

UNIVERSITÉ ABOUBEKR BELKAID - TLEMCEM -
FACULTÉ DE MEDECINE
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE


Etude rétrospective de la
consommation des antibiotiques au
CHU de Tlemcen durant les années
2007-2008-2009

Présenté par:

- ABI-AYAD Chahrazed
- BOUALI Sarra
- ILES Fatima zohra
- SAFI BENSLIMANE Ikram

Encadré par:

- Mr. DALI YAHIA


المركز الإستشفائي الجامعي
الطبيب: د. دالحي يحيى م.ك
أستاذ مساعد في علم العقاقير

Année universitaire 2009-2010

Introduction :**Rappels**

I. Historique.....	1
1. Traitements empiriques.....	1
2. Développement de la microbiologie.....	1
3. Du développement des antibiotiques.....	2
4.À l'émergence de résistances.....	3
II. Définitions :.....	3
1. <i>antibiotique</i> :.....	3
2. <i>Infection</i> :.....	3
3. <i>infection nosocomiale</i> :.....	3
3-1 <i>facteurs de prédisposition</i> :.....	3
3-2 <i>sites courants de l'infection</i> :.....	4
3-3 <i>Les organismes les plus courants</i> :.....	4
III. <i>Le germe</i> :.....	4
1. <i>Prélèvements</i> :.....	4
2. <i>Etude de la sensibilité du germe aux antibiotiques</i> :.....	4
2-1- <i>Concentration minimale inhibitrice (CMI)</i> :.....	4
2-2- <i>Concentration minimale bactéricide (CMB)</i> :.....	5
3.2. <i>Effet post-antibiotique</i> :.....	5
IV. <i>Le site infectieux</i> :.....	6
V. <i>Terrain</i> :.....	7
VI. <i>Classification des antibiotiques selon leur structure chimique</i> :.....	8
1- <i>Les betalactames</i> :.....	8
1-1- <i>les pénames</i> :.....	8
1-2- <i>les pénèmes</i>	9
1-3- <i>Céphèmes</i> :.....	10
1-4- <i>Les monolactames</i> :.....	10
1-5- <i>Inhibiteurs de bêtalactamases</i> :.....	11
2- <i>les aminosides</i> :.....	11
3- <i>Chloramphénicol et thiamphénicol</i>	11
4- <i>Tétracyclines</i> :.....	11
5- <i>Les macrolides</i>	12
6- <i>les quinolones</i>	12
7- <i>Antibiotiques antistaphylococciques: vancomycine, rifampicine</i>	12
7-1- <i>Vancomycine</i>	12
7-2- <i>Rifampicine</i>	13
VII. <i>Spectre d'action des différentes classes d'antibiotique</i> :.....	14
VIII. <i>Mode d'action des antibiotiques</i> :.....	15
IX. <i>Résistance aux antibiotiques</i> :.....	16
1. <i>Mécanismes des résistances</i>	16
1.1. <i>Mécanismes génétiques</i>	16
1.2. <i>Mécanismes biochimiques</i>	17
2. <i>Facteurs contribuant à la résistance des antibiotiques</i>	18
2.1 <i>Utilisation des antibiotiques chez l'homme</i> :.....	18
2.2. <i>Les antibiotiques dans l'agriculture</i>	19

3. Conséquences des résistances.....	19
X. Accidents liés aux antibiotiques :.....	20
XI. Modalités pratiques d'administration :.....	22
1- Voie d'administration :.....	22
2- Durée du traitement :.....	22
3-Prévention des accidents	22
XII. Aide du laboratoire de microbiologie à la conduite de l'antibiothérapie :.	23
XIII. Les Schéma thérapeutiques.....	24
1-Schéma thérapeutique en cardiologie.....	24
2-CCI.....	24
3-Dermat.....	24
4-Gastro.....	24
5-HC.....	25
6-Nephro.....	25
7-Neurologie.....	25
8-Neurochirurgie.....	25
9-Chirurgie générale.....	26
10-ORL.....	26
11-Pédiatrie.....	26
12-OTR.....	27
13-Urologie.....	27
14-Pneumologie.....	27
15-Médecine interne.....	28
16-UMC.....	28
17-Maternité.....	28
18-Ophtalmologie.....	28
Consommation des antibiotiques par l'hôpital de tlemcen.....	29
A>Consommation selon les produits :.....	29
B- Etude de la consommation en fonction des services.....	56
C- consommation globale par antibiotique.....	80

Introduction :

C'est avec enthousiasme qu'on a intégré en août 2009 l'hôpital de Tlemcen pour un internat d'une durée d'un an, qui sera le point final de notre périple de 5 ans à l'université. Pour notre mémoire, on a choisi de suivre la consommation d'antibiotiques à l'hôpital de Tlemcen, et cela par service et par année.

Les données de la consommation des antibiotiques pour les années 2007, 2008, et 2009 de chaque service, récoltées par l'intermédiaire des pharmacies hospitalières ont été comparées entre elles, pour mesurer le taux de fluctuation de la consommation.

Un suivi de l'utilisation des antibiotiques dans un hôpital, permet de comprendre les déterminants principaux de la résistance antimicrobienne, de prédire l'évolution de cette résistance, de planifier des interventions pour un usage approprié des antibiotiques et de mesurer l'impact de ces interventions.

Mais avant tout, une petite introduction au monde des antibiotiques s'impose, car, un miracle médical. C'est ainsi que les scientifiques avaient perçu la découverte de la pénicilline dans les années 30. Elle devint disponible pendant la deuxième guerre mondiale et souleva de grands espoirs pour vaincre les blessures infectées des soldats, mais aussi les infections difficilement guérissables jusqu'alors, telles que la méningite bactérienne, la gonorrhée, la gangrène, la diphtérie.

Rappels

I. Historique

1. Traitements empiriques

Les maladies infectieuses ont été traitées pendant des siècles de façon empirique, à partir d'extraits de plantes, comme celui du « kina-kina », de l'ipéca, du qinghao, du changsan.

Les médecines traditionnelles africaines, asiatiques, indiennes, ptolémaïques font référence à l'utilisation d'extraits de végétaux.

Des moisissures ont été probablement utilisées dans l'antiquité. Un groupe d'anthropologistes de l'université du Massachusetts a observé une fluorescence caractéristique des cyclines au niveau des os de squelettes exhumés provenant de la civilisation soudano-nubienne (350 avant Jésus-Christ). Il est probable que ces moisissures étaient utilisées par les Grecs, les Romains, les Carthaginois, les Hébreux et les Philistins.

Il semblerait que les moisissures de type *Penicillium* soient utilisées depuis l'antiquité par les égyptiens et les Hébreux. Elles le sont dans certaines régions de l'Himalaya comme le Bhoutan.

2. Développement de la microbiologie

L'idée que certaines maladies puissent être dues à des êtres vivants et invisibles a été émise au I^{er} siècle avant Jésus-Christ par Marcus Terentius Varro (116-27 avant JC.) ; il admettait « l'existence de certains animaux minuscules, que les yeux ne peuvent voir, mais qui, au moyen de l'air et en passant par la bouche et les narines, atteignent le corps et y engendrent de graves maladies ».

Cependant il faut attendre la fin du XV^e siècle, pour qu'apparaissent les premières idées « modernes » sur les maladies infectieuses. Elles concernent surtout la syphilis.

En 1496, Ulsénius en affirme la contagiosité, puis vers 1519, Van Hutten propose comme agents étiologiques « de petits vers ailés » et Paracelse de « petits germes vivants ».

La première mention observation « microbienne directe » remonte à 1656 par Athanase Kircher (1602-1680) qui croit avoir vu de « minuscules vers » dans le sang de malades atteints de la peste.

Au milieu du XVIII^e siècle, l'italien Spallanzani (1729-1799) réussit le premier à cultiver des bactéries dans des flacons contenant du jus de viande, à réfuter la thèse de la génération spontanée et à découvrir la division bactérienne par scissiparité.

Le dernier quart du XIX^e siècle verra la découverte des principaux agents pathogènes, grâce au développement de microscopie optique, de l'anatomopathologie et de la culture et de l'identification bactérienne.

3. Du développement des antibiotiques...

L'ère moderne de la chimiothérapie débuta avec les travaux du médecin allemand Paul Ehrlich (1854-1915).

Ehrlich pensa qu'une substance chimique ayant une toxicité sélective, qui tuerait les agents pathogènes et non les cellules humaines, pourrait être efficace dans le traitement des maladies. Il espérait trouver une molécule de colorant toxique, un « boulet magique », qui se fixerait spécifiquement aux microbes pathogènes et les détruirait : c'est pourquoi il commença à expérimenter les colorants.

Dès 1904, Ehrlich observa que le *rouge Trypan* était actif et pouvait être utilisé comme agent thérapeutique contre le trypanosome responsable de la maladie du sommeil en Afrique. Plus tard, Ehrlich et un jeune scientifique japonais Sahachiro Hata, testèrent divers dérivés arsenicaux sur des lapins infectés par la syphilis et notèrent que le composé 606, l'arsphénamine, était actif sur les spirochètes de la syphilis.

L'arsphénamine fut commercialisé en 1910 sous le nom de Salvarsan®.

Les succès d'Ehrlich dans la chimiothérapie de la maladie du sommeil et de la syphilis démontrèrent son concept de la toxicité sélective et conduisirent aux essais de centaines de composés pour leur potentiel thérapeutique.

En 1927, le géant de l'industrie chimique allemande, LG.Farbenindustrie, entreprit, sous la direction de Gerhard Domagk, une recherche à long terme d'agents chimiothérapeutiques. La société fournit un grand nombre de colorants et d'autres produits chimiques que Domagk testa pour leur activité contre les bactéries pathogènes et pour leur toxicité chez les animaux. Au cours de cet examen systématique, Domagk découvrit que le rouge Prontosil, un nouveau colorant du cuir, était non toxique pour les animaux et protégeait totalement les souris contre les streptocoques et les staphylocoques pathogènes, ces résultats furent publiés en 1935 et au cours de la même année, les scientifiques français Jacques et Thérèse Tréfouel montrèrent que le rouge Prontosil était converti dans le corps en sulfanilamide, le véritable facteur actif. Domagk avait réellement trouvé les sulfamides et il reçut le prix Nobel en 1939 pour sa découverte.

Après la découverte de la pénicilline en 1929, la recherche d'autres antibiotiques à partir de microorganismes s'intensifia et plusieurs molécules furent progressivement introduites sur le marché.

4....À l'émergence de résistances

Dès 1945, Fleming observa néanmoins que les bactéries, auparavant sensibles à l'antibiotique, parvenaient à se multiplier en présence de concentrations croissantes de l'antibiotique.

Dans une interview accordée au New York Times, Fleming mettait en garde: «... *the greatest possibility of evil in self-medication is the use of too small doses, so that, instead of clearing up the infection, the microbes are educated to resist penicillin and a host of penicillin-fast organisms is bred out which can be passed on to other individuals and from there to others until they reach someone who gets a septicæmia or a pneumonia which penicillin cannot save.* »=> «la plus grande possibilité de mal dans l'automédication est l'utilisation de doses trop faibles, de sorte que, au lieu d'éradiquer l'infection, les microbes sont éduqués à résister à la pénicilline et une foule d'organismes résistants à la pénicilline sont à d'autres personnes et de là aux autres jusqu'à ce qu'ils atteignent une personne qui reçoit une septicémie ou une pneumonie dont la pénicilline ne pourrait pas soigner »

II. Définitions :

1. antibiotique :

Un **antibiotique** (du grec *anti* : « contre », et *bios* : « la vie ») est une substance, d'origine naturelle ou synthétique, agissant spécifiquement sur une étape essentielle du métabolisme des bactéries. Il a une action spécifique de blocage (action bactériostatique) ou de destruction des bactéries (action bactéricide).

N.B : Les **antiseptiques** ne sont pas des antibiotiques. Leur fonction est d'éliminer ou de tuer un maximum de germes (bactéries, champignons, virus,...) au niveau des tissus vivants, dans la limite de leur tolérance. Leur mode d'action n'est pas spécifique, ils ne s'utilisent que localement en application externe. Ils peuvent provoquer des lésions et/ou retarder la cicatrisation.

2. Infection :

Les maladies infectieuses sont des maladies fréquentes, tant en consultation qu'à l'hôpital. Plus du quart des malades hospitalisés reçoivent au moins un antibiotique à titre curatif ou préventif.

Le terme **infection** désigne l'invasion d'un organisme vivant par des micro-organismes pathogènes en résistant aux défenses de l'hôte et en se multipliant (virulence).

Le pouvoir pathogène de ces germes peut également être dû à leur aptitude à sécréter une toxine, macromolécule douée d'une action toxique chez l'homme (toxicité).

Une antibiothérapie appropriée sera adaptée en cas d'infections d'origine bactérienne.

3. infection nosocomiale :

une infection nosocomiale est une infection qui n'existait pas chez le patient ou qui n'était pas en phase d'incubation lorsque celui-ci est entré à l'hôpital. Elle inclut toute infection acquise durant l'hospitalisation et se manifestant cliniquement après la sortie de l'hôpital

3-1facteurs de prédisposition :

- intervention chirurgicale ou autre procédure invasive
- cathéter urinaire ou intraveineux
- hôte immunodéprimé par une maladie sous jacente (ex :leucémie) ou par des traitements(ex : agent immunosuppresseurs).

3-2sites courants de l'infection :

Les infections de l'appareil urinaire : le facteur favorisant est la sonde de Foley

Les infections respiratoires : la pneumonie est la seconde infection nosocomiale la plus courante et elle est associée à une mortalité et une morbidité significative.

Infection des plaies chirurgicales : une plaie est considérée comme infectée si elle laisse s'écouler du matériel purulent.

Les facteurs favorisants sont la diminution et les mauvaises techniques chirurgicales

L'infection des dispositifs intra vasculaires : qui peut provoquer des septicémies et des endocardites.

3-3Les organismes les plus courants :

bacilles gram négatif, E-coli, Pseudomonas aeruginosa, proteus, Providencia, streptocoque, Staphylococcus aureus et les organismes anaérobies.

III.Le germe :

1. Prélèvements :

Les prélèvements bactériologiques doivent précéder la mise en route du traitement.

2. Etude de la sensibilité du germe aux antibiotiques :

2-1-Concentration minimale inhibitrice (CMI) :

La concentration minimale inhibitrice est la plus faible concentration d'antibiotique inhibant toute culture visible après 18 heures de culture à 37°C.

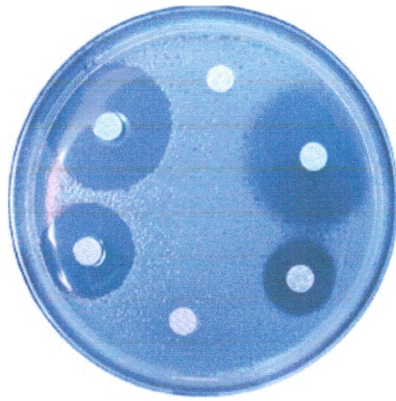
Elle est exprimée en mg/l. Elle caractérise l'effet bactériostatique d'un antibiotique sur une bactérie.

▪ Détermination de la CMI en milieu liquide :

- Un même inoculum bactérien de 10^6 bactéries par ml est mis en contact avec une gamme d'antibiotiques de concentration croissante (de progression géométrique de raison 2) :
- Après 18 heures, le premier tube dans lequel il n'y a plus de croissance visible indique la CMI.

▪ Détermination de la CMI en milieu solide (antibiogramme) :

- Sur une gélose culture standardisée de Müller-Hinton ensemencée par la souche à étudier (10^6 bactéries par ml), des disques de papier contenant une concentration définie d'antibiotique sont déposés.
- À partir du disque, l'antibiotique diffuse dans la gélose, réalisant des concentrations progressivement décroissantes lorsque l'on s'éloigne du disque.
- Après 18 heures, le diamètre d'inhibition entourant les disques permet de définir la CMI à l'aide de courbes de concordance.
- Plus le diamètre est large, plus la CMI est basse et plus la souche est sensible.
- Pour le clinicien, la réponse est rendue sous la forme S- I- R à l'antibiotique testé.



Un antibiogramme (évaluation de l'efficacité des antibiotiques)

Interprétation :

Si pour la l'antibiotique considéré, la CMI du germe est :

- Inférieure aux taux sériques obtenus avec une posologie usuelle, la souche est dite **sensible** : succès thérapeutique probable.
- Supérieure aux taux sériques obtenus avec une posologie usuelle, la souche est dite **résistante** : échec thérapeutique probable.
- Voisine des taux sériques, la souche est dite **intermédiaire** : succès thérapeutique imprévisible.

2-2-Concentration minimale bactéricide (CMB) :

Dans les infections graves, il ne suffit pas de savoir si les antibiotiques inhibent la croissance du germe, mais il faut connaître ceux qui détruisent ce germe par la mesure de la concentration minimale bactéricide (CMB).

La CMB est la plus petite concentration d'antibiotique laissant moins de 0.01% de survivants de l'inoculum initial après 18 heures de culture à 37°C.

Elle est exprimée en mg/l. elle caractérise l'effet bactéricide de l'antibiotique pour une bactérie.

▪ **Détermination de la CMB :**

Repiquage sur milieu gélosé des tubes ne montrant pas de croissance visible lors de l'étude des CMI en milieu liquide et comparaison avec une gamme témoin.

▪ **Intérêt :**

La détermination de la CMB permet de différencier les antibiotiques bactéricides et les antibiotiques bactériostatiques :

- Antibiotiques bactéricides : CMB proche de la CMI.
- Antibiotiques bactériostatiques : CMB éloignée de la CMI.

3.2.Effet post-antibiotique :

▪ **Définition :**

L'effet post-antibiotique représente la persistance d'un **effet inhibiteur** alors que **l'antibiotique n'est plus présent** dans le milieu de culture.

La durée de cet effet correspond au temps minimal pour que les bactéries retrouvent leur vitesse de croissance normale.

Il est prolongé pour les aminosides et faible pour les bétalactamines.

▪ **Intérêt clinique :**

L'effet post –antibiotique permet de déterminer le **rythme d'administration** des antibiotiques (aminosides en administration monodose journalière).

IV. Le site infectieux :

Pour être actif, l'antibiotique doit arriver au contact de la bactérie dans les tissus et/ou compartiments (LCR, bile,...) de l'organisme.

Tab N° 1 : Diffusion des antibiotiques au niveau du foyer infectieux	
Urine	<ul style="list-style-type: none"> - Bétalactamines - Polymyxines - Quinolones - Chloramphénicol - Aminosides - Cotrimoxazole - Cyclines
Poumon	<ul style="list-style-type: none"> - Macrolides - Phénicolés - Bétalactamines - Fluoroquinolones - Cyclines - Cotrimoxazole - Aminosides
Lymphes	<ul style="list-style-type: none"> - Phénicolés - Cotrimoxazole - Fluoroquinolones - Ampicilline
Méninges	<ul style="list-style-type: none"> - Phénicolés - Métronidazole - Pénicilline - Céphalosporines de 3^{ème} génération (inj.) - Péfloxacine, - Cotrimoxazole - Fosfomycine, - Rifampicine
Bile	<ul style="list-style-type: none"> - Ceftriaxone - Péfloxacine - Rifampicine - Macrolides - Céfopérazone, - céfamandole - Thiamphénicol - Cyclines
Intracellulaire	<ul style="list-style-type: none"> - Cyclines - Phénicolés - Fluoroquinolones - Rifampicine - Cotrimoxazole
Os	<ul style="list-style-type: none"> - Fluoroquinolones - Bétalactamines - Rifampicine - Aminosides
Cerveau	<ul style="list-style-type: none"> - Phénicolés - Péfloxacine - Céphalosporines - Pénicilline A, M - Métronidazole - Clindamycine - Vancomycine

V.Terrain :

Le choix d'un antibiotique doit tenir compte du terrain du patient. On distingue les états physiologiques (enfant, femme enceinte et sujet âgé) des états pathologiques (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, allergie,...).

➤ Enfant :

- Chez le **nourrisson** et l'**enfant**, deux antibiotiques sont contre- indiqués :
 - Les quinolones avant l'âge de 15 ans (lésions des cartilages articulaires) sauf si le pronostic vital est menacé;
 - Les tétracyclines avant l'âge de 8 ans (hypoplasie de l'émail dentaire et dyschromies dentaires).
- Chez le **prématuré** et le **nouveau-né**, les antibiotiques contre-indiqués sont :
 - Les quinolones ;
 - Les tétracyclines ;
 - Les phénicolés (syndrome gris du nourrisson) ;
 - Le sulfaméthoxazole et le triméthoprim (immaturité du système enzymatique hépatique).

➤ Femme enceinte :

La possibilité d'**effets tératogènes** pendant les 12 premières semaines des grossesse ou d'effets toxiques pour le fœtus limite le nombre d'antibiotiques utilisables chez la femme enceinte.

- Sont utilisables pendant toute la grossesse :
 - Pénicilline ;
 - Céphalosporine ;
 - Polymyxines (colistine) ;
 - Polypeptides ;
- Sont contre- indiqués pendant la grossesse :
 - Les tétracyclines ;
 - Le sulfaméthoxazole et triméthoprim ;
 - Le chloramphénicol ;
 - Les aminosides (sauf si le pronostic vital est en jeu) ;
 - Les quinolones
 - Les nitro-imidazolés sont contre- indiqués pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse.
 - Les nitrofuranes sont contre-indiqués pendant les deux dernières semaines de la grossesse.

➤ Sujet âgé:

On observe chez le sujet âgé un ralentissement de l'absorption digestive des antibiotiques, une diminution de leur élimination urinaire et une augmentation de leurs concentrations plasmatiques liées à une altération de la fonction rénale, il faut donc :

- choisir les molécules les moins toxiques ;
- adapter les posologies ;
- utiliser la voie parentérale

VI. Classification des antibiotiques selon leur structure chimique :

1-Les betalactames :

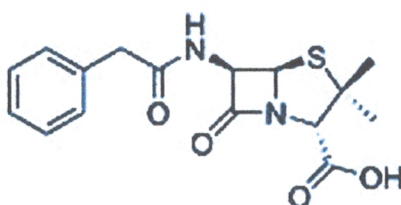
se caractérisent par son noyau : l'acide 6-aminopénicillanique qui fut isolé en 1957
Elles se subdivisent en plusieurs groupes :

1-1-les pénames : peut être divisée, en fonction de l'hétéroatome fixé en position 1 du cycle penta-atomique saturé .

1-1-1Pénicillines

l'activité antibactérienne produite par *Penicillium notatum* a été découverte par Fleming en 1928. De nouvelles héli-synthèses ont été rendues possibles, à partir de 1957, avec l'isolement du noyau 6-aminopénicillanique qui consiste en un anneau thiazolidine lié à l'anneau bêtalactame.

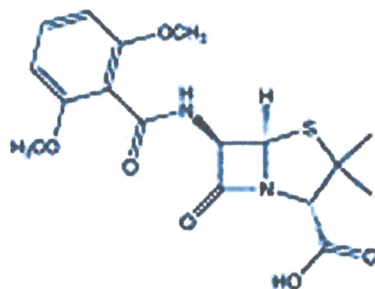
1-1-1-1groupe de la benzylpénicilline (groupe G).



Benzylpénicilline

1-1-1-2 groupe de la méticilline (groupe M).

L'apparition de souches de *Staphylococcus aureus* productrices de pénicillinases a nécessité la synthèse de molécules stables à l'hydrolyse par cet enzyme. La première molécule synthétisée a été la méticilline qui diffère de la benzylpénicilline par la substitution en 2' et 6' du cycle benzénique par des groupements méthoxy, entraînant un encombrement stérique autour de la liaison amide.

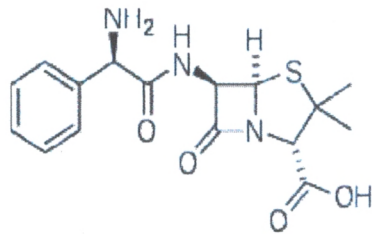


Méticilline

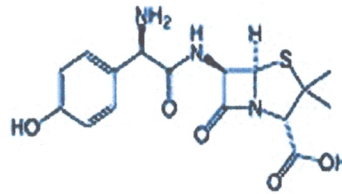
1-1-1-3 groupe des aminopénicillines

Une augmentation de l'activité des pénicillines sur les bacilles à Gram négatif a été obtenue par l'introduction d'un groupement ionisé en position α de la chaîne latérale du noyau bêtalactame, tel un groupement aminé ou hydroxyle.

Les aminopénicillines comprennent l'ampicilline, les « pro-drogues » de celle-ci, et un analogue chimique très voisin : l'amoxicilline.



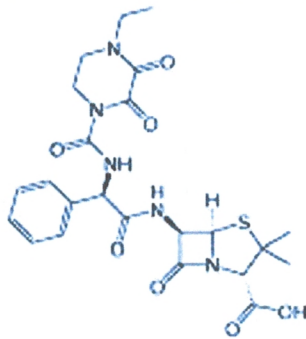
Ampicilline



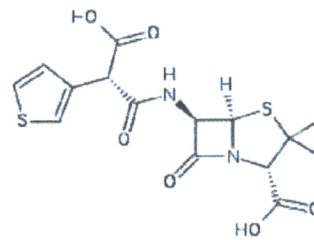
Amoxicilline

1-1-1-4 Groupe des pénicillines à large spectre avec activité anti-pseudomonale

l'introduction d'un groupe acide (*carboxy* et *sulfopénicillines*) ou basique (*N-acylpénicillines*, y compris les *uréidopénicillines*) en cette position augmente l'activité sur les bacilles à Gram négatif. L'encombrement stérique est en partie responsable de cette activité, notamment sur les souches productrices de bêtalactamases.



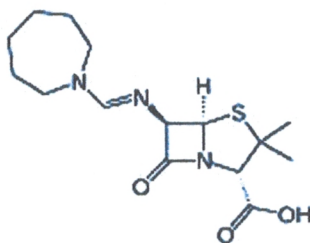
Pipéracilline
(Uréidopénicillines)



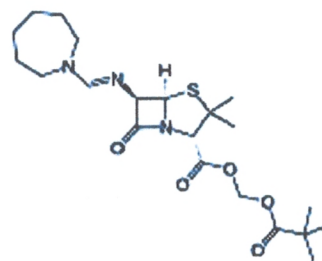
Ticarcilline
(Carboxypénicillines)

1-1-1-5 Amidinopénicillines

Il s'agit de molécules qui possèdent un noyau pénème, mais qui se différencient des pénicillines par une liaison amide en position 6. Le mécillinam se caractérise par la présence d'un noyau azépine fixé sur la liaison amide.



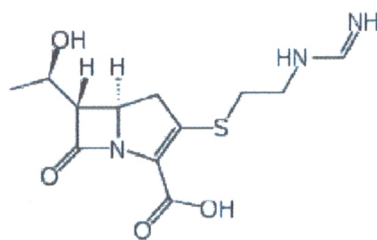
Mécillinam



Pivmécillinam

1-2-les pénèmes

Les pénèmes se caractérisent par la présence d'un cycle penta-atomique insaturé collé au cycle azétidinone. En fonction de l'hétéroatome fixé en position 1, on distingue 3 groupes : les pénèmes (X = soufre), les carbapénèmes (X = méthylène) et les oxa-1-pénèmes (X = oxygène).

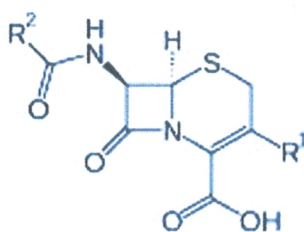


Imipénème

1-3-Céphèmes :

L'histoire des céphalosporines a commencé en 1945 avec la découverte de l'activité antibactérienne et thérapeutique d'un filtrat de culture ou d'extrait brut de *Cephalosporium acremonium*

Les céphalosporines se caractérisent par un cycle bêtalactame auquel est accolé un cycle dihydrothiazolidine.



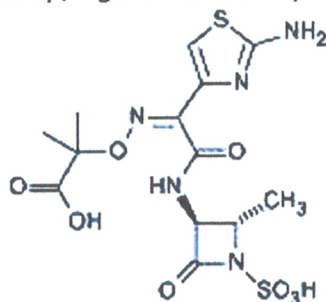
Céphalosporine

Tab N°2 : Différentes générations de céphalosporines

Première génération	céfadroxyl, céfaloridine, céfalotine, céfapirine, céfazoline, céfradine, céfalexine, céfatrizine, céfador
Deuxième génération	céfamandole, céfotiam, céfoxitine (céphamycine), céfuroxime, céforanide
Troisième génération	céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, céfopérazone, ceftizoxime, cefsulodine, latamoxef (céphamycine), céfotétan (céphamycine)
Céphalosporines à très large spectre	céfépime, cefpirome

1-4- Les monolactames :

les monolactames sont caractérisés par une structure monocyclique (hétérocycle azétidinone) différent du double cycle rencontré chez les autres bêtalactamines.ils sont produits par un certain nombre d'espèces bactériennes : *Gluconobacter sp*, *Acetobacter sp*, *Pseudomonas sp*, *Chromobacterium sp*, *Agrobacterium sp*.

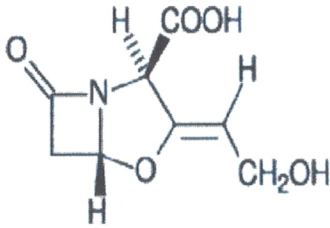


Aztréonam

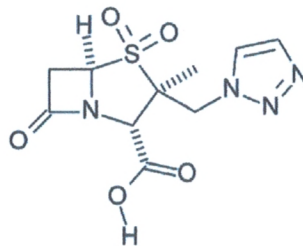
1-5- Inhibiteurs de bêta-lactamases :

Ce sont des inhibiteurs irréversibles des bêta-lactamases et qui n'ont quasiment aucune activité antibactérienne.

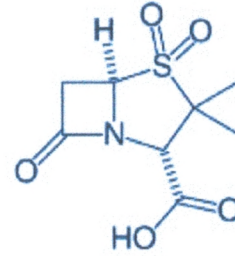
Le sulbactam et le tazobactam sont des sulfones de l'acide pénicillanique, alors que pour l'acide clavulanique, le soufre du cycle thiazolidine des pénicillines est remplacé par un oxygène, ce qui en fait un clavame.



Acide clavulanique



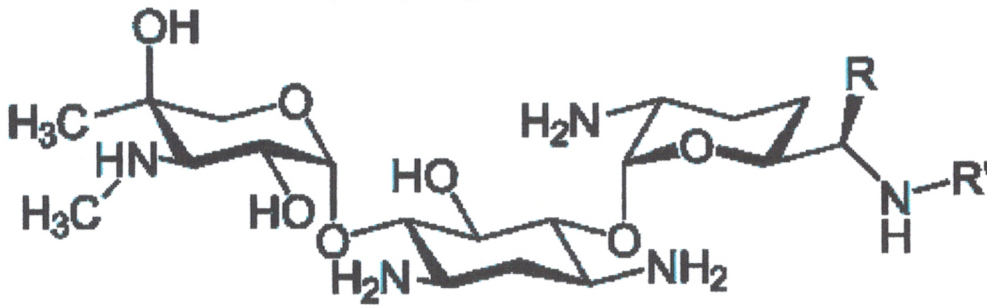
Tazobactam



Sulbactam

2- les aminosides :

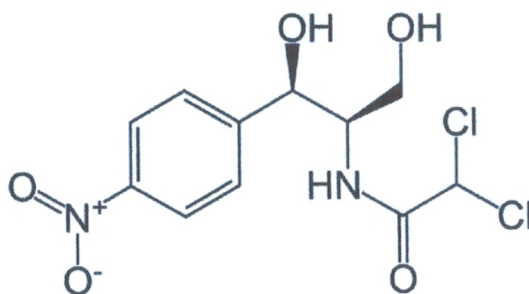
Le chef de file des aminocyclitolés, la streptomycine, a été extraite en 1943 par Schatz à partir d'une souche de *Streptomyces griseus* isolée du sol.



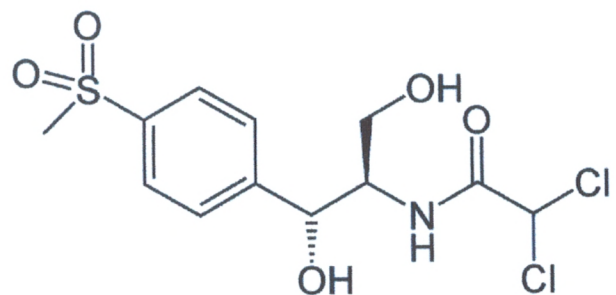
Gentamicine

3- Chloramphénicol et thiamphénicol

Le chloramphénicol fut isolé de *streptomyces venezuelae* en 1947 et synthétisé dès 1948



Chloramphénicol

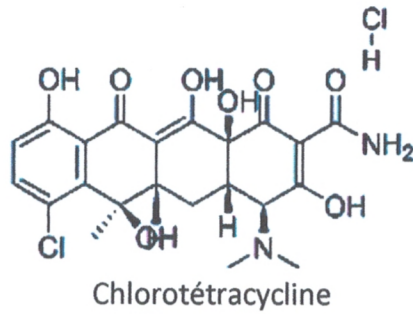


thiamphénicol

4-Tétracyclines:

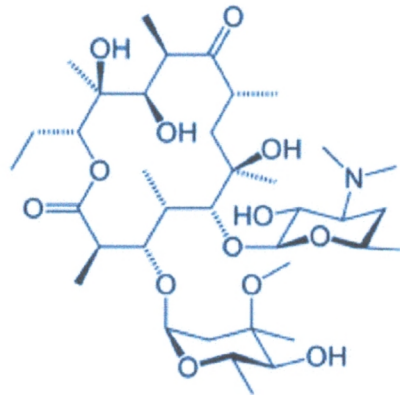
Le premier représentant de ce groupe d'antibiotiques, la *chlorotétracycline*, a été isolé de *streptomyces aureofaciens* en 1948.

Qu'elles soient d'origine naturelle ou semi synthétique, elles ont en commun la structure chimique naphtacène-carboxamide.



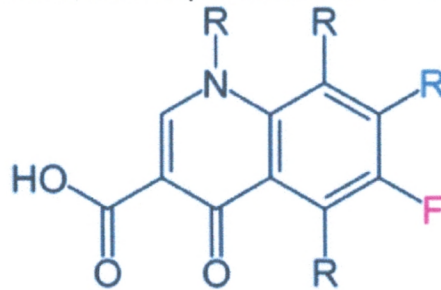
5-Les macrolides

Les antibiotiques de la famille des macrolides ont été isolés de différentes espèces de *streptomyces* dès 1952 (érythromycine).



