

Ministère de l'Éducation Nationale

REPUBLIQUE DU MALI  
Un Peuple- Un But- Une Foi



UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES  
TECHNOLOGIES DE BAMAKO



*Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)*

Année universitaire : 2017 - 2018

N° : .../....

## THESE

# Antibiothérapie probabiliste dans le service des maladies infectieuses du CHU du Point « G »

Présentée et soutenue publiquement le 04 / 03 / 2019 devant la Faculté de  
Médecine et d'Odontostomatologie  
par :

**M. FONGANG SIGNE Thierry**

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

### JURY

Président : **Pr. Ibrahim Izétiégouma MAIGA**  
Membre : **Dr. Jean Paul DEMBELE**  
Co-directeur : **Dr. Issa KONATE**  
Directeur : **Pr. Sounkalo DAO**

## DEDICACES

Je dédie cette thèse à :

❖ **DIEU** d'Abraham, d'Isaac et de Jacob ;

Ma source, mon refuge, celui sur qui tout repose. Quelques soient les obstacles que j'ai rencontrés seigneur, tu as toujours été là pour m'aider à les traverser et à les laisser derrière moi, ce malgré mes moments d'égarement et d'infidélité ; éternel des armées chaque jour qui passe tu ne cesses de nous montrer à moi et à tous tes enfants ton immense grandeur, merci de m'avoir donné la force et l'intelligence nécessaires pour mener à bien ce travail, je t'exhorte Seigneur à continuer de poser ton œil miséricordieux sur nous tes enfants, nous qui sommes des pauvres pêcheurs et de nous accorder la rédemption afin de nous laver de tous nos péchés, de renforcer notre foi et notre soumission envers toi ainsi que notre amour envers notre prochain, merci mon **DIEU**.

❖ Mon père **M. SIGNE FONGANG André**,

Difficile de te faire une dédicace en juste quelques mots car elle est interminable, tous les jours de ma vie je remercie le très haut d'avoir fait de toi mon père, le meilleur de pères ; tu es mon idole, mon protecteur, mon guide, qu'est-ce que je n'ai pas appris de toi ? Tout ce que je suis aujourd'hui, c'est le fruit de ton rôle de père que tu as su assurer avec primeur et avec amour et sacrifice, merci de m'avoir fait à ton image papa, merci. Que le DIEU tout puissant te donne longue vie.

❖ Ma mère **Mme. SIGNE née DJOUPE TENKEU**

**Honorine Laure**

Maman, toi ma confidente, toi ma première femme, mon soutien, mon étoile, toi qui m'a donné la vie et qui sacrifierait la tienne pour la maintenir, tu m'as appris l'amour, l'abnégation, le partage, le sens de l'honneur ce qui fait qu'aujourd'hui,

j'ai su m'intégrer socialement et réussi à me faire apprécier par mon entourage où que j'aïlle, merci beaucoup maman puisse le très haut continuer à veiller sur toi.

❖ Mes frères et sœurs **FONKOU Symphor ; MAMPOH Tatiana ; KACHE**

**Jordan ; KENGNE Jessica et MAKKA Florinda**

Vous êtes ma fierté et mon appuie, je me souviens encore de nos prises de tête, de la complicité et de la solidarité indéfectibles qui régnaient et qui continuent de régner entre nous ; partout où je me trouve je vous porte ainsi que ces souvenirs dans mon cœur ; merci pour votre soutien et vos prières de tous les jours à mon endroit (merci à toi Symphor car tu es l'exemple de ce qu'on appelle un frère bienveillant) , sachez que j'ai hâte que nous nous retrouvions tous ; je vous aime les uns autant que les autres.

❖ Mes grands-parents paternels et maternels : **Feu MAKKA Thérèse ;**

**FONGANG NDE Jean (papa Jean bonbon) ; TCHOUGA Véronique et Feu TENKEU Joseph (Papa robinet) ;** des sages, courageux, pieux, religieux et illustres disparus pour certains ; depuis mon enfance vous m'avez toujours autant bercé, conseillé, soutenu, chacun à sa manière afin que je puisse acquérir tout ce que je possède aujourd'hui sur les plans : spirituel, moral, et intellectuel ; daignez continuer à me couvrir de bénédictions pour que j'aïlle encore plus loin comme vous l'aviez souhaité afin de vous rendre fiers de moi où que vous soyez ; pour ceux que DIEU a rappelés auprès de lui, je prie pour le repos de votre âme.

## REMERCIEMENTS

❖ A toute la grande **famille Ngunewuh**, je pense comme ça à **Feu papa**

**Emmanuel Kache**, à **Maman Anne Kache** ; **Maman Brigitte** ; **Maman Véronique** ; **Maman Angèle** ; **Tantine Rachèle (Ladouce Dure)** ; **Papa Innocent** ; **Dr Maka Judith** ; **Tata Héloïse** ; **Tata Robertine** ; **Agrippine** ; **Maman Marie** ; **Tonton Cyprien** ; **Géraude (La géronde de Bordeau)** ; **Fabrice** ; **Nadine** ; **Julie** ; **Nathalie Mafongang** ; **Ornel** ; **Dimitri** ; **Jopel** ; **Wilfried Signe** ; **Débaquair** ; **Rose** ; **Nadia, Ulrich** ; **Anicet** ; **Arsène** ; **Danielle** ; **Ida** ; **Alvine** ; **Parfait** ; **Yannick** ; **Wilfried** ; **Franc** ; **Eric Kouayep** ; **Papa François** ; **Maman Antoinette** ; **Linda** ; **Tatiana Kengne** ; **Rodrigue Fongang** ; **Papa Appolinaire** ; **Maman Claire** ; **Maman Désirée**, **Maman Béatrice**, **Maman Thérèse** ; **Tata Lucie** ; **Tata Lordorice** et tous les autres ; vous êtes ma force et mon bouclier je continuerai à toujours m'appuyer sur vous où que j'aïlle, merci pour tout.

❖ Aux **familles Tenkeu et Djomeni** : **Maman Albertine (Moffo)** ; **Papa**

**Victor** ; **papa Guillaume** ; **Papa Jean Phillip** ; **Tantine Gisèle** ; **Tonton Jacques** ; **Nathalie Ndjouwou** ; **Armelle** ; **Williams (Kossovo)** ; **Eléonore** ; **Romuald** ; **Boris** ; **Vannelle** ; **Maman Anastasie** ; **Rose Majolie** ; **Simone** et tous les autres ; je sais que vous m'avez toujours porté dans vos prières merci.

❖ A ma bien aimée **Djomegne Wankeu Christiane**

Quelques fois je me dis que ma vie ne serait pas la même aujourd'hui sans toi à mes côtés ; avec ce cœur charitable, ce sens de la patience, de la maternité et du pardon, tu as su me conquérir chaque jour encore un peu plus. J'ajoute à cette liste ta participation à l'élaboration et à l'aboutissement de ce travail ; je n'ai jamais eu l'occasion de te le dire mais tu fais partie des personnes les plus importantes de ma vie, merci de m'être autant fidèle.

❖ A mon père de Bamako **Constantin Bayimba**, merci de m'avoir accueilli ici

à Bamako car tout est parti de là.

❖ A ma mère de Bamako **Dr Chancelyne Tchani** malgré le peu de temps que nous avons passé ensemble ici à Bamako ton impact positif dans ma vie est tellement considérable que je ne saurais cesser de te remercier.

❖ A mes frères et sœurs de Bamako : **Milène Donfack ; Laetitia Kewa ;**

**Mireille Montheu ; Harold Tamga ; Eric Tonye ; Toussaint Tamesse ; Raoul Bahoken ; Cyrielle Notue ; Dr Fabienne Notue ; Anicet Foka ; Glwadys Eyike ; Sariette Kouoh**

Je vous dis merci car d'une façon ou d'une autre vous avez impacté mon séjour en terre malienne soyez bénis.

❖ A mes fils de Bamako : **Dylan Tene ; Gautier Deffo**

;**Severin Ndjock** ; merci à vous pour votre considération

❖ A mes voisins de la cité bleue : **Joel Djeukeu ; Roussel Mekontchou ;**

**Christian Eken ; Dr Dimitri Fohom ; Joel Fopoussi ; Willy Leukombou (Wallox) ; Moussa Diang ; Alfa ; Romance ; Samuel Ebog ; Dr. Herchel Sopi ; Dr Pulchérie Amouna ; Linda Fotsa, Fabiola Tayou, Christ, Steve ;** merci pour votre solidarité et votre apport dans mon épanouissement de tous les jours dans la cité.

❖ A celles que je considère aujourd'hui comme mes sœurs : **Nicolette**

**Wankeu ; Christèle Ménoué ; Oliva Nguete ; Lorraine Nwembe ; Mariame Sirani « la mère de Tenin »**, merci pour tout le chemin parcouru ensemble.

❖ A mes « partenaires » et « frères d'arme » : **Ivan Tamko ;**

**Laurenche Tsowa ; Moïse Nguemini ; Florent Tientcheu ; Franck Kouam.**

Je sais que je peux toujours compter sur vous quelque soient mes difficultés et tout ceci me suffit pour vous appeler « mes frères » que le DIEU tout puissant veille sur vous.

❖ A des personnes pour qui j'ai beaucoup de respect et d'estime :

**John Waani ; Arnaud Gbéri ; Franck Fontaine Tiwa ; Marius Soussou ; Jonas Youzan ; Stéphane Owona ; Stéphane Ouafu ; Van Jule NKamen ; Ernest Fogue ; Gaël Mbatchou ; Frantz Tieki ; Landry Siewe ; Césard Essoh ; Hassan Samir ; Roméo Yopa ; Avéline Ngueng ; Artial Nguelami ; Christian (Vladimir) ; Borel Kamdem ; Yvan Kamogne ; Patrick Bolega**

Merci pour tous ces moments de convivialité ensemble

❖ A mes chers aînés : **Dr. Sinclair Fouelefack ; Dr Clémence Matchim ;**

**Dr. Grace Tepondjou ; Dr. Nadia Déborah ; Dr Kevin Niasan ; Dr. Fabrice Kuate ; Dr. Maurice Avodo ; Dr. Martial Fasseu ; Dr. Herman Ngaleu ; Dr. Yannick Mbia ; Dr. Pierre Mbédi ; Dr. Hermine Leckpa ; Dr. Roosevelt Diofack ; Dr. Wilson Ndjakou ; Dr. Tanguy Nyouné ; Dr. Roby Tenefo.**

Je me souviens encore de vos conseils, vos leçons et votre accompagnement depuis ma première année à Bamako à nos jours, merci

❖ A mes petits frères et petites sœurs de Bamako : **Prudence**

**Omam ; Mariane Mapoko ; Derick Siéwé ; Loïc Foko ; Kevin Yowan ;** merci

❖ A toutes mes connaissances maliennes par votre accueil vous avez

facilité mon intégration sur votre sol je vous remercie pour tout ce que nous avons partagé

❖ A toutes mes connaissances des communautés sœurs merci pour tout

❖ A mes collègues internes : **Moïse ; Laurenche ; Stéphane ; Cofèle ; Sophie ;**

**Perrine ; Kadi ; Nancy ; Landry ;** ensemble nous avons mené un long combat pendant cette année qui s'est achevée, ça n'a pas été facile mais nous y sommes parvenus, je prie que l'éternel permette à chacun de réaliser ses projets académiques et professionnels et fasse en sorte que nos chemins puissent un jour se croiser de nouveaux. Je vous remercie également : **Irène ; Fatim ; Samake**

❖ A mes aînés académiques DES du SMI : **Dr Kabore ; Dr Meli ; Dr. Zare ; Dr Cissé ; Dr Fodé ; Dr Bintou ; Dr Hamma ; Dr Dembélé ;** avec vous j'ai partagé pleines de choses positives comme négatives durant cette année académique et je tiens sincèrement à vous remercier pour cela.

❖ A mes chers Maîtres : **Dr Yacouba Sissoko ; Dr Jean Paul Dembélé ; Dr Issa Konaté ; Dr Mariam Soumaré ; Dr Assétou Fofana ; Dr Dramane Sogoba ; Dr Omar Magassouba ; Dr Ba ; Dr Ouéleguen ; Dr Cissé Tidiane ; Pr Dao Sounkalo ;** si je peux affirmer aujourd'hui que je suis un médecin accompli c'est en partie grâce à vous car vous avez participé à mon élévation non seulement en tant que médecin, mais également en tant qu'homme ce qui m'a amené à trouver en vous une seconde famille ; à votre endroit je ne saurais faire mieux que de vous adresser mon modeste merci et vous souhaiter le meilleur dans votre carrière et votre vie sociale.

❖ A mon groupe d'étude j'ai beaucoup appris auprès de vous je vous en remercie

❖ A la troupe théâtrale « **Les paranos** » je me suis beaucoup amusé auprès de vous, je vous en remercie

❖ A l'**Association des Elèves Etudiants et Stagiaires Camerounais au Mali (AEESCM)** ; dès le premier jour où j'ai posé le pied sur le sol malien vous avez constitué une seconde famille pour moi, j'étais en quelque sorte déboussolé entraînant avec moi le mal du pays que je laissais derrière moi et vous m'avez

permis de trouver mes repères et de facilement m'intégrer, merci pour ce refuge que vous m'avez offert, pour toutes les formations reçues et pour tous les moments, bons comme mauvais partagés ensemble.

❖ A ma promotion et famille **ROME (Réunis Objectivement pour le Maintien de l'Excellence)** : Florent ; Arnaud ; Franck ; Mike ; Laetitia ; Mireille ; Milaine ; Dorette ; Marius ; Brisse ; Lorraine ; Eric ; Fortune ; Michaela ; Lorine ; Cédric ; Sans Rival ; Aimée ; Evelyne ; Gaëlle ; Gisèle ; Glwadys ; Toussaint ; Anicet ; Cofèle..... Je ne vous oublierai jamais « We are the winners ».

❖ A vous : William Louokdom ; Noumsi Thibeau ; Ivan Ndantouo ; Lionel Pokam ; Léonel Youmbi ; David Ndjomo ; Nouji Apollin (Bobo) ; Tagne Samuel ; Pyrus Kouoplong ; Willy Tinda ; Viviane Majo ; Stéphane Dadjo ; Vicky Tende ; Merline Signe ; Michou ; Yannick Tabetsing ; Toutou ; Pharelle ; Aliance Kemajou ; Mbianda Divine ; José (Etongue) ; Franc Feumba ; Mba Gérardine ; Zouankeu Résistance ; Monsieur et Madame Tchamba ; maman Clotilde et papa Etienne ; Victoire ; Nana ; Valéri ; Papa Maurice ; Maman Dorine, je vous porte toujours dans mon cœur malgré la distance et le temps qui nous séparent car je connais l'impact de votre présence dans ma vie

❖ A toutes mes connaissances de **Bilongue** merci à vous la famille

❖ A tous ceux que je n'ai pas cités sachez que je ne vous ai pas oubliés, puisse l'éternel vous bénir.

## HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A Notre maître et président du jury

**Professeur Ibrahim Izétiégouma MAIGA,**

- Professeur de Bactériologie-Virologie à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
- Chef de service du Laboratoire de Biologie médicale et Hygiène hospitalière du CHU du point G
- Ancien vice doyen de la faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

Cher maître,

Immenses sont l'honneur et le privilège que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples responsabilités. Nous n'avons pas été surpris par votre franche contribution à l'amélioration de la qualité de ce travail ce qui nous offre l'opportunité de vous exprimer notre gratitude ; recevez honorable maître l'expression de notre profond respect.

A notre maître et juge

**Docteur Jean Paul DEMBELE**

- Médecin spécialiste en Maladies Infectieuses et tropicales
- Maître-assistant en maladies infectieuses à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
- Praticien hospitalier au CHU du Point G

Cher maître

Le choix porté sur vous pour juger ce travail n'est pas fortuit, nous avons bénéficié de vos conseils éclairés et de votre expertise. Nous avons été profondément marqués par votre abord facile, votre générosité, votre disponibilité et votre sens du travail bien fait. Soyez assuré, cher maître, de notre reconnaissance. Veuillez accepter nos sincères remerciements.

A notre maître et co-directeur de thèse

**Docteur Issa KONATE**

- Médecin spécialiste en Maladies Infectieuses et Tropicales
- Maître- assistant en maladies infectieuses à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
- Secrétaire administratif de la Société Malienne de Pathologies Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT).

Cher maître,

Les mots ne seront jamais assez forts pour exprimer avec exactitude la profonde admiration que nous avons à votre égard, vous avez été d'un apport capital pour ce travail. Nous avons apprécié dès le premier contact vos immenses qualités scientifiques. Nous garderons de vous l'image d'un homme de science et d'un enseignant soucieux de la formation de ses étudiants. Plus qu'un maître, vous êtes pour nous un aîné. Nous vous adressons notre profonde gratitude, que le tout puissant vous accorde une longue et brillante carrière.

A notre maître et Directeur

**Professeur Soukalo DAO**

- Médecin spécialiste des Maladies Infectieuses et Tropicales
- Enseignant-Chercheur à l'Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako
- Professeur de maladies infectieuses et tropicales à la Faculté de Médecine et d'odontostomatologie de Bamako
- Coordinateur du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Maladies Infectieuses et Tropicales à la FMOS
- Chef du service des Maladies Infectieuses du CHU du Point G
- Membre du Comité Opérationnel d'Urgence de lutte contre la Maladie à virus Ebola au Mali
- Président de la Société Malienne de Pathologies Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT)
- Investigateur principal au Centre de Recherche Clinique et Universitaire (UCRC)
- Membre de la société Africaine de Pathologies Infectieuses (SAPI)
- Membre de la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française (SPILF)

Cher maître,

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail. L'immensité de vos connaissances scientifiques, vos grandes qualités humaines, ont suscité en nous admiration et respect car outre les connaissances scientifiques acquises à vos côtés, nous avons été forgés à être des hommes complets. Trouver ici cher maître, l'expression de notre profond respect et de nos sincères remerciements. Que le tout puissant vous accorde longue vie et vous bénisse.

## Liste des abréviations

**AFSSPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**ARN** : Acide ribonucléique.

**ARNm** : Acide ribonucléique messenger

**ARNr** : Acide ribonucléique ribosomique

**ARNt** : Acide ribonucléique de transfert

**BLSE** : Bêta-lactamases à spectre étendu.

**BGN** : Bacille à gram négatif

**BMR** : Bacille multirésistant

**CHU** : Centre hospitalier universitaire

**CMB** : Concentration minimale bactéricide.

**CMI** : Concentration minimale inhibitrice.

**CPK** : Créatine phosphokinase.

**CPRE** : Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique

**DCI** : Dénomination commune internationale

**DDB** : Dilatation des bronches

**DHBN** : Dermohypodermes bactériennes nécrosantes

**ECBC** : Examen cytbactériologique et chimique

**ECBU** : Examen cytbactériologique des urines

**ECG** : Electrocardiogramme

**ECIL** : European Conference on Infections in Leukemia

**EHPAD** : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

**EI** : Endocardite infectieuse

**ERV** : Entérocoque résistant à la vancomycine

**FN** : Fasciite nécrosante

**G6PD** : Glucose 6 phosphate déshydrogénase.

**HMG-CoA** : Hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme A

**IgE** : Immunoglobulines E

**IMAO** : Inhibiteur de la monoamine oxydase

**IPV** : Infection sur prothèse vasculaire

**IU** : Infection urinaire

**IV** : Intraveineuse

**LCR** : Liquide céphalorachidien

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**PABA** : Acide para-amino benzoïque

**PAV** : Pneumopathie acquise sous ventilation

**PBP** : Pénicilline binding protéine.

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**PLP** : Protéines liant les pénicillines

**PSDP** : Pneumocoque à sensibilité diminuée à la pénicilline

**PVVIH** : Personne Vivant avec le VIH

**RAA** : Rhumatisme articulaire aigue.

**ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE DANS LE SERVICE DES MALADIES INFECTIEUSES DU  
CHU DU POINT G**

**SARM** : Staphylocoque aureus résistant à la méthicilline.

**SASM** : Staphylocoque aureus sensible à la méthicilline.

**SDMR** : Staphylocoque doré résistant à la méthicilline

**SIDA** : Syndrome de l'immunodéficience acquise

**SMI** : Service des maladies infectieuses

**SMX** : Sulfaméthoxazole

**SRV** : Sérologie rétrovirale

**TMP** : Triméthoprime

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine.

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Quelques grandes découvertes d'antibiotique entre 1940 et 1960. [11]	7
<b>Figure 2</b> : Mécanismes d'action des antibiotiques. [1]	12
<b>Figure 3</b> : Mécanismes génétiques de résistance (La conjugaison). [27]	43
<b>Figure 4</b> : Mécanismes génétiques de résistance (La transduction). [27]	43
<b>Figure 5</b> : Mécanismes génétiques de résistance (La transformation). [27]	44
<b>Figure 6</b> : Mécanismes biochimiques de résistance. [28]	48
<b>Figure 7</b> : Répartition des patients selon le sexe.	62
<b>Figure 8</b> : Répartition des patients selon la tranche d'âge en année	62
<b>Figure 9</b> : Répartition des patients selon la provenance.	63
<b>Figure 10</b> : Répartition des patients selon leur statut matrimonial	64
<b>Figure 11</b> : Répartitions des niveaux d'adéquation entre l'antibiothérapie probabiliste et le rendu de l'antibiogramme N=36	76
<b>Figure 12</b> : Répartition des patients selon la durée de l'hospitalisation en semaine N=282	77

## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : Répartition des patients selon la profession	63
<b>Tableau II</b> : Répartition des patients selon la sérologie rétrovirale	64
<b>Tableau III</b> : Fréquence des hypothèses diagnostiques ayant motivé l'antibiothérapie probabiliste	65
<b>Tableau IV</b> : Fréquence des antibiotiques prescrits de façon probabiliste (familles et molécules)	66
<b>Tableau V</b> : Fréquence des voies d'administration des antibiotiques	67
<b>Tableau VI</b> : Fréquence des associations parmi les prescriptions d'antibiothérapies probabilistes	67
<b>Tableau VII</b> : Fréquence des antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de sepsis à porte d'entrée pulmonaire	68
<b>Tableau VIII</b> : Fréquence des antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de pneumopathie bactérienne non tuberculeuse	69
<b>Tableau IX</b> : Fréquence des antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de sepsis à porte d'entrée digestive	70

<b>Tableau X</b> : Fréquence des antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de sepsis à porte d'entrée uro-génitale.....	71
<b>Tableau XI</b> : Fréquence des antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de toxoplasmose cérébrale. ....	72
<b>Tableau XII</b> : Fréquence de réalisation des bilans microbiologiques.....	72
<b>Tableau XIII</b> : Répartition des bilans microbiologiques réalisés devant les hypothèses posés.....	73
<b>Tableau XIV</b> : Répartition des résultats des examens microbiologiques. ....	74
<b>Tableau XV</b> : Répartition des germes isolés au décours des bilan réalisés.....	75
<b>Tableau XVI</b> : Répartitions des patients dont l'antibiothérapie après examen microscopique a été adaptée à l'antibiogramme. ....	76
<b>Tableau XVII</b> : Répartition des patients selon l'évolution de la maladie sous antibiothérapie.....	77
<b>Tableau XVIII</b> : Relation entre les antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de sepsis à porte d'entrée pulmonaire et l'évolution.....	78
<b>Tableau XIX</b> : Relation entre les antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de pneumopathie bactérienne non tuberculeuse et l'évolution.....	79
<b>Tableau XX</b> : Relation entre les antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de sepsis à porte d'entrée digestive et l'évolution.....	80
<b>Tableau XXI</b> : Relation entre les antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de sepsis à porte d'entrée uro-génitale et l'évolution. ....	81
<b>Tableau XXII</b> : Relation entre les antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de toxoplasmose cérébrale et l'évolution. ....	81
<b>Tableau XXIII</b> : Relation entre la voie d'administration des antibiotiques et l'évolution.....	82
<b>Tableau XXIV</b> : Relation entre le nombre d'antibiothérapies et l'évolution... ..	82
<b>Tableau XXV</b> : Relation entre les patients ayant bénéficié ou pas d'au moins un examen micro biologique et l'évolution. ....	83
<b>Tableau XXVI</b> : Relation entre l'évolution et le niveau d'adéquation entre l'antibiothérapie probabiliste et le rendu de l'antibiogramme.....	83
<b>Tableau XXVII</b> : Relation entre les patients dont l'antibiothérapie après examen microbiologique était adaptée à l'antibiogramme et l'évolution. ....	84

## Sommaire

INTRODUCTON .....	1
I- GENERALITES.....	5
1- Définition .....	5
2- Histoire.....	5
3- Classification des antibiotiques .....	7
3.1. Classification selon leurs origines : .....	7
3.2. Classification selon l'activité antibactérienne : [4] .....	8
3.3. Classification selon le mode d'action : .....	10
4- Spectre d'activité, recommandations de traitement et effets secondaires des antibiotiques .....	12
4.1. Les Bêta-lactamines [15].....	12
4.2. Aminosides : [15].....	23
4.3. Glycopeptides : [15].....	26
4.4. Macrolides et kétolides : [15] .....	28
4.5. Apparentés aux macrolides (Clindamycine) : [15].....	30
4.6. Tétracyclines : [15] .....	31
4.7. Phénicolés (Le chloramphénicol) [15].....	33
4.8. Quinolones : [15] .....	34
4.9. Oxazolidones (Linézolide) : [15].....	36
4.10. Streptogramines (Synergistines) : [15] .....	36
4.11. Lipopeptides (Daptomycine) : [15].....	37
4.12. 5-Nitro-imidazolés (Métronidazole) : [15] .....	38
4.13. Sulfamides et Triméthoprimine : [15].....	39
5- Résistance aux antibiotiques : .....	40
5.1. Définition .....	40
5.2. Mécanismes génétiques de résistance : .....	41
5.3. Mécanismes biochimiques de résistance : .....	44
6- Principes généraux de l'antibiothérapie.....	49
__6.1. Où, quel site infecté ?.....	49

**ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE DANS LE SERVICE DES MALADIES INFECTIEUSES DU  
CHU DU POINT G**

__ 6.2. Par quoi, quelle(s) bactérie(s) ?.....	49
__ 6.3. Chez qui, quel terrain ? .....	52
__ 6.4. Comment doser les antibiotiques ? .....	54
__ 6.5. Monothérapie ou bithérapie ? .....	54
__ 6.6. Indication d'une antibioprophylaxie .....	55
<b>II- METHODES .....</b>	<b>57</b>
1- Cadre et lieu d'étude .....	57
2- Type et période d'étude .....	58
3- Population d'étude .....	58
4- Echantillonnage.....	58
5- Définition des différents niveaux d'adéquation entre l'antibiothérapie probabiliste et le rendu de l'antibiogramme .....	59
6- Collecte et analyse des données.....	59
7- Considérations éthiques .....	59
8- Diagramme de Gantt.....	60
<b>III- RESULTATS.....</b>	<b>61</b>
1- Analyses univariées .....	62
2- Analyses bivariées. ....	78
<b>IV- DISCUSSION.....</b>	<b>85</b>
1- Fréquence et limites .....	85
2- Etude descriptive.....	85
3- Etude analytique.....	93
<b>V- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>96</b>
Conclusion.....	96
Recommandations .....	97
<b>REFERENCES.....</b>	<b>99</b>
<b>ANNEXE.....</b>	<b>107</b>

## INTRODUCTON

L'antibiotique est un ensemble de substances produites par des microorganismes et leurs analogues synthétiques, capables d'enrayer la multiplication des bactéries (bactériostatiques) ou de les détruire (bactéricides) [1]. L'ère des antibiotiques commença véritablement en 1941 après la production industrielle des pénicillines découvertes en 1929 par Flemming. L'évolution des maladies infectieuses a été bouleversée pendant un demi-siècle par la découverte des antibiotiques, outils majeurs de lutte contre l'infection [2].

