infection à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline ;
- infection avec facteurs de comorbidité (âge, pathologie sous-jacente comme l'asthme...).

On peut aussi utiliser les fluoroquinolones en cas d'échec à une première intention (46).

Dans le traitement de la sinusite aiguë de l'adulte, les fluoroquinolones sont indiquées quand on constate :

- une réelle sévérité clinique ;
- des complications graves redoutées ;
- un échec de première antibiothérapie après documentation microbiologique ;
- sinusite frontale.

IV.9.5. Contre-indications

L'administration de quinolones est contre-indiquée en cas :

- antécédents de tendinopathies avec une fluoroquinolone ;
- allergie aux antibiotiques de la classe des quinolones ;
- épilepsie ;
- déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase ;
- enfant jusqu'à la fin de la période de croissance (18) ;
- grossesse et allaitement (9).

IV.9.6. Grossesse et allaitement

En cas de grossesse ou allaitement, l'administration de quinolones est contre-indiquée (18).

IV.9.7. Effets indésirables

IV.9.7.1. Arthromyalgie et tendinopathie

Des arthralgies, des myalgies et des tendinopathies allant jusqu'à la rupture du tendon d'Achille ont été observées chez des patients traités par fluoroquinolones.

C'est la raison pour laquelle les fluoroquinolones seront à utiliser avec prudence chez la personne de plus de 60 ans, chez l'enfant, chez l'adolescent et surtout chez le patient aux antécédents de tendinopathie (rupture du tendon d'Achille ou tendinopathie provoquée par fluoroquinolones...)

IV.9.7.2. Phototoxicité

L'exposition solaire est à proscrire chez les patients traités par fluoroquinolones.

IV.9.7.3. Divers

Divers effets indésirables ont également été observés :

- troubles gastro-intestinaux : nausée, dyspepsie, vomissement...
- troubles neuropsychiques : céphalées, accidents convulsifs, troubles neurosensoriels...
- troubles hépatiques : cytolyse, ictère, hépatite...
- troubles urinaires : azotémie, cristalurie, néphrite intersticielle...
- troubles dermatologiques : rash, prurit...
- troubles cardiovasculaires : hypotension, allongement de l'espace QT...
- troubles divers : fièvre, anaphylaxie, bronchospasmes (4)...

IV.9.8. Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

Les contre-indications des fluoroquinolones sont propres à chaque molécule :

- moxifloxacinine et médicaments torsadogènes ; la ciprofloxacine, l'ofloxacine et la péfloxacinine imposent une surveillance de la théophyllinémie ;
- énoxacinine et théophylline.

D'autres associations demeurent déconseillées :

- ciprofloxacine et ropinirole ;
- ciprofloxacine et warfarine (potentialisation des effets de warfarine) ;
- ciprofloxacine et caféine (potentialisation des effets de caféine) (4).

Enfin, la consommation de cations divalents provenant de l'alimentation ou de médicaments anti-acides (calcium, aluminium, magnésium) peut faire chuter l'absorption des fluoroquinolones (18).

Dans ce cas, il convient d'espacer la prise d'antibiotique de deux heures.

IV.10. Les Nitro-imidazolés

IV.10.1. Mode d'action

Ces nitro-imidazolés ont un mode d'action particulier qui explique leur spectre original : ils sont réduits à l'intérieur des bactéries en produits cytotoxiques qui exerceront un effet bactéricide.

Or seuls les germes anaérobies et les protozoaires possèdent cette capacité de réduction (18).

IV. 10.2. Spectre d'action et résistance

Les nitro-imidazolés sont actifs sur les bacilles anaérobies Gram négatif (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Helicobacter pylori*), bacilles anaérobies Gram positif sporulés (*Clostridium*) et *Gardnerella vaginalis*.

Leur activité est en revanche inconstante sur les cocci anaérobies Gram négatif (*Veillonella*) et Gram positif (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*), et il y a une résistance habituelle des bacilles Gram positif anaérobies non sporulés (*Actinomyces*, *Propionibacterium*).

Les nitro-imidazolés possèdent également une originale activité antiparasitaire : *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Balantidium coli* (18).

IV. 10.3. Mécanismes de résistance

Certaines bactéries possèdent une résistance constitutive aux imidazolés en diminuant la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie.

D'autres, par une résistance acquise, incorporent moins d'antibiotique et le réduisent moins facilement.

Chez les bactéries *Bacteroides* du groupe *fragilis*, une mutation du gène *nim* codant pour une 5-nitroréductase, confère une résistance acquise aux bactéries (47).

IV. 10.4. Indications

Les nitro-imidazolés (tableau XXX) sont indiqués dans :

- infections à bactéries anaérobies strictes ou mixtes (exemple : colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile*) ;
- amoébose intestinale ou hépatique ;
- lambliaose ;
- vaginite bactérienne ;
- trichomonose (4).

IV. 10.5. Contre-indications

Ces antibiotiques sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité aux imidazolés.

IV. 10.6. Grossesse et allaitement

Les nitro-imidazolés sont contre-indiqués durant le premier trimestre la grossesse. En outre, ces antibiotiques passent dans le lait maternel, leur administration sera par conséquent à éviter pendant l'allaitement (9).

IV. 10.7. Effets indésirables

Les effets indésirables des nitro-imidazolés restent rares et bénins :

- troubles digestifs : nausée, modification du goût, vomissement, glossite, stomatite ;
- troubles neurologiques : céphalée, vertige, ataxie, polynévrite ;
- troubles hématologiques : leucopénie transitoire ;
- troubles cutanés : éruption, prurit, urticaire ;
- effet antabuse : nausée, vomissement, douleurs abdominales, hypotension orthostatique à l'ingestion d'alcool.

IV. 10.8. Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

L'association de nitro-imidazolés avec le disulfirame (troubles psychiques) et l'alcool (effet antabuse) est déconseillée.

Diminuant l'élimination des antivitamines K, du fluorouracile et du vécuronium, l'association des nitro-imidazolés avec ces médicaments est à utiliser avec précaution (18).

IV.11. Antituberculeux de première ligne

La bactérie responsable de la tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, a tué 1,7 millions de personnes en 2006 dont 700 000 séropositives pour le VIH.

En raison de la croissance démographique, la prévalence (évaluée à 14,4 millions en 2004) de la tuberculose est plus importante aujourd'hui. Ce phénomène associé à l'expansion de nouvelles souches multi- voire ultra-résistantes, illustre l'urgence de la situation.

Heureusement de nouveaux antituberculeux existent (tableau XXXI) ou d'autres sont actuellement à l'étude (48).

IV.11.1. Propriétés

Globalement, le mécanisme d'action de l'isoniazide, du pyrazinamide et de l'éthambutol est le même : ils inhibent la synthèse des acides mycoliques, composants spécifiques de la paroi des mycobactéries (49).

Les rifamycines agissent en inhibant l'ARN polymérase (9).

IV.11.1.1. Isoniazide

Cette molécule est un antituberculeux majeur bactéricide très actif sur les mycobactéries typiques.

Il possède les avantages conséquents d'être peu coûteux et de posséder une excellente biodisponibilité (18).

IV.11.1.2. Rifamycine

Cette classe regroupe la rifampicine et la rifabutine (tableau XXXII).

La rifampicine est un antituberculeux majeur bactéricide très actif sur les mycobactéries typiques et atypiques.

Son usage ne se limite pas à la tuberculose puisqu'elle est aussi active sur d'autres germes comme les cocci Gram positif et négatif, *Brucella*, *Legionella*, *Listeria*, *Bacteroides fragilis*, *Flavobacterium*, *Clostridium perfringens*, *C. diphtheriae*, *Chlamydia trachomatis*.

Elle a une bonne diffusion intra- et extracellulaire.

La rifabutine est un antituberculeux bactériostatique actif sur certaines mycobactéries typiques et atypiques. Comme la rifampicine, son usage ne se limite pas à la tuberculose, puisqu'elle est également active sur les bacilles Gram positif et plus faiblement sur les bacilles Gram négatif (sauf *Legionella* et *Chlamydiae*) (18).

IV.11.1.3. Ethambutol

Cette molécule est un antituberculeux majeur cependant moins actif que l'isoniazide ou la rifampicine ayant un effet bactériostatique sur *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium avium*.

Cet antibiotique possède une excellente diffusion tissulaire et intra-cellulaire (18).

IV.11.1.4. Pyrazinamide

Cette molécule est un antituberculeux bactéricide dérivé du nicotinamide, qui agit surtout sur les bacilles intracellulaires (milieu acide nécessaire à son activité) ayant un spectre d'action limité à *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium africanum*.

Cet antibiotique possède une bonne diffusion tissulaire et humorale y compris dans le liquide céphalorachidien (18).

IV.11.1.5. Streptomycine

Cet antibiotique fait partie de la famille des aminosides. Son utilisation restreinte à la tuberculose est due à son inactivité sur les germes intracellulaires.

Il reste malgré tout actif sur *Mycobacterium tuberculosis*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Brucella*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Shigella*.

Elle possède une bonne diffusion humorale, pulmonaire, rénale, et biliaire. En revanche, sa faible résorption digestive impose la voie intramusculaire (18).

IV.11.2. Traitement de la tuberculose

IV.11.2.1. Traitement de l'infection tuberculeuse pulmonaire latente

Pour un patient à risque (enfant de moins de 2 ans ou patient immunodéprimé ou porteur d'une maladie chronique l'exposant à un risque élevé de progression rapide vers la tuberculose maladie), il est recommandé de mettre en place un traitement prophylactique même en l'absence de critères initiaux d'infection tuberculeuse.

Chez l'enfant, lorsqu'un traitement d'infection tuberculeuse latente est indiqué en cas de contact avec un cas de tuberculose à bacilles *a priori* sensibles, l'association isoniazide (10 mg/kg/j avant 2 ans et 5 mg/kg/j après 2 ans) et rifampicine (10 mg/kg/j) est recommandée pour une durée de 3 mois.

Chez l'adulte, pour une indication similaire, le recours à l'isoniazide (5 mg/kg/j) est recommandé pour une durée de 9 mois. L'association isoniazide (5 mg/kg/j)-rifampicine (10 mg/kg/j) pour une durée de 3 mois est une alternative possible.

Chez l'adulte comme chez l'enfant, pour cette indication, il n'est pas recommandé d'avoir recours à une monothérapie par rifampicine seule du fait d'un manque d'étude d'une qualité méthodologique suffisante.

De la même manière, l'administration de l'association rifampicine-pyrazinamide n'est pas recommandée en raison d'un rapport bénéfice/toxicité peu avantageux.

Dans le cas d'un patient immunodéprimé (VIH, néoplasie évolutive, immunosuppresseur...), l'administration d'isoniazide pendant 9 mois est recommandée.

Dans le cas d'un patient souffrant d'une maladie hépatique, le traitement par la rifampicine (10 mg/kg/j) pour une durée de 3 mois est recommandé (50).

IV.11.2.2. Traitement curatif de la tuberculose maladie

Cas général :

La prise en charge de la tuberculose est bien codifiée.

- Pendant les 2 premiers mois de traitement

Le traitement initial de la tuberculose se fait à base de :

- isoniazide : 4-5 mg/kg/j ;
- rifampicine : 10 mg/kg/j ;
- pyrazinamide : 20 mg/kg/j.

Dans le but de simplifier les prises médicamenteuses et de favoriser une meilleure observance thérapeutique, une forme commerciale a été mise sur le marché : cette spécialité (Rifater[®]) se compose de 50 mg d'isoniazide, de 120 mg de rifampicine et de 300 mg de pyrazinamide.

La posologie du Rifater[®] varie en fonction du poids du patient, ainsi :

- Poids >65 kg, 6 comprimés par jour en une prise par jour, le matin à jeun ;
- Poids > 50 kg, 5 comprimés par jour en une prise par jour, le matin à jeun ;
- Poids > 40 kg, 4 comprimés par jour en une prise par jour, le matin à jeun ;
- Poids > 30 kg, 3 comprimés par jour en une prise par jour, le matin à jeun.

L'adjonction d'éthambutol à cette trithérapie se fait :

- dans tous les cas, en attente des résultats de l'antibiogramme ;
- en cas de rechute de tuberculose ;
- en cas de résistance mycobactérienne suspectée ou avérée (4).

- Après 2 mois de traitement

Après prescription de Rifater[®], le relais se fait par une bithérapie à base de rifampicine et d'isoniazide.

Une forme commerciale renfermant ces deux principes actifs a été mise au point : il s'agit de la spécialité Rifinah[®] qui renferme 150 mg d'isoniazide et 300 mg de rifampicine. La posologie de ce médicament est de 2 comprimés par jour le matin à jeun chez l'adulte de plus de 50 kg.

Pour finir, la durée de traitement d'une tuberculose est bien codifiée et dépend de sa localisation :

- tuberculose pulmonaire : traitement de 6 mois au total ;
- tuberculose ganglionnaire : traitement de 9 mois au total ;
- tuberculose osseuse ou neuroméningée : 9 à 12 mois au total ;
- en cas de co-infection par le VIH : au moins 9 mois au total (4).

Tuberculose et résistance :

Une tuberculose est dite « **multirésistante** », si la mycobactérie résiste au moins à la rifampicine et à l'isoniazide.

Une tuberculose est dite « **ultrarésistante** », si la mycobactérie résiste en plus à une fluoroquinolone et à au moins l'un des trois médicaments injectables de 2^{ème} ligne (kanamycine, amikacine, capréomycine) (4).

IV.11.4. Mécanismes de résistance aux antituberculeux

Grâce aux progrès de la biologie moléculaire et au développement d'outils génétiques utilisables chez les mycobactéries, on a pu dès 1993 comprendre les mécanismes de résistance à la rifampicine, la streptomycine, l'isoniazide, aux fluoroquinolones, au pyrazinamide, et à l'éthambutol.

La résistance acquise aux antibiotiques chez les mycobactéries est toujours liée à des mutations de gènes chromosomiques. Les souches multirésistantes le sont car elles ont acquis leur résistance de façon successive en fonction des antibiotiques utilisés pour le traitement. En effet, il n'a pas été décrit de plasmides ni de transposons de résistance (51).

Les mutations à l'origine des résistances aux antituberculeux peuvent affecter les gènes de structure de la cible : ce qui entraîne une diminution de l'affinité de la cible pour l'antibiotique.

Le deuxième mécanisme de résistance consiste en la mutation du gène codant pour l'enzyme activatrice qui va transformer l'antibiotique en substance active (isoniazide, pyrazinamide) (49).

En ce qui concerne les fluoroquinolones et les aminosides à activité antituberculeuse, le mécanisme de résistance des mycobactéries reste le même que celui des autres bactéries.

IV.11.5. Contre-indications

Les antituberculeux sont contre-indiqués en cas de :

- hypersensibilité au principe actif ou excipient ;
- insuffisance hépatique : isoniazide, pyrazinamide ;
- insuffisance rénale : rifabutine, pyrazinamide ;
- porphyrie : rifampicine, pyrazinamide ;
- grossesse et allaitement : pyrazinamide (absence de données), streptomycine (toxicité cochléo-vestibulaire pour le fœtus) ;
- névrite optique : éthambutol ;
- hyperuricémie non contrôlée par la benzbromarone : pyrazinamide ;
- antécédents d'uvéite imputable au produit : rifabutine ;
- myasthénie : streptomycine (18).

IV.11.6. Grossesse et allaitement

A l'exception du pyrazinamide et de la streptomycine, l'administration des antituberculeux est possible en cas de grossesse et d'allaitement (18).

IV.11.7. Effets indésirables

Les effets indésirables observés lors du traitement de la tuberculose sont très variables d'un antituberculeux à un autre.

En cas d'administration d'isoniazide, on peut observer une intolérance digestive, des neuropathies distales, des agitations ou délires, une toxicité hépatique, une acné, ou encore une gynécomastie.

En cas d'administration de rifampicine, on observe une coloration des urines et des lentilles souples en rouge, des accidents immuno-allergiques, une thrombopénie, une anémie hémolytique ou une augmentation du métabolisme du cortisol.

En cas d'administration de rifabutine, une coloration des urines et des lentilles souples en rouge, des nausées, un exanthème, une modification du goût, une dyspepsie, une éructation, une neutropénie, une uvéite, des flatulences, des myalgies, et des arthralgies peuvent survenir.

En cas d'administration de pyrazinamide, on peut voir apparaître une intolérance digestive, une hyperuricémie, ou une toxicité hépatique.

En cas d'administration d'éthambutol, une névrite optique rétro-bulbaire, une hyperuricémie ou une insuffisance rénale peuvent survenir (4).

IV.11.8. Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

Les rifamycines sont de puissants inducteurs enzymatiques, c'est la raison pour laquelle, elles sont à utiliser avec précaution lors de traitements comprenant des médicaments à marge thérapeutique étroite.

IV.12. Autres Antituberculeux

IV.12.1. Antituberculeux de 2^{ème} ligne

Les antituberculeux de 2^{ème} ligne peuvent prendre le relais en cas de résistance aux antituberculeux de 1^{ère} ligne.

Ces antituberculeux de 2^{ème} ligne sont : amikacine, capréomycine, kanamycine, ofloxacine, ciprofloxacine, éthionamide, cyclosérine, acide para-aminosalicylique et prothionamide.

Selon les recommandations de l'OMS, le traitement de 2^{ème} ligne doit comprendre pendant une phase initiale de 6 mois au minimum 4 médicaments dont un principe actif injectable et une fluoroquinolone.

Cette phase sera suivie d'une phase d'entretien de 12 à 18 mois, comprenant au moins trois des médicaments les plus actifs et les mieux tolérés.

Deux gros obstacles se dressent devant le recours à ces antituberculeux :

- les effets secondaires fréquents ;
- le coût exorbitant d'un traitement qui durera environ 2 ans.

IV.12.1. Nouveaux antituberculeux

La découverte de nouveaux antituberculeux se heurte à un problème majeur qui est le manque de paramètres validés prédictifs de l'activité stérilisante d'une molécule. Si le taux de rechute à 2 ans reste le meilleur indice prédictif du pouvoir stérilisant d'un médicament, il est rarement pratiqué (52).

Les nouveaux antituberculeux sont à classer en 2 groupes :

- les antibiotiques déjà connus dont on ignorait les propriétés anti-mycobactériennes : moxifloxacine, gatifloxacine, linézolide, rifapentine et la rifabutine ;
- les nouvelles molécules : PA-824 (dérivés nitroimidazolés dont l'efficacité est à confirmer), OPC-67683, diarylquinolone TMC207, diamine SQ109 (en attente de phase II), et les dérivés pyrroles (en attente de phase I) (48).

IV.13. Divers

IV.13.1. Anti-lépreux

A l'heure actuelle, différents anti-lépreux sont à disposition et appartiennent à différentes familles d'antibiotiques :

- dapsonne (Disulone[®]) ou acédapsonne (Hansolar[®]) de la famille des sulfones ;
- clofazimine (Lamprene[®]) ;
- rifampicine (Rifadine[®]) : antituberculeux également actif sur *Mycobacterium leprae* ;
- sulfadoxine de la famille des sulfamides ;
- thalidomide (Thalidomide[®]) : extrêmement tératogène responsable de 12 000 malformations dans les années 1960 (18).

IV.13.2. Fusidanines

IV.13.2.1. Mode d'action

Les fusidanines inhibent la traduction de l'ARN_m en protéines. Ces antibiotiques sont souvent utilisés pour traiter les infections à Staphylocoques.

IV.13.2.2. Spectre d'action et de résistance

Les fusidanines ont un spectre d'action très étroit : staphylocoques (90% des souches méti-R y sont sensibles), *Corynebacterium diphtheriae*, *Bordetella pertussis*, *Bacillus anthracis*, gonocoques, méningocoques, *Actinomyces*, *Propionibacterium acnes*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*.

Ils sont moins actifs sur : streptocoques, pneumocoques, *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Bacteroides fragilis*, flore de Veillon, *Nocardia*, *Brucella*, *Chlamydia trachomatis*.

Ils sont en revanche inactifs sur : bacilles Gram négatif, *Listeria monocytogenes*, *Fusobacterium* (18).

IV.13.2.3. Indications

L'acide fusidique (tableau XXXIII) est indiqué en cas de :

- infections à staphylocoque méti-R ou méti-S osseuses ou cutanées ;
- surinfection staphylococcique bronchique au cours de la mucoviscidose ;
- infection systémique en association avec les glycopeptides ou la rifampicine (4)...

IV.13.3. Fosfomycine

IV.13.3.1. Mode d'action

Les antibiotiques phosphoniques inhibent l'activité de l'enzyme qui intervient au cours de la première étape de la synthèse de la paroi bactérienne.

IV.13.3.2. Spectre d'action et de résistance

Les antibiotiques phosphoniques ont un spectre d'action très large : Staphylocoques (80% des souches méti-R sont sensibles), entérobactéries (sauf *Acinobacter*, *Proteus morgani*, *Proteus stuartii*), *Haemophilus*, pneumocoques, *Neisseria*, certaines souches de *Pseudomonas*.

Ils sont inconstamment sensibles sur *Staphylococcus saprophyticus*, *Pseudomonas*, *Providencia*, *Klebsiella*.

Ils sont en revanche inactifs sur les streptocoques, entérocoques, *Staphylococcus saprophyticus*, *Listeria*, *Acinetobacter*, *Proteus morgani*, *Proteus stuartii*, *Pasteurella*, *Corynebacterium*, *Chlamydiae*, *Mycoplasma*, anaérobies Gram positif et Gram négatif (18).

IV.13.3.3. Indications

La fosfomycine injectable (tableau XXXIV) est indiquée en :

- 1^{ère} intention (si souche sensible) dans les méningites et ventriculites nosocomiales, dans les infections aiguës ostéoarticulaires à staphylocoques (y compris méti-R) en association avec une céphalosporine de 3^{ème} génération ; en cas de staphylocoques méti-S, l'association fosfomycine-fluoroquinolone sera utilisée ;

- 2^{ème} intention : endocardite à staphylocoques en association avec la vancomycine, infection à *Pseudomonas* en association avec un autre antibiotique (cette dernière indication est sous réserve des résultats de l'antibiogramme) ;
- cas d'infection chez la femme qui allaite car la fosfomycine passe peu dans le lait maternel (4).

IV.13.4. Oxazolidinones

IV.13.4.1. Mode d'action

Les oxazolidinones vont bloquer la formation du complexe d'initiation 70S et ainsi inhiber sélectivement la synthèse protéique bactérienne (4).

IV.13.4.2. Spectre d'action et de résistance

Les oxazolidinones sont actifs sur les entérocoques (même résistants à la vancomycine), streptocoques (même résistants à la pénicilline et à l'érythromycine), staphylocoques (même méti-R), anaérobies Gram positif (*Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*).

Ils sont en revanche inactifs sur *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria sp*, entérobactéries, *Pseudomonas sp* (18).

IV.13.4.3. Indications

Le linézolide (tableau XXXV) est indiqué en cas de :

- pneumonies nosocomiales, des infections compliquées de la peau, et des tissus mous à Gram positif en alternative aux glycopeptides ;
- infections à SAMR (*Staphylococcus aureus* méti-R) en alternative aux pénicillines, à la pristinaamycine, et aux glycopeptides (4).

IV.13.5. Lipopeptides cycliques

IV.13.5.1. Mode d'action

Le mode d'action de la daptomycine est spécifique à sa structure chimique à base d'un noyau hydrophile et d'une extrémité hydrophobe.

L'extrémité hydrophobe de la molécule va se lier avec la membrane cellulaire des bactéries à Gram positif selon un mécanisme calcium dépendant qui va provoquer la dépolarisation rapide de la membrane cellulaire due à un efflux de potassium.

Cela entraîne une altération des fonctions de la bactérie qui provoque sa mort (4).

IV.13.5.2. Spectre d'action et de résistance

Les lipopeptides cycliques ont un spectre d'action original : *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae equisimilis*, *Streptococcus pyogenes*, streptocoques groupe G, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.*

Ils sont inconstamment efficaces sur *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*.

Ils sont en revanche inefficaces sur les bactéries Gram négatif (18).

IV.13.5.3. Indications

La daptomycine (Cubicin[®]) est indiquée dans :

- infections compliquées de la peau et des tissus mous de l'adulte ;
- endocardite infectieuse due à *Staphylococcus aureus* ;
- bactériémie à *Staphylococcus aureus* (18).

IV.13.6. Glycylcyclines

IV.13.6.1. Mode d'action

La tigécycline va se fixer sur la sous-unité 30S du ribosome et ainsi inhiber la synthèse des protéines bactériennes (18).

IV.13.6.2. Spectre d'action et de résistance

Les glycylcyclines ont un spectre d'action large : staphylocoques, streptocoques, entérocoques, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia marcescens*, anaérobies (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*).

Ils sont inconstamment efficaces sur les *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Ils sont en revanche inefficaces sur *Pseudomonas aeruginosa* (18).

IV.13.6.3. Indications

La tigécycline (Tygacil[®]) est indiquée dans :

- infections compliquées de la peau et des tissus mous ;
- infections intra-abdominales compliquées (18).

IV.13.7. Spectinomycine

IV.13.7.1. Mode d'action

La spectinomycine est un antibiotique apparenté aux aminosides qui agit en bloquant la synthèse protéique des bactéries.

IV.13.7.2. Spectre d'action et de résistance

La spectinomycine a un spectre d'action étroit : *Neisseria gonorrhoeae*, et accessoirement cocci Gram positif et certaines entérobactéries (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*).

Elle est en revanche inefficace sur les tréponèmes, et sur de rares souches de gonocoques résistantes (18).

IV.13.7.3. Indications

La spectinomycine (Trobicine®) est indiquée dans le traitement minute de la gonococcie aiguë (y compris les souches de gonocoques résistantes aux autres antibiotiques) notamment chez les patients présentant une allergie aux β -lactamines (4).

IV.13.8. Antibiotiques urinaires

IV.13.8.1. Quinolones de 1^{ère} génération

IV.13.8.1.1. Mode d'action

Les quinolones de 1^{ère} génération inhibent l'ADN gyrase bactérienne.

IV.13.8.1.2. Spectre d'action et de résistance

Les quinolones de 1^{ère} génération ont un spectre d'action très étroit : *E. coli*, *Proteus mirabilis*, et plus inconstamment *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus indologènes*, *Providencia*, *Serratia*, *Acinetobacter*.

Elles sont en revanche inefficaces sur les cocci et bacilles Gram positif, *Pseudomonas aeruginosa*, anaérobies stricts, *Leptospira*, *Treponema*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Rickettsiae*, *Mycobacterium* (18).