6-les quinolones

Les quinolones et fluoroquinolones forment une large classe d'antibactériens de synthèse qui comprend les dérivés de l'acide nalidixique découvert en 1962

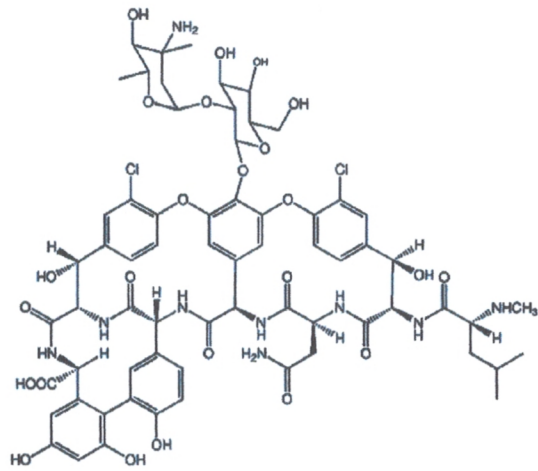


des quinolones: le groupe R (bleu) est assez souvent un groupe pipérazine; si la molécule est liée à un fluor (rouge), il s'agit d'une fluoroquinolone

7-Antibiotiques antistaphylococciques: vancomycine, rifampicine

7-1-Vancomycine

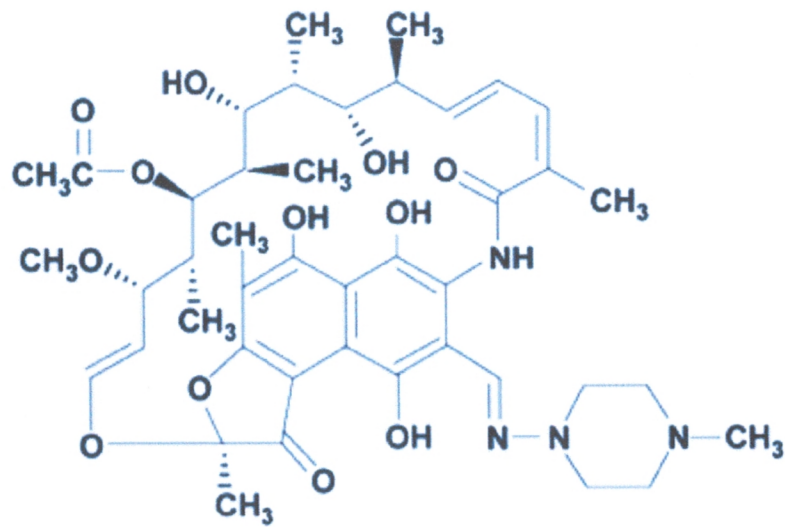
L'apparition rapide, au début des années cinquante, de staphylocoques dorés résistants aux antibiotiques alors disponibles, comme la pénicilline, l'érythromycine ou les tétracyclines, stimula la recherche de nouveaux agents anti-microbiens. Un germe cultivé dans la boue de la jungle de Bornéo, *Streptomyces orientalis*, produisait une substance bactéricide contre pratiquement toutes les souches des staphylocoques testées. L'agent antimicrobien isolé et purifié fut nommé vancomycine.



la vancomycine

7-2-Rifampicine

Une nouvelle classe d'antibiotiques fut isolée en 1957 à partir de produits de fermentation de *Nocardia mediterranei*. Les composants de cette nouvelle classe d'antibiotiques furent appelés rifamycines



la rifampicine

VII. Spectre d'action des différentes classes d'antibiotique :

Tab N°3 : Spectre d'action des ATB

		Les classes	Spectre d'action
Les betalactames	Pénames	Groupe G	Etroit, essentiellement cocci Gram positif (à l'exception des staphylocoques producteurs de pénicillinase) et négatif, bacilles Gram positif, leptospires et tréponème
		Groupe M	Ces pénicillines (oxacilline et cloxacilline) ne sont pas inactivées par les pénicillinase des staphylocoques et sont utilisées dans le traitement des infection a staphylocoques sensibles(à l'exception des souches résistantes, dites méti-R
		Groupe A	Spectre de la pénicilline G plus certains bacilles Gram négatif (Escherichia coli, Proteus mirabilis, salmonelles, shigelles, Haemophilus influenzae
		Carboxypenicilline	La ticarcillines est particulièrement active sur le bacille pyocyanique et les entérobactéries résistants à l'ampicilline ou aux Céphalosporines classiques (Proteus)
		Ureidopenicilline	La piperacilline est active sur les bacilles gram négatif résistants a l'ampicilline (Klebsiella) sur le bacille pyocyanique et les entérocoques
		Amidino penicilline	Le pivmécillinam présente un spectre étroit limité aux enterobactéries et est réservé aux traitements des infections urinaires
	Céphèmes	1 ^{er} gén	Spectre Etroit limité aux cocci gram positif (staphylocoques méti-S et quelques bacilles gram négatif (enterobacteries, haemophilus influenzae)
		2 ^{eme} gén	Spectre élargi vers les entérobacteries mais leur activité antistaphylococcique est moindre Bonne activité pour les anaérobies pour la céfoxitine
		3 ^{eme} gén	Activité très augmenté vis-à-vis les bacilles gram négatif y compris pour les souches multi résistantes Bonne activité sur le bacille pyocyanique pour la ceftazidine
		A très large spectre	Possède une grande résistance vis-à-vis des céphalosporinases des enterobacteries et du bacille pyocyanique

	Pénèmes	L'imipénème possède un spectre exceptionnellement large : cocci gram positif (sauf staphylocoque méti-R), bacilles gram négatif, anaérobies gram négatif et gram positif (Bacteroides)
	Monobactames	Spectre limité aux cocci et bacilles gram négatif aérobies y compris le bacille pyocyanique
	Inhibiteurs des bêta-lactamases	Staphylocoque, certaines entérobactéries ampicilline résistante, Haemophilus influenzae
Aminosides		Staphylocoque méti-S Bacilles gram négatif aérobies Pasteurella, Listeria
Chloramphénicol et ses dérivés		Spectre théorique large ; à réserver aux infections à germe résistants aux autres antibiotiques mieux tolérés ou en cas de contre-indication des bêta-lactamines
Cyclines		Spectre large gram positif et négatif (mais nombreuses résistances des gram négatif), Brucella, Mycoplasma, Chlamydia, rickettsiae, Pasteurella, leptospires, tréponème, Haemophilus influenzae
Macrolides	Macrolides vrais	Staphylocoques méti-S, streptocoque, pneumocoque, Bordetella pertussis, Corynebacterium diphtheriae, Legionella, Chlamydiae, mycoplasmes, rickettsies, tréponemes, Borrelia, leptospires, Toxoplasma, anaérobies
	Macrolides apparentes	
Polypeptides		Bacilles gram négatif (sauf Proteus, Providencia, Serratia, Bacteroides), bacille pyocyanique
Sulfamides		Spectre large mais nombreuses résistances (entérobactéries en particulier), Toxoplasma, Nocardia, Pneumocystis
Imidazoles	Groupe des 5-nitro-imidazoles	Bactéries anaérobies gram positif et gram négatif
	Groupe des benzimidazoles	Parasites
quinolones	1 ^{er} gén	Essentiellement bacille gram négatif, sauf le bacille pyocyanique
	2 ^{ème} gén	Spectre large staphylocoque et bacilles gram négatif (entérobactéries et le bacille pyocyanique), Mycoplasma, Legionella, Chlamydia
ATB divers	Rifamycine	Bacille gram négatif (Brucella, Legionella), mycobactéries (tuberculose et lépre), staphylocoques
	Glycopeptides	Spectre étroit : cocci gram positif (surtout Staphylocoque méti-R et entérocoques)

	Acide fusidique	Spectre étroit : Staphylocoques et anaérobies gram positif
	Fosfomycine	Staphylocoques y compris méti-R Bacilles gram négatif

VIII. Mode d'action des antibiotiques :

Tab N°4 : Mode d'action des antibiotiques :

Les classes	Type d'activité	Mode d'action
Les betalactames	Bactéricide	Inhibition de la synthèse de la paroi de la bactérie en phase de croissance
Aminosides	Bactéricide	Inhibition de la synthèse protéique
Chloramphénicol et ses dérivés	bactériostatique	Inhibition de la synthèse protéique
Cyclines	bactériostatique	Inhibition de la synthèse protéique
Macrolides	bactériostatique	Inhibition de la synthèse protéique
Polypeptides	Bactéricide	Activité sur la membrane cytoplasmique
Sulfamides	bactériostatique	Inhibition de la synthèse de l'acide folique
Imidazoles		
quinolones	Bactéricide	Inhibition de la synthèse de l'ADN bactérien
rifamycine	Bactéricide	Inhibition enzymatique du métabolisme bactérien
glycopeptides	Bactéricide	Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne
Acide fusidique	bactériostatique	Inhibition de la synthèse protéique
fosfomycine	Bactéricide	Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne

IX. Résistance aux antibiotiques :

1. Mécanismes des résistances

1.1. Mécanismes génétiques

Un microorganisme peut avoir une résistance intrinsèque ou acquise envers une bactérie.

- La résistance intrinsèque est celle que développe un agent infectieux contre un médicament donné sans jamais avoir été en contact avec celui-ci.

- La résistance acquise survient lorsqu'il y a un changement dans l'ADN de la bactérie, si bien qu'un nouveau phénotype est exprimé.

Les bactéries peuvent développer des résistances par une mutation dans l'ADN chromosomal ou par l'acquisition d'un nouveau matériel génétique, porteur des gènes de résistance.

Ces gènes de résistance peuvent être transférés dans les bactéries par conjugaison, transduction et transformation, intégrés dans le chromosome et transmis de génération en génération, ou ils peuvent rester hors du chromosome sous forme de plasmide.

Dans la **conjugaison**, mécanisme le plus important pour la dispersion des résistances, les plasmides sont transférés par les pili sexuels par contact direct entre des bactéries. Le donneur et le receveur ont à la fin du processus une copie du plasmide.

Dans la **transduction**, des gènes de résistance du plasmide ou du chromosome sont transférés d'une bactérie à l'autre à l'aide de bactériophages.

Les bactéries peuvent acquérir des gènes de résistance par le procédé de **transformation**. Quand les bactéries meurent, elles libèrent leur ADN dans l'environnement. D'autres bactéries viables peuvent récupérer cet ADN et l'incorporer dans leur génome.

Le phénomène de **transposition** peut être cumulé aux mécanismes déjà mentionnés. Les transposons ont la particularité de pouvoir se déplacer d'un endroit à l'autre dans l'ADN chromosomal ou d'un plasmide à un autre ou du chromosome au plasmide.

1.2. Mécanismes biochimiques

Les mécanismes biochimiques peuvent être divisés en 4 catégories :

- Inactivation du médicament,
- Diminution de l'accès de l'antibiotique dans la bactérie,
- Augmentation de l'efflux d'antibiotique hors de la cellule,
- Altération de la cible.

Dans l'**inactivation** de l'antibiotique, le génome de la bactérie code pour une production d'enzymes capables d'inactiver ou détruire certains antibiotiques (bêtalactamines, aminoglycosides et chloramphénicol). Les bêtalactamases sont capables d'hydrolyser le cycle bêtalactame des pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes et monobactames.

Les bactéries à Gram négatif ont la capacité de diminuer la perméabilité des membranes en altérant soit le nombre, soit la nature de leurs porines, qui sont des canaux hydrophiles laissant diffuser à l'intérieur de la cellule des molécules de masse moléculaire faible.

Les bactéries à Gram négatif recourent également à des systèmes d'efflux. Une pompe, ancrée dans la membrane interne de la bactérie est capable d'éjecter par transport actif l'antibiotique hors de la bactérie grâce à des protéines périplasmiques et des canaux présents dans la membrane externe.

Les bactéries peuvent altérer la séquence des acides aminés des penicillin-binding proteins, ce qui conduit à un changement de conformation de ces protéines et l'affinité des antibiotiques pour leur cible s'en trouve diminuée.

Certains mécanismes de résistance sont spécifiques, et concernent un antibiotique ou une famille d'antibiotiques (par exemple, les bêtalactamases) ; d'autres sont non spécifiques et peuvent toucher différentes classes d'antibiotiques (fréquents avec les phénomènes d'efflux ou de diminution de la perméabilité des porines).

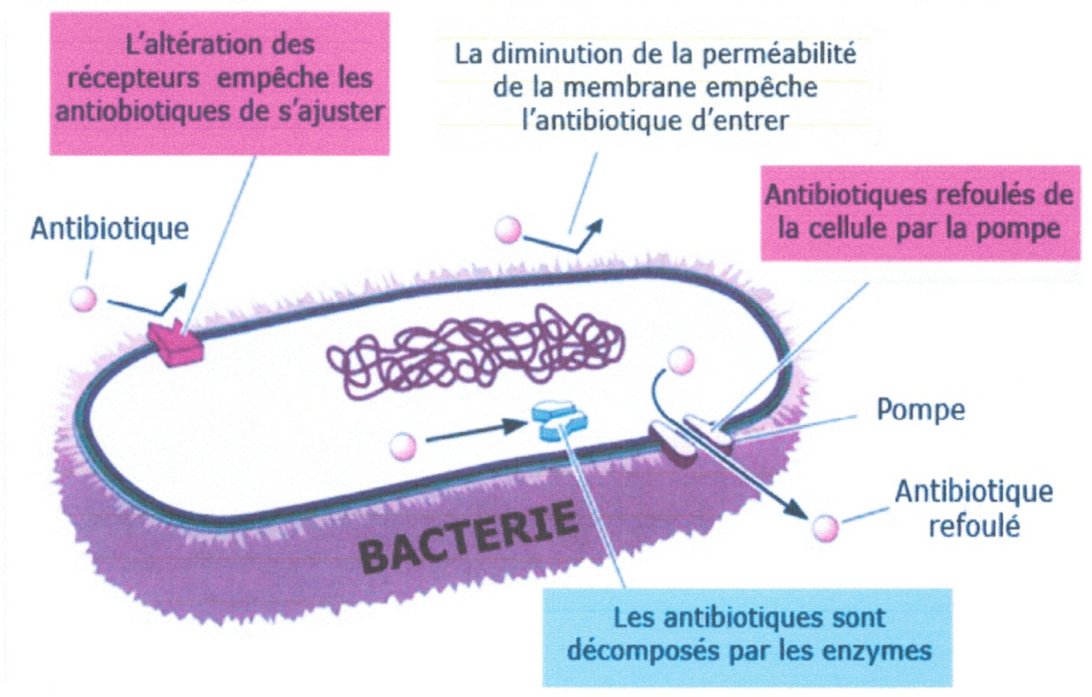


Figure 1. mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques

2. Facteurs contribuant à la résistance des antibiotiques

2.1 Utilisation des antibiotiques chez l'homme :

Fleming craignait qu'une utilisation de la pénicilline à grande échelle ne sélectionnât des bactéries résistantes et plaidait pour une administration intraveineuse uniquement sous surveillance médicale. Une commercialisation de pénicilline orale entraînerait selon lui une mauvaise utilisation.

Malgré tout, des spécialités orales « over-the-counter » de pénicilline et d'autres antibiotiques apparurent sur le marché et comme l'avait prédit Fleming, ces médicaments furent rapidement utilisés à mauvais escient à des doses suboptimales ou pour des maladies qui ne répondaient pas aux antibiotiques. L'utilisation d'un antibiotique force en effet les bactéries à s'adapter ou à disparaître sous l'effet du phénomène appelé pression sélective. Celles qui s'adaptent et survivent sont porteuses de gènes de résistance qu'elles peuvent ensuite transmettre à d'autres.

Les problèmes identifiés lors d'une utilisation inadéquate des antibiotiques sont par exemple des tests microbiologiques insuffisants au début de traitement et la difficulté de sélectionner un traitement dès lors empirique, où des antibiotiques à large spectre sont souvent prescrits. Les antibiotiques ont été administrés lors d'infections respiratoires d'origine virale, de bronchiolites ou de refroidissement, alors qu'ils n'ont pourtant pas d'effet dans ces pathologies.

Dès la disparition des symptômes, le traitement a été souvent interrompu, favorisant la rechute et le renouvellement d'une prescription.

Les antibiotiques se sont généralisés comme traitement efficace de lutte contre les infections jusqu'à devenir des médicaments pratiquement banalisés. Ainsi, toute mauvaise utilisation renforce considérablement la pression sélective des bactéries qui s'adaptent et se multiplient.

2.2. Les antibiotiques dans l'agriculture

Peu après leur introduction en médecine humaine, les antibiotiques ont été utilisés chez les animaux pour traiter différentes maladies infectieuses. Des antibiotiques, notamment la streptomycine, ont été vaporisés sur des arbres fruitiers et des légumes pour prévenir les dégâts du feu bactérien.

Au début des années 50, Stokstad et Jukes ont décrit que les antibiotiques avaient des propriétés de stimulateur de croissance chez les animaux.

De faibles quantités de *chlortétracycline* dans la nourriture de poulets pouvaient conduire à une amélioration des taux de croissance et à un gain de poids. Le mécanisme d'action est encore mal connu; les antibiotiques à faible dose inhiberaient le catabolisme de l'urée et des acides aminés par les bactéries de la flore intestinale.

Les bactéries résistantes chez l'animal peuvent ensuite être transférées à l'homme.

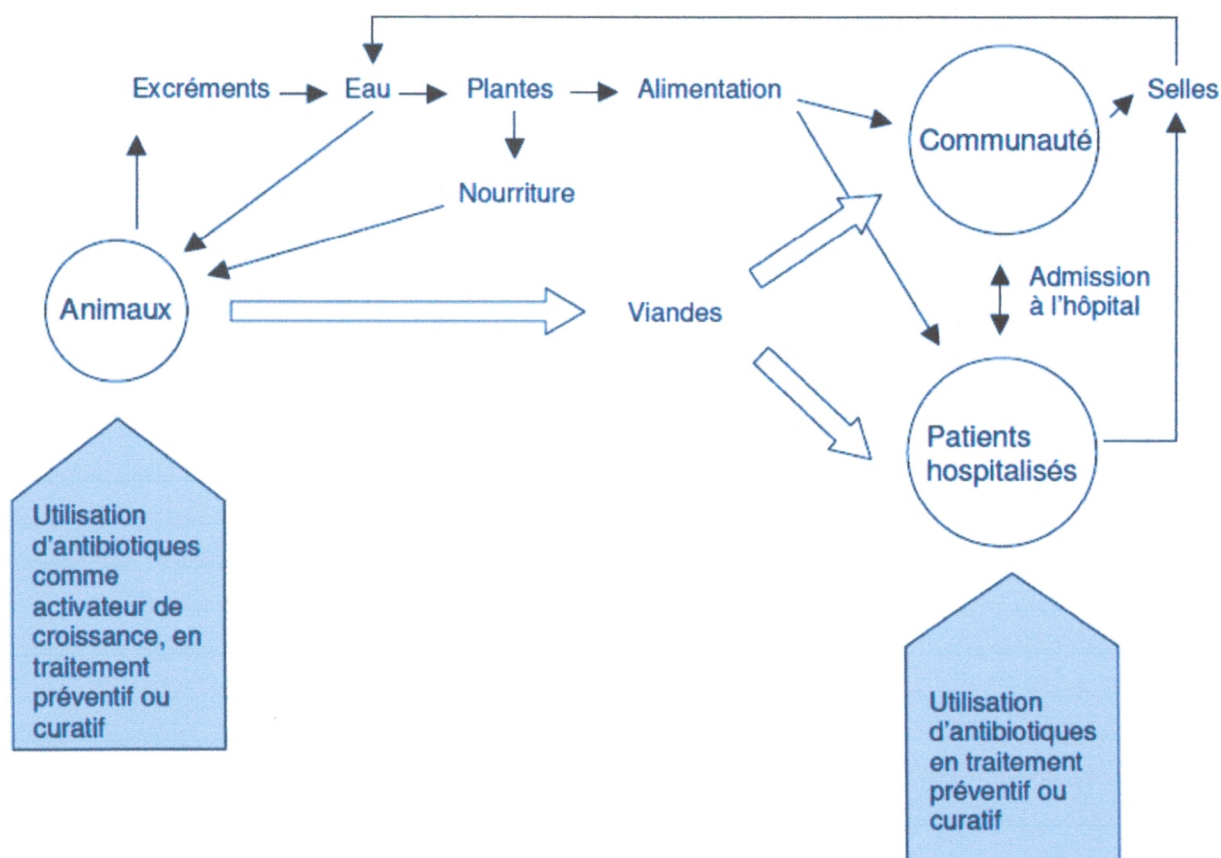


Figure 2. Principaux réservoirs des bactéries résistantes : population dans la communauté, patients hospitalisés, animaux, les pressions de sélection qu'ils subissent (flèches grises) et les principales voies de transmission des gènes de résistances.

3. Conséquences des résistances

Les patients infectés par une bactérie résistante ne répondent plus au traitement, ce qui rend les choix thérapeutiques plus délicats et plus complexes. Ces infections nécessitent le passage à des antibiotiques de deuxième intention, souvent moins bien tolérés et plus chers.

L'hospitalisation en est fréquemment prolongée et la morbidité, voire la mortalité s'en trouvent augmentées, en particulier dans les populations de patients plus fragiles.

Pour éviter des infections croisées, ces patients sont parfois installés dans des chambres individuelles. L'isolement est une source d'inconfort pour le patient et pourrait même favoriser une anxiété dans certains cas.

L'hôpital est un lieu privilégié pour le développement et la propagation des résistances. Les coûts en sont augmentés, engendrés par les analyses supplémentaires, les traitements et l'hospitalisation prolongée.

Lorsque les patients sont résistants à des antibiotiques par voie orale, un médicament par voie parentérale (ou une association de médicaments) est souvent prescrit. Le traitement est fréquemment plus cher et exige pour la voie parentérale la présence d'un personnel qualifié

pour l'administration.

Les coûts de consultation, de surveillance sont également plus élevés pour ce type de patient. Le programme de lutte contre les infections nosocomiales, en grande partie dues à des bactéries résistantes, demande un investissement important aux hôpitaux pour la mise en place et l'application des mesures de contrôle de l'infection.

X. Accidents liés aux antibiotiques :

Les antibiotiques peuvent induire chez les malades divers effets non désirés :

- Les uns sont des accidents toxiques, ils sont doses dépendants et prévisibles ;
- D'autres accidents sont dits allergiques ;
- Il existe aussi des accidents microbiologiques, liés à l'efficacité du traitement :
Soit par destruction brusque des bactéries et libération d'endotoxine (choc

toxinique).

Soit par modification de la flore saprophyte de l'hôte : les bactéries saprophytes étant détruites, certains agents infectieux résistant peuvent se développer en provoquant par exemple des diarrhées et des troubles digestifs.

Le tableau suivant présente les principaux effets secondaires des antibiotiques. La fréquence et l'intensité des effets secondaires sont liées à la durée du traitement, à la posologie utilisée et aux antécédents du malade.

Tab N° 5: Toxicité des antibiotiques

		Réaction allergique	Toxicité rénale	Toxicité auditive	Toxicité nerveuse	Toxicité hépa-tique	Toxicité hématologique	divers
Beta lactamines	pénicilline		1		2			
	céphalosporine		3					
aminosides								Blocage neuromusculaire en cas d'IM
tétracycline			4	5		6		Intolérance digestive Dents jaunes chez ENF≤8 Photosensibilité
Chloramphénicol								Contre indiqué chez NN et prématuré
Polypeptide			7					
Macrolides vrais								Intolérance digestive Troubles du rythme cardiaque pour l'érythromycine
Macrolides apparentés	Synergistine							
	Lincosamide							Colite pseudo membranaire
Rifamycine								Coloration orangé des urines Phlébite
Glycopeptides								
Ac.fusidique								
Sulfamides						8		Syndrome de lyell
Fluoroquinolones								Intolérance digestive Photosensibilisation Troubles du rythme cardiaque Arthralgie et tendinopathie
Nitrofurantoinine								Intolérance digestive Toxicité pulmonaire Coloration brunâtre des urines
métronidazole								Intolérance digestive



Pas de toxicité
Toxicité moyenne
Toxicité importante

1 :quelques accidents de toxicité rénale avec les pénicillines (antistaphylococcique méticilline)
 2 : la pénicilline G à forte doses peut entrainer des convulsion en perfusion veineuse
 3 : toxicité rénale pour la céfaloridine et la céfalotine
 4 : pour les tétracyclines périmées
 5 :toxicité vestibulaire par la minocycline
 6 : atteintes hépatiques mortelles à forte doses (IV) chez lzs femmes enceintes ou chez les insuffisant rénal
 7 :insuffisance rénale réversible, à forte doses ou en usage prolongé ou chez l'insuffisant rénal
 8 :toxicité hépatique rare (hépatite immunollergique, granulome hépatique)

XI. Modalités pratiques d'administration :

1- Voie d'administration :

- la voie orale est réservée a priori aux infections non sévères et aux antibiotiques présentant une bonne biodisponibilité ;
- la voie parentérale est la mieux adaptée aux infections graves : généralement perfusion courte, parfois injection IV directe, perfusion continue ou intramusculaire.

Il est indispensable de respecter les modalités d'administration préconisées pour chaque antibiotique.

2- Durée du traitement :

Elle est fonction de chaque type d'infection. Une antibiothérapie adaptée ne doit pas être prolongée inutilement.

Dans les infections communes des voies aériennes, la durée du traitement est de 5 à 6 jours. Pour d'autres infections, les durées préconisées sont plus longues :

- angine à streptocoque : 3-4 semaines ;
- endocardites : 4-6 semaines ;
- méningite : 10 à 45 jours ;
- infection ostéoarticulaire : 4-6 semaines
- tuberculose : 6-9 mois
- certains traitements-minute sont actuellement proposés (ex : traitement de l'urétrite gonococcique)

3-Prévention des accidents :

Les interactions des antibiotiques entre eux ou avec d'autres médicaments peuvent être à l'origine d'effets secondaires graves :

Interactions médicamenteuses des antibiotiques		
Médicament 1	Médicament 2	Conséquences
Aminosides	Aminosides	Majoration de l'otonéphrotoxicité
Clarithromycine	Bépridil, mizolastine, pimozide	Troubles du rythme
Cotrimoxazole	Méthotrexate	Toxicité hématologique du méthotrexate majorée
Cyclines	Rétinoïdes	Hypertension intra-crânienne
Enoxacine	Théophylline	Surdosage en théophylline
Erythromycine IV	Médicaments donnant des torsades de pointe	Trouble du rythme
Erythromycine	Bépridil, mizolastine, pimozide	Troubles du rythme
Josamycine	Pimozide	Troubles du rythme
Macrolides vrais (sauf spiramycine)	-Vasoconstricteurs de l'ergot de seigle (DHE, ergotamine) - Cisapride	Ergotisme Troubles du rythme
Moxifloxacin	Amiodarone	Troubles du rythme
Rifabutine	Saquinavir	Diminution d'activité de 2
Rifampicine	Antiprotéase, delavirdine	Diminution d'activité de 2
Triméthoprime	Méthotrexate	Toxicité hématologique de 2 majorée

XII. Aide du laboratoire de microbiologie à la conduite de l'antibiothérapie :

En raison des phénomènes de résistance acquise, le choix d'un traitement antibiotique ne peut être fait en se basant seulement sur le spectre d'activité théorique. L'aide de laboratoire est nécessaire pour guider ou rectifier la prescription ; ce dernier est en effet en mesure d'apprécier l'activité des antibiotiques sur une bactérie isolée ; elle-même responsable de l'état infectieux du malade. Pour toute infection sévère, il est important d'avoir fait, avant tout traitement, les prélèvements bactériologiques nécessaires. L'isolement du germe responsable de l'infection permettra la mise en place d'un traitement dit documenté ; dans le cas inverse, on parle de traitement probabiliste. Le laboratoire doit pouvoir répondre à au moins trois questions :

- **A quel(s) antibiotique(s) la souche est-elle sensible ?**

La sensibilité des germes est appréciée par l'antibiogramme bactériostatique, les germes sont alors définis comme « résistants » (R), « sensible » (S) ou de sensibilité intermédiaire.

- **L'activité antibiotique est-elle bactéricide ou bactériostatique ?**

La détermination de la CMI et de la CMB et du rapport CMB/CMI permet de préciser la nature de l'activité antibiotique. Le plus souvent, l'effet bactériostatique suffit en limitant la prolifération bactérienne et en permettant aux défenses de l'organisme d'entrer en jeu sans être dépassées. En revanche, dans des infections sévères (endocardites, septicémies...), il est très important d'utiliser un traitement antibiotique exerçant un effet bactéricide puissant.

- **Est-il utile d'associer des antibiotiques ?**

- Il y a plusieurs raisons théoriques d'associer des antibiotiques :
- élargir le spectre antibactérien ;
 - éviter la sélection des germes résistants par mutation chromosomique lors d'une monothérapie ;
 - renforcer la bactéricide.

XIII. Les Schéma thérapeutiques

1-Schéma thérapeutique en cardiologie

Streptocoque D	Penicilline G +Gentamycine et en cas d'allergie : vancomycine
Staphylocoques	Oxacilline Aminosides Rifampicine Vancomycine
Bacilles Gram-	Cephalosporines penicilline aminosides

2-CCI

- Cefazoline
- Cefotaxime
- Amoxicilline
- cefuroxime et aminosides

3-Dermato

- Penicilline G (syphilis, impetigo)
- josamycine, macrolides (staphylocoques, streptocoques)
- Doxycyclines (acné, chlamydia)

4-Gastro

Diarrhée à salmonelle ou shigelles	ofloxacine
Diarrhée à <i>Campylobacter</i>	ofloxacine cifprofloxacine ou ceftriaxone
Diarrhée à <i>Yersinia</i>	roxithromycine Alternative : ofloxacine
Pancréatite aiguë avec infection	Doxycycline : Alternative : ofloxacine
Cholécystite ou Abscess hépatique non amibien ou Sigmoidite diverticulaire	Ticarcilline Flagyl Gentamicine
Infection du liquide d'ascite	Ceftriaxone Flagyl Gentamicine

5-HC

Situation initiale	Germe(s) probable(s)	Antibiothérapie
Syndrome septique grave communautaire	cocci à Gram + dont pneumocoque et Staph BGN	Céfotaxime Gentamicine
Syndrome septique grave nosocomial	staph méti-R BGN	tazocilline Amikacine + Vancomycine
Fièvre aiguë chez le splénectomisé ou le drépanocytaire	Pneumocoque <i>Haemophilus</i> BGN	Ceftriaxone Gentamicine ou ciprofloxacine
Neutropénie prévue de courte durée		Céfotaxime, Claventin Gentamicine

6-Nephro

- céphalosporine de 2e ou 3e génération: le choix est fonction des produits admis dans un hôpital
- quinolone de 2ème génération; exemple: péfloxacine
- bêta-lactamine monobactam:

7-Neurologie

Situation initiale	Germe(s) probable(s)	Antibiothérapie
Purpura fulminans	Méningocoque Pneumocoque (rare)	Céfotaxime Ceftriaxone Amoxicilline
Méningite à examen direct positif	Pneumocoque Méningocoque <i>Haemophilus, E. col</i> Listeria	Céfotaxime Céfotaxime Céfotaxime Clamoxyl Gentamicine
Méningite à examen direct négatif Sans arguments pour listériose Avec arguments pour listériose		Céfotaxime Céfotaxime Gentamicine Amoxicilline

8-Neurochirurgie

Craniotomie - Intervention contaminée (sinus, oropharynx)	Cefuroxime Cefuroxime + metronidazole ou clindamycine
- Shunt ventriculo-péritoneal ou ventriculo-atrial ? ²	Cefuroxime ou trimethoprime/sulphamethoxazole ou vancomycine

9-Chirurgie générale

Chirurgie cardio-vasculaire - Circulation extra-corporelle - Matériel prothétique et pose de pace-maker - Chirurgie abdominale ou inguino-crurale	Cephalosporine I ou II Cephalosporine I ou II Cephalosporine I ou II ¹
Traumatologie/Orthopédie - Prothèse articulaires - Intervention de > 2 heures - Amputation de membres inférieurs (Ischémie) - Chirurgie arthroscopique - Laminectomie sans pose d'implant	Cephalosporine I ou II Cephalosporine I ou II Cephalosporine I ou II Prophylaxie non recommandée Prophylaxie non recommandée
Chirurgie des voies biliaires	Cephalosporine I ou II
Appendicectomie - Appendicite non perforée et non gangreneuse	Cephalosporine I ou II + metronidazole, ou cefoxitine
Chirurgie gynécologique	Cephalosporine I ou II ou Cefoxitine

10-ORL

Situation initiale	Germe(s) probable(s)	Antibiothérapie
Angines érythémateuse ou érythémato-pultacée avec TDR streptocoque A positif	Streptocoque A	Clamoxyl Clarithromycine:
Angine récidivante (>3 angines/hiver)	Flore mixte	Augmentin cefuroxime cefixime
Angine ulcéro nécrotique	Anaérobies Spirochète	Péni G Flagyl
Sinusite aiguë	Pneumocoque Haemophilus	Amoxicilline(+ac.clavulanique), cefuroxime Pyostacine :

11-Pédiatrie

- amoxicilline plus ac. Clavulanique
- cefotaxime
- Cefixime

12-OTR

Situation initiale	Germes	ATB
Arthrite aiguë	Staphylocoque Streptocoque	Oxacilline Gentamicine OU Céfotaxime
Ostéite aiguë	Staphylocoque Streptocoque BGN	Oxacilline Gentamicine Céfotaxime
Spondylodiscite aigue		Oxacilline Céfotaxime

13-Urologie

Situation initiale	Antibiothérapie
Cystite aigue simple	fosfomycine
Cystite compliquée de la femme	ofloxacin
Orchi-épididymite	Ceftriaxone doxycycline
Pyélonéphrite aigue simple	Ceftriaxone Céfotaxime genta
Prostatite aigue	ofloxacin

14-Pneumologie

Germe(s) probable(s)	Antibiothérapie
Pneumocoque	Clamoxyl roxythomycine
Legionelle Mycoplasma Chlamydia	Clamoxyl roxythomycine
<i>Haemophilus</i> Atypiques BGN	Augmentin Ceftriaxone Céfotaxime Clarithromycine
Pneumocoque	Augmentin Ceftriaxone Céfotaxime
Légionellose confirmée	levofloxacin Rifampicine : Clarithromycine
Streptocoque Anaérobies	Augmentin Ceftriaxone + Metronidazole
Staph Méti-S : Staph Méti-R : Entérobactéries "simples" : Entérobactéries à risque de BLSE : Entérobactérie avec BLSE <i>Pseudomonas</i> :	Oxacilline + gentamicine Vancomycine Céfotaxime ou Ceftriaxone gentamicine Amikacine ciprofloxacine Tiénam gentamicine Ticarcilline + Amikacine Ceftazidime Amikacine ciprofloxacine ceftazidime

15-Médecine interne

- amoxicilline+acide clavulanique
- les penems
- les aminosides : gentamicine, amikacine
- les fluoroquinolones actives sur les BGN : ciprofloxacine, ofloxacine et les fluoroquinolones -antipneumococcique (levofloxacine, moxifloxacine)
- les glycopeptides : vancomycine, téicoplanine, utilisés en cas d'infection à staphylocoque méti R ou à entérocoque
- les antituberculeux, le triméthoprime-Sulfaméthoxazole.

16-UMC

Pour une infection communautaire :

- Céfotaxime ceftriaxone
- + gentamicine
- + métronidazole

Pour une infection nosocomiale :

- Imipénème ou ceftazidime céfépime pipéracilline-tazobactam
- + amikacine
- + vancomycine
- + métronidazole

17-Maternité

- Preventif : Ampicilline, gentamicine, metronidazole
- Staphylocoques : cloxacycline, vancomycine
- clostridium, streptocoques : Ceftriaxone

18-Ophthalmologie

- Conjonctivites : Tetracyclines, rifamycine, quinolones
- Keratite : Ciprofloxacine, aminosides, Chloramphenicol, rifampicine

19- Réanimation

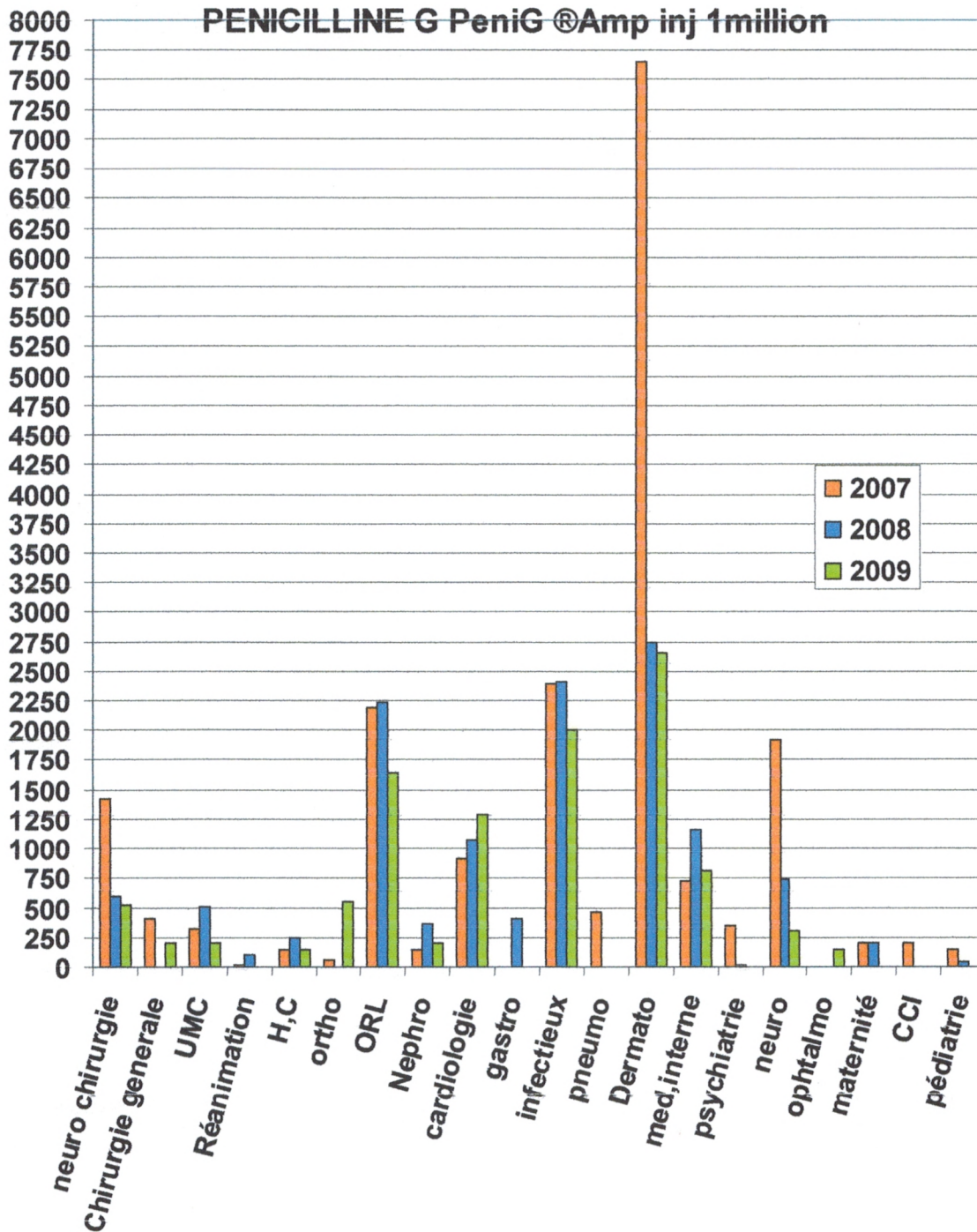
- Pencilline
- Quinolone
- Cephalosporines
- Vancomycine

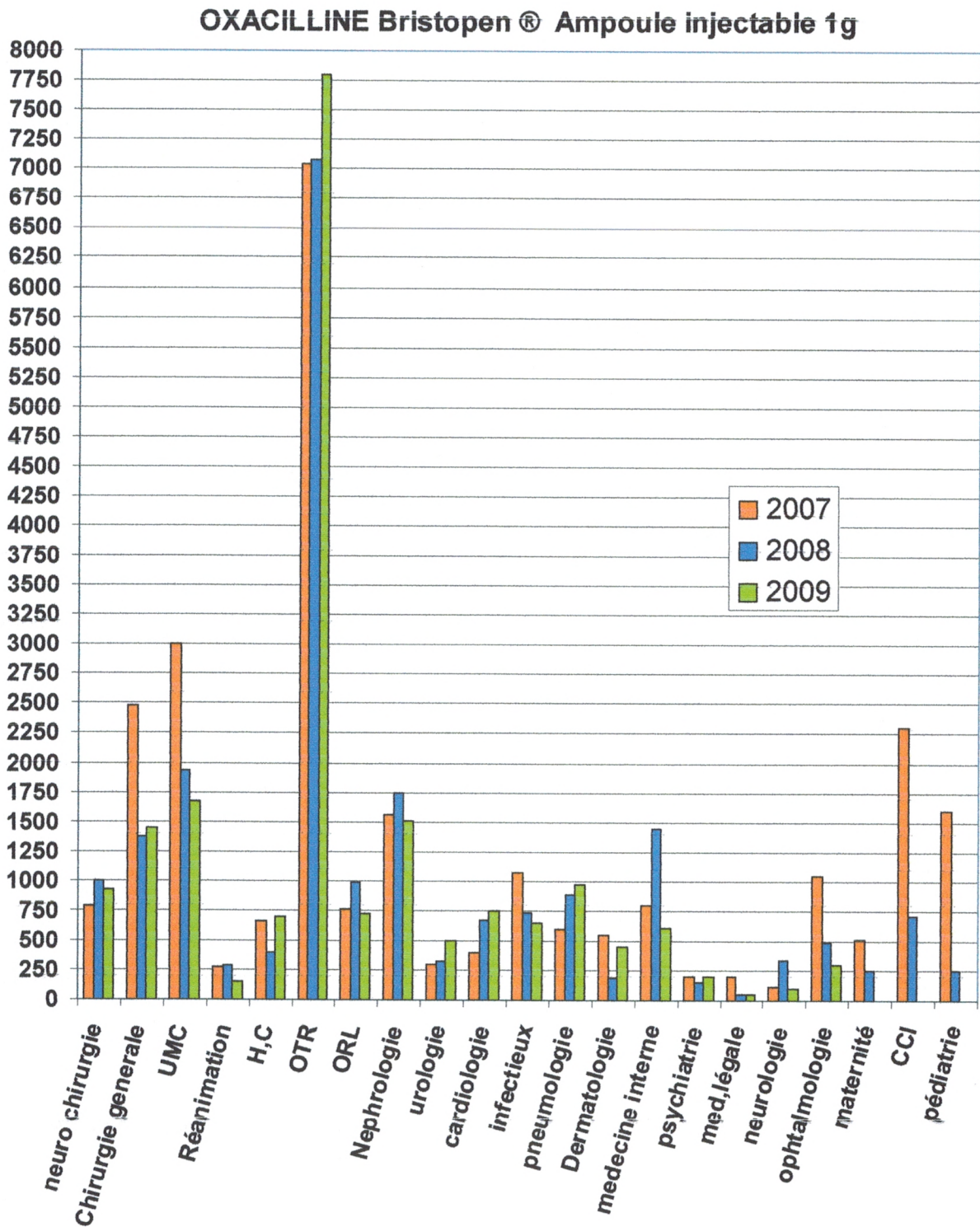
Consommation des antibiotiques par l'hôpital de tlemcen