L'antibiothérapie est dite « probabiliste » lorsqu'elle correspond à une prescription d'antibiotique(s) réalisée avant que ne soient connues la nature et/ou la sensibilité du ou des microorganismes responsables de l'infection [3]. Il s'agit là d'une prescription raisonnée à la lumière de plusieurs éléments disponibles tant sur le plan clinique, anamnestique, épidémiologique et radiologique pouvant éclairer le prescripteur à fin d'effectuer le meilleur choix possible d'antibiotique(s). L'hypothèse microbiologique est facilitée par les données épidémiologiques pour les infections communautaires, traitées à l'hôpital du fait de leur gravité. A l'opposé, la grande diversité des pathogènes potentiellement responsables des infections nosocomiales et leur grande variabilité de sensibilité aux antibiotiques imposent une documentation la plus exhaustive possible de l'agent causal pour tout traitement d'une infection survenant à l'hôpital. Ainsi, la connaissance de l'épidémiologie de la résistance des bactéries aux antibiotiques et son évolution dans le temps en fonction de la progression ou de l'apparition des mécanismes de résistance, est une étape indispensable pour établir des propositions d'antibiothérapie probabiliste des sepsis sévères [3].

La prescription d'une antibiothérapie probabiliste répond aux règles de bonnes pratiques de toute antibiothérapie. La prise en compte notamment des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des différentes classes

d'antibiotiques prescrites est indispensable pour permettre d'obtenir un traitement optimisé [3].

Aujourd'hui la pratique de l'antibiothérapie à travers le monde suscite de sérieuses inquiétudes, même dans les pays les plus industrialisés. En effet dans la dernière décennie la résistance aux antibiotiques s'est accrue dans des proportions inquiétantes alors que le rythme de découverte de nouveaux antibiotiques s'est considérablement ralenti. Si la tendance actuelle se poursuivait, les médecins pourraient se trouver dans les toutes prochaines années désarmés face à la maladie infectieuse. L'une des causes majeures de la résistance aux antibiotiques serait l'usage inapproprié de ces derniers [4] ; Andremont A, Mariani KP et al ont rapporté qu'en France, dans 36% des infections virales, des antibiotiques ont été prescrits [5,6].

L'ampleur du problème a fait que l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S) ait multiplié les recommandations et les mesures visant à rationaliser la prescription des antibiotiques. La diversité des différents groupes et familles d'antibiotiques rend difficile la prescription. Ces difficultés sont majorées par des conjonctures socioéconomiques dans nos pays et le faible pouvoir financier des populations ; il convient donc de faire un choix judicieux des antibiotiques pour que la prescription soit adaptée à la maladie et au pouvoir d'achat de nos populations avec l'intention d'obtenir un résultat satisfaisant [4].

Au Mali comme dans plusieurs autres pays en développement, la prescription des antibiotiques se fait fréquemment de façon probabiliste et incontrôlée à cause de l'insuffisance de laboratoires d'analyses biologiques dont les prestations sont par ailleurs au-delà des bourses des ménages locaux et donc par conséquent, est affectée la réalisation précoce des examens microbiologiques spécifiques ; on y rencontre aussi l'indisponibilité et l'inaccessibilité financière à certains antibiotiques sélectionnés à l'antibiogramme si examen réalisé. Tout ceci a un

retentissement certain sur la qualité de la prescription médicale en général et de celle des antibiotiques en particulier.

En milieu hospitalier, les inconvénients de l'antibiothérapie probabiliste sont majorés car le taux de prescription est plus important, les pathologies infectieuses sont plus graves et plus diversifiées avec l'adjonction des infections nosocomiales et la fréquence des germes multi résistants plus élevée [2]. L'évaluation régulière de l'antibiothérapie s'impose donc comme une nécessité dans ce milieu.

Vu les difficultés liées à l'usage des antibiotiques à titre présomptif en milieu hospitalier, nous avons décidé de mener une étude permettant d'évaluer l'antibiothérapie probabiliste au sein du service des maladies infectieuses du CHU du Point « G » tout en mettant l'accent sur son efficacité.

### **Hypothèse de recherche :**

La bonne efficacité de l'antibiothérapie est conditionnée par une documentation bactériologique précoce de l'étiologie suspectée.

### **Questions de recherche :**

- Quelle est la fréquence de prescription des antibiotiques à type probabiliste dans le service des maladies infectieuses du CHU du Point G ?
- Quelles sont les diverses indications d'antibiothérapie probabiliste y rencontrées ?
- Quel est le niveau d'adéquation entre l'antibiothérapie probabiliste et les résultats de l'antibiogramme ?

## OBJECTIFS

### Objectif général

Evaluer l'efficacité de l'antibiothérapie probabiliste dans le service des maladies infectieuses du CHU Point G.

### Objectifs spécifiques

- Déterminer la fréquence de l'antibiothérapie probabiliste
- Analyser les diverses indications d'antibiothérapie probabiliste
- Déterminer le niveau d'adéquation entre l'antibiothérapie probabiliste et le résultat de l'antibiogramme

## **I- GENERALITES**

### **1- Définition**

Pendant longtemps, on a appelé antibiotique (selon Salman Waksman ,1943) :

« toutes les substances chimiques produites par des micro-organismes capables d'inhiber le développement et de détruire les bactéries et d'autres micro-organismes » [7].

Cette définition est aujourd'hui trop restrictive et doit être abandonnée car des molécules obtenues par synthèse ou par modification chimique d'une molécule naturelle peuvent être douées des mêmes propriétés, et l'apparition de ces antibiotiques de synthèse mena à une nouvelle définition énoncée en 1957 par TURPIN et VELU : « Tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à coefficient chimio thérapeutique élevé dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des microorganismes ou même de certains êtres pluricellulaires [8].

Maintenant un antibiotique signifie : « Nom d'ensemble des substances naturelles produites par des microorganismes et leurs analogues synthétiques, capables d'enrayer la multiplication des bactéries (bactériostatiques) ou de les détruire (bactéricides) [9].

### **2- Histoire**

Depuis l'antiquité on a pu recourir empiriquement à des moisissures se développant sur le pain, le soja... pour soigner des infections ; c'est cependant après l'adoption de la théorie des germes, puis sous l'impulsion de la théorie de l'évolution que commence véritablement l'histoire de ce qui allait s'appeler les antibiotiques [10].

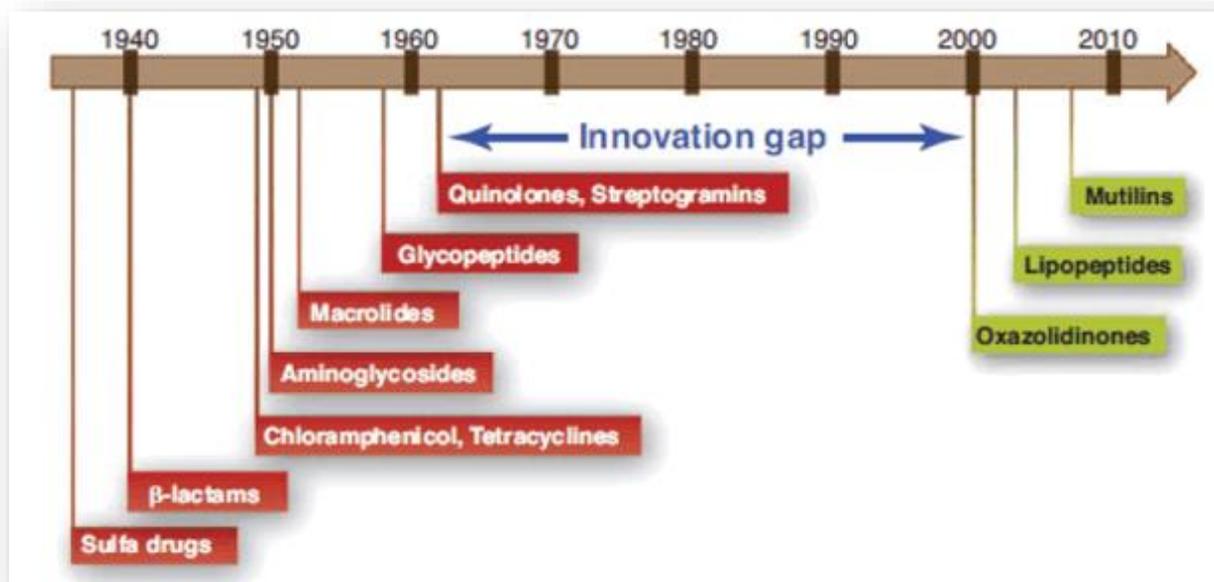
Le premier antibiotique identifié fut la pénicilline. Si dès la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, Ernest Duchesne découvrit les propriétés curatives de *Penicillium glaucum*, la découverte de la pénicilline est à mettre au crédit de Sir Alexander Fleming qui s'aperçut en 1928 que certaines de ses cultures bactériennes dans des boîtes oubliées avaient été contaminées par les expériences de son voisin de paille car c'est en étudiant le champignon *Penicillium notatum* que celui-ci inhibait leur reproduction. Mais l'importance de cette découverte, ses implications et ses utilisations médicales ne furent comprises et élaborées qu'après sa redécouverte, entre les deux grandes guerres notamment à la suite des travaux du pharmacologiste Howard Walter Florey, du biochimiste Ernst Chain, et du biologiste et biochimiste Norman Heatley qui ont contribué à sa purification en 1939.

En 1944, Selman A. Waksman, Albert Schatz et E. Bugie découvrent la streptomycine, le premier antibiotique ayant un effet sur le bacille de Koch, rendant ainsi possible le traitement de la tuberculose. En 1952 eu lieu la commercialisation sous la marque Ilosone de l'érythromycine, premier macrolide connu, nouvellement isolée par J. M. McGuire, de la firme Eli Lilly. En 1956 est découverte la vancomycine. Suivent alors le développement des quinolones à partir de 1962 et leurs dérivés, les fluoroquinolones dans les années 1980.

Après les années 1970, la recherche sur les antibiotiques se ralentit fortement, l'arsenal thérapeutique de l'époque permet alors de traiter efficacement la plupart des infections bactériennes. L'émergence des résistances de plus en plus nombreuses va modifier ce tableau et stimuler la reprise des travaux. En 2000, le linezolide (approuvée par la FDA le 18 avril 2000) est mise sur le marché américain.

Globalement, en un demi-siècle, les antibiotiques ont augmenté l'espérance de vie de ceux qui y ont accès de plus de dix ans, soit plus qu'aucun autre traitement [11]. Ils ont en particulier fourni des traitements efficaces pour la plupart des grandes

maladies infectieuses bactériennes. Combinés à la vaccination ils ont contribué à faire largement disparaître les grandes maladies épidémiques, au moins dans les pays développés : tuberculose, peste, lèpre, typhus, fièvre typhoïde...



**Figure 1 :** Quelques grandes découvertes d'antibiotique entre 1940 et 1960. [12]

### 3- Classification des antibiotiques

#### 3.1. Classification selon leurs origines :

Les antibiotiques sont classés en suivant leur origine en :

- Antibiotiques naturels : élaborés par des microorganismes telluriques procaryotes ou eucaryotes [13] ; parmi eux on peut citer : les tétracyclines, les betalactamines, les oligosaccharides ou aminosides, les macrolides, les rifamycine, les polypeptides, les glycopeptides, les fosfomycines, la novaborine, l'acide fusidique. [4]

- Les antibiotiques d'origine synthétique : ils sont obtenus par synthèse pure ou en associant à des produits de synthèse ou à des produits biologiquement obtenus:

les sulfamides, les quinolones, les dérivés de l'oxy-quinolones, les dérivés des nitrofuranes, les Nitro-5-imidazolés. [4]

### **3.2. Classification selon l'activité antibactérienne : [4]**

Lorsqu'on met les bactéries au contact d'un antibiotique, on observe des phénomènes qui diffèrent selon la concentration en antibiotique. En pratique l'action d'un antibiotique sur une souche bactérienne peut être caractérisée par deux paramètres :

- la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice de la croissance bactérienne)
- la CMB (concentration Minimale Bactéricide laissant un nombre de survivants inférieur ou égale à 0,01 % de l'inoculum bactérien de départ).

Ces concentrations sont déterminées par des méthodes par dilution et des méthodes par diffusion (méthode des disques).

Un germe est considéré comme « sensible » à un antibiotique si la CMI est inférieure aux concentrations de l'antibiotique obtenues dans l'organisme avec les posologies usuelles. Si la CMI est supérieure à ces concentrations, le germe est dit « résistant ». Si elle est voisine de ces concentrations, la souche est dite « intermédiaire ». Selon les effets obtenus in vivo, on peut classer les antibiotiques en deux catégories :

#### **3.2.1. Les antibiotiques bactéricides [4]**

Ce sont des antibiotiques dont la CMB peut être atteinte dans l'organisme avec des posologies usuelles. La CMB est souvent proche de la CMI ( $CMB/CMI = 1$  ou  $2$ ). Elles sont privilégiées dans les infections graves ou les infections survenant chez les immunodéprimés. Les antibiotiques bactéricides sont :

- les bêta lactamines,

- les aminosides,
- les quinolones,
- les polypeptides,
- les rifamycines,
- les sulfamides-diaminopyrines.

### **3.2.2. Les antibiotiques bactériostatiques [4]**

Ce sont des antibiotiques dont la CMB peut être atteinte in vivo avec des posologies usuelles. Le rapport CMB/CMI est important (2 à 16). Ils inhibent la croissance des bactéries et la défense de l'organisme se charge de la destruction du reste des germes. Ce sont :

- les cyclines,
- les macrolides,
- les phénicolés,
- l'acide fusidique,
- les nitrofuranes
- les sulfamides.

La connaissance de l'effet bactéricide ou bactériostatique d'un antibiotique est essentielle en antibiothérapie : La prescription d'un antibiotique bactéricide ou bactériostatique sera fonction de la gravité de l'infection et de l'état du malade. Elle permet aussi de faire une association judicieuse d'antibiotique.

### **3.3. Classification selon le mode d'action :**

Le mécanisme d'action des antibiotiques est le support de leur toxicité sélective ; c'est ce qui les différencie des antiseptiques. Ils interviennent généralement soit au niveau de la paroi bactérienne, de la membrane cytoplasmique, de la synthèse des protéines ou des acides nucléiques (voir **Figure 2**). [13]

#### **3.3.1. Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi :**

La paroi bactérienne est une coque qui protège les bactéries de la pression osmotique de l'environnement. Le squelette de cette paroi est une macromolécule (le peptidoglycane). Les différences de structure de la paroi expliquent les différences de sensibilité des bactéries vis-à-vis des antibiotiques agissant à ce niveau. La destruction de la paroi entraîne la formation de sphéroblastes qui sont des bactéries dépourvues de paroi, incapables de se développer dans un milieu hypertonique.

#### **3.3.2. Antibiotiques agissant sur la membrane cytoplasmique :**

Grâce à leur caractère amphipathique ces antibiotiques pénètrent dans la cellule bactérienne puis ils s'insèrent parmi les phospholipides de la paroi perturbant par la suite la perméabilité membranaire. [13]

#### **3.3.3. Antibiotiques actifs sur la synthèse des protéines :**

Les ribosomes des cellules procaryotes sont constitués de protéines différentes des cellules eucaryotes (sous unités lourdes et légères).

Ces antibiotiques :

-Empêchent la fixation d'un nouvel acide aminé sur la chaîne.

-Empêchent ou perturbent la liaison de certains acides aminés entraînant une erreur de lecture.

-Altèrent l'ADN nucléaire ou gênent sa réplication. [13]

### **3.3.4. Antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques :**

Ils perturbent la synthèse des acides nucléiques (ADN, ARN) entraînant ainsi une modification du message génétique. Mais contrairement aux peptidoglycanes, l'ADN et l'ARN ne sont pas propres au monde bactérien. Ces antibiotiques qui agissent sur eux sont toxiques pour toutes les cellules (bactérienne ou non). [13]

### **3.3.5. Antibiotiques agissant par inhibition des voies métaboliques :**

Les cellules procaryotes doivent synthétiser l'acide folique (les cellules eucaryotes assimilent directement cet acide apporté par l'alimentation). Il existe des antibiotiques qui perturbent le métabolisme de l'acide folique. [13]

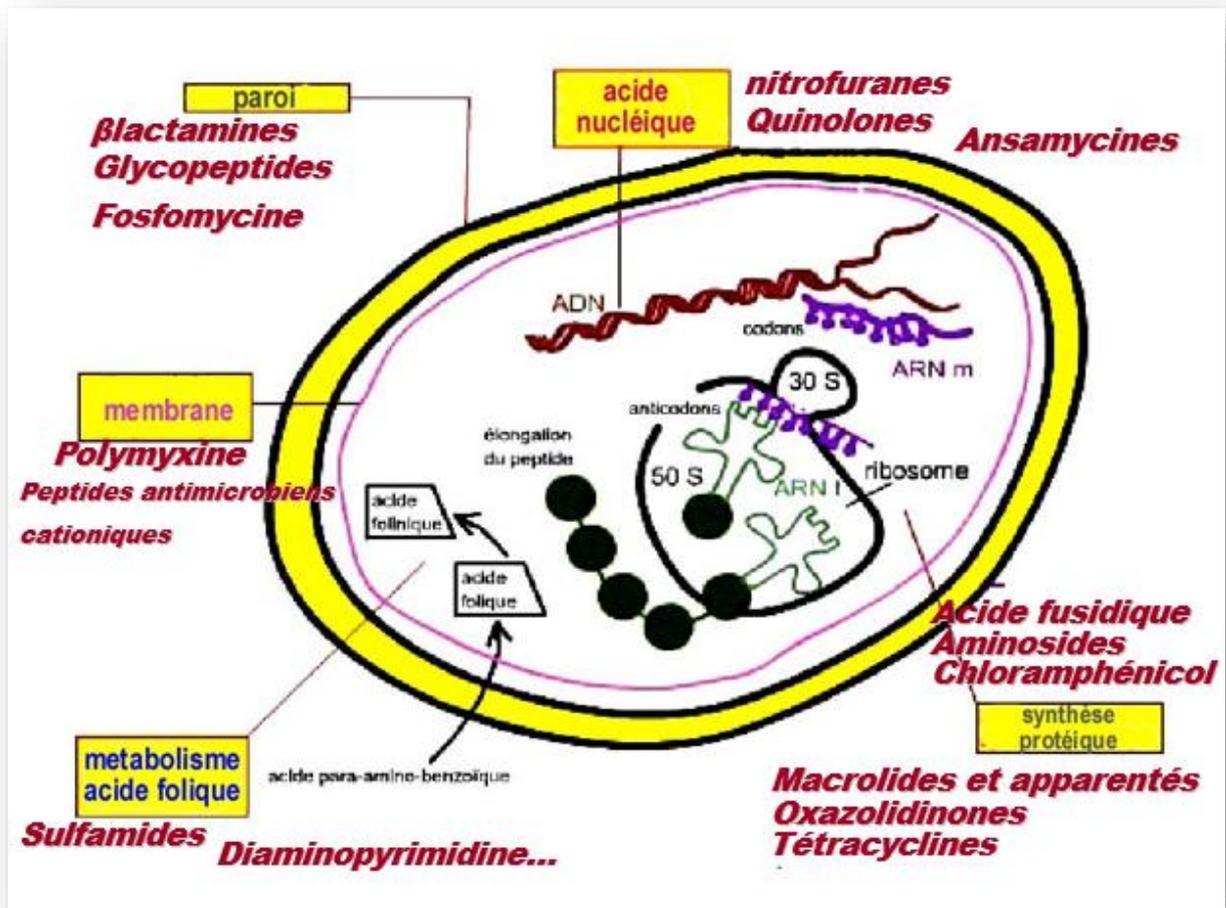


Figure 2 : Mécanismes d'action des antibiotiques. [1]

#### 4- Spectre d'activité, recommandations de traitement et effets secondaires des antibiotiques

##### 4.1. Les Bêta-lactamines [15]

###### ➤ Spectre d'activité et recommandations du traitement par les Bêta-lactamines

###### ● PENICILLINES

###### - Pénicillines naturelles :

La Pénicilline G reste le traitement de choix pour *S. pyogenes* « streptocoques du groupe A » et le groupe des *S. viridans*. Il reste également l'agent le plus efficace

pour le traitement des infections causées par les flores buccales. La Pénicilline G est aussi particulièrement recommandée pour *Clostridium perfringens*, *C. tetani*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Pasteurella multocida* et les spirochètes.

Cet antibiotique reste aussi le principal traitement recommandé pour le *S. pneumoniae* sensible à la pénicilline (CMI <0,1µg/ ml). Cependant, dans de nombreuses régions des États-Unis, plus de 30% des souches sont modérément résistantes à la pénicilline (CMI = 0.1-1 µg/ ml). Dans ces cas, la ceftriaxone, le céfotaxime, ou pénicilline à forte dose (supérieur à 12 millions d'unités par jour) peuvent être utilisés. Moyennement les souches de *S. pneumoniae* résistantes possèdent des PBP de faible affinité, et ce défaut de liaison peut être corrigé par des taux sériques élevés de la pénicilline dans le traitement de la pneumonie, mais non de la méningite. Les infections de forte résistance à la pénicilline de *S. pneumoniae* (CMI>2 µg /ml) nécessitent un traitement à la vancomycine ou autres antibiotiques.

#### - Aminopénicillines :

Le spectre d'activité des aminopénicillines est légèrement plus large que celui des pénicillines naturelles. L'ampicilline en intraveineuse est recommandée pour le traitement de *Listeria monocytogenes*, les entérocoques sensibles, *Proteus mirabilis*, et *Haemophilus influenzae* non productrice de bêta-lactamases.