IV.13.8.1.3. Indications

La fluméquine (Apurone®) et l'acide pipémidique (Pipram fort®) sont indiqués dans les infections urinaires basses non compliquées à germes sensibles (18).

IV.13.8.2. Amidinopénicillines

IV.13.8.2.1. Mode d'action

Le pivmécillinam bloque la synthèse du peptidoglycane qui est le composant majeur de la paroi des bactéries.

IV.13.8.2.2. Spectre d'action et de résistance

Les amidinopénicillines ont un spectre limité aux bactéries Gram négatif : *E.coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, et plus inconstamment *Enterobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Providencia* et *Citrobacter*.

Elles sont en revanche inefficaces sur *Pseudomonas*, *Proteus indologenes*, *Providencia*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Neisseria*, *Campylobacter*, *Haemophilus influenzae*, bacilles Gram positif, cocci Gram positif (staphylocoques, streptocoques, entérocoques), anaérobies, souches hautement productrices de pénicillinases de *Klebsiella*, *Enterobacter*, et *Citrobacter* (18).

IV.13.8.2.3. Indications

Le pivmécillinam (Selexid®) est indiqué dans les infections urinaires à germes sensibles (18).

IV.13.8.3. Fosfomycine-Trométamol

IV.13.8.3.1. Mode d'action

Les antibiotiques phosphoniques inhibent l'activité de l'enzyme qui intervient au cours de la première étape de la synthèse de la paroi bactérienne.

IV.13.8.3.2. Spectre d'action et de résistance

Cet antibiotique a un spectre d'action très large : staphylocoques (activité sur 80% des souches méti-R), entérobactéries (sauf *Acinetobacter*, *Proteus morgani*, *Proteus stuartii*), *Haemophilus*, pneumocoques, *Neisseria*, certaines souches de *Pseudomonas*, et plus inconstamment des *Staphylococcus hemolyticus*, *Pseudomonas*, *Providencia*, *Klebsiella*.

Il est en revanche inefficace sur les streptocoques, entérocoques, *Staphylococcus saprophyticus*, *Listeria*, *Acinetobacter*, *Proteus morgani*, *Proteus stuartii*, *Pasteurella*, *Corynebacterium*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, anaérobies Gram positif et négatif (18).

IV.13.8.3.3. Indications

La fosfomycine-trométamol (tableau XXXVI) est indiquée dans la cystite aiguë non compliquée de la femme en prise unique (18).

IV.13.8.4. Sulfamides urinaires

IV.13.8.4.1. Mode d'action

Le sulfaméthizol va inhiber la dihydrofolate synthétase.

IV.13.8.4.2. Spectre d'action et de résistance

Les sulfamides urinaires ont un spectre théoriquement large mais les fréquentes résistances acquises imposent un antibiogramme.

Ils sont en revanche inactifs sur les entérocoques, anaérobies (la plupart), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Campylobacter*, *Bordetella*, *Brucella*, *Francisella tularensis*, *Gardnerella vaginalis*, *Borrelia*, *Treponema*, *Leptospira*, *Lactobacillus*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Rickettsiae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Histoplasma*, *Blastomyces* (18).

IV.13.8.4.3. Indications

Le sulfaméthizol (Rufol®) est indiqué dans les infections urinaires basses non compliquées à germes sensibles (18).

IV.13.8.5. Nitrofuranes urinaires

IV.13.8.5.1. Mode d'action

La nitrofurantoïne est d'abord activée par les réductases bactériennes, puis va altérer l'ADN bactérien (4).

IV.13.8.5.2. Spectre d'action et de résistance

La nitrofurantoïne est efficace sur *E. coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, streptocoques, entérocoques, *Bacteroides*, et à un moindre degré *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*.

Elle est en revanche inactive sur *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas* (18).

IV.13.8.5.3. Indications

La nitrofurantoïne (Furadantine[®], Microdoïne[®], Furadoïne[®]) est indiquée dans les cystites aiguës non compliquées de la femme, due à des germes sensibles (18).

IV.13.8.6. Oxyquinoléines

IV.13.8.6.1. Mode d'action

Les oxyquinoléines vont inhiber l'ARN polymérase bactérienne.

IV.13.8.6.2. Spectre d'action et de résistance

La nitroxoline est efficace sur *E.coli*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* et plus inconstamment sur *Proteus*, staphylocoques.

Elle est en revanche inefficace sur *Pseudomonas sp*, *Providencia sp*, *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Serratia sp*, et les anaérobies (18).

IV.13.8.6.3. Indications

La nitroxoline (Nibiol[®]) est indiquée dans les infections urinaires basses non compliquées à germes sensibles (18).

V. Politique d'amélioration de prescription des antibiotiques

L'amélioration de la qualité d'une antibiothérapie permet de préserver l'intérêt collectif sans nuire à l'intérêt individuel du patient.

Pour cela, il convient de définir des politiques, en délimiter les contours, désigner les acteurs, cerner les objectifs, puis définir les priorités, les mesures concrètes les plus urgentes. Dans de telles politiques, il est impossible de dissocier les objectifs individuels des objectifs collectifs, l'intérêt collectif pouvant être considéré au minimum comme la sommation des intérêts individuels.

La maîtrise de l'antibiothérapie, associée à des mesures d'hygiène adaptées, doit induire une diminution de la prévalence de la résistance et de l'impact de la transmission croisée (53).

La constitution, la mise à disposition et l'utilisation de référentiels, la mise en pratique des recommandations, l'exploitation des informations utiles et l'organisation d'actions de formation doivent contribuer à l'amélioration de l'efficacité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins.

Ces démarches incluent des partenaires multiples à savoir le médecin prescripteur, le médecin référent en antibiothérapie, le biologiste, le pharmacien et le personnel infirmier.

V.1. Recommandations européennes

L'apparition du phénomène de résistance est désormais reconnue au niveau européen depuis 2001 avec l'instauration de la « Stratégie communautaire de lutte contre la résistance antimicrobienne en médecine humaine ».

Ce phénomène de résistance aux antibiotiques a été pour la première fois reconnu comme problème de santé publique par les danois grâce à leurs recommandations « Copenhagen Recommendations » en 1998.

La stratégie de lutte s'appuie principalement sur les « Recommandations du Conseil de l'Union Européenne relatives à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine ». Les Etats membres sont amenés à élaborer et à mettre en œuvre des plans d'actions (54).

Les actions développées comportent essentiellement une surveillance et une prévention des résistances, ainsi qu'une coopération internationale en matière de contrôle et de prévention des résistances.

En outre, en raison des écarts importants de consommation d'antibiotiques entre les différents pays européens, la Commission Européenne a financé un système de surveillance de l'utilisation des antibiotiques en santé humaine nommée European Surveillance of Antimicrobial Consumption, l'ESAC.

V.2. Recommandations nationales et références réglementaires

En France, depuis quelques années, sont apparues des recommandations nationales relatives à l'organisation de la prescription et de la distribution des antibiotiques dans le but de lutter contre ce phénomène de résistance.

Suite à des conférences de consensus, les sociétés savantes de pathologies infectieuses (notamment la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, la SPILF) publient des recommandations de bon usage pour une prescription adaptée à chaque diagnostic.

V.2.1. Plan quinquennal 1995-2000

En novembre 1994, Monsieur P. DOUSTE-BLAZY, ministre de la santé, a lancé le premier plan de lutte contre les infections nosocomiales (55).

Ce plan définit 5 axes principaux (56):

- la réalisation de guides de bonnes pratiques à l'hôpital ;
 - o Le premier guide est confié au Comité Technique National des Infections Nosocomiales (CTIN) : cet ouvrage définit les recommandations et les protocoles de bonne pratique en matière d'hygiène.
 - o L'autre guide est confié à l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM devenue Agence Nationale pour l'Accréditation des Etablissements de Santé ANAES) : cet ouvrage concerne la prescription des antibiotiques et le risque de sélection de bactéries résistantes.

- la formation et la sensibilisation aux risques nosocomiaux de toutes les personnes travaillant à l'hôpital ;
- le renforcement de structures de lutte contre les infections nosocomiales, avec la création d'unités d'hygiène hospitalière, le renforcement des CLIN et des CCLIN et la création d'une cellule nationale de lutte contre les infections nosocomiales commune à la Direction des Hôpitaux et la Direction Générale de la Santé ;
- le lancement d'appels d'offres pour inciter les établissements à adopter une politique de prévention et de maîtrise des infections nosocomiales ;
- le développement d'un programme national de surveillance des infections nosocomiales afin d'évaluer l'impact du plan gouvernemental.

Afin d'élaborer des recommandations sur la prescription des antibiotiques et le risque de sélection des bactéries résistantes, l'ANDEM en collaboration avec le CTIN et des sociétés savantes (Sociétés Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, de Chirurgie digestive, d'Hématologie, d'Hygiène Hospitalière, de Microbiologie, de Pneumologie...) a réuni un groupe de travail, composé de 20 experts chargés d'analyser la littérature française et internationale.

Ces recommandations sont fondées sur l'étude de la littérature française et internationale, les dispositions réglementaires en vigueur et l'avis d'experts. Elles ne comportent pas de « recettes antibiotiques ». Elles contiennent des règles utiles à la prescription, ainsi que les éléments essentiels à une politique antibiotique à l'hôpital.

Ces recommandations de bon usage seront diffusées sous la forme d'un guide, dans l'optique d'une démarche qualité et d'une maîtrise du développement de la résistance bactérienne : « Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital » (57).

Elles énoncent les points suivants :

- le rôle de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) dans le bon usage des antibiotiques à l'hôpital qui doit :
 - o établir la liste des antibiotiques admis dans l'hôpital et la réactualiser ;
 - o établir la liste des antibiotiques à distribution contrôlée et proposer les modalités de ce contrôle ;
 - o veiller à la diffusion régulière des informations relatives aux consommations, aux coûts et aux nouveaux antibiotiques approuvés ;
 - o examiner la consommation antibiotique au regard de la résistance bactérienne et de l'activité médicale ;
 - o rédiger des recommandations de bonnes pratiques faisant l'objet d'un consensus des utilisateurs ;
 - o participer à l'élaboration, la mise en place et l'évaluation des protocoles d'antibiothérapie dans les services cliniques.
- les dispositions relatives à la prescription des antibiotiques :
 - o prescription nominative à durée limitée ;
 - o pour améliorer une prescription initiale, faire appel à un référent, se baser sur antibiogramme ;
 - o pour une antibiothérapie curative, limiter l'antibiothérapie aux infections dont l'origine bactérienne est documentée ou probable ;

- le recours aux associations d'antibiotiques doit être strictement limité à des situations bien définies dans les buts d'éviter l'émergence de bactéries résistantes dans le foyer infectieux et d'augmenter la pression de sélection sur la flore commensale ;
- le rôle des acteurs hospitaliers dans le bon usage des antibiotiques :
 - le bon usage implique de nombreux acteurs et impose une organisation transversale entre laboratoire de microbiologie, le service pharmacie et les services cliniques.
- information et la formation des professionnels de santé sont essentiels :
 - enseignement sur la prescription des antibiotiques et la résistance bactérienne délivré aux étudiants en médecine, pharmacie et soins infirmiers ;
 - formation continue ;
 - rôle important des firmes pharmaceutiques dans l'information relative aux antibiotiques sous contrôle du COMEDIMS qui vérifie l'adéquation des informations avec les recommandations de bon usage et les actions de l'hôpital ;
 - réalisation et communication des résultats d'enquêtes sur les pratiques et audits cliniques.

Les recommandations précisent que le système d'information, mais aussi la gestion des ordonnances et de la dispensation nominative des antibiotiques impliquent des moyens appropriés, en particulier informatiques, des services de pharmacie hospitalière.

De plus, « les informations produites par les laboratoires de microbiologie, la pharmacie et les services cliniques devraient être connectées ».

Entre 1994 et 2000, on a pu mesurer l'impact de ces recommandations de bon usage :

- 100 recommandations pour la prévention, et des recommandations sur le traitement des dispositifs médicaux sont régulièrement remis à jour et complétées en fonction des risques émergents notamment le prion ;
- un réseau de surveillance a été créé dans le cadre d'un partenariat entre les Centres de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN) et l'Institution Nationale de Veille Sanitaire (INVS), qui regroupe maintenant entre 300 et 700 établissements selon les infections surveillées ;
- depuis 2001, le signalement d'infections nosocomiales groupées ou inhabituelles est obligatoire, et 1800 épisodes ont été déclarés à l'INVS ;
- plus de 100 000 membres du personnel hospitalier ont reçu une formation sur le domaine des infections nosocomiales ;
- en 6 ans, c'est plus de 68 millions d'euros (dont la création de 706 postes) qui ont été consacrés à la prévention des infections nosocomiales.

V.2.2. Autres recommandations

D'autres recommandations nationales, reprenant les mêmes principes de base, ont été diffusées :

- manuel d'accréditation de l'ANAES (58) ;
- propositions pour un plan national d'actions pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques de l'INVS (59) ;
- 100 recommandations pour la lutte contre les infections nosocomiales (60).

V.2.3. Le « Plan Kouchner »

Monsieur Bernard KOUCHNER, Ministre de la Santé, a lancé un programme quadriennal (2002-2005) d'actions pour préserver l'efficacité des antibiotiques en ville et à l'hôpital.

Ce « plan KOUCHNER » comporte 7 axes (61).

V.2.3.1. Axe 1 : Améliorer l'information

Il s'agissait de sensibiliser les médecins et le public sur l'importance d'un usage raisonné des antibiotiques et d'informer les usagers et leurs familles sur les raisons de la prescription ou de la non prescription d'antibiotiques. Les mesures associées à cet objectif préconisaient une information générale des professionnels de santé (ouverture d'un site Web dédié au Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques et du public ainsi que des informations ciblées (par exemple auprès des malades).

La campagne d'information nationale sur le thème « Les antibiotiques, c'est pas automatique », de l'assurance maladie, financée sur le Fonds National de Prévention, d'Education et d'Information pour la Santé (FNPEIS), s'est appuyée sur plusieurs supports de diffusion : télévision, radios, journaux grand public et professionnels...

Cette campagne a été complétée par la diffusion de brochures d'information : les antibiotiques c'est pas automatique (CNAMTS), mieux utiliser les antibiotiques, c'est préserver leur efficacité (CNAMTS)... Entre 2002 et 2004, cette campagne a permis de faire baisser la consommation d'antibiotiques de 16%, ce qui correspond à 6,4 millions de traitements inappropriés et à une économie annuelle de 100 millions d'euros. La diminution a été surtout importante chez les enfants où elle atteint 20,6% chez les 0 à 6 ans. Cette campagne a été reconduite le 18 octobre 2005.

En parallèle, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a ajouté des informations concernant l'efficacité des antibiotiques et les dangers liés au risque de résistance bactérienne lors d'un usage abusif ou inapproprié dans la notice du médicament insérée dans chaque boîte d'antibiotiques.

Par ailleurs, il avait été préconisé d'introduire dans le carnet de santé de l'enfant une mention sur l'efficacité des antibiotiques. Un groupe de travail sur la révision de ce carnet s'est mis en place mais n'a finalement pas retenu dans l'immédiat de message spécifique sur les médicaments quels qu'ils soient.

V.2.3.2. Axe 2 : diffuser des outils d'aide aux professionnels

L'objectif de cet axe est d'aider les professionnels de santé à identifier les situations où la prescription d'antibiotiques n'est pas utile. Pour cela, différentes mesures ont été mises en place :

❖ Tests de diagnostic rapide des angines

Chaque année, 9 millions d'angines sont prises en charge par la médecine de ville, mais seules 2 millions d'angines à Streptocoques Bêta hémolytique du groupe A (SBGA) justifient un traitement antibiotique (prévention de la survenue du rhumatisme articulaire aigu, de la glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique). Du fait de la difficulté de diagnostic des angines virales, de la peur des complications, des demandes des patients ou de leurs familles, la prescription d'antibiotiques est fréquente.

La mise au point dans les années 1980, des tests de diagnostic rapide des angines permet désormais le diagnostic d'angine à SBGA. Ces tests permettent à partir d'un prélèvement oropharyngé et après extraction de mettre en évidence un antigène spécifique de groupe A de *Streptococcus pyogenes* (polysaccharide C de paroi) par réaction avec les anticorps antistreptococciques présents sur le test immunochromatographique sur membrane (bandelette réactive). Il s'agit d'un examen simple, rapide (5 à 7 minutes), dont la sensibilité est supérieure à 90% et la spécificité supérieure à 95%.

❖ Les informations de l'AFSSAPS

Ces informations sont mises à disposition, sur le site internet de l'AFSSAPS, un recueil de spectre d'activité anti-microbienne des antibiotiques, recueil mis à jour régulièrement (Recommandations de Bonne Pratique (RBP), mises au point de traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées ; prise en charge thérapeutique de l'éradication de *Helicobacter pylori*, information sur le retrait d'AMM, fiches de transparence « Médicaments anti-infectieux en pathologies communautaires »...)

V.2.3.3. Axe 3 : améliorer le bon usage des antibiotiques à l'hôpital

Pour atteindre l'objectif de cet axe, chaque établissement de santé devra se doter d'une organisation lui permettant d'assurer le bon usage des antibiotiques. L'arrêté du 29 mars 2002 (61) fixe la création du Comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques. Le comité veillera à la mise en oeuvre du plan, ainsi qu'à l'ajustement des différentes actions au fur et à mesure de son application.

La 14ème Conférence de Consensus organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française qui a lieu à Paris le 6 mars 2002 avait pour thème «comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins». Les objectifs étaient de fournir aux professionnels des propositions d'actions à mener, concrètes et pragmatiques, hiérarchisées dans le temps et dans la faisabilité.

La **circulaire DHOSIE2 - DGS/SD5A n°2002-272 du 2 mai 2002** relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux, a pour objectif de concrétiser les recommandations de la 14^{ème} Conférence de Consensus (62). Les différents points développés figuraient déjà dans les recommandations de l'ANDEM mais n'avaient pas été mis en application, dans leur totalité, dans la plupart des établissements de santé

La circulaire s'articule autour de 2 points :

❖ Améliorer la qualité de la prescription des antibiotiques dans les établissements de santé :

La circulaire rend indispensable la création d'une **Commission des antibiotiques** et la désignation d'un médecin référent en antibiothérapie dans tous les établissements de santé y compris dans les établissements de soins de suite et de longue durée.

La **Commission des antibiotiques**, structure complémentaire du COMEDIMS, doit définir la politique antibiotique, la coordonner et l'évaluer : elle a la responsabilité de la politique antibiotique de l'établissement, est avalisée par la Commission Médicale d'Etablissement (CME) et travaille en étroite collaboration avec le CLIN et l'unité d'hygiène. Sa composition repose sur des critères de compétence dans le domaine de l'antibiothérapie et de représentativité des spécialités les plus concernées : maladies infectieuses, anesthésie, réanimation, médecine interne... En particulier, en font partie les praticiens compétents en antibiothérapie, et notamment un pharmacien chargé de la dispensation des antibiotiques, un biologiste / microbiologiste, un membre de l'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH), un membre du CLIN et de la COMEDIMS.

Ses missions essentielles sont :

- d'élaborer la liste des antibiotiques admis au sein de l'établissement dans laquelle on distinguera ceux à distribution contrôlée et les modalités de ce contrôle ;
- de diffuser régulièrement des informations portant sur les consommations d'antibiotiques, les coûts générés, et de les confronter à l'évolution de la résistance et de l'activité médicale ;
- de coordonner l'élaboration des référentiels, de les valider et d'en assurer la mise en œuvre ;
- de coordonner la formation et l'information de l'ensemble des personnels de l'établissement sur l'antibiothérapie ;
- de veiller à la qualité de l'information diffusée localement par l'industrie pharmaceutique, et à sa conformité à la politique de l'antibiothérapie de l'établissement ;
- de décider et coordonner la politique d'évaluation des pratiques et de leur impact ;
- d'assurer le retour d'informations aux prescripteurs ;
- de contribuer à la recherche dans le domaine des anti-infectieux.

Un référent en antibiothérapie est recommandé dans chaque service, et ce surtout dans les secteurs gros consommateurs d'antibiotiques. Sa mission principale est de promouvoir sur le terrain les actions de bon usage défini par la Commission des

antibiotiques, ce qui nécessite une étroite collaboration avec le pharmacien chargé de la dispensation des antibiotiques et le biologiste/microbiologiste de la Commission :

- ce référent intervient comme conseil sur le bon usage des antibiotiques pour l'ensemble de l'hôpital ;
- il veille à la qualité des traitements antibiotiques prescrits dans les différents services ;
- il organise des actions de formation sur le bon usage des antibiotiques pour les personnels médicaux et paramédicaux ;
- il s'assure de la diffusion aux services cliniques des recommandations locales et du suivi des consommations d'antibiotiques assuré par le service de pharmacie ;
- il mène des actions d'évaluation (audits de pratiques) et de recherche clinique en collaboration avec les services cliniques, les services de pharmacie et de microbiologie médicale et l'équipe opérationnelle d'hygiène ;
- il rend compte de son activité à la CME dans le cadre du rapport annuel de la Commission des antibiotiques.

D'autre part, la circulaire définit les **actions à mettre en oeuvre en priorité**, qui sont :

- l'élaboration de référentiels et de recommandations, ainsi que la mise à disposition d'informations en particulier épidémiologiques. Les référentiels seront élaborés au sein des établissements et serviront de base aux recommandations. Ils doivent concerner en priorité l'antibioprophylaxie chirurgicale et l'antibiothérapie curative au service des urgences ;
- une liste des antibiotiques disponibles dans chaque établissement de soin, ainsi qu'une liste des antibiotiques à dispensation contrôlée doivent être établies ;
- des ordonnances spécifiques nominatives pour les antibiotiques à dispensation restreinte doivent être mises en place. Le recours à l'utilisation d'ordonnances nominatives à durée limitée est d'autant plus pertinent qu'il permet un contrôle en temps réel de l'adéquation de la prescription au référentiel local. Leur utilisation est particulièrement justifiée pour la réévaluation de l'antibiothérapie dès la 48-72^{ème} heure et au-delà de 7 jours. Ces ordonnances doivent préciser : l'indication, le site de l'infection, le nom des antibiotiques, la posologie, le rythme d'administration et la durée de traitement ;
- l'informatisation de la prescription est recommandée depuis 1996. Il est souhaitable d'utiliser des systèmes informatisés d'aide à la prescription ayant pour objectif de générer des recommandations ou des alertes présentées au médecin lors de sa prescription, dans l'objectif qu'il les prenne en considération. L'informatisation est indispensable au suivi des prescriptions.

Enfin, les **actions de surveillance et d'évaluation** minimales à mettre en place associent audits cliniques de la prescription, mesure de la consommation des antibiotiques (avec utilisation des Doses Définies Journalières) et de la fréquence de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

❖ Développer les échanges avec les médecins libéraux :

La circulaire élargit le problème de l'amélioration de l'usage des antibiotiques à la ville en favorisant le développement des échanges entre la ville et l'hôpital par la mise en place de centres de conseil à titre expérimental. Ces centres doivent faciliter l'accès à un conseil sur le bon usage des antibiotiques pour les médecins libéraux.

V.2.3.4. Axe 4 : améliorer les échanges d'information entre la ville et l'hôpital

Le Plan définissait trois objectifs principaux :

- faciliter l'accès aux conseils thérapeutiques par les médecins généralistes ;
- favoriser la participation des médecins de ville aux réseaux épidémiologiques de surveillance ;
- améliorer l'accès aux informations.

V.2.3.5. Axe 5 : améliorer la formation

Deux axes d'action avaient été arrêtés :

- améliorer la formation initiale des professionnels de santé.
- faire du bon usage des antibiotiques une priorité durant la Formation Médicale Continue (FMC) comme durant le cursus scolaire.

V.2.3.6. Axe 6 : améliorer la surveillance de la consommation des antibiotiques et de la résistance aux antibiotiques

Il s'agissait de développer le partenariat pour obtenir :

- un suivi de la résistance aux antibiotiques pour certaines infections bactériennes prioritaires,
- une détection rapide de l'émergence de phénomènes nouveaux ;
- un suivi de la consommation en antibiotiques.

Pour cela, différentes mesures ont été engagées :

- renforcement des Centres nationaux de référence : pour exercer ses missions de surveillance, l'INVS s'appuie sur un réseau de Centres nationaux de référence (article L 1413-4 du code de la santé publique) composé de laboratoires localisés au sein d'établissements publics ou privés de santé, d'enseignement ou de recherche. Les moyens des Centres Nationaux de Référence (CNR) ont été récemment renforcés avec inscription systématique de la surveillance de la résistance aux antibiotiques dans leur cahier des charges. Parmi leurs missions (arrêté du 29 novembre 2004), on retrouve la surveillance de la sensibilité des agents infectieux aux anti-infectieux, et l'alerte de l'INVS et du ministre chargé de la santé de toute constatation pouvant avoir des répercussions sur l'état sanitaire de la population.

Un comité des Centres nationaux de référence, placé sous la responsabilité du directeur général de l'INVS propose, pour quatre ans, au regard de la situation épidémiologique, la liste des agents infectieux nécessitant un centre national de référence.

- renforcement du Réseau National d'Alerte et d'Investigations et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN). Ce réseau a été créé en mars 2001 pour harmoniser la méthodologie de recueil des données et coordonner la remontée des informations par les CCLIN.

La lutte contre les infections nosocomiales est une priorité de santé publique établie par la Conférence nationale de santé en 1996, 1997 et 1998, et constitue le thème d'une partie des référentiels d'accréditation.

La surveillance des infections nosocomiales est coordonnée par le RAISIN, en collaboration avec l'INVS, les CCLIN, et le Comité Technique National de Lutte contre les Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins (CTINILS).

- signalement des infections nosocomiales : il a été mis en place en juillet 2001. Dès lors, les établissements de santé doivent signaler certaines infections nosocomiales à la Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS) et au CCLIN. Puis la DDASS est chargée du signalement de l'infection nosocomiale à l'INVS pour une analyse nationale des cas.

✓ Importance du tableau de bord dans les infections nosocomiales (63) :
(Annexe 1)

Dans les établissements de santé, la généralisation du tableau de bord des infections nosocomiales a été prévue à partir de 2005. Constituer un tableau de bord pour tout établissement de santé, revient à produire 4 indicateurs qui reflètent le niveau d'engagement des établissements dans la prévention des infections nosocomiales. Ces indicateurs sont publics et mis à la disposition des usagers : ils encouragent donc tous les établissements de santé à mesurer leurs actions et leurs résultats dans le domaine de la lutte contre les Infections Associées aux Soins (IAS). Ils valorisent donc les établissements les plus impliqués et incitent les autres à progresser.