A>Consommation selon les produits :

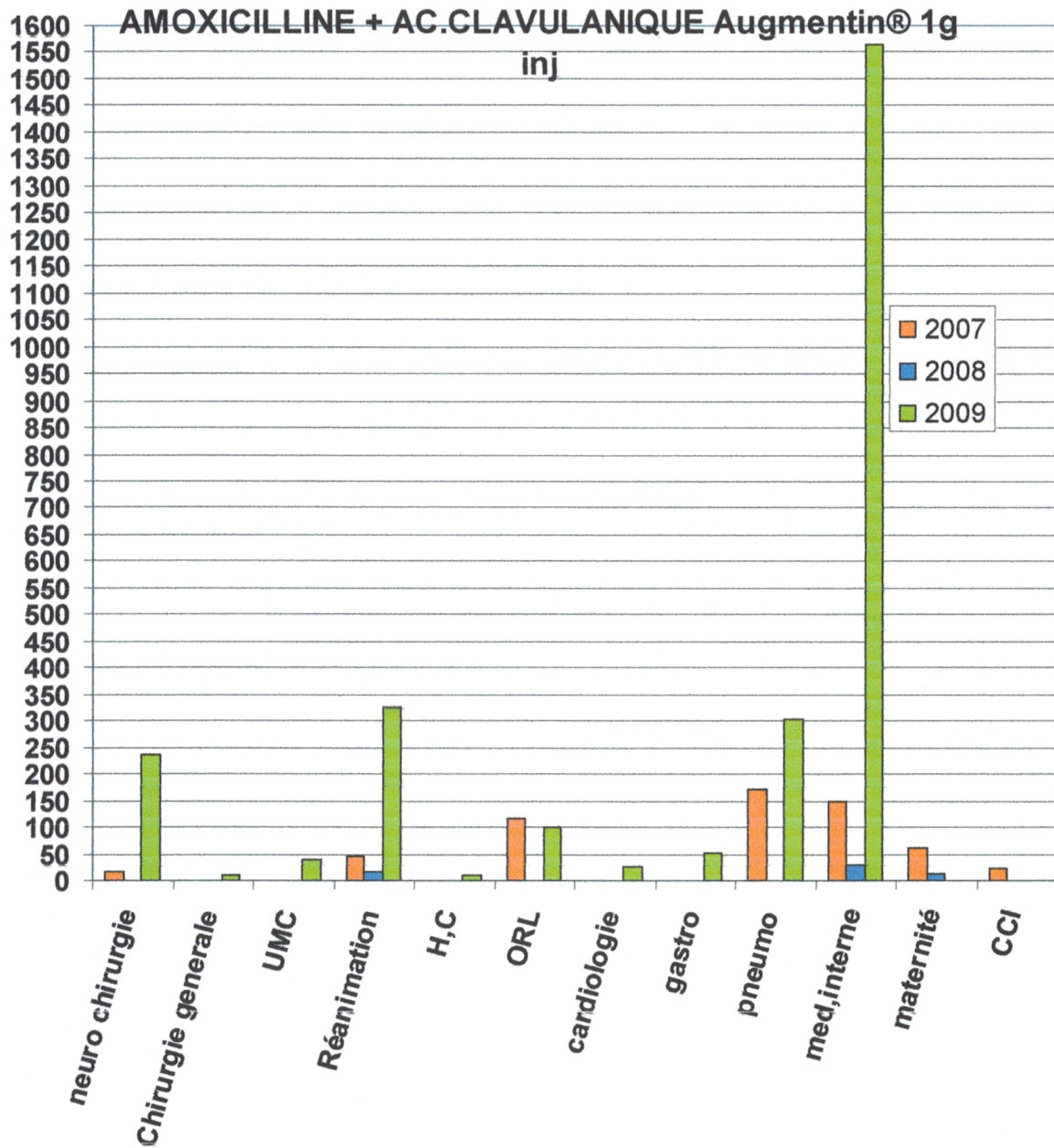
1-β-lactamines

a- PENICILLINE G PeniG® Amp inj 1million

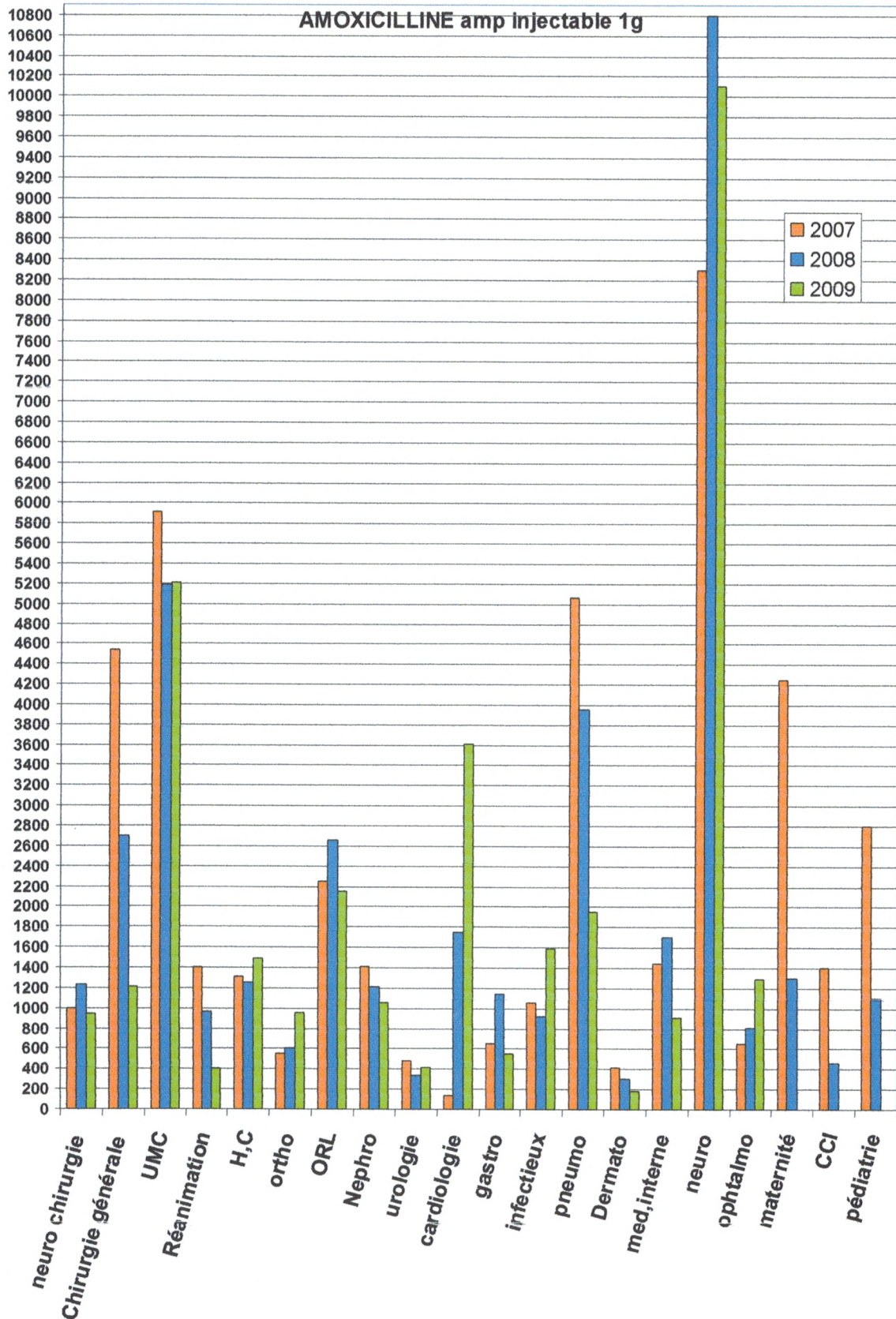




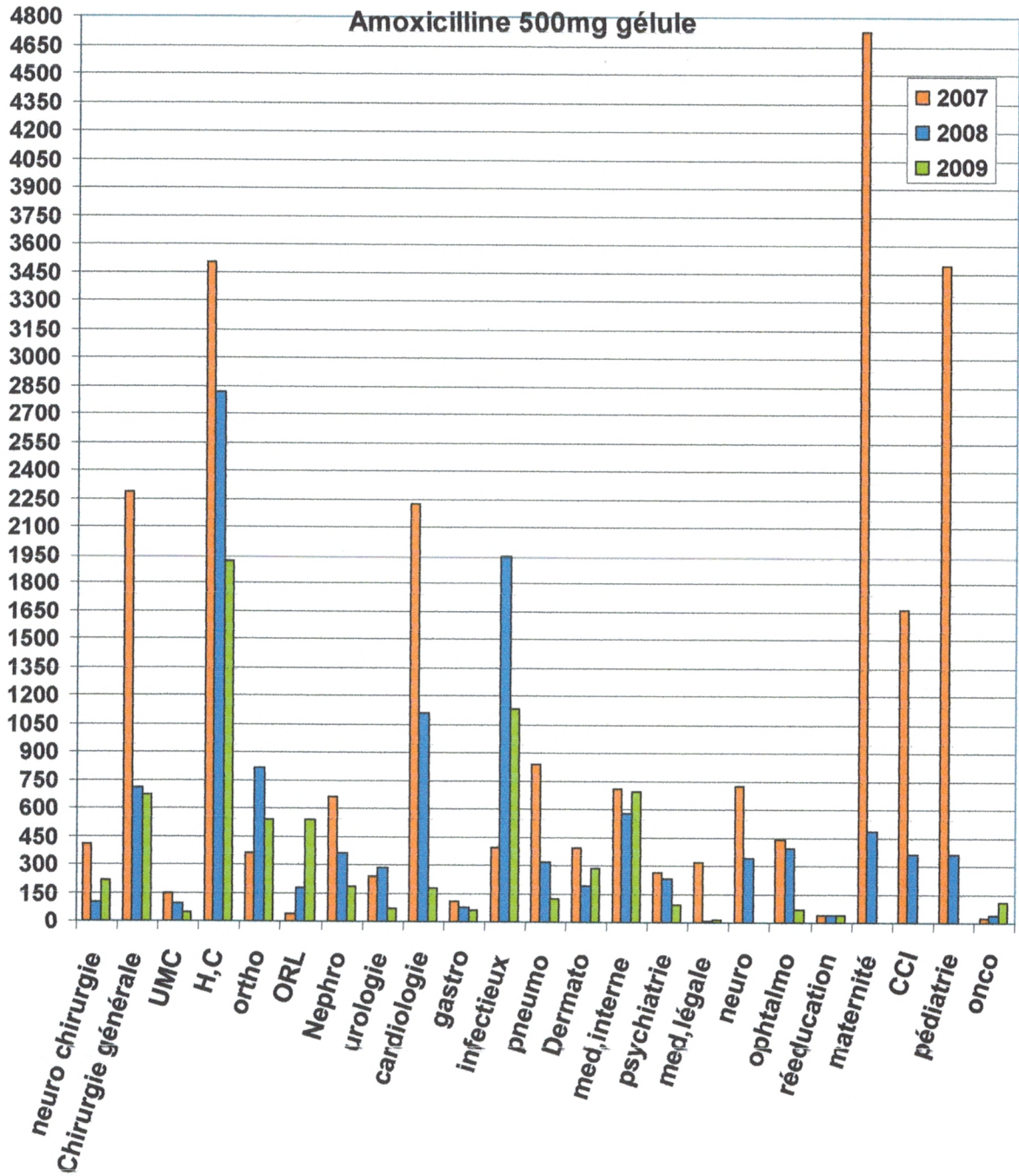
c- AMOXICILLINE + AC.CLAVULANIQUE Augmentin® 1g inj



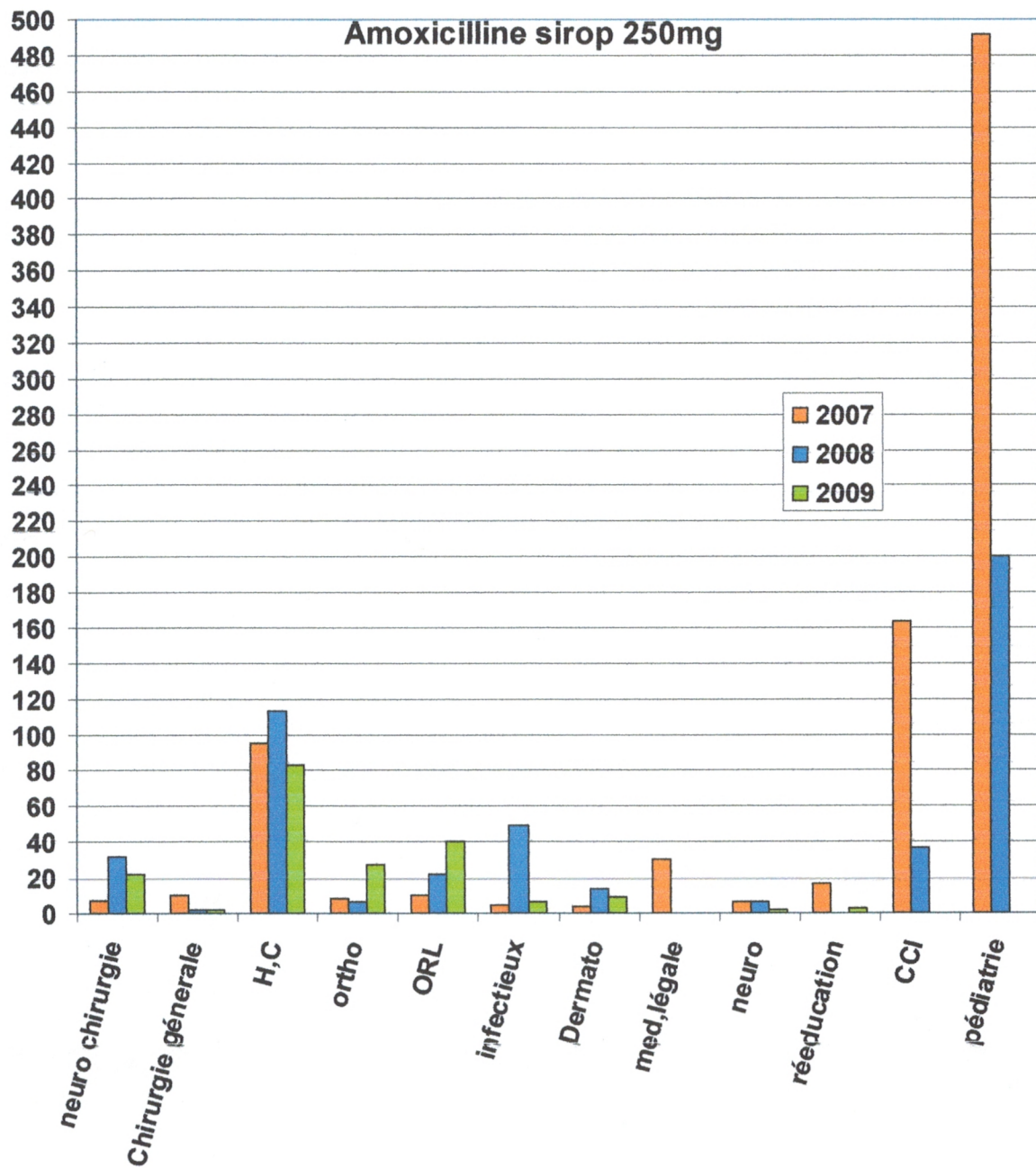
d- AMOXICILLINE Amoximex® amp injectable 1g