Les aminopénicillines sont également efficaces contre *Shigella flexneri* et les souches sensibles de *Salmonella* non typhoïdique. L'amoxicilline peut être utilisée pour traiter l'otite moyenne et les sinusites. Lorsqu'ils sont combinés à un inhibiteur de bêta-lactamases (clavulanate ou sulbactame), les aminopénicillines sont également efficaces contre les *S. aureus* sensibles à la méthicilline (SASM), *Haemophilus influenzae* productrice de bêta-lactamases et *Moraxella catarrhalis*. Ces deux derniers organismes sont responsables de l'otite moyenne et les

sinusites. Cependant, la supériorité de l'amoxicilline-acide clavulanique sur l'amoxicilline dans l'otite moyenne et les sinusites n'a pas été prouvée

#### **- Pénicillines Résistantes aux Pénicillinases :**

Les modifications synthétiques pour rendre la pénicilline résistante aux bêta-lactamases produites par *S. aureus* ont réduit la capacité de ces agents à tuer la flore buccale anaérobie et les *Neisseria sp.*

Ces antibiotiques sont strictement recommandés pour le traitement des SASM. Ils sont également utilisés pour traiter la cellulite lorsque les agents pathogènes les plus probables sont *S. aureus* et *S. pyogenes*. Parce que les formes orales entraînent une diminution considérable de la concentration sérique, la cloxacilline ou la dicloxacilline ne doivent pas être utilisés pour traiter les infections à *S. aureus*. Ces antibiotiques oraux sont utilisés principalement pour les formes légères des infections des tissus mous ou pour compléter le traitement d'une cellulite.

#### **- Carboxypénicillines et les Uréidopénicillines**

La ticarcilline et la pipéracilline sont capables de résister aux bêta-Lactamases produites par *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Morganella*, et *Proteus Providencia*. A forte dose, la ticarcilline et la pipéracilline peuvent aussi tuer beaucoup de souches de *Bacteroides fragilis* et de fournir une couverture anaérobie efficace.

Ces antibiotiques peuvent être utilisés pour la couverture empirique des infections intra-abdominales modérées ou sévères. Ils ont été combinés avec un inhibiteur de bêta-lactamases (clavulanate ou tazobactam) pour être efficace contre les SASM.

La ticarcilline et la pipéracilline sont des solutions de substitution raisonnables de la nafcilline ou l'oxacilline lorsque la couverture Gram négatif est également nécessaire.

Ces deux antibiotiques peuvent être utilisés à l'hôpital en cas d'une éventuelle pneumonie d'inhalation pour couvrir la flore buccale et les autres bacilles à Gram négatif semblables, et ils peuvent également être utilisés pour la prostatite aigue, les infections intra-abdominales et gynécologiques. Ils ont été utilisés pour les infections de la peau et du tissu osseux causées par une combinaison des organismes Gram négatif et Gram positif.

## ● CEPHALOSPORINES

### - Céphalosporines de première génération

Les céphalosporines de première génération sont très actives contre les Cocci Gram positif, y compris SARM, et ils ont également une activité modérée contre certains bacilles à Gram négatif à résistance communément acquise. Elles sont actives contre les bactéries anaérobies de la cavité buccale, mais inefficaces pour le traitement de *B. fragilis*, *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, SARM, *S. pneumoniae* et *Enterococcus*.

Les céphalosporines de première génération sont des alternatives efficaces à la nafcilline ou l'oxacilline pour les infections des tissus mous causées par SARM ou *S. pyogenes*.

La cefazoline est aussi l'antibiotique de choix pour une prophylaxie chirurgicale. En raison de son incapacité à franchir la barrière hémato-encéphalique, la cefazoline ne doit jamais être utilisée pour traiter des méningites d'origine bactérienne.

Les formes orales sont couramment utilisées pour traiter les infections moins sévères des tissus mous, y compris l'impétigo, le début de la cellulite et les ulcères du pied diabétique.

### - Céphalosporines de deuxième génération

Les céphalosporines de deuxième génération ont une très bonne activité contre les Gram négatif et elles traitent efficacement les SASMs et les streptocoques à l'exception des entérocoques. Compte tenu de la disponibilité des céphalosporines de première, troisième et quatrième générations et les pénicillines, les nouvelles céphalosporines de deuxième génération sont rarement recommandées comme traitement de première intention.

Du fait que la céfoxitine et la céfotetan prouvent une bonne couverture des anaérobies, y compris de nombreuses souches de *B. fragilis*, elles couvrent également les gonocoques, ces deux agents sont utilisés comme partie du traitement de première intention dans la maladie inflammatoire pelvienne.

Elles sont également utilisées pour le traitement des formes modérément sévères des infections intra-abdominales et les infections mixtes aérobie-anaérobie des tissus mous, y compris les infections du pied diabétique.

La céfuroxime en forme orale atteint des niveaux sériques qui sont environ un dixième de ceux d'intraveineuse, et cet antibiotique est recommandé pour le traitement des infections urinaires basses et l'otite moyenne. D'autres antibiotiques oraux moins coûteux peuvent couvrir effectivement les mêmes organismes pathogènes.

La cefaclor, une autre forme orale de deuxième génération, est inactivée par les bêta-lactamases produites par *H. influenzae* et *M. catarrhalis*. Bien que le cefaclor ait été recommandé pour le traitement de l'otite moyenne, d'autres antibiotiques par voie orale sont généralement préférés.

**- Céphalosporines de troisième génération :**

Par rapport aux céphalosporines de la première et deuxième génération, celles de la troisième génération ont une activité accrue contre beaucoup d'aérobies bacilles Gram négatif, mais ils ne couvrent pas *Serratia marcescens*, *Acinetobacter* et *Enterobacter cloacae*.

À l'exception du ceftazidime et cefoperazone, les céphalosporines de troisième génération sont inefficaces contre *P. aeruginosa*.

Ces agents ont une excellente activité bactéricide contre *S. pneumoniae* (y compris les souches modérément résistantes à la pénicilline), *S. pyogenes* et autres streptocoques. Tous les antibiotiques de cette génération sont inefficaces contre *Enterococcus*, SARM, les pneumocoques très résistants à la pénicilline et *L. monocytogenes*.

Les BLSE augmentent en fréquence, et réduisent l'efficacité des céphalosporines de troisième et quatrième génération. Un grand nombre de céphalosporines de troisième génération est disponible, toutes avec des indications similaires. Des petites lacunes dans la couverture et la pharmacocinétique moins désirables ont affecté la popularité d'un certain nombre de ces médicaments.

Le ceftriaxone et le céfotaxime sont recommandés pour un traitement empirique des pneumonies et des méningites bactériennes communautaires acquises.

Les céphalosporines de troisième génération peuvent être utilisées en combinaison avec d'autres antibiotiques pour traiter empiriquement les patients septiques.

Le ceftriaxone est recommandé pour le traitement de *N. gonorrhoeae*. Le céfotaxime est éliminé par voie rénale et ne forme pas de calculs biliaires. Pour cette raison, cet agent est préférable au ceftriaxone par certains pédiatres, en particulier pour le traitement de la méningite bactérienne chez l'enfant, où une

thérapie à forte dose a été associée avec formation des calculs biliaires symptomatiques.

Le ceftazidime est la seule céphalosporine de troisième génération qui possède une excellente activité contre *P. aeruginosa*, mais les céphalosporines de quatrième génération telles que le céfépime et la monobactame aztréonam sont maintenant plus couramment utilisées pour la thérapie anti *Pseudomonas* dans de nombreux établissements.

Le céfixime en forme orale a une longue demi-vie, permettant une administration par jour. Le céfixime fournit une couverture efficace pour *S. pneumoniae* sensibles à la pénicilline, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Neisseria sp* et de nombreux bacilles à Gram négatif, mais il est inefficace contre *S. aureus*. Son absorption n'est pas affectée par les aliments. Cet agent est un traitement potentiel de deuxième intention pour les pneumonies d'origine communautaire, et c'est une alternative à la pénicilline pour le traitement de l'angine bactérienne.

Le cefpodoxime-proxetil, une autre forme orale, a un spectre antimicrobien similaire à celui du céfixime. En outre, il a une activité modérée contre *S. aureus* et ses indications d'utilisation sont similaires à celles du céfixime, le cefpodoxime-proxetil a été aussi recommandé comme une alternative de traitement pour la sinusite aiguë.

#### **- La céphalosporine de quatrième génération :**

Les céphalosporines de quatrième génération sont résistantes contre la majorité des bêta-lactamases. Ces agents se lient également aux PBPs des Gram positif avec une forte affinité.

Le céfépime a une bonne activité anti microbienne contre les bacilles à Gram négatif, y compris *P. aeruginosa* et offre une excellente couverture pour *S. pneumoniae* (y compris les souches moyennement résistantes à la pénicilline), *S. pyogenes*, et SASM. Le céfépime et le ceftazidime donnent une couverture

comparable vis-à-vis de *P. aeruginosa*. Afin de maximiser les chances de guérison des infections graves à *P. aeruginosa*, une posologie plus fréquente (toutes les 8 heures) a été recommandée. Le céfépime n'est pas efficace contre, SARM, *L. monocytogenes*, ou *B. fragilis*.

Par rapport aux céphalosporines de troisième génération, le céfépime est plus résistant aux bêta-Lactamases, y compris les BLSE. Il a été effectivement utilisé pour traiter les méningites à Gram négatif. Le céfépime est efficace en monothérapie chez les patients neutropéniques fébriles, et il est un excellent agent pour la couverture initiale des infections nosocomiales.

Le ceftiprome est disponible en Europe. Il se dispose d'un spectre antimicrobien semblable à celui du céfépime, mais il est un peu moins actif contre *P. aeruginosa*.

#### ● CARBAPENEMES : [16]

Les carbapénèmes ont un très large spectre d'activité, tuant de façon efficace la plupart des bactéries Gram positif et Gram négatif, y compris les bactéries anaérobies. L'imipénème a légèrement une meilleure activité contre les bactéries Gram positif.

Le méropénème et l'ertapénème ont une activité meilleure contre des agents pathogènes Gram négatif (à l'exception de *Pseudomonas*).

Ces agents sont bactéricides non seulement contre *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* et SASM, mais aussi contre les organismes qui ne sont pas couverts par les céphalosporines, y compris *Listeria*, *Nocardia*, *Legionella* et *Mycobacterium avium* intracellulaire (IMA). Ils ont une activité bactériostatique contre les entérocoques sensibles à la pénicilline, mais les souches les plus résistantes à la pénicilline sont également résistantes aux carbapénèmes.

Le SARM, certaines souches de *S. pneumoniae* résistantes à la pénicilline, *C. difficile*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* sont aussi résistantes aux carbapénèmes. La résistance des bacilles à Gram négatif est le plus souvent secondaire à une perte d'une protéine de membrane externe appelé D2 qui est nécessaire pour la pénétration intracellulaire des carbapénèmes. Un nombre croissant des souches Gram négatif qui peuvent également produire des bêta-lactamases appelées carbapénémases qui peuvent hydrolyser ces médicaments.

L'imipénème et le méropénème peuvent être utilisés comme traitement empirique du sepsis, et ils sont particulièrement utiles, si suspicion d'une infection poly microbienne dont la bactériémie est une forte possibilité. Ils peuvent également être utilisés pour traiter les infections intra-abdominales sévères et les pyélonéphrites compliquées.

Les infections attribuées aux bacilles à Gram négatif résistants aux céphalosporines et aux aminosides peuvent être sensibles à l'imipénème et la méropénème. Ils sont recommandés comme traitement de première intention contre *Serratia*.

Le méropénème peut être utilisé dans les méningites et il atteint des niveaux thérapeutiques dans le liquide céphalo-rachidien, l'imipénème n'est pas recommandé en raison de sa capacité à provoquer des convulsions.

En général, l'imipénème et le méropénème doivent être réservés pour les infections graves et les patients infectés par une bactérie très résistante et qui est sensible à cet antibiotique.

L'ertapénème a une demi-vie plus longue et la posologie peut être réduite à une fois par jour, ce qui en fait un agent utile pour les intraveineuses à domicile. Cet agent n'est pas efficace contre *P. aeruginosa*, mais par ailleurs il présente un spectre semblable à celui du méropénème. Il est recommandé dans les infections

intra-abdominales compliquées, dans les infections pelviennes post-opératoires aiguës et les infections complexes des tissus mous.

Vu que les carbapénèmes sont des agents de très large spectre, ils tuent presque toute flore normale. La perte de la flore normale augmente le risque d'infections nosocomiales par des agents pathogènes très résistants y compris le SARM, *Pseudomonas* et *Candida*.

• **MONOBACTAMES (aztréonam) :**

L'aztréonam ne se lie pas aux PBPs des organismes Gram positif ou anaérobies, mais plutôt il se lie, avec une forte affinité, à la PBP-3 (responsable de la formation des cloisons lors de la division bactérienne), des bacilles à Gram négatif, notamment *P. aeruginosa*. Les organismes exposés à l'aztréonam forment de longues structures filamenteuses et meurent.

L'aztréonam a été commercialisé comme une alternative non néphrotoxique des aminosides. Cependant, contrairement aux aminosides, l'aztréonam ne fournit pas de synergie avec les pénicillines contre *Enterococcus*.

L'avantage majeur de l'aztréonam est son spectre antimicrobien restreint, qui permet la survie des Gram positif normaux et des anaérobies qui peuvent lutter contre les agents pathogènes les plus résistants.

L'aztréonam peut être utilisé pour le traitement de la plupart des infections à bacilles Gram négatif. Il a été efficace dans le traitement des pyélonéphrites, les pneumonies nosocomiales à Gram négatif, la bactériémie Gram négatif et les infections intra-abdominales à Gram négatif.

Il est important, cependant, que l'aztréonam ne fournisse aucune couverture contre les Gram positif et les anaérobies. Par conséquent, lorsque le patient est gravement

infecté par des pathogènes Gram-positif on l'associe à la clindamycine, l'érythromycine ou la pénicilline.

➤ **Effets secondaires des Bêta-lactamines**

Les réactions d'hypersensibilité sont les effets secondaires les plus associés aux bêta-lactamines. Les pénicillines sont les agents qui causent la majorité des réactions allergiques, à des taux variant de 0,7% à 10%. Les réactions allergiques aux céphalosporines ont été rapportées à 1% à 3% des patients, et des pourcentages similaires ont été rapportés avec les carbapénèmes.

Toutefois, l'incidence des réactions sérieuses d'hypersensibilité immédiate, à médiation d'immunoglobulines E (IgE) sont moins fréquentes avec les céphalosporines qu'avec les pénicillines. Environ 1% à 7% des patients atteints d'allergies à la pénicilline s'avèrent également être allergiques aux céphalosporines et aux carbapénèmes.

Les pénicillines sont les plus allergisants des bêta-Lactamines parce que leurs produits de dégradation, en particulier le pénicilloyl et l'acide pénicillinique, sont capables de former des liaisons amide avec des protéines sériques. Les antigènes résultant augmentent la probabilité d'une réponse auto-immune. Les patients qui ont été sensibilisés par des expositions précédentes à la pénicilline peuvent développer une réaction d'hypersensibilité immédiate provoquée par les IgE ce qui peut entraîner des anaphylaxies et des urticaires. Aux États-Unis, les réactions allergiques aux pénicillines entraînent 400 à 800 décès par an. En raison de ce danger potentiel, les patients ayant des antécédents d'une réaction d'hypersensibilité immédiate à la pénicilline ne devraient jamais prendre des bêta-lactamines, y compris la céphalosporine et les carbapénèmes. Des niveaux élevés d'immunoglobuline G anti pénicillines peuvent provoquer des maladies sériques, se manifestant par une fièvre, arthrite arthralgie, urticaire et des œdèmes diffus.

D'autres toxicités moins fréquentes sont associées aux bêta-lactamines, Les pénicillines naturelles et les imipenèmes abaissent le seuil épiléptogène et peuvent entraîner des crises tonico-cloniques. La ceftriaxone est excrétée avec des concentrations élevées dans la bile et peut se cristalliser, provoquant des cholécystites. Les antibiotiques contenant un anneau spécifique de methylthiotetrazole (céfamandole, céfoperazone, céfotetan) peuvent induire une hypoprothrombinémie et, en combinaison avec une mauvaise alimentation, peut augmenter les saignements post-opératoire. Le céfépime a été associée à l'encéphalopathie et la myoclonie chez les personnes âgées. Tous les antibiotiques de large spectre augmentent le risque de colite.

En combinaison avec les aminosides, les céphalosporines démontrent une augmentation de la néphrotoxicité.

#### 4.2. Aminosides : [15]

##### ➤ Spectre d'activité et recommandations du traitement par les Aminosides

Les aminosides ont un effet bactéricide sur les bacilles Gram négatif aérobies, y compris les espèces de *Pseudomonas*. Leur effet est très rapide et concentration dépendant. Ce qui conduit cette posologie à une dose par jour. Les aminosides ont montré une régression persistante de la croissance bactérienne pendant 1 à 3 heures après leur élimination (l'effet post-antibiotique). Les aminosides ont montré également une synergie avec les antibiotiques qui agissent sur la paroi cellulaire (les bêta-lactamines et les glycopeptides). Cette synergie est observée dans le traitement des entérocoques, *S. viridans*, *S. aureus*, staphylocoques coagulase-négative, *P. aeruginosa*, *Listeria monocytogenes*, et *JK corynebactéries*.

Une association avec d'autres antibiotiques est généralement recommandée pour le traitement des patients gravement malades avec un syndrome septique pour assurer une large couverture des bacilles à Gram négatif.

Un aminoside associé à la pénicilline est recommandé pour la couverture empirique de l'endocardite bactérienne.

La tobramycine combinée avec une pénicilline ou une céphalosporine anti-*Pseudomonas* est recommandée comme traitement primaire de *P. aeruginosa*.

La streptomycine ou la gentamicine sont le traitement de choix de la tularémie et *Yersinia pestis*, et chaque agent peut également être utilisé pour traiter *Brucella*. La gentamicine associée à la pénicilline est le traitement de choix pour les *S. viridans* et *Enterococcus faecalis*.

#### ➤ Effets secondaires des Aminosités

Deux toxicités majeures sont observées :

##### - Néphrotoxicité :

Une atteinte des tubules contournés proximaux conduit à une réduction de la clairance de la créatinine. Les cellules de bordure en brosse du tubule proximal laissent entrer les aminosités par endocytose, l'entrée intracellulaire provoque une nécrose des cellules. Les aminosités causent une réduction importante de la filtration glomérulaire chez 5% à 25% des patients. Les facteurs de risques pour cette néphrotoxicité due aux aminosités sont : l'âge, les maladies rénales sous-jacentes, l'insuffisance hépatique, l'hypovolémie et l'hypotension. La réexposition aux aminosités augmente le risque de cette atteinte lors de l'utilisation des doses élevées avec une posologie fréquente et qui dépasse les 3 jours.

Le risque d'insuffisance rénale augmente lors la co-administration des aminosides avec la vancomycine, l'amphotéricine B, la clindamycine, pipéracilline, les céphalosporines ou le furosémide.

Du fait que les tubules rénaux ont un pouvoir de régénération, le dysfonctionnement rénal apparait habituellement après l'arrêt de l'aminoside et du fait que les aminosides sont principalement éliminés par voie rénale, les taux sériques d'aminosides sont utiles pour détecter une aggravation de la fonction rénale (Les taux sériques d'aminosides augmentent le plus souvent avant ceux de la créatinine).

- Ototoxicité :

Les aminosides atteignent les liquides de l'oreille interne et entraînent des dommages importants des cellules ciliées externes dans la détection des sons de haute fréquence. Cette surdité pour les sons de haute fréquence a lieu dans 3% à 14% des patients traités avec des aminosides. Le risque est plus élevé lors d'un traitement prolongé, la plupart des cas développent cette surdité après 9 jours ou plus de traitement. Cette surdité est irréversible et elle peut même survenir quelques semaines après l'arrêt du traitement.

Le risque de l'ototoxicité dépend de l'aminoside. La néomycine a le plus de risques de toxicité, suivie dans l'ordre décroissant de fréquence par la gentamicine, la tobramycine, l'amikacine et la nétilmicine.

L'association avec le furosémide ou la vancomycine et l'exposition à des bruits aigus augmentent ce risque. Des études comparatives ont montré qu'une prise par jour réduit le risque toxique par rapport à une posologie de toutes les 8 heures.

Les aminosides peuvent provoquer, moins fréquemment, des blocks neuromusculaires, ils doivent être évités dans la myasthénie.

Compte tenu du risque élevé de toxicité, les aminosides devraient être utilisés seulement quand des antibiotiques alternatifs ne sont pas disponibles. Il est

nécessaire que la durée du traitement doit être aussi brève que possible. Un prétraitement et un contrôle périodique d'audience de haute fréquence doivent être effectués, et les niveaux sériques de la créatinine et des aminosides doivent être surveillés.

### 4.3. Glycopeptides : [15]

#### ➤ Spectre d'activité et recommandations du traitement

La vancomycine et la teicoplanine ont une double couverture des SARM et SASM, et elles sont le traitement recommandé pour les SARM. Ces agents tuent aussi la plupart des souches de staphylocoques coagulase-négative (*S. epidermidis*), qui sont généralement résistants à la méthicilline. Elles sont recommandées pour le traitement de la septicémie à staphylocoque coagulase-négative et l'endocardite bactérienne. Pour cette dernière infection, les glycopeptides doivent être combinés avec un ou plusieurs antibiotiques supplémentaires.

Les souches de *S. aureus* à résistante intermédiaire à la vancomycine ont été découvertes au Japon et ont également été identifiées en Europe et aux États-Unis. Ces souches ont une CMI de 8 à 16 g / ml et une résistance croisée à la teicoplanine. L'utilisation intense de la vancomycine a permis la sélection de ces souches et nous avertit que l'utilisation non contrôlée des glycopeptides doit être évitée. La vancomycine et la teicoplanine ont non seulement une excellente activité contre *Staphylococcus*, mais aussi contre les souches pénicillino-résistantes ou susceptibles de *S. pneumoniae*, et elles sont recommandées pour le traitement empirique d'une méningite à pneumocoques pour couvrir des souches hautement résistantes à la pénicilline. Les glycopeptides sont utilisés également pour traiter efficacement *S. pyogenes*, streptocoques du groupe B, *S. viridans* et

*S. bovis*, et ils sont recommandés pour le traitement de ces infections pour les patients allergiques à la pénicilline.

Le *Corynebacterium jeikeium* (précédemment appelé *JK diphtéroïdes*) est sensible à la vancomycine, et cet antibiotique est recommandé pour son traitement. La vancomycine par voie orale est efficace contre *C. difficile* de l'intestin, et elle était recommandée pour le traitement de la diarrhée associée à des toxines de *C. difficile*. Cependant, en raison du risque accru de développer une résistance suite à une administration par voie orale, ce traitement n'est recommandé que pour les cas qui sont réfractaires au métronidazole ou pour les patients atteints d'infections graves.

La vancomycine est fréquemment utilisée pour traiter *Enterococcus faecalis* et *E. faecium*, cependant, de nombreuses souches sont devenues résistantes. Trois gènes complexes transfèrent cette résistance. Le gène van A : qui contrôle la synthèse du peptidoglycane et convertit la D-alanine-D-alanine (le site d'action de la vancomycine) en D-alanine-D-lactate, réduisant nettement la fixation de la vancomycine et la teicoplanine. Les deux autres groupes de résistance de gènes, van B et van C, sont à l'origine de la résistance à la vancomycine, mais ne nuisent pas à l'activité de la teicoplanine.

#### ➤ Effets secondaires

L'effet indésirable le plus rencontré chez les glycopeptides est « le syndrome de l'homme rouge », qui survient le plus souvent lorsque la vancomycine est infusée rapidement. Le patient ressent une rougeur du visage, du cou et de la partie supérieure du thorax. Cette réaction est supposée être causée par libération massive d'histamine secondaire à une hyperosmolalité locale, mais elle n'est pas considérée comme une réaction d'hypersensibilité vraie. Une perfusion pendant 1 heure ou plus empêche généralement cette réaction. Il y a moins d'expérience sur

la teicoplanine, mais cet agent ne provoque pas de thrombophlébites importantes, et cette rougeur de la peau est rare mais l'ototoxicité de ce produit a été signalée.

#### 4.4. Macrolides et kétolides : [15]

##### ➤ Spectre d'activité et recommandations du traitement :

Les macrolides présentent une excellente activité contre la plupart des bactéries Gram-positif et certaines bactéries Gram-négatif. L'érythromycine peut être bactériostatique ou bactéricide. L'activité bactéricide augmente lorsque les concentrations d'antibiotiques sont élevées et les bactéries se développent rapidement. Ces médicaments sont recommandés pour le traitement de la pneumonie communautaire acquise. Cependant la résistance de *S. pneumoniae* aux macrolides n'a cessé d'augmenter et se situe maintenant entre 10% et 15%. La résistance est plus probable chez les souches pénicillino-résistantes intermédiaires (40% sont résistantes aux macrolides) et les souches fortement pénicillinorésistantes (60% de résistance aux macrolides). Le *S. pneumoniae* multi-résistant peut être traité avec la talithromycine parce que ce dernier possède différents sites de liaisons ribosomiques. Dans la plupart des pays, dont les États-Unis, 95% des *S. Pyogenes* sont sensibles aux macrolides. Cependant, au Japon, où les macrolides sont couramment utilisés, 60% sont résistants. Du fait que *S. aureus* peut développer une résistance après une seule mutation, les macrolides ne sont pas recommandés.