Les 5 indicateurs du tableau de bord 2007 (publié en 2009) sont les suivants :

- Indicateur Composite des Activités de Lutte contre les Infections Nosocomiales : ICALIN (publié depuis 2004). Ce score (sur cent points) mesure le niveau d'engagement de l'établissement de santé (de sa Direction, de son équipe d'hygiène, de son CLIN...) Cet indicateur optimise donc l'organisation de lutte contre les infections nosocomiales dans l'établissement, les moyens qu'il a mobilisés et les actions qu'il a mises en œuvre.
- Indicateur de Consommation de produits ou Solutions Hydro-Alcooliques pour l'hygiène des mains : ICSHA (publié depuis 2005). Exprimé en pourcentage, il est calculé par le rapport entre le volume de Soluté Hydro-Alcoolique (SHA) consommé réellement par l'établissement et le volume de SHA qui devrait être consommé selon un référentiel national prenant en

compte les types d'activités de l'établissement de santé. L'ICSHA est un marqueur indirect qui permet donc d'apprécier la mise en œuvre par les professionnels soignants des recommandations des pratiques de prévention.

- Indicateur de Réalisation de Surveillance des Infections du Site Opérateur : SURVISO (publié depuis 2005). Il indique la proportion des services de chirurgie de l'établissement qui se sont impliqués au cours de l'année dans une enquête épidémiologique, ainsi que la fréquence des infections sur site opératoire. Cet indicateur encourage donc les établissements de santé à se lancer dans une démarche d'évaluation dans le but d'améliorer les pratiques et d'ainsi maîtriser le risque infectieux.
- Indice Composite de Bon usage des Antibiotiques : ICATB (publié depuis 2006). Ce score (sur vingt points) reflète le niveau d'engagement de l'établissement de santé dans une stratégie d'optimisation de l'efficacité des traitements antibiotiques. Cet indice objective donc l'organisation mise en place dans l'établissement pour promouvoir le bon usage des antibiotiques, les moyens qu'il a mobilisés et les actions qu'il a mises en œuvre dans l'intérêt individuel (pour le patient) et collectif (limite l'émergence de bactéries résistantes).
- Score agrégé : la prévention des infections nosocomiales est un sujet complexe, c'est la raison pour laquelle le Ministère de la Santé a développé ce score pour améliorer le tableau de bord des IN en le rendant visible en une seule fois. Le poids relatif de chaque indicateur est fixé ainsi : ICALIN 40%, ICSHA 30%, ICATB 20%, SURVISO 10%.

Chaque indicateur donne lieu au calcul d'une classe de performance décroissante allant de A (pour les structures les plus avancées) à E (pour les structures les plus en retard). La classe F correspond à l'absence de transmission d'informations nécessaires à l'élaboration des indicateurs, malgré l'obligation qui leur en est faite.

- ❖ En complément de ces différents indicateurs, on retrouve dans le tableau de bord de 2007, un indice triennal SARM. Il est exprimé pour 1000 journées d'hospitalisation et a été calculé à partir de cas cliniques identifiés au cours des années 2005, 2006 et 2007. Il est essentiel d'utiliser un indice triennal pour « lisser » les variations annuelles au sein d'un même établissement qui sont importantes d'une année à l'autre.

Cet indice permet de refléter l'écologie microbienne de l'établissement de santé et sa capacité à maîtriser par des mesures de prévention de la transmission de patient à patient et par une politique de maîtrise des prescriptions d'antibiotiques.

- la surveillance des Bactéries MultiRésistantes (BMR) : le CTIN a élaboré "100 recommandations pour la prévention et la surveillance des infections nosocomiales".

Ce document (mis à jour tous les cinq ans) met en œuvre un programme de lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé, axé notamment sur la prévention.

Parallèlement, cet ouvrage surveille aussi la résistance des bactéries aux antibiotiques (aide au choix thérapeutique et informe sur l'épidémiologie). Cela s'avère très utile en particulier dans la prise en charge de bactéries multirésistantes aux antibiotiques (BMR). En France, le nombre de BMR au sein des principales espèces de bactéries est élevé par rapport aux autres pays mais reste stable. La surveillance des bactéries multirésistantes est réalisée par le réseau BMR (CCLIN Paris-Nord) : le réseau national de surveillance des bactéries multirésistantes aux antibiotiques est en place depuis l'année 2001, et plus de 400 établissements y participent.

Dans chaque établissement de santé, le CLIN met en œuvre un programme de maîtrise des BMR. On évalue l'efficacité de ce programme en croisant des données recueillies (taux de résistance dans l'espèce, incidence pour 100 patients admis, ratio cas acquis/cas importés...) avec des paramètres pharmaco-épidémiologiques comme la consommation d'antibiotiques. Ce programme de maîtrise suit deux indicateurs que sont le bon usage des antibiotiques et l'interruption de la transmission croisée des BMR qui repose sur l'identification des réservoirs, leur isolement et leur repérage lors de transfert de service ou d'hospitalisation nouvelle.

L'hygiène des mains est un point capital dans la lutte contre la transmission de BMR : grâce aux différentes actions menées et en particulier grâce à l'utilisation des solutés hydroalcooliques (SHA) recommandée par le CTIN en décembre 2001, les protocoles d'hygiène des mains sont désormais bien implantés dans les établissements de santé.

- le réseau Labville : créé sous l'impulsion de l'INVS en 2000, c'est un réseau sentinelle de biologistes de ville réunis pour assurer la surveillance continue de la sensibilité aux antibiotiques des infections diagnostiquées en ville. Ces quelques soixante-dix laboratoires de biologie médicale tirés au hasard sur le territoire français, mettent à disposition leurs données automatiquement par télé transmission à l'INVS de façon continue et duale...
- la surveillance des résistances réalisée par l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA).
Créé fin 1997, l'ONERBA recueille les informations existantes sur l'évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques en France, les analyses, et les compare à celles obtenues dans les pays étrangers. Un premier rapport d'activité correspondant aux données de 2002 est paru en 2005.
- Guide pour le suivi de l'usage des antibiotiques en ville et à l'hôpital.
Un « guide pour une méthode de calcul des consommations d'antibiotiques dans les établissements de santé et en médecine de ville » a été élaboré, avec pour objectif d'assurer une surveillance de la consommation des antibiotiques en ville et dans les établissements de santé.
Ce guide tient compte des indicateurs européens et internationaux déjà existants et définit une méthodologie utilisable par les équipes de soins et les instances locales à

partir de la « Dose Définie Journalière » (DDJ), déjà utilisée au plan européen, qui permettra d'éventuelles comparaisons inter-géographiques ou inter-établissements.

V.2.3.7. Axe 7 : améliorer la coordination nationale des actions

Il s'agissait de créer un comité qui soit chargé de :

- suivre l'application du plan national d'actions ;
- ajuster ces actions ;
- coordonner les programmes et les actions entreprises par les Ministères concernés (en particulier Santé et Agriculture) ;
- coordonner les décisions des agences et comités nationaux ;
- évaluer l'impact du plan sur les consommations d'antibiotiques et résistances bactériennes.

V.3. Recommandations régionales

V.3.1. Généralités

Le Réseau ANTIBIOLOR a pour finalité l'optimisation de la qualité de l'usage des antibiotiques dans les infections communautaires ou nosocomiales et s'inscrit dans le cadre du développement de Réseaux de santé en Lorraine.

Conformément à la définition légale des réseaux de santé du Code de la Santé Publique (CSP) (Art / L632-1) le projet du Réseau Lorrain d'Antibiologie :

- a pour objectif l'aide à la prescription des antibiotiques et la promotion du bon usage des prélèvements microbiologiques dans les situations infectieuses communautaires ou nosocomiales. Il améliore en cela la qualité de l'usage des antibiotiques, ce qui a comme conséquences une prise en charge adaptée aux besoins de la personne et une participation à des actions de santé publique, puisqu'il vise à la maîtrise de la résistance bactérienne et à la prévention de l'efficacité des antibiotiques ;
- fait intervenir des professionnels de santé, médecins, biologistes, pharmaciens hospitaliers et libéraux ainsi que les associations de patients. L'interdisciplinarité est respectée, puisque ces professionnels de santé font partie du réseau des médecins et biologistes de toutes disciplines ;
- prévoit par ailleurs des actions d'évaluation ;
- s'engage à des actions de formation continue au bon usage des antibiotiques auprès de ses membres (64).

V.3.2. Historique

La création d'un Réseau sur le bon usage des antibiotiques en Lorraine est discutée et retenue en mai 2002, lors d'une réunion «extraordinaire» de la CACAI du CHU de Nancy

réunissant une centaine de participants et une vingtaine d'établissements de soins en Lorraine, au cours de laquelle les conclusions et réflexions de la Conférence de Consensus de mars 2002 avaient été présentées par le Professeur G. BEUCAIRE (CHU de Lille). Cette initiative s'inscrit alors pleinement dans l'esprit de la circulaire relative au bon usage des antibiotiques qui paraît en mai 2002.

La création du Réseau a été effective le mois suivant, sous la forme de l'Association du Réseau Lorrain d'Antibiologie, **ANTIBIOLOR**, présidée par le Professeur T. MAY du service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Nancy.

Le projet du Réseau lorrain d'Antibiologie, ANTIBIOLOR, est présenté, fin de l'année 2003, pour une demande de financement auprès de l'Agence Régionale d'Hospitalisation (ARH) et de l'Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie de Lorraine (Guichet unique des réseaux de santé en Lorraine).

Le projet n'a pas obtenu l'agrément de l'ARH et de l'URCAM mais le FAQSV (Fonds d'Aide à la Qualité des Soins de Ville) a octroyé un financement pour la durée d'un an, l'objectif étant d'entreprendre, pour chacun des groupes du réseau (clinique, pharmacie, microbiologie, informatique, formation/information, évaluation), des actions tournées vers la ville et vers l'hôpital.

La première Assemblée Générale de l'Association a eu lieu à la fin de l'année 2003 et a permis l'élection des membres du Conseil d'Administration et du Bureau.

Au cours du Conseil d'Administration, en avril 2004, un premier bilan des actions menées par les différentes commissions a été présenté.

Le projet est à nouveau présenté, en septembre 2004, auprès de l'ARH et de l'URCAM, avec le bilan de la première année de fonctionnement, et a obtenu l'agrément (64).

V.3.3. Fonctionnement et composition

L'Association du Réseau Lorrain d'Antibiologie est régie par la loi du 1er juillet 1901 et le décret du 16 août 1901. Son siège est fixé au CHU de Nancy, Hôpitaux de Brabois (Vandoeuvre-Les-Nancy). La présidence de l'Association est assurée par le Professeur T. MAY.

L'Association est composée de membres actifs répartis en collèges et de membres invités.

Les collèges sont au nombre de sept :

- établissements de soins publics ou privés ;
- médecins prescripteurs d'antibiothérapie, chirurgiens-dentistes, hygiénistes et épidémiologistes exerçant en établissements de soins ;
- pharmaciens exerçant en établissements de soins ;
- biologistes exerçant en établissements de soins ;
- médecins omnipraticiens exerçant hors établissement de soins ;
- médecins spécialistes, chirurgiens-dentistes exerçant hors établissement de soins ;
- pharmaciens, biologistes ou hygiénistes exerçant hors établissement de soins.

Le Conseil d'Administration de l'Association est composé au maximum de 42 membres élus par l'Assemblée Générale. Il représente donc l'ensemble des membres, notamment devant les autorités sanitaires de tutelle. Il a pour mission de définir la politique financière de l'Association, d'autoriser les achats, locations, transactions, emprunts et prêts

nécessaires au fonctionnement de l'Association, d'organiser et contrôler la gestion du Réseau, de définir les objectifs généraux et la politique scientifique, d'organiser les programmes de travail du Réseau.

Le Conseil d'Administration élit parmi ses membres un Bureau composé de 8 personnes représentant les différents collèges. Le Bureau prépare le travail du Conseil d'Administration qui est seul à même de prendre des décisions.

Le Réseau est supervisé par un Comité de Pilotage qui agit sous l'autorité du Conseil d'Administration de l'Association du Réseau Lorrain d'Antibiologie.

Le Comité de Pilotage du Réseau est désigné par le Conseil d'Administration de l'Association du Réseau Lorrain d'Antibiologie. Il est composé des 8 membres du Bureau et d'invités permanents. Le Comité de Pilotage a un rôle d'orientation : il soumet les objectifs généraux du Réseau, il oriente la politique Qualité du Réseau, il s'assure de l'existence des moyens nécessaires au fonctionnement, il propose des objectifs d'amélioration au vu des résultats. Il est aussi acteur puisqu'il réalise l'écriture des projets, il supervise et valide la rédaction des procédures et protocoles propres au Réseau, et rédige les compte-rendus. Enfin, il a un rôle de charnière en gérant les éventuels conflits.

Des commissions spécifiques, au nombre de six, sont individualisées au sein du Réseau et ont chacune des axes de travail bien particuliers (64).

V.3.4. Objectifs généraux du Réseau.

L'objectif principal d'ANTIBIOLOR consiste à apporter aux prescripteurs et aux établissements de santé une aide pour organiser le meilleur usage des antibiotiques.

Ces objectifs sont :

- élaborer, valider, diffuser et utiliser les référentiels régionaux, fruit d'une démarche consensuelle, collective et volontaire, validée par les groupes de travail du Réseau et les commissions des anti-infectieux de chaque établissement pour le référentiel hospitalier et par des médecins libéraux pour le référentiel destiné à la pratique ambulatoire. Les référentiels concernent les trois acteurs des processus conduisant à une prescription et à une dispensation d'anti-infectieux : médecin, pharmacien, microbiologiste ;
- développer les pratiques d'évaluation dont l'audit dans le domaine du bon usage des anti-infectieux tant dans les établissements de santé qu'en médecine libérale. Mettre en évidence les écarts pouvant exister entre les pratiques et les recommandations. Proposer alors des actions correctives et évaluer leur impact ;
- contribuer à la formation continue des membres du Réseau aux bonnes pratiques d'utilisation des anti-infectieux ;
- fédérer les référents en antibiothérapie exerçant en établissements de soins ; participer au processus de leur désignation (pré-requis) et assurer leur formation continue ;
- mettre en place un numéro vert accessible à tout professionnel de santé afin d'avoir accès à un conseil téléphonique dans le domaine de la prescription des traitements anti-infectieux ;
- organiser et réaliser des réunions d'information pluridisciplinaire en antibiothérapie pour l'ensemble des acteurs de santé lorrains ;

- contribuer au développement de la recherche épidémiologique et clinique dans le domaine du bon usage des anti-infectieux ;
- développer de nouveaux axes de travail dans le domaine du bon usage des anti-infectieux en partenariat avec d'autres disciplines (par exemple, élaborer un référentiel du bon usage des anti-infectieux chez l'allergique ...).

V.3.5. Axes de travail des différentes commissions et premiers résultats

V.3.5.1. Commission Clinique

Cette commission a trois objectifs principaux :

- la rédaction et l'actualisation d'un référentiel « Antibioguide ». Ce référentiel a pour but d'aider à la prescription des antibiotiques chez l'adulte comme chez l'enfant dans les pathologies courantes. Il est également essentiel d'insister sur le fait que le recours à l'antibiothérapie n'est pas toujours absolument nécessaire dans la rhinopharyngite, l'angine non bactérienne, la bronchite aiguë... Pendant l'année 2008, environ 20 000 exemplaires de la 3^{ème} édition de l' « Antibioguide » ont été distribués.
- la diffusion possible du référentiel « AntibioGARDE » sous forme de courrier électronique aux établissements volontaires (CHU de Nancy, CH de Metz, CH de Briey).
- la création d'un classeur « AntibioVILLE » utile en pratique ambulatoire. Ce dernier se découpe en fiches consultables abordant la question du choix de l'antibiotique (si nécessaire) dans différentes situations cliniques. En 2008, 2 000 classeurs et 2 400 CD ROM de la 3^{ème} édition de l' « AntibioVILLE » ont été édités.

V.3.5.2. Commission Formation / Information

Cette commission est chargée de :

- la promotion du Réseau par la diffusion des référentiels aux professionnels de santé et par la formation de ceux-ci sur le bon usage des antibiotiques (soirée multidisciplinaire, visite des professionnels de santé) ;
- mettre à disposition des professionnels de santé un numéro vert « Antibiotel » dont les astreintes sont assurées par des médecins volontaires référents en antibiothérapie, dans le but d'aider à la bonne prescription des antibiotiques ;
- la diffusion de la Lettre d'Antibiolor destinée aux professionnels de santé pour la promotion du Réseau. Elle comporte un bulletin d'adhésion au Réseau, les dernières recommandations en matière de bon usage des antibiotiques, des cas cliniques et l'agenda des différentes manifestations du Réseau.

En 2008, 9 soirées de Formation Médicale Continue à thèmes divers (Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive, infection urinaire et vaginale, sinusite, otite, maladie de Lyme, vaccins...) ont été suivies par 134 participants (médecins, pharmaciens, biologistes).

De plus, un cycle de formation en infectiologie (« CISPriLOR ») a été proposé aux médecins et se déroule en 4 semaines.

En outre, des visites de pairs ont été réalisées auprès de médecins et de pharmaciens et donnaient lieu à l'issue d'un entretien confraternel à la remise de l' « Antibioville ».

La Lettre d'Antibiolor a été diffusée sous forme de 3 à 4 numéros par an dans le but de communiquer des informations sur le Réseau.

Enfin, 20 000 plaquettes « grand public » ont été diffusées par les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine à l'initiative des commissions Formation-Information, Clinique, et Pharmacie.

V.3.5.3. Commission Microbiologie

Cette commission doit définir :

- les indications des examens complémentaires en microbiologie ;
- les bonnes pratiques dans la phase pré-analytique ;
- les grands principes de l'interprétation des résultats obtenus.

Ces éléments décrits seront intégrés dans les référentiels destinés aux établissements de soin et de pratique libérale.

Cette commission a mis à jour les fiches de biologie pour la nouvelle version de l' « Antibioville » de 2009.

Elle a également mise en place un réseau de surveillance de la résistance bactérienne en ville.

V.3.5.4. Commission Informatique

Cette commission a pour objectif majeur la mise en place d'un site internet dédié aux professionnels de santé pour améliorer l'usage des antibiotiques comprenant des cas cliniques, les résultats des commissions et l'agenda du réseau.

En 2009, grâce au site internet (www.antibiolor.org), de nombreuses informations ont été mises en ligne :

- des documents comme présentations Journées Régionales d'Infectiologie (JRI), « Antibioville », « Antibioguide », « Revue et pertinence des fluoroquinolones » ;
- des actualités en infectiologie ;
- les dates et lieux des soirées de Formation Médicale Continue ;
- des réponses aux cas cliniques des Lettres ;
- Newsletter : diffusion de la lettre d'information du site à 600 abonnés ;
- des questions de médecins et de pharmaciens ;
- autres demandes de renseignement (65) ...

En outre, le nombre de visites est passé de 10 par jour en 2004 à 30 par jour en 2008 (65).

V.3.5.5. Commission Evaluation

Elle a pour objectif de définir et de mettre en œuvre les modalités d'évaluation de chaque action entreprise par les différentes commissions. Selon l'action, elle doit s'accompagner d'évaluation à plus ou moins long terme.

V.3.5.6. Commission Pharmacie

Comme toutes les autres commissions, la commission a pour objectif le bon usage des antibiotiques en ville comme en établissement de soins.

V.3.5.6.1. Définition des objectifs

En ville, un recensement de besoins a été effectué auprès des pharmaciens d'officine ainsi qu'auprès de responsables de formation continue des membres du Réseau.

Il s'agit de proposer une formation aux pharmaciens d'officine en collaboration avec la commission Formation / Information par :

- organisation de soirées de formation thématique multidisciplinaire au cours desquelles sont abordés des cas cliniques sur l'antibiothérapie donnant lieu à l'intervention des professionnels santé d'un même secteur géographique ;
- visite des officines par un pharmacien formé en antibiothérapie pour délivrer un message indépendant sur le bon usage des antibiotiques ;
- diffusion du guide « Antibioville » rédigé par la Commission clinique et destiné aux médecins généralistes et aux pharmaciens d'officine.

En ce qui concerne la politique antibiotique de l'hôpital, il s'agit d'apporter une aide en :

- établissant une liste d'antibiotiques disponibles dans l'établissement ;
- déterminant les modalités de restriction de la prescription des antibiotiques : prescription nominative des antibiotiques, et restriction de prescription de molécule à un médecin référent ;
- mettant en place un suivi de consommation d'antibiotiques et sa diffusion régulière en l'associant à la résistance bactérienne locale.

L'axe de travail de cette Commission est d'établir un suivi de consommation des antibiotiques dans les établissements de soins adhérant au réseau pour établir une comparaison inter-établissement.

V.3.5.6.2. Actions menées

V.3.5.6.2.1. Actions menées en pharmacie d'officine

En 2006, la commission Pharmacie a rédigé un questionnaire en quatre parties (Annexe 2, 3, 4, 5) destiné aux pharmaciens d'officine dans le but de recueillir diverses informations relatives à :

- identification : situation du pharmacien et de l'officine, département d'exercice, âge, sexe, pharmacien titulaire ou assistant ;
- formation du pharmacien : niveau de connaissance en antibiothérapie, avis sur sa formation initiale et continue ;
- réseau ANTIBIOLOR : connaissance du réseau, de ses objectifs, de son site internet, de sa lettre d'information, de son guide Antibioville (66).

Sur 500 questionnaires envoyés, 151 réponses ont été reçues, soit 30,2 %, un résultat plus que convenable.

❖ Résultats de l'étude concernant l'identification du pharmacien

Globalement, les résultats de cette étude nous révèlent que la majorité des pharmaciens participants ont entre 26 et 56 ans, travaillent à 2 ou 3 dans des officines situées dans des villes d'environ 30 000 habitants.

❖ Résultats de l'étude concernant la formation du pharmacien

En résumé, les résultats de cette étude nous apprennent que les pharmaciens d'officine à :

- plus de 70% pensent que leurs connaissances en antibiothérapie ne répondent pas entièrement à leurs besoins quotidiens ;
- plus de 80% pensent que leurs connaissances en antibiothérapie résultent de formations complémentaires.

On peut déduire de ces résultats que la plupart des pharmaciens pensent que leurs connaissances en antibiothérapie sont inférieures à leurs attentes.

❖ Résultats de l'étude concernant le réseau ANTIBIOLOR

Ces résultats sont très divers et difficiles à résumer. En effet, en ce qui concerne le réseau ANTIBIOLOR, les résultats montrent que parmi les pharmaciens d'officine :

- 95% n'ont pas adhéré au réseau ANTIBIOLOR ;
- 46% connaissent l'existence du réseau ;
- 80% souhaitent en savoir plus sur le réseau ;
- plus de 40% ne connaissent pas les objectifs du réseau ;
- presque 50% disent ne pas avoir reçu la lettre ANTIBIOLOR ;
- 75% déclarent ne pas avoir reçu le guide « Antibioville » ;

- plus de 90% ne se sont jamais rendus sur le site de l'ANTIBIOLOR ;
- presque 70% pensent que le pharmacien d'officine a un rôle à jouer dans ce type de réseau de santé ;
- 57% pensent qu'une visite de pair qui tournerait autour des pratiques de l'antibiothérapie en ville les intéresserait ;
- 81% souhaitent connaître les circonstances de non prescription d'antibiotiques ;
- 83% sont prêts à participer à des séances de formation continue ;
- 70% aimeraient recevoir des dépliants ;
- 55% souhaiteraient être conviés à des réunions d'information regroupant médecins, biologistes et pharmaciens ;
- 65% souhaitent connaître l'évolution des consommations d'antibiotiques.

Pour finir, cette étude nous a montré que les pharmaciens d'officine sont tout à fait ouverts à :

- l'idée d'une formation continue sur le thème des antibiotiques ;
- l'édition de plaques d'information ;
- la participation à des cas cliniques multidisciplinaires.

Cette étude a mené à la création d'une plaquette d'information grand public.

V.3.5.6.2.2. Actions menées à l'hôpital

❖ Etablissement d'une liste d'antibiotiques

Dans chaque établissement de santé du réseau ANTIBIOLOR, une liste précise et formalisée des antibiotiques disponibles doit être rédigée.

❖ Communication de la prescription antibiotique à la pharmacie

En outre, chaque prescription d'antibiotiques doit être transmise à la pharmacie hospitalière : cette prescription se fera sur une ordonnance papier ou informatisée selon l'équipement de l'établissement.

Cette prescription devra comporter :

- les informations relatives au patient (nom, âge, sexe...) ;
- le nom et la posologie du traitement antibiotique ;
- et surtout la durée de traitement en justifiant le type d'antibiothérapie mis en place : probabiliste, curatif ou prophylactique.

L'intérêt majeur d'une telle prescription est d'obtenir un traitement antibiotique adapté et limité dans le temps, ce qui diminuera le risque d'apparition de phénomène de résistance.

❖ Etablissement de DDJ

Il existe de nombreux indicateurs de suivi de la consommation d'antibiotiques :

- mesure de valeur : elle permet de comparer la part de la richesse nationale consacrée aux médicaments mais ne permet pas le suivi des consommations antibiotiques au cours du temps, ni les comparaisons de consommations inter-hospitalières ;
- mesure en volume : cela correspond au rapport de la valeur sur un indice de prix pour un pays et un temps donné ; cette notion de prix ne permet donc pas une comparaison internationale ;
- mesure en quantité : cette mesure paraît plus satisfaisante mais présente l'inconvénient de donner un « poids » différent à la journée pour deux antibiotiques pour lesquels la posologie journalière est différente ;
- mesure en Dose Définie Journalière (DDJ), ou Defined Daily Dose (DDD) créée en dans les années 1960 par Engel et Siderius, mesure utilisée par les établissements du réseau ANTIBIOLOR.

La DDJ d'un principe actif, exprimée en masse de substance, correspond à la dose quotidienne moyenne d'entretien utilisée chez un adulte de 70 kilogrammes dans son indication principale.

En cas de biodisponibilité et d'indication identiques, les différentes formes relatives à un même principe actif auront toutes la même DDJ.

L'intérêt majeur de l'utilisation des DDJ est de pouvoir comparer l'utilisation des molécules pouvant avoir des posologies quotidiennes très variables. C'est finalement un moyen de lissage de ces variations de posologie.

Il faut rappeler que la DDJ est une unité de mesure, c'est la raison pour laquelle elle ne correspond pas toujours à la dose journalière prescrite.