e- AMOXICILLINE Gramox[®] 500mg gélule

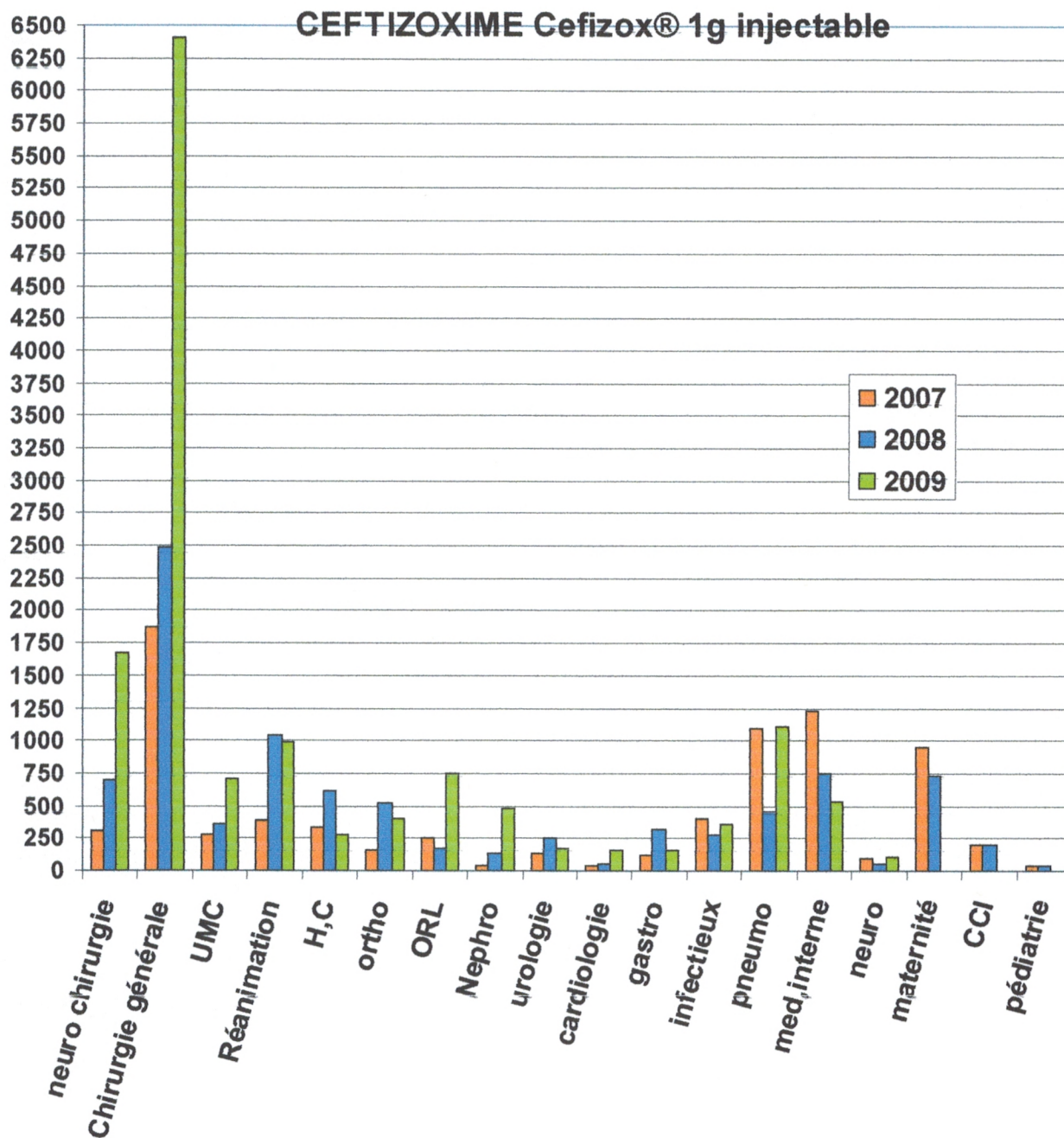


f- AMOXICILLINE Penamox® 250mg sirop

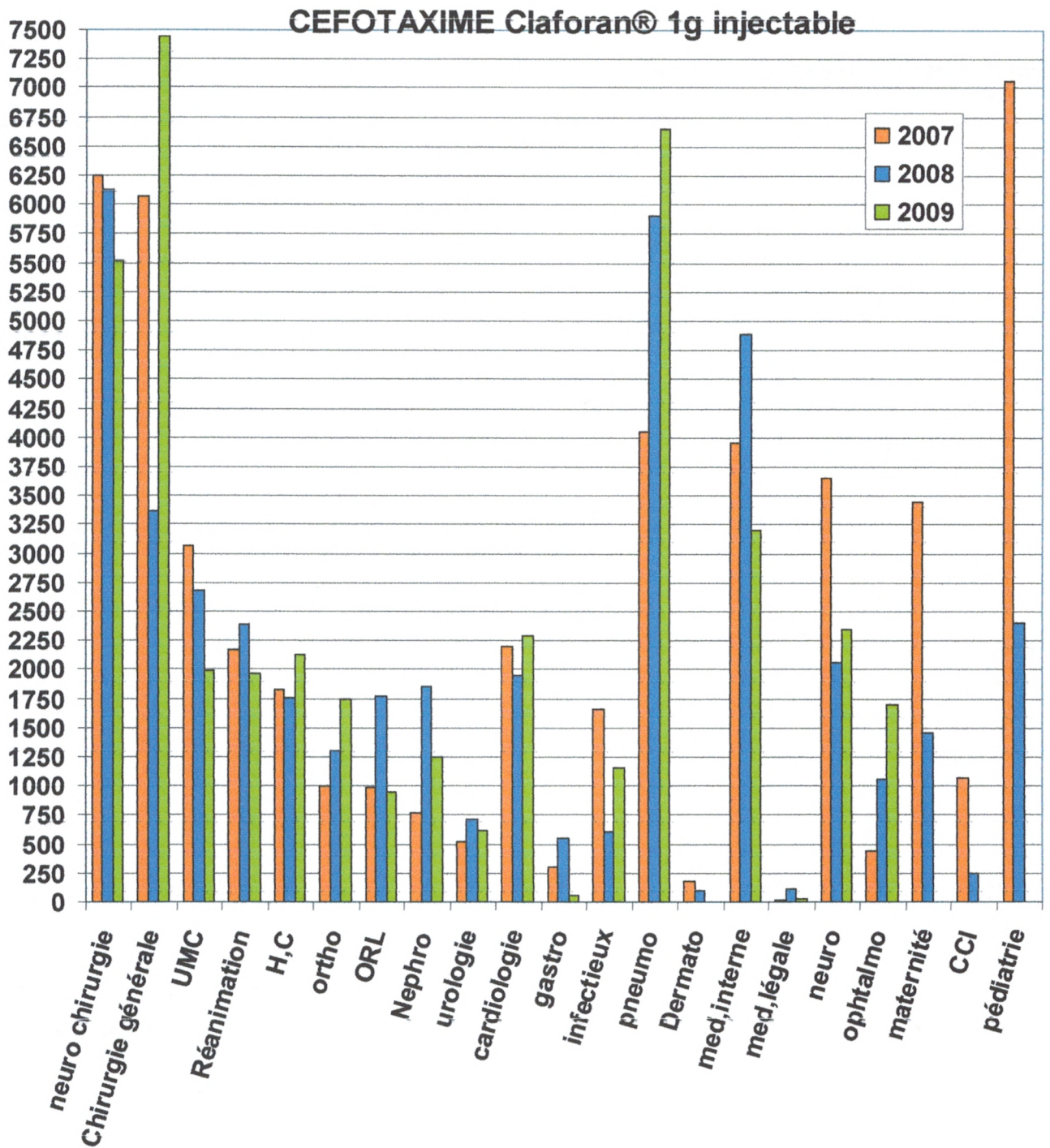


2- les cephalosporines

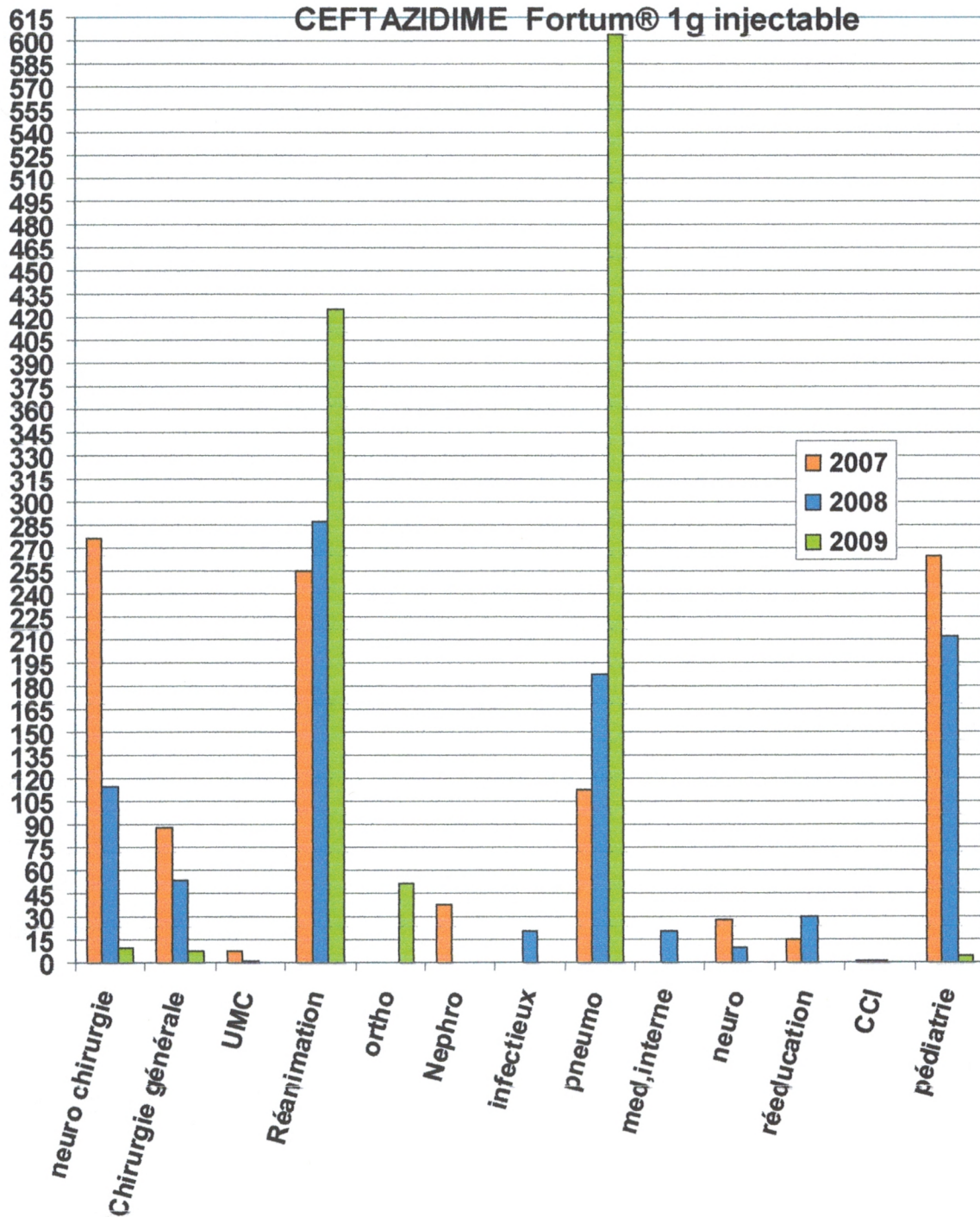
a- CEFTIZOXIME Cefizox® 1g injectabl



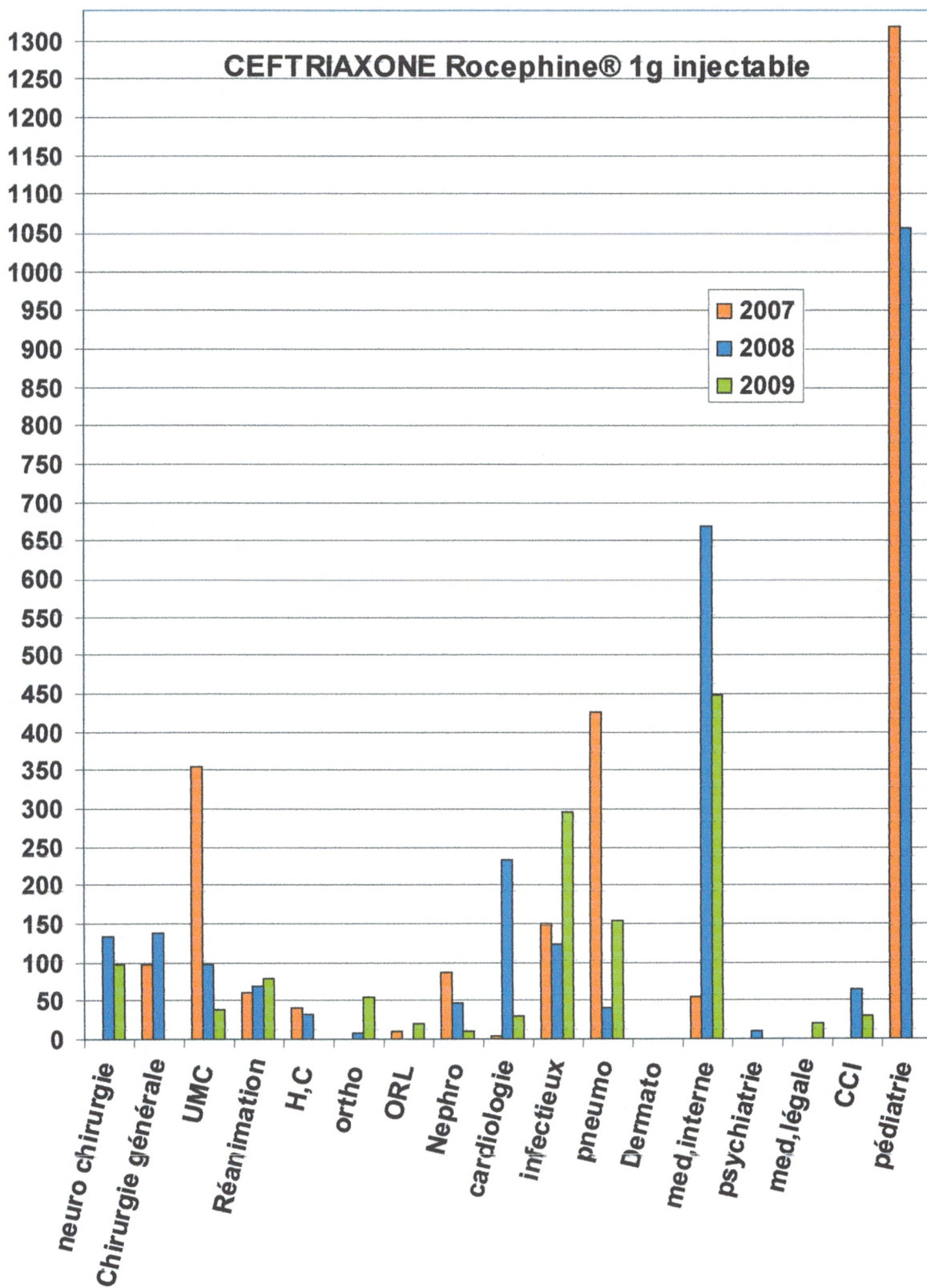
b- CEFOTAXIME Claforan® 1g injectable



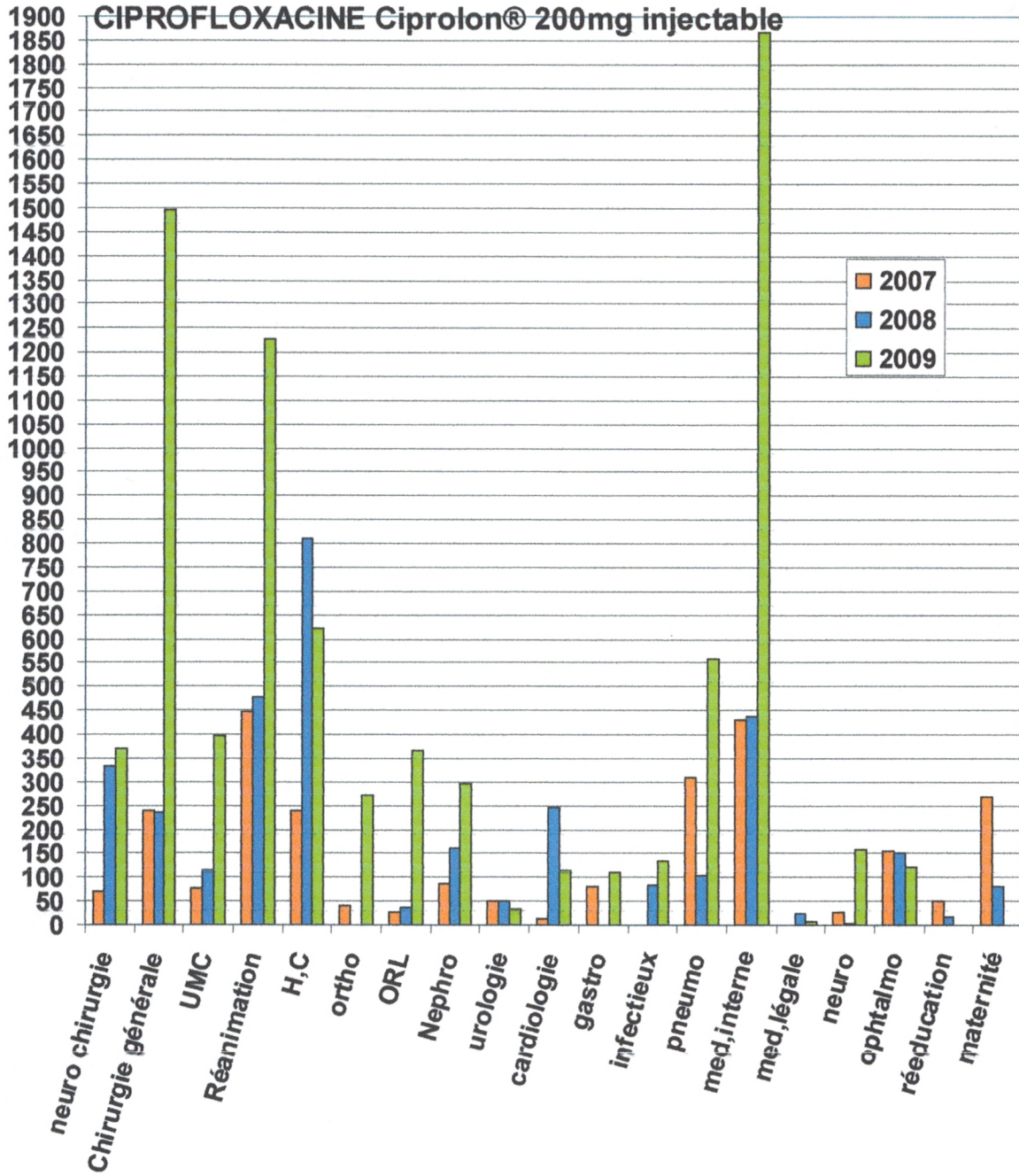
c- CEFTAZIDIME Fortum® 1g injectable



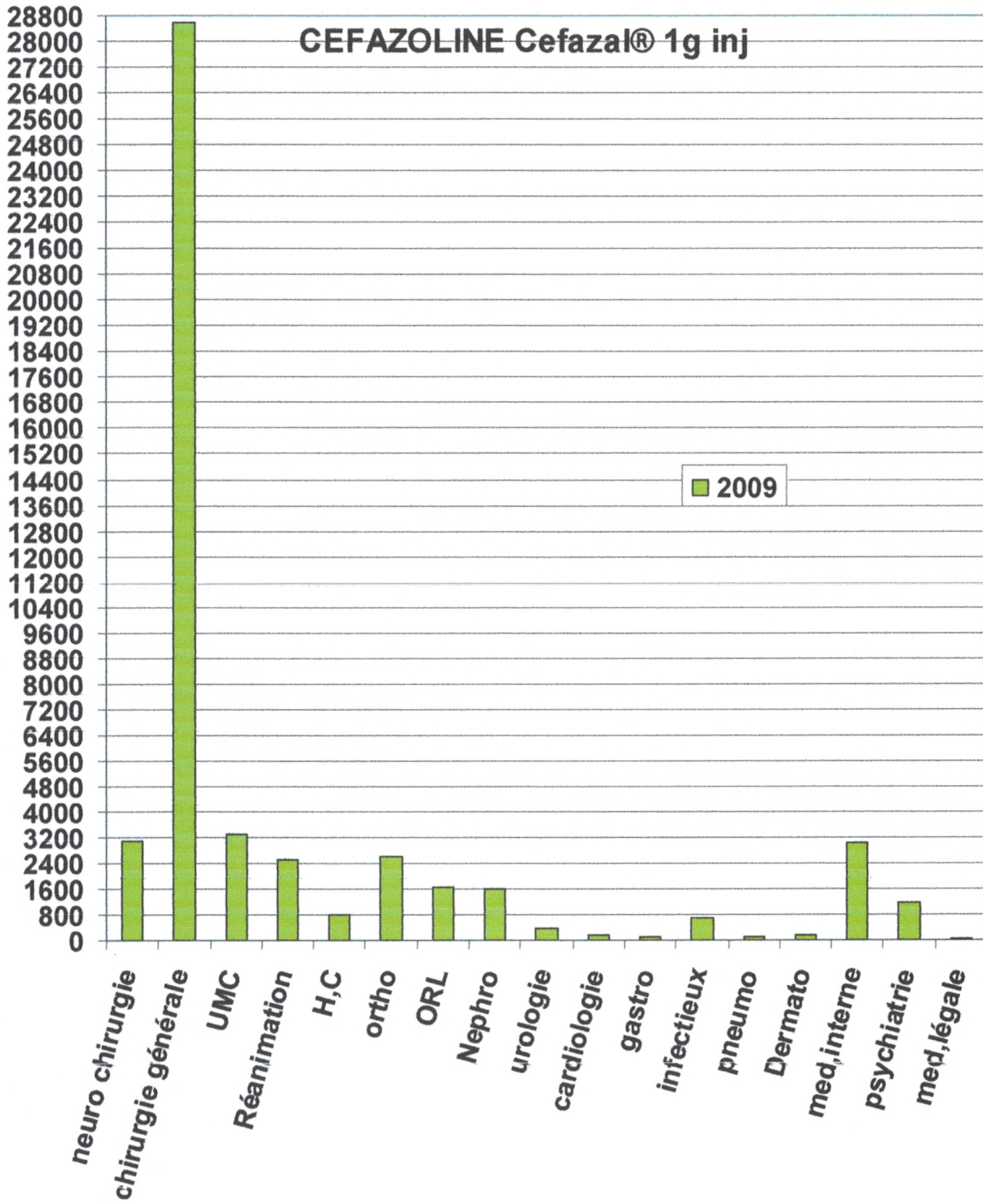
d- CEFTRIAXONE Rocephine® 1g injectable



e- CIPROFLOXACINE Ciprolon® 200mg injectable

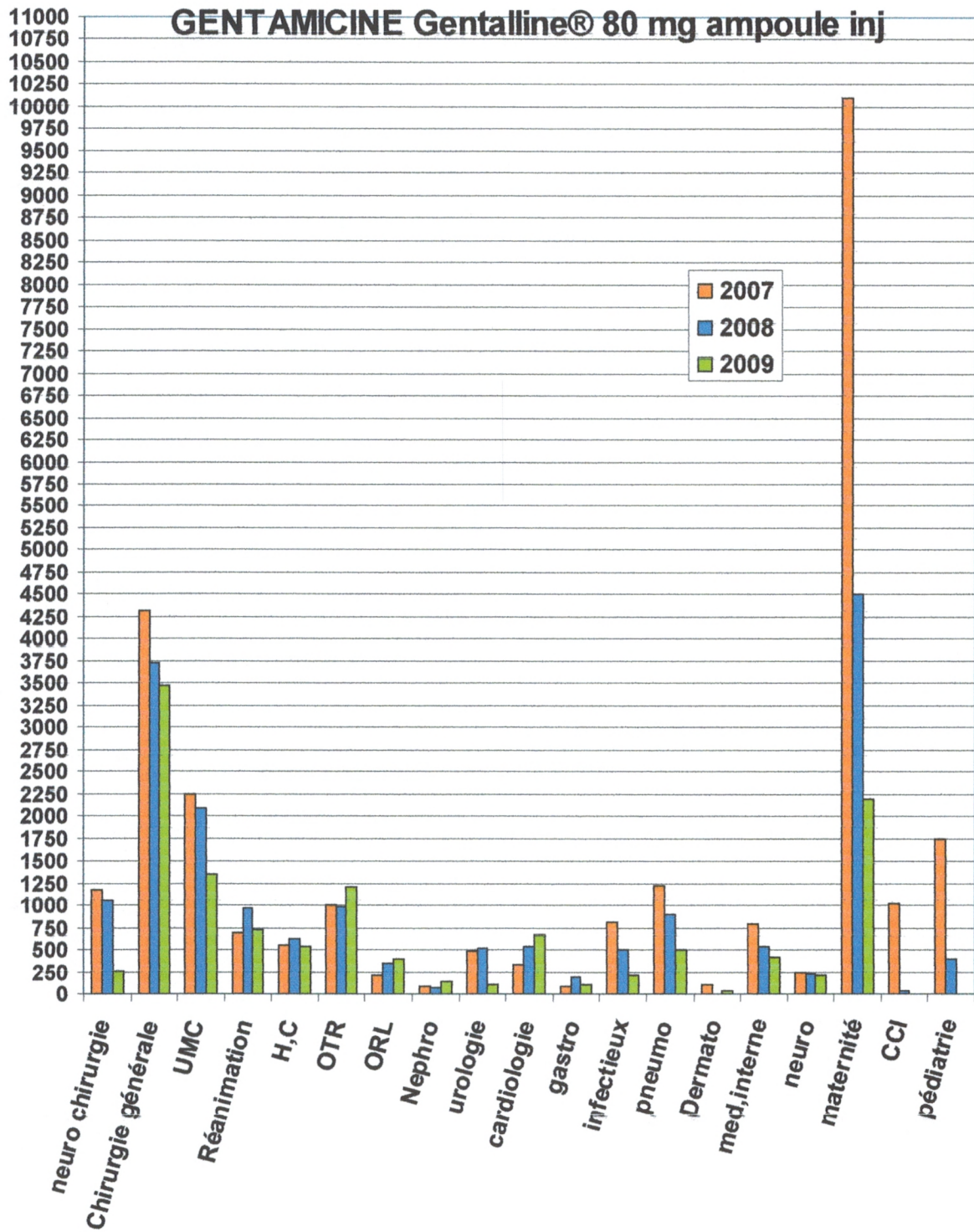


f- CEFAZOLINE Cefazal® 1g inj

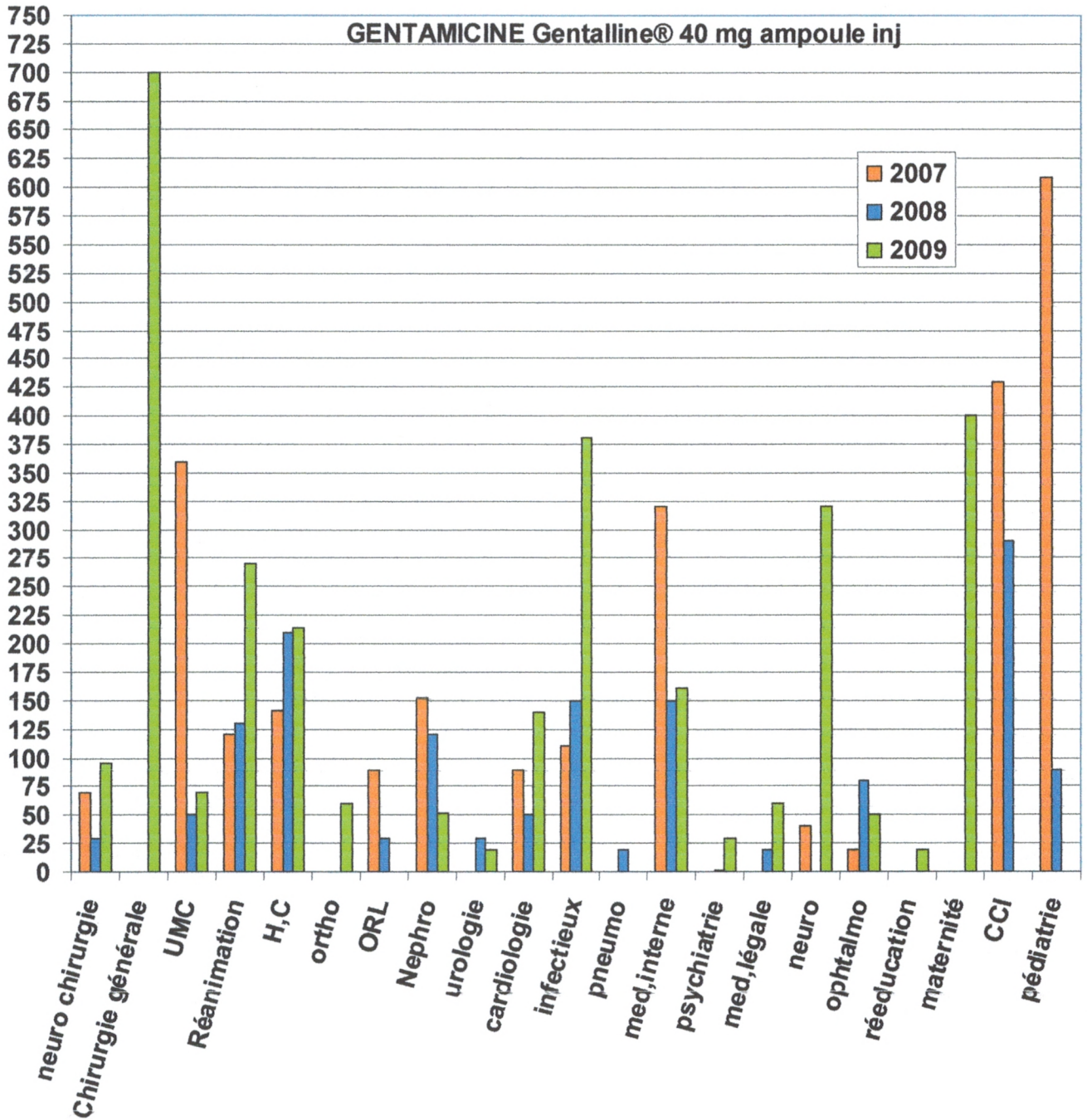


3- Les aminosides

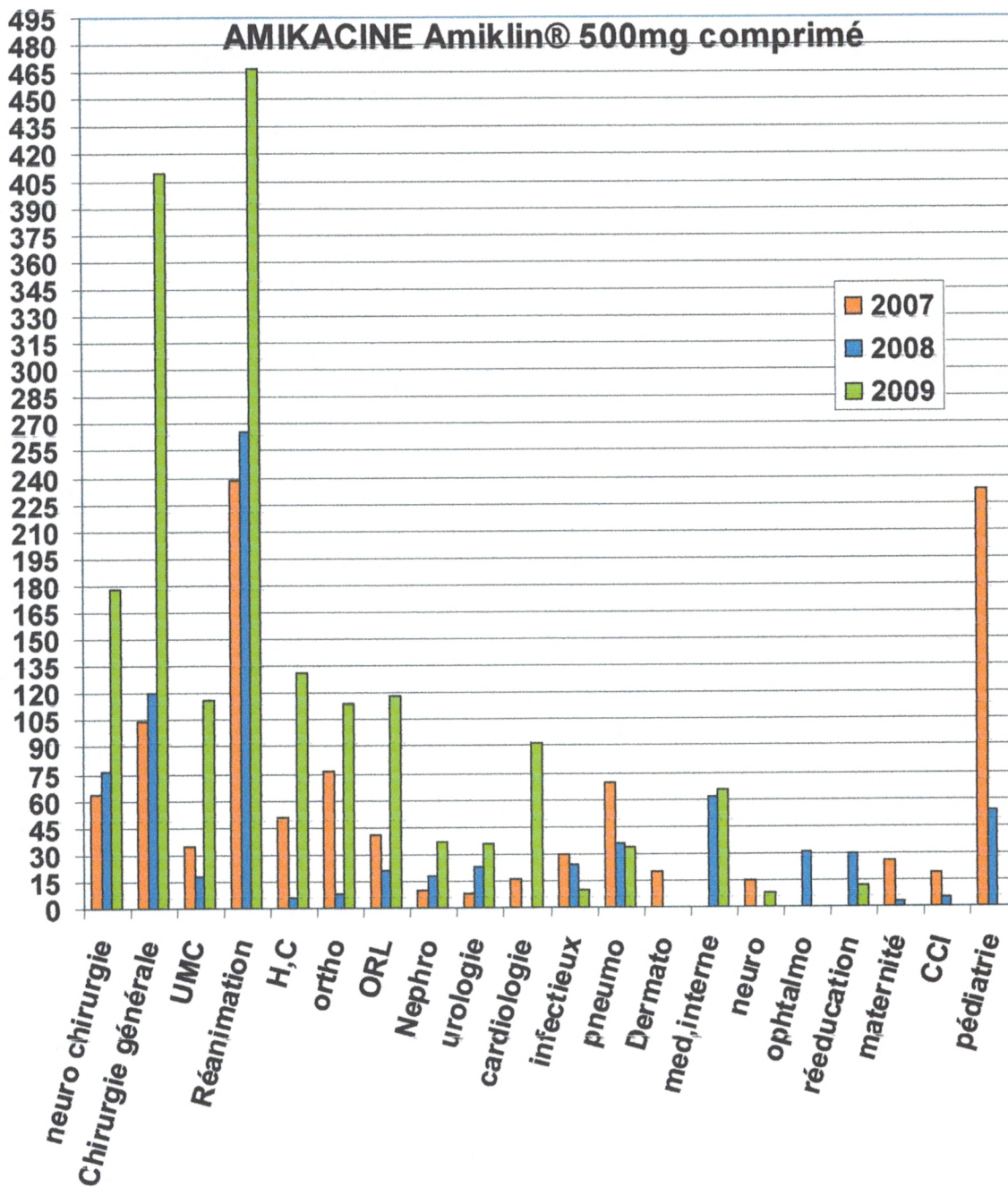
a- GENTAMICINE Gentalline® 80 mg ampoule inj



b- GENTAMICINE Gentalline® 40 mg ampoule inj

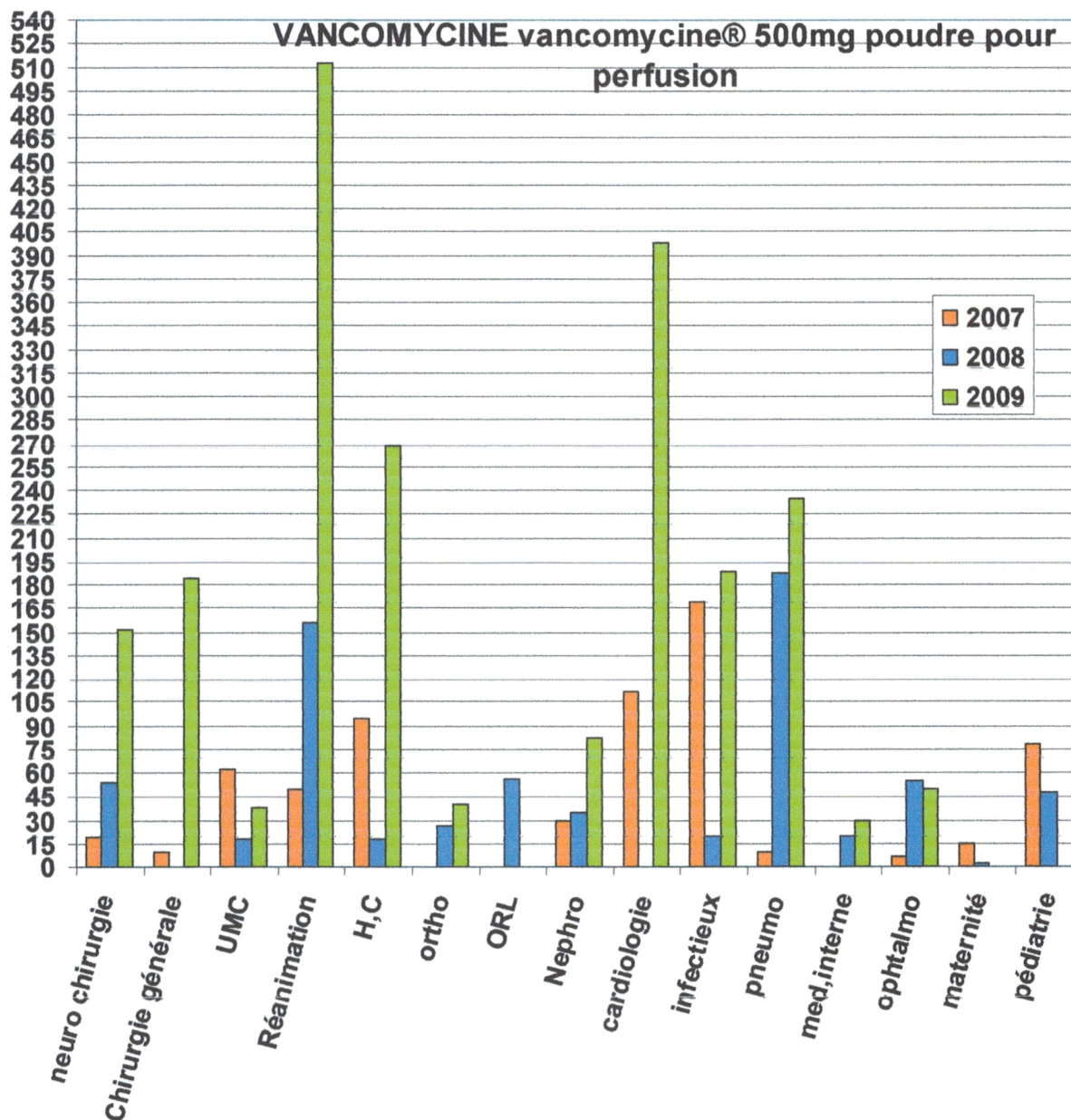


c- AMIKACINE Amiklin® 500mg comprimé

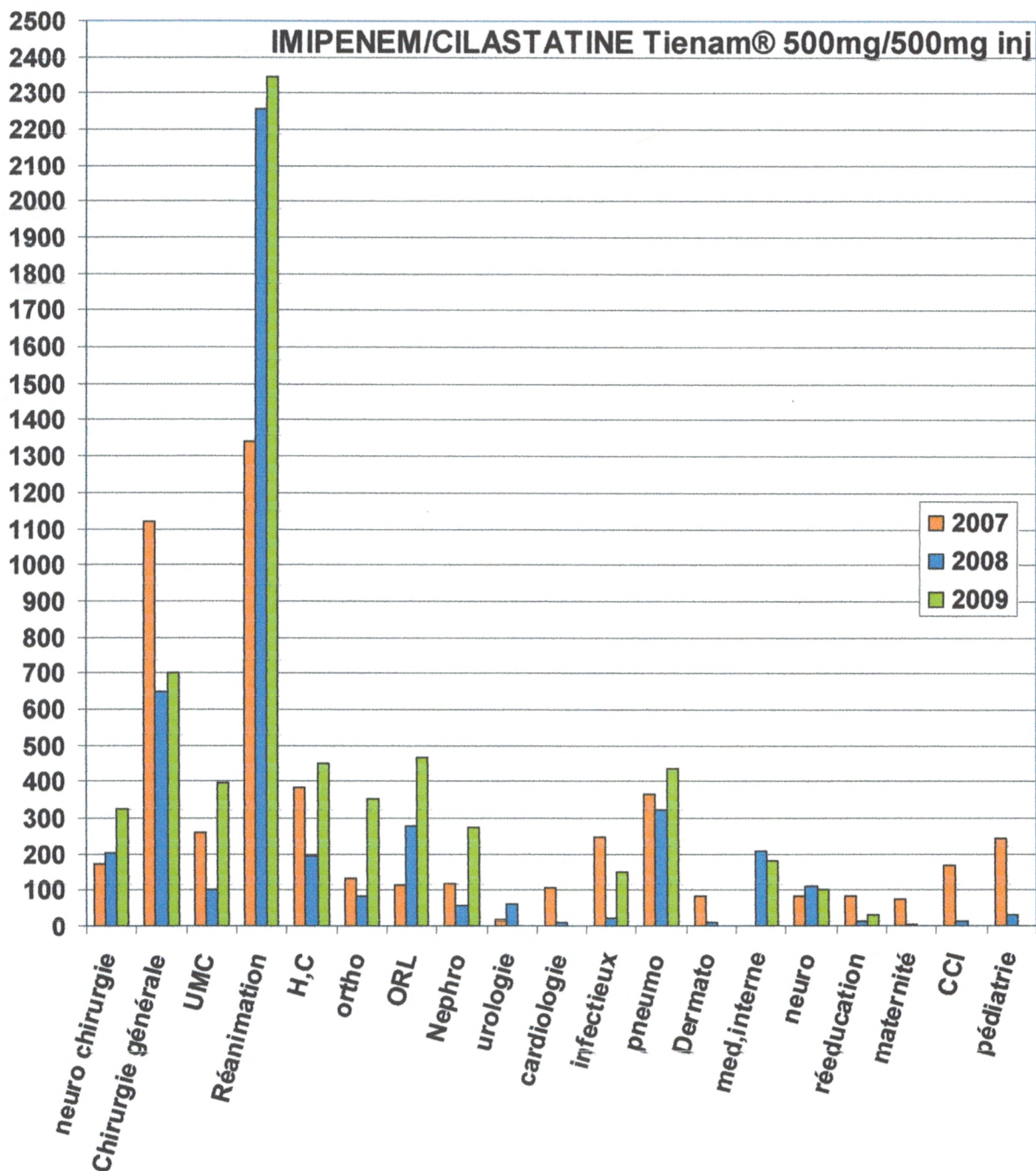


4- Autres antibiotiques

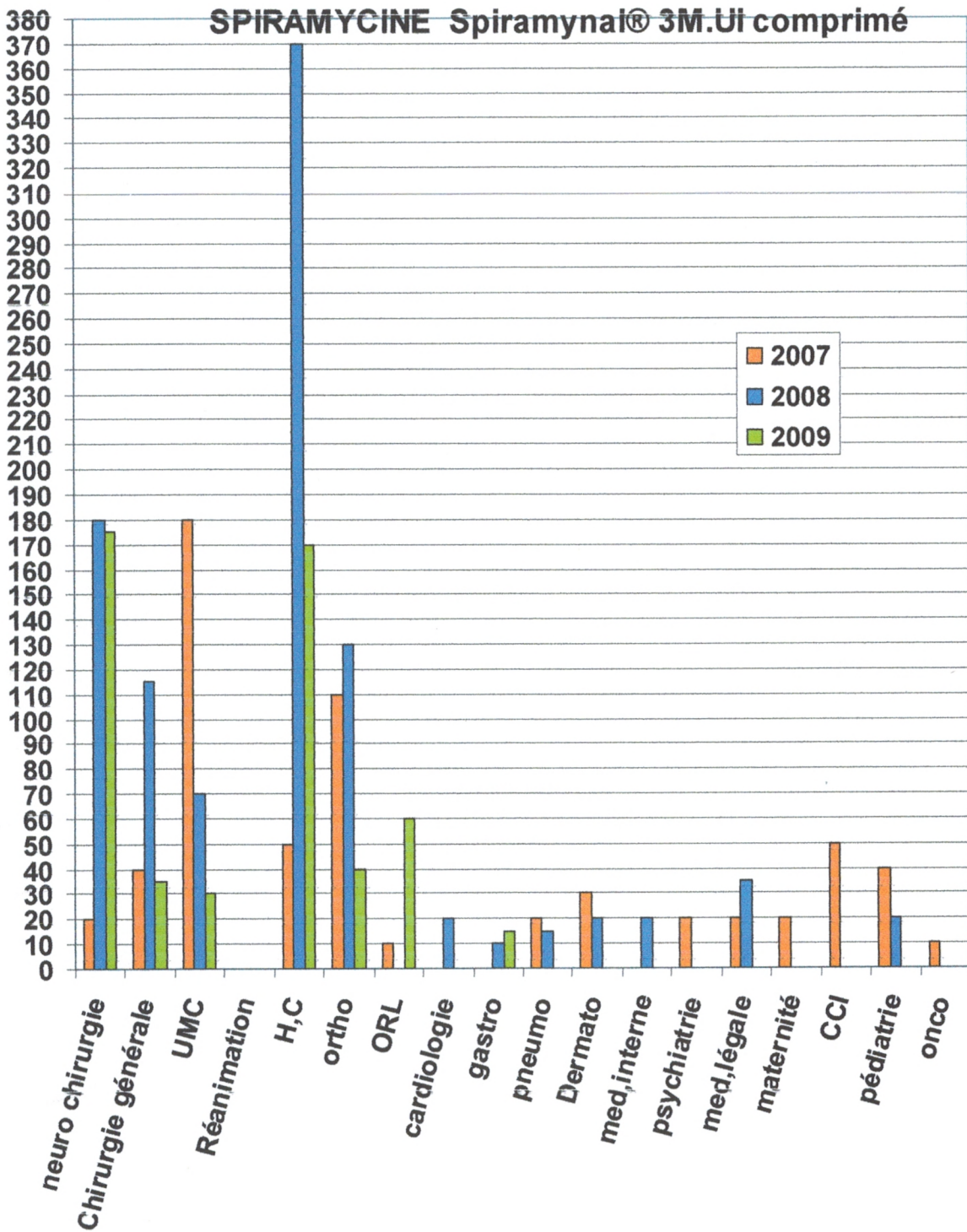
a- VANCOMYCINE vancomycine® 500mg poudre pour perfusion



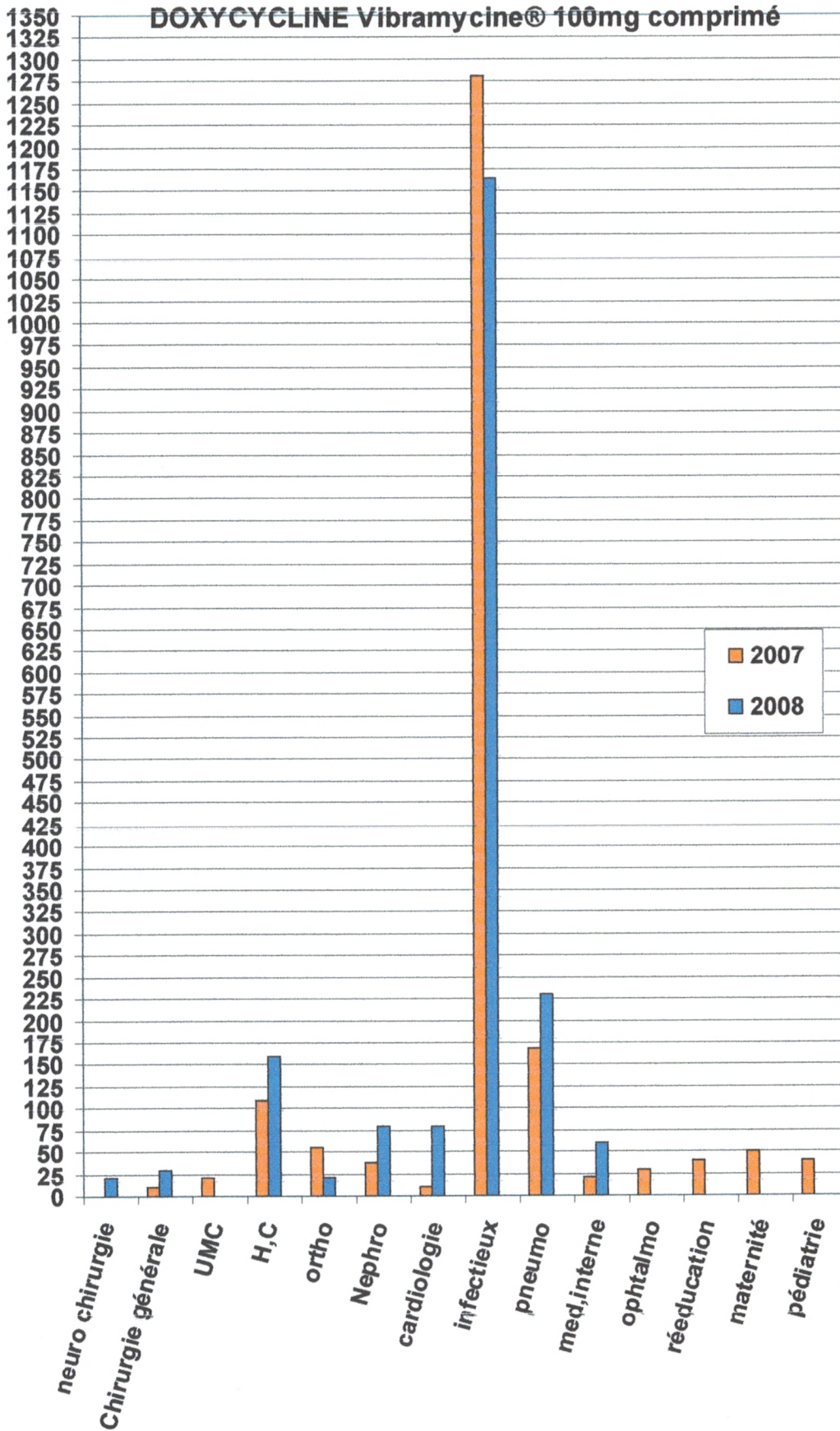
b- IMIPENEM/CILASTATINE Tienam® 500mg/500mg inj



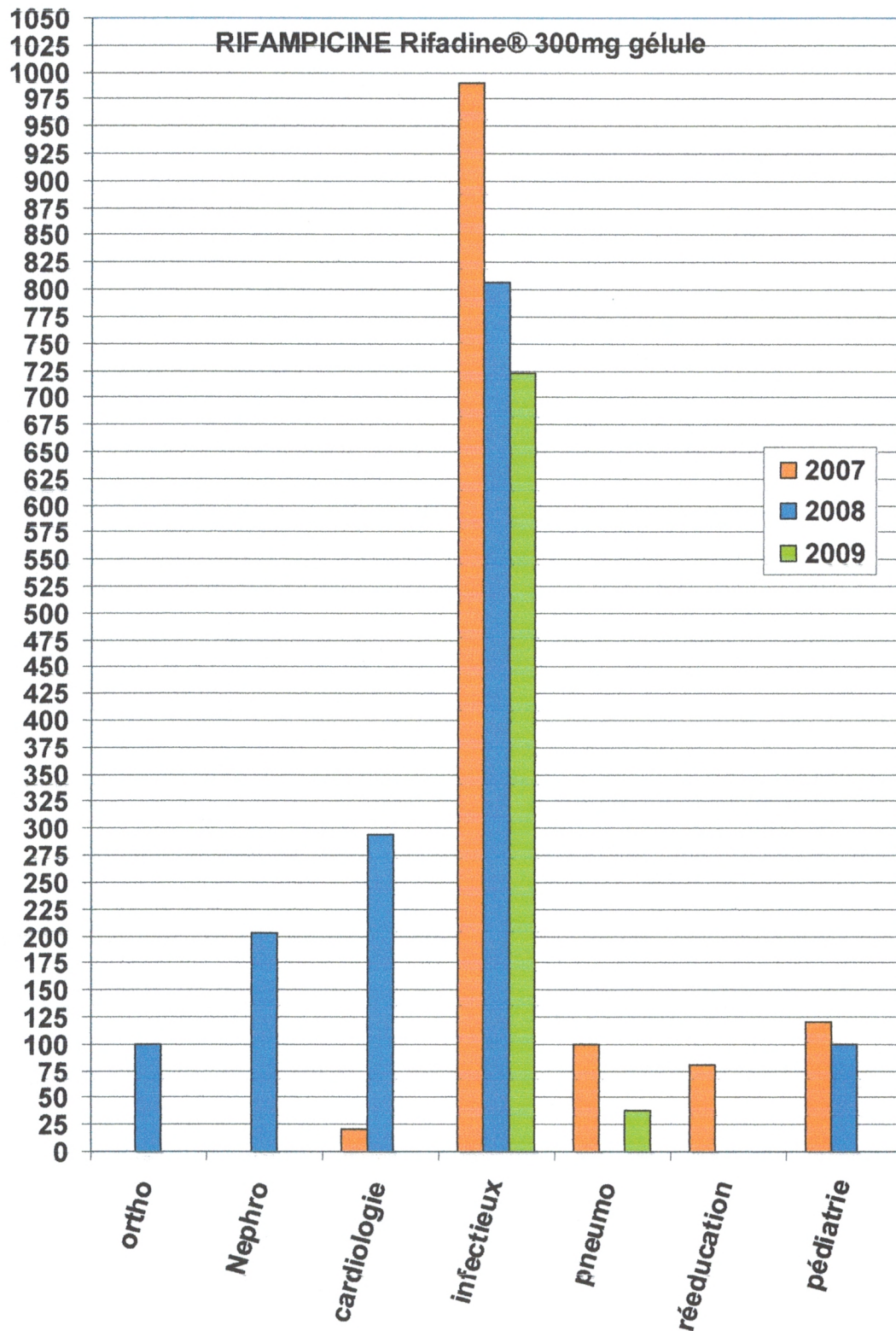
c- SPIRAMYCINE Spiramynal® 3M.Ul comprimé