Les macrolides et les kétolides sont efficaces contre la flore buccale, y compris les bactéries anaérobies, mais ils ne couvrent pas le *B. fragilis* anaérobie de l'intestin. Les macrolides sont également le traitement de choix pour *Legionella pneumophila*, par la talithromycine, l'azithromycine, la clarithromycine plus que par l'érythromycine.

Les macrolides sont des antibiotiques primaires utilisés pour traiter les deux principaux pathogènes associés à la pneumonie atypique : *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydomphila pneumoniae*. La talithromycine est également efficace contre la sinusite bactérienne aiguë.

Dans de nombreux cas, l'érythromycine peut être utilisée comme une alternative à la pénicilline chez les patients allergiques à la pénicilline. La clarithromycine est l'un des principaux antibiotiques utilisés pour le traitement des infections à mycobactéries atypiques (IMA). L'azithromycine en association avec d'autres antibiotiques est également recommandée pour le traitement de l'IMA complexe, et elle peut être utilisée seule pour une prophylaxie des IMAs, chez les patients atteints de VIH avec un taux de CD4 en dessous de 100 cellules/ml.

En association avec un traitement antiacide, les traitements efficaces pour l'ulcère gastroduodéal causés par *Helicobacter pylori* comprennent l'azithromycine ou la clarithromycine combinées avec des sels de bismuth et de l'amoxicilline, le métronidazole, ou une tétracycline.

L'azithromycine à forte dose (1 g) traite efficacement le chancre mou, ainsi que l'urétrite et la cervicite causées par *Chlamydia trachomatis*. Une thérapie à dose unique guérit aussi l'urétrite à *Ureaplasma urealyticum* de l'homme.

#### ➤ Effets secondaires

Les macrolides et les kétolides sont parmi les classes les plus sûres des antibiotiques. Les effets indésirables principaux sont liés à la capacité de ces agents de stimuler la motilité intestinale. En fait, l'érythromycine peut être utilisée pour traiter une parésie gastrique.

Particulièrement chez les patients plus jeunes : des crampes abdominales, des nausées, des vomissements, diarrhée et gaz, sont fréquents avec l'érythromycine. Ces symptômes sont dose-dépendants et sont plus fréquents avec les formes

orales, mais peuvent également se produire avec l'administration intraveineuse. La toxicité gastro-intestinale peut être affaiblissante, forçant l'arrêt du traitement. L'azithromycine et la clarithromycine à des doses habituelles recommandées sont beaucoup moins susceptibles de causer ces effets indésirables.

L'administration de la talithromycine entraîne une difficulté de l'accommodation, ce qui rend la vision floue. Les patients ont également connu une diplopie après l'administration de cet agent. Ce traitement a également entraîné l'apparition soudaine d'une hépatite sévère et parfois mortelle. Tous les patients recevant cet agent doivent donc être avertis de cet effet secondaire potentiel, et le médicament doit être prescrit uniquement pour les cas de pneumonie dont l'incidence des *S. pneumoniae* pénicillino-résistants est élevée. Dans ces circonstances une fluoroquinolone avec couverture Gram-positif est préférable.

Les macrolides et les kétolides peuvent aggraver une myasthénie et doivent être évités chez les patients présentant cette maladie. Les macrolides prolongent l'intervalle QT, dans l'ECG, et l'administration de l'érythromycine, occasionnellement, a été associée à une tachycardie ventriculaire. Ces agents sont métabolisés par le système du cytochrome P450 3A4, et ils provoquent une augmentation des taux sériques des autres médicaments métabolisés par ce système, y compris la plupart des statines et les benzodiazépines de courte durée d'action.

#### **4.5. Apparentés aux macrolides (Clindamycine) : [15]**

##### **➤ Spectre d'activité et recommandations du traitement :**

La clindamycine est similaire à l'érythromycine dans son activité anti-streptocoques et anti-staphylocoques. Les *S. pneumoniae* modérément résistants à la pénicilline sont souvent sensibles à la clindamycine. Chez les patients allergiques à la pénicilline, la clindamycine est une alternative raisonnable dans

les pharyngites à *S. pyogenes*. Parce que son activité contre *H. influenzae* est limitée, mais n'est pas recommandée pour le traitement de l'otite moyenne. La clindamycine se distingue des macrolides par son activité excellente contre la plupart des bactéries anaérobies. Elle est utilisée en combinaison avec un aminoside, l'aztréonam ou une céphalosporine de troisième génération pour traiter les saletés fécales du péritoine. Cependant, d'autres schémas thérapeutiques moins toxiques paraissent aussi efficaces : La clindamycine en association avec une céphalosporine de première génération peut être utilisée pour bloquer la production de toxines dans la cellulite grave et fasciite nécrosante causée par SASM ou *S. pyogenes*. Elle est également efficace pour le traitement des infections anaérobies pulmonaires et pleurales. La clindamycine a également une activité significative contre *Toxoplasma gondii* et elle est recommandée comme alternative thérapeutique chez le patient allergique aux sulfamides.

➤ **Effets secondaires :**

La diarrhée est un problème majeur vu chez 20% des patients traités par la clindamycine. L'incidence est la plus élevée par voie orale. Presque la moitié des patients touchés, la cause de la diarrhée est la colite pseudomembraneuse, une maladie causée par la prolifération de *C. difficile* anaérobie.

#### **4.6. Tétracyclines : [15]**

➤ **Spectre d'activité et recommandations du traitement :**

Les tétracyclines sont capables d'inhiber la croissance d'un large spectre de bactéries. Toutefois, pour les pathogènes les plus classiques, d'autres agents sont plus efficaces.

De fortes concentrations de tétracyclines sont atteintes dans l'urine, donc ces agents peuvent être utilisés pour les infections des voies urinaires sans complication. La doxycycline associée à la gentamicine est le traitement de choix pour la brucellose. Les tétracyclines sont également recommandées pour le traitement de la maladie de Lyme (*Borrelia burgdorferi*) et les infections à *Chlamydia* (y compris la pneumonie à *Chlamydia*, la psittacose, l'épididymite, l'urétrite, et les infections endocervicales). Les tétracyclines sont le traitement de choix pour les rickettsioses (y compris l'échrichiose, la fièvre Q et le typhus). Elles sont aussi souvent utilisées en combinaison avec d'autres antibiotiques pour le traitement de la maladie inflammatoire pelvienne. Le membre le plus récemment développé de cette famille, la tigécycline, a été dérivé de la minocycline. La tigécycline a un spectre d'activité plus large. Elle inhibe efficacement la croissance de nombreuses bactéries gram-positif résistantes. Cet agent démontre également une meilleure activité contre de nombreuses bactéries Gram négatif nosocomiales très résistantes, mais elle ne couvre pas efficacement les espèces *P. aeruginosa* et *Proteus sp.* La tigécycline est approuvée pour les infections intra-abdominales et les infections compliquées des tissus mous.

➤ **Effets secondaires :**

Des réactions de photosensibilité et une éruption rouge sur les zones exposées au soleil peuvent se développer. Des réactions d'hypersensibilité sont moins fréquentes que les pénicillines, mais elles se produisent. Les tétracyclines interfèrent avec la formation de l'émail, et chez les enfants, les dents se décolorent souvent de façon permanente. Par conséquent, ces agents ne sont pas recommandés pour les enfants moins de 8 ans, ou pour les femmes enceintes. Parce que les tétracyclines inhibent la synthèse des protéines, et elles augmentent l'azotémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La minocycline peut

causer des vertiges, et cet effet secondaire a limité son utilisation. L'hypertension intracrânienne bénigne est un autre effet secondaire neurologique rare.

#### 4.7. Phénicolés (Le chloramphénicol) [15]

##### ➤ Spectre d'activité et recommandations du traitement :

Le chloramphénicol a une excellente activité contre la plupart des bactéries Gram positif, à l'exception des entérocoques et *S. aureus*, ainsi que de nombreux agents pathogènes Gram négatif. Le chloramphénicol est également très actif contre les spirochètes, ainsi que les rickettsies, *Chlamydiae* et mycoplasmes. Mais en raison de sa toxicité pour la moelle osseuse, le chloramphénicol n'est pas considéré comme le traitement de choix pour aucune infection. Des agents alternatifs moins toxiques sont disponibles pour chaque indication.

Pour le patient allergique à la pénicilline, le chloramphénicol peut être utilisé pour la méningite bactérienne. Le chloramphénicol peut également être utilisé comme une thérapie alternative pour les abcès du cerveau, *C. perfringens*, psittacose, rickettsioses, *Vibriovulnificus*, et la fièvre typhoïde.

##### ➤ Effets secondaires :

En raison de sa liaison au ribosome mitochondrial humain, cet agent a une toxicité significative de la moelle osseuse. Deux formes de toxicité médullaire ont été observées.

La première forme est liée à la dose, elle est couramment observée chez les patients recevant 4 g de chloramphénicol ou plus par jour. Le taux des réticulocytes diminue, et l'anémie se développe en association avec une augmentation du fer sérique. La leucopénie et la thrombopénie sont aussi

couramment rencontrées. Ces changements sont réversibles après l'arrêt de l'antibiotique.

La deuxième forme de toxicité c'est l'anémie aplasique irréversible, elle est rare, mais souvent mortelle. Cette complication peut survenir des semaines ou même des mois après l'arrêt de l'antibiotique. Tout patient recevant le chloramphénicol nécessite une surveillance de FNS chaque 3 jour. Si le taux des leucocytes est inférieur à 2500/mm<sup>3</sup>, le médicament doit être arrêté.

#### 4.8. Quinolones : [15]

##### ➤ Spectre d'activité et recommandations du traitement :

La ciprofloxacine est la quinolone la plus puissante contre *P. aeruginosa*. Suite à un excellent spectre Gram négatif, la ciprofloxacine est l'un des antibiotiques de base recommandés pour le traitement des infections des voies urinaires. Elle se concentre dans la prostate et est recommandée pour le traitement de la prostatite, et pour le traitement de l'urétrite gonococcique, elle est une alternative efficace à la ceftriaxone. La ciprofloxacine est utilisée pour le traitement des diarrhées le plus souvent causées par les entérotoxigènes, *E. coli* et *Shigella* des voyageurs. Elle est le médicament de choix pour *Salmonella typhi* (fièvre typhoïde), et également recommandée pour le traitement de *Salmonella gastroenteritis* lorsque le traitement antibiotique est nécessaire. La ciprofloxacine est le traitement recommandé pour la maladie des griffes de chat causée par *Bartonella henselae*. La lévofloxacine, la moxifloxacine, la gatifloxacine, et gémifloxacine démontrent une meilleure couverture Gram positif et ont été recommandées comme l'un des traitements de première intention pour les pneumonies communautaires chez l'adulte en bonne santé qui ne nécessitait pas une hospitalisation. A l'exception de la gémifloxacine, ces agents peuvent également être utilisés dans l'infection des tissus mous dans lesquels on soupçonne une combinaison de bactéries Gram-

positif et Gram-négatif. Compte tenu des profils de toxicité des trois nouveaux agents (la moxifloxacin, la gatifloxacin, et la gémifloxacin), la lévofloxacin devrait probablement être la fluoroquinolone de choix pour ces infections. La gatifloxacin et la moxifloxacin démontrent une activité in vitro modérée contre les anaérobies et peuvent être envisagées pour le traitement des infections mixtes sensées inclure les anaérobies. Les indications exactes pour ces agents évoluent actuellement. Le risque de la sélection des pathogènes résistants suite à leur utilisation étant limité dans la plupart des hôpitaux.

➤ **Effets secondaires :**

Les effets indésirables les plus fréquents sont : l'anorexie, des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales. Les quinolones peuvent entraîner une arthropathie à cause des lésions du cartilage et des tendinites. Plus rarement, cette complication peut être affaiblissante, mais elle se manifeste habituellement quelques semaines ou mois après l'arrêt des quinolones. En raison de préoccupations au sujet des lésions du cartilage chez l'enfant, les quinolones ne sont pas recommandées pour l'administration de routine en pédiatrie. La prise de la gatifloxacin peut être associée à une sévère dérégulation de l'homéostasie du glucose et peut entraîner une hypoglycémie ou une hyperglycémie sévères. Les fluoroquinolones sont associées à un retard concentration-dépendant dans la repolarisation cardiaque, ce qui provoque un allongement de l'intervalle QT, une condition qui peut prédisposer à la tachycardie ventriculaire. En combinaison avec d'autres agents à effet de repolarisation, la moxifloxacin est parfois liée à des arythmies cardiaques potentiellement mortelles.

#### **4.9. Oxazolidones (Linézolide) : [15]**

##### **➤ Spectre d'activité et recommandations du traitement :**

La linézolide a démontré une activité exclusive contre les organismes Gram-positif. Elle a une activité bactériostatique contre *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* résistants à la vancomycine (ERVs). Cet agent est également actif contre SASM et SARM, et possède une activité contre le *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline. La linézolide est recommandée principalement pour le traitement des ERV.

##### **➤ Effets secondaires :**

La linézolide est le seul antibiotique commercialisé dans cette classe. Une thrombopénie réversible a été rapportée à une longue durée de traitement par cet agent, et la surveillance des taux plaquettaires est recommandée chez les patients recevant du linézolide pendant deux semaines ou plus. Une leucopénie et une élévation des enzymes hépatiques ont également été signalées. Parce que cet agent est un inhibiteur faible de la monoamine oxydase (IMAO), l'hypertension a été rapportée en association avec l'ingestion de grandes quantités de tyramine. Les inhibiteurs de la recapture de la pseudo éphédrine et inhibiteurs sélectifs de la sérotonine doivent être prescrits avec précaution.

#### **4.10. Streptogramines (Synergistines) : [15]**

##### **➤ Spectre d'activité et recommandations du traitement :**

La synergistine est principalement active contre les bactéries Gram-positif. Elle s'est avérée être efficace dans le traitement de l'ERV et le SARM. Les synergistines et les oxazolidones sont le traitement de choix pour les ERV.

➤ **Effets secondaires :**

Les myalgies et les arthralgies sont les réactions indésirables les plus fréquentes et sévères, et peuvent forcer l'arrêt du traitement. Leur administration a été également associée à une hyper bilirubinémie.

**4.11. Lipopeptides (Daptomycine) : [15]**

➤ **Spectre d'activité et recommandations du traitement :**

La daptomycine tue les organismes Gram positif aérobies et facultatifs notamment: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* (y compris l'ERV), *S. aureus* (y compris le SARM), *S. epidermidis* (y compris les souches méthicillino-résistantes), *S. pyogenes* et *Corynebacterium jeikeium*. Elle est approuvée pour le traitement des infections compliquées et les infections des tissus mous par *S. aureus* (y compris le SARM), de l'endocardite droite et la bactériémie. Elle n'est pas actuellement approuvée pour l'ERV, en raison des données cliniques qui sont insuffisantes. La daptomycine est inactivée par le surfactant pulmonaire et ne doit pas être utilisée pour le traitement des pneumonies.

➤ **Effets secondaires :**

La douleur musculaire et la faiblesse sont rapportées chez moins de 5% des patients. Ce médicament est également associé à une augmentation de la créatine phosphokinase (CPK), Les taux de CPK du patient doivent être contrôlés chaque semaine, et le médicament devrait être arrêté si CPK supérieur à 1000 en association avec des symptômes de myopathie, ou si CPK supérieur à 2000 en l'absence de symptômes. D'autres médicaments associés à une rhabdomyolyse, en particulier les inhibiteurs de réductase HMG-CoA réductase (statines), ne devraient pas être administrés avec la daptomycine.

Moins fréquemment, l'administration de la daptomycine a donné lieu à une neuropathie associée à un ralentissement de la vitesse de conduction nerveuse. Les nerfs périphériques ou crâniens peuvent être affectés. Les patients peuvent éprouver des paresthésies ou la paralysie de Bell. Cette toxicité rare a également été observée dans les études animales.

#### 4.12. 5-Nitro-imidazolés (Métronidazole) : [15]

##### ➤ Spectre d'activité et recommandation du traitement :

Le métronidazole a été utilisé principalement pour *Trichomonas vaginalis*, étant efficace pour ses deux formes topique et orale. Il est également efficace pour traiter les giardioses et améoboses. Le métronidazole est plus létal pour les bactéries anaérobies, et il est l'antibiotique de choix pour couvrir les bactéries anaérobies. Parce que le métronidazole n'a aucune activité significative contre les aérobies, il est habituellement administré en association avec une céphalosporine pour la couverture des aérobies. Le métronidazole est le médicament de choix pour le traitement de la colite pseudomembraneuse due à la prolifération de *C. difficile*. Le métronidazole est également recommandé dans le cadre d'une thérapie d'infection gastrique ou duodénale à *Helicobacter pylori*.

##### ➤ Effets secondaires :

Le métronidazole est habituellement bien toléré, mais il peut être responsable d'une réaction disulfirame avec l'alcool. Pour le potentiel mutagène de cet agent, plusieurs études ont été faites sur les mammifères et n'ont pas réussi à démontrer des anomalies importantes d'ADN. Le métronidazole n'est pas recommandé pendant la grossesse, et il doit généralement être évité chez les patients sous Coumadine® (Anticoagulant oral), car il altère le métabolisme de ce médicament.

#### 4.13. Sulfamides et Triméthoprime : [15]

##### ➤ Spectre d'activité et recommandation du traitement :

Les sulfamides démontrent une activité contre les organismes Gram positif et Gram négatif, mais les résistances communautaires et nosocomiales sont très répandues. Les sulfamides sont révélés être efficace pour le traitement empirique des infections urinaires non compliquées, mais en raison de la résistance généralisée, ils sont rarement utilisés comme traitement empirique dans d'autres infections. Les sulfamides sont le traitement de choix pour *Nocardia asteroides*, et sont utiles en combinaison avec d'autres agents pour le traitement de *M. kansasii*.

Le triméthoprime est généralement administré en association avec le sulfaméthoxazole. Cette combinaison se traduit souvent par une activité nettement améliorée.

Le sulfaméthoxazol-triméthoprime (SMX-TMP) démontre une excellente activité contre *Listeria monocytogenes*, et il est l'antibiotique de choix chez les patients allergiques à la pénicilline dans les listérioses. Il peut être utilisé pour traiter un certain nombre d'autres agents pathogènes Gram positif et Gram négatif. Cependant, la résistance plasmidique est commune, et pour n'importe quel agent pathogène, un traitement n'est initié qu'après confirmation de la sensibilité des tests microbiologiques. Cette combinaison est très efficace pour tuer *Pneumocystis jirovecii* (ex *carinii*), et SMX-TMP est le médicament de choix pour le traitement ou la prophylaxie de l'infection chez les patients immunodéprimés, notamment les patients atteints du sida.

##### ➤ Effets secondaires :

Les réactions d'hypersensibilité représentent les cas de toxicité les plus sévères. L'éruption cutanée maculo-papuleuse, l'érythème polymorphe, le syndrome de

Steven-Johnson, vascularite (y compris le lupus induit), les réactions de type sérique et l'anaphylaxie ont été signalées. Une anémie hémolytique peut être associée à la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Les sulfamides doivent être évités dans le dernier mois de la grossesse, car ils déplacent la bilirubine conjuguée vers l'albumine plasmatique et augmentent les concentrations fœtales en bilirubine non conjuguée.

## 5- Résistance aux antibiotiques :

### 5.1. Définition

Une bactérie est dite résistante à un antibiotique lorsque les taux nécessaires à inhiber sa croissance in vitro sont supérieurs aux taux qui peuvent être couramment atteints in vivo. On parle alors de résistance bactérienne quand un micro-organisme s'adapte au milieu et réussit à modifier son métabolisme pour continuer à se développer en présence de l'antibiotique qui devrait le détruire. [4]

Il existe deux types de résistances : la résistance naturelle et la résistance acquise :

La résistance naturelle correspond à certaines souches bactériennes naturellement résistantes à certains antibiotiques. C'est le cas de *Listeria monocytogenes* ou des entérocoques avec les céphalosporines de troisième génération ou des Bacilles à Gram Négatif (BGN) avec les glycopeptides par exemple. La résistance acquise correspond à certaines souches bactériennes naturellement sensibles à l'antibiotique (souches sauvages), et qui ont acquis des résistances vis à vis de cet antibiotique. Plusieurs facteurs influent l'évolution de ces souches bactériennes vers la résistance : la pression de sélection exercée par les antibiotiques, les caractéristiques des différents antibiotiques, la capacité de certaines espèces à héberger des gènes de résistance provenant d'autres espèces et la possibilité de leur transmission interhumaine (hôpital, crèche, EHPAD) [17,18]. La réalisation

en laboratoire d'analyse des antibiogrammes est en partie justifiée par l'existence et la fréquence de ces résistances acquises. Les résistances naturelles sont implicites dès l'identification de l'espèce [18,19]. La résistance acquise a la faculté d'être transmissible horizontalement, parfois entre espèces différentes (rôle dans les épidémies). Elle est souvent médiée par un support génétique faisant partie d'un élément mobile (plasmide, transposon) [18,20]. Les plasmides correspondent à du matériel génétique cytoplasmique présent dans les bactéries en plus du noyau. Ces petits fragments d'ADN double brin, circulaires sont capables de réplication autonome [18,21]. Les plasmides ont tout de suite été associés à la dissémination de la résistance aux antibiotiques lors de leur découverte (au Japon, à la fin des années 1950).

Qu'elle soit naturelle ou alors acquise, la résistance bactérienne s'explique par différents mécanismes qui aboutissent schématiquement à des situations différentes [22].

## **5.2. Mécanismes génétiques de résistance :**

Pour mieux comprendre pourquoi les antibiotiques doivent être utilisés judicieusement, le médecin a besoin de comprendre comment les bactéries sont capables de s'adapter à leur environnement à travers l'acquisition des mutations qui peuvent se développer dans l'ADN des bactéries au cours de la réplication.

Ces mutations se produisent dans l'environnement naturel, mais dans ce cas elles n'ont aucun avantage de survie à moins que les bactéries soient placées sous des pressions sélectives.

L'exposition des bactéries à un antibiotique spécifique permet la survie des colonies bactériennes qui possèdent la mutation de résistance, tandis que les bactéries qui ne possèdent pas cette habilité meurent et ne vont plus compéter pour les nutriments. Ainsi, la souche résistante devient la flore la plus dominante.

Sur le plan génétique, deux mécanismes ont été identifiés : Soit la mutation survient sur le chromosome bactérien, et dans ce cas la résistance est transmise uniquement à sa descendance, on parlera alors de transmission verticale, soit la bactérie acquiert l'information génétique provenant d'une bactérie déjà résistante, dans ce cas, la résistance se transmet d'une bactérie à une autre appartenant à la même espèce et aussi d'une espèce à une autre, on parlera alors de transmission horizontale. [16,23]

Les bactéries possèdent également trois grands mécanismes de transfert du matériel génétique :

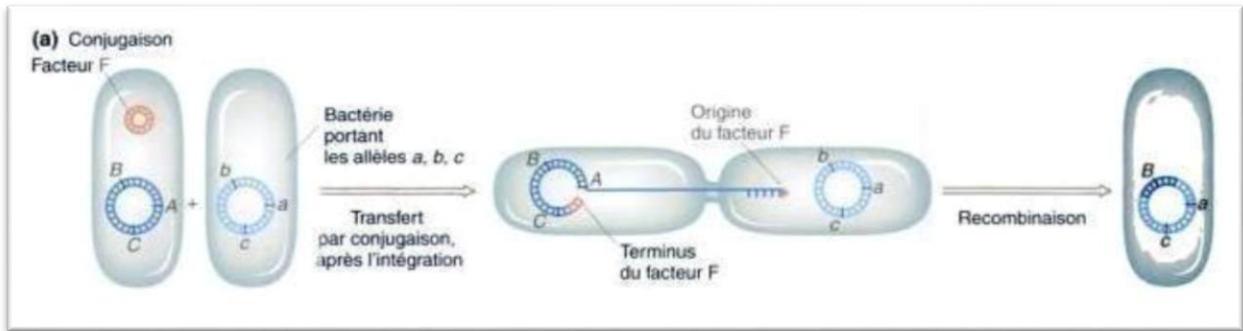
➤ **Conjugaison :**

Les bactéries contiennent souvent des structures circulaires de l'ADN double brin, appelées « plasmides » (**Figure 3**).

Ces structures d'ADN circulaires se trouvent en dehors du génome bactérien. Les plasmides sont souvent porteurs des gènes de résistance.

Grâce à un mécanisme appelé « conjugaison », les plasmides peuvent être transférés d'une bactérie à l'autre. Le plasmide code pour la formation d'un pilus sur la surface externe de bactérie donatrice. Le pilus s'attache à une deuxième bactérie et sert de pont pour le transfert de l'ADN plasmidique à partir de la bactérie donatrice vers la bactérie réceptrice.