La DDJ est avant tout une unité technique de mesure et de comparaison servant d'outil, d'étalon maniable pour quantifier et comparer les consommations de médicaments (67) (68).

L'utilisation des DDJ permet de sommer facilement des consommations de médicaments différents. Le nombre de DDJ est ainsi calculé :

Nombre d'unités consommés x Nombre de grammes par unité / DDJ en grammes

Puis, le nombre de DDJ sera rapporté à l'activité médicale exprimée en nombre de journées d'hospitalisations.

Cet indicateur permet donc de comparer les consommations d'antibiotiques inter-services, voire inter-établissements.

La commission Pharmacie a longtemps essayé d'informatiser le calcul des DDJ pour faciliter la tâche des pharmaciens de chaque établissement du Réseau.

En mars 2008, en élaborant un site Internet efficace, un nouvel informaticien a rendu cette tâche possible : à l'heure actuelle, la diffusion des DDJ est effectuée tous les 6 mois.

Cette diffusion régulière des DDJ ne reste néanmoins accessible qu'à la commission Pharmacie dans un but de confidentialité.

Ce site internet permet :

- à chaque pharmacien de mettre en ligne ses consommations en antibiotique ; le logiciel calculant les DDJ pour 1000 journées d'hospitalisation correspondantes ;
- une comparaison intra et inter-établissements ;
- de sélectionner la classe, voire la molécule antibiotique dont la comparaison semble intéressante.

Pour que ce recueil de données soit utile, un regroupement des établissements de santé a été effectué en fonction de leur taille, de leur service et de leur activité. Leurs consommations d'antibiotiques ont été comparées et ceci a permis aux établissements de revoir leurs pratiques devant des consommations très différentes dans certaines familles d'antibiotiques.

V.3.6. Création de la Commission régionale des anti-infectieux

Le décret 2005-1023 du 26 Août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et produits et prestations mentionné à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale, crée un observatoire régional constitué auprès de l'ARH qu'il est convenu de nommer Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques (OMEDIT) (69).

Deux grandes fonctions ont été confiées aux observatoires :

- une fonction d'observation, de suivi et d'analyse des pratiques de prescription des médicaments et des dispositifs médicaux ;
- une fonction d'expertise et d'appui aux ARH.

L'OMEDIT est un outil scientifique ayant pour objectif majeur l'amélioration du bon usage des produits de santé, auquel peuvent participer les différents acteurs du bon usage de la région ou de l'interrégion. Dans ce cadre, le réseau ANTIBIOLOR a proposé à l'ARH la création d'une commission régionale des anti-infectieux dépendant de l'OMEDIT de la région Lorraine.

Créée en 2006, cette Commission régionale des anti-infectieux est reconnue par l'ARH et a pour but de promouvoir :

- la prescription nominative ;
- l'usage du référentiel régional ;
- les réunions d'information et de formation ;
- la mise en place de l'accord-cadre sur le bon usage des antibiotiques ;
- une politique d'évaluation des pratiques professionnelles.

Elle est également chargée de :

- valider la place des nouvelles molécules ;
- favoriser le recueil des consommations des antibiotiques, des résistances bactériennes et de leur comparaison intra et inter-établissements ;
- fédérer l'activité des médecins référents (70).

Partie expérimentale : Impact des recommandations de bon usage sur l'efficacité et le coût de l'antibiothérapie en service de médecine à l'hôpital de Neufchâteau.

I. Objectifs

L'objectif principal de cette étude consiste à mettre en place un suivi prospectif de l'impact des recommandations de bon usage d'ANTIBIOLOR sur l'efficacité et le coût de l'antibiothérapie en service de médecine générale au CH de Neufchâteau.

Ce travail découle de l'initiative de Monsieur le Docteur David ATTIVI, pharmacien hospitalier à l'hôpital de Neufchâteau.

En 2007, ma collègue externe en pharmacie, Mlle Vanessa JANIN a mené à bien la première phase du travail en procédant à l'analyse pharmaceutique de 60 ordonnances, chacune comportant une prescription antibiotique. Cette analyse a ensuite été validée par le pharmacien.

Après cette première étape, il y a eu diffusion et validation du protocole ANTIBIOLOR lors d'un COMEDIMS.

En 2008, nous avons pris le relais en suivant la même démarche dans le but de comparer les résultats de 2007 avec ceux de 2008.

Ces trois phases vont être décrites précisément ci-dessous.

Les objectifs secondaires de ce travail sont d'évaluer :

- le taux d'adhésion au référentiel ANTIBIOLOR ;
- le surcoût engendré par une infection nosocomiale ;
- les DDJ.

II. Démarche suivie

II.1. Réalisation d'une étude triphasique

II.1.1. Etude de 2007-2008

Cette première phase a donc été réalisée par M^{lle} Vanessa JANIN entre septembre 2007 et janvier 2008.

Pendant cette phase, l'externe en pharmacie s'est rendue en service pour collecter les informations nécessaires. A la consultation des dossiers-patients, il a été sélectionné les prescriptions comportant des antibiotiques exclusivement.

Il est capital pour le crédit de l'étude d'affirmer que la collecte des prescriptions antibiotiques a été réalisée de manière aléatoire au fur et à mesure de l'admission des patients à l'hôpital.

Les informations récoltées sont diverses comme le sexe, l'âge, le motif d'hospitalisation, la durée de séjour, les différents facteurs de risque et surtout le traitement du patient...

A partir de ces données, le prix des médicaments administrés ainsi que le surcoût moyen engendré par une infection nosocomiale ont été calculés.

II.1.2. Validation du protocole ANTIBIOLOR

Lors d'un COMEDIMS de 2007, la pharmacie a soumis aux médecins prescripteurs le contenu des protocoles ANTIBIOLOR. A l'issue de multiples discussions, l'« Antibioguide » (46) (annexes 6 et 7) a été validé comme référence au Centre Hospitalier de Neufchâteau.

II.1.3. Etude de 2008-2009

Entre septembre 2008 et janvier 2009, j'ai effectué la 2^{ème} phase de l'étude. Dans le but de pouvoir comparer les deux phases, les méthodes de recueil de données, d'analyse de données, et de calcul de prix sont restées rigoureusement les mêmes en phase 1 et 2.

II.2. Analyse pharmaceutique

Après recueil des données en service de médecine par l'externe en pharmacie, une analyse pharmaceutique finalisée par le pharmacien hospitalier est pratiquée.

C'est une étape complexe qui doit nous permettre de vérifier si l'antibiothérapie administrée par le service est en adhésion ou non avec le protocole ANTIBIOLOR.

Cela est possible pour un pharmacien grâce à la précision des paramètres cliniques et biologiques décrits dans le protocole.

Cependant, il est capital de rappeler que, même en cas de non adhésion au protocole, les capacités du prescripteur ne sont pas remises en cause.

Le but de cette étape et de notre étude n'est en aucun cas de mettre en doute la compétence du médecin prescripteur de l'antibiothérapie.

II.2.1. Choix de l'antibiotique

Le pharmacien se penche sur le cas clinique présenté, qui fait l'objet d'une antibiothérapie : il analyse la prescription en fonction des éléments à la disposition des prescripteurs et tente de comprendre la démarche thérapeutique qui est à l'origine du choix de l'antibiotique administré.

Le réseau ANTIBIOLOR a mis en place des paramètres précis pour orienter le médecin, ce dernier ayant pris en compte pour la prescription :

- le type de bactéries fréquemment à l'origine de l'infection présente ;
- la gravité de l'infection ;

- le type d'infection (nosocomiale ou communautaire) ;
 - le type de traitement : probabiliste, préventif ou curatif ;
 - le profil du patient (en particulier son âge, son état général, ses antécédents, ses capacités de métabolisme...).
- A cette étape, le pharmacien vérifie que l'antibiotique administré est celui recommandé par ANTIBIOLOR.
 - Si ce n'est pas le cas, le pharmacien donne uniquement son avis au médecin, et considère que le protocole n'a pas été rigoureusement suivi.

II.2.2. Posologie de l'antibiotique

Chaque antibiotique envisagé mérite une attention particulière avant son administration. En effet, une posologie précise et propre à chaque molécule antibiotique est conseillée par ANTIBIOLOR selon l'indication et le profil de chaque patient.

Une fois l'antibiotique adéquat choisi, il faut vérifier que les capacités métaboliques du patient seront en mesure de supporter l'antibiotique. Pour cela, il est fortement conseillé d'adapter la posologie pour chaque patient selon les recommandations du dictionnaire VIDAL® (9).

Exemple : chez l'insuffisant rénal sévère ($Cl_{\text{créatinine}} < 30$ ml/min), l'administration de 6 grammes par jour d'amoxicilline est à éviter. Sa posologie doit être adaptée à 500 mg d'amoxicilline deux fois par jour.

II.2.3. Cohérence entre examen biologique et choix de l'antibiotique

Dans certains cas, le médecin complète son antibiothérapie probabiliste par des examens biologiques approfondis notamment par l'antibiogramme à partir d'examens cytotobactériologiques des crachats, d'urines, de selles ou encore d'hémocultures.

Cet examen révèle généralement au clinicien le germe responsable de l'infection, ainsi que sa sensibilité aux multiples antibiotiques testés.

Dans ce cas, il ne faut pas hésiter à changer l'antibiothérapie en faveur d'un antibiotique actif à spectre plus étroit, même si l'antibiotique à large spectre initialement prescrit a été efficace. Cette stratégie thérapeutique est un principe de base en antibiothérapie et se nomme la **désescalade** des antibiotiques. Cela est important pour réduire la pression de sélection, limiter l'émergence de souches résistantes et réduire le coût des traitements (13).

- A cette étape, le pharmacien vérifie que le médecin a corrigé son antibiothérapie probabiliste (si nécessaire) à la réception des résultats de l'antibiogramme.
- Si ce n'est pas le cas, le pharmacien considère que l'adhésion au protocole n'est pas respectée puisque le prescripteur n'a pas tenu compte des examens complémentaires qu'il a demandés. Cela peut-être la cause de rechute ou d'apparition de phénomène de résistance.

II.3. Présentation au COMEDIMS 28 avril 2009

Après analyse approfondie de cette étude, nous avons constitué un fichier Power Point qui sera la base de notre présentation au COMEDIMS du 28 avril 2009.

Après avoir exposé les différents résultats obtenus ainsi que la méthode employée, notre étude a reçu l'aval du COMEDIMS.

II.4. Mise en œuvre pratique

La mise en œuvre pratique de ce travail a été réalisée en remplissant manuellement une « Fiche Patient » (annexe 8) et en encodant informatiquement une « Grille Patient » (annexe 9) de traitement des données.

II.4.1. Constitution de la « Fiche Patient Excel »

Cette fiche va nous permettre le recueil manuel des données en service de médecine générale A et B au CH de Neufchâteau.

Il s'agit d'un tableau Excel qui sera rempli manuellement en service et qui se décompose en quatre parties.

Elle va permettre de collecter le plus d'informations possibles sur les patients qui ont reçu une antibiothérapie durant la période de l'étude.

II.4.1.1. Partie 1 : Identification du patient

A ce niveau, nous collectons toutes les informations concernant le patient, utiles à l'étude.

Cela comprend son sexe, sa date de naissance, le service qui l'a soigné, sa durée de séjour ainsi que le motif de son hospitalisation.

Le motif d'hospitalisation nous permet de savoir pourquoi le patient a été admis et surtout dans quelle condition : hyperthermie, hypothermie, altération de l'état général, toux, diarrhée, constipation, asthénie, chute, alcoolisation, sevrage alcoolique ou aux opiacés...

Ces renseignements seront indispensables à l'étude pour déterminer si l'adhésion au protocole ANTIBIOLOR a été respectée.

En effet, le protocole ANTIBIOLOR se base sur ces renseignements pour orienter le clinicien vers une antibiothérapie la plus adaptée possible.

II.4.1.2. Partie 2 : Facteurs de risque du patient

La connaissance de ces éléments est très intéressante pour déterminer le profil du patient traité.

Ainsi, nous avons pris en compte les paramètres suivants :

- existence ou non d'une hypertension artérielle ;
- existence ou non d'une insuffisance cardiaque ;
- existence ou non d'une pathologie respiratoire (asthme, broncho-pneumopathie chronique obstructive, infection pulmonaire...) ;
- existence ou non d'une néoplasie évolutive et d'une chimiothérapie en cours ;
- existence ou non d'un diabète ;
- existence ou non d'une insuffisance rénale chronique ou aiguë ;
- existence ou non d'une insuffisance hépatique ;
- a nécessité ou non un cathétérisme vasculaire ;
- a nécessité ou non un sondage urinaire ;
- présence ou non de fièvre.

Les cinq derniers facteurs de risque pris en compte sont particulièrement significatifs dans notre étude.

Naturellement, la fièvre est un signe clinique d'inflammation capital dans la prise en charge de toute infection.

Le foie et le rein sont les organes majeurs de métabolisation des médicaments et notamment des antibiotiques dans l'organisme.

Pour notre étude, nous considérerons que le patient est insuffisant rénal si sa clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min.

Une adaptation de la posologie sera également nécessaire en cas d'insuffisance hépatique.

II.4.1.3. Partie 3 : Infection contractée par le patient

Dans cette zone de la fiche, nous allons recueillir un maximum de détails concernant l'agent responsable de l'infection.

Il sera important tout d'abord d'écartier toute possibilité d'infection fongique, pour laquelle l'administration d'antibiotique sera inefficace.

Si un antibiogramme a été demandé, il nous fournira de nombreuses informations utiles sur la bactérie responsable de l'infection.

A l'interprétation de l'antibiogramme, il faudra tout d'abord déterminer si la présence de bactérie est systématiquement considérée comme pathogène : cela dépend principalement du site de prélèvement.

- Si le prélèvement a été fait sur la peau ou des selles, la présence de certaines bactéries peut-être considérée comme normale. Dans ce cas, l'interprétation sera faite en fonction du seuil de pathogénicité qui déterminera si nous sommes en présence d'une flore saprophyte ou pathogène.
- Si le prélèvement a été fait sur du sang, toute bactérie retrouvée sera signe de sepsis ou sépticémie, le sang étant considéré comme un tissu stérile ;

Si la bactérie est pathogène, le biologiste va effectuer l'antibiogramme et diffusera les résultats : on connaîtra ainsi les sensibilités et les éventuelles résistances du ou des germe(s) aux différents antibiotiques.

Généralement, le médecin mettra une antibiothérapie probabiliste en place avant la communication des résultats.

Comme nous l'avons vu précédemment, il s'agira pour le pharmacien de vérifier l'éventuel ajustement de l'antibiothérapie lors de la diffusion en ligne sur l'intranet de l'hôpital des résultats de l'antibiogramme.

Une antibiothérapie non corrigée peut-être d'une part inefficace et d'autre part source d'apparition de phénomène de résistance.

Cas des infections nosocomiales :

En collaboration avec le pharmacien et après une validation par le CLIN, nous indiquerons si l'infection est nosocomiale sur la « Fiche Patient ».

Selon E. Ellenberg (71), une infection comporte deux composantes indispensables :

- l'infection est une maladie, c'est-à-dire une réaction pathologique de l'organisme ;
- cette maladie est causée par des microorganismes

Ces deux concepts différencient l'infection de la colonisation, de la contamination, de l'inoculation et de l'inflammation.

Concernant l'adjectif « nosocomial », il tire son origine du grec *nosos* signifiant maladie et *komein* soigner. Le grec s'est ensuite « latinisé » en *nosocomium* pour signifier l'hôpital. Ces deux éléments font allusion à la structure hospitalière et à son environnement humain et matériel.

Ainsi, « nosocomial », attribue à un évènement son origine hospitalière, s'il concerne l'environnement structural ou le fonctionnement de l'hôpital.

Ainsi, une infection nosocomiale est une infection qui tire son origine de l'hôpital.

Dans la pratique courante, un patient victime d'une infection nosocomiale ne sera pas infecté à son admission à l'hôpital mais dans un délai de minimum 48 heures après (72).

II.4.1.4. Partie 4 : Traitement administré au patient

Il s'agit dans cette partie d'analyser la prescription de l'antibiotique en reportant sur la Fiche :

- le nom de la molécule (DCI ou nom commercial) ;
- sa voie d'administration ;
- sa posologie ;
- sa fréquence (qui revient à reporter le nombre d'unités de médicaments consommés) ;
- son coût selon les prix PHARMAVENIR (variable selon différents paramètres détaillés dans la « Grille Patient 2009 ») ;
- son efficacité (notion très complexe qui sera définie dans « Résultats et Discussion ») ;
- son adhésion au référentiel ANTIBIOLOR.

II.4.2. Constitution de la « Grille de traitement des données »

Après la collecte manuelle des données dans la « Fiche Patient », nous encodons les données dans un fichier Excel.

Le but principal de cette étape est le calcul du coût moyen de l'antibiothérapie et du surcoût engendré par les infections nosocomiales.

II.4.2.1. Cas des infections communautaires

Une infection communautaire est une infection qui n'a pas été contractée à l'hôpital.

Pour calculer le coût d'une antibiothérapie, il faut prendre en compte les éléments suivants :

- le prix unitaire du médicament donné par le groupement PHARMAVENIR ;
- la fréquence de prise de l'antibiotique ;
- le coût lié à la voie d'administration.

✓ Coût d'une antibiothérapie par voie orale.

Le prix unitaire du médicament nous est donné par le groupement PHARMAVENIR.

Pour calculer le coût total de l'antibiothérapie par voie orale, nous multiplions le prix unitaire de l'antibiotique (prix de la gélule, du comprimé, de la capsule molle...) par la fréquence d'administration de celui-ci.

Ce prix correspondra au coût de l'antibiothérapie par voie orale.

Exemple : patient n°19 de l'étude a reçu de l'Augmentin® par voie orale avec une fréquence d'administration de 6, cela a coûté 1,08 € en médicament antibiotique pour une infection pulmonaire.

✓ Le coût lié à la voie d'administration

En ce qui concerne les voies intraveineuses ou sous-cutanées, des surcoûts non négligeables sont à prendre en compte : le coût de la molécule antibiotique qui est bien plus élevé par voie intraveineuse que par voie orale, le solvant, le perfuseur et les actes liés à la perfusion (désinfection de la peau avec pose du cathéter, la pose...).

Exemple : patient n°1 de l'étude a reçu de l'Augmentin® par voie intraveineuse avec une fréquence d'administration de 6, cela a coûté 8,16 € pour une infection pulmonaire.

→ l'antibiotique seul a coûté 4,80 €.

→ le solvant (eau Pour Préparation Injectable (EPI) 10 ml) nécessaire à 6 reprises a coûté 0,48 €.

→ 3 perfuseurs ont été nécessaires pour un coût de 2,07 €.

→ 1 acte lié à la perfusion a été nécessaire pour un coût de 1,5 €.

En conclusion, un traitement antibiotique par Augmentin® coûte 7,8 € plus cher en voie intraveineuse qu'en voie orale. C'est la raison pour laquelle le pharmacien proposera toujours un relais antibiotique par voie orale si cela est possible : pour cela, l'antibiotique en question doit avoir une biodisponibilité correcte par voie orale et le patient doit être capable de l'avaler.

II.4.2.2. Cas des infections nosocomiales

En cas d'infection nosocomiale, nous allons calculer le coût de tous les médicaments reçus par le patient en tenant compte toujours du surcoût engendré par toute voie intraveineuse ou sous-cutanée. Nous obtenons ainsi le coût total des médicaments consommés par infection nosocomiale.

En pratique, à chaque séjour hospitalier correspond un Résumé Standardisé de Sortie (RSS). Ce RSS résume l'information contenue dans autant de Résumé d'Unité Médicale (RUM) que de services fréquentés par le patient. Chaque résumé contient des données à la fois administratives et médicales. Après anonymisation du RSS, celui va être envoyé à un logiciel groupeur qui va assigner chaque séjour dans un Groupe Homogène de Malade (GHM) selon un algorithme prédéterminé. Cet algorithme prend en considération les informations données par le RSS (diagnostics, actes, âge, mode de sortie...) et le classe dans un GHM. Celui-ci regroupe les affections requérant des ressources analogues pour être prises en charge. On attribue à chaque GHM un nombre de points d'Indice Synthétique d'Activité (ISA), définis par l'Echelle Nationale de Coûts (ENC). On élabore cette échelle à partir d'un échantillon d'hôpitaux « de référence » dont la représentativité s'améliore ces dernières années. Les points ISA sont additionnés par établissement et par région. Le coût du point ISA est calculé par région sur la base de la dotation votée par l'Assemblée Nationale. Enfin, le budget est ventilé aux établissements au prorata de la masse indiciaire qu'ils ont produite (73).

Au niveau de l'ENC publié sur le site de l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation, à chaque GHM correspond un forfait des spécialités pharmaceutiques.

La différence obtenue entre le coût total en médicaments consommés par les patients ayant contracté une infection nosocomiale et le coût du GHM correspondant selon l'ENC V10b 2004-2005, nous donnera le surcoût engendré par l'infection nosocomiale en question. En faisant la moyenne des surcoûts des infections nosocomiales validées par le CLIN, nous obtenons le coût moyen d'une infection nosocomiale au Centre Hospitalier de Neufchâteau pendant la période d'étude.

II.5. Recueil des données au Centre Hospitalier de Neufchâteau

Le choix aléatoire des 60 patients de l'étude est un élément clef qui justifie la crédibilité de l'étude.

A chaque arrivée de nouveau patient, son dossier est consulté. Si un traitement antibiotique est administré, on complète la « Fiche Patient » à partir de :

- la connaissance du patient, date de naissance, nom, prénom ;
- son motif d'hospitalisation ;
- ses antécédents ;
- son traitement chronique (nous permettra d'identifier certaines pathologies comme l'hypertension artérielle, le diabète, la maladie de Parkinson, épilepsie...);
- son traitement antibiotique ;
- sa température ;
- ses analyses biologiques (ionogramme, Numération, Formule Sanguine (NFS), marqueurs d'inflammation, créatininémie pour vérifier la fonction rénale...).

Une fois ces informations collectées, nous procéderons au suivi du patient jusqu'à la fin (sortie ou décès).

✓ Cas des infections nosocomiales.

Comme nous l'avons précédemment évoqué, un patient victime d'une infection nosocomiale ne sera pas infecté à son admission à l'hôpital mais dans un délai de minimum 48 heures après (72).

Dans ce cas, le recueil des informations le concernant se fait au moment de l'instauration de son antibiothérapie.

Puis, il sera suivi jusqu'à sa sortie ou son décès comme une infection communautaire.

En revanche, une étape supplémentaire est réalisée en cas d'infection nosocomiale : cette dernière doit avoir été préalablement validée comme telle par le CLIN avant d'être qualifiée ainsi.

Cette phase expérimentale s'est déroulée de cette manière d'octobre à décembre 2009.

III. Résultats et discussions

III.1. Profil patients

Tableau I : Profil des patients hospitalisés au CH de Neufchâteau en phase 1 et 2

	Phase 1 : 2007-2008 (n=60)	Phase 2 : 2008-2009 (n=60)
Profil patient		
Age moyen	74,5 ans	76,1 ans
Pathologie respiratoire	63%	43,30%
Perfusion IV	65%	86%
Sondage urinaire	30%	25%

Afin de dresser un profil patient 2008 et 2009 dans le but de les comparer, quatre paramètres semblent être intéressants.

A l'observation de tableau comparatif, on remarque que :

- l'âge moyen est sensiblement identique (74,5 ans en 2008 contre 76,1 ans en 2009) ;

- le pourcentage de patients ayant reçu un sondage urinaire semble également très proche (30% en 2008 contre 25% en 2009) ;
- le pourcentage de patients souffrant de pathologies respiratoires est plus élevé (63%) en 2008 qu'en 2009 (43,3%) ;
- le pourcentage de patients ayant reçu une perfusion IV est plus faible en 2008 (65%) qu'en 2009 (86%).

Nous pouvons donc penser que l'échantillon de 2008 est relativement comparable à celui de 2009.

Globalement, cet échantillon est constitué de patients âgés qui souffrent pour près de la moitié d'infections respiratoires et ayant bénéficié de perfusion et de sondage ; ces actes étant très propices à l'apparition d'infection nosocomiale.

En outre, la quasi-totalité de ces patients étaient atteints de pathologies autres que respiratoires. Ils présentaient donc pour la plupart, une altération de l'état général.

III.2. DDJ pour mille jours d'hospitalisation entre 2008 et 2009

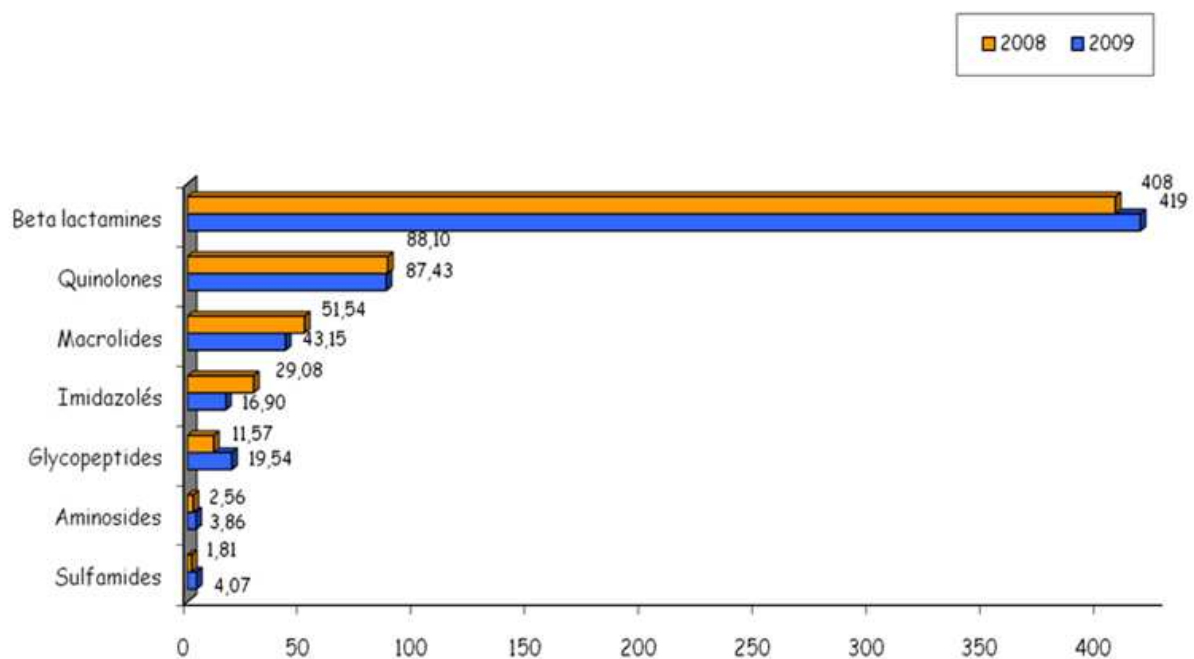


Figure 5 : Consommation des différentes classes d'antibiotiques exprimées en DDJ pour 1000 journées d'hospitalisation au CH de Neufchâteau

Cette figure permet de comparer les Doses Délivrées Journalières (DDJ) en antibiotiques pour 1000 journées d'hospitalisation.