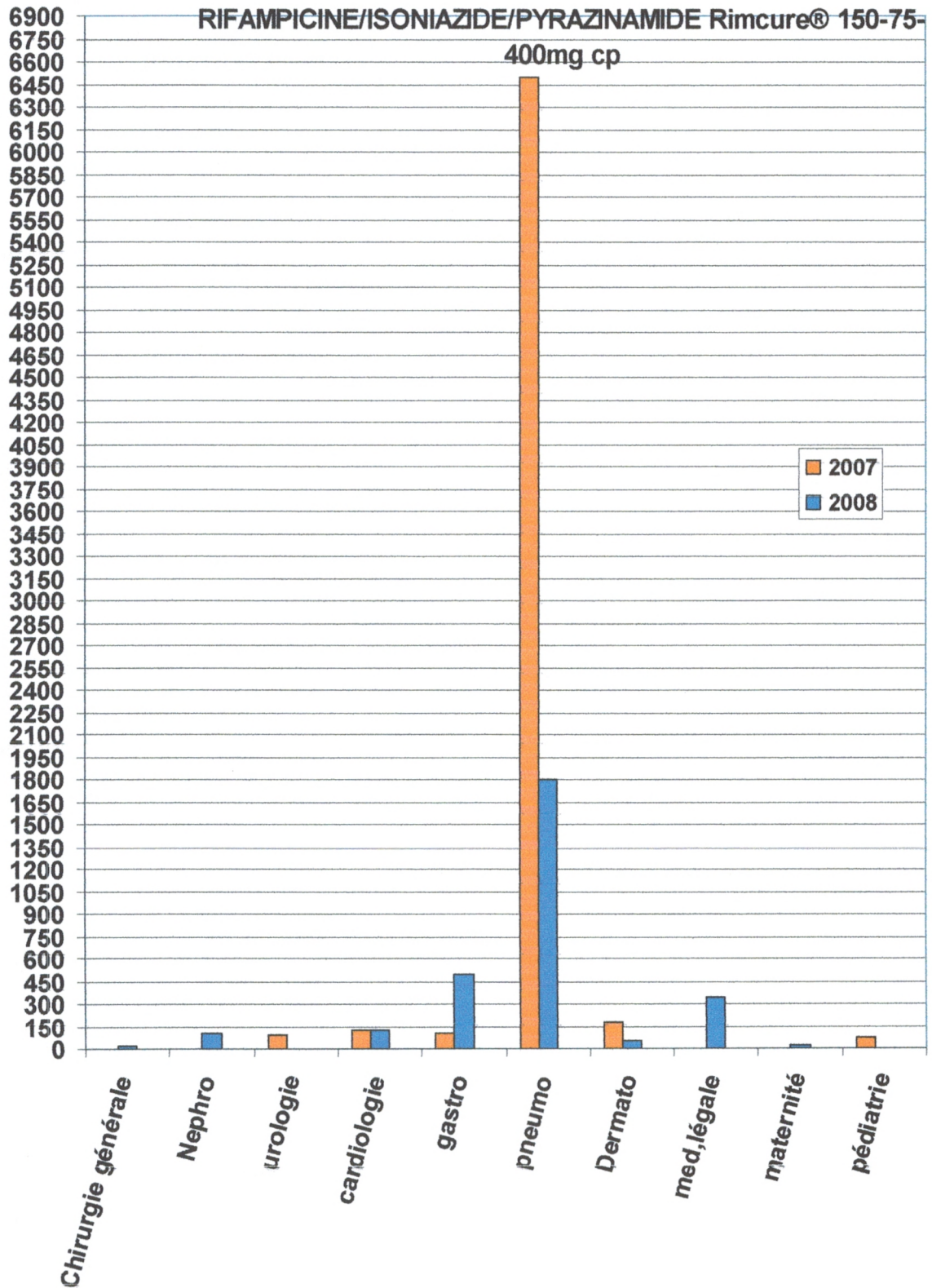


d- DOXYCYCLINE Vibramycine® 100mg comprimé

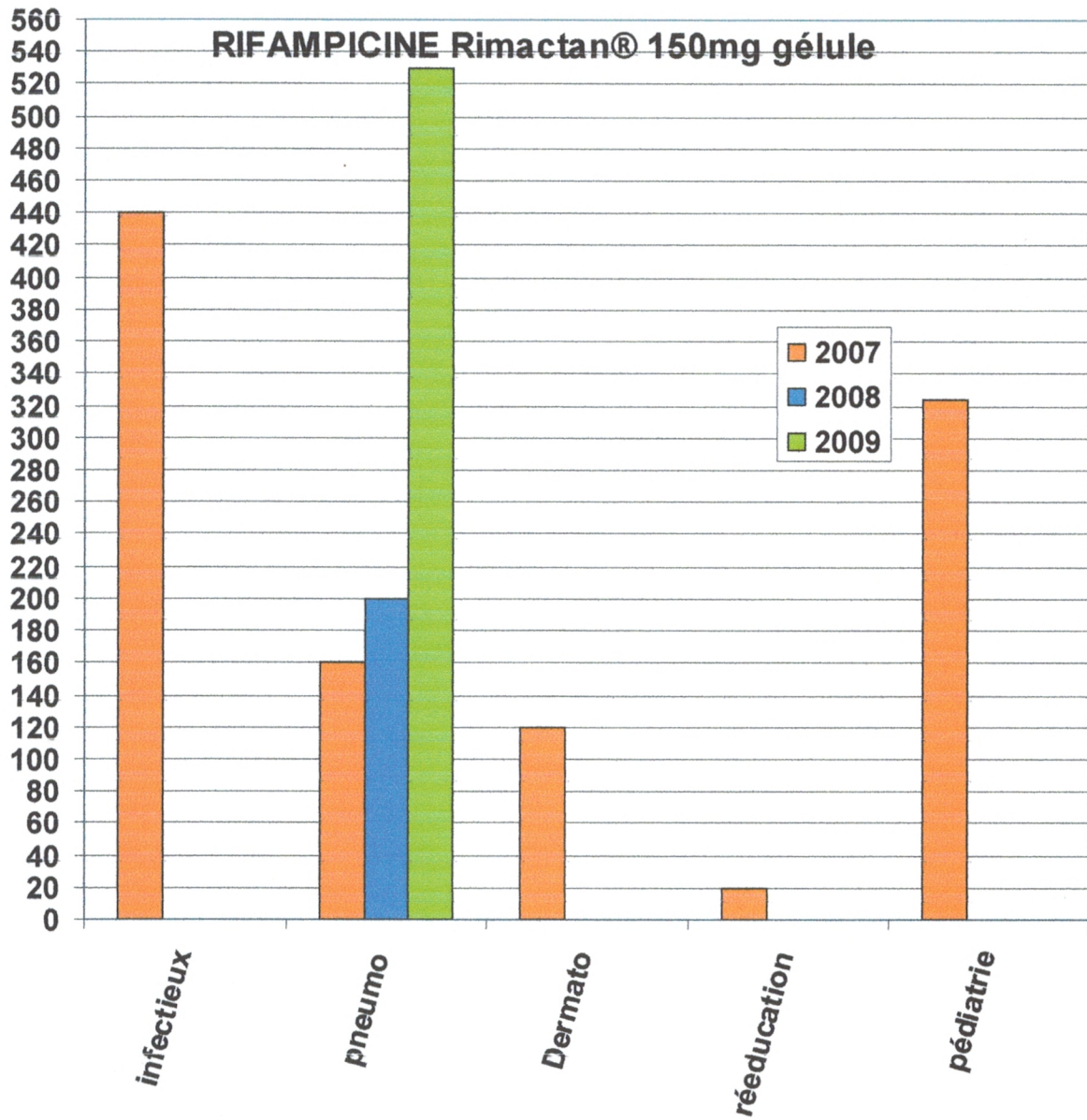


e- RIFAMPICINE Rifadine® 300mg gélule

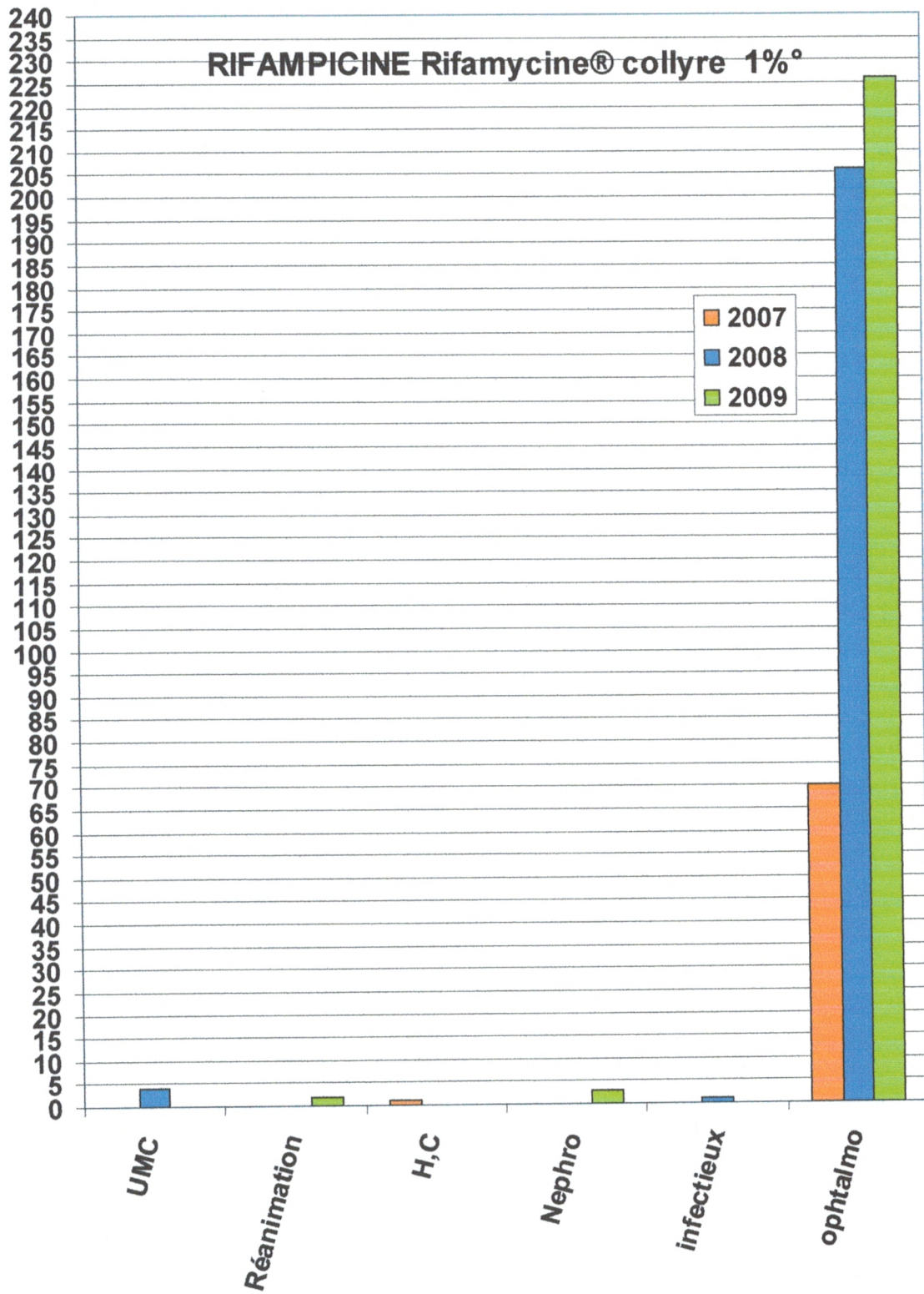




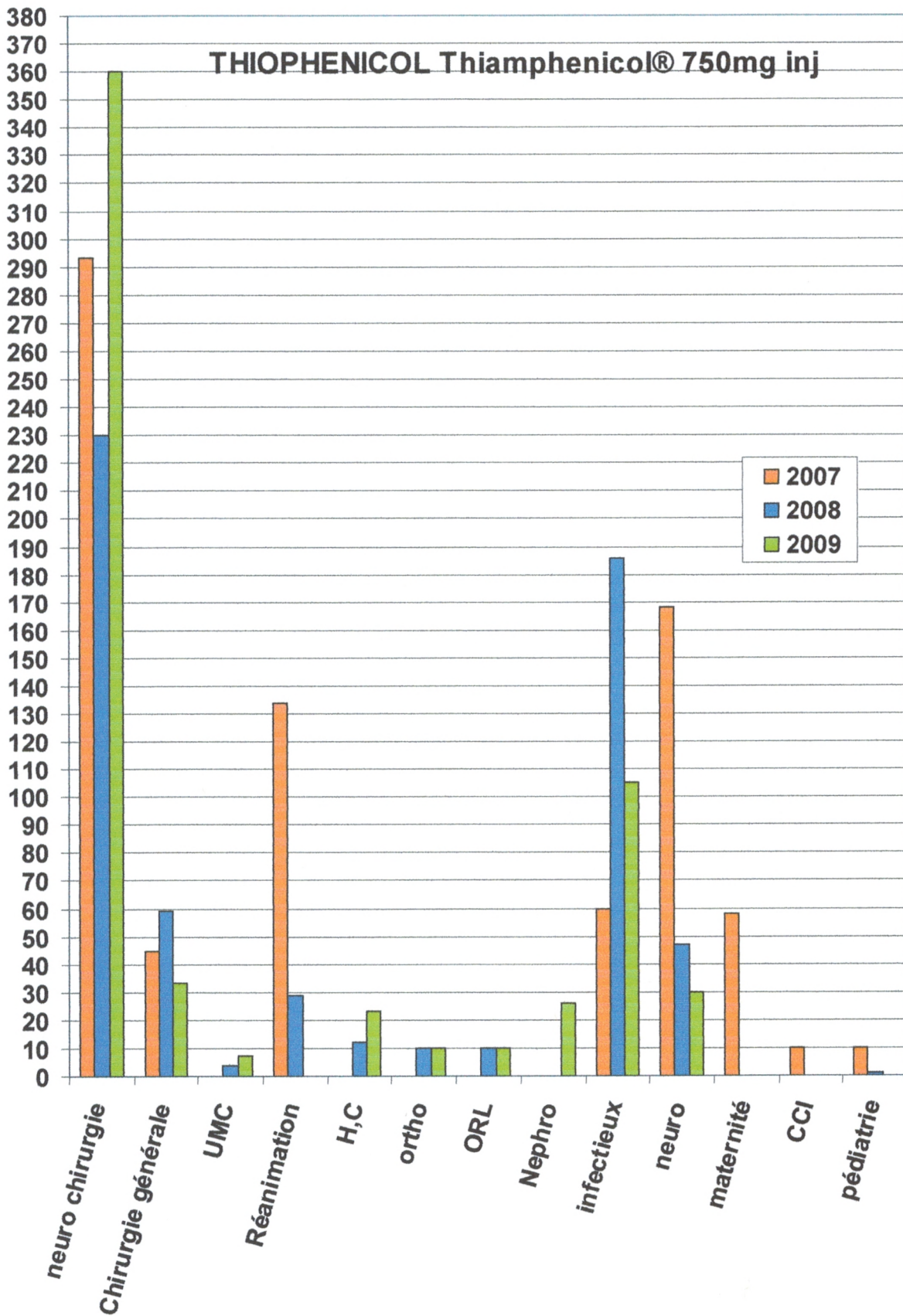
g- RIFAMPICINE Rimactan® 150mg gélule



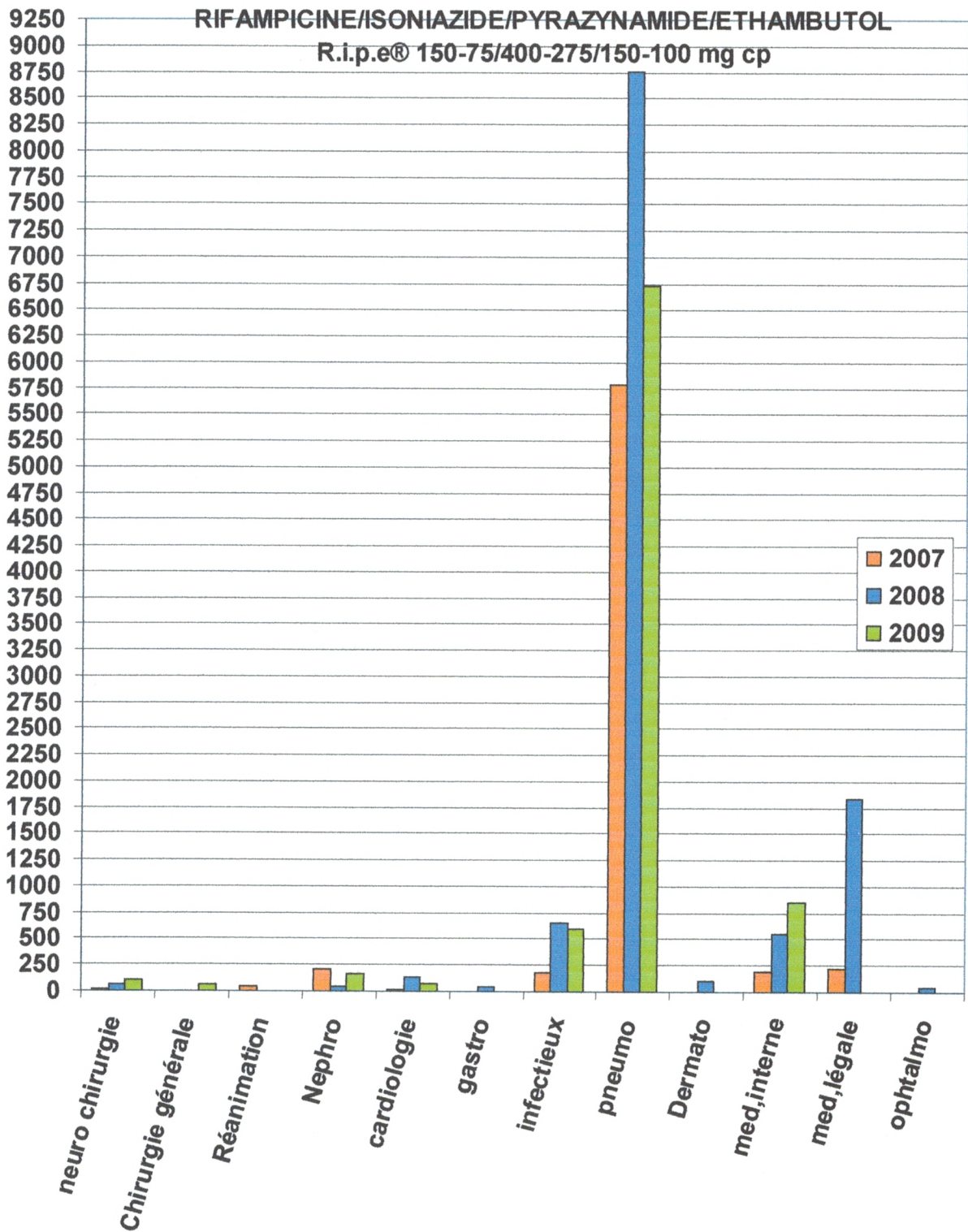
h- RIFAMPICINE Rifamycine® collyre 1%°



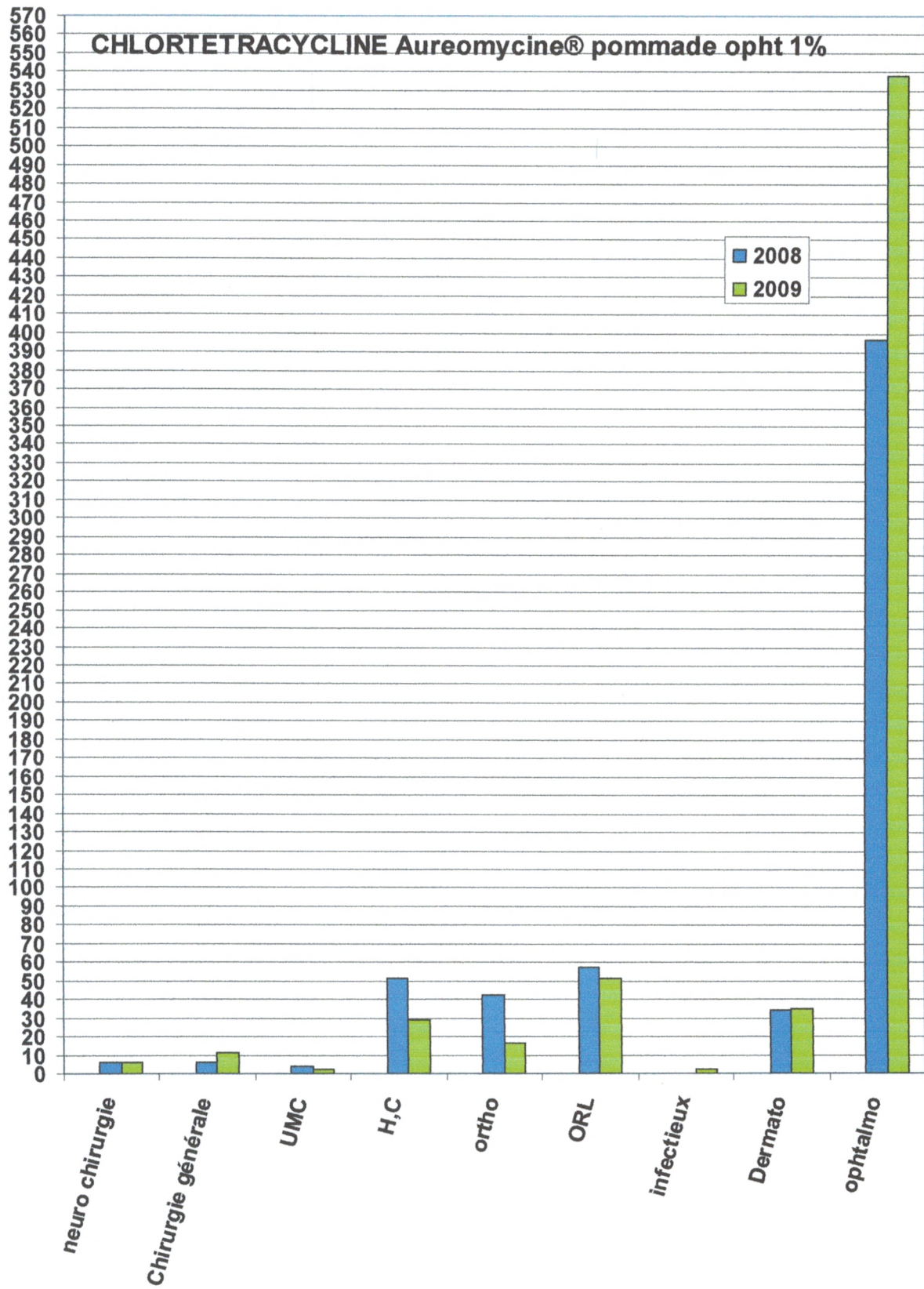
i- THIOPHENICOL Thiamphenicol® 750mg inj



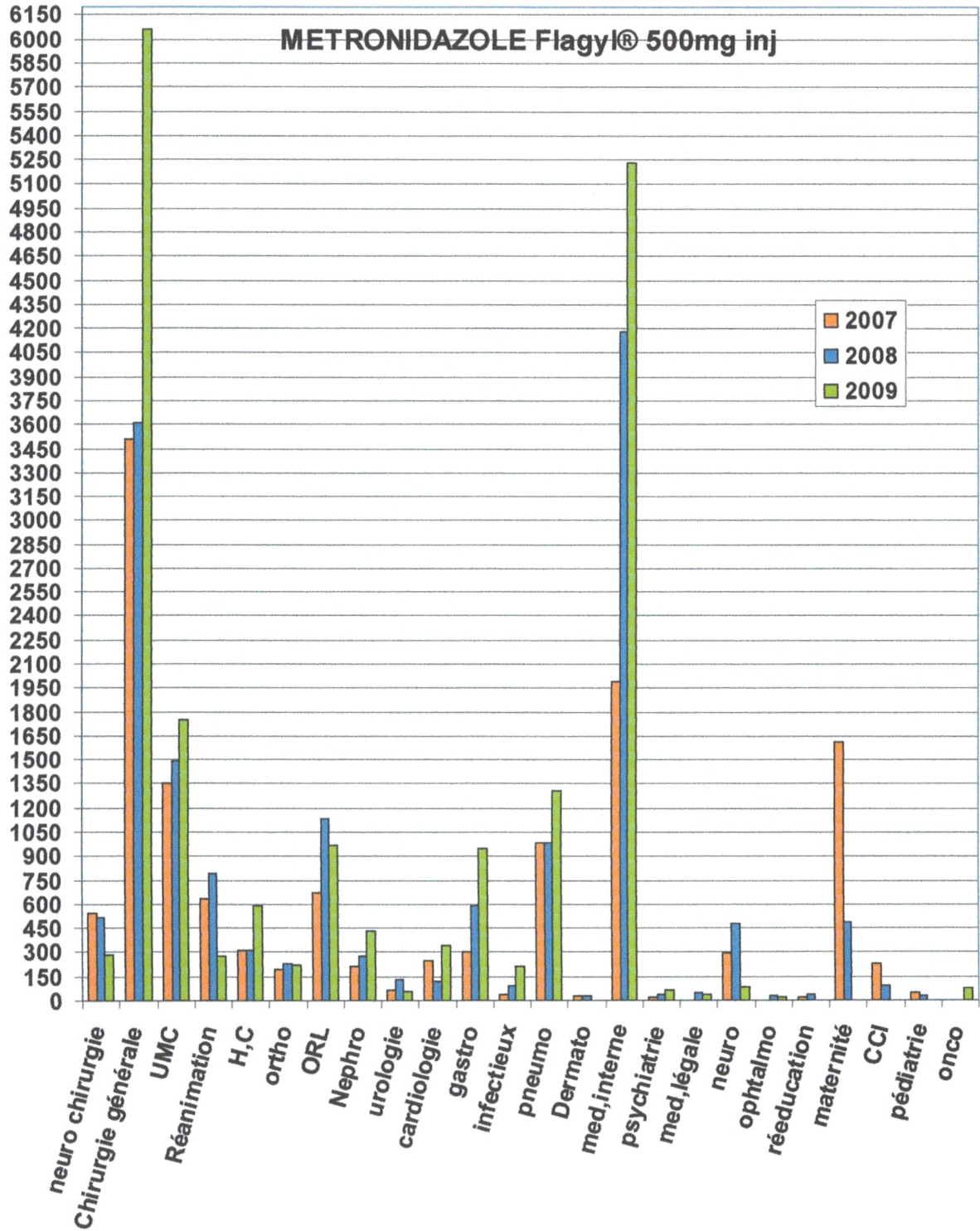
j- RIFAMPICINE/ISONIAZIDE/PYRAZYNAMIDE/ETHAMBUTOL R.i.p.e® 150-75/400-275/150-100 mg cp



k- CHLORTETRACYCLINE Aureomycine® pommade opht 1%



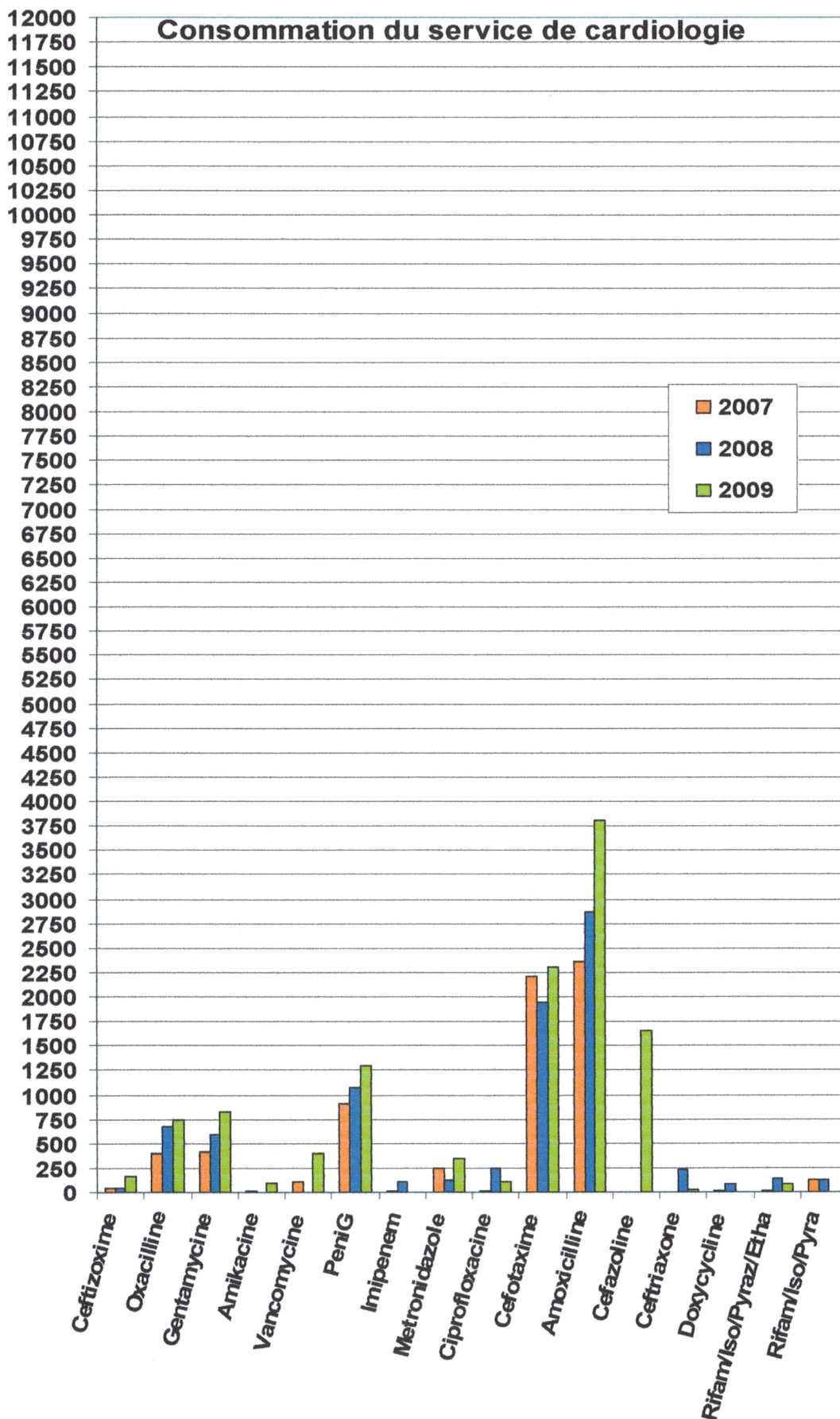
I- METRONIDAZOLE Flagyl® 500mg inj



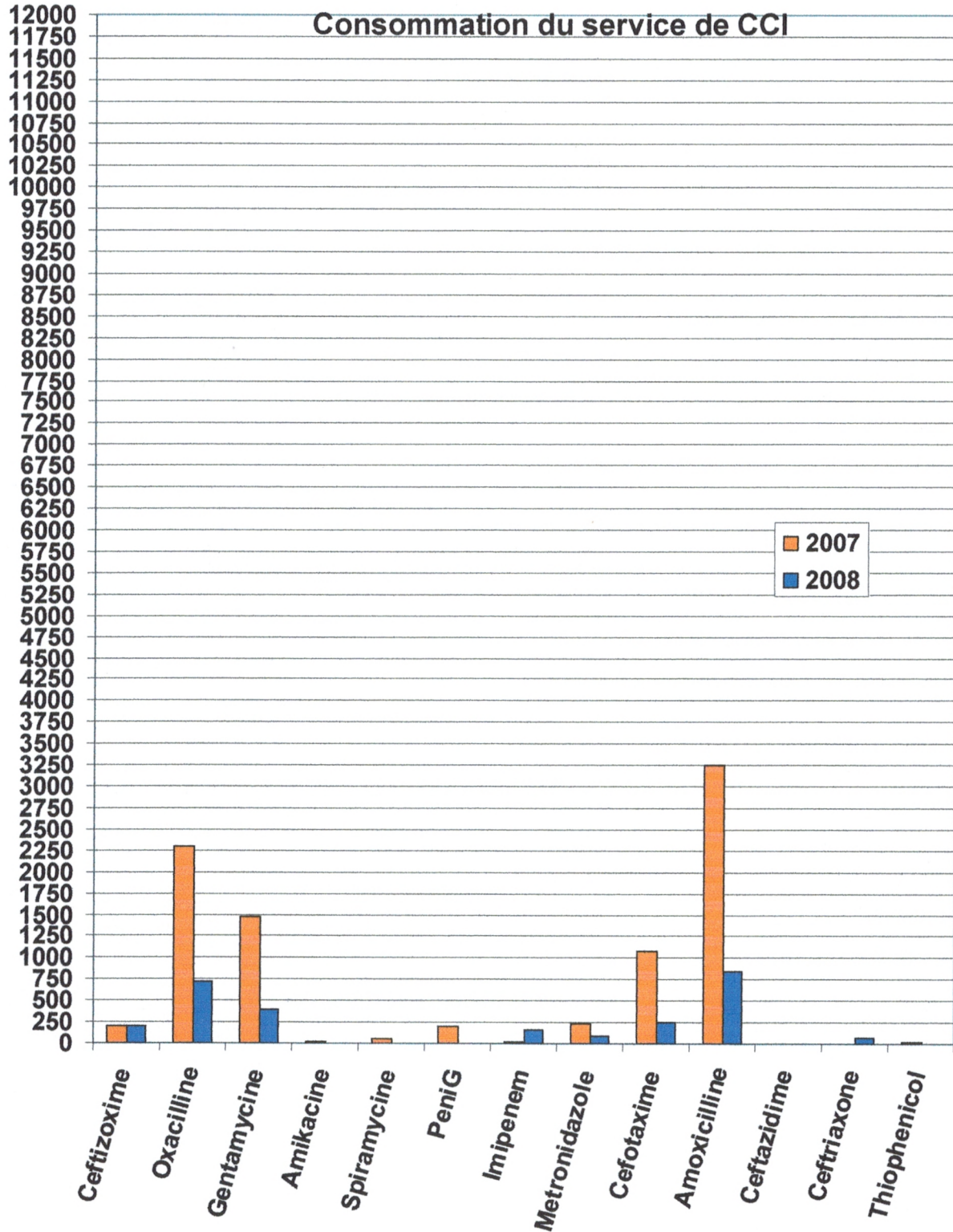
B- Etude de la consommation en fonction des services

CEFTIZOXIME Cefizox® 1g injectable
OXACILLINE Bristopen® Ampoule injectable 1g
GENTAMICINE Gentalline® 80 mg ampoule inj
GENTAMICINE Gentalline® 40 mg ampoule inj
AMIKACINE Amiklin® 500mg comprimé
VANCOMYCINE vancomycine® 500mg poudre pour perfusion
SPIRAMYCINE Spiramynal® 3M.UI comprimé
GENTAMYCINE 10mg collyre
PENICILLINE Peni G® 1million inj
IMIPENEM/CILASTATINE Tienam® 500mg/500mg inj
METRONIDAZOLE Flagyl® 500mg inj
CIPROFLOXACINE Ciprolon® 200mg injectable
CEFOTAXIME Claforan® 1g injectable
AMOXICILLINE Amoximex® 1g inj
AMOXICILLINE Penamox® 250mg sirop
AMOXICILLINE Gramox® 500mg gélule
CEFAZOLINE Cefazal® 1g inj
AMOXICILLINE + AC.CLAVULANIQUE Augmentin® 1g inj
CEFTAZIDIME Fortum® 1g injectable
CEFTRIAXONE Rocephine® 1g injectable
DOXYCYCLINE Vibramycine® 100mg comprimé
THIOPHENICOL Thiamphenicol® 750mg inj
RIFAMPICINE/ISONIAZIDE/PYRAZYNAMIDE/ETHAMBUTOL R.i.p.e® 150-75/400-275/150-100 mg cp
CHLORTETRACYCLINE Aureomycine® pommade opht 1%
RIFAMPICINE/ISONIAZIDE/PYRAZYNAMIDE Rimcure® 150-75-400 mg cp
RIFAMPICINE Rimactan® 150mg gélule
RIFAMPICINE Rifadine® 300mg gélule
THIOPHENICOL Thiamphenicol® 250mg cp
RIFAMPICINE/ISONIAZIDE 150-100mg cp
RIFAMPICINE Rifamycine® collyre 1%°
STREPTOMYCINE 1g inj

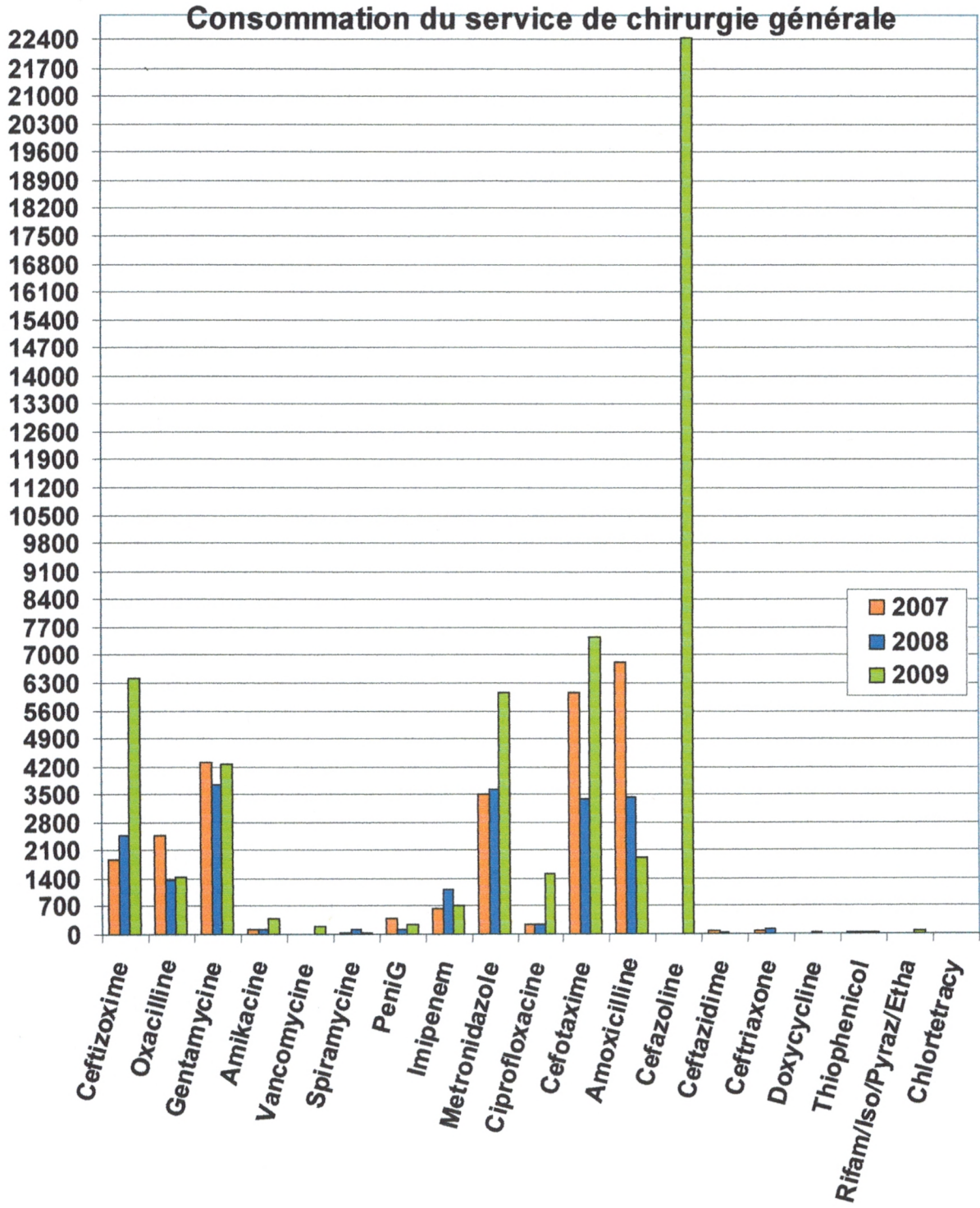
1- service de cardiologie



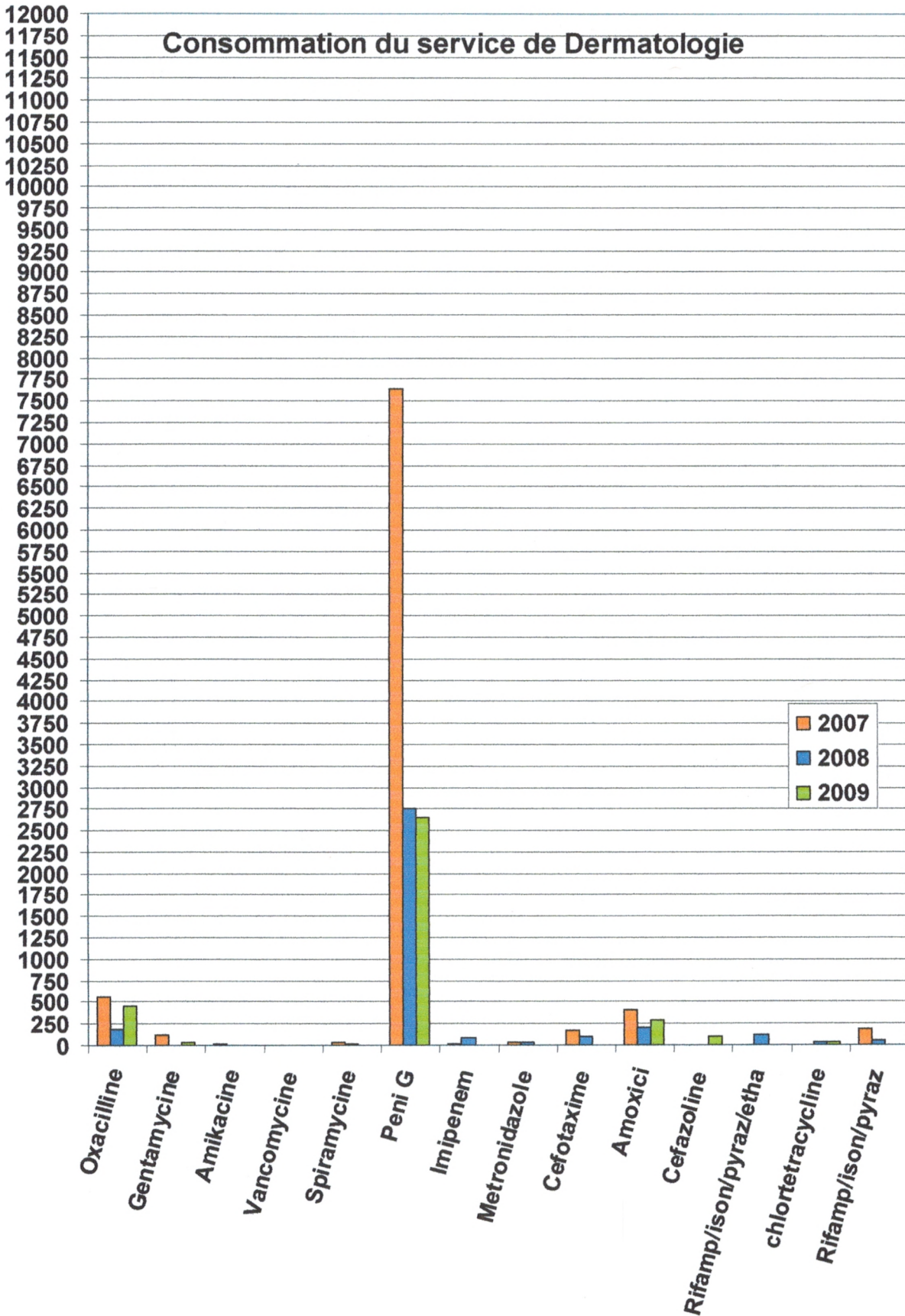
2-Consommation du service de CCI



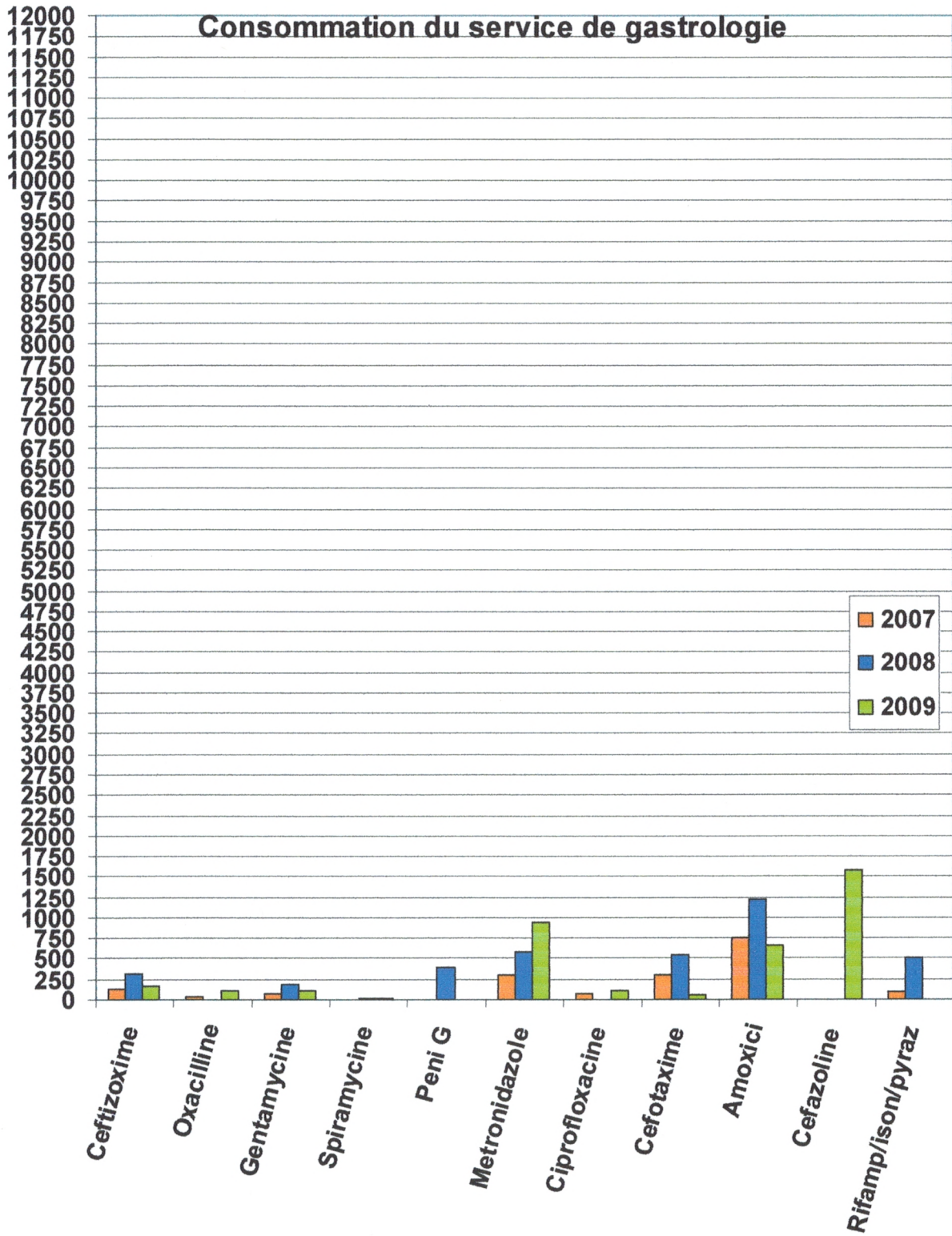
3-Consommation du service de chirurgie générale