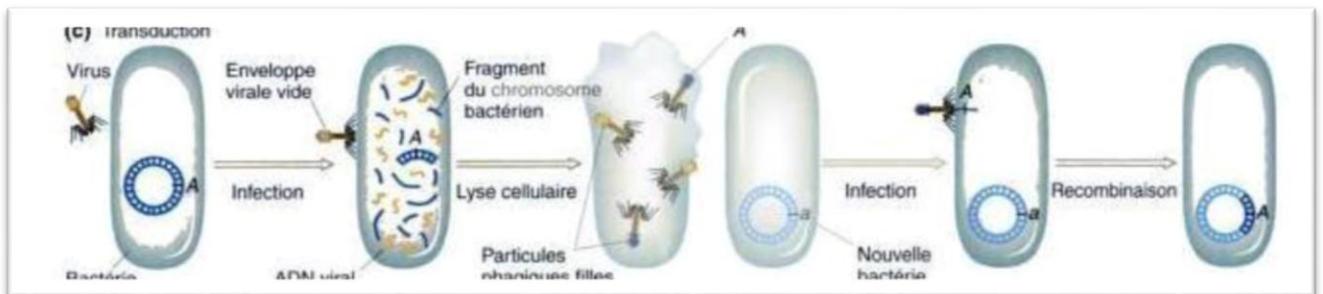
En utilisant ce mécanisme, une seule bactérie résistante peut transférer la résistance vers d'autres bactéries.



**Figure 3 :** Mécanismes génétiques de résistance (La conjugaison). [24]

➤ **Transduction :**

Les bactériophages (**Figure 4**) sont des segments d'ADN revêtus de protéines qui se fixent à la paroi bactérienne et injectent l'ADN par un processus appelé « transduction ». Ces particules infectieuses peuvent facilement transférer les gènes de résistance à plusieurs bactéries.



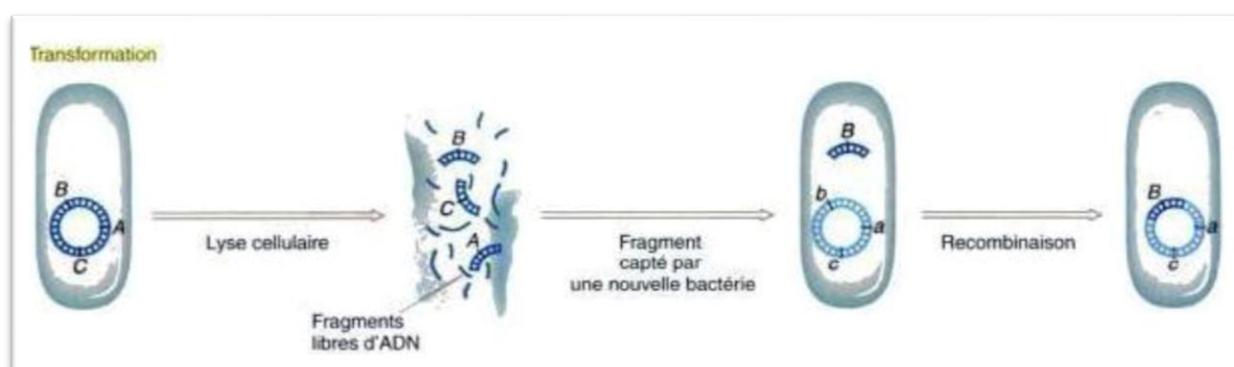
**Figure 4 :** Mécanismes génétiques de résistance (La transduction). [24]

➤ **Transformation :**

Les bactéries donatrices peuvent également libérer des segments linéaires d'ADN chromosomique (voir **Figure 5**), qui sont par la suite repris par des bactéries réceptrices et incorporées dans le génome de ces bactéries. Ce processus est appelé « transformation », et ce fragment d'ADN nu qui est capable d'être

incorporé dans le génome de bactérie destinataire est appelé transposon. La transformation naturelle survient le plus souvent dans : *Streptococcus sp*, *Haemophilus sp* et *Neisseria sp*.

Les transposons peuvent transférer des gènes de résistance multiple aux antibiotiques dans un seul événement et il a été démontré que c'est le mécanisme responsable de résistance de haut niveau à la vancomycine chez les entérocoques.



**Figure 5** : Mécanismes génétiques de résistance (La transformation). [24]

### 5.3. Mécanismes biochimiques de résistance :

Les mécanismes par lesquels les bactéries résistent aux antibiotiques peuvent être classés en trois grands groupes (voir **Figure 10**) :

#### V.3.1. Dégradation ou modification de l'antibiotique :

- **Les bêta-lactamases :**

De nombreuses bactéries synthétisent un ou plusieurs enzymes appelés bêta-lactamases qui inactivent les antibiotiques en brisant la liaison amide sur le cycle bêta-lactamine.

Le transfert de l'activité bêta-lactamase se fait principalement par les plasmides et les transposons.

Il existe plusieurs classes de bêta-Lactamases ; Certaines préférentiellement décomposent les pénicillines, d'autres détruisent préférentiellement les céphalosporines ou les carbénicillines. Les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSEs) détruisent facilement la plupart des céphalosporines. Une autre classe des bêta-Lactamases est résistante au clavulanate, un agent ajouté à de nombreux antibiotiques afin d'inhiber l'activité des bêta-lactamases, certaines bactéries sont capables de produire des bêta-Lactamases appelés carbapénémase qui sont capables d'inactiver l'imipénème et le méropénème.

Les bacilles à Gram négatif produisent un spectre plus large de bêta-lactamases que les bactéries Gram positif, et par conséquent, les infections par des bactéries Gram négatif peuvent plus communément survenir chez les patients traités pendant des périodes prolongées avec des antibiotiques de large spectre. Dans certains cas, l'activité bêta-lactamase est faible avant l'exposition à antibiotique, mais suite à l'exposition, l'activité bêta-lactamase est induite. *Enterobacter* est un excellent exemple. Cette bactérie Gram négatif peut apparaître sensible aux céphalosporines sur test initial. Après le traitement des céphalosporines, l'activité bêta-lactamase augmente, la résistance se développe et rechute du patient. Pour cette raison, Les céphalosporines de troisième génération ne sont pas recommandées pour les infections sérieuses à *Enterobacter*. Autres modifications enzymatiques des antibiotiques :

L'érythromycine est facilement inactivée par une estérase qui hydrolyse le cycle lactone de l'antibiotique. Cette estérase a été identifiée dans *Escherichia coli*. D'autres enzymes inactivant l'érythromycine à médiation plasmidique ont été découverts dans l'espèce *Streptococcus* et *S. aureus*. Le chloramphénicol est inactivé par la chloramphénicol-acétyltransférase, qui a été isolée à partir des bactéries Gram positif et Gram négatif. De même, les aminosides peuvent être

inactivés par les acétyltransférase par un mécanisme de phosphorylation et adénylation.

Ces enzymes de résistance se trouvent dans de nombreuses souches Gram négatif et sont de plus en plus détectés chez les entérocoques, *S. aureus* et *S. epidermidis*.

### **V.3.2. Réduction de la concentration intra-bactérienne en antibiotiques :**

- Perturbation de l'entrée de l'antibiotique :

Pour qu'un antibiotique soit efficace, il doit être capable de pénétrer au sein de la bactérie et atteindre sa cible biochimique. Les bactéries Gram négatif contiennent une couche lipidique externe qui empêche la pénétration des réactifs hydrophobes (comme la plupart des antibiotiques). Le passage des antibiotiques hydrophobes est facilité par la présence des porines (des petits canaux dans la paroi des bactéries Gram-négatif) dont le rôle est de permettre le passage des molécules chargées. Les mutations conduisent à la perte des porines pouvant réduire la pénétration des antibiotiques et conduire à une résistance.

- Production des pompes à efflux :

Il existe des transposons qui codent pour une pompe à transport actif qui pompe activement les tétracyclines hors de la bactérie. Cet efflux actif des antibiotiques a été observé dans de nombreuses souches Gram négatif entériques, et ce mécanisme est utilisé pour résister aux tétracyclines, macrolides et fluoroquinolones. Le *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, les streptocoques du groupe B, et *S. pneumoniae* peuvent également utiliser ces pompes à efflux pour résister aux antibiotiques.

### **V.2.3. Modification de la cible des antibiotiques :**

#### **- Altération des précurseurs de la paroi cellulaire :**

La modification des précurseurs de la paroi cellulaire est à l'origine de la ERV (Entérocoque Résistant à la Vancomycine). La fixation de la vancomycine et la teicoplanine à la paroi bactérienne exige que la D-alanine-D-alanine soit à la fin de la chaîne de précurseur du peptidoglycane des parois des bactéries Gram-positif, les souches résistantes d'*Enterococcus faecium* et *Enterococcus faecalis* contiennent le plasmide « van A » qui code pour un enzyme qui synthétise la D-alanine-D-lactate à la place de D-alanine-D-alanine, à la fin du précurseur du peptidoglycane. La perte de la D-alanine terminale diminue nettement la liaison avec la vancomycine et la teicoplanine permettant à la bactérie mutante de survivre et croître en présence de ces antibiotiques.

#### **- Changement des enzymes cibles :**

Les pénicillines et les céphalosporines se lient à des protéines spécifiques appelées protéines liantes de la pénicilline PBP (penicillin-binding proteins) dans la paroi bactérienne.

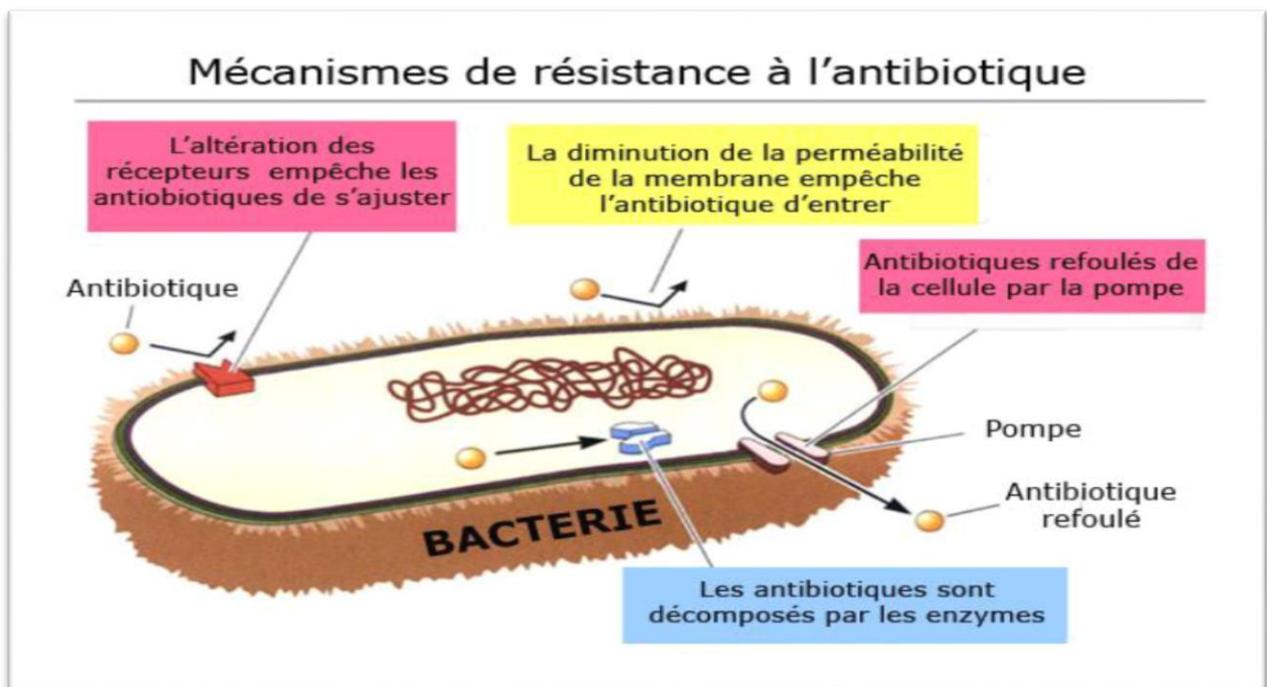
Les bactéries résistantes à la pénicilline comme le *S. pneumoniae* ont des PBPs de faible affinité vis-à-vis des pénicillines et/ou des PBPs peu nombreuses. La diminution de la fixation de la pénicilline réduit la capacité bactéricide de l'antibiotique.

La base de la résistance aux antibiotiques pour les SARMs (*Staphylococcus aureus* méthicilline résistant) est la production des PBPs de faible affinité codées par le gène (mecA). Une mutation de la dihydroptéroate synthétase et la dihydrofolate réductase cause une résistance aux sulfamides et au triméthoprim respectivement. Une simple mutation des acides aminés modifie la fonction de l'ADN gyrase qui peut entraîner une résistance aux fluoroquinolones.

- **Modifications des sites des liaisons ribosomiques :**

Les tétracyclines, les macrolides, les lincosamides et les aminosides agissent tous en se liant aux ribosomes bactériens et perturber leurs fonctions. Un certain nombre de gènes de résistance codent pour des enzymes qui vont entraîner une déméthylation du résidu d'adénine de l'ARN bactérien, inhibant par la suite la liaison de l'antibiotique au ribosome.

La résistance ribosomique à la gentamicine, la tobramycine et l'amikacine est moins fréquente parce que ces aminosides ont plusieurs sites de liaison sur le ribosome bactérien et nécessitent de multiples mutations bactériennes avant que leur liaison soit bloquée.



**Figure 6 :** Mécanismes biochimiques de résistance. [25]

## **6- Principes généraux de l'antibiothérapie**

### **6.1. Où, quel site infecté ?**

La démarche diagnostique doit se baser sur un interrogatoire précis recherchant les facteurs d'exposition aux différents agents bactériens (expositions respiratoire, cutanéomuqueuse, sexuelle, sanguine), les signes fonctionnels présentés par le patient, explorés par un examen clinique précis orientant les prélèvements microbiologiques et permettant de poser le diagnostic d'une infection bactérienne d'un site donné.

Il se peut que le bilan diagnostique d'une fièvre ne permette pas d'objectiver un site infecté en particulier. En dehors de situations précises liées au terrain du patient qui nécessitent une antibiothérapie en urgence « à l'aveugle » (syndrome septique grave, aplasie, leucémie...) il n'est alors pas nécessaire de débiter d'emblée une antibiothérapie [26,27]. Il faut continuer à explorer cette fièvre par d'autres moyens diagnostics spécialisés.

En revanche, si notre prise en charge permet d'identifier précisément un site infecté, il faut alors aborder l'axe suivant de notre démarche diagnostique qui est celui de savoir quelle bactérie est en cause de cette infection, guidant alors le choix de notre antibiothérapie dont le spectre d'activité couvre la (ou les) bactérie(s) en cause et dont la disponibilité au niveau du site infectieux est optimale.

### **6.2. Par quoi, quelle(s) bactérie(s) ?**

Toute fièvre isolée ainsi que toute suspicion d'infection bactérienne nécessitent une tentative de documentation microbiologique. Nous devons nous donner les moyens d'effectuer les prélèvements de bonne qualité au niveau du site infecté supposé. En dehors des hémocultures qui doivent être prélevées systématiquement devant toute fièvre, quel que soit le site infecté, afin d'éliminer

une dissémination hématogène de la bactérie, d'isoler et d'identifier celle-ci, les prélèvements au niveau du site infecté, si celui-ci est accessible, sont primordiaux afin d'adapter au mieux notre antibiothérapie (ponction de liquide biologique ou d'abcès, biopsie tissulaire, avec mise en culture bactériologique et mycobactériologique, examen anatomopathologique et colorations spécifiques). Les prélèvements bactériologiques sont d'autant plus nécessaires qu'il s'agit d'un organe fermé ou d'un liquide biologique stérile (urine, liquide cébrospinal, liquide des séreuses) signant le diagnostic topographique et bactériologique de l'infection si une bactérie est présente. En ce qui concerne les sites supposés infectés « ouverts », non stérile (peau muqueuse buccale, génitale et digestive, sécrétion bronchiques), les prélèvements sont moins indispensables, voire inutiles. Leur significativité n'est pas évidente, leur interprétation est difficile et les bactéries retrouvées sur ces prélèvements ne sont pas toujours à l'origine de l'infection. D'autres moyens diagnostiques sont à notre disposition, notamment immunologiques (exemple : sérologie, antigénurie), méthodes de biologie moléculaire (Polymérase Chain Reaction PCR) et/ou morphologiques (échographie, tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique, scintigraphie, etc.) pour poser le diagnostic microbiologique et orienter les prélèvements.

En cas d'absence de documentation microbiologique d'infection d'un site identifié ou d'infection d'un site non stérile (exemple : dermohypodermite aigue), il faut alors faire le choix d'une antibiothérapie probabiliste. Celle-ci est orientée sur la connaissance de l'écologie bactérienne du milieu d'où provient le patient. Il est nécessaire de différencier une infection bactérienne communautaire, acquise en ville avec une certaine sensibilité de la bactérie en cause aux antibiotiques, d'une infection nosocomiale, acquise à l'hôpital (« nosokomeone » signifie hôpital en grec) dont la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques est

possiblement moindre après émergence de mutants résistants à certains antibiotiques due à la pression de sélection qui est plus forte à l'hôpital.

La connaissance de l'épidémiologie de la résistance (fréquence, facteurs de risque, etc.) est importante pour le choix raisonné de l'antibiothérapie, en particulier pour le traitement probabiliste des infections graves ou en l'absence d'analyse bactériologique et donc d'antibiogramme. La connaissance de l'épidémiologie de la résistance aide à la définition des spectres antibactériens des antibiotiques ainsi qu'à l'établissement des recommandations nationales et internationales. En effet la preuve ou l'isolement immédiat du germe n'est pas un impératif, la connaissance du site suffit souvent à affirmer la responsabilité du germe, ou à évoquer dans un raisonnement probabiliste un ou des germes possiblement responsables. Ainsi une angine doit faire envisager la responsabilité d'un streptocoque, de même un érysipèle ; une infection urinaire est à priori due à *Escherichia coli*, une pneumonie à un pneumocoque à *Haemophilus influenzae* et/ou à des anaérobies.

En se référant aux questions obligatoires précédemment évoquées, présidant au choix d'une antibiothérapie, il suffit qu'il ne soit pas possible de répondre à la question « Quel est le site infecté ? » ou à la question « Quelle est la bactérie possiblement responsable ? » pour que la nécessité d'une antibiothérapie immédiate n'existe pas : il en est ainsi lors de viroses, ou lors de maladie fébrile non infectieuse. Cette conduite parfois difficile à tenir nécessite pour le praticien de donner des explications claires à son patient : le pourquoi d'une non prescription antibiotique pourtant attendue ou souhaitée et même l'absence de prescription d'un antipyrétique également sollicité pour des raisons psychologiques et de confort. L'analyse évolutive de la fièvre est un élément souvent important dans l'abord du diagnostic, ou dans la surveillance et l'évaluation du traitement. Chez l'adulte, la fièvre en soi n'est pas, sauf cas particulier, novice. En dehors du cas de l'enfant, vouloir à tout prix faire baisser

la fièvre n'est pas toujours un objectif pertinent. Si une antibiothérapie est débutée, celle-ci doit être impérativement réévaluée à 24 à 48 heures et adaptée aux éventuels résultats microbiologiques.

### 6.3. Chez qui, quel terrain ?

En cas de syndrome septique grave ou non, il est important de connaître les risques spécifiques au malade et notamment si celui-ci présente une immunodépression particulière l'exposant à des germes particuliers. Elle est donc à rechercher à l'interrogatoire et dans les antécédents du patient et doit entraîner des recherches particulières d'agents infectieux opportunistes.

Par ailleurs, il faut rechercher une aplasie chez un patient fébrile à risque, qui l'expose alors à un risque d'aggravation rapide de l'infection et à un choc septique nécessitant une prise en charge thérapeutique urgente et adaptée. En effet, les paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) sont modifiés et sont à prendre en compte notamment dans les modalités d'administration des antibiotiques, par exemple en augmentant la posologie des antibiotiques utilisés. L'antibiotique de choix est une bêta-lactamine à large spectre. En cas d'aplasie fébrile, l'association d'un aminoside n'est plus systématiquement recommandée depuis la première conférence européenne sur les infections dans les leucémies (European Conference on Infections in Leukemia, ECIL-1), en dehors de la présence d'un choc septique ou syndrome septique grave ou de suspicion d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* ou bacille à Gram négatif résistant, même si ces dernières indications ne sont basées sur aucune étude randomisée. L'association systématique d'un glycopeptide comme la vancomycine n'est pas indiquée en probabiliste, que ce soit au début de la fièvre ou en cas de persistance de celle-ci. Elle reste recommandée sans étude randomisée à l'appui, en cas de choc septique ou d'infection sur cathéter. [26,28].

En plus des antécédents personnels du patient qui sont recherchés systématiquement à l'interrogatoire, il faut se donner les moyens de connaître les antécédents bactériologiques du patient. A-t-il une infection bactérienne ? Dans quel délai par rapport à l'épisode fébrile actuel ? A-t-il reçu des antibiotiques dans les mois précédents et lesquels ? A-t-il déjà présenté une infection ou est-il porteur d'une bactérie multi résistante (BMR) ?

Toutes ces questions sont primordiales pour ajuster notre antibiothérapie probabiliste dont le spectre d'action peut être adapté aux bactéries antérieurement isolées chez ce patient et dont une famille peut être préférée à une autre selon ce que le patient a reçu comme antibiotique dans les mois précédents. Il a été bien démontré que la prise de quinolone mais aussi de bêta-lactamines dans les mois précédents augmentait de façon significative le risque de présenter une infection à *E. coli* résistant aux quinolones. [26,29].

Le choix de notre antibiothérapie a comme objectif d'être efficace par contrôle de l'infection en tuant les bactéries. Mais elle doit aussi être bien tolérée par le patient pour pouvoir être entreprise et poursuivie pendant la durée optimale pour traiter l'infection. Il est donc important de connaître une éventuelle intolérance à une ou plusieurs familles d'antibiotiques ou terrain particulier, qui contre indiquerait son (leur) utilisation ou nécessiterait une adaptation des posologies (grossesse, insuffisance rénale ou hépatique, allergie). Par ailleurs il est primordial de surveiller la tolérance de l'antibiotique choisi au niveau clinique et biologique mais aussi à l'aide de dosage des concentrations sériques résiduelles des antibiotiques qui en plus d'être un reflet de l'efficacité du traitement, sont aussi un paramètre indirect de bonne tolérance, notamment en l'absence de surdosage (aminoside, glycopeptides, bêta-lactamines).

#### **6.4. Comment doser les antibiotiques ?**

Les caractéristiques qui doivent être prises en compte lors de l'administration des antibiotiques sont : L'absorption (lorsqu'il s'agit des antibiotiques par voie orale), le volume de distribution, le métabolisme et l'excrétion. Ces facteurs déterminent la dose de chaque médicament et l'intervalle d'administration.