En 2008 et 2009, nous avons procédé au calcul des DDJ par classe d'antibiotiques et effectué leur comparaison.

Ainsi, il apparaît que la classe d'antibiotique la plus consommée est celle des β -lactamines.

Puis se retrouvent les fluoroquinolones et les macrolides (ces derniers étant quant à eux bien plus utilisés dans les infections communautaires).

La classe des imidazolés se résume principalement à l'emploi de FLAGYL® (DCI : métronidazole) pour traiter les infections à *Clostridium difficile*.

Les glycopeptides et les aminosides ont principalement été utilisés quand une association d'antibiotiques a été nécessaire.

Le principal sulfamide antibiotique utilisé a été le BACTRIM® (DCI : cotrimoxazole) pour le traitement des infections urinaires.

L'observation de ce graphique fait apparaître que, finalement, la consommation d'antibiotiques est restée constante entre les deux périodes de l'étude (592,66 DDJ pour 1000 journées d'hospitalisation en 2008 versus 593,95 DDJ pour 1000 journées d'hospitalisation en 2009).

III.3. Impact des recommandations de bon usage

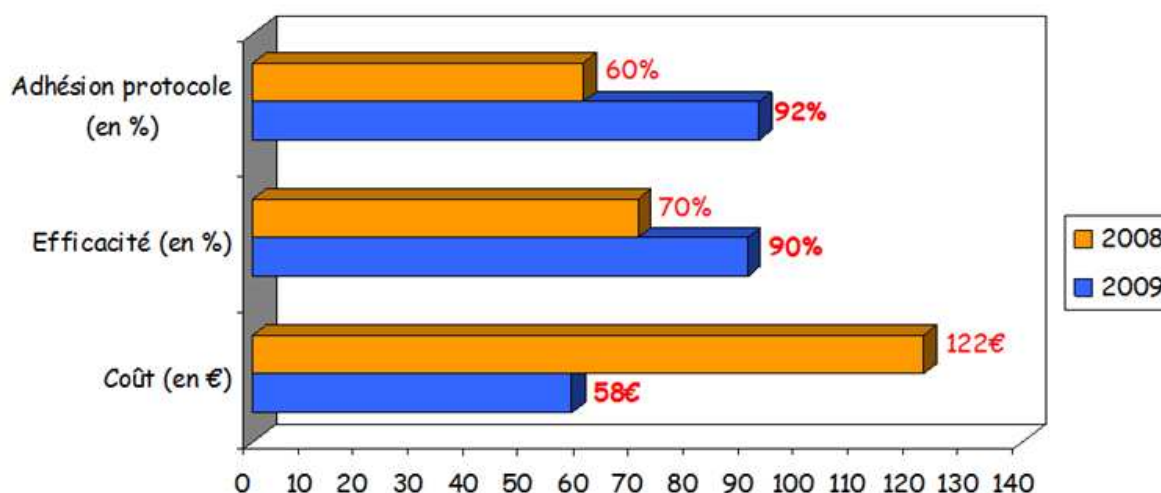


Figure 6 : Impact de la diffusion des recommandations de bon usage d'ANTIBIOLOR entre les phases 1 et 2

Ce diagramme en bâtonnets représente les informations issues de nos études de 2008 et 2009 :

- le taux d'adhésion au protocole ANTIBIOLOR ;
- l'efficacité de l'antibiothérapie ;
- et le coût de l'antibiothérapie exclusivement, lors des deux phases de l'étude de 2007-2008 et de 2008-2009.

Ainsi, on remarque le taux d'adhésion au protocole est passé de 60% à 92% : cela est un constat très positif qui montre sans aucun doute l'impact qu'a eu la diffusion des bonnes pratiques de l'antibiothérapie ; ce qui témoigne également de la bonne collaboration des médecins dans l'adhésion au référentiel ANTIBIOLOR.

En outre, on remarque qu'entre 2008 et 2009, il y a eu une diminution des coûts en antibiotiques, puisque ces derniers passent de 122€ à 58€ par patient hospitalisé. D'un point de vue économique, l'apport de la diffusion des bonnes pratiques est indéniable. Cela peut en partie s'expliquer par la substitution de la voie parentérale par la voie orale :

- la molécule à administration par voie orale est beaucoup moins chère ;
- la voie orale ne nécessite aucun matériel.

Exemple : 137 flacons d'ofloxacine injectable ont été délivrés en 2008 contre 43 en 2009 ;
173 flacons d'amoxicilline ont été délivrés en 2008 contre 86 en 2009.

La notion d'efficacité est en revanche bien plus délicate à analyser. En effet, cette notion est très complexe à définir. Dans le cadre de notre étude, nous considérons qu'une antibiothérapie est efficace si on obtient une absence de rechute dans les 2 mois suivant la sortie du patient (74). En s'appuyant sur cette définition, l'efficacité est passée de 70% à 90%. Nous interpréterons cependant la positivité de ce résultat avec prudence.

III.4. Cas des infections nosocomiales

Tableau II : Surcoût moyen causé par une infection nosocomiale au CH de Neufchâteau

INFECTIONS NOSOCOMIALES	GHM	Coût Médicament Patient à Neufchateau	Coût Médicament patient GHM	Surcoût IN
Patient 1	04M08W	496,28 €	160,00 €	336,28 €
Patient 2	11M01S	1 576,27 €	256,00 €	1 320,27 €
Patient 3	01M01S	1 575,39 €	358,00 €	1 217,39 €
Patient 4	04M03V	223,65 €	26,00 €	197,65 €
Patient 5	10M07W	82,58 €	76,00 €	6,58 €
Patient 6	04M05W	193,14 €	131,00 €	62,14 €
Patient 7	18Z01S	505,23 €	770,00 €	-264,77 €
				2 875,53 €

Moyenne surcoût **410.79 €**

Nous avons collecté et transmis tous les cas d'infections nosocomiales au CLIN du CH de Neufchâteau. Lors de notre étude, le CLIN nous a confirmé 7 cas.

Comme cela a été évoqué précédemment, dans un cas d'infection nosocomiale, le coût de tous les médicaments administrés est calculé en tenant compte de leur voie d'administration. Il est important d'insister sur le fait que seul le coût des médicaments a été pris en compte ; les coûts en personnel, en dispositifs médicaux n'ayant pas servi à l'administration des médicaments et en locaux n'entrent pas dans l'évaluation.

Dans un premier temps, en additionnant tous ces coûts pharmaceutiques, nous obtenons le coût total en médicaments, pour une infection nosocomiale au Centre Hospitalier de Neufchâteau.

Dans un second temps, à l'aide du GHM de chaque patient et des coûts décomposés de l'ENC V10b, nous obtenons le coût national en médicament du patient.

Enfin, en procédant à la différence entre le coût en médicaments à Neufchâteau et le coût national en médicaments de l'ENC V10b, nous obtenons le surcoût d'une infection nosocomiale.

Le tableau nous montre le surcoût en médicaments uniquement engendré par les infections nosocomiales validées par le CLIN au CH de Neufchâteau pendant les phases 1 et 2 de l'étude.

Les sept infections nosocomiales ont occasionné un surcoût total en médicament de 2875,53 €, soit environ 410,79 € de surcoût moyen par infection nosocomiale.

Cela met en lumière toute l'ampleur du problème de santé publique que nous posent les infections nosocomiales.

III.5. Difficultés de l'étude

Certains points de l'étude nécessitent quelques discussions : d'une part, notre travail de diffusion des bonnes pratiques en antibiothérapie d'ANTIBIOLOR lors d'un COMEDIMS ne peut-être considéré comme la cause unique de l'amélioration de nos résultats.

D'autre part, la comparabilité des échantillons 1 et 2 et la définissabilité de l'efficacité d'un traitement antibiotique peuvent également être discutés.

III.5.1. Comparabilité des échantillons 2008 et 2009

Même si le profil des patients des deux phases semblent tout à fait comparable, l'« état général » des patients de la phase 1 était peut-être moins bon que celui de la phase 2.

L'échantillon de 2008 comportait peut-être plus de patients polypathologiques et/ou en fin de vie que celui de 2009. Cela aurait pu être vérifié par des scores évaluant l'état général des patients. Cet argument pourrait en effet nuancer les meilleurs résultats apparents de la phase 2.

En effet, le patient plus fragile en fin de vie exige une obligation d'efficacité de résultats sous peine de décès. Le recours plus fréquent à l'antibiothérapie à large spectre chez le patient fragile en fin de vie peut expliquer le plus faible taux d'adhésion au protocole de 2008.

III.5.2. Définissabilité de l'efficacité

Nous pensons que ce point reste le plus épineux de l'étude. Considérer un traitement antibiotique comme efficace reste chose délicate même en se basant sur une définition précise et approuvée par de nombreux professionnels de santé.

Nous avons utilisé la définition de l'efficacité comme l'absence de rechute dans les deux mois suivants la sortie du patient (74).

- Si le patient fait une rechute cinq semaines après sa sortie, peut-on réellement qualifier l'antibiothérapie administrée comme inefficace ?
- Si le patient a contracté une infection urinaire et qu'il décède d'un arrêt cardiaque au cours de l'antibiothérapie, l'antibiothérapie a-t-elle échoué pour autant ?

Ces différentes interrogations montrent la limite de notre étude.

Néanmoins, en nous basant sur cette définition consensuelle, nous disposons globalement d'indicateurs pouvant nous orienter sur les modalités de prescription des antibiotiques en médecine.

Conclusion

Cet audit en antibiothérapie de 2009 a reposé en grande partie sur la qualité de la collaboration entre les prescripteurs et les pharmaciens. Grâce au travail en équipe effectué entre médecins et pharmaciens, cette étude a pu être menée et nous a apporté des résultats prometteurs avec une augmentation de l'adhésion au protocole et de l'efficacité des prescriptions.

Nous avons vu que ces résultats étaient sans doute discutables. Cependant, la baisse du coût de l'antibiothérapie est indubitablement due à la diffusion des recommandations ANTIBIOLOR : grâce à elles, nous avons obtenu une baisse des coûts en antibiotiques de moitié ! Ce qui n'est pas négligeable compte-tenu du bilan annuel de l'Assurance Maladie.

Ce recensement de données s'est limité à 60 patients par an en service de médecine générale au CH de Neufchâteau. Pour conclure, nous pensons que la crédibilité de l'étude peut encore être renforcée par l'extension de celle-ci à tous les patients recevant une antibiothérapie dans tous les services de l'établissement hospitalier de Neufchâteau.

Bibliographie

- 1 DECOSTER, A. (2007)
Classification des bactéries. *FLM*(1)
- 2 INSTITUT PASTEUR (page consultée le 10 juillet 2009)
Les maladies infectieuses à travers le temps, (En ligne).
Adresse URL : <http://www.pasteur.fr/actu/presse/dossiers/malinfectieuses/histoire.htm>
- 3 WEBER, M.
Les pièges de l'antibiogramme. *Revue Française des Laboratoires*, 2003, (352): 21-26.
- 4 COLLEGE UNIVERSITAIRE DES MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
E.PILLY. Paris, Vivactis Plus, 21^{ème} édition 2007
- 5 COLLINS, C., HALL, R. (1992)
Gene cassettes from the insert region of integrons are excised as covalently closed circles. *Mol Microbiol* (6): 2875-85.
- 6 PLOY, MC., GASSAMA, A., CHAINIER, D., DENIS, F. (2005)
Les intégrons en tant que support génétique de résistance aux antibiotiques. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* (20): 343-352.
- 7 HORGEN, L., LEGRAND, E., RASTOGI, N. (1997)
Postantibiotic effect of amikacin, rifampin, sparfloxacin, clofazimine and clarithromycin against *Mycobacterium avium*. *Res Microbiol* 148(8): 673-81.
- 8 COCKROFT, D., GAULT, D. (1976)
M.H. Nephron(16): 31-41
- 9 VIDAL
Vidal 2008. Paris, Vidal, 84^{ème} édition 2008.
- 10 LEBLOND, F., GUEVIN, C., DEMERS, C., PELLERIN, I., GASCON-BARRE, M., PICHETTE, V. (2001)
Downregulation of hepatic cytochrome P450 in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 12(2): 326-32
- 11 COCHAT, P., DUBOURG, L. (2004)
Rein et médicaments. *EMC-Pédiatrie*: 171-185.
- 12 BUYSE, S., PAUGAM-BURTZ, C., STOCCO, J., DURAND F. (2007)
Adaptation des thérapeutiques médicamenteuses en cas d'insuffisance hépatocellulaire. *Réanimation* 16: 576-586.
- 13 CREMIEUX, AC.
Du bon usage des antibiotiques. Paris, Doin, 2009.

- 14 CAVALLO, JD., FABRE, R., JEHL, F., RAPP, C., GARRABE, E. (2004)
Bêtalactamines. *EMC-Maladies Infectieuses* 1(3): 129-202.
- 15 LIVERMORE, D., WILLIAMS, J. (1996)
β-lactams : mode of action and mechanisms of bacterial resistance. *The Williams & Wilkins Co*: 502–577.
- 16 MASUDA, N., SAKAGAWA, E., OHYA, S., GOTOH, N., TSUJIMOTO, H., NISHINO, T. (2000)
Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-oprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 44(12): 3322-7.
- 17 HIRAMATSU, K., KATAYAMA, Y. YUZAWA, H., ITO, T. (2002)
Molecular genetics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Med Microbiol* 292(2): 67-74.
- 18 VITAL DURAND, D., LEJEUNE, C.
Guide des médicaments DOROSZ. Paris, Maloine, 2009
- 19 PONVERT, C., LE CLAINCHE, L., DE BLIC, J., LEBOURGEOIS, M., SCHEINMANN, P., PAUPE, J. (1999)
Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 104(4): e45.
- 20 ROMANO, A., QUARATINO, D., PAPA G., DI FONSO, M., VENUTI, A. (1997)
Aminopenicillin allergy. *Arch Dis Child* 76(6): 513-7.
- 21 PARK, M-A., LI, J-T. (2005)
Diagnosis and management of penicillin allergy. *Mayo Clin Proc* 80(3): 405-10.
- 22 BOUSQUET, PJ., KVEDARIENE, V., CO-MINH, HB., MARTINS, P., RONGIER, M., ARNOUX, B., DEMOLY, P. (2007)
Clinical presentation and time course in hypersensitivity reactions to beta-lactams. *Allergy* 62(8): 872-6.
- 23 CHAABANE, A., AOUAM, K., BOUGHATTAS, N-A., CHAKROUN, M. (2009)
Allergy to betalactams : myth and realities. *Med Mal Infect* 39(5): 278-87.
- 24 PONVERT, C., SCHEINMANN, P. (2004)
Bêtalactamines : réactions allergiques et pseudoallergiques. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 17(2): 64-74.
- 25 PIROLLET, P., GAY, G. (1996)
A case of pseudomembranous colitis. *Rev Med Interne* 17(1): 89-90.
- 26 RICHARD, C. (1997)
Waksman et la découverte de la streptomycine. *L'Eurobiologiste* ISSN 0999-5749 31(231): 39-42
- 27 FAURE, S. (2009)
Les aminosides. *Actualités Pharmaceutiques* 48(482): 51-55.

- 28 FAURE, S. (2008)
Les macrolides et apparentés. *Actualités Pharmaceutiques* 47(478): 51-56.
- 29 MONTCRIOL, A., REVERDY, M-E., KOECK, J-L. (2003)
Mécanismes et méthodes de détection de la résistance de *Staphylococcus aureus* aux glycopeptides. *Revue Française des Laboratoires* (352): 31-39.
- 30 HIRAMATSU, K. (2001)
Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* : a new model of antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 1(3): 147-55.
- 31 PFEZL, R-F., SINGH, V-K., SCHMIDT, J-L., BATTEN, M-A. et al, (2000)
Characterisation of passage-selected vancomycin-resistant *S.aureus* strains of diverse parental backgrounds. *Antimicrob Agents Chemother* 44(2): 294-303.
- 32 SIERADZKI, K., TOMASZ, A. (1997)
Inhibition of cell wall turnover and autolysis by vancomycin in a highly vancomycin-resistant mutant of *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 179(8): 2557-66.
- 33 REIPERT, A., EHLERT, K., KAST, T., BIERBAUM, G. (2003)
Morphological and genetic differences in two isogenic *Staphylococcus aureus* strains with decreased susceptibilities to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 47(2): 568-76.
- 34 CUI, L., MA, X., SATO, K., OKUMA, K., TENOVER, F-C., MAMIZUKA, E-M., GEMMELL, CG., KIM, MN., PLOY, M-C., EL-SOLH, N., FERRAZ, V., HIRAMATSU, K. (2003)
Cell wall thickening is a common feature of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 41(1): 5-14.
- 35 FAURE, S. (2008)
Les tétracyclines. *Actualités Pharmaceutiques* 47(479): 41-44.
- 36 MOUTON, Y., DEBOSCKER, Y.
Antibiotiques, antiviraux, anti-infectieux. Paris, John Libbey Eurotext, 2000.
- 37 FAURE, S. (2009)
Les sulfamides antibactériens. *Actualités Pharmaceutiques* 48(481): 45-48.
- 38 VAN BAMBEKE, F., MICHOT, JM., VAN ELDERE, J., TULKENS, PM. (2005)
Quinolones in 2005 : an update. *Clin Microbiol Infect* 11: 256-80.
- 39 GOSS, W-A., DEITZ, W-H., COOK, T-M. (1965)
Mechanism of Action of Nalidixic Acid on *Escherichia Coli*. Inhibition of Deoxyribonucleic Acid Synthesis. *J Bacteriol* 89: 1068-74.
- 40 DRILCA, K., ZHAO, X. (1997)
DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol Mol Biol Rev* 61: 377-92.

- 41 DRILCA, K., HOOPER, D. (2003)
Mechanisms of quinolones action. *Quinolone Antimicrobial Agents* 3: 19-40.
- 42 HUCHON, G. (2001)
Les nouvelles fluoroquinolones dans les exacerbations aiguës de bronchite chronique. *Méd Mal Infect* 31
- 43 DONG, Y., XU, C., ZHAO, X., DOMAGALA, J., DRILCA, K. (1998)
Fluoroquinolone action against mycobacteria : effects of C-8 substituents on growth, survival, and resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 42(11): 2978-84.
- 44 LABETOULLE, M., CHIQUET, C. (2008)
Fluoroquinolones in ophthalmology : mechanisms of action and resistance. *J Fr Ophthalmol* 31(8): 795-801.
- 45 HOPPER, D. (2003)
Mechanisms of quinolone resistance. *Quinolone Antimicrobial Agents* 3: 41-67.
- 46 ANTIBIOLOR, le réseau Lorrain d'Antibiologie
Antibioguide 2008. Vandoeuvre, Media Com, édition 2007.
- 47 SEDALLIAN, A., BLAND, S., KROELY, I. (2002)
Résistance aux imidazolés et sensibilité aux 5-nitroimidazolés chez *Bacteroides fragilis*. *Antibiotiques* 4(2): 109-113.
- 48 MARIGOT-OUTTANDY, D., PERRONNE, C. (2009)
Les nouveaux antituberculeux. *Réanimation* 18(4): 334-342.
- 49 VEZIRIS, N., CAMBAU, E., SOUGAKOFF, W., ROBERT, J., JARLIER, V. (2005)
Resistance to antituberculous drugs. *Arch Pediatr* 12 Suppl 2: S102-9.
- 50 SOCIETE DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANCAISE (2006)
Recommandations de la Société de pneumologie de langue française sur la prise en charge de la tuberculose en France. *La Presse Médicale* 35(11): 1751-1757.
- 51 HEYM, B., HONORE, N., TRUFFOT-PERNOT, C. et al. (1994)
Implications of multidrug resistance for the future of the short-course chemotherapy of tuberculosis : a molecular study. *Lancet* 344: 293-8.
- 52 MITCHINSON, D. (1996)
Modern methods for assessing the drugs used in the chemotherapy of mycobacterial disease. *Soc Appl Bacteriol Symp Ser* 81: 72S-80S.
- 53 SOCIETE DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANCAISE. 14ème
Conférence de Consensus (2002 ; Paris)
Méd Mal Infect, 2002, 32, 6, 320-328.

- 54 EUROPEAN ASSOCIATION OF HOSPITAL PHARMACISTS, Congress Report (9 ; 2004 ; Séville)
How to build a successful antibiotic policy in your hospital.
EJHP, 2004, 10, 3, 25-26.
- 55 Anonyme. Journée “Infections nosocomiales”, 1994, Paris.
Discours d’ouverture de M. Philippe Douste-Blazy, Ministre délégué à la santé.
Hygiènes, 1994, 7, 15-20
- 56 GINDRE, Isabelle
Le bon usage des antibiotiques à l’hôpital. Etat des lieux dans 207 établissements de santé publics et privés en 1999.-45p.
Mémoire de DEA « Systèmes de soins hospitaliers », Université D.Diderot – Paris 7 – Lariboisière – Saint Louis.
- 57 ANDEM (Agence Nationale pour le Développement de l’Evaluation Médicale).
Le bon usage des antibiotiques à l’hôpital. Recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne.
Paris : ANDEM, 1996.
- 58 ANAES (Agence Nationale pour l’Accréditation des Etablissements de Santé).
Le manuel d’accréditation des établissements de santé, références SPI 1 à 11 (Surveillance, prévention et contrôle du risque infectieux).
Paris : ANDEM, 1999
- 59 INVS (Institut de Veille Sanitaire).
Plan national d’actions pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques.
Paris, 1999.
- 60 CONSEIL SUPERIEUR D’HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE
Cent recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales.
Paris : 2ème édition, 1999.
- 61 MINISTERE DE L’EMPLOI ET DE LA SOLIDARITE
Arrêté du 29 mars 2002 portant création du Comité national de suivi du plan pour préserver l’efficacité des antibiotiques.
Journal Officiel de la République française n°90 du 17/04/02.
- 62 MINISTERE DE L’EMPLOI ET DE LA SOLIDARITE.
Circulaire DHOS/E2 – DGS/SD5A n°2002-272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux.
Non paru au Journal Officiel de la République française.
Adresse URL : <http://www.infectiologie.com>
- 63 MINISTERE DE LA SANTE ET DES SPORTS
Rapport national 2007 sur le tableau de bord des infections nosocomiales

- 64 ANTIBIOLOR, le réseau Lorrain d'Antibiologie (page consultée le 09/07/09)
Adresse URL : <http://www.antibiolor.org/site/reseau>
- 65 ANTIBIOLOR, le réseau Lorrain d'Antibiologie (page consultée le 21/08/09)
Bilan de l'année 2008 lors de l'assemblée générale du 23 janvier 2008, (En ligne)
Adresse URL : http://www.antibiolor.org/.../prA_sentation_AG_23_janvier_2009_CB_court.ppt
- 66 GENTY Guillaume :
Commission Pharmacie du réseau ANTIBIOLOR : évaluation des besoins et attentes des pharmaciens d'officines en antibiothérapie à partir d'une enquête régionale
Th : Pharm : Nancy, 2004, 105p.
- 67 TABOULET, F. (1991)
Comparaison internationale de consommation hospitalière d'antibiotiques systémiques. *Le Pharmacien Hospitalier*, 104 :59-65.
- 68 WESSLING, A., BOETHIUS, G. (1990)
Measurement of drug use in a defined population-Evaluation of a Defined Daily Dose (DDD) methodology. *Eur J Clin Pharmacol*, 39 : 207-210.
- 69 MINISTERE DE LA SANTE ET DES SOLIDARITES (page consultée le 20/06/09)
Circulaire n°DHOS/E2/DSS/1C/2006/30 du 19 janvier 2006 relative à la mise en œuvre du contrat de bon usage des médicaments et produits et prestations mentionné à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale, (En ligne)
Adresse URL : [http://www.has-sante.fr/anaes/evaluation.nsf/\(ID\)/7D0ABCFBFBC84335C12570E5003B0FC9/\\$FILE/circulaire_dhos_190106.pdf](http://www.has-sante.fr/anaes/evaluation.nsf/(ID)/7D0ABCFBFBC84335C12570E5003B0FC9/$FILE/circulaire_dhos_190106.pdf)
- 70 ANTIBIOLOR, le réseau Lorrain d'Antibiologie (page consultée le 21/08/09)
Diaporamas présentés lors de l'assemblée générale et/ou des journées régionales d'Hygiène 2006, La commission régionale des anti-infectieux, (En ligne)
Adresse URL : <http://www.antibiolor.org/site/element1635.php>
- 71 ELLENBERG, E. (2004)
Proposition d'une définition de l'infection nosocomiale. *La banque des mots* 8(67): 35.
- 72 INSTITUT NATIONAL DE VEILLE SANITAIRE
Enquête nationale de prévalence 2006 des infections nosocomiales mai-juin 2006
Protocole national, p8.
- 73 MARAVIC, M., Le BIHAN, C., BOISSIER, M-C., LANDAIS, P. (2004)
Activité rhumatologique hospitalière à partir des données PMSI 2000 -Etude de six affections rhumatologiques. *Revue du Rhumatisme* 71(12): 1221-1225.
- 74 PAJOT, O., REGNIER, B. (2007)
Echec de l'antibiothérapie en réanimation. *Réanimation* 16(3): 179-192.