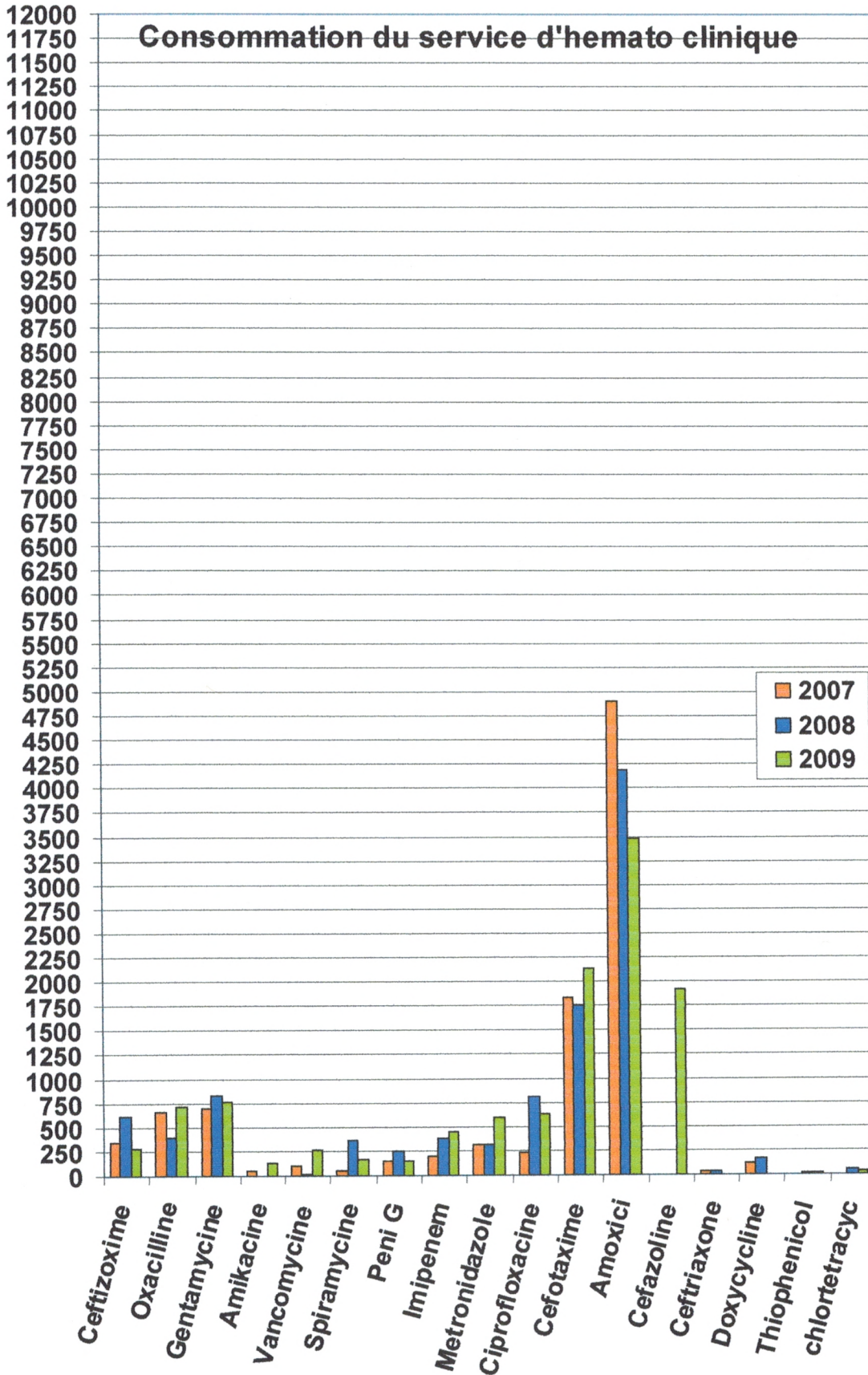
4-Consommation du service de dermatologie



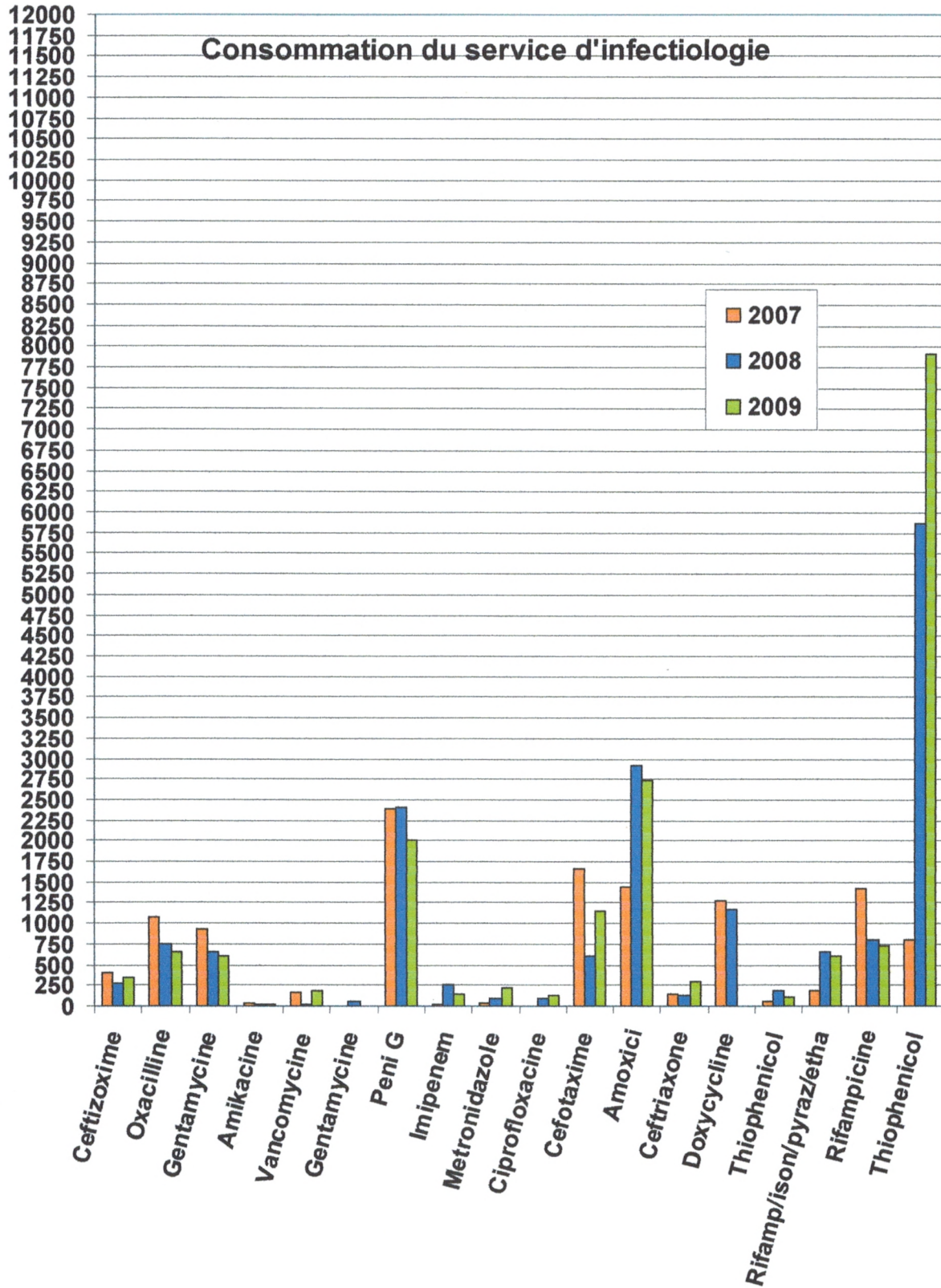
5-Consommation du service de gastrologie



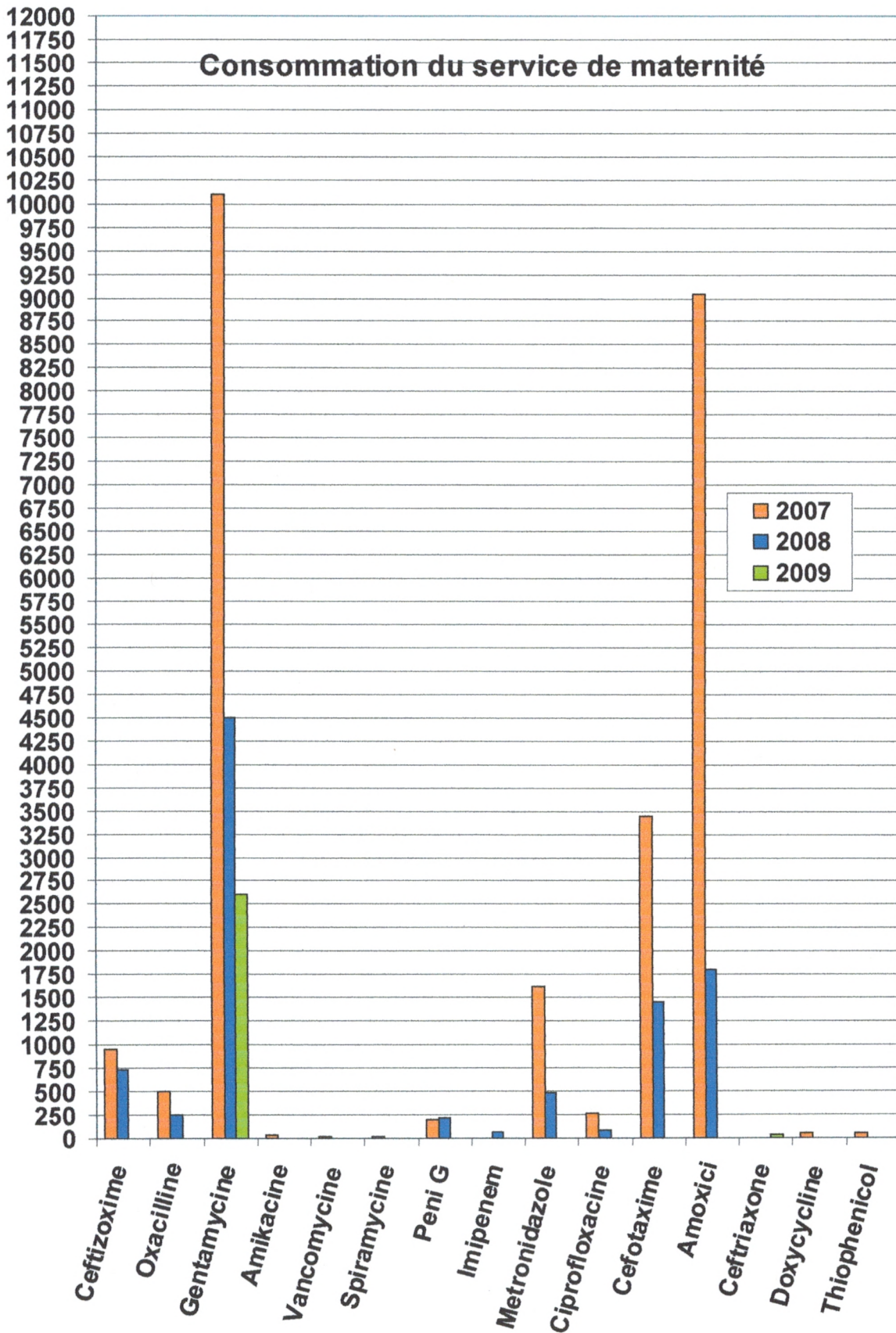
6-Consommation du service d'hemato clinique



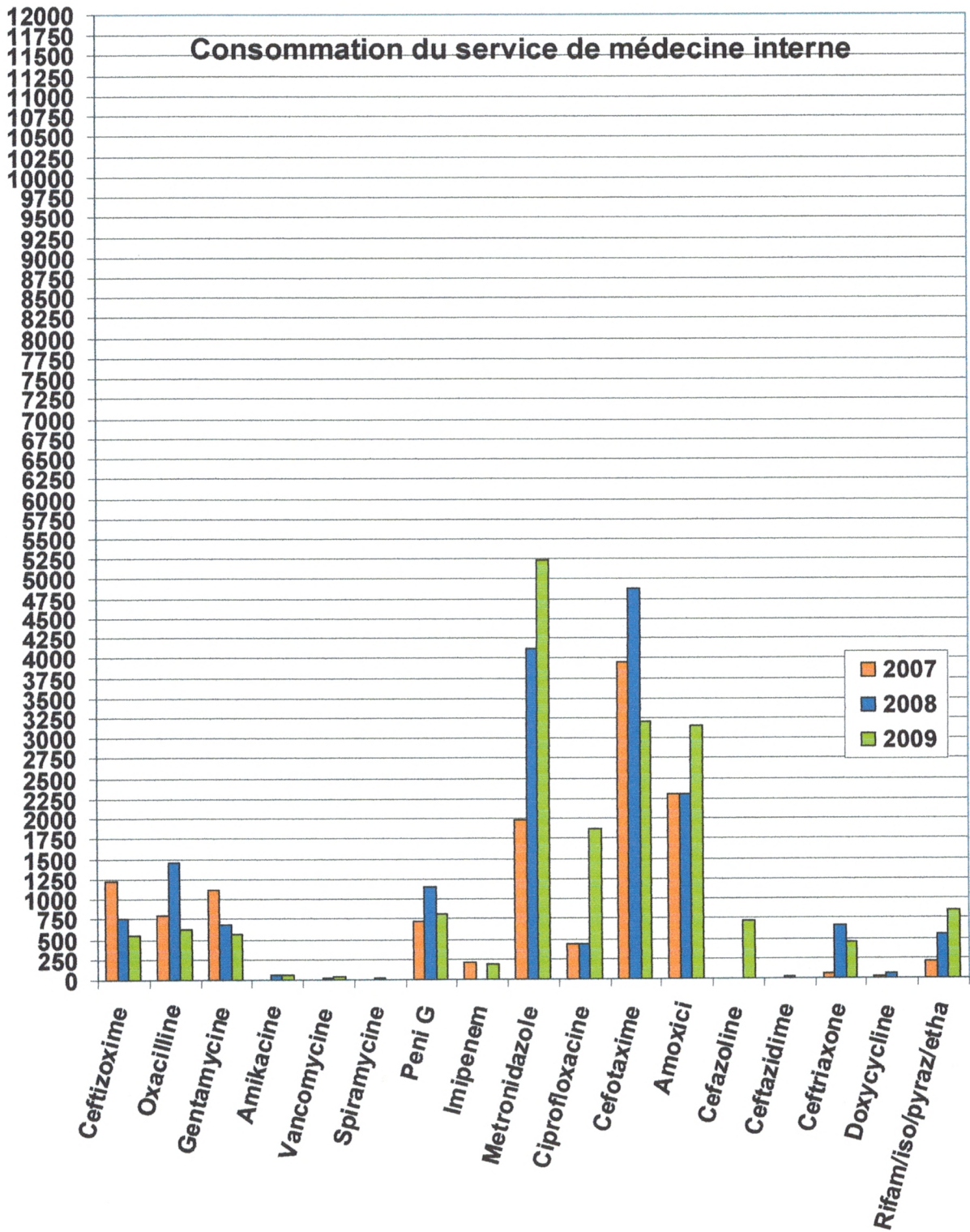
7-Consommation du service d'infectiologie



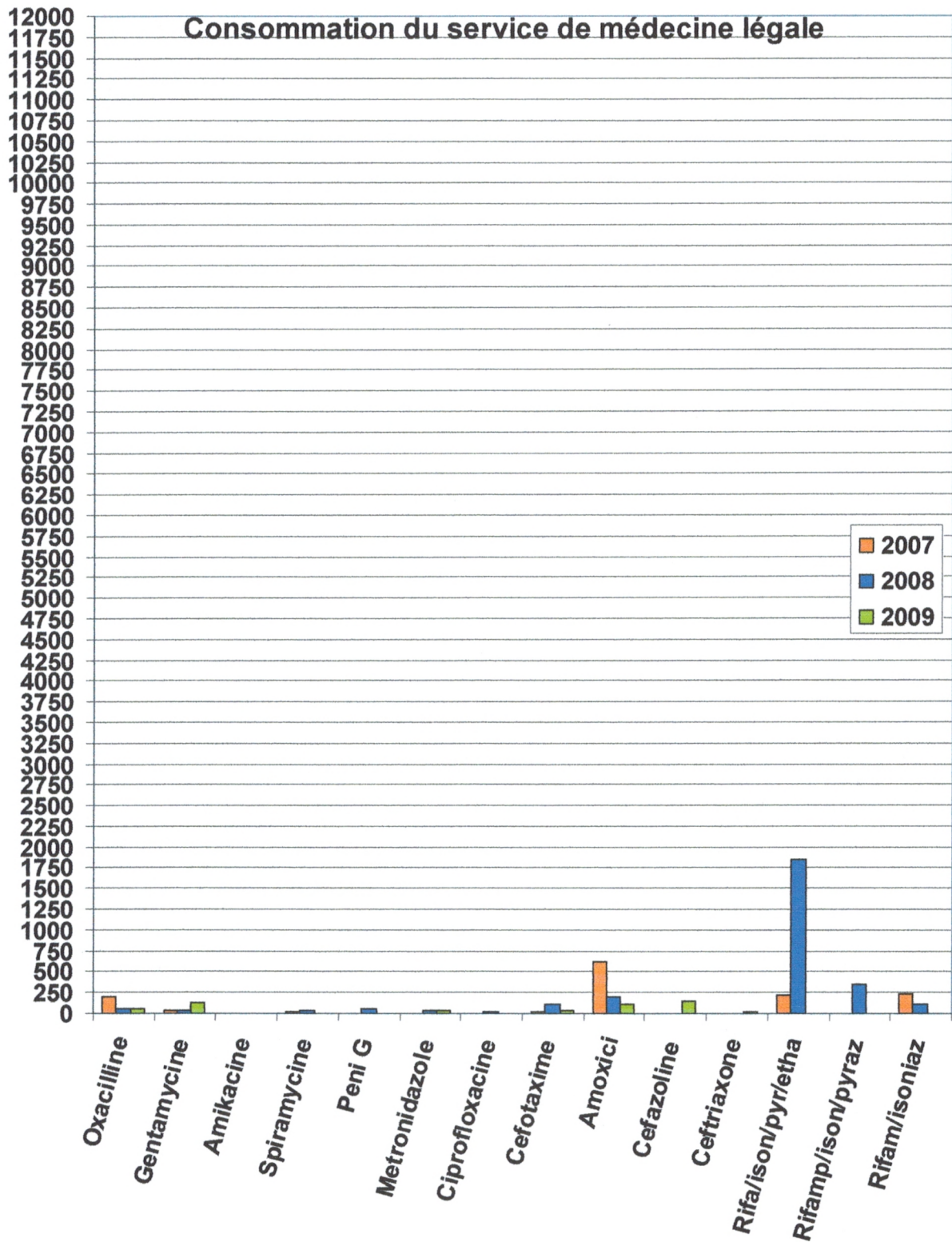
8-Consommation du service de maternité



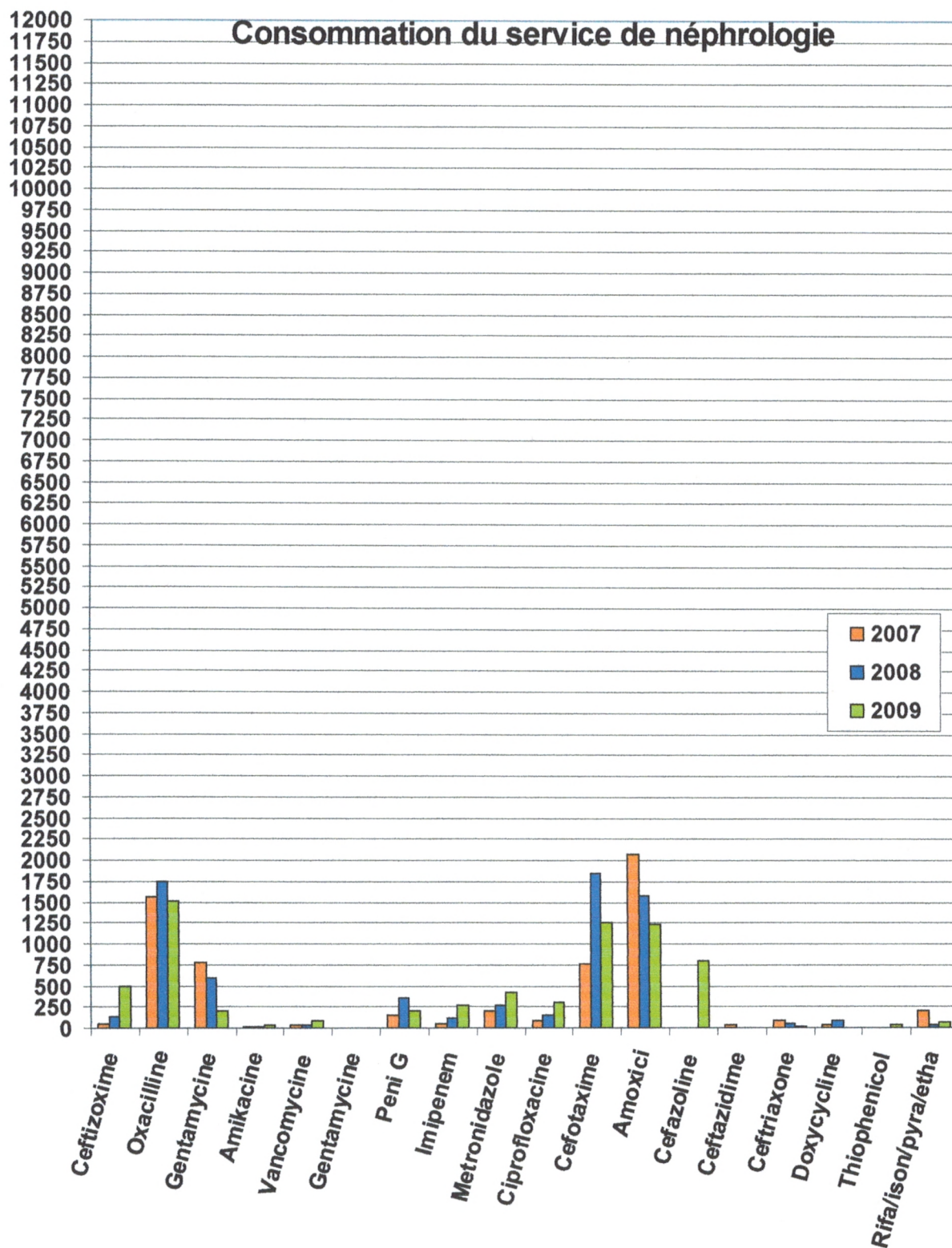
9-Consommation du service de médecine interne



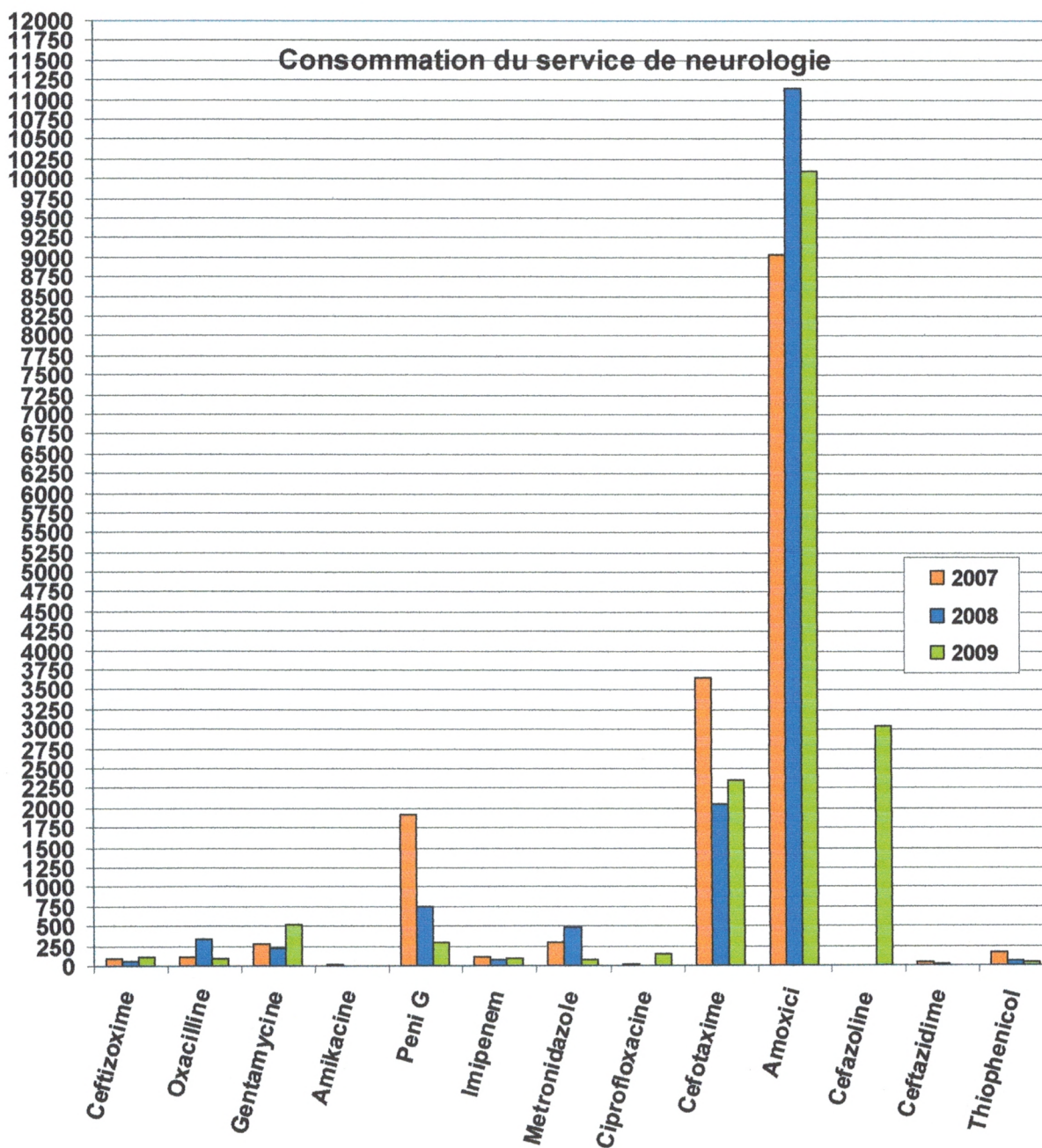
10-Consommation du service de médecine légale



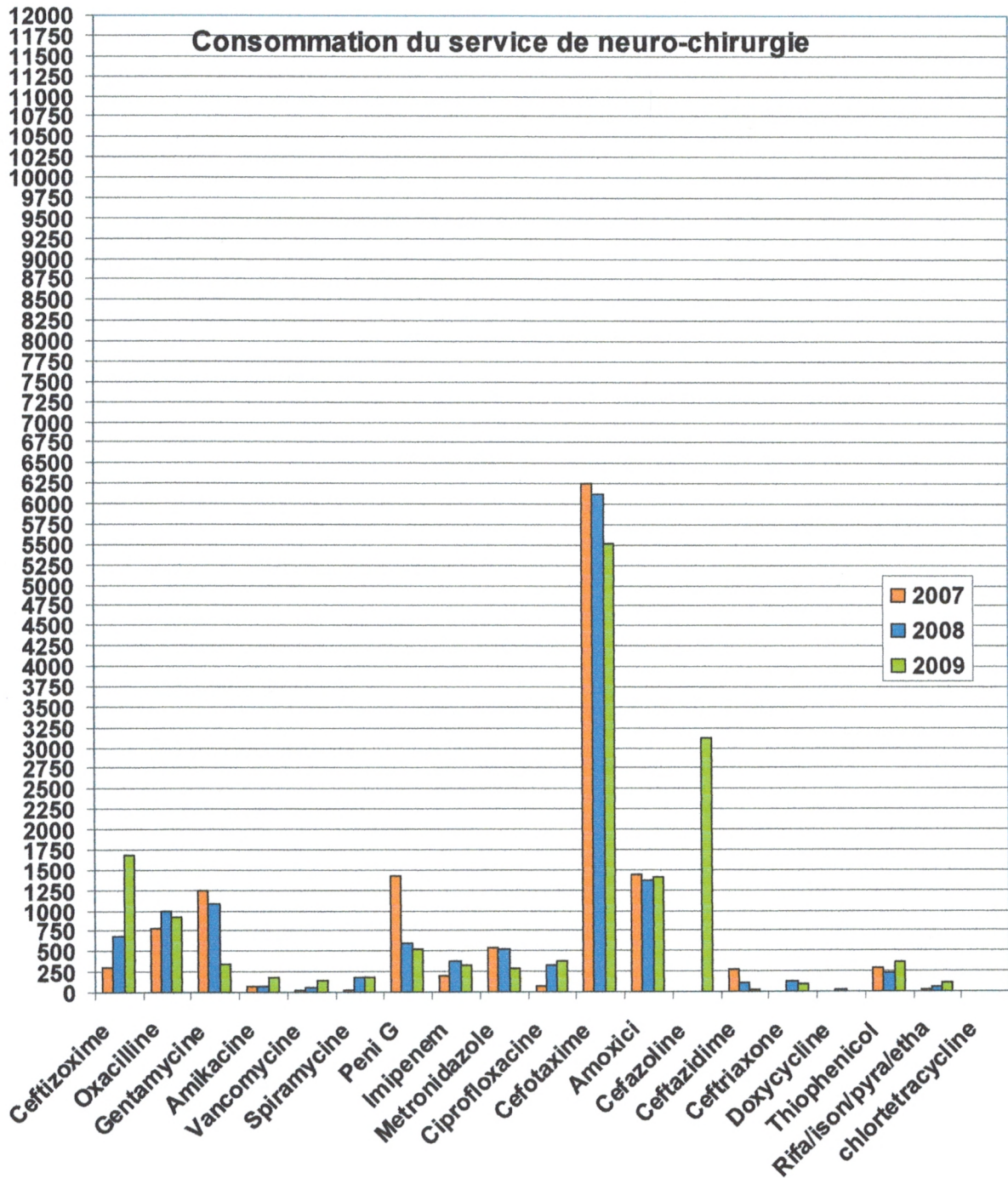
11-Consommation du service de néphrologie



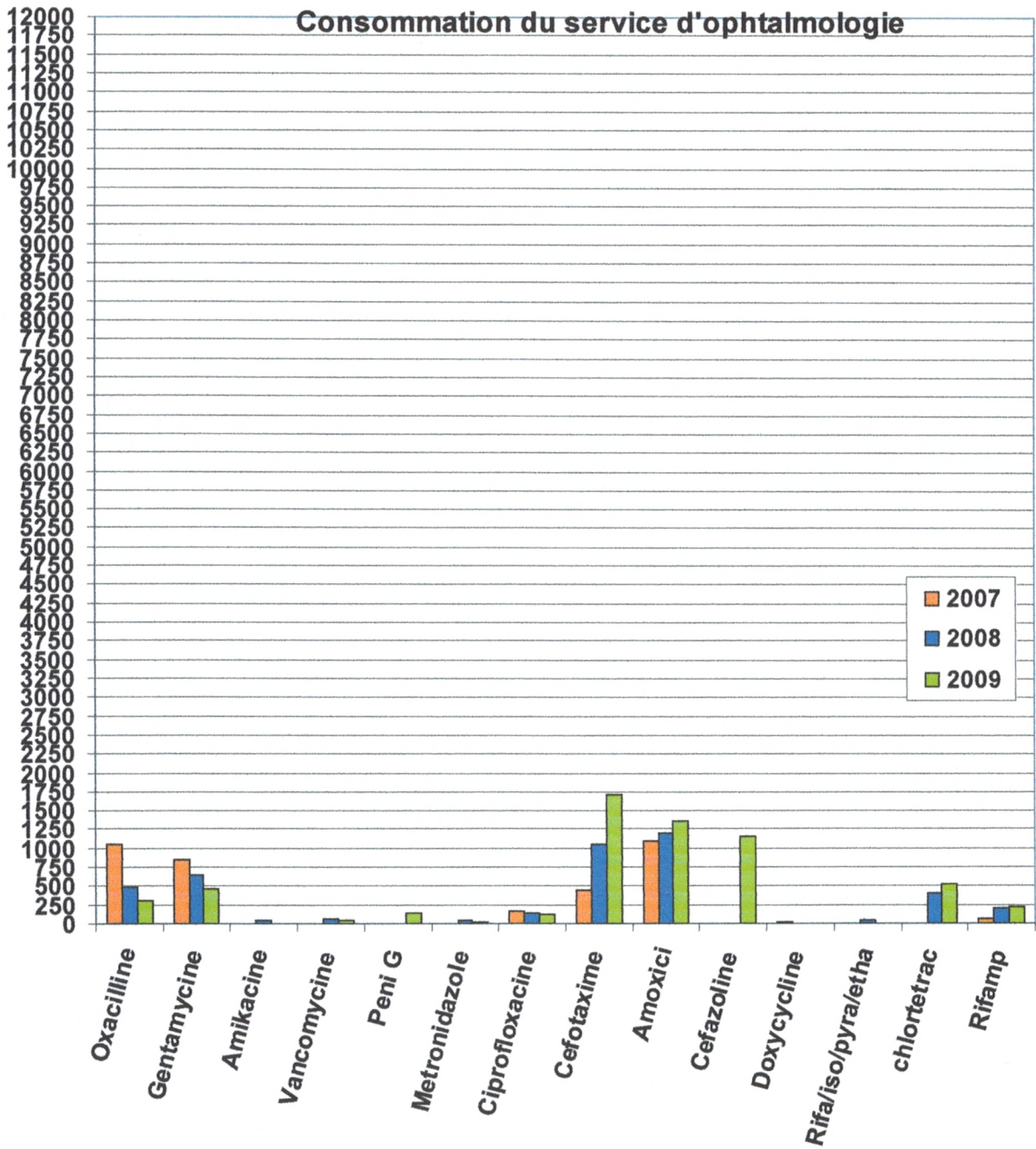
12-Consommation du service de neurologie



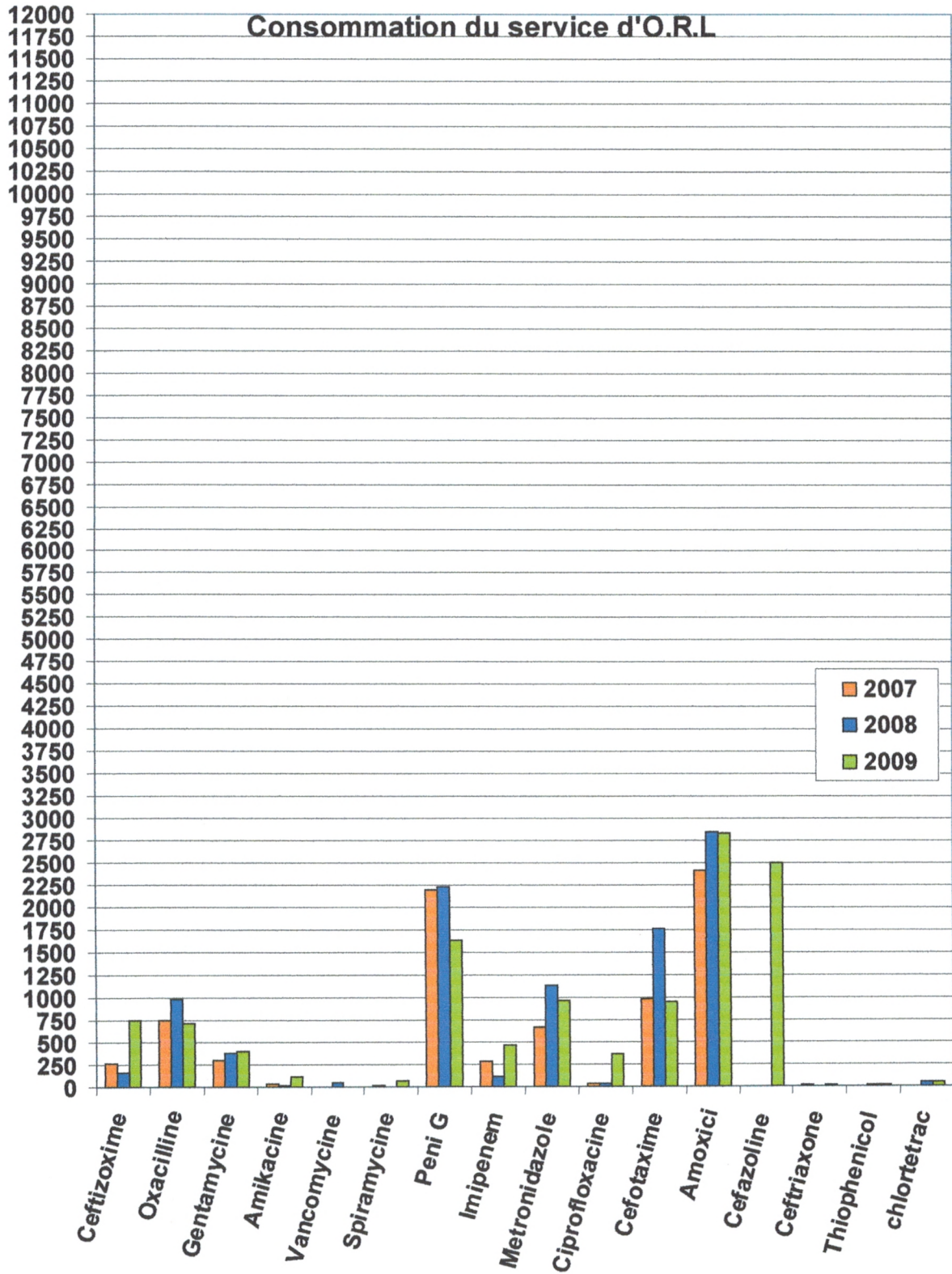
13-Consommation du service de neuro-chirurgie