Pour éliminer d'une façon efficace une infection bactérienne, les taux sériques de l'antibiotique ont besoin d'être maintenus au-dessus de la concentration minimal inhibitrice (CMI) pendant une période significative. [15]

Le dosage antibiotique permet d'éviter d'être toxique en supposant qu'il existe une relation entre la concentration sérique de l'antibiotique et son éventuelle toxicité ; il permet également de palier à une grande variabilité interindividuelle (par exemple, 3 gramme d'amoxicillines sont amplement suffisants pour traiter une pneumopathie à pneumocoque chez un patient adulte mais entraînent un échec clinique chez un patient de 120 kilogrammes). Il est important même si on a identifié la bactérie responsable de l'infection au niveau d'un site précis d'évaluer l'efficacité de notre traitement notamment dans les sites profonds comme les tissus osseux mais aussi des dans les populations particulières (Réanimation, surpoids, insuffisance rénale, immunodépression, anémie etc...) [26]

#### **6.5. Monothérapie ou bithérapie ?**

Une infection bactérienne est dans la majorité des cas contrôlée et bien traitée par une monothérapie. En effet, l'association synergique bactéricide d'une bêta-lactamine et d'un aminoside reste encore un réflexe pour de nombreux praticiens, souvent inutiles quant à la bonne prise en charge du patient et à l'épargne de pression antibiotique à laquelle sont exposées les bactéries présentes dans l'organisme de chaque patient. Il a été montré in vitro que plus une bactérie (*Pseudomonas aeruginosa* et bacilles de Gram négatifs) était en contact avec un

aminoside, plus sa sensibilité aux aminosides diminuait, on parle alors de résistance adaptative. C'est pourquoi sa prescription, le plus souvent toujours en association, doit être réfléchie et justifiée. [26,30]

Les indications d'une bithérapie sont au nombre de trois et dans tous les cas doivent être justifiées ayant comme objectifs les suivants :

- Augmenter la bactéricidie en cas de syndrome septique grave, comme cela est recommandé par les sociétés de pathologies infectieuses, de réanimation et de médecine d'urgence, par une association synergique et bactéricide associant le plus souvent une bêta-lactamine et un aminoside ; ou en cas de site infectieux profond ou la diffusion de l'antibiotique est moindre comme dans les endocardites ou les infections osseuses ; [26,31]

- Elargir le spectre d'activité antibiotique en cas de syndrome septique grave mais aussi en cas de terrain fragile ou on ne peut prendre le risque de ne pas couvrir tous les agents bactériens possiblement en cause ;

- Eviter l'émergence de mutants résistants en présence de certains germes (entérobactéries du groupe 3, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*) ou avec des antibiotiques comme essentiellement la rifampicine, mais aussi l'acide fusidique, la fosfomycine, voire les fluoroquinolones. [26,32]

## 6.6. Indication d'une antibioprophylaxie

Préférentiellement, le but et la justification d'une antibioprophylaxie obéissent aux mêmes règles que celles des antibiothérapies curatives : lutter contre les germes ou des germes susceptibles de se développer en une circonstance jugée à risque d'infection. Ainsi est-il reconnu certaines conditions où l'antibioprophylaxie est nécessaire : la plus ancienne est la prévention antistreptococcique du rhumatisme articulaire aigu. Aujourd'hui, même si des

remises en cause existent, il est admis que tout sujet porteur d'une cardiopathie, d'une valve artificielle, doit avoir une antibioprophylaxie lors de tout geste susceptible de créer une greffe endocarditique : geste stomatologique, manœuvre endoscopique, anesthésie générale. Selon les critères appréciant le degré de risque tenant à la cardiopathie, du geste à réaliser, l'antibioprophylaxie est plus ou moins importante et dirigée contre les streptocoques ou éventuellement d'autres bactéries susceptibles de se greffer. [26,31] Le splénectomisé se défend mal contre le pneumocoque. Aussi toute fièvre de cause non immédiatement repérée chez un asplénique doit justifier la prescription d'une antibiothérapie antipneumococcique. Une telle antibioprophylaxie est parfois recommandée seule ou associée à la vaccination antipneumococcique devenue aujourd'hui l'élément essentiel de cette protection. En chirurgie, la prophylaxie antibiotique accompagne la plupart des gestes opératoires : basé sur le traitement de germe en petite quantité, se multipliant peu, cette prophylaxie, en règle simple, est efficace. Elle doit surtout être courte pour éviter des modifications néfastes des flores : l'injection d'une dose unique est recommandée et la prescription au-delà de 48 heures est interdite. [26,32] Dans le cadre d'infections urinaires récidivantes et/ou sur terrain favorisant, une antibioprophylaxie peut être proposée dans certains cas particuliers. [26,33] Un certain nombre d'états d'immunodépression justifient des prophylaxies anti-infectieuses à l'exemple des PVVIH chez qui la chimioprophylaxie primaire à base de cotrimoxazole est recommandée lorsque le taux de CD4 est en deçà de 500 cellules/ $\mu$ l, pour prévenir les opportunistes dont le traitement de première intention fait appel au cotrimoxazole. Au cours de certaines hémopathies et de greffe d'organe, des études randomisées ont démontrés l'apport d'une antibioprophylaxie à base de quinolones chez les patients neutropéniques avec une diminution significative des épisodes fébriles, des infections à bacilles de Gram négatifs et Cocci à Gram positif et des décès, notamment chez les patients présentant une leucémie aigüe ou une autogreffe de cellules souches chez qui la neutropénie dure plus de 7 jours.

## II- METHODES

### 1- Cadre et lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée dans le service des maladies infectieuses du centre hospitalier et universitaire du Point G à Bamako au Mali.

#### Présentation du CHU du Point G

L'hôpital du Point G existe depuis le début du siècle passé (construit entre 1906 et 1913). Il s'est constitué à partir d'un hôpital militaire issu de la période coloniale avec une superficie de 25 hectares et est situé sur une colline surplombant Bamako, nommée Point G. Il est érigé en établissement public à caractère administratif (EPA) doté de la personnalité morale et de l'autonomie de gestion par la loi n° 92-023 du 05 octobre 1992. Conformément à la convention hospitalo-universitaire, il change de statut et devient CHU (centre hospitalier universitaire). Il est dirigé par un directeur général qui est assisté d'un directeur général adjoint. Il s'agit d'une structure de troisième niveau de référence dans le système sanitaire du Mali qui comporte 17 services spécialisés parmi lesquels le service des maladies infectieuses.

#### Présentation du service des maladies infectieuses du CHU du Point G

Il est le service de référence en matière de prise en charge médicale des pathologies infectieuses au Mali. Le personnel est constitué de : 2 Professeurs spécialistes en maladies infectieuses qui sont secondés par des Maîtres assistants au nombre de 3, des chargées de recherche au nombre de 2 ; ce personnel se complète par: 2 assistants hospitaliers ; 1 médecin généraliste ; 3 médecins et 1 technicien supérieur dans le cadre d'appui fond mondial ; 1 major ; des médecins en spécialisation (10); des infirmiers; des techniciens de surface; des thésards et des étudiants stagiaires de la faculté de médecine et d'odontostomatologie et de la faculté de pharmacie (FMOS/FAPH).

Le service comporte 16 salles d'hospitalisation avec 35 lits au total et deux salles de consultation ; il enregistre en moyenne 35 hospitalisations par mois.

## **2- Type et période d'étude**

Il s'agissait d'une étude rétrospective de types descriptif et analytique allant de janvier 2016 à décembre 2017 soit 24 mois.

## **3- Population d'étude**

La population concernée par notre étude a concerné tous les patients hospitalisés au service des maladies infectieuses du CHU du Point G pendant notre période d'étude et ayant bénéficié d'au moins une antibiothérapie probabiliste.

### **3.1. Critères d'inclusion**

Ont été inclus tous les patients ayant un dossier médical exploitable (portant les renseignements sur la ou les antibiothérapies probabilistes).

### **3.2. Critères de non inclusion**

N'ont pas été inclus tous les patients dont le dossier médical n'était pas exploitable.

## **4- Echantillonnage**

Il a été exhaustif.

### **5- Définition des différents niveaux d'adéquation entre l'antibiothérapie probabiliste et le rendu de l'antibiogramme**

- **Adéquation totale** : la totalité des antibiotiques prescrits de façon probabiliste se retrouve sélectionnée à l'antibiogramme.
- **Adéquation moyenne** : une partie des antibiotiques prescrits de façon probabiliste se retrouve sélectionnée à l'antibiogramme.
- **Inadéquation totale** : Aucun des antibiotiques prescrits de façon probabiliste ne se retrouve sélectionné à l'antibiogramme.

### **6- Collecte et analyse des données**

Les données ont été recueillies à partir des dossiers d'hospitalisation par le biais d'une fiche d'enquête individuelle. La saisie des données et l'analyse ont été faites avec le logiciel SPSS version 22.0

Les variables quantitatives ont été regroupées en moyennes +/- écart type.

Les variables qualitatives ont été regroupées en proportions et la comparaison des proportions s'est faite à l'aide du test Khi 2 ou le test exact de Fischer ; une valeur de  $p \leq 0,05$  a été considérée comme le seuil de significativité statistique ; une valeur V de Cramer comprise entre 0 et 1 a été utilisée pour indiquer la force de relation existant entre les variables ayant une liaison statistiquement significative.

### **7- Considérations éthiques**

L'identité de chaque patient inscrit sur le dossier a été maintenue confidentielle c'est-à-dire que chaque dossier a été identifié par un numéro anonyme ; cet anonymat sera également conservé en cas de publications scientifiques et/ou divers autres usages liés à cette étude.

### 8- Diagramme de Gantt

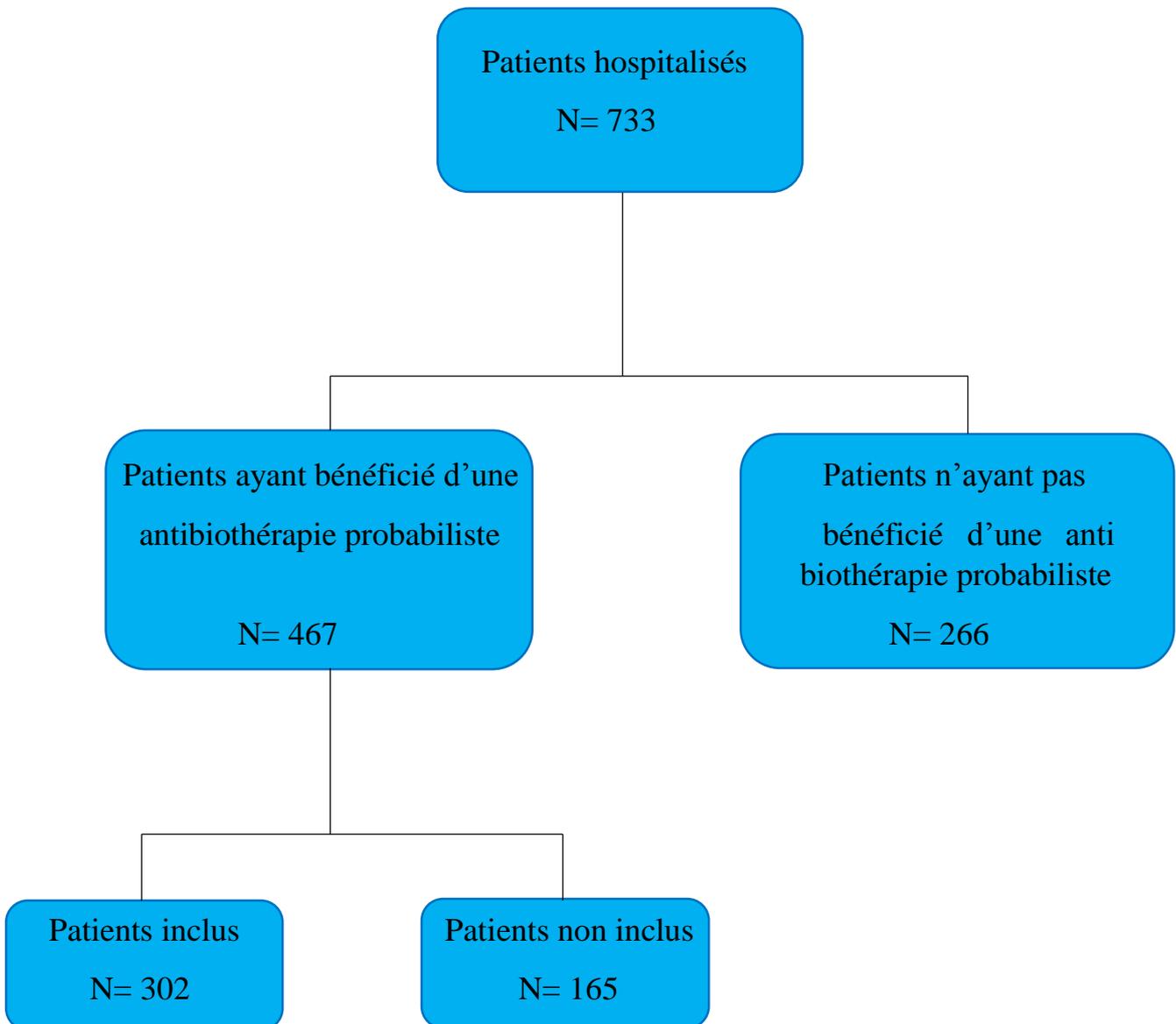
Notre étude s'est déroulée selon le diagramme suivant :

Activités	Mars 2018	Avril 2018	Mai 2018	Juin 2018	Juil. 2018	Août 2018	Sept. 2018	Oct. 2018	Nov. 2018	Déc. 2018	Jan. 2019	Fév. 2019	Mars 2019
<b>Protocole</b>													
<b>Revue Littérature</b>													
<b>Enquête</b>													
<b>Généralités</b>													
<b>Analyse Données</b>													
<b>Correction Thèse</b>													
<b>Soutenance</b>													

### III- RESULTATS

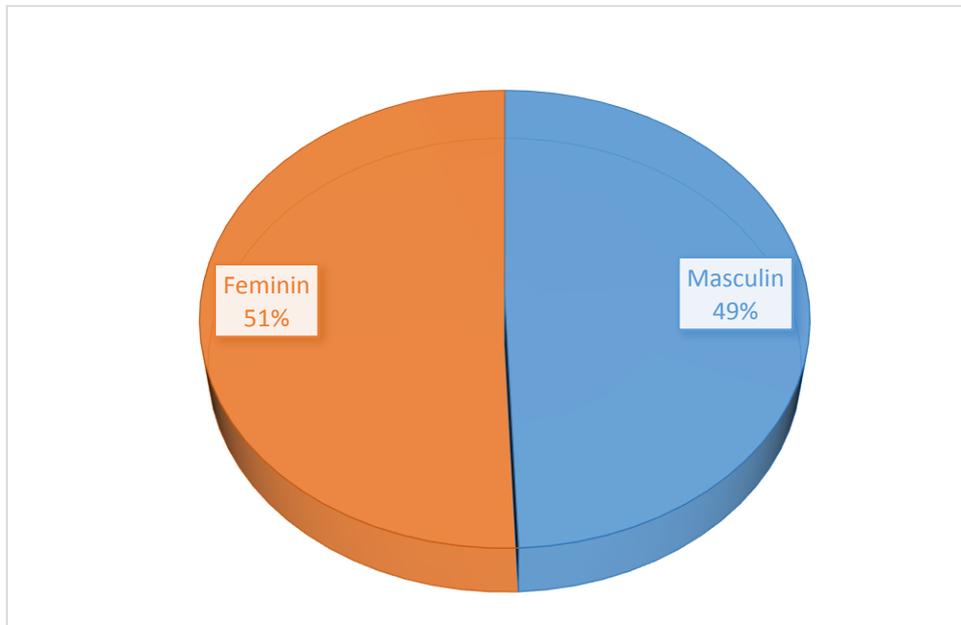
Durant notre étude nous avons trouvé 733 dossiers de patients hospitalisés parmi lesquelles 467 ont bénéficié d'au moins une antibiothérapie probabiliste (63,7%). De par leur conformité nous n'avons pu colliger que 302 dossiers pour la présente étude. De ces dossiers retenus nous avons recensé 490 circonstances de prescription d'antibiotiques de façon probabiliste totalisant ainsi 636 molécules prescrites.

#### Diagramme de Flux



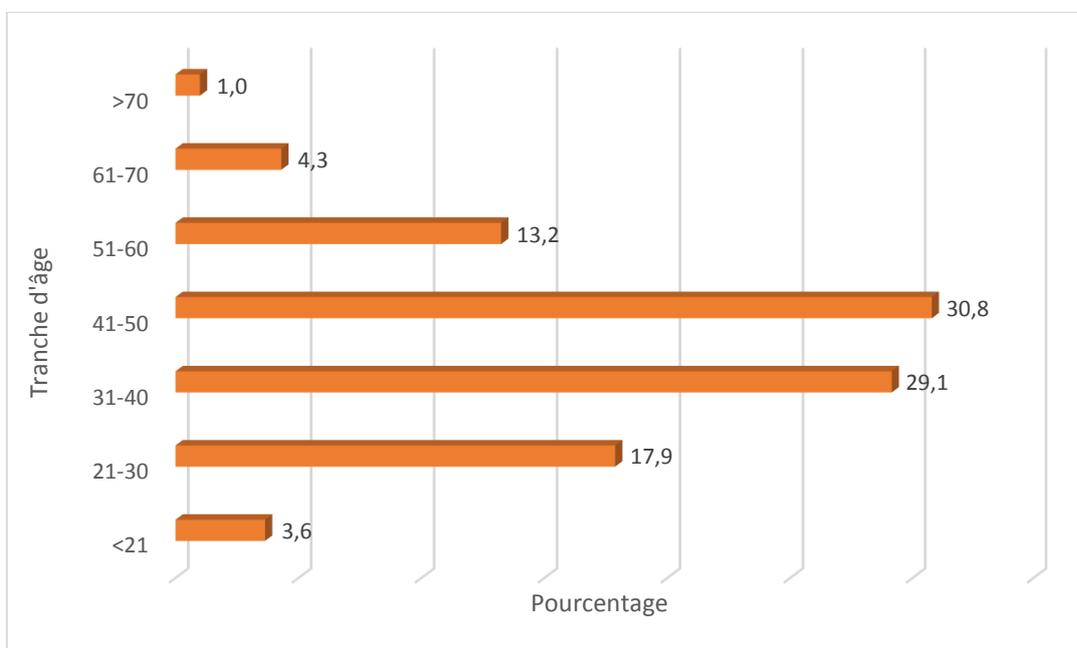
## 1- Analyses univariées

### I.1. Données socio démographiques



**Figure 7 :** Répartition des patients selon le sexe.

Le sex-ratio (H/F) a été de 0,97.



**Figure 8 :** Répartition des patients selon la tranche d'âge en année.

Les malades âgés de 41 à 50 ans ont été les plus nombreux.

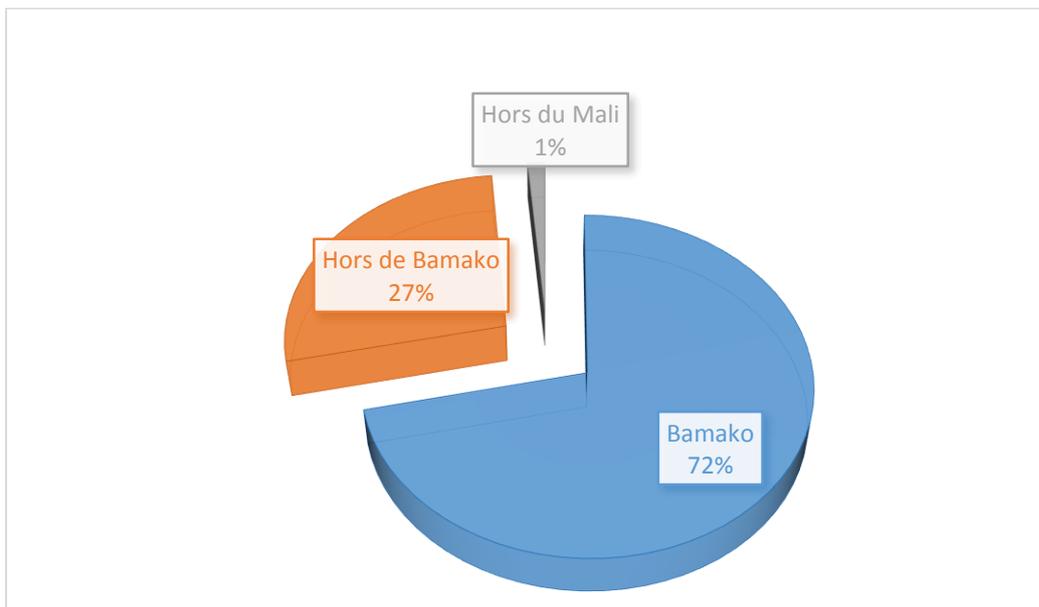
L'âge moyen de nos patients a été de  $40,97 \pm 12,06$  ans avec des extrêmes de 16 et 75 ans.

**Tableau I :** Répartition des patients selon la profession.

Profession	Effectif	Pourcentage(%)
Ménagère/Femme au foyer	85	28,1
Commerçant(e)	63	20,9
Ouvrier(e)	57	18,9
Cultivateur(trice)/Éleveur(euse)	34	11,3
Fonctionnaire	21	6,9
Coiffeur(se)/Couturier(ère)	11	3,6
Retraité(e)	8	2,6
Elève/Étudiant(e)	7	2,3
Autres	16	5,3
<b>Total</b>	<b>302</b>	<b>100</b>

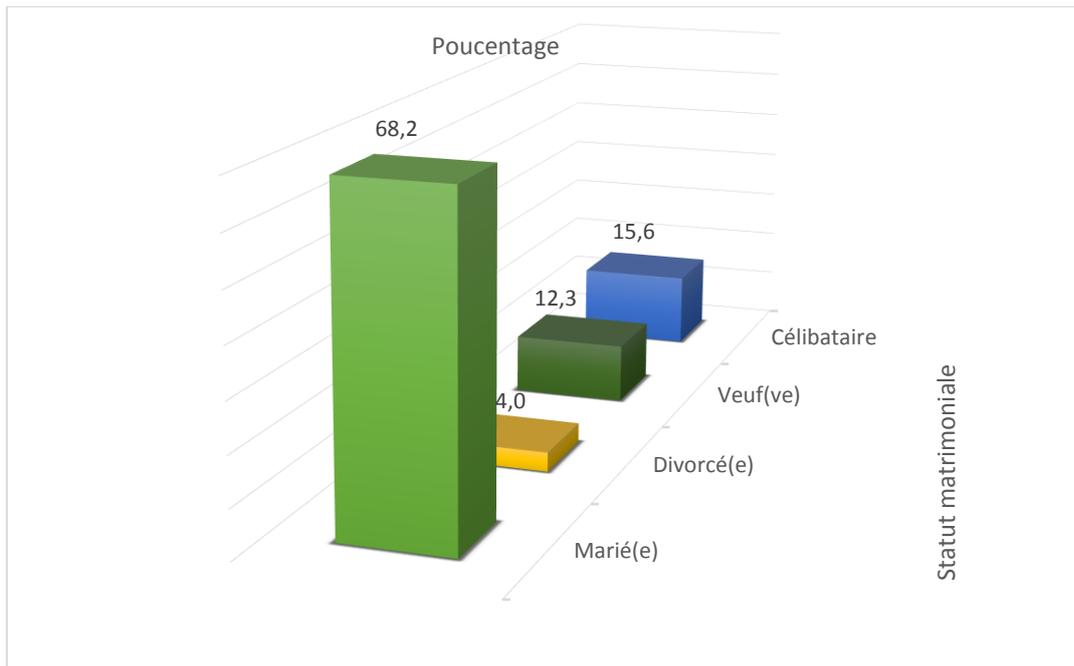
Autres =Artiste (4) ; Branche économique (4) ; Marabout (3) ; Entrepreneur (2) ; Sans emploi (2) ; Télécommunication (1).

Les ménagères ont été les plus fréquentes suivies des commerçants et des ouvriers.



**Figure 9 :** Répartition des patients selon la provenance.

Les patients résidant à Bamako ont été les plus nombreux.



**Figure 10 :** Répartition des patients selon leur statut matrimonial

Les patients mariés ont été les plus fréquents suivis des célibataires et des veufs.

### **I.2. Données thérapeutiques et microbiologiques**

**Tableau II :** Répartition des patients selon la sérologie rétrovirale.

<b>Sérologie rétrovirale</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Positive</b>	<b>260</b>	<b>96,3</b>
Négative	10	3,7
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

Nous constatons que les patients séropositifs au VIH ont été largement plus fréquents.

**Tableau III :** Fréquence des hypothèses diagnostiques ayant motivé l'antibiothérapie probabiliste.

<b>Hypothèse diagnostique</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Sepsis à porte d'entrée pulmonaire	109	36,1
Toxoplasmose cérébrale	87	28,8
Pneumopathie bactérienne non TB	63	20,9
Sepsis à porte d'entrée digestive	44	14,6
Sepsis à porte d'entrée uro-génitale	31	10,3
Isosporose digestive	22	7,3
Sepsis à porte d'entrée cutanée	22	7,3
Tétanos	22	7,3
Abcès bactérien du Cerveau	21	6,9
Méningite bactérienne	14	4,6

TB= Tuberculeuse

Le sepsis à porte d'entrée digestive a été la principale indication d'antibiothérapie probabiliste ; il a été suivi de la toxoplasmose cérébrale et de la pneumopathie bactérienne non tuberculeuse.

**Tableau IV :** Fréquence des antibiotiques prescrits de façon probabiliste (familles et molécules).

<b>Famille</b>	<b>Molécule(s)</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentages (%)</b>	
Bêta-lactamines	Ceftriaxone	136	21,4	
	AAC*	123	19,3	
	Céfotaxime	4	0,6	41,6
	Amoxicilline	2	0,3	
Aminosides	Gentamicine	112	17,6	
	Amikacine	11	1,7	19,5
	Néomycine	1	0,2	
Nitro-5 Imidazolés	Métronidazole	116	18,2	18,2
Sulfamides+ Triméthoprimine	Sulfaméthoxazole+ Triméthoprimine	98	15,4	15,4
Macrolides	Azithromycine	16	2,5	
	Clarithromycine	2	0,3	
	Erythromycine	2	0,3	3,3
	Spiramycine	1	0,2	
Lincosamide	Clindamycine	6	1	1
Fluoroquinolone	Ciprofloxacine	6	1	1
<b>Total</b>		<b>636</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

\* = Amoxicilline + Acide clavulanique

La molécule la plus prescrite a été la ceftriaxone suivie de l'amoxicilline+ acide clavulanique puis du métronidazole et de la gentamicine ; les bêtalactamines ont constitué la famille la plus fréquente.

**Tableau V :** Fréquence des voies d'administration des antibiotiques.

Voie d'administration	Effectif	Pourcentage (%)
Intra Veineuse	490	77
Orale	146	23
<b>Total</b>	<b>636</b>	<b>100</b>

La voie intra veineuse a été la plus employée.