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyRibonucléique
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation Médicale
ANDEM : Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale
ARH : Agence Régionale d'Hospitalisation
ALAT : Alanine amino-transférase
ASAT : Aspartate amino-transférase
ATIH : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
BMR : Bactérie MultiRésistante
CACAI : Commission d'Antibiothérapie et de Chimiothérapie Anti-Infectieuse
CCLIN : Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CH : Centre Hospitalier
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
Cl : clairance
Cl_H : clairance hépatique
Cl_{INT} : clairance intrinsèque
CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CMB : Concentration Minimale Bactéricide
CME : Commission Médicale d'Etablissement
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
CNR : Centre National de Référence
COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CSP : Code de Santé Publique
CTIN : Comité Technique National des Infections Nosocomiales
CTINILS : Comité Technique National de Lutte contre les Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins
DCI : Dénomination Commune Internationale
DDASS : Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales
DDD : Defined Daily Dose
DDJ : Dose Définie Journalière (ou Defined Daily Dose)
ENC : Echelle Nationale de Coût
EOH : Equipe Opérationnelle d'Hygiène
EPPI : Eau Pour Préparation Injectable
ESAC : European Surveillance of Antimicrobial Consumption
FAQSV : Fonds d'Aide à la Qualité des Soins de Ville
FMC : Formation Médicale Continue
FNASS : Fonds National d'Action Sanitaire et Sociale
FNPEIS : Fonds National de Prévention d'Education et d'Information pour la Santé
GHM : Groupe Homogène de Malade
HAS : Haute Autorité de Santé
ICALIN : Indicateur Composite des Activités de Lutte contre les Infections Nosocomiales

ICATB : Indice Composite de Bon usage des Antibiotiques
ICSHA : Indicateur de Consommation de produits ou Solutions Hydro-Alcooliques
IAS : Infections Associées aux Soins
INVS : Institution Nationale de Veille Sanitaire
IST : Infections Sexuellement Transmissibles
JRI : Journée Régionale d'Infectiologie
NAG : N-Acetyl- β -D-Glucosidase
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONERBA : Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
PD : Pharmaco-dynamique
PK : Pharmaco-cinétique
PLP : Protéine Liant la Pénicilline
QI : Quotient Inhibiteur
RAISIN : Réseau National d'Alerte et d'Investigations et de Surveillance des Infections Nosocomiales
RBP : Recommandations de Bonne Pratique
RSS : Résumé Standardisé de Sortie
RUM : Résumé d'Unité Médicale
SAMR : *Staphylococcus Aureus* Méricillino-Résistant
SASDG : *Staphylococcus Aureus* de Sensibilité Diminuée aux Glycopeptides
SBGA : Streptocoques Bêta hémolytique du groupe A
SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
SURVISCO : Indicateur de Réalisation de Surveillance des Infections du Site Opérateur
URCAM : Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie de Lorraine
UV : Ultra-Violet
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des tableaux

Tableau I : Profil des patients hospitalisés au CH de Neufchâteau en phase 1 et 2	103
Tableau II : Surcoût moyen causé par une infection nosocomiale au CH de Neufchâteau ...	106
Tableau III : Classification des β -lactamines (4)	119
Tableau IV : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des pénicillines (4).....	119
Tableau V : Pénicillines G et V (4)	120
Tableau VI : Pénicillines du groupe A – Aminopénicillines (4).....	120
Tableau VII : Pénicilline du groupe M (4).....	120
Tableau VIII : Carboxypénicilline (4).....	120
Tableau IX : Uréidopénicilline (4)	121
Tableau X : Caractéristiques pharmacocinétiques des carbapénèmes et monobactames (4). 121	121
Tableau XI : Carbapénèmes (4)	121
Tableau XII : Monobactame (4).....	121
Tableau XIII : C1G (4).....	121
Tableau XIV : Caractéristiques pharmacocinétiques des C2G et céphamycines (4).....	122
Tableau XV : C2G et céphamycines (4)	122
Tableau XVI : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des C3G (4).....	123
Tableau XVII : C3G (4)	123
Tableau XVIII : Inhibiteurs de bêtalactamases : Présentation – Posologies (4)	124
Tableau XIX : Inhibiteurs de bêtalactamases : Présentation - Posologies (suite) (4)	125
Tableau XX : Aminosides utilisés par voie parentérale (4)	125
Tableau XXI : Macrolides, présentations et posologies (4).....	126
Tableau XXII : Synergistines : présentations et posologies (4).....	126
Tableau XXIII : Lincosamides : présentations et posologies (4)	126
Tableau XXIV : Kétolides, présentation et posologie (4).....	126
Tableau XXV : Glycopeptides : présentation et posologie (4)	127
Tableau XXVI : Cyclines (4)	127
Tableau XXVII : Polypeptides (4)	127
Tableau XXVIII : Sulfamides et sulfamides associés (4)	127
Tableau XXIX : Quinolones (4).....	128
Tableau XXX : Imidazolés (4)	128
Tableau XXXI : Principaux antituberculeux (4)	129
Tableau XXXII : Rifamycines (4).....	129
Tableau XXXIII : Acide fusidique (4)	129
Tableau XXXIV : Posologie de la fosfomycine (4).....	130
Tableau XXXV : Oxazolodionones : posologie (4).....	130
Tableau XXXVI : Fosfomycine-trométamol (4).....	130

Liste des tableaux

Tableau III : Classification des β -lactamines (4)

T5.3-1 : CLASSIFICATION DES β -LACTAMINES		
Pénicillines	Pénicillines G et V Pénicillines A Pénicillines M Carboxypénicillines Uréidopénicillines Inhibiteurs de β -lactamases	Pénicilline G - V, benzathine benzylpénicilline Ampicilline et dérivés, amoxicilline Oxacilline, cloxacilline Ticarcilline Pipéracilline Acide clavulanique, tazobactam, sulbactam
Carbapénèmes	Carbapénèmes	Imipénem-cilastatine, méropénem, ertapénem
Mono-bactame	Mono-bactame	Aztréonam
Céphalosporines	1 ^{re} génération (C1G)	Céfalocone, céfalosporine, céfaprine, céfazoline, céfadroxil, céfador, céfatrizine, céfadine
	2 ^e génération (C2G)	Céfamandole, céfuroxime-axétil, céfuroxime-sodique, céfixime, céfoétan
	3 ^e génération (C3G)	C3G injectables : céfotaxime, céftiozime, céfopérazone, cépirome, céftriaxone, céftazidime, céfsulodine, céfépime C3G orales : céfixime, céfpodoxime-proxétil, céfotiam-hexétil

Tableau IV : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des pénicillines (4)

T5.3-2 : PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES PHARMACOCINÉTIQUES DES PÉNICILLINES					
	Absorption digestive (%)	C _{max} (μ g/ml)	1/2 vie (min)	Métabolisme (%)	Élimination (%)
Pénicillines G	-	1 MUI ¹ IM : 12	30	15-20	Urinaire (60-90)
Pénicillines V	50-60	1 MUI per os : 4,6	120	30-50	Urinaire
Pénicillines A					
Ampicilline	40	PO 500 mg : 3 à 4	60	-	Urinaire (75)
		IM 1 g : 15-18			Hépatique (20)
		IV 500 : 50			
Amoxicilline	80	PO 500 mg-1 g : 8-14	60	20	U (70-80)
		IM 500 mg -1 g : 11-22			
		IV 500 mg-1 g : 111-187			
Pénicillines M					
Oxacilline	40	PO 500 mg : 4	60	H (45)	U (30)
		IM 500 mg : 11	30	H (45)	U (30)
		IV 500 mg : 43		H (45)	U (30)
Cloxacilline	70	PO 500 mg : 9	45		U (70-80)
		IM 500 mg-1 g : 15-26			H (20-30)
		IV 2 g : 280			
Carboxypénicillines					
Ticarcilline	-	IM 1 g-2 g : 30-60	70	-	U
		Perf 1 g-2 g-5 g : 50-110-250			
Uréidopénicillines					
Pipéracilline	-	IV 2 g-4 g-6 g : 305-412-775	60	-	U (45) H (35)
		Perf 4 g-6 g : 244-353			

¹ Millions UI

Tableau V : Pénicillines G et V (4)

T5.3-3 : PÉNICILLINES G ET V				
DCI	Nom de spécialité	Voie et rythme d'administration	Posologie (fonction rénale normale)	
			Adultes	Enfants
Pénicilline G = benzylpénicilline sodique	Pénicilline G [®]	IM-IV - 4 fois/j [perf. continue sur 4 h - 6 fois/j pour doses élevées]	6 à 50 MU/j selon les cas	50 à 150 000 UI/kg/j Maximum : 20 MU/j
Association de 2 types de pénicilline G : béméthamime benzylpénicilline + benzylpénicilline sodique [forme moyen retard]	Biclinocilline [®]	IM - 1 fois/j ou 2 j	1 à 2 MU/j ou /2 j	250 000 à 1 MU/j/2 j
Benzathine-pénicilline [pénicilline de type G [forme long retard]]	Extencilline [®]	IM 2,4 MU/semaine ou mois selon indication	1,2 MU/15 j	600 000 UI/15 j
Pénicilline V	Oracilline [®] , Ospen [®]	Orale - 3 à 4 fois/j	2 à 4 MU/j	100 à 200 000 UI/kg/j

¹ Millions UI

Tableau VI : Pénicillines du groupe A – Aminopénicillines (4)

T5.3-4 : PÉNICILLINES DU GROUPE A - AMINOPÉNICILLINES				
DCI	Nom de spécialité	Voie et rythme d'administration	Posologie (fonction rénale normale)	
			Adultes	Enfants
Ampicilline	Totapen [®] Totapen [®]	IM-IV PO 3 à 4 fois/j	2 à 12 g/j	50 à 250 mg/kg/j
Dérivé ampicilline Pivampicilline	ProAmpi [®]	PO 2 à 3 fois/j PO	1 à 3 g/j 800 mg à 1,6 g/j	50 à 100 mg/kg/j
Amoxicilline	Clamoxyl [®] , Agram [®] , Amodex [®] , Bristamox [®] , Bactox [®] , Flemoxine [®] , Hiconcil [®]	PO IM-IV 3 à 4 fois/j	2 à 12 g/j	50 à 200 mg/kg/j

Tableau VII : Pénicilline du groupe M (4)

T5.3-5 : PÉNICILLINE DU GROUPE M				
DCI	Nom de spécialité	Voie et rythme d'administration	Posologie (fonction rénale normale)	
			Adultes	Enfants
Oxacilline	Bristopen [®]	IM-IV, 4 fois/j PO, 2 fois/j ¹	50 à 100 mg/kg/j 35 à 50 mg/kg/j	50 à 100 mg/kg/j 35 à 50 mg/kg/j
Cloxacilline	Orbénine [®]	IM-IV, 4 fois/j PO, 2 fois/j ¹	50 à 100 mg/kg/j 25 à 50 mg/kg/j	50 à 100 mg/kg/j 25 à 50 mg/kg/j

¹ Paramètres PK/PD de la voie orale insuffisants dans la plupart des indications, en dehors des infections cutanées non compliquées

Tableau VIII : Carboxypénicilline (4)

T5.3-6 : CARBOXYPÉNICILLINE				
DCI	Nom de spécialité	Voie et rythme d'administration	Posologie (fonction rénale normale)	
			Adultes	Enfants
Ticarclilline	Ticarpen [®]	IV	250 mg/kg/24 h en 3 injections	250 mg/kg/24 h

Tableau IX : Uréidopénicilline (4)

T5.3-7 : URÉIDOPÉNICILLINE				
DCI	Nom de spécialité	Voie et rythme d'administration	Posologie (fonction rénale normale)	
			Adultes	Enfants
Pipéracilline	Pipéracilline®	IV	200 à 500 mg/kg/24 h en 3 injections	200 mg/kg/24 h

Tableau X : Caractéristiques pharmacocinétiques des carbapénèmes et monobactames (4)

T5.3-8 : PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES PHARMACOCINÉTIQUES DES CARBAPÉNÈMES ET MONOBACTAMES				
	C _{max} (µg/ml)	1/2 vie (min)	Métabolisme (%)	Élimination (%)
Imipénem	Perf 250-500-1 g : 15-40-60 IM 500 : 10	60	-	U (70)
Aztréonam	IM 1 g : 46 IV 1 g-2 g : 125-242	100	Faible	U (60-70) Fèces (12)

Tableau XI : Carbapénèmes (4)

T5.3-9 : CARBAPÉNÈMES				
DCI	Nom de spécialité	Voie et rythme d'administration	Posologie (fonction rénale normale)	
			Adultes	Enfants (< 40 kg)
Imipénem, cilastatine	Tiénam®	IV, 4 fois/j IM, 2 fois/j	2 à 4 g/j 1 à 1,5 g/j	60 mg/kg/j
Ertapénem	Invanz®	IV, 1 fois/j	1 g/j	Non recommandé
Méropénem	Méronem®	IV, 3 fois/j	2 à 6 g/j	60 mg/kg/j

Tableau XII : Monobactame (4)

T5.3-10 : MONOBACTAME				
DCI	Nom de spécialité	Voie et rythme d'administration	Posologie (fonction rénale normale)	
			Adultes	Enfants
Aztréonam	Azactam®	IM-IV, 3 fois/j	3-8 g	30-50 mg/kg

Tableau XIII : C1G (4)

T5.3-12 : C1G				
DCI	Nom de spécialité	Voie et rythme d'administration	Posologie (fonction rénale normale)	
			Adultes	Enfants
Céfaléxine	Céporéxine®, Kéloral®, Céfacet®	PO, 3 à 4 fois/j	1 à 4 g/j	50 à 100 mg/kg/j
Céfapirine	Céfaloject®	IM-IV, 3 à 4 fois/j	2 à 6 g/j	50 à 100 mg/kg/j
Céfazoline	Céfacidal®	IM-IV, 2 à 3 fois/j	2 à 6 g/j	50 à 100 mg/kg/j
Céfradine	Kolsef®, Dexef®, Zeefra®	PO, 3 à 4 fois/j	2 g/j	50 à 100 mg/kg/j
Céfadroxil	Oracéfal®	PO, 3 à 4 fois/j	2 à 4 g/j	50 à 100 mg/kg/j
Céfaclor	Alfatil®	PO, 3 fois/j	750 mg/j	20 à 40 mg/kg/j
Céfatrizine	Céfapéros®	PO, 2 fois/j	1 g/j	15 à 25 mg/kg/j

Tableau XIV : Caractéristiques pharmacocinétiques des C2G et céphamycines (4)

T5.3-13 : PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES PHARMACOCINÉTIQUES DES C2G ET CÉPHAMYCINES					
	Absorption digestive (%)	C _{max} (µg/ml)	1/2 vie (min)	Métabolisme (%)	Élimination (%)
C2G					
Céfamandole	-	IM 500 mg : 13 IM 1 g : 25 IV 750 mg : 22,8 IV 1,5 g : 158,6	1 h	0	Urinaire
Céfuroxime	-	IM 750 mg : 17 IM 500 mg : 12,3 IV 750 mg : 53-73 IV 1,5 mg : 101-168	1,3-1,6 h	0	Urinaire (33)
Céfuroxime axetil granulé	30-40	10 mg/kg : 3,3 ± 0,8 15 mg/kg : 2,2 à 7,4	1,9 h		Urinaire (33)
Céfuroxime axetil comprimé	30-40	PO 250 mg : 4 à 6 PO 500 mg : 7 à 9	1,4 h	0	Urinaire (33)
Céfoxitine	-	IVD 1 g : 125 Perf 1 g : 72 IVD 2 g : 220 IM 1 g : 30	45 min	-	Urinaire (65-80)
Céfotétan	-	IV 0,5 mg : 79 IV 1 g : 142 IV 2 g : 237 IM 0,5 : 35 IM 1 : 74 IM 2 : 91	3 à 4,5 h	0	Urinaire (90)

Tableau XV : C2G et céphamycines (4)

T5.3-14 : C2G ET CÉPHAMYCINES				
DCI	Nom de spécialité	Voie et rythme d'administration	Posologie (fonction rénale normale)	
			Adultes	Enfants
C2G : céphalosporines de 2^e génération				
Céfamandole	Kéfandol [®]	IM-IV, 3 à 4 fois/j	3 à 6 g/j	
Céfuroxime	Zinnat [®]	IM-IV, 3 à 4 fois/j	2 à 6 g/j	
Céfuroxime axetil	Zinnat [®]	PO, 2 fois/j	500 mg à 1 g/j	-
Céphamycines				
Céfoxitine	Méfoxin [®]	IM-IV, 3 à 4 fois/j	3 à 6 g/j	
Céfotétan	Apacéf [®]	IM-IV, 2 à 3 fois/j	2 à 4 g/j	30 à 60 mg/kg/j

Tableau XVI : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des C3G (4)

T5.3-15 : PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES PHARMACOCINÉTIQUES DES C3G					
	Absorption digestive (%)	C _{max} (µg/ml)	1/2 vie (min)	Métabolisme (%)	Élimination (%)
C3G					
Céfixime	50	PO 200 : 3 PO 400 : 3,4 à 5	3,3 h	0	Urinaire et biliaire (25)
Cefpodoxime proxétil	40-50	PO 100 : 1-1,2 PO 200 : 2,2 à 2,5	2,4 h	Hydrolysé en cefpodoxime	Urinaire (40)
Céfotiam hexétil	45	PO 200 : 2,2 PO 400 : 3,4	1 h 1 h	Hydrolysé en céfotiam	Urinaire (40)
Céfotaxime	-	IV 1 g : > 100 Perf 1 g (4 h) : 15 IM 1 g : 24 Perf 500 (15) : 40	40 min (IV) 80 min (IM)	Dérivé desacétylé actif	Urinaire (20 à 40)
Ceftriaxone	-	Perf 1 g (30) : 168 IM 1 g : 80	8 h	-	Urinaire et biliaire (80 à 95)
Ceftazidime	-	IM 0,5 g : 18 IM 1 g : 37 IV 250 : 26 IV 500 : 57 IV 1 g : 110 Perf 1 g (20) : 83 Perf 2 g (20) : 188	1,8 h	0	Urinaire (< 10)
Cefsulodine	-	IV 1 g : 82 ± 20 IV 2 g : 194 ± 59 IM 1 g : 29,3	1,85 ± 0,45 h	0	Urinaire (70)
Céfotiam hexétil	45	PO 200 mg : 2,2 PO 400 mg	1 h	Métabolisé en céfotiam	Urinaire
Cefpirome	-	IV 1 g : 80-90	1,8 à 2,2 h	-	Urinaire (< 10)
Céfépime	-	IV 250 mg : 20,1 IV 500 mg : 38,2 IV 1 g : 78,7 IV 2 g : 163,1 IM 500 mg : 8,2 IM 1 g : 14,8 IM 2 g : 36,1	2 h	7	Urinaire (85)

Tableau XVII : C3G (4)

T5.3-16 : C3G				
DCI	Nom de spécialité	Voie et rythme d'administration	Posologie (fonction rénale normale)	
			Adultes	Enfants
C3G0 : Céphalosporines de 3^e génération orales				
Céfixime	Oroken®	PO, 2 à 3 fois/j	400 à 600 mg/j	8 mg/kg/j
Cefpodoxime proxétil	Orélox®	PO, 2 fois/j	200 à 400 mg/j	-
Céfotiam hexétil	Takétiam®, Texodil®	PO, 2 fois/j	400 mg/j	-
C3G1 : Céphalosporines de 3^e génération injectables				
Céfotaxime	Claforan®	IM-IV, 3 à 4 fois/j	2 à 6 g/j ¹	50 à 100 mg/kg/j ¹
Céfopérazone	Céfobis®	IM-IV, 3 à 4 fois/j	2 à 4 g/j	50 à 100 mg/kg/j
Ceftriaxone	Rocéphine®	IM-IV, 1 fois/j	1 à 2 g/j ²	30 à 50 mg/kg/j ²
Ceftazidime	Fortum®	IM-IV, 3 fois/j	2 à 6 g/j	50 à 100 mg/kg/j
Cefsulodine	Pyocéfal®	IM-IV, 3 à 4 fois/j	2 à 6 g/j	30 à 60 mg/kg/j
Céfépime	Axépim®	IV, 2 fois/j à 3 fois/j	2 à 6 g/j	-
Cefpirome	Céfrom®	IV, 2 fois/j	2 à 4 g/j	-

¹ Jusqu'à 200 à 300 mg/kg dans les méningites

² Jusqu'à 70 à 100 mg/kg dans les méningites

Tableau XVIII : Inhibiteurs de bêta-lactamases : Présentation – Posologies (4)

T5.3-17 : INHIBITEURS DE BÊTALACTAMASES : PRÉSENTATION - POSOLOGIES		
1. Augmentin® : amoxicilline-acide clavulanique		
Présentation	Amoxicilline	Acide clavulanique
Formes orales		
Comprimé à	500 mg	62,5 mg
Sachet à	1 g	125 mg
Forme suspension buvable		
Flacon	100 mg	12,5 mg
Formes parentérales IV		
Flacon 1 g	1 g	100 mg
Flacon 2 g	2 g	200 mg
Flacon 500 mg	500 mg	50 mg
Posologie		
<i>Per os</i>		
Adulte	2 à 3 g d'amoxicilline/24 h en 3 prises	
Enfant > 30 mois	80 mg/kg/j d'amoxicilline en 3 prises sans dépasser 3 g/j	
Nourrisson	80 mg/kg/j d'amoxicilline en 3 prises	
Injectable IV		
IV lente (3 min) ou perfusion de 30 min pour la forme 1 g et perfusion de 30 min pour la forme 2 g		
Adulte	La posologie habituelle est de 1 g 2 à 4 fois par jour pouvant être portée dans les formes sévères de 6 g à 12 g/24 h (ne jamais dépasser chez l'adulte 200 mg d'acide clavulanique par injection et 1 200 mg par 24 h)	
Enfant et nourrisson	100 mg/kg/j en 4 administrations. Maximum 200 mg/kg/j sans dépasser 5 mg/kg d'acide clavulanique par injection et 20 mg/kg/j d'acide clavulanique	
Nouveau-né > 8 jours	100 à 150 mg/kg/j en 3 perfusions/j sans dépasser 15 mg/kg/j d'acide clavulanique et nourrisson < 3 mois	
Prématuré et nouveau-né < 8 jours	100 mg/kg/j en 2 perfusions sans dépasser 10 mg/kg/j d'acide clavulanique	
2. Ciblor® : amoxicilline-acide clavulanique		
Présentation	Amoxicilline	Acide clavulanique
Formes orales		
Comprimé à	500 mg	62,5 mg
Sachet à	1 g	125 mg
Forme suspension buvable		
Sachet	100 mg	12,5 mg
Posologie : idem à Augmentin®		
3. Unacim® : ampicilline-sulbactam		
Présentation		
Formes injectables		
Unacim® injectable IM : 1 g ampicilline + 500 mg de sulbactam		
Unacim® injectable IM et IV : 1 g ampicilline + 500 mg sulbactam		
Posologie		
1. injectable IM (réservé à l'adulte) : 1 g IM 2 fois par jour		
2. injectable IV		
- Adulte : 1 à 2 ampoules à 1 g, 2 à 4 fois par jour		
- Pédiatrie : 100 à 150 mg d'ampicilline/kg et par jour pouvant aller jusqu'à 300 mg/kg/j sans dépasser 75 mg/kg/j de sulbactam		

Tableau XIX : Inhibiteurs de bêta-lactamases : Présentation - Posologies (suite) (4)

T5.3-17 : INHIBITEURS DE BÊTALACTAMASES : PRÉSENTATION - POSOLOGIES (SUITE)		
4. Claventin® : ticarcilline-acide clavulanique		
Présentation réservée aux hôpitaux ; usage parentéral IV exclusif		
	Ticarcilline	Acide clavulanique
Flacons	5 g	+ 200 mg
Flacons	3 g	+ 200 mg
Flacons	1,5 g	+ 100 mg
Posologie		
Adulte	12 à 15 g/jour de ticarcilline en 3 ou 4 administrations. Ne jamais dépasser 200 mg d'acide clavulanique par injection et 1 200 mg d'acide clavulanique par jour	
Enfant de 30 mois à 14 ans	225 mg/15 mg/kg/j en 3 à 4 injections (IV lente ou perfusion de 20 à 30 minutes)	
Nouveau-né de 0 à 1 mois	225 mg/kg/j en 3 injections (IV lente ou perfusion de 20 à 30 min)	
5. Tazocilline® : pipéracilline-tazobactam		
Présentation réservée aux hôpitaux ; usage parentéral exclusif		
Adulte et enfant > 12 ans Flacon 2 g/4 g pipéracilline + 250 mg/500 mg tazobactam		
Posologie		
4 g/0,5 g toutes les 8 heures ou 12 g/1,5 g/24 h Doses maximales : 16 g/2 g/24 h Administration en perfusions de 30 min		

Tableau XX : Aminocyclitolés utilisés par voie parentérale (4)

T5.4-1 : AMINOCYCLITOLÉS UTILISÉS PAR VOIE PARENTÉRALE				
DCI	Nom de spécialité	Voie et rythme d'administration	Posologie	
			Adulte	Enfant
Amikacine	Amiklin®	IM-IV 1 à 2 x/j	15-20 mg/kg/24 h	15-20 mg/kg/24 h
Gentamicine	Gentalline®	IM-IV 1 à 2 x/j	3-4,5 mg/kg/24 h	3-4,5 mg/kg/24 h
Nétilmicine	Nétromicine®	IM-IV 1 à 2 x/j	4 à 6 mg/kg/24 h	6 à 7,5 mg/kg/24 h
Tobramycine	Nebcine®	IM-IV 1 à 2 x/j	3 mg/kg/24 h	3 à 5 mg/kg/24 h
Spectinomycine	Trobicine® (traitement de la gonococcie)	IM 1 x/j (dose unique)	2 g 1 fois (dose unique)	

Tableau XXI : Macrolides, présentations et posologies (4)

T5.6-1 : MACROLIDES, PRÉSENTATIONS ET POSOLOGIES

DCI	Nom de spécialité	Voie et rythme d'administration	Posologie	
			Adultes	Enfants
Macrolides vrais	Ery [®] 250, 500	Orale 3 fois/j	25 à 50 mg/kg/j	25 à 50 mg/kg/j
Érythromycine	Érythrocin [®] 250, 500 et 1 000 Abbotcin [®] Eger [®] 250	Orale 3 fois/j	1/2 dose	
Érythromycine + sulfafurazole	Pédiazole [®]	Orale 3 fois/j		50 mg/kg/j
Érythromycine (lactobionate)	Érythrocin [®] IV	IV 3 fois/j	2 à 3 g/j	20 à 40 mg/kg/j
Spiramycine	Rovamycine [®]	Orale - IV 2 fois/j	6-9 MU/j	1,5 MU/10 kg/j
Spiramycine + métronidazole	Rodogyl [®] Birodogyl [®]	Orale	3 à 4,5 MU/j	1,5 MU/10 kg/j
Josamycine	Josacine [®]	Orale	1 à 2 g/j	30 mg/kg/j
Midécamycine	Mosil [®]	Orale 2 fois/j	Sachet 800 mg, 1 600 mg/j	
Roxithromycine	Rulid [®] , Claramid [®]	Orale 2 fois/j	300 mg/j	5 à 8 mg/kg/j
Clarithromycine	Naxy [®] , Zéclar [®]	Orale 2 fois/j	500 mg à 1,5 g/j	15 mg/kg/j
Dirithromycine	Dynabac [®]	Orale 1 fois/j	500 mg/j	20 mg/kg/semaine
Azithromycine	Zithromax [®] Zithromax [®] monodose Azadose [®]	Orale 1 fois/j Orale 1 prise Orale 1 fois/sem	250 à 1 000 mg/j 1 g 1 200 mg/semaine	- - 20 mg/kg/semaine