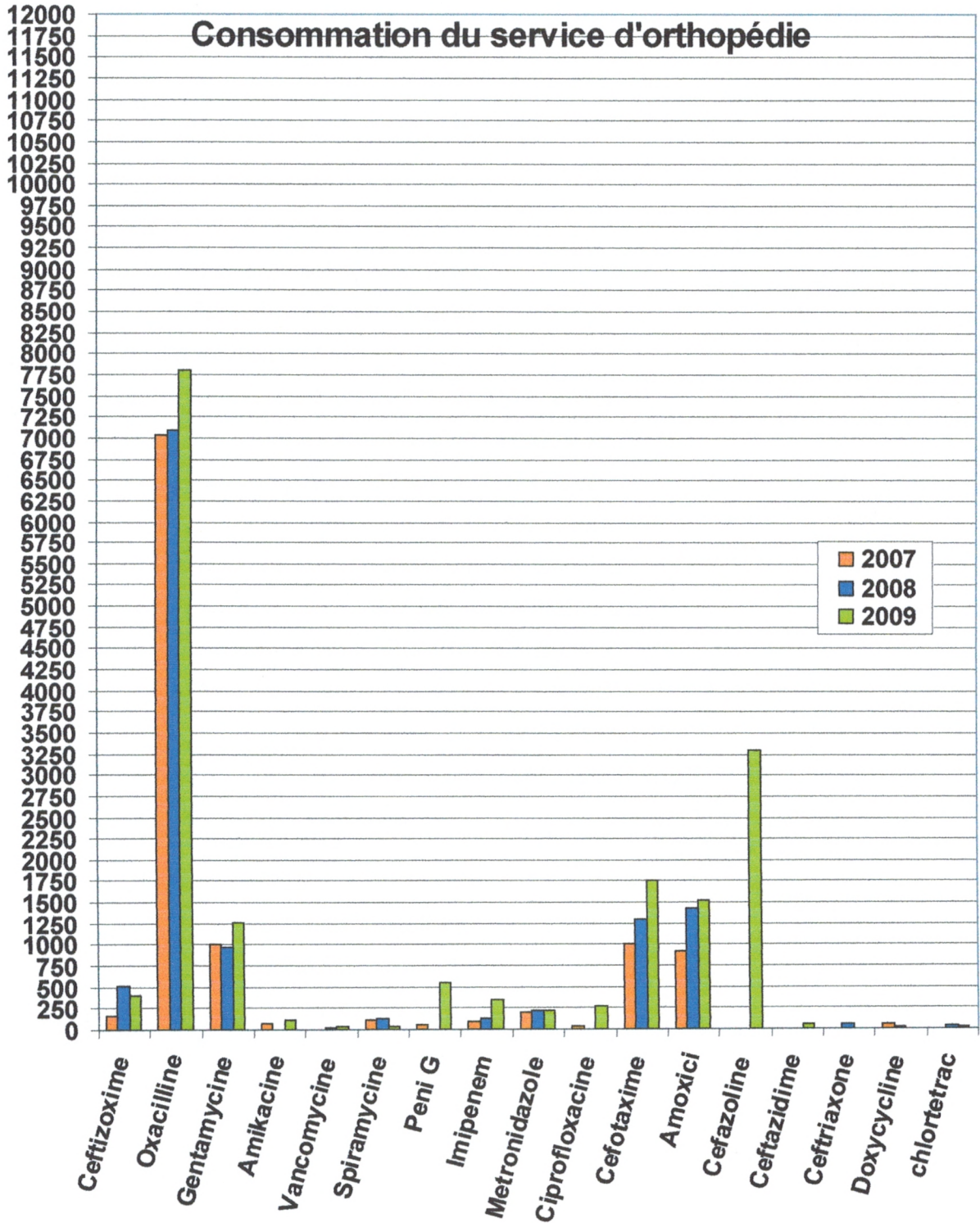
14-Consommation du service d'ophtalmologie



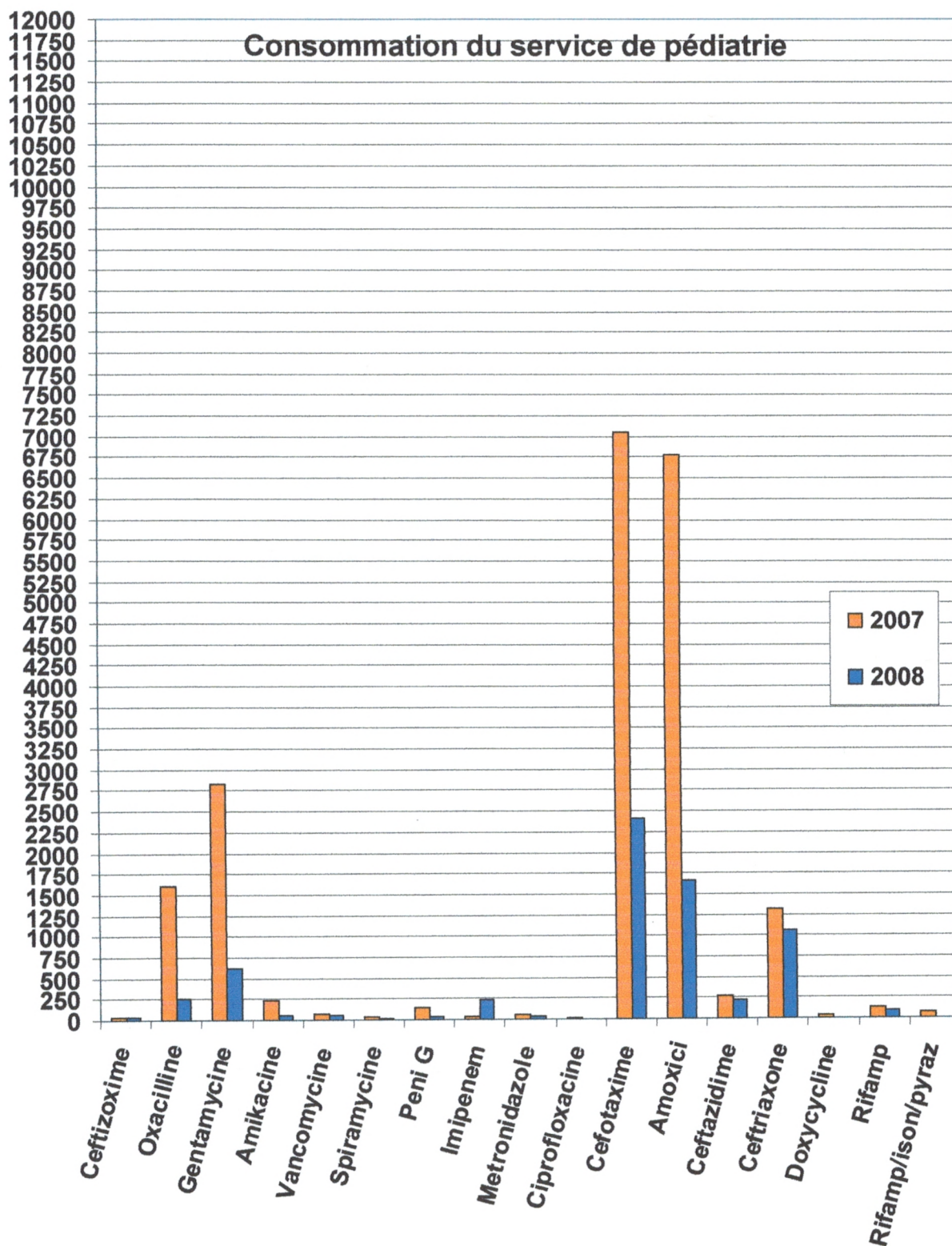
15-Consommation du service d'O.R.L



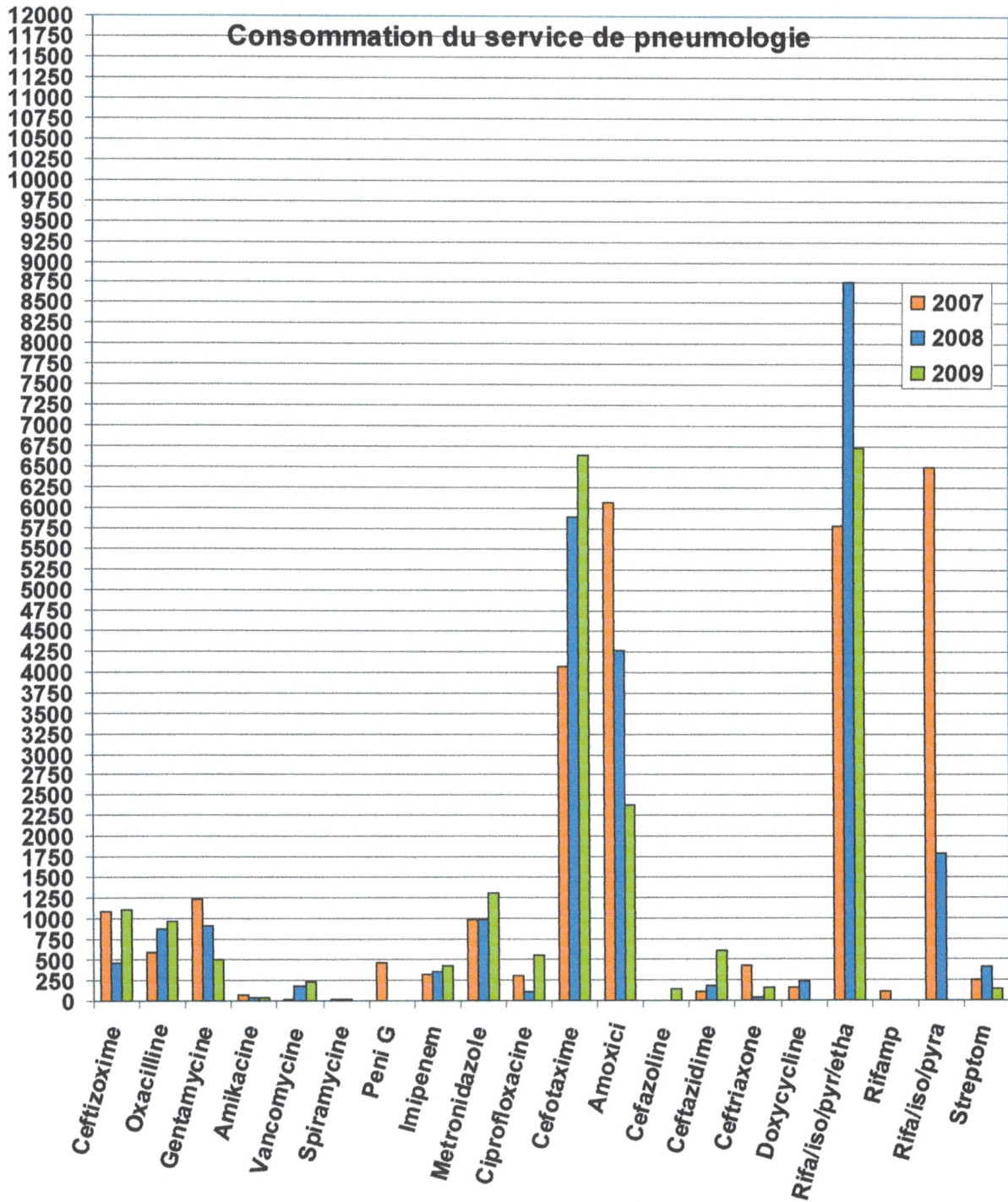
16-Consommation du service d'orthopédie



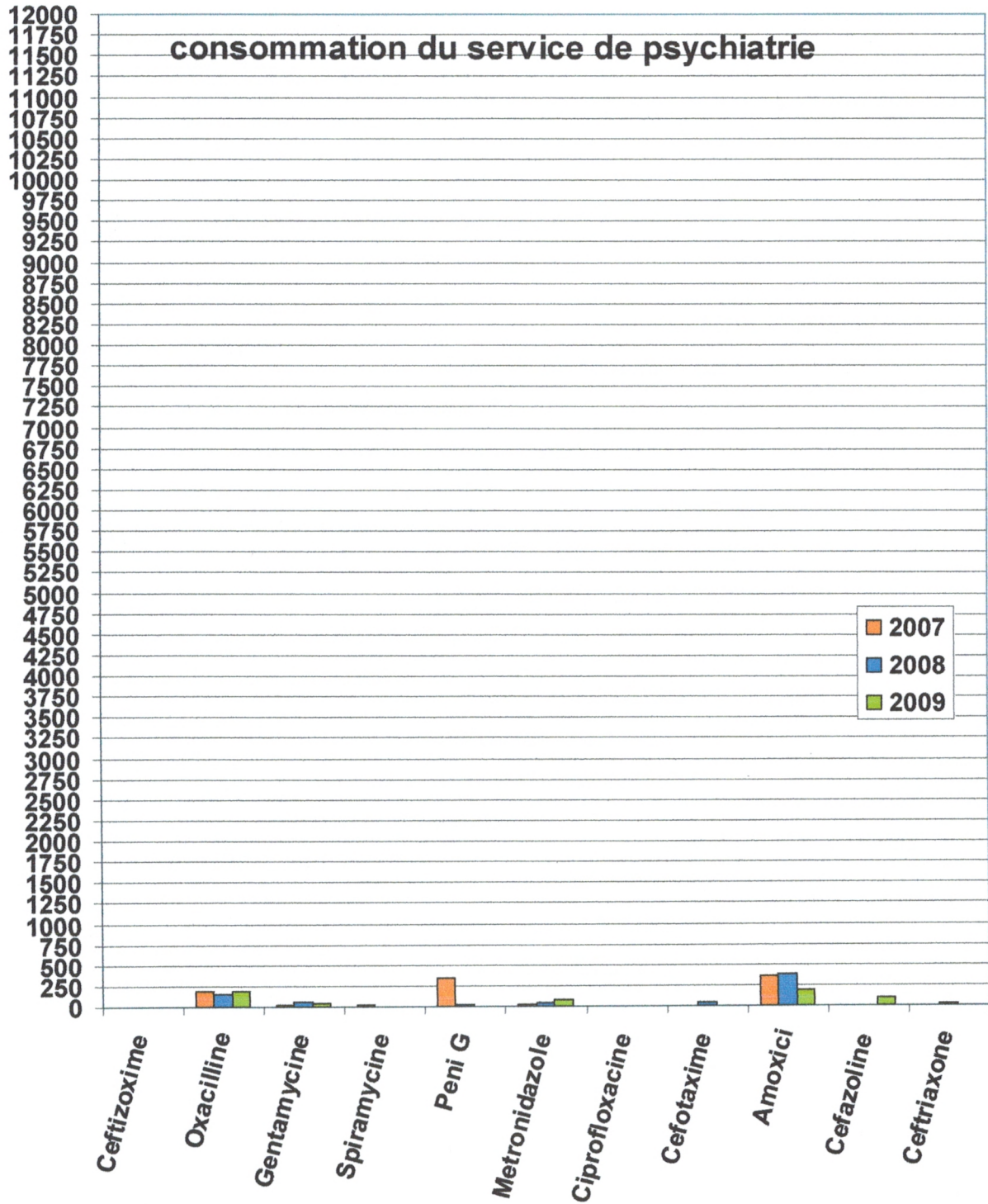
17-Consommation du service de pédiatrie



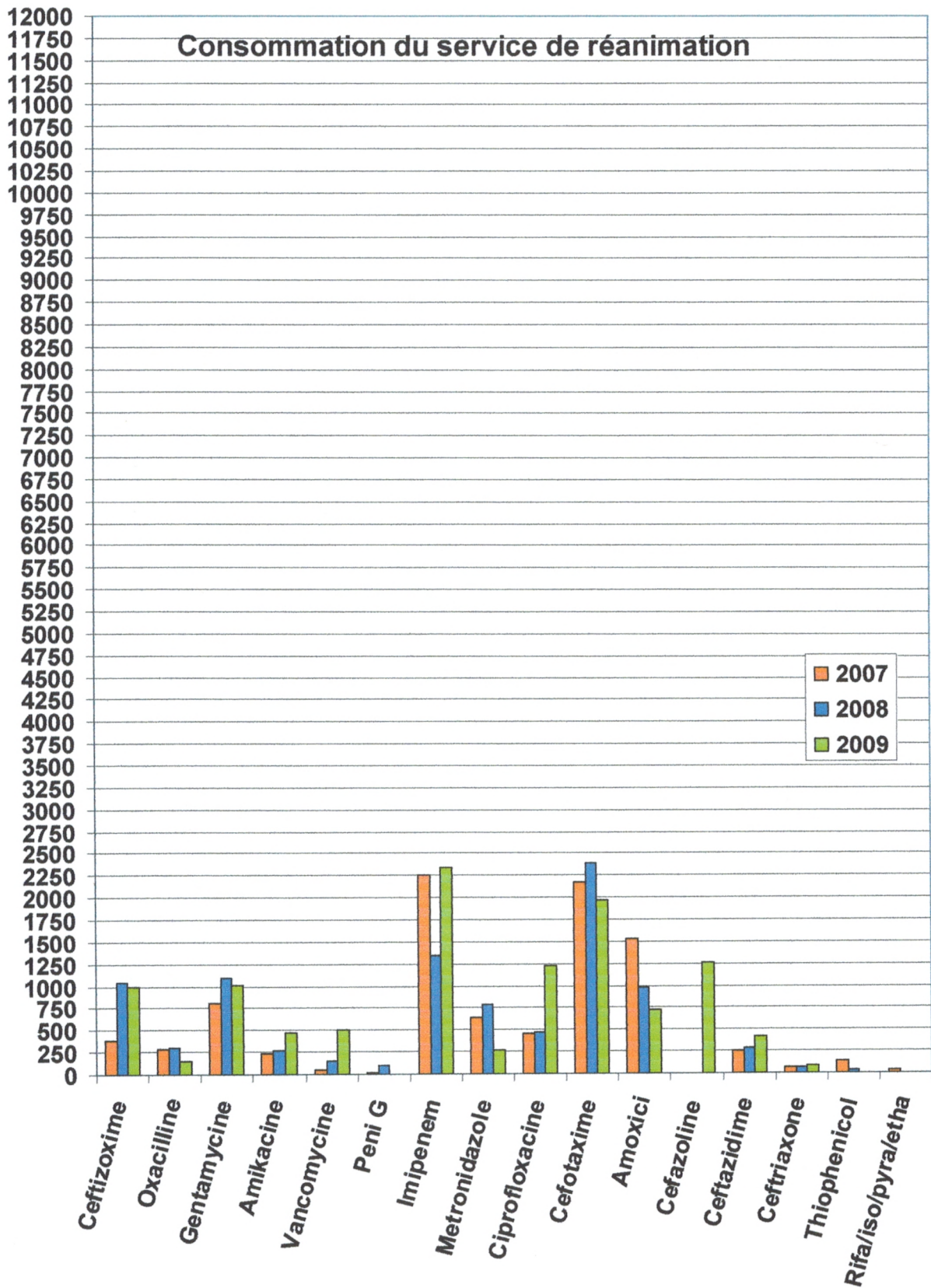
18-consommation du service de pneumologie



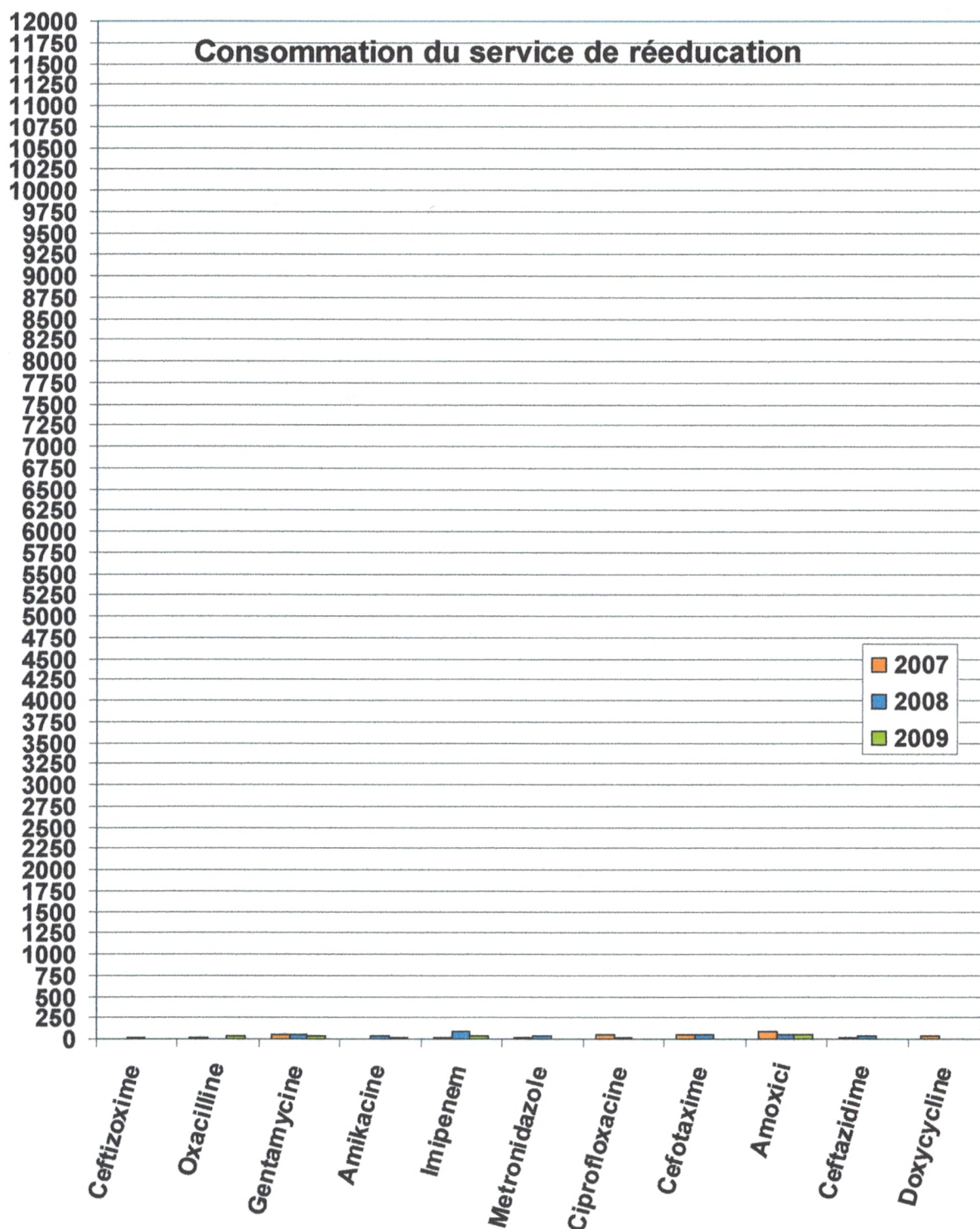
19-Consommation du service de psychiatrie



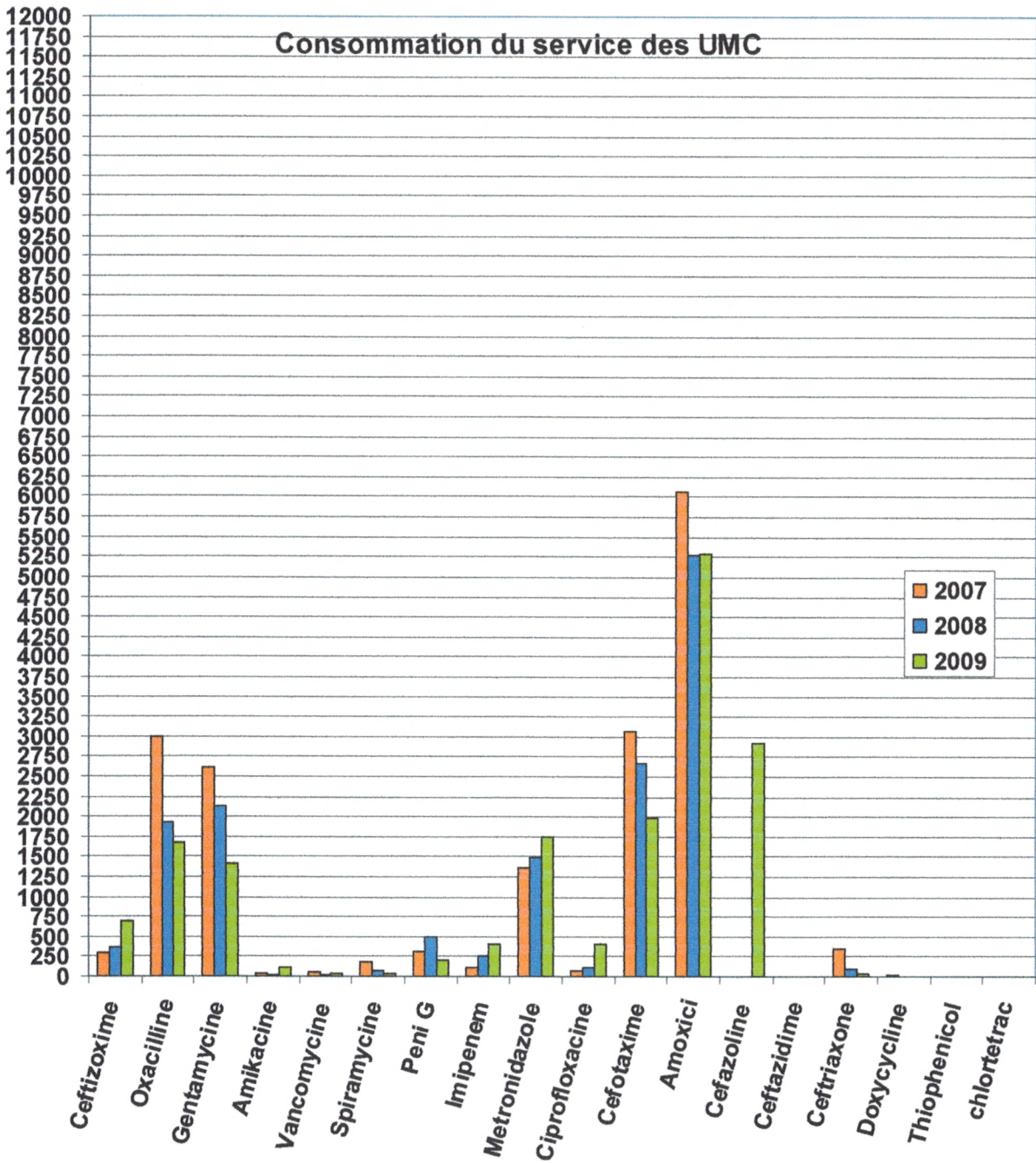
20-Consommation du service de reanimation



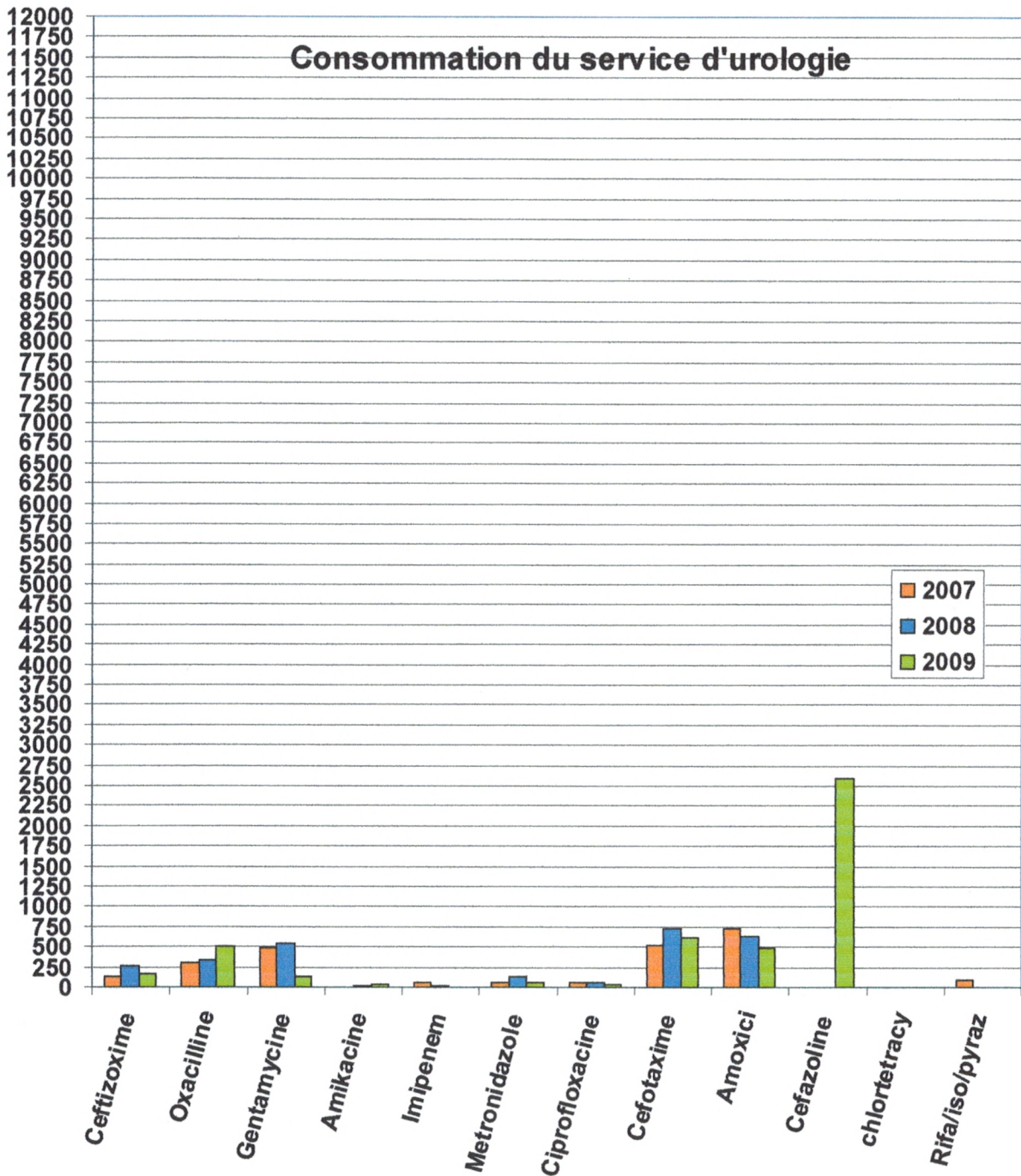
21-Consommation du service de rééducation



22-Consommation du service des U.M.C



23-Consommation du service d'urologie



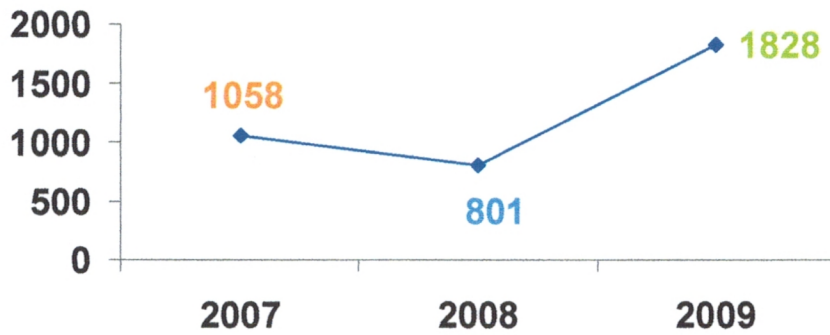
Conclusion:

On peut remarquer à partir des graphiques et du schéma thérapeutique précédemment décrits, que tous les services suivent relativement bien le schéma de prescription des antibiotiques

C- consommation globale par antibiotique

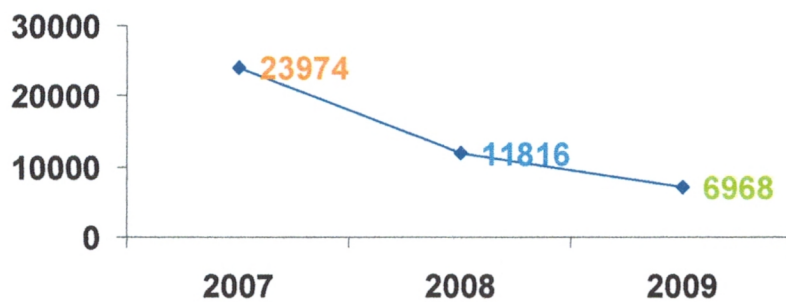
1-Consommation globale d' Amiklin® AMIKACINE 500mg comprimé

**Consommation globale d'AMIKACINE Amiklin®
500mg comprimé**

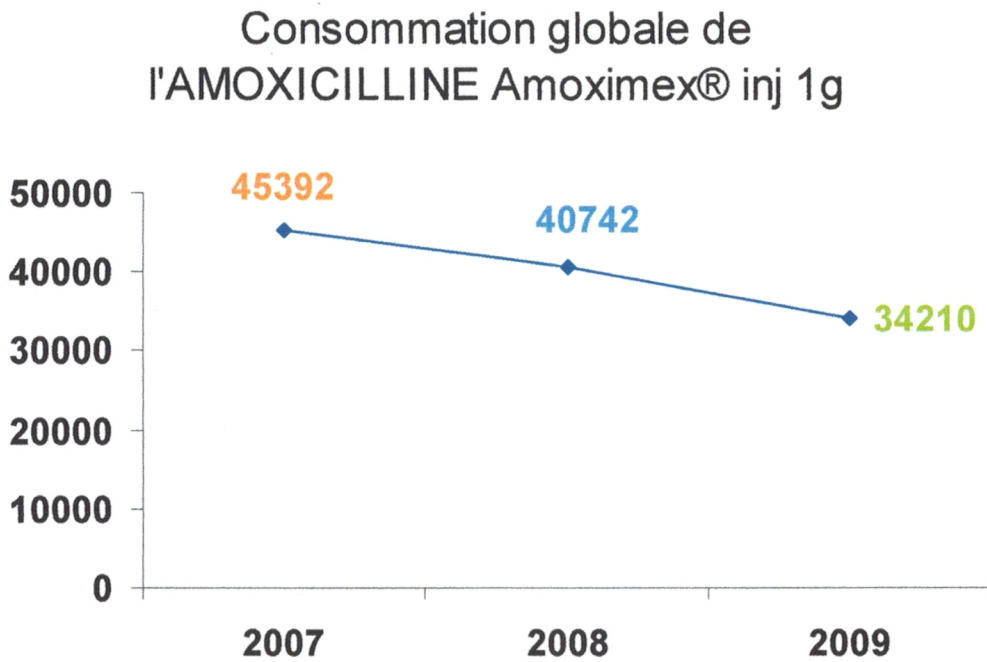


2- Consommation globale d' Amoxicilline Gramox® 500mg gélule

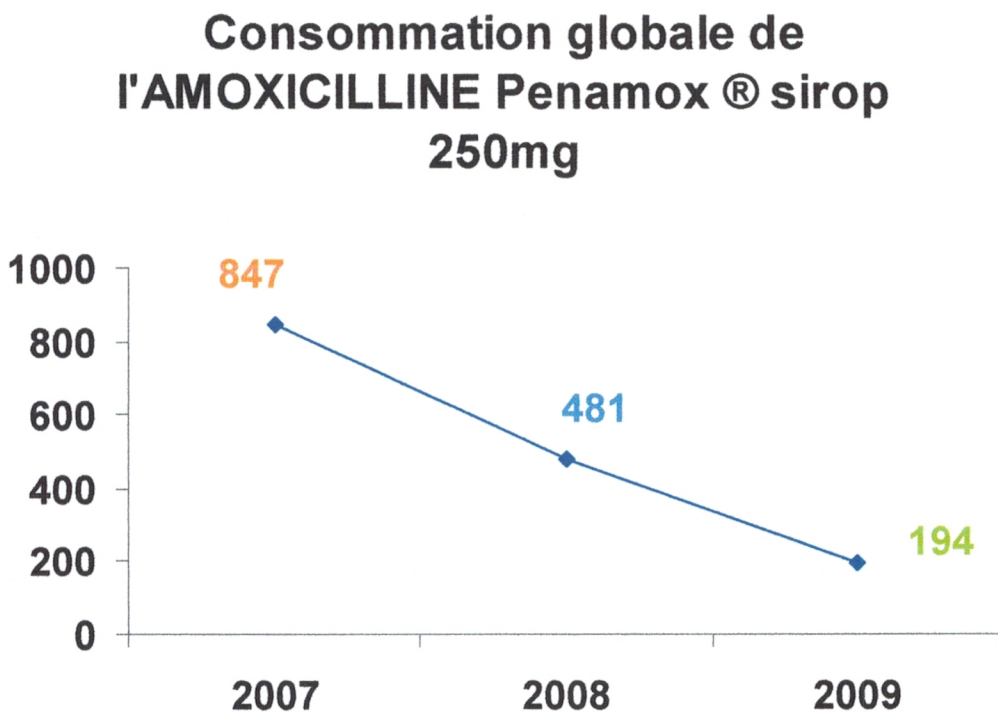
**Consommation globale AMOXICILLINE
Gramox® 500mg gélule**



3-Consommation globale de l'AMOXICILLINE Amoximex® inj 1g



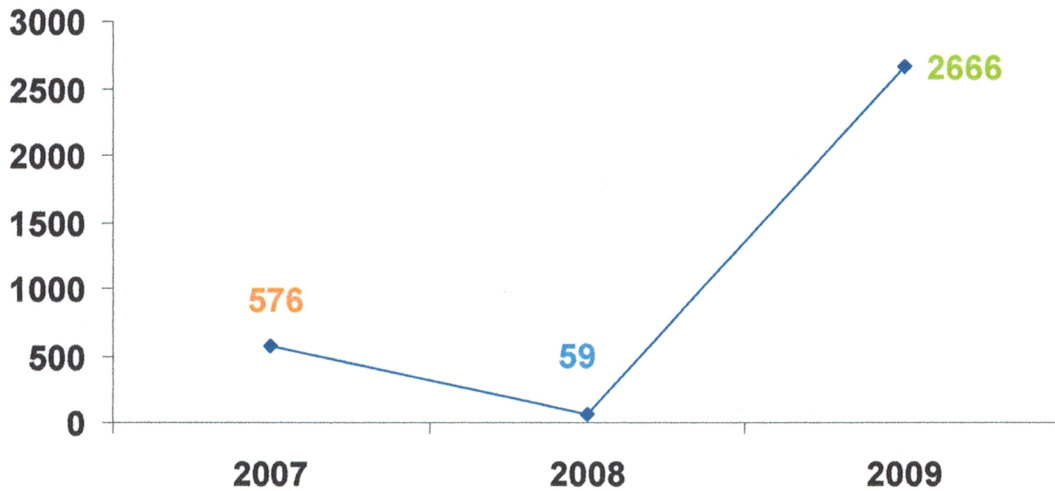
4- Consommation globale de l'AMOXICILLINE Penamox® sirop 250mg