**Tableau VI :** Fréquence des associations parmi les prescriptions d'antibiothérapies probabilistes.

Association d'antibiotiques	Effectif	Pourcentage (%)
Bi antibiothérapie	241	49,2
Mono antibiothérapie	230	46,9
Tri antibiothérapie	19	3,9
<b>Total</b>	<b>490</b>	<b>100</b>

L'antibiothérapie associative a été plus fréquente que la mono antibiothérapie.

Nous avons considéré comme associations d'antibiotiques celles de plusieurs molécules dans des présentations différentes. Par conséquent, les associations galéniques comme l'amoxicilline - acide clavulanique, le sulfaméthoxazole - triméthoprime n'ont pas été prises en compte

**Tableau VII :** Fréquence des antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de sepsis à porte d'entrée pulmonaire.

<b>Antibiotique (s)</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Amoxicilline/Acide clavulanique + Gentamicine	55	50,46
Ceftriaxone+ Gentamicine	23	21,1
Amoxicilline /Acide clavulanique + Amikacine	7	6,4
Amoxicilline /Acide clavulanique	7	6,4
Ceftriaxone+ Métronidazole	5	4,6
Autres	12	11
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>100</b>

Autre= Amoxicilline/Acide clavulanique+ Métronidazole (3) ; Amoxicilline/  
Acide clavulanique+ Gentamicine+ Métronidazole (1) ; Amoxicilline/ Acide  
clavulanique+ Gentamicine+ Azithromycine (3) ; Ceftriaxone+ Amikacine (2) ;  
Ceftriaxone (3).

L'association amoxicilline /Acide clavulanique + gentamicine a été la plus  
prescrite dans le traitement du sepsis à porte d'entrée pulmonaire, suivie de  
l'association ceftriaxone + gentamicine.

**Tableau VIII :** Fréquence des antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de pneumopathie bactérienne non tuberculeuse.

<b>Antibiotique (s)</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Amoxicilline /Acide clavulanique	32	50,8
Ceftriaxone	18	28,6
Amoxicilline /Acide clavulanique + Gentamicine	6	9,5
Amoxicilline /Acide clavulanique + Azithromycine	5	7,9
Amoxicilline /Acide clavulanique + Gentamicine+ Azithromycine	1	1,6
Ceftriaxone+ Métronidazole	1	1,6
<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>100</b>

L'amoxicilline /Acide clavulanique a été la molécule la plus prescrite dans le traitement de la pneumopathie bactérienne non tuberculeuse, suivie de la ceftriaxone.

**Tableau IX :** Fréquence des antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de sepsis à porte d'entrée digestive.

Antibiotique (s)	Effectif	Pourcentage (%)
Ceftriaxone + Métronidazole	30	68,2
Ceftriaxone + Métronidazole + Gentamicine	4	9,1
Ceftriaxone + Gentamicine	3	6,8
Autres	7	15,9
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>100</b>

Autre= Amoxicilline/ Acide clavulanique + Métronidazole (2) ; Amoxicilline/ Acide clavulanique + Gentamicine (2) ; Ceftriaxone (1) ; Ciprofloxacine+ Métronidazole (1) ; Gentamicine+ Métronidazole (1).

L'association ceftriaxone+ métronidazole a été la plus prescrite dans le traitement du sepsis à porte d'entrée digestive, suivie de l'association ceftriaxone+ métronidazole+ gentamicine.

**Tableau X :** Fréquence des antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de sepsis à porte d'entrée uro-génitale.

Antibiotique (s)	Effectif	Pourcentage (%)
Ceftriaxone+ Gentamicine	13	41,9
Ceftriaxone+ Métronidazole	10	32,3
Ceftriaxone+ Amikacine	3	9,6
Amoxicilline /Acide clavulanique + Gentamicine	3	9,6
Amoxicilline /Acide clavulanique + Gentamicine + Métronidazole	1	3,2
Azithromycine + Amikacine	1	3,2
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

L'association ceftriaxone+ gentamicine a été la plus prescrite dans le traitement du sepsis à porte d'entrée uro-génitale, suivie de l'association ceftriaxone+ métronidazole.

**Tableau XI :** Fréquence des antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de toxoplasmose cérébrale.

<b>Molécule (s)</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Sulfaméthoxazole/ Triméthoprim	80	91,9
Clindamycine+ Pyriméthamine	5	5,7
Clindamycine	1	1,1
Spiramycine	1	1,1
<b>Total</b>	<b>87</b>	<b>100</b>

Le sulfaméthoxazole/triméthoprim a largement dominé dans le traitement de la toxoplasmose cérébrale.

**Tableau XII :** Fréquence de réalisation des bilans microbiologiques.

<b>Réalisation de bilan</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Oui	76	25,2
Non	226	74,8
<b>Total</b>	<b>302</b>	<b>100</b>

Le bilan microbiologique n'a pas été réalisé chez la plupart des patients.

**Tableau XIII** : Répartition des bilans microbiologiques réalisés devant les hypothèses posés.

<b>Bilan</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
ECB <sup>1</sup> de l'expectoration	18	23,7
ECBU <sup>2</sup>	12	15,8
Hémocultures	10	13,2
Parasitologie des selles	8	10,5
Coproculture	7	9,2
ECB du LCR <sup>3</sup>	6	7,9
PV <sup>4</sup> + ATB <sup>5</sup>	6	7,9
Autres	7	11,8
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100</b>

1= Examen cyto bactériologique ; 2= Examen cyto bactériologique des urines ; 3= Liquide céphalo- rachidien ; 4= Prélèvement vaginale ; 5= Antibiogramme.

Autre= ECBC du liquide pleural (3) ; Examen bactériologique du pus (3) ; ECBC du liquide d'ascite (3).

L'ECB des expectorations a été le bilan le plus réalisé, suivi de l'ECBU et des hémocultures.

**Tableau XIV** : Répartition des résultats des examens microbiologiques.

Résultat de l'examen	Effectif	Pourcentage (%)
Positif	36	47,4
Négatif	40	52,6
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100</b>

Un bilan sur deux a été positif.

**Tableau XV :** Répartition des germes isolés au décours des bilan réalisés.

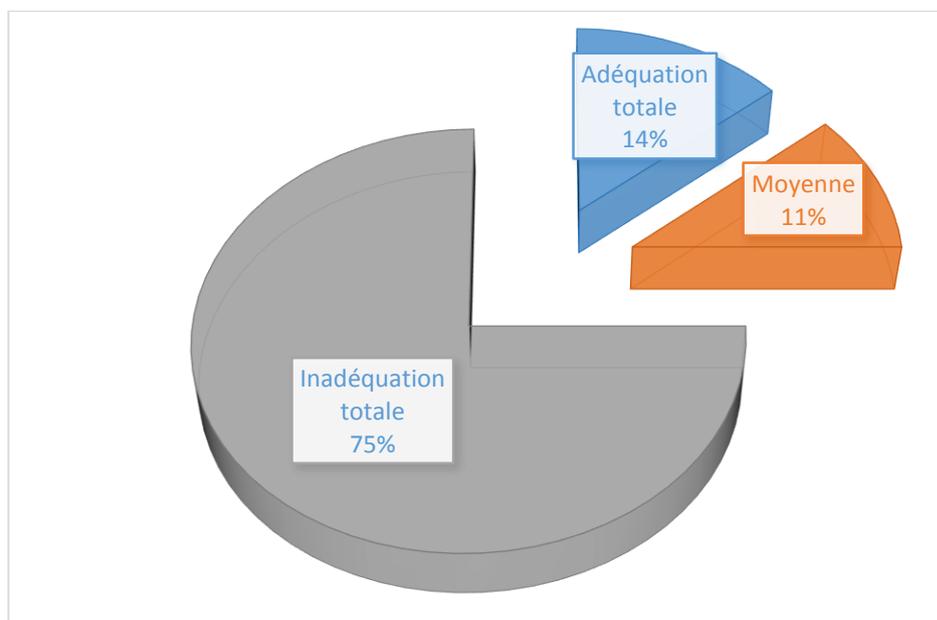
Germe identifié	Examen(s)	Effectif	Pourcentages (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> N=11	ECB/Exp <sup>1</sup>	6	54,5
	Hémocultures	3	27,3
	ECBU	1	9,1
	Coproculture	1	9,1
	<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>100</b>
<i>Escherichia coli</i> N=10	ECBU	6	60
	PV+ATB	2	20
	ECB/Exp	1	10
	Ex bact <sup>2</sup> /pus	1	10
	<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100</b>
<i>Enterobacter cloacae</i> N=3	ECBU	3	100
Autres		12	33,3

1= Expectations ; 2= Examen bactériologique

Autre= *Enterobacter spp* (Hémocultures) =1 ; *Klebsiella oxytoca* (ECB/Exp) =1 ; *Listeria monocytogenes* (ECBC/LCR)=1 ; *Salmonella enterica* (Hémocultures)=1 ; *Streptococcus pneumoniae* (ECB/Exp)=1 ; *Citobacter freundii* (ECB/Exp)=1 ; *Acinetobacter calcoaceticus* (ECB/Exp)=1 ; *Gardnerella vaginalis* (PV+ATB) =1 ; *Staphylococcus aureus* (ECBU) =1 ; Staphylocoque à

coagulase négative (Ex bact/pus)= 1 ; *Acinetobacter baumannii* (ECB/Exp)=1 ;  
*Entamoeba histolytica* (Parasitologie des selles)=1.

*Klebsiella pneumoniae* a été essentiellement isolé dans le foyer pulmonaire ;  
*Escherichia coli* quant à lui a été plus fréquent dans le foyer urinaire.



**Figure 11** : Répartitions des niveaux d'adéquation entre l'antibiothérapie probabiliste et le rendu de l'antibiogramme N=36.

Dans la plupart des cas nous avons trouvé une totale inadéquation entre les antibiotiques prescrits de façon probabiliste et les antibiotiques sélectionnés à l'antibiogramme.

**Tableau XVI** : Répartitions des patients dont l'antibiothérapie après examen microscopique a été adaptée à l'antibiogramme.

Antibiothérapie adaptée	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	28	77,8
Non	8	22,2
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

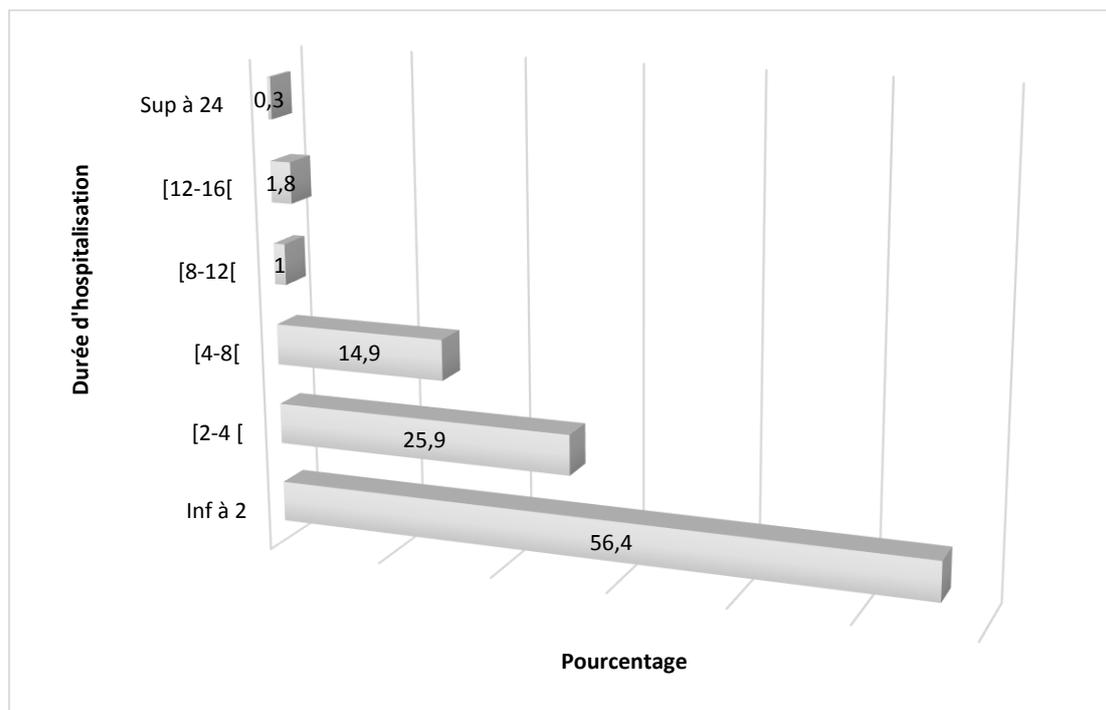
Nous constatons qu'après le rendu de l'antibiogramme, la majorité des patients ont bénéficié d'une antibiothérapie conforme à l'antibiogramme.

### I.3. Données sur l'évolution

**Tableau XVII :** Répartition des patients selon l'évolution de la maladie sous antibiothérapie.

Evolution de la maladie	Effectif	Pourcentage (%)
Favorable	137	45,4
Défavorable : Décès	135	44,7
Echec	30	9,9
<b>Total</b>	<b>302</b>	<b>100</b>

L'évolution de la maladie a été favorable chez un malade sur deux.



**Figure 12 :** Répartition des patients selon la durée de l'hospitalisation en semaine N=282.

Un patient sur deux a été hospitalisé pendant moins de 2 semaines.

La durée moyenne d'hospitalisation a été de 18,41 +/- 20,78 jours avec des extrêmes de 1 et 186 jours.

2- Analyses bivariées.

**Tableau XVIII** : Relation entre les antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de sepsis à porte d'entrée pulmonaire et l'évolution.

<b>Antibiothérapie/Sepsis à porte d'entrée pulmonaire</b>	<b>Evolution</b>		<b>Total</b>
	Favorable n%	Défavorab le n%	
Amoxicilline/Acide clavulanique	2	5	7
Amoxicilline/Acide clavulanique+ Amikacine	3	4	7
Amoxicilline/Acide clavulanique+ Gentamicine	26(47,3)	29(52,7)	55
Amoxicilline/Acide clavulanique+ Gentamicine+ Azithromycine	2	1	3
Amoxicilline/Acide clavulanique+ Gentamicine+ Métronidazole	1	0	1
Amoxicilline/Acide clavulanique+ Métronidazole	1	2	3
Ceftriaxone	1	2	3
Ceftriaxone+ Amikacine	1	1	2
Ceftriaxone+ Gentamicine	9(39,1)	14(60,9)	23
Ceftriaxone+ Métronidazole	1	4	5
<b>Total</b>	<b>47(43,1)</b>	<b>62(56,9)</b>	<b>109</b>

Khi<sup>2</sup>= 4,8 ; ddl= 9 ; P= 0,904.

Il n'y a pas eu de lien statistiquement significatif entre les antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de sepsis à porte d'entrée pulmonaire et l'évolution.

**Tableau XIX :** Relation entre les antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de pneumopathie bactérienne non tuberculeuse et l'évolution.

<b>Antibiothérapie/ Pneumopathie bactérienne non TB</b>	<b>Evolution</b>		<b>Total</b>
	Favorable n%	Défavorable n%	
Amoxicilline/Acide clavulanique	15(46,9)	17(53,1)	<b>32</b>
Amoxicilline/Acide clavulanique+ Azithromycine	2	3	<b>5</b>
Amoxicilline/Acide clavulanique+ Gentamicine	4	2	<b>6</b>
Amoxicilline/Acide clavulanique+ Gentamicine+ Azithromycine	0	1	<b>1</b>
Ceftriaxone	7(38,9)	11(61,1)	<b>18</b>
Ceftriaxone+ Métronidazole	0	1	<b>1</b>
<b>Total</b>	<b>28(44,4)</b>	<b>35(55,6)</b>	<b>63</b>

$\text{Khi}^2 = 3,157$  ; ddl= 5 **P= 0,789.**

Il n'y a pas eu de lien statistiquement significatif entre les antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de pneumopathie bactérienne non tuberculeuse et l'évolution.

**Tableau XX :** Relation entre les antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de sepsis à porte d'entrée digestive et l'évolution.

<b>Antibiothérapie/Sepsis à porte d'entrée digestive</b>	<b>Evolution</b>		<b>Total</b>
	<b>Favorable n%</b>	<b>Défavorab le n%</b>	
Amoxicilline/Acide clavulanique+ Gentamicine	0	2	<b>2</b>
Amoxicilline/Acide clavulanique+ Métronidazole	1	1	<b>2</b>
Ceftriaxone	0	1	<b>1</b>
Ceftriaxone+ Gentamicine	3	0	<b>3</b>
Ceftriaxone+ Métronidazole+ Gentamicine	2	2	<b>4</b>
Ceftriaxone+ Métronidazole	15(51,7)	14(48,3)	<b>29</b>
Ciprofloxacine+ Métronidazole	0	2	<b>2</b>
Gentamicine+ Métronidazole	0	1	<b>1</b>
<b>Total</b>	<b>21(47,7)</b>	<b>23(52,3)</b>	<b>44</b>

$\text{Khi}^2 = 8,242$  ; ddl= 7 **P= 0,331**.

Il n'y a pas eu lien statistiquement significatif entre les antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de sepsis à porte d'entrée digestive et l'évolution.

**Tableau XXI :** Relation entre les antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de sepsis à porte d'entrée uro-génitale et l'évolution.

<b>Antibiothérapie/Sepsis à porte d'entrée uro-génitale</b>	<b>Evolution</b>		<b>Total</b>
	Favorable n%	Défavorable n%	
Amoxicilline/Acide clavulanique+ Gentamicine	2	1	3
Amoxicilline/Acide clavulanique+ Gentamicine+ Métronidazole	0	1	1
Azithromycine+ Amikacine	1	0	1
Ceftriaxone+ Amikacine	2	1	3
Ceftriaxone+ Gentamicine	7	6	13
Ceftriaxone+ Métronidazole	5	5	10
<b>Total</b>	<b>17(54,8)</b>	<b>14(45,2)</b>	<b>31</b>

$\text{Khi}^2 = 3,433$  ; ddl= 5 **P= 0,753**.

Il n'y a pas eu de lien statistiquement significatif entre les antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de sepsis à porte d'entrée uro-génitale et l'évolution.

**Tableau XXII :** Relation entre les antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de toxoplasmose cérébrale et l'évolution.

<b>Antibiothérapie/Toxoplasmose cérébrale</b>	<b>Evolution</b>		<b>Total</b>
	Favorable n%	Défavorable n%	
Clindamycine	0	1	1
Clindamycine+ Pyriméthamine	3	2	5
Spiramycine	0	1	1
Sulfaméthoxazole+ Triméthoprime	39(48,7)	41(51,3)	80
<b>Total</b>	<b>42(48,3)</b>	<b>45(51,7)</b>	<b>87</b>

$\text{Khi}^2 = 2,583$  ; ddl= 3 **P= 0,63**.

Il n'y a pas eu de lien statistiquement significatif entre les antibiotiques prescrits devant l'hypothèse de toxoplasmose cérébrale et l'évolution.

**Tableau XXIII:** Relation entre la voie d'administration des antibiotiques et l'évolution.

Voie d'administration	Evolution		Total
	Favorable n%	Défavorable n%	
Voie orale	65(49,2)	67(50,8)	<b>132</b>
Voie intraveineuse	72(42,3)	98(57,7)	<b>170</b>
<b>Total</b>	<b>137(45,4)</b>	<b>165(54,6)</b>	<b>302</b>

$\text{Khi}^2 = 1,423$  ; ddl = 1 ; **P= 0,233**.

Il n'y a pas eu de lien statistiquement significatif entre la voie d'administration des antibiotiques et l'évolution.

**Tableau XXIV :** Relation entre le nombre d'antibiothérapies et l'évolution.

Nombre d'antibiothérapies	Evolution		Total
	Favorable n%	Défavorable n%	
Mono antibiothérapie	78(41)	112(59)	<b>190</b>
Association	60(53,6)	52(46,4)	<b>112</b>
<b>Total</b>	<b>138(45,7)</b>	<b>164(54,3)</b>	<b>302</b>

$\text{Khi}^2 = 4,4502$  ; ddl = 1 ; **P= 0,0348**. V de Cramer= 0,123.

Il y a eu un lien statistiquement significatif entre le nombre d'antibiothérapies et l'évolution, on constate d'ailleurs que la majorité des patients ayant reçu de mono antibiothérapie ont connu une évolution défavorable. D'après la valeur du V de Cramer cette relation est faible.

**Tableau XXV :** Relation entre les patients ayant bénéficié ou pas d'au moins un examen micro biologique et l'évolution.

Réalisation de bilan microbiologique	Evolution		Total
	Favorable n%	Défavorable n%	
Oui	37(61,7)	23(38,3)	<b>60</b>
Non	100(41,3)	142(58,7)	<b>242</b>
<b>Total</b>	<b>137(45,4)</b>	<b>165(54,6)</b>	<b>302</b>

Khi<sup>2</sup> = 8,029 ; ddl = 1 ; **P= 0,0046.** V de Cramer= 0,163.

Il y a eu un lien statistiquement significatif entre la réalisation de l'examen microbiologique et l'évolution, on constate d'ailleurs que la majorité des patients ayant réalisé au moins un examen microbiologique au cours de leur hospitalisation ont connu une évolution favorable. D'après la valeur du V de Cramer cette relation est faible.

**Tableau XXVI :** Relation entre l'évolution et le niveau d'adéquation entre l'antibiothérapie probabiliste et le rendu de l'antibiogramme.

Niveau d'adéquation	Evolution		Total
	Favorable	Défavorable	
Adéquation totale	5	0	<b>5</b>
Moyenne adéquation	3	1	<b>4</b>
Inadéquation totale	17(63)	10(37)	<b>27</b>
<b>Total</b>	<b>25(69,4)</b>	<b>11(30,6)</b>	<b>36</b>

Khi<sup>2</sup> =2,793; ddl= 2 **P = 0,247.**

Il n'y a pas eu de lien statistiquement significatif entre l'évolution et le niveau d'adéquation entre l'antibiothérapie probabiliste et le rendu de l'antibiogramme.

**Tableau XXVII :** Relation entre les patients dont l'antibiothérapie après examen microbiologique était adaptée à l'antibiogramme et l'évolution.

<b>Antibiothérapie adaptée à l'antibiogramme</b>	<b>Evolution</b>		<b>Total</b>
	Favorable	Défavorable	
Oui	20(71,4)	8(28,6)	<b>28</b>
Non	3	5	<b>8</b>
<b>Total</b>	<b>23(63,9)</b>	<b>13(36,1)</b>	<b>36</b>

$\text{Khi}^2 = 3,105$  ; ddl=1 ; **P= 0,078.**

Il n'y a pas eu de lien statistiquement significatif entre les patients dont l'antibiothérapie reçue après examen microbiologique était adaptée à l'antibiogramme et l'évolution.

## IV- DISCUSSION

### 1- Fréquence et limites

Durant notre étude rétrospective portant sur l'analyse descriptive et analytique des dossiers médicaux des patients hospitalisés dans le service des maladies infectieuses du CHU du Point G de janvier 2016 à décembre 2017 et dont le but était d'évaluer l'efficacité de l'antibiothérapie probabiliste, nous avons trouvé 733 dossiers de patients hospitalisés parmi lesquels 467 ont bénéficié d'au moins une antibiothérapie probabiliste ; parmi ceux-ci, nous avons colligé 302 dossiers remplissant nos critères.

De cette étude nous nous sommes retrouvés confrontés à certaines contraintes et difficultés dont nous avons pu retenir :

- La mauvaise tenue des dossiers d'hospitalisation
- Le faible taux de réalisation des examens microbiologiques par les patients.

### 2- Etude descriptive

#### 2.1. Données socio démographiques

##### ↳ Sexe

Durant notre étude, nous avons eu un sex-ratio de 0,97 et avec un taux de 50,7%, le sexe féminin a été légèrement dominant sur le sexe masculin ; Guindo dans une étude allant dans le même sens à Bamako a également rapporté une prédominance féminine à 59% [34].

##### ↳ Age

Les patients hospitalisés de la tranche d'âge de 41 à 50 ans ont été les plus nombreux avec 31% des cas. L'âge moyen de nos patients est de  $40,97 \pm 12,06$  ans avec des extrêmes de 16 et 75 ans, une étude menée dans le même service il y a un an a trouvé l'âge moyen de  $41,6 \pm 15,4$  ans [35].

### ↳ Profession

Les femmes au foyer et les commerçants ont été les principales classes sociales retrouvées à des taux respectifs de 28,1% et 20,9%.

## II.2. Données thérapeutiques et microbiologiques

### ↳ Sérologie rétrovirale

De nos 270 patients dont le dossier nous a renseigné sur le statut sérologique rétrovirale, 96,3% sont séropositifs au VIH. Le SMI du CHU Point G est le service par excellence de prise en charge des PVVIH au Mali d'où ce taux exponentiel. Ce chiffre est supérieur à celui de Nogmis [35] en 2017 qui a trouvé 74,3 % ; ceci pourrait s'expliquer par le fait que son étude ait été réalisée simultanément au SMI et au service de pneumo-physiologie, ce dernier ayant une plus faible fréquence d'hospitalisation des PVVIH.