1 Millions UI

Tableau XXII : Synergistines : présentations et posologies (4)

T5.6-4 : SYNERGISTINES : PRÉSENTATIONS ET POSOLOGIES

DCI lincosamides	Nom de spécialité	Voie et rythme d'administration	Posologie	
			Adultes	Enfants
Pristinamycine	Pyostacine [®]	Orale 2 à 3 fois/j	50 à 75 mg/kg/j	50 à 75 mg/kg/j
Quinupristine/dalfopristine	Synercid [®]	IV 3 fois/j	22,5 mg/kg/j	-

Tableau XXIII : Lincosamides : présentations et posologies (4)

T5.6-3 : LINCOSAMIDES : PRÉSENTATIONS ET POSOLOGIES

DCI	Nom de spécialité	Voie et rythme d'administration	Posologie	
			Adultes	Enfants
Lincomycine	Lincocine [®] IM - IV 3 fois/j	Orale 10 à 30 mg/kg/j	20 à 40 mg/kg/j 10 à 20 mg/kg/j	25 à 50 mg/kg/j
Clindamycine	Dalacine [®]	Orale - IM - IV	10 à 30 mg/kg/j	10 à 30 mg/kg/j

Tableau XXIV : Kétolides, présentation et posologie (4)

T5.6-2 : KÉTOLIDES, PRÉSENTATION ET POSOLOGIE

DCI	Nom de spécialité	Voie et rythme	Posologie d'administration adultes
Télithromycine	Ketek [®] 400 mg	Orale 1 fois/j	800 mg/j

Tableau XXV : Glycopeptides : présentation et posologie (4)

T5.14-1 : GLYCOPEPTIDES : PRÉSENTATION ET POSOLOGIE				
DCI	Nom de spécialité	Voie d'administration et rythme	Posologie	
			Adulte	Enfant
Vancomycine	Vancocine®	IV (perfusion continue ou discontinue : 2/j)	30 à 60 mg/kg/j	30 à 60 mg/kg/j
Teicoplanine	Targocid®	IM-IV 1 à 2 x/j	6-12 mg/kg/12 h pour les 5 1 ^{res} injections puis 6-12 mg/kg/j	6-12 mg/kg/12 h puis 6-12 mg/kg/j

Tableau XXVI : Cyclines (4)

T5.5-1 : CYCLINES			
DCI	Nom de spécialité	Voie et rythme d'administration	Posologie (cas général)
Tétracycline	Amphocycline®	Cp vaginal	1 à 2/j
Lymécycline	Tétralysal®	Orale 2 x/j	600 mg/j
Doxycycline	Vibramycine N®	Orale 1 x/j	200 mg/j (100 mg/j si poids < 60 kg)
	Doxygram® Tolexine® Doxypalu®	Orale 1 x/j	
Minocycline	Mynocine®, Mestacine®	Orale 1-2 x/j	100 mg/j si poids > 40 kg 50 mg/j si poids < 40 kg
Tigécycline	Tygacil®	IV x2/j	100 mg, puis 50 mg x 2/j

Tableau XXVII : Polypeptides (4)

T5.10-1 : POLYPEPTIDES					
DCI	Spécialité	Voie	Rythme	Posologie	
				Adulte/24 h	Enfant/24 h
Polymyxine E : colistine	Colimycine®	Orale IM-IV	6-8 h 8-12 h	100 000 à 250 000 U/kg	50 000 à 100 000 U/kg
Polymyxine B	Topiques : collyres, gouttes auriculaires, ovules, applications cutanées				

Tableau XXVIII : Sulfamides et sulfamides associés (4)

T5.16-1 : SULFAMIDES ET SULFAMIDES ASSOCIÉS			
DCI	Nom de spécialité	Voie et rythme d'administration	Posologie
SMX + TMP	Bactrim®-Bactrim forte® Eusaprim®-Eusaprim forte®	Orale ou IV 2 à 4 x/j	Selon indications
Sulfafurazole + érythromycine	Pédiazole®	Orale	50 mg/kg/j éryth. 150 mg/kg/j sulfa.
Sulfaméthizol	Rufol®	Orale	600 mg/j

Par comprimé adulte ou ampoule, Bactrim® contient 400 g de SMX et 80 mg de TMP. Bactrim forte® contient 800 mg de SMX et 160 mg de TMP

Tableau XXIX : Quinolones (4)

T5.9-1 : QUINOLONES					
DCI	Nom de spécialité	Voie et rythme d'administration	Posologie		
			Adultes	Enfants	
Quinolones urinaires					
1^{re} génération					
Acide nalidixique	Négram forte®	Orale 2 x/j	2 g/j	30-50 mg/kg/j	
	Négram® suspension	Orale 4 x/j			
Acide oxolinique	Urotrate®	Orale 2 x/j	25 mg/kg/j	-	
Acide pipémidique	Pipram fort®	Orale	800 mg/j	-	
Fluméquine	Apurone®	Orale 3 x/j	1 200 mg/j	-	
Fluoroquinolones					
Norfloxacine	Noroxine®	Orale 2 x/j	800 mg/j	-	
Enoxacine	Enoxor®	Orale 2 x/j	400-800 mg	-	
Loméfloxacine	Logiflox®	Orale 1 x/j	400 mg/j	-	
Quinolones systémiques					
Péfloxacine	Péflacine®	Orale-IV 2 x/j	800 mg/j	Pas en dessous de 15 ans	
Ofloxacine	Oflocet®	Orale-IV 2 x/j	400-600 mg/j		
Ciprofloxacine	Ciflox®	Orale 2 x/j IV 2 ou 3 x/j	1 000 à 1 500 mg/j 400 à 1 200 mg/j		
Quinolones dites antipneumococciques					
Lévofloxacine	Tavanic®	Orale - 1 à 2 fois/j IV - 1 à 2 fois/j	500 à 1 000 mg 500 à 1 000 mg		
Moxifloxacine ¹	Izilox®	Orale 1 x/j	400 mg		
Quinolones ophtalmiques					
Ofloxacine	Exocine 0,3 %®	Collyre	2-4 gouttes x 4/j		
Norfloxacine	Chibroxine®	Collyre	2-4 gouttes x 4/j		
Quinolones auriculaires					
Ofloxacine	Oflocet®	Solution auriculaire	10 gouttes x 2/j		

¹ Attention à l'allongement de l'espace QTc

Tableau XXX : Imidazolés (4)

T5.19-1 : IMIDAZOLÉS					
DCI	Nom de spécialité	Présentation	Voie et rythme d'administration	Posologie/24 h	
				Adulte	Enfant
Métronidazole	Flagyl®	Cp 250/500 mg Sol buvable 125 mg/cm ¹	Orale/8 h	1,5 g	30 mg/kg
		Perf 500 mg	IV/8 h	1,5 g	30 mg/kg
		Ovule 500 mg	Vaginale/24 h	500 mg	
Ornidazole	Tibéral®	Cp 500 mg	Orale/24 h	1 g	30 mg/kg
		Perf 500 mg/1 g	IV/24 h	1 g	30 mg/kg
Tinidazole	Fasigyne®	Cp 500 mg	Orale/24 h	1,5 g	50-70 mg/kg

Cuillère-mesure

Tableau XXXI : Principaux antituberculeux (4)

T5.20-1 : PRINCIPAUX ANTITUBERCULEUX			
Noms commerciaux	Composition	Formes et présentation	Posologie
Isoniazide (INH)	Rimifon® INH-B6®	Cp à 50 et 150 mg Ampoules inj à 500 mg	4 mg/kg/j (adulte) si assoc. avec rifampicine, 5 mg/kg/j (adulte) en l'absence de rifampicine 10 mg/kg/j (enfants) 15 mg/kg/j (nourrisson)
Rifampicine (RMP)	Rifadine® Rimactan®	Gélules à 300 mg Ampoules IV à 600 mg (perfusions-90 mn) Sirop : 1 mesurette = 100 mg	10 mg/kg/j
Pyrazinamide (PZA)	Pirilène®	Cp à 500 mg	20 mg/kg (maxi 30 mg/kg/j) 1 à 2 g/j (adulte)
Éthambutol (EMB)	Dexambutol® Myambutol® (Myambutol-INH® et Dexambutol-INH® sont à éviter)	Dragées à 250 et 500 mg Comprimés à 100 et 400 mg Ampoules à 500, 1 000 et 1 500 mg	15 à 20 mg/kg/j
Rifater®	Rifampicine + isoniazide + pyrazinamide	Cp dosés à 120 mg de rifampicine + 50 mg d'isoniazide + 300 mg de pyrazinamide	À adapter en fonction du poids 1 cp/12 kg/j
Rifinah®	Rifampicine + isoniazide	Cp dosés à 300 mg de rifampicine + 150 mg d'isoniazide	Réservé à l'adulte de plus de 50 kg 2 comprimés par jour en une seule prise

Tableau XXXII : Rifamycines (4)

T5.8-1 : RIFAMYCINES				
DCI	Nom de spécialité	Voie et rythme d'administration	Posologie	
			Adulte	Enfant
Rifampicine	Rifadine® Rimactan®	Orale-IV Orale		
		Tuberculose (1x/j)	10 mg/kg/j	10 mg/kg/j
		Infection G+/G- (2x/j)	20-30 mg/kg/j	20-30 mg/kg/j
		Prophylaxie méningo	600 mg/12 h pdt 48 h	10 mg/kg/12 h pdt 48 h
		Lèpre	600 mg 1 x/mois	10 mg/kg 1 x/mois
Rifabutine	Ansativity®	Orale	300 mg/j	-

La rifampicine existe également sous forme combinée au sein de comprimés contenant d'autres antituberculeux majeurs (Cf. Chap. 5.20)

Tableau XXXIII : Acide fusidique (4)

T5.11-1 : ACIDE FUSIDIQUE				
DCI	Nom de spécialité	Voie et rythme d'administration	Posologie	
			Adulte	Enfant
Acide fusidique	Fucidine®	Orale- IV - 2 à 3 x/j Crème et pommade	1 à 1,5 g/j	25 à 50 mg/kg/j
	Fucithalmie®	Gel ophtalmique		

Tableau XXXIV : Posologie de la fosfomycine (4)

T5.12-1 : POSOLOGIE DE LA FOSFOMYCINE				
DCI	Nom de spécialité	Voie et rythme d'administration	Posologie	
			Adulte	Enfant
Fosfomycine	Fosfocine®	IV-3 fois/j	100 à 200 mg/kg/j	100 à 200 mg/kg/j

Tableau XXXV : Oxazolidinones : posologie (4)

T5.15-1 : OXAZOLIDINONES : POSOLOGIE			
DCI	Nom de spécialité	Voie et rythme d'administration	Posologie adultes
Linézolide	Zyvoxid®	IV, orale (2 x/j)	600 mg/12 h

Tableau XXXVI : Fosfomycine-trométamol (4)

T5.12-2 : FOSFOMYCINE-TROMÉTAMOL				
DCI	Nom de spécialité	Voie et rythme d'administration		Posologie adultes
Fosfomycine-trométamol	Monuril®	Per os	1 seule prise	3 g
	Uridose®	Per os	1 seule prise	3 g

Liste des figures

Figure 1 : Antibiotique "temps-dépendant" (4).....	9
Figure 2 : Antibiotique "concentration-dépendant" (4).....	10
Figure 3 : Score d'évaluation de l'insuffisance hépatique (12).....	13
Figure 4 : Principaux paramètres pharmacocinétiques / pharmacodynamiques (4).....	15
Figure 5 : Consommation des différentes classes d'antibiotiques exprimées en DDJ pour 1000 journées d'hospitalisation au CH de Neufchâteau	104
Figure 6 : Impact de la diffusion des recommandations de bon usage d'ANTIBIOLOR entre les phases 1 et 2	105
Figure 7 : Classification des bactéries (1/3) (1)	132
Figure 8 : Classification des bactéries (2/3) (1)	133
Figure 9 : Classification des bactéries (3/3) (1)	134

CLASSIFICATION DES BACTERIES

COQUES A GRAM POSITIF					
MORPHOLOGIE	GENRE	ESPECE	NOM COURANT	HABITAT	POUVOIR PATHOGENE
en amas	<i>Staphylococcus</i>	<i>aureus</i> <i>epidermidis</i> autres	Staphylocoque doré Staphylocoque blanc	ubiquitaire, peau, muqueuses	suppurations
en chaînettes	<i>Streptococcus</i>	groupe A, C, G, L ... <i>agalactiae</i> (groupe B) groupe D <i>pneumoniae</i>	Strepto β hémolytique Strepto B non entérocoque pneumocoque	pharynx voies génitales voies respiratoires	streptococques synd. post streptococcique infections néonatales
en diplocoques	<i>Streptococcus</i>	<i>pneumoniae</i>	pneumocoque	voies respiratoires	otites, pneumonies, méningites
en courtes chaînes	<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i> <i>faecium</i>	entérocoques	intestin	infections urinaires, digestives, endocardites ..

COQUES A GRAM NEGATIF

MORPHOLOGIE	GENRE	ESPECE	NOM COURANT	HABITAT	POUVOIR PATHOGENE
en diplocoques	<i>Neisseria</i>	<i>gonorrhoeae</i> <i>meningitidis</i>	gonocoque méningocoque	voies génitales pharynx	blénnorragie, MST méningite cérébrospinale

BACILLES A GRAM POSITIF

MORPHOLOGIE	GENRE	ESPECE	NOM COURANT	HABITAT	POUVOIR PATHOGENE
"petits"	<i>Listeria</i>	<i>monocytogenes</i>		ubiquitaire	méningites infections néonatales
	<i>Erysipelothryx</i>	<i>rhusiopathiae</i>	bacille du rouget du porc	animaux	lésions cutanées endocardites
	<i>Corynebacterium</i>	<i>diphtheriae</i> autres	bacille de Loeffler coryneformes	gorge	diphthérie, croup infections respiratoires, cutanées, urinaires
"grands"	<i>Bacillus</i>	<i>anthracis</i> autres	bactérie charbonneuse	spores dans les sols, dans les végétaux, dans les fourrages	charbon rarement pathogènes

Figure 7 : Classification des bactéries (1/3) (1)

BACTERIES A GRAM NEGATIF					
MORPHOLOGIE	FAMILLE	GENRE ET ESPECE	NOM COURANT	HABITAT	POUVOIR PATHOGENE
coloration bipolaire	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Citrobacter</i> <i>Enterobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>Samonella</i> <i>Shigella</i> <i>Proteus</i>	colibacille bacille de Friedländer bacille de Shiga	intestin	infect. digestives, urinaires biliaires, méningées, pulm. infections néonatales fièvre typhoïde, toxi- infections alimentaires dysenterie infections urinaires
coccobacilles		<i>Brucella melitensis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Pasteurella pestis</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Legionella pneumoniæ</i>		animaux gorge, pharynx, animaux rats, puces rhinopharynx eau	fièvre de Malte, brucelloses otites, sinusites, méningites infections après morsures peste coqueluche infections respiratoires
aérobies stricts	<i>Pseudomonaceae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> autres	bacille pyocyanique	eaux, sols eaux, sols	surinfections de plaies, ulcères, suppurations
vibrions	<i>Vibrionaceae</i>	<i>Vibrio cholerae</i> Vibrions autres <i>Campylobacter</i> <i>Helicobacter</i>	bcille du choléra	eaux intestin estomac	choléra rarement pathogènes diarrhée ulcère gastro-duodénal

BACTERIES DE FORME SPIRALEE					
MORPHOLOGIE	GENRE	ESPECE	NOM COURANT	HABITAT	POUVOIR PATHOGENE
	<i>Treponema</i> <i>Leptospira</i> <i>Borrelia</i> <i>Spirillum</i>	<i>pallidum</i> <i>icterohémorragiae</i> <i>recurrentis</i> <i>burgdorferi</i> <i>minus</i>	téponème	homme rats, eaux poux, tiques tiques rat	syphilis leptospirose fièvres récurrentes maladie de Lyme sodoku

Figure 8 : Classification des bactéries (2/3) (1)

MYCOPLASMES				
MORPHOLOGIE	GENRE	ESPECE	NOM COURANT	POUVOIR PATHOGENE
sans paroi	<i>Mycoplasma</i>	<i>pneumoniae</i> <i>hominis</i> autres		infections respiratoires infections génitales
	<i>Ureaplasma</i>	<i>urealyticum</i>		infections génitales

INTRACELLULAIRES				
MORPHOLOGIE	GENRE	ESPECE	NOM COURANT	POUVOIR PATHOGENE
très petite taille	<i>Chlamydia</i>	<i>trachomatis</i> <i>psittaci</i> <i>pneumoniae</i>		trachome, MST infections pulmonaires infections respiratoires
	<i>Rickettsia</i>	(nombreuses espèces)		typhus fièvres boutonneuses

MYCOBACTERIES				
MORPHOLOGIE	GENRE	ESPECE	NOM COURANT	POUVOIR PATHOGENE
Bacilles alcool-acido-résistants	<i>Mycobacterium</i>	<i>tuberculosis</i> <i>bovis</i> "atypiques"	bacille de Koch (BK)	tuberculose tuberculose infections (SIDA)
		BCG <i>leprae</i>	bacille de Hansen	lèpre

BACTERIES ANAEROBIES STRICTES				
MORPHOLOGIE	GENRE	ESPECE	NOM COURANT	POUVOIR PATHOGENE
Coques à Gram positif Coques à Gram négatif Bacilles à Gram positif	<i>Peptostreptococcus</i> <i>Veillonella</i> <i>Clostridium</i>	<i>tetani</i> <i>perfringens</i> <i>botulinum</i>		tétanos gangrène gazeuse botulisme suppurations suppurations
Bacilles à Gram négatif	<i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i> <i>Actinomyces</i>			

Figure 9 : Classification des bactéries (3/3) (1)

Tableau des annexes

Annexe 1 : Tableau de bord du CH Neufchâteau 2006-2007	136
Annexe 2 : Questionnaire adressé aux pharmaciens d'officine (1/4) (66).....	137
Annexe 3 : Questionnaire adressé aux pharmaciens d'officine (2/4) (66).....	138
Annexe 4 : Questionnaire adressé aux pharmaciens d'officine (3/4) (66).....	139
Annexe 5 : Questionnaire adressé aux pharmaciens d'officine (4/4) (66).....	140
Annexe 6 : Recommandations d'ANTIBIOLOR pour la prise en charge d'infections respiratoires (46)	141
Annexe 7 : Recommandations d'ANTIBIOLOR pour la prise en charge d'une infections ORL (46)	142
Annexe 8 : Fiche patient.....	143
Annexe 9 : Grille patient	144

LE SCORE AGREGÉ : Lecture des indicateurs et résultats néocastriens.

Le score agrégé 2007 des établissements de santé français vient d'être rendu public sur le site du ministère et sera publié comme chaque année dans la presse.

Mais ce score agrégé, à quoi correspond-t-il ? Comment est-il calculé ?

Chaque établissement de santé renseigne chaque année un tableau de bord composé d'indicateurs, comme l'ICALIN, l'ICSHA, l'ICATB et le SURVISO.

Vous connaissiez déjà le score ICALIN, Indicateur Composite d'Activités de Lutte contre les Infections Nosocomiales, qui est le reflet du niveau d'engagement de l'établissement de santé dans cette lutte contre l'infection nosocomiale, en particulier de sa direction, de l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière, et du CLIN (comité de lutte contre les infections nosocomiales). Il est publié depuis plusieurs années.

Il existe également l'ICSHA, Indicateur de Consommation de Produits Hydro-Alcooliques, qui est un des reflets de la mise en oeuvre de

l'hygiène des mains.

L'ICATB est l'indicateur composite du bon usage des antibiotiques, qui objective l'organisation mise en place dans l'établissement pour promouvoir le bon usage des antibiotiques, les moyens qu'il a mobilisés et les actions qu'il a mises en oeuvre dans une stratégie visant à optimiser l'efficacité des traitements antibiotiques.

Enfin, le SURVISO, qui correspond à la surveillance des infections du site opératoire, il renseigne sur le nombre de services de chirurgie ayant mis en place une enquête de surveillance des infections du site opératoire chez les patients opérés.

Depuis 2006, vous avez pu constater l'apparition d'un nouveau score : le score agrégé.

Il permet en fait d'avoir une lecture simplifiée et de résumer les quatre indicateurs du tableau de bord avec la pondération suivante : ICALIN 40%, ICSHA 30%, ICATB 20%, SURVISO 10%.

Les indices sont donc calculés sous forme de note (le score) qui permet de ranger l'établissement dans une classe de A à F (A étant le meilleur classement, F le moins bon).

Le classement permet à chaque établissement de se situer dans le panorama français et donne une marge de progression dans l'atteinte de niveaux cibles.

Pour conclure, voici les résultats de l'hôpital de Neufchâteau pour les 2 dernières années. Comme vous pouvez le constater, ils sont en hausse et sont très encourageants. Ils font preuve de l'investissement croissant des professionnels de santé de l'établissement.

N.RAYNAUD

« Chaque établissement de santé renseigne chaque année un tableau de bord composé d'indicateurs, comme l'ICALIN, l'ICSHA, l'ICATB et le SURVISO. »

« ...ils sont en hausse et sont très encourageants. Ils font preuve de l'investissement croissant des professionnels de santé de l'établissement. »

		2006	2007
ICALIN	Score	93	96.5
	Classe	A	A
ICSHA	Score	21	35.8
	Classe	D	C
SURVISO		OUI	OUI
ICATB	Score	12	18
	Classe	C	A
Tx SAMR			0.78
SCORE	Score	59	71.34
AGREGÉ	Classe	C	B

Annexe 1 : Tableau de bord du CH Neufchâteau 2006-2007

IDENTIFICATION

OFFICINE

1. L'agglomération dans laquelle se trouve votre officine présente :
 - moins de 5 000 habitants
 - entre 5 000 et 30 000 habitants
 - plus de 30 000 habitants

2. Votre officine se situe dans :
 - la Meuse
 - la Meurthe-et-Moselle
 - la Moselle
 - les Vosges

3. Quel est le nombre total de pharmaciens au sein de l'équipe ?

PHARMACIEN

4. Vous êtes : Titulaire Assistant
5. Vous êtes : Une femme Un homme

6. Votre âge
 - moins de 35 ans
 - entre 35 et 45 ans
 - entre 45 ans et 55 ans
 - plus de 55 ans

7. Etes-vous adhérent au réseau Antibiolor ? Oui Non

METHODE DELPHI-REGNIER



FORMATION UNIVERSITAIRE ET CONTINUE				nspp
8. Vous estimez que vos connaissances, concernant l'antibiothérapie, sont solides et répondent aux besoins de votre exercice professionnel quotidien.				
9. Vous avez acquis vos connaissances concernant l'antibiothérapie principalement au cours de votre cursus universitaire.				
10. Vous avez acquis des connaissances complémentaires lors de votre				

Annexe 2 : Questionnaire adressé aux pharmaciens d'officine (1/4) (66)

formation continue (UTIP, presse médicale, congrès...).				
RESEAU ANTIBIOLOR	☺	☹	☹	nspp
11. Vous avez déjà entendu parler du réseau de santé Antibiolor.				
12. Vous souhaitez découvrir ce réseau.				
13. Vous connaissez les objectifs de ce réseau.				
14. Vous savez quels sont les professionnels de santé intervenant au sein de cette organisation.				
15. Vous avez déjà reçu la « lettre d'Antibiolor ».				

RESEAU ANTIBIOLOR	☺	☹	☹	nspp
<i>Une expérience pilote a été débutée en Octobre 2004 : entretien entre un pharmacien du réseau et ses confrères officinaux concernant les pratiques en antibiothérapie de ville, le fonctionnement et les objectifs du réseau et remise d'un guide de bon usage des antibiotiques en ville « Antibioville ».</i>				
16. Vous souhaitez qu'une telle expérience soit renouvelée.				
17. Vous avez déjà reçu le guide de bon usage des antibiotiques « Antibioville ».				
↳ Si ☺ à la proposition 17, veuillez voter pour les deux suivantes :				
18. Vous l'utilisez très couramment dans votre exercice professionnel (au cours de validations d'ordonnances, de conseils aux patients...).				
19. « Antibioville » est un ouvrage simple et clair à consulter.				

Annexe 3 : Questionnaire adressé aux pharmaciens d'officine (2/4) (66)

<p>20. Vous avez déjà consulté le site internet du réseau (www.antibiolor.org).</p> <p>↳ Si 😊 à la proposition 20, veuillez voter pour les deux suivantes :</p> <p>21. Le site est un outil que vous consultez régulièrement.</p> <p>22. L'environnement du site est attractif.</p>				
<p>23. Le pharmacien d'officine a un rôle à jouer dans ce type de réseau de santé.</p>				
<p>24. Vous souhaitez mieux connaître les situations dans lesquelles une prescription d'antibiotique n'est pas recommandée afin d'aider le patient à comprendre cette «non-prescription».</p>				
<p>25. Vous souhaitez participer à des séances de formation continue concernant l'antibiothérapie.</p> <p>↳ Si 😊 à la proposition 25, veuillez voter pour les suivantes :</p>				
<p>26. Vous souhaitez que des documents soient mis à votre disposition (poster, dépliant traitant d'une classe d'antibiotiques, fiches conseil patient...).</p>				
<p>27. Vous souhaitez participer à des réunions conviant pharmaciens, médecins et biologistes afin de réfléchir sur des cas cliniques.</p>				
<p>28. Autres suggestions :</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>				
<p>29. Vous souhaitez pouvoir être informé de l'évolution des</p>				

Annexe 4 : Questionnaire adressé aux pharmaciens d'officine (3/4) (66)

consommations d'anti-infectieux en pratique de ville sur la région Lorraine.				
---	--	--	--	--

CARTE BLANCHE
Pour vos remarques, vos questions, vos suggestions...

Figure 2. Questionnaire adressé aux pharmaciens d'officine

3.2.2. Démarche

Une fois ce questionnaire établi, nous avons rédigé une lettre d'accompagnement afin d'expliquer le but et le contexte de cette enquête.