5- Consommation globale de l' AMOXICILLINE+Ac.CLAVULANIQUE Augmentin

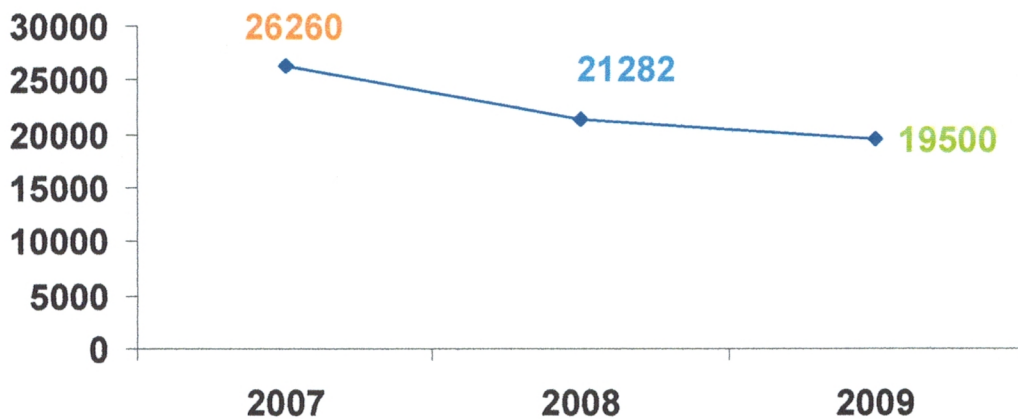
® 1g inj

**Consommation globale de l'
AMOXICILLINE+Ac.CLAVULANIQUE
Augmentin ® 1g inj**



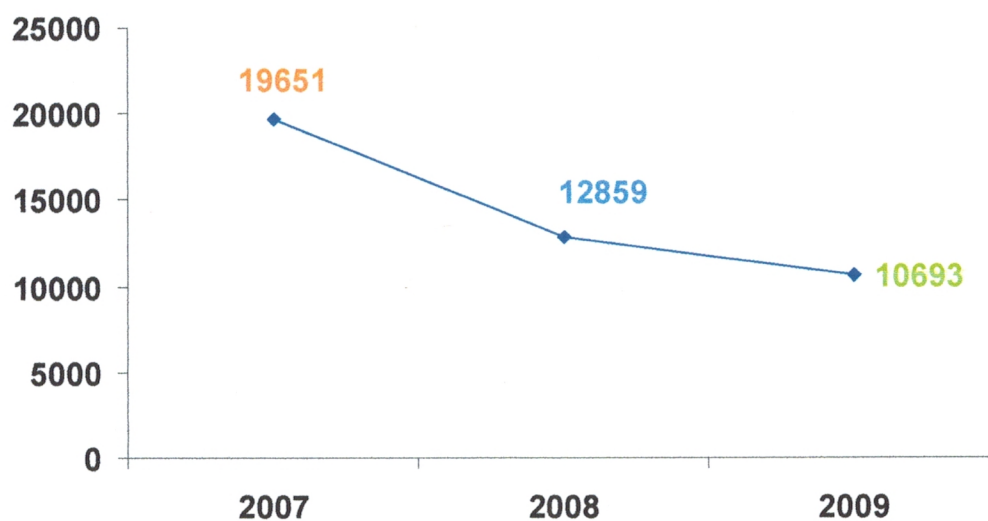
6-Consommation globale du OXACILLINE Bristopen ® 1g inj

**Consommation globale du OXACILLINE
Bristopen ® 1g inj**



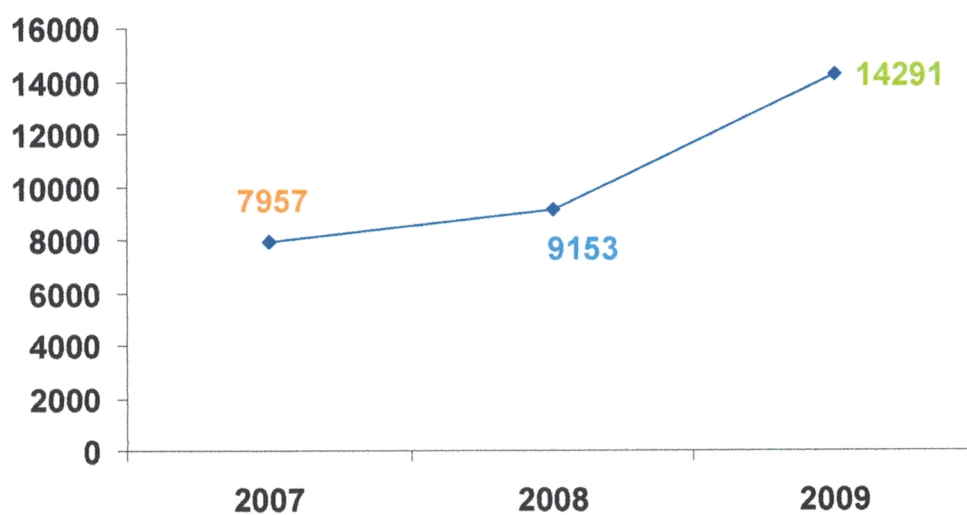
7-Consommation globale de la PENCILLINE G PeniG® inj 1million

Consommation globale de la PENCILLINE G
PeniG® inj 1million



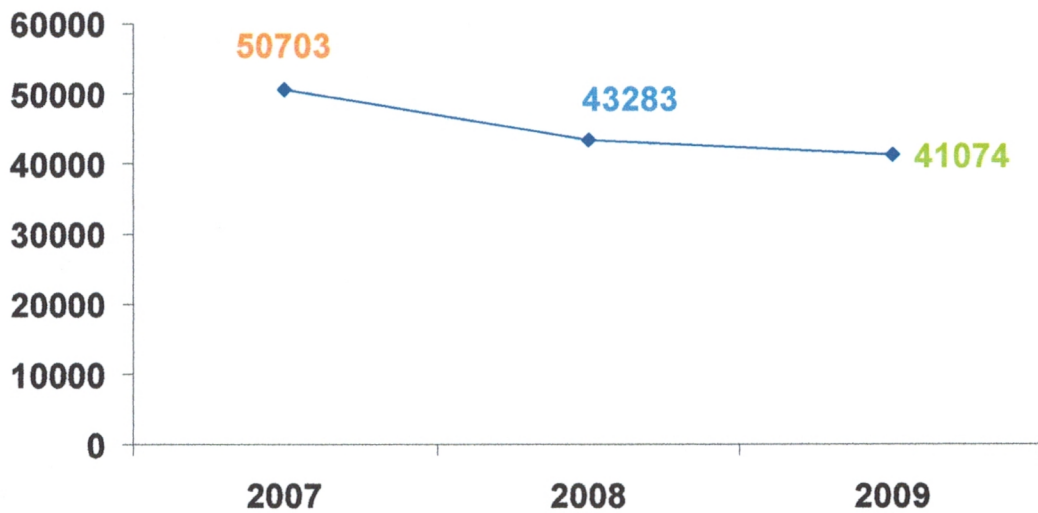
8- Consommation globale de CEFIZOX Ceftizoxime® 1g inj

Consommation globale de CEFIZOX
Ceftizoxime® 1g inj



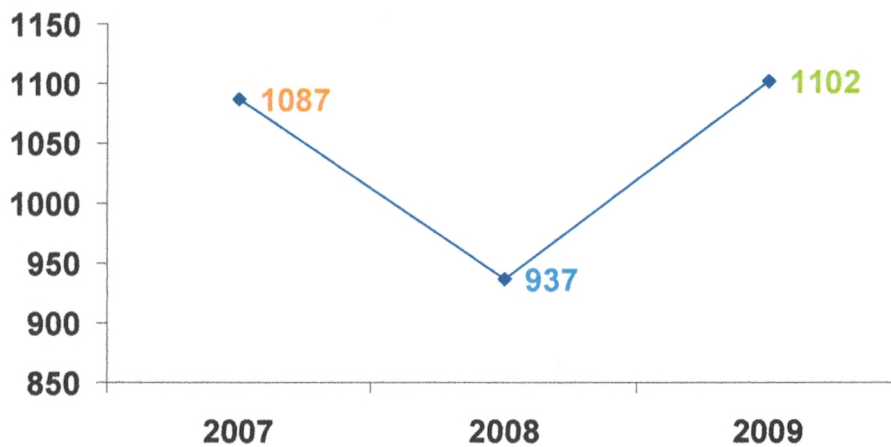
9-Consommation globale de CEFOTAXIME Claforan[®] 1g inj

**Consommation globale de CEFOTAXIME
Claforan[®] 1g inj**



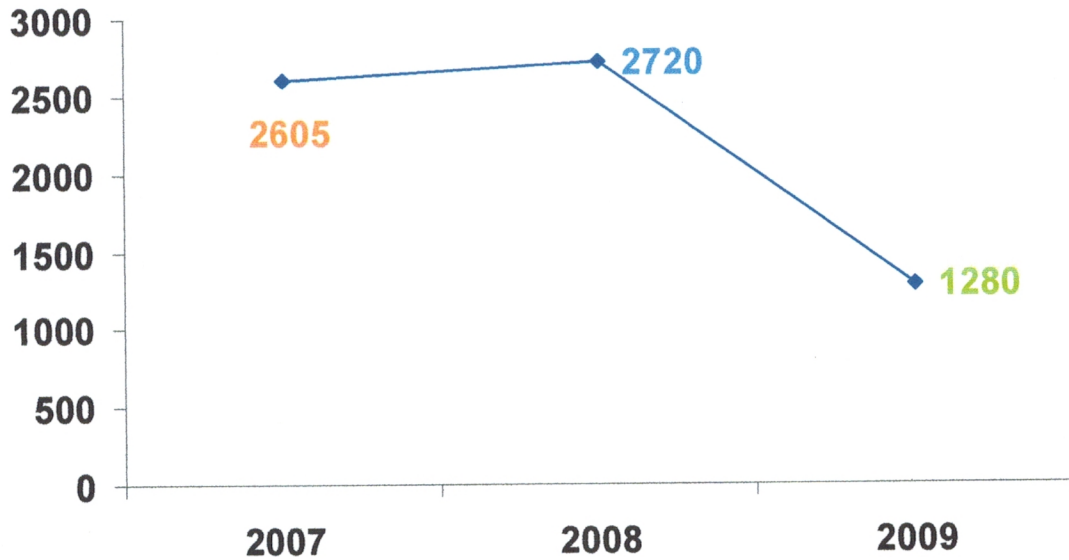
10-Consommation globale de FORTUM Ceftazidime[®] 1g inj

**Consommation globale de FORTUM
Ceftazidime[®] 1g inj**



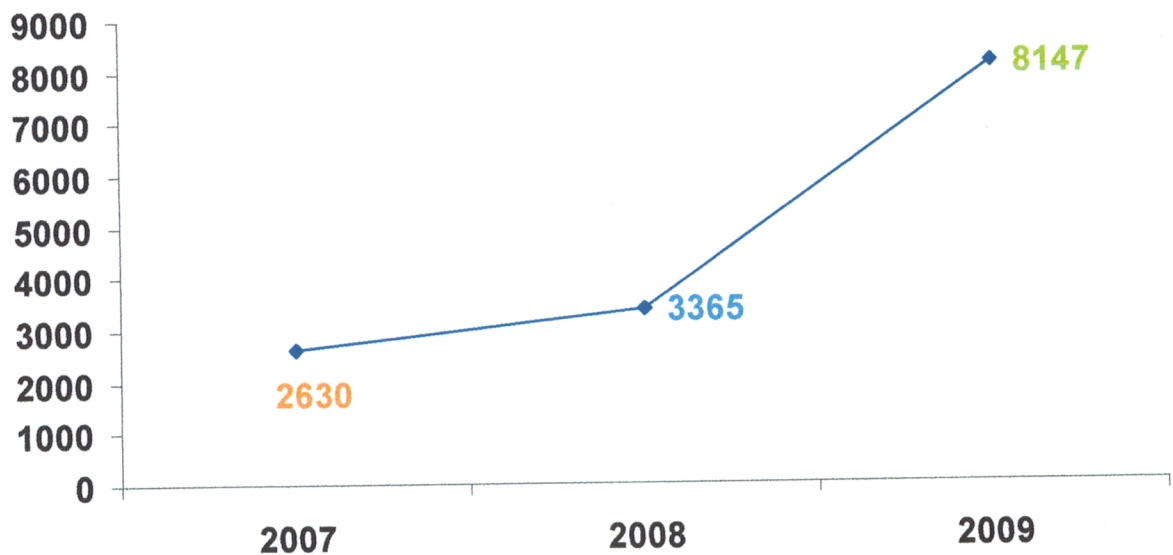
11-Consommation globale de CEFTRIAXONE Rocephine® 1g injectable

Consommation globale de CEFTRIAXONE Rocephine® 1g injectable



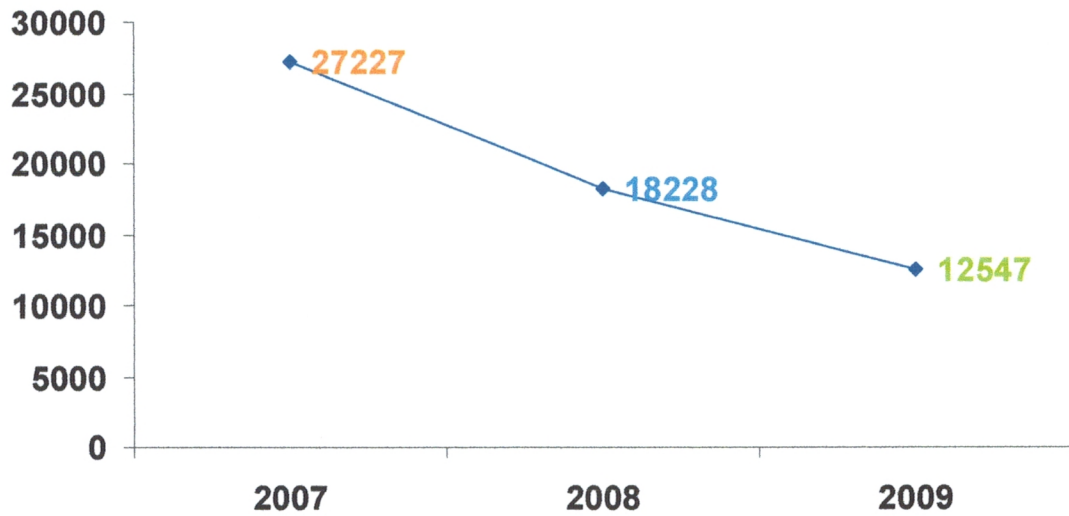
12- Consommation globale de CIPROFLOXACINE Ciprolon® 200mg inj

Consommation globale de CIPROFLOXACINE Ciprolon® 200mg inj



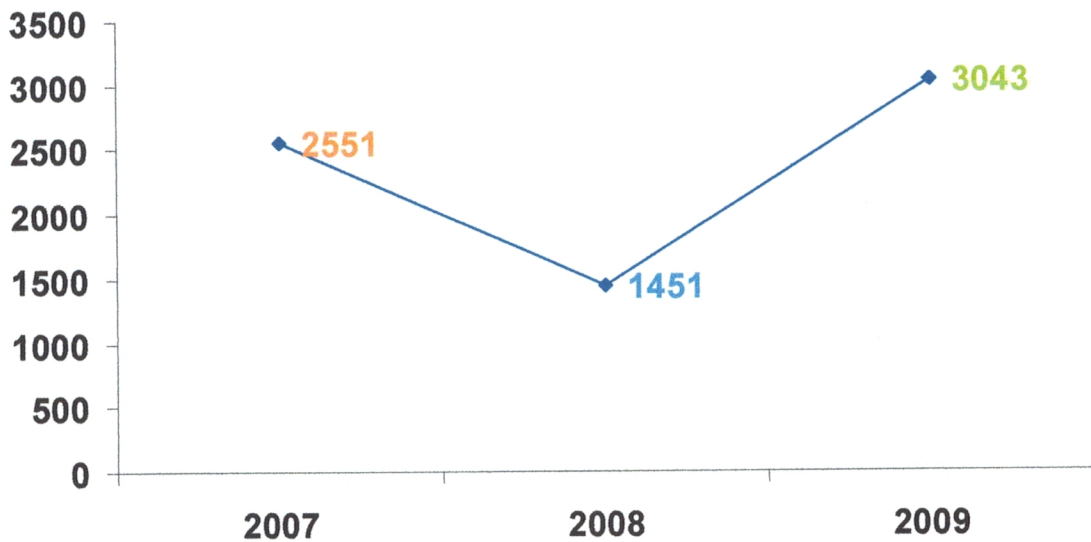
13- Consommation globale de la GENTAMICINE Gentalline® 80mg injectable

**Consommation globale de la GENTAMICINE
Gentalline® 80mg injectable**



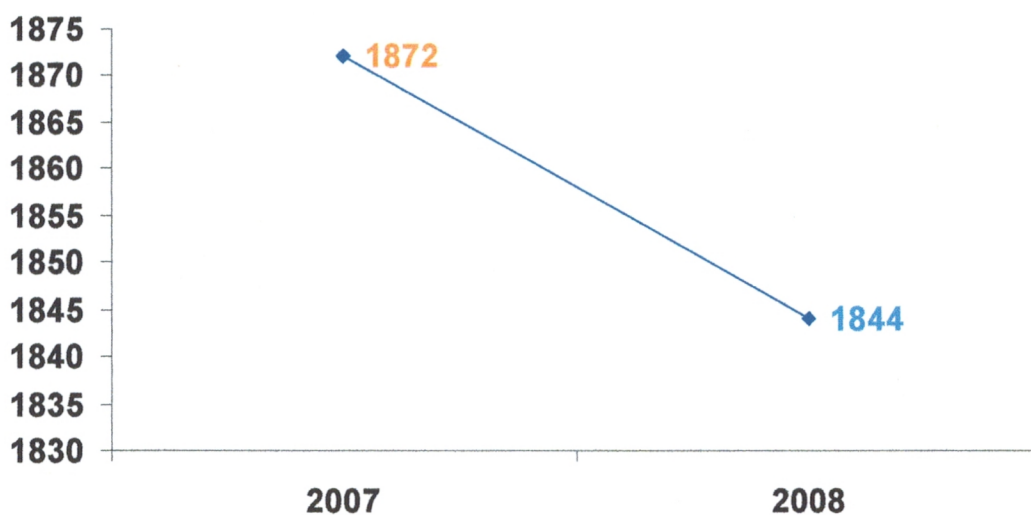
14- Consommation globale de la GENTAMICINE Gentalline® 40mg injectable

**Consommation globale de la GENTAMICINE
Gentalline® 40mg injectable**



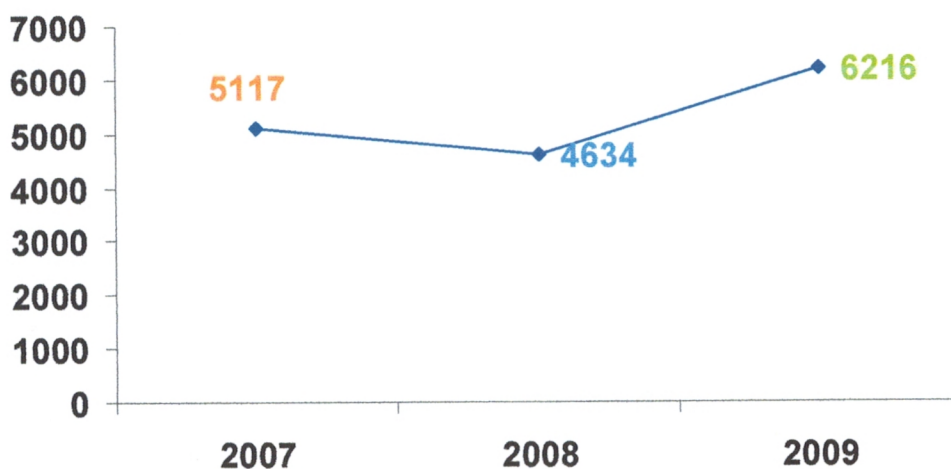
15- Consommation globale de la DOXYCYCLINE vibramycine® 100mg cp

Consommation globale de la DOXYCYCLINE vibramycine ® 100mg cp



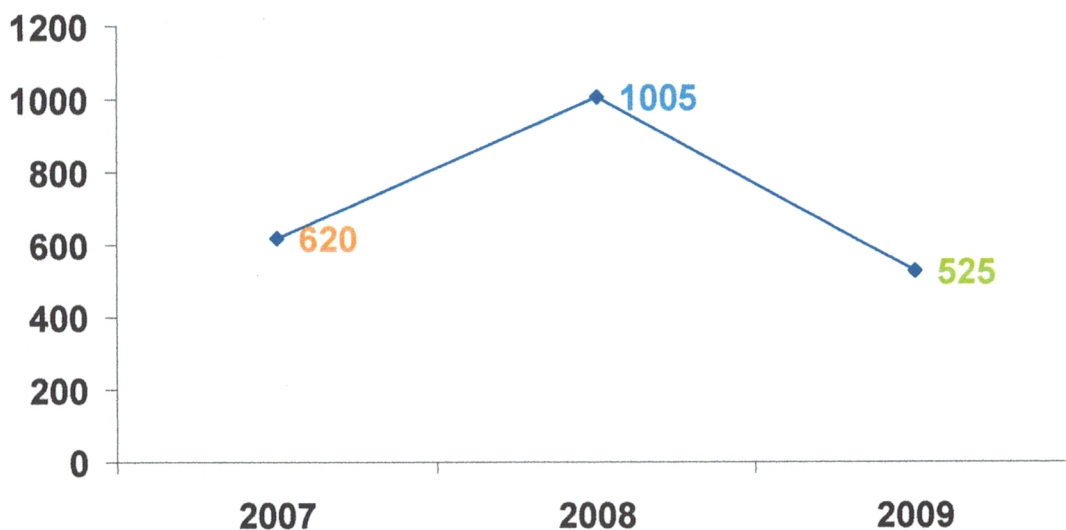
16-Consommation globale de IMIPENEM/CILASTATINE Tienam ®
500mg/500mg inj

Consommation globale de IMIPENEM/CILASTATINE Tienam ® 500mg/500mg inj



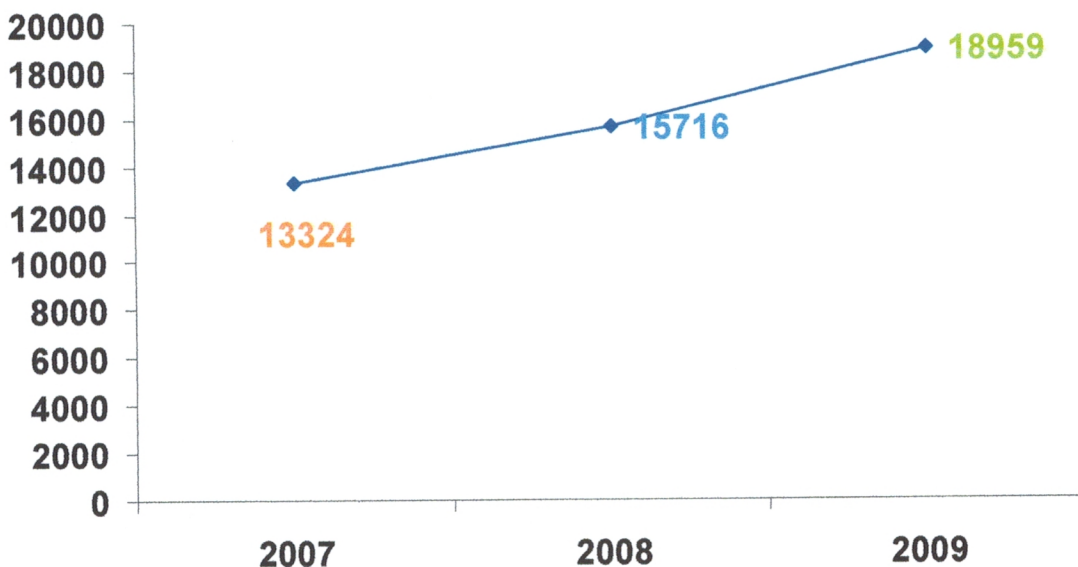
17-Consommation globale de SPIRAMYCINE spiramynal® 3M.UI comprimé

**Consommation globale de SPIRAMYCINE
spiramynal® 3M.UI comprimé**



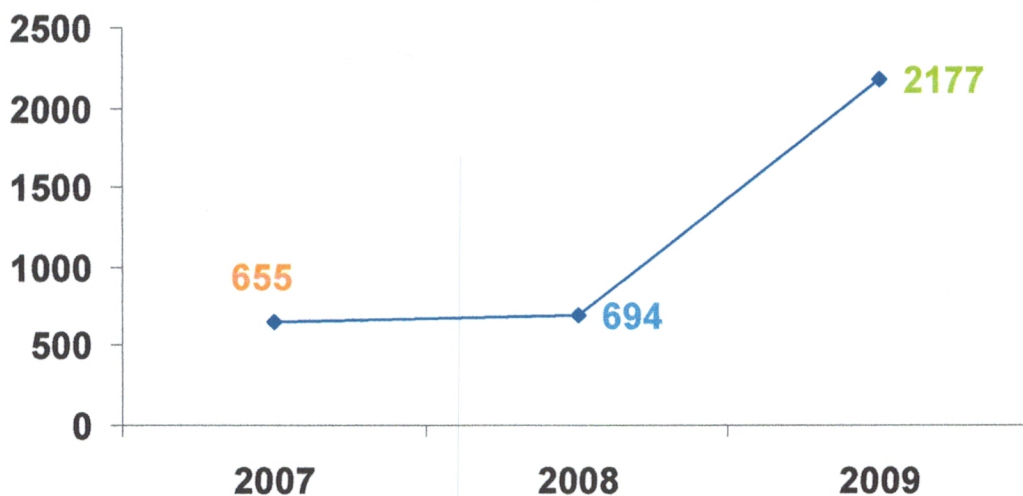
18-Consommation globale de METRONIDAZOLE Flagyl® 500mg inj

**Consommation globale de
METRONIDAZOLE Flagyl® 500mg inj**



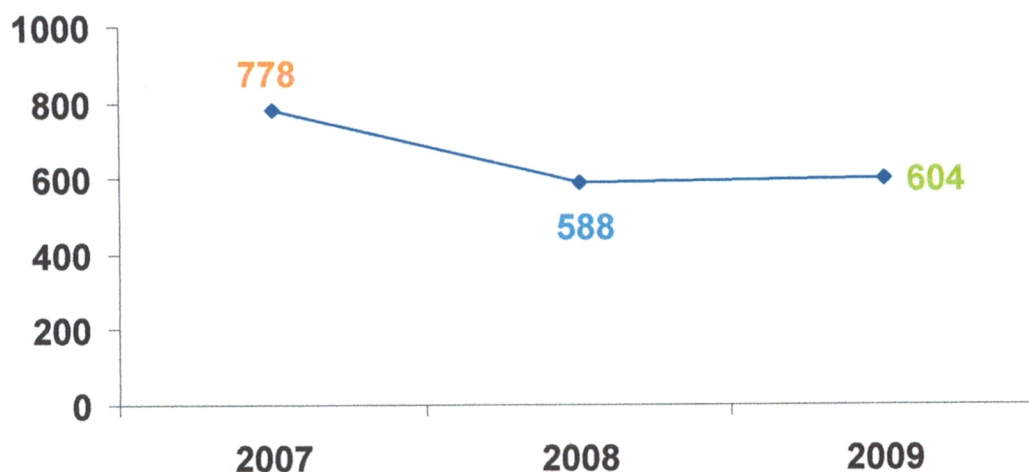
19-Consommation globale de la VANCOMYCINE 500mg poudre perfusion

Consommation globale de la VANCOMYCINE 500mg poudre perfusion



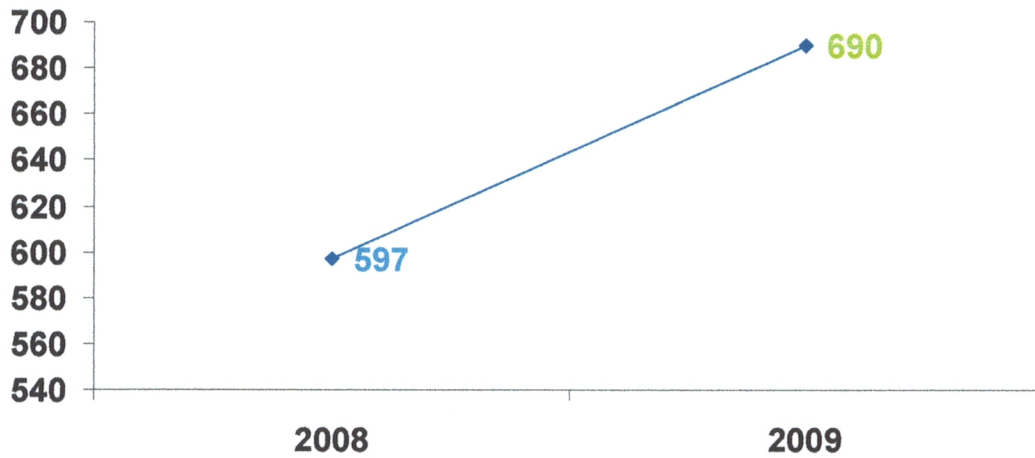
20-Consommation globale du THIOPHENICOL Thiamphenicol ® 750mg inj

Consommation globale du THIOPHENICOL Thiamphenicol ® 750mg inj



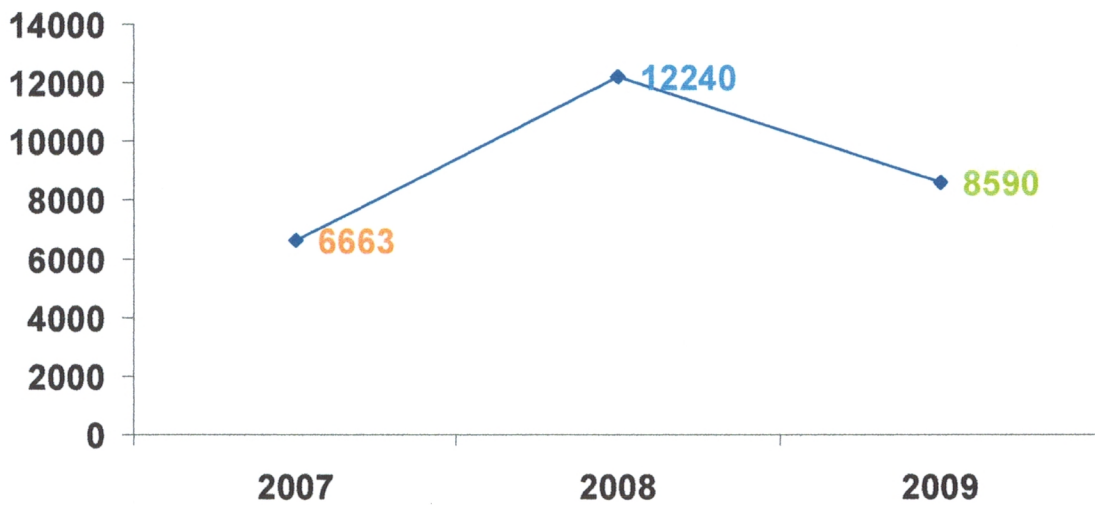
21-consommation globale de CHLORTETRACYCLINE Aureomycine[®] pommade
opht 1%

**consommation globale de
CHLORTETRACYCLINE Aureomycine[®]
pommade opht 1%**



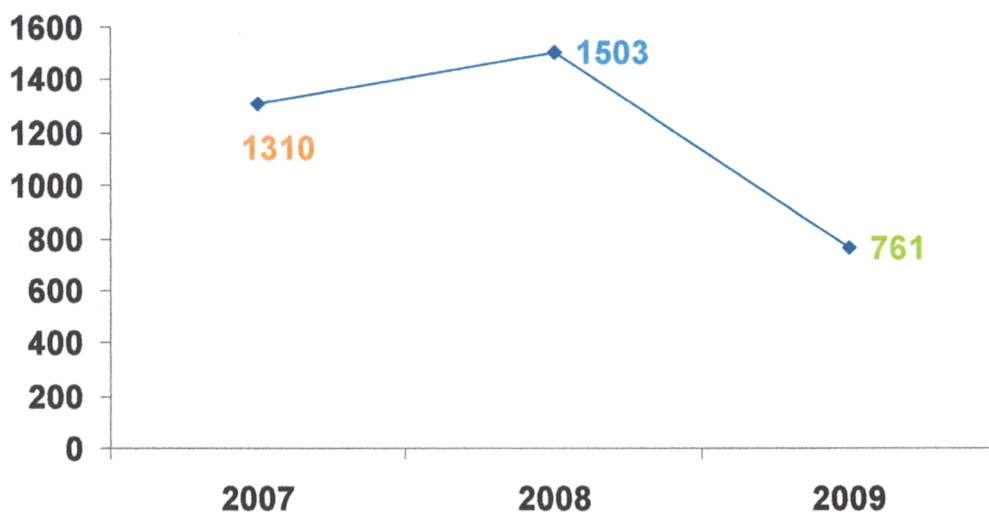
22-Consommation globale de RIFAMPICINE/ISONIAZIDE/
PYRAZYNAMIDE/ETHAMBUTOL 150-75/400-275/150-100 mg cp R.i.p.e[®]

**Consommation globale de RIFAMPICINE/ISONIAZIDE/
PYRAZYNAMIDE/ETHAMBUTOL 150-75/400-275/150-
100 mg cp R.i.p.e[®]**



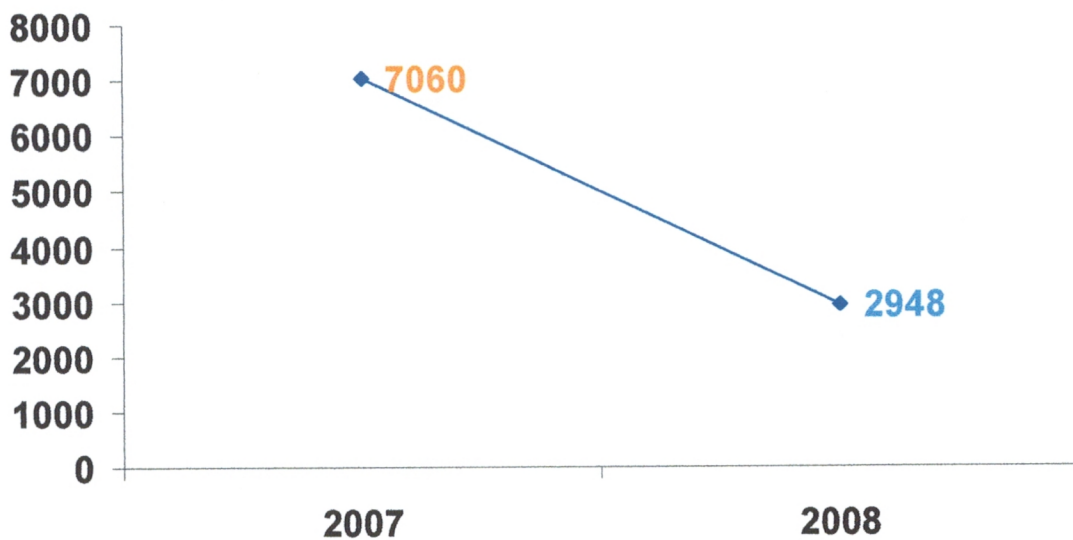
23-Consommation globale de RIFAMPICINE Rifadine® 300mg gelule

Consommation globale de RIFAMPICINE Rifadine® 300mg gelule



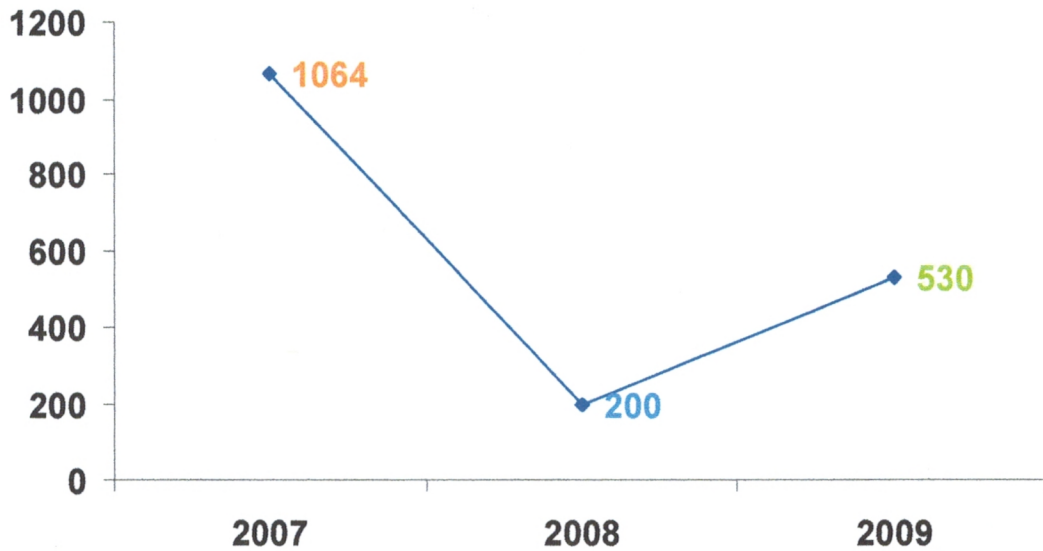
24-Consommation globale de RIFAMPICINE/ISONIAZIDE/ PYRAZYNAMIDE
Rimcure® 150-75-400mg cp

Consommation globale de RIFAMPICINE/ISONIAZIDE/ PYRAZYNAMIDE Rimcure® 150-75-400mg cp



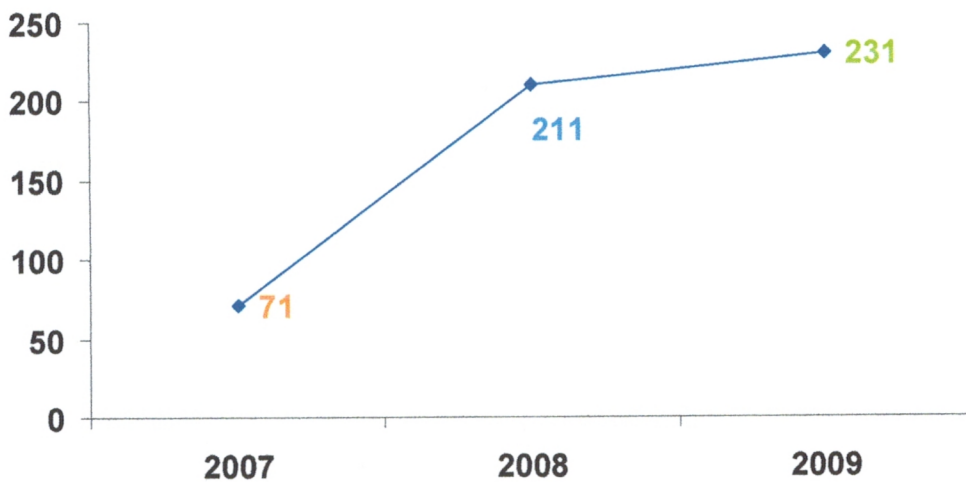
25- Consommation de RIFAMPICINE Rimactan[®] 150mg gélule

Consommation de RIFAMPICINE Rimactan[®] 150mg gélule



26- Consommation globale de RIFAMPICINE Rifamycine[®] collyre 1%^α

Consommation globale de RIFAMPICINE Rifamycine[®] collyre 1%^α



Bibliographie :

- Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques

Michel SHORDERT et collaborateurs

Edition OPU (office des publications universitaires)

1989 Edition Slatkine Genève, exclusivité pour la Suisse

Nbre de pages :918

- Antibiotiques agents antibactérien et antifongique

Direct° André BRYSKIER

Préfacé par J .ACAR ;M.Glauser et Ph Moreillon

Ellipse édition marketing S.A 1999

Nbre de pages :1216

- Pharmacologie Connaissance et pratique

M .Moulin , A Coquerel

Edition MASSON, Paris ,1998 , 2002.

2eme édition

Nbre de pages :845

- Guide pharmaco : pharmacien et etudiant en pharmacie

Marc TALBERT, Gérard WILLOQUET, Roseline GERVAIS

Edition LAMARRE

6eme édition

Nbre de pages :1086

- L'essentiel en Médecine : guide pratique de la prise en charge du patient

Professeur Fred F .FERRI

Edition BERTI

Nbre de pages : 1019