### ↳ Hypothèses diagnostiques motivant l'antibiothérapie probabiliste

Le sepsis à porte d'entrée pulmonaire a été l'hypothèse diagnostique ayant le plus nécessité l'antibiothérapie probabiliste soit 36,1% de nos patients ; s'en sont suivis : la toxoplasmose cérébrale, la pneumopathie bactérienne non tuberculeuse, le sepsis à porte d'entrée digestive, le sepsis à porte d'entrée uro-génitale à des proportions respectives de 28,8%, 20,9%, 14,5%, 10,2% ; nos résultats sont comparables à ceux de Blanc [36] en 2015 qui retrouve : pneumopathies (41,23%), infections uro-génitales (19,1%), infections gastro-intestinales (6,19%) ; Dinia et al [37] : Infections respiratoires (41%), infections urinaires (32,5%). Compte tenu de la forte prévalence du VIH dans notre lieu d'étude, ce résultat est en accord avec les données de la littérature qui placent les pneumopathies en tête des infections bactériennes survenant chez les PVVIH.

[36]. Cette situation peut également expliquer le taux élevé de l'hypothèse de toxoplasmose cérébrale qui a figuré en deuxième position dans notre étude et dont

ce rang lui serait probablement dû à un dépistage tardif du VIH dans notre contexte.

### ↳ **Antibiothérapie**

1- Durant notre période d'étude, la prévalence de prescription des antibiotiques de façon probabiliste s'est élevée à 63,7%, ce résultat est similaire à celui de Bakyono qui a retrouvé une prévalence de 62,5% au Burkina Faso [38] ; Haidara à Bamako en 2003, 73,4% [39]. Ces taux de prescriptions sont supérieurs à ceux d'une étude similaire réalisée à Monastir en Tunisie soit 50,4% [40] Ceci peut s'expliquer par une faible demande d'examens complémentaires notamment bactériologiques par nos prescripteurs pouvant être due au fait que certaines pathologies représentent une urgence thérapeutique à l'instar du sepsis et de la toxoplasmose cérébrale qui ont d'ailleurs été les pathologies les plus fréquentes dans notre étude ; notons aussi que le moyen diagnostique de confirmation de la toxoplasmose cérébrale n'est pas réalisable dans notre contexte ce qui impose un traitement sur la base d'argumentations probabilistes; nous pouvons également expliquer ce taux élevé de prescriptions d'antibiotiques par la forte recrudescence des maladies infectieuses dans la zone Afrique subsaharienne. Cependant, comparativement à d'autres études sur les antibiotiques réalisés sur le territoire malien, notre taux global de prescription s'est révélé supérieur. Il s'agit entre autre de l'étude de Goundourou en 1992 qui a donné un taux de prescription bas 32,14% [41] ; en 1995 Sacko a obtenu au cours de son étude un taux de prescription d'antibiotiques de 56,8% à Niono, 21,5% à Djabaly, 13,4% à Sokolo et 2,5% à Dogofry [42] ; en 2000 Sissoko trouve un taux de prescription d'antibiotiques de 40,82% [43]. A travers ces résultats, nous constatons en premier lieu une augmentation de la prescription des antibiotiques au fil des années. Notre taux spécifiquement élevé montre une prescription d'antibiotiques plus prononcée dans les services à forte prévalence de l'infection à VIH. Ceci peut également

avoir une relation avec un faible moyen de prestation en terme d'examen complémentaire.

D'autres études à travers le continent ont donné les résultats suivants :

Une étude de l'OMS sur la prescription des antibiotiques dans les formations sanitaires périphériques de trois pays d'Afrique a montré qu'au Sénégal 39% des consultations ont nécessité une antibiothérapie probabiliste ; cette fréquence est de 20,5% en Mauritanie et 19,5% seulement au Niger [44].

Une étude menée au Congo a donné 37,3% [45] ; En Egypte, ce taux est de 80,77% [46]. Ces résultats, comparativement au notre montrent que le Mali occupe une place importante dans la prescription des antibiotiques en Afrique. Ceci peut s'expliquer par un manque de contrôle de la prescription des antibiotiques dans notre pays ou une recrudescence des maladies infectieuses.

Ce taux de prescription des antibiotiques est relativement faible dans certains pays développés. En France par exemple, il est de 21,1% ; aux USA 29,4% [43] et au Koweït 19% [45] ; ce qui peut s'expliquer par l'existence d'un système de contrôle de l'antibiothérapie dans la plupart de ces pays.

2- La majorité des prescriptions au cours de notre étude, soit 41,6% a été de la famille des bêta-lactamines. Les aminosides et les 5- nitro imidazolés ont constitué les autres familles les plus retrouvées avec respectivement 19,5% et 18,2% ; les Sulfamides+ Triméthoprime (Cotrimoxazole) ont été prescrits à 15,4%. Le taux élevé des Bêta-lactamines peut être corrélé à la fréquence prédominante des infections respiratoires dans notre lieu d'étude.

Notre résultat s'assimile à ceux de Haidara et Guindo à Bamako qui ont trouvé le taux de prescriptions le plus élevé avec les bêta-lactamines soit respectivement 43,65% et 34,5%, par ailleurs ils ont retrouvé les nitro imidazolés respectivement à 4,32% et 8,5% [34,39] ; Konaté [47] trouve les bêta-lactamines à 47,4%, suivies des aminosides 28,1%, les quinolones 10,3%, et des nitro imidazolés 8,5%. Ouédraogo trouve les bêta-lactamines à 60,7%, les sulfamides à 8,1% et les macrolides à 7,5% [48]. Pour Sissoko, les bêta lactamines occupent 39,3% contre

22% pour les aminosides et 20% pour les nitroimidazolés [43]. Kiouba a observé que les bêtalactamines occupent 29%, suivies des quinolones à 16%, des nitroimidazolés à 14.8% [49]. Il est donc facile de constater que les bêta-lactamines constituent la famille d'antibiotiques la plus consommée, suivis des aminosides, quinolones et les imidazolés ; le coût est relativement faible, la sensibilité des pathologies de première ligne et la bonne tolérance des molécules de ces familles peuvent être à l'origine de cette constatation.

En France les bêta-lactamines ont également été les plus prescrits avec 36,5% principalement dans les régions d'Aquitaine [50]. Ce taux est faible comparativement au notre. Ceci peut s'expliquer par une augmentation de la résistance des bactéries à plusieurs molécules dans les pays industrialisés par rapport au pays d'Afrique de l'ouest [51].

Les molécules les plus retrouvées parmi les 265 bêta-lactamines prescrits dans notre étude ont été la ceftriaxone et l'amoxicilline + acide clavulanique à des taux respectifs de 21,4% et 19,3% ; la céfotaxime et l'amoxicilline ont été utilisées à des très faibles taux. Konaté [47] révèle la prédominance de l'amoxicilline 30.5%, suivi de la ceftriaxone 13,1% ; Guindo [34] : amoxicilline 12,7% ; amoxicilline + acide clavulanique 6,6%.

**3-** Les antibiotiques ont été principalement administrés par voie intraveineuse 77% et par voie orale 23% ; Haidara, voie orale 95,85%, voie parentérale 2,49% [39] ; Guindo voie orale 51,4% contre 48,6% pour la voie parentérale [34]. Cette discordance peut s'expliquer en grande partie par le fait que notre étude ait été effectuée chez les patients hospitalisés, donc supposés être des cas graves ; à la différence des autres études qui concernent également des patients ambulatoires et même des enfants chez qui la voie orale est très fréquente ; cette discordance s'expliquerait également par le fait que chaque malade hospitalisé bénéficie dès son entrée d'une voie périphérique de sécurité du fait de son état ; par ailleurs, les antibiotiques sous forme injectable sont habituellement ceux qui sont les plus disponibles à l'hôpital [52]. Selon une étude de Leroy [53], il n'existe, surtout

pour les pénicillines, aucune différence d'efficacité entre la forme orale et la forme injectable. Cependant, selon Fine [54], les patients présentant les signes de gravité reçoivent d'emblée leur traitement par voie parentale, dès que l'amélioration est amorcée le relais est pris par la voie per os.

4- La bi antibiothérapie a été la plus fréquente dans notre étude avec 49,2% suivie de la mono antibiothérapie avec 46,9% puis de la tri antibiothérapie avec 3,9%. Ce résultat nous conforte au regard de celui de Kiouba [49] à Bamako qui a trouvé 58.5% d'associations d'antibiotiques et à 41.5% la mono antibiothérapie. L'infection par le VIH constitue un facteur de morbidité et surtout de gravité des infections bactériennes [52], ce qui justifie le recours à une association d'antibiotiques [55] ; de plus, le fort taux de sepsis retrouvé dans notre étude peut également démontrer cette prédominance de l'antibiothérapie associative.

- L'association amoxicilline /acide clavulanique + gentamicine a été la plus prescrite dans le traitement du sepsis à porte d'entrée pulmonaire soit 50,46% ; suivie de l'association ceftriaxone + gentamicine avec 21,1% ; Koffi et al [56] bêtalactamine + aminoside 50%; cette association synergique n'est plus à démontrer dans les sepsis à foyer pulmonaire [55,57].

- L'amoxicilline /acide clavulanique a été la molécule de choix dans le traitement de la pneumopathie bactérienne non tuberculeuse soit 50,8% ; suivie de la ceftriaxone avec 28,6% ; Koffi et al ont retrouvé un résultat presque similaire soit à 84% les Bêta lactamine [56], l'amoxicilline/acide clavulanique reste encore la molécule de référence dans le traitement des pneumopathies d'allure bactérienne [55,58,59].

- L'association ceftriaxone + métronidazole a été la plus prescrite dans le traitement du sepsis à porte d'entrée digestive soit 68,2% ; suivie de l'association ceftriaxone+ métronidazole + gentamicine avec 9,1%. L'étude de Rajaâ à Casablanca a également objectivé en première ligne l'association C3G + aminoside + dérivé imidazolé soit 59% [60].

- L'association ceftriaxone + gentamicine a été la plus prescrite dans le traitement du sepsis à porte d'entrée uro-génitale soit 41,9% ; suivie de l'association

ceftriaxone + métronidazole avec 32,3%. Selon la littérature, l'AFSSPS en 2008 réaffirme la recommandation d'une association de quinolone de deuxième génération au traitement probabiliste des infections systémiques à foyer urinaire [18]. La divergence de ce choix par rapport à notre résultat peut s'expliquer premièrement par le fait que les quinolones fassent partir du traitement alternatif de la tuberculose et donc leur administration pourrait impacter sur la fiabilité des résultats des examens microscopiques à la recherche des BAAR qui font partir des examens microbiologiques les plus réalisés au sein de notre service. Deuxièmement, nous l'expliquerons par la prédominance de la sensibilité aux C3G plutôt qu'aux quinolones des souches bactériennes les plus fréquemment rencontrées et responsables des infections urinaires dans notre milieu d'étude.

- Le sulfaméthoxazole/ triméthoprimine a été la molécule la plus prescrite dans le traitement de la toxoplasmose cérébrale soit 91,9% ; nous avons aussi retrouvé des cas de traitement à base de clindamycine+ pyriméthamine (5,7%) ; un cas de clindamycine isolée et un cas de spiramycine (Rovamycine®). D'après la littérature, le traitement de référence est l'association sulfadiazine/ pyriméthamine, mais compte tenu de son coût élevé et de la gratuité du cotrimoxazole qui d'ailleurs fait preuve d'une efficacité attendue, celui-ci reste le premier choix dans notre contexte.

Au vue de ces résultats il va s'en dire que le choix de la/les molécule(s) de première intention au SMI a été respecté pour la plupart des cas.

### ↳ Microbiologie

1- Durant notre période d'étude, seulement 25,2% de nos patients ont réalisé au moins un examen microbiologique, contre 52,41% pour Blanc [36] et 63,8% pour Kouanda [61]. Le faible taux de réalisation des examens microbiologiques dans notre étude peut être imputé soit au coût élevé des prestations compte tenu du bas

revenu financier de nos patients, soit à un défaut technique des laboratoires ou simplement le problème de disponibilité des laboratoires d'analyse.

**2-** Dans 75% des cas, nous avons constaté une inadéquation totale entre l'antibiothérapie probabiliste et le rendu de l'antibiogramme. Nous l'expliquons soit par un choix de l'antibiotique en inadéquation avec la littérature, soit par une mauvaise conduite de l'antibiothérapie pouvant entraîner une résistance acquise, soit par la contamination des échantillons prélevés avant ou au cours de leur analyse, soit par la non fiabilité du rendu de l'antibiogramme...

**3-** Nous avons recensé au cours de notre étude 22,2% des patients dont l'antibiothérapie reçue après résultat de l'examen microbiologique n'était pas adaptée à l'antibiogramme ; probablement dû à l'inaccessibilité financière et/ou à la non disponibilité des antibiotiques sélectionnés à l'antibiogramme, il s'agissait essentiellement de l'imipénème et de la kanamycine.

### **II.3. Evolution globale**

Au cours de notre étude, 45,4% des patients ont connu une évolution favorable sur antibiothérapie tandis que 54,6% ont connu une évolution défavorable (44,7% décès et 9,9% échec). Kiouba [49] à Bamako a trouvé 63,3% des cas d'amélioration contre 33,6% de décès et 3,3% d'échec. Notre taux d'amélioration plus bas pourrait s'expliquer par la forte prévalence de co-infection au VIH dans notre milieu d'étude ce qui représente un facteur de mauvais pronostique.

### 3- Etude analytique

#### 3.1. Déterminants de l'évolution

##### ↳ En fonction de l'antibiothérapie probabiliste devant les indications les plus fréquentes :

- Concernant le traitement du sepsis à porte d'entrée pulmonaire, l'évolution a été favorable à 47,3% sous amoxicilline/acide clavulanique + gentamicine et à 39,1% sous ceftriaxone + gentamicine ;
- Le traitement de la pneumopathie bactérienne non tuberculeuse a abouti à une amélioration clinique dans 46,9% des cas sous amoxicilline/acide clavulanique et à 38,9% des cas sous ceftriaxone. Koffi et al ont trouvé que seulement 20% des patients traités pour pneumopathies bactériennes à base de bêta lactamines ont connu une évolution favorable de la maladie [56] ; cette différence peut s'expliquer par le fait que la population étudiée par ces derniers était constituée de personnes en âge avancé ce qui constitue un facteur de mauvais pronostic ;
- Avec l'association ceftriaxone + métronidazole nous avons trouvé une évolution favorable dans 51,7% des cas au décours du traitement du sepsis à porte d'entrée digestive comparativement à Rajaâ qui en a trouvé 48% en 2006 [60] ;
- Au cours des sepsis à porte d'entrée uro-génitale, 7 patients sur 13 ont fait l'objet d'une évolution favorable sous l'association ceftriaxone+ gentamicine ;
- Pour les cas de toxoplasmose cérébrale, l'évolution favorable a été constatée dans 48,7% des cas lors du traitement à base du sulfaméthoxazole + triméthoprime.

L'antibiothérapie probabiliste en soit n'a pas été significativement tributaire de l'évolution de la maladie, il ressort néanmoins que l'antibiothérapie de première intention selon la littérature a été plus fréquente dans les cas d'amélioration clinique que les autres antibiothérapies.

↳ **En fonction de la voie d'administration des antibiotiques**

Lors des antibiothérapies par voie intraveineuse nous avons trouvé une amélioration à 42,3% et par la voie orale à 49,2%.

Selon nos résultats, la voie d'administration n'a pas systématiquement influencé l'évolution de la maladie ( $P=0,233$ ).

↳ **En fonction de l'association ou mono antibiothérapie.**

C'est au cours des cas d'associations d'antibiotiques que l'évolution favorable a été plus fréquente soit 53,6% tandis que lors de la mono antibiothérapie, ce taux a été plus faible avec 41%. Selon Koffi et al, seulement 20% des patients sous mono antibiothérapie ont connu une évolution favorable de la maladie [56].

Il y'a eu un lien statistiquement significatif entre le nombre d'antibiothérapies et l'évolution avec  $P= 0,034$  ; Koffi et al ont également retrouvé ce lien avec un  $p < 0,001$ .

↳ **En fonction de la réalisation de l'examen microbiologique**

La majorité des patients ayant réalisé au moins un examen microbiologique au cours de leur hospitalisation ont eu une amélioration soit 61,7%. Il a d'ailleurs existé un lien de causalité entre ces deux variables avec  $P=0,0046$ .

↳ **En fonction du niveau d'adéquation entre l'antibiothérapie probabiliste et le rendu de l'antibiogramme**

La totalité les patients chez qui nous avons trouvé une adéquation totale entre l'antibiothérapie probabiliste et le rendu de l'antibiogramme ont connu une évolution favorable tandis que ceux chez qui il y a eu une inadéquation totale ont connu une évolution défavorable à 63%. Pas de lien statistiquement significatif.

↳ **En fonction de la conformité entre l'antibiothérapie post analyse et  
l'antibiogramme**

Les patients dont l'antibiothérapie réalisée après le résultat de l'examen microbiologique a été adaptée à l'antibiogramme ont connu une évolution favorable de la maladie pour la plupart des cas soit 71,4%.

Au vue des 3 résultats qui précèdent, tout concorde à affirmer que l'antibiothérapie documentée est plus propice à une évolution favorable que l'antibiothérapie probabiliste.

## V- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

### Conclusion

Durant notre période d'étude dans le service des maladies infectieuses du CHU du Point G, la prévalence de l'antibiothérapie probabiliste a été de 63,7% ; le sepsis à porte d'entrée pulmonaire en a été l'indication la plus fréquente avec 36,1% ce qui explique que la majorité de ces prescriptions soit 41,6% ait concerné la famille des bêta-lactamines. Cette étude nous démontre que malgré la capacité des prescripteurs à faire usage d'une antibiothérapie de première intention, la documentation bactériologique reste de mise dans l'assurance d'une évolution favorable des patients à condition bien sûr que le rendu de l'antibiogramme soit respecté, nous en avons pour preuve le fait que la majorité des patients ayant réalisé au moins un examen microbiologique au cours de leur hospitalisation aient connu une évolution favorable soit 61,7% et ceux dont l'antibiothérapie réalisée après le résultat de l'examen microbiologique a été adaptée à l'antibiogramme ont connu une évolution favorable pour la plupart des cas soit 71,4%. Nous nous sommes malheureusement confrontés à un défaut de réalisation des examens microbiologiques soit 25,2%. L'association d'antibiotiques dans notre contexte a également eu une place prépondérante dans l'amélioration des patients, elle l'a d'ailleurs impactée de façon significative. Cependant, un autre handicap a retenu notre attention, il s'agit de la fréquence très élevée de l'inadéquation entre les antibiotiques prescrits de façon probabiliste et ceux sélectionnés à l'antibiogramme soit 75% ; ce constat devrait motiver une nouvelle étude de préférence à caractère prospectif dans laquelle l'on ferait une approche analytique de divers facteurs pouvant influencer ce niveau d'adéquation dans le but de répondre à plusieurs questions qui permettront d'améliorer la pratique de l'antibiothérapie probabiliste dans le service des Maladies infectieuses du CHU du Point G et ailleurs.

## **Recommandations**

### **1°) Au ministère de la santé :**

- ✓ Assurer une formation continue de tous les agents de santé prescripteurs d'antibiotiques y compris les pharmaciens et les microbiologistes
- ✓ Subventionner d'avantage la distribution des antibiotiques difficilement accessibles par la population ainsi que le matériel de laboratoire d'analyse biomédicale afin de faciliter l'accessibilité de tous les citoyens
- ✓ Financer les recherches allant dans le sens de l'amélioration de l'antibiothérapie sur tout le territoire national.

### **2°) Aux autorités hospitalières**

- ✓ Approvisionner suffisamment les pharmacies hospitalières en antibiotiques afin d'éviter les ruptures de stocks et par conséquent les retards thérapeutiques ainsi que les interruptions pouvant impacter négativement sur l'efficacité de l'antibiothérapie ;
- ✓ Mieux équiper les laboratoires hospitaliers pour permettre un diagnostic fiable et précoce.

### **3°) Aux praticiens hospitaliers**

- ✓ Respecter les règles générales de prescription des antibiotiques (choix adéquat, posologie, dosage, terrain du patient, coût du traitement...) dans le but d'atteindre l'efficacité thérapeutique souhaitée ;
- ✓ Maximiser les demandes d'examen bactériologiques dans la mesure où ils sont indiqués et réalisables car c'est le meilleur moyen pour mener à bien

un traitement antibiotique et pour cela, toujours solliciter les laboratoires de référence ;

- ✓ S'assurer d'une bonne collaboration entre médecins prescripteurs et infirmiers chargés des soins pour la meilleure conduite du traitement ;
- ✓ S'assurer de la bonne tenue des dossiers afin de faire ressortir les renseignements nécessaires à la bonne conduite de différentes études sur l'antibiothérapie en milieu hospitalier, ce qui pourrait être tributaire de prises de mesures salutaires pour l'avenir de l'antibiothérapie.

#### **4°) Aux pharmaciens et responsables d'officines**

- ✓ Se doter au maximum d'antibiotiques sous formes de DCI ou de spécialités moins coûteuses afin de faciliter la disponibilité et l'accessibilité financière à ces médicaments.
- ✓ Toujours exiger une ordonnance aux patients se présentant à eux pour l'achat des antibiotiques

#### **5°) Aux patients**

- ✓ Suivre les conseils du praticien (posologie, durée du traitement, RDV etc....) et être correct dans le traitement s'agissant d'antibiotique.

## REFERENCES

1. Mahmoudi MA, Massen A. Evaluation de l'antibiothérapie probabiliste chez les enfants hospitalisés dans le service de pédiatrie et des UMCp de l'EHS (mère et enfant) de Tlemcen [Thèse]. Tlemcen, Université Abou Bekr Beklaïd, 2013.
2. Jupeau-Vessières AM, Scavizzi MR. Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques. *Encycl Med Chir. (Elsevier Masson, Paris), Maladies infectieuses*, 8-0060-10, 1994, 16p.
3. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves. *Ann Fran Anes Réa.* 2004; 23(1): 1020-6.
4. Koné MS. Evaluation de la prescription des antibiotiques en consultation externe au service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré [Thèse]. Bamako, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2007.
5. Andremont A. Antibiotiques : données générales sur le mode d'action et les mécanismes de résistance. *Rev Prat* 1993; 43 :19.
6. Mariani-Kurkdjian P, Bingen E. Nouveaux aspects de la résistance des principaux germes des voies respiratoires aériennes. *Arch Pediatr* 1998; 5 Suppl 1 : 14s.
7. Philippon A. Antibiotique 1. Cours présenté en 2001; Formation Médecine; Faculté de Médecine Cochin-Port-Royal, Université Paris V. 6p.
8. Cohen Y, Jacquot C. Pharmacologie, 6ème édition. Paris: Masson, 2008.

9. Manvila L, Manvila A, Nicolin N. Antibiotique. In: Quevauvillers, Jacques, Dictionnaire médical de poche. Paris : Masson, 1995.
10. Queener S, Queener S. Beta-lactam antibiotics for clinical use, 4ème édition. New York : Geillustreerd, 1986.
11. Medermott W, Rogers DE. Social ramifications of control of microbial disease. Johns Hopkins Med J. 1982; 18:302-12.
12. Norrby SR. Découverte des antibiotiques. Lancet Infect Dis. 2005;5(2): 115-9.
13. Petit A. Cours de microbiologie. Cours présenté en 2012; Université François-Rabelais Tours. 7p. 2012.
14. Boucher F. Antibiothérapie en pediatrie. Conseil du médicament Quebec; 2011.
15. Southwick FS. Infectious Diseases, A Clinical Short Course. 2ème édition. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2007.
16. Davies J, Mazel D. Comment la résistance vient aux bactéries. Biofu Sept 1997; 170:14-7.
17. CMIT. Antibiothérapie : principes généraux. In: E. PILLY. Paris: Vivactis Plus, 2005.
18. Prouzergue Blancher J. Analyse de la prescription antibiotique des médecins généralistes en haute-vienne dans le traitement des infections urinaires de l'adulte [Thèse]. Limoges, Université de Limoges, 2011.
19. Cavallo J. Bêtalactamines. Med Mal Infect. 2004; 1(3):129-202.

20. Janvier F, Mérens A, Delaune D, Soler C, Cavallo JD. Portage digestif d'entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération dans une population d'adultes jeunes asymptomatiques : évolution entre 1999 et 2009. *Path Biol.* 2011; 59:97-101.
21. Skurnik D, Andremont A. Antibiothérapie sélectionnante. De la théorie à la pratique. *Réanimation.* 2006; 15(3):198-204.
22. Carlson D. Revision with gentamicin impregnated cement for deep infections in total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg.* 1978; 60: 1059-64.
23. Andremont A, Corpet D, Courvalin P. La résistance des bactéries aux antibiotiques. *Pour La Sci.* 1977; (232):66-73.
24. Van Bambeke F, Tulkens