Nous avons demandé au officinaux de renvoyer le questionnaire dans un délai de vingt et un jours.

Grâce à l'appui financier du réseau ANTIBIOLOR nous avons aussi pu adjoindre à cette lettre une enveloppe pré-timbrée, pour le renvoi à l'hôpital de la réponse.

Pour procéder à la diffusion de ces questionnaires, nous avons fait appel à un grossiste répartiteur -C.E.R.P.-, qui approvisionne environ cinq cents pharmacies de la région lorraine, qui en compte environ sept cent cinquante, réparties de façon homogène sur les quatre départements. Ce grossiste a disposé une enveloppe contenant le questionnaire et l'enveloppe de retour dans les caisses de livraison des médicaments à destination des cinq cents officines desservies.

Annexe 5 : Questionnaire adressé aux pharmaciens d'officine (4/4) (66)

INFECTIONS RESPIRATOIRES • 1

(conférence de consensus SPILF mars 2006)

SYNDROMES OU SITUATIONS	PRINCIPAUX GERMES CIBLES	ANTIBIOTHÉRAPIE DE 1 ^e INTENTION Spécialités	ALTERNATIVE		DURÉE	
			Posologie	Spécialités		
PNEUMONIES NON SÉVÈRES HOSPITALISÉES						
SUJETS JEUNES SANS COMORBIDITÉ	Pneumocoque <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i>	Amoxicilline PO ou perf IV ou Pristinamycine PO ou Télichromycine PO	1 g x 3 /j	Si échec béta-lactamine à 48-72h : Ajouter un macrolide ou substituer par Télichromycine PO ou Pristinamycine PO	800 mg x 1/j 1 g x 3/j	7-14 j
			1 g x 3/j			
			800 mg x 1/j			
SUJETS ÂGÉS SANS COMORBIDITÉ SUJETS AVEC COMORBIDITÉS	Pneumocoque <i>H. influenzae</i> Entérobactéries <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i>	Amoxicilline PO, IV ou Amoxicilline - acide clavulanique PO, IV ou Céfotaxime IV ou Ceftriaxone IV, IM	1 g x 3/j	Si échec béta-lactamine à 48-72h : Ajouter un macrolide ou substituer par Lévofloxacine PO ou Moxifloxacine PO	800 mg x 1/j 1 g x 3/j	7-14 j
			1 g x 3/j			
			1 g x 3/j			
			1 g x 1 /j			
PNEUMONIES SÉVÈRES						
SUJETS JEUNES SANS COMORBIDITÉ	Pneumocoques Intracellulaires <i>Legionella</i>	Céfotaxime IV ou Ceftriaxone IV + macrolides IV	1-2 g x 3/j	Céfotaxime IV ou Ceftriaxone IV + Lévofloxacine IV	1-2 g x 3/j	7-14 j
			1-2 g/j		1-2 g/j	
SUJETS ÂGÉS AVEC OU SANS COMORBIDITÉ	Pneumocoques Intracellulaires <i>Legionella</i> <i>P. aeruginosa</i>	Céfotaxime IV ou Ceftriaxone IV + Lévofloxacine IV	1-2 g x 3/j	Si suspicion de pyocyanique : Piper-tazo IV Ou Céftazidime IV Ou Imipénème IV + Aminoside + macrolide ou FQ	4 g x 3/j	7-14 j
			1-2 g/j		2 g x 2/j	
			500 mg x 1/j		1 g x 3/j	
ABCÈS DU POUMON (drainage bronchique et kinésithérapie respiratoire)	BGN Staphylocoque Anaérobies	Amoxicilline + ac clavulanique + Aminoside IV ou + ciprofloxacine IV	1 g x 3/j	Piper-tazo ou C3G + métronidazole + aminoside ou + ciprofloxacine IV	4 g x 3/j	4 à 6 sem (aminoside < 5j)
			400 mg x 2/j		500 mg x 3/j	
PLEURÉSIE PURULENTE	Idem abcès (drainage +++)				3 à 4 sem.	

Annexe 6 : Recommandations d'ANTIBIOLOR pour la prise en charge d'infections respiratoires (46)

INFECTIONS ORL

SYNDROMES OU SITUATIONS	PRINCIPAUX GERMES CIBLES	ANTIBIOTHÉRAPIE DE 1 ^o INTENTION		ALTERNATIVE		DURÉE
		Spécialités	Posologie	Spécialités	Posologie	
RHINO-PHARYNGITES	Virus	Abstention				
ANGINES : TDR	Streptocoques	Amoxicilline*	1 g x 2/j pendant 6 jours	Céfuroxime [§] PO Cefpodoxime [§] PO Céfotiam [§] PO Pristinamycine [§] PO Azithromycine [§] PO Clarithromycine [§] PO Josamycine [§] PO	250 mg x 2/j 200 mg x 2/j 200 mg x 2/j 1 g x 2/j 500 mg x 1/j 500 mg x 2/j 1 g x 2/j	4j 5j 5j 8j 3j 5j 5j
SINUSITES						
SINUSITES MAXILLAIRES	Pneumocoques <i>Haemophilus</i> <i>Moxarella</i> Staphylocoques	Amoxicilline + Ac. clavulanique	3 g/j (amoxi)/8j	Céfuroxime-axétil** Cefpodoxime-proxétil Céfotiam-hexétil Pristinamycine Télithromycine Lévofoxacine [∞] Moxifloxacine [∞]	250 mg x 2 200 mg x 2 200 mg x 2 1 g x 2/j 800 mg x 1/j 500 mg x 1/j 400 mg x 1/j	5j 5j 5j 4j 5j 7j 7j
AUTRES SINUSITES	Pneumocoques <i>Haemophilus</i> <i>Moxarella</i> Staphylocoques	Amoxicilline + Ac. clavulanique	3 g/j (amoxi)/8j	Céfuroxime-axétil** Cefpodoxime-proxétil Céfotiam-hexétil Pristinamycine Télithromycine Lévofoxacine [∞] Moxifloxacine [∞]	250 mg x 2 200 mg x 2 200 mg x 2 1 g x 2/j 800 mg x 1/j 500 mg x 1/j 400 mg x 1/j	5j 5j 5j 4j 5j 7j 7j
OTITES MOYENNES AIGUËS						
OTITES MOYENNES AIGUËS	Pneumocoques <i>Haemophilus</i>	Amoxicilline + Ac. clavulanique	3 g/j (amoxi)	Céfuroxime-axétil** Cefpodoxime-proxétil Ceftriaxone IM si Cl aux β lactamines [§] : érythromycine-sulfafurazole < 6 ans, ou pristinamycine > 6 ans	250 mg x 2/j 250 mg x 2/j 1 g x 1/j	5j > 2 ans 8j < 2 ans 1 jour # 3 jours 0
* Pénicilline V : la longueur du traitement (10j) peut conduire à une moindre observance et justifier le recours à d'autres molécules. § : en cas d'allergie à la pénicilline (voir page 75)				# : 1 jour si difficultés de prise orale 0 : 3 jours en cas d'échec d'un traitement antibiotique antérieur ** activité in vitro plus faible sur les PSDP ∞ : en cas d'échec d'une première antibiothérapie après documentation bactériologique		

Annexe 7 : Recommandations d'ANTIBIOLOR pour la prise en charge d'une infections ORL (46)

FICHE PATIENT

Patient X	
sexe	F
date de naissance	10/08/1971
service	pid B
durée du séjour	entrée 13/11/08 sortie 18/11/08
motif d'hospitalisation	Emypèle

Facteurs de risques											
HTA	IC	pathologie respiratoire	néoplasie évolutive	IRC	cirrhose ou hépatopathie	cathéter vasculaire	chimiothérapie	sonde urinaire	température	diabète	ID
0	N	N	N	N	N	0	N	N	0	N	N

Infection		
germes identifiés	prélèvement	sensibilité
/	/	/
		infection nosocomiale
		N

Traitement						
molécules	voie	posologie	fréquence	coût lié à la voie (solvant)	coût total	adhésion au protocole
Penicilline G	iv	500i	10			0
Amoxicilline 1g	Vo	3/5	4			

Annexe 8 : Fiche patient

TABLE DES MATIERES

PARTIE THÉORIQUE	2
I. INTRODUCTION	2
II. RAPPELS GÉNÉRAUX DE BACTÉRIOLOGIE.....	2
III. PRINCIPES GÉNÉRAUX D'UNE ANTIBIOTHÉRAPIE	3
<i>III.1. Introduction</i>	3
<i>III.2. Caractéristiques essentielles d'une antibiothérapie</i>	4
III.2.1. Données microbiologiques	4
III.2.1.1. Activité antibactérienne.....	4
III.2.1.2. Acquisition et diffusion de la résistance bactérienne aux antibiotiques.....	6
III.2.2. Caractéristiques pharmacodynamiques.....	9
III.2.2.1. Bactéricidie	9
III.2.2.2. Antibiotique temps et concentration dépendant	9
III.2.2.3. Effet post-antibiotique.....	10
III.2.2.4. Fenêtre de sélection de mutants résistants	11
III.2.2.5. Associations d'antibiotiques.....	11
III.2.3. Caractéristiques pharmacocinétiques.....	11
III.2.3.1. Absorption.....	11
III.2.3.2. Distribution	12
III.2.3.3. Métabolisme et élimination	12
III.2.4. Paramètres pharmacocinétiques / pharmacodynamiques	14
<i>III.3. Modalité d'utilisation des antibiotiques</i>	15
III.3.1. Circonstances de prescription d'un antibiotique	15
III.3.2. Nécessité d'un prélèvement préalable.....	16
III.3.3. Choix de l'antibiotique	16
III.3.3.1. La bactérie.....	16
III.3.3.2. Le foyer infectieux	17
III.3.3.3. Le patient	17
III.3.4. Circonstance de recours à une association d'antibiotiques	18
III.3.5. Circonstance de recours à la chirurgie.....	18
III.3.6. Détail de prescription d'une antibiothérapie	18
III.3.6.1. Posologie et rythme d'administration.....	18
III.3.6.2. Voie d'administration.....	19
III.3.7. Surveillance et évaluation d'un traitement antibiotique.....	20
III.3.7.1. Surveillance de l'efficacité d'un traitement.....	20
III.3.7.2. Conduite à adopter en présence d'une fièvre qui persiste ou réapparaît sous antibiothérapie	21
III.3.7.3. Durée de traitement et critères de guérison	22
IV. LES DIFFÉRENTES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES.....	22
<i>IV.1. Les β-lactamines</i>	22
IV.1.1. Mode d'action	23
IV.1.2. Spectre d'action et résistance	23
IV.1.2.1. Pénicillines G et V	23
IV.1.2.2. Pénicillines A	23
IV.1.2.3. Pénicillines M	24
IV.1.2.4. Carboxypénicillines	24
IV.1.2.5. Uréidopénicillines.....	24
IV.1.2.6. Carbapénèmes	24
IV.1.2.7. Monobactames	25
IV.1.2.8. Céphalosporines de 1 ^{ère} génération	25
IV.1.2.9. Céphalosporines de 2 ^{ème} génération	25
IV.1.2.10. Céphalosporines de 3 ^{ème} génération	25
IV.1.2.1.1. Inhibiteurs de β -lactamases	26
IV.1.3. Mécanisme de résistance	26
IV.1.3.1. Mécanisme de résistance enzymatique.....	26
IV.1.3.2. Mécanisme de résistance non enzymatique.....	27
IV.1.4. Indications	27
IV.1.4.1. Pénicillines.....	27
IV.1.4.2. Carbapénèmes	30
IV.1.4.3. Monobactames	30
IV.1.4.4. Céphalosporines.....	31

IV.1.5. Contre-indications	32
IV.1.5.1. Allergie	32
IV.1.5.2. Autres contre-indications	32
IV.1.6. Grossesse et allaitement	32
IV.1.7. Effets indésirables	33
IV.1.7.1. Effets indésirables communs à toutes les β -lactamines	33
IV.1.7.2. Effets indésirables spécifiques :	33
<i>IV.2. Les Aminosides</i>	34
IV.2.1. Mode d'action	34
IV.2.2. Spectre d'action et résistance	35
IV.2.3. Mécanismes de résistance	35
IV.2.3.1. Mécanisme enzymatique	35
IV.2.3.2. Mécanisme non enzymatique	35
IV.2.4. Indications	36
IV.2.5. Contre-indications	36
IV.2.6. Grossesse et allaitement	36
IV.2.7. Effets indésirables	36
IV.2.7.1. Néphrotoxicité	36
IV.2.7.2. Troubles auditifs	37
IV.2.7.3. Toxicité neuromusculaire	37
IV.2.7.4. Accidents de type allergique	37
IV.2.8. Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi	37
<i>IV.3. Les Macrolides et apparentés</i>	37
IV.3.1. Mode d'action	38
IV.3.2. Spectre d'action et résistance	38
IV.3.3. Mécanismes de résistance	38
IV.3.3.1. Modification de la cible	38
IV.3.3.2. Inactivation de l'antibiotique	38
IV.3.3.3. Efflux de l'antibiotique	39
IV.3.4. Indications	39
IV.3.5. Contre-indications	39
IV.3.6. Grossesse et allaitement	39
IV.3.7. Effets indésirables	40
IV.3.7.1. Intolérance digestive	40
IV.3.7.2. Allongement de l'espace QT	40
IV.3.7.3. Hépatotoxicité	40
IV.3.7.4. Allergie	40
IV.3.7.5. Ototoxicité	40
IV.3.8. Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi	40
<i>IV.4. Les Glycopeptides</i>	41
IV.4.1. Mode d'action	41
IV.4.2. Spectre d'action et résistance	41
IV.4.3. Mécanismes de résistance	41
IV.4.3.1. Souches résistantes aux glycopeptides	41
IV.4.3.2. Souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides	41
IV.4.4. Indications	42
IV.4.5. Contre-indications	42
IV.4.6. Grossesse et allaitement	42
IV.4.7. Effets indésirables	42
IV.4.8. Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi	42
<i>IV.5. Les Tétracyclines</i>	43
IV.5.1. Mode d'action	43
IV.5.2. Spectre d'action et résistance	43
IV.5.3. Mécanismes de résistance	44
IV.5.3.1. Mécanismes enzymatiques	44
IV.5.3.2. Mécanismes non enzymatiques	44
IV.5.4. Indications	44
IV.5.4.1. Infections cutanées	44
IV.5.4.2. Infections sexuellement transmissibles (IST)	45
IV.5.4.3. Infections diverses	45
IV.5.5. Contre-indications	45
IV.5.6. Grossesse et allaitement	45
IV.5.7. Effets indésirables	46
IV.5.7.1. Dyschromie et hypoplasie dentaire	46
IV.5.7.2. Photosensibilisation	46
IV.5.7.3. Troubles digestifs	46
IV.5.7.4. Effets indésirables plus rares	46

IV.5.8. Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi.....	46
<i>IV.6. Les Phénicolés</i>	47
IV.6.1. Mode d'action	47
IV.6.2. Spectre d'action et résistance	47
IV.6.3. Mécanismes de résistance.....	47
IV.6.4. Indications.....	47
IV.6.5. Contre-indications	48
IV.6.6. Grossesse et allaitement	48
IV.6.7. Effets indésirables	48
IV.6.8. Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi.....	48
<i>IV.7. Les Polymyxines</i>	49
IV.7.1. Mode d'action	49
IV.7.2. Spectre d'action et résistance	49
IV.7.3. Mécanismes de résistance.....	49
IV.7.4. Indications.....	49
IV.7.5. Contre-indications	49
IV.7.6. Grossesse et allaitement	50
IV.7.7. Effets indésirables	50
IV.7.8. Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi.....	50
<i>IV.8. Les Sulfamides</i>	50
IV.8.1. Mode d'action	50
IV.8.2. Spectre d'action et résistance	51
IV.8.3. Mécanismes de résistance.....	51
IV.8.3.1. Cas des sulfamides.....	51
IV.8.3.2. Cas des diaminopyridines	51
IV.8.4. Indications.....	51
IV.8.4.1. Effet local.....	52
IV.8.4.2. Effet systémique	52
IV.8.5. Contre-indications	52
IV.8.6. Grossesse et allaitement	52
IV.8.7. Effets indésirables	52
IV.8.8. Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi.....	53
<i>IV.9. Les Fluoroquinolones</i>	53
IV.9.1. Mode d'action	54
IV.9.2. Spectre d'action et résistance	54
IV.9.2.1. Quinolones urinaires ou de première génération.....	54
IV.9.2.2. Fluoroquinolones ou de 2 ^{ème} génération.....	55
IV.9.2.3. Fluoroquinolones anti-pneumococciques ou de 3 ^{ème} génération	55
IV.9.3. Mécanismes de résistance.....	55
IV.9.3.1. Mécanismes enzymatiques.....	55
IV.9.3.2. Mécanismes non enzymatiques.....	55
IV.9.4. Indications.....	56
IV.9.4.1. Indications incontestables	56
IV.9.4.2. Indications avec concurrents.....	57
IV.9.4.3. Indications avec débat.....	57
IV.9.5. Contre-indications	57
IV.9.6. Grossesse et allaitement	57
IV.9.7. Effets indésirables	58
IV.9.7.1. Arthromyalgie et tendinopathie.....	58
IV.9.7.2. Phototoxicité.....	58
IV.9.7.3. Divers.....	58
IV.9.8. Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi.....	58
<i>IV.10. Les Nitro-imidazolés</i>	59
IV.10.1. Mode d'action.....	59
IV.10.2. Spectre d'action et résistance.....	59
IV.10.3. Mécanismes de résistance.....	59
IV.10.4. Indications.....	59
IV.10.5. Contre-indications	60
IV.10.6. Grossesse et allaitement.....	60
IV.10.7. Effets indésirables	60
IV.10.8. Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi.....	60
<i>IV.11. Antituberculeux de première ligne</i>	60
IV.11.1. Propriétés.....	61
IV.11.1.1. Isoniazide.....	61
IV.11.1.2. Rifamycine.....	61
IV.11.1.3. Ethambutol.....	61

IV.11.1.4. Pyrazinamide	61
IV.11.1.5. Streptomycine	62
IV.11.2. Traitement de la tuberculose.....	62
IV.11.2.1. Traitement de l'infection tuberculeuse pulmonaire latente	62
IV.11.2.2. Traitement curatif de la tuberculose malade	62
IV.11.4. Mécanismes de résistance aux antituberculeux	64
IV.11.5. Contre-indications	64
IV.11.6. Grossesse et allaitement.....	64
IV.11.7. Effets indésirables	64
IV.11.8. Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi	65
IV.12. <i>Autres Antituberculeux</i>	65
IV.12.1. Antituberculeux de 2 ^{ème} ligne	65
IV.12.1. Nouveaux antituberculeux	66
IV.13. <i>Divers</i>	66
IV.13.1. Anti-lépreux	66
IV.13.2. Fusidanines.....	66
IV.13.2.1. Mode d'action.....	66
IV.13.2.2. Spectre d'action et de résistance	66
IV.13.2.3. Indications.....	67
IV.13.3. Fosfomycine	67
IV.13.3.1. Mode d'action.....	67
IV.13.3.2. Spectre d'action et de résistance	67
IV.13.3.3. Indications.....	67
IV.13.4. Oxazolidinones.....	68
IV.13.4.1. Mode d'action.....	68
IV.13.4.2. Spectre d'action et de résistance	68
IV.13.4.3. Indications.....	68
IV.13.5. Lipopeptides cycliques.....	68
IV.13.5.1. Mode d'action.....	68
IV.13.5.2. Spectre d'action et de résistance	69
IV.13.5.3. Indications.....	69
IV.13.6. Glycylcyclines.....	69
IV.13.6.1. Mode d'action.....	69
IV.13.6.2. Spectre d'action et de résistance	69
IV.13.6.3. Indications.....	69
IV.13.7. Spectinomycine	70
IV.13.7.1. Mode d'action.....	70
IV.13.7.2. Spectre d'action et de résistance	70
IV.13.7.3. Indications.....	70
IV.13.8. Antibiotiques urinaires	70
IV.13.8.1. Quinolones de 1 ^{ère} génération	70
IV.13.8.2. Amidinopénicillines.....	71
IV.13.8.3. Fosfomycine-Trométamol.....	71
IV.13.8.4. Sulfamides urinaires.....	72
IV.13.8.5. Nitrofuranes urinaires	72
IV.13.8.6. Oxyquinoléines	73
V. POLITIQUE D'AMÉLIORATION DE PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES	73
V.1. <i>Recommandations européennes</i>	74
V.2. <i>Recommandations nationales et références réglementaires</i>	74
V.2.1. Plan quinquennal 1995-2000	74
V.2.2. Autres recommandations	77
V.2.3. Le « Plan Kouchner »	77
V.2.3.1. Axe 1 : Améliorer l'information.....	77
V.2.3.2. Axe 2 : diffuser des outils d'aide aux professionnels	78
V.2.3.3. Axe 3 : améliorer le bon usage des antibiotiques à l'hôpital	78
V.2.3.4. Axe 4 : améliorer les échanges d'information entre la ville et l'hôpital	81
V.2.3.5. Axe 5 : améliorer la formation	81
V.2.3.6. Axe 6 : améliorer la surveillance de la consommation des antibiotiques et de la résistance aux antibiotiques.....	81
V.2.3.7. Axe 7 : améliorer la coordination nationale des actions	85
V.3. <i>Recommandations régionales</i>	85
V.3.1. Généralités	85
V.3.2. Historique	85
V.3.3. Fonctionnement et composition.....	86
V.3.4. Objectifs généraux du Réseau.....	87
V.3.5. Axes de travail des différentes commissions et premiers résultats	88

V.3.5.1. Commission Clinique.....	88
V.3.5.2. Commission Formation / Information.....	88
V.3.5.3. Commission Microbiologie.....	89
V.3.5.4. Commission Informatique.....	89
V.3.5.5. Commission Evaluation.....	90
V.3.5.6. Commission Pharmacie.....	90
V.3.6. Création de la Commission régionale des anti-infectieux.....	94
PARTIE EXPÉRIMENTALE : IMPACT DES RECOMMANDATIONS DE BON USAGE SUR L'EFFICACITÉ ET LE COÛT DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE EN SERVICE DE MÉDECINE À L'HÔPITAL DE NEUFCHÂTEAU.....	95
I. OBJECTIFS.....	95
II. DÉMARCHE SUIVIE.....	95
II.1. Réalisation d'une étude triphasique.....	95
II.1.1. Etude de 2007-2008.....	95
II.1.2. Validation du protocole ANTIBIOLOR.....	96
II.1.3. Etude de 2008-2009.....	96
II.2. Analyse pharmaceutique.....	96
II.2.1. Choix de l'antibiotique.....	96
II.2.2. Posologie de l'antibiotique.....	97
II.2.3. Cohérence entre examen biologique et choix de l'antibiotique.....	97
II.3. Présentation au COMEDIMS 28 avril 2009.....	98
II.4. Mise en œuvre pratique.....	98
II.4.1. Constitution de la « Fiche Patient Excel ».....	98
II.4.1.1. Partie 1 : Identification du patient.....	98
II.4.1.2. Partie 2 : Facteurs de risque du patient.....	98
II.4.1.3. Partie 3 : Infection contractée par le patient.....	99
II.4.1.4. Partie 4 : Traitement administré au patient.....	100
II.4.2. Constitution de la « Grille de traitement des données ».....	100
II.4.2.1. Cas des infections communautaires.....	101
II.4.2.2. Cas des infections nosocomiales.....	102
II.5. Recueil des données au Centre Hospitalier de Neufchâteau.....	102
III. RÉSULTATS ET DISCUSSIONS.....	103
III.1. Profil patients.....	103
III.2. DDJ pour mille jours d'hospitalisation entre 2008 et 2009.....	104
III.3. Impact des recommandations de bon usage.....	105
III.4. Cas des infections nosocomiales.....	106
III.5. Difficultés de l'étude.....	107
III.5.1. Comparabilité des échantillons 2008 et 2009.....	107
III.5.2. Définissabilité de l'efficacité.....	108
CONCLUSION.....	109

n° 3245

DEMANDE D'IMPRIMATUR

3245

Date de soutenance : 28/04/10

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par Arnaud CAPITAIN

Sujet : Impact de la diffusion des recommandations de bon usage d'ANTIBIOLOR sur la prescription d'antibiotiques au CH de Neufchâteau.

Jury :

Président : Dr Stéphane GIBAUD, Praticien Hospitalier

Juges : Dr David ATTIVI, Praticien Hospitalier
Dr Béatrice DEMORE, Praticien Hospitalier
Dr Françoise CHASTEL, Dermato-vénérologue

Vu,

Nancy, le 25/03/10

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse


M. Stéphane GIBAUD
M. David ATTIVI

Vu et approuvé,

Nancy, le 25 MARS 2010

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,
Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 12.04.2010.

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,


Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement :

N° d'identification :

TITRE

**IMPACT DE LA DIFFUSION DES RECOMMANDATIONS DE
BON USAGE D'ANTIBIOLOR SUR LA PRESCRIPTION
D'ANTIBIOTIQUES AU CENTRE HOSPITALIER DE
NEUFCHATEAU**

Thèse soutenue le mercredi 28 avril 2010

Par Arnaud CAPITAIN

RESUME :

L'usage inapproprié des antibiotiques au cours des dernières décennies a conduit à l'inefficacité de ceux-ci à cause de l'émergence croissante de résistances à ces molécules : c'est dans ce contexte que s'est constitué en 2002, le réseau lorrain d'antibiologie, ANTIBIOLOR.

Au Centre Hospitalier de Neufchâteau, notre travail a consisté d'une part à la diffusion des bonnes pratiques du réseau, et d'autre part à la mise en place d'un suivi prospectif de l'impact des recommandations de bon usage d'ANTIBIOLOR sur l'efficacité et le coût de l'antibiothérapie en service de médecine générale.

En ce qui concerne la partie théorique de notre travail, nous aborderons l'étude des caractéristiques générales d'une bactérie, des principes généraux d'une antibiothérapie, des différentes classes d'antibiotiques et enfin des politiques d'amélioration des prescriptions antibiotiques.

MOTS CLES : Antibiotiques - Évaluation - Protocole - Prescriptions

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Monsieur le Docteur, David ATTIVI	Pharmacie du Centre Hospitalier de Neufchâteau	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique Thème <input type="checkbox"/>

- Thèmes**
- | | |
|----------------------------|------------------------------|
| 1 – Sciences fondamentales | 2 – Hygiène/Environnement |
| 3 – Médicament | 4 – Alimentation – Nutrition |
| 5 – Biologie | ⑥ – Pratique professionnelle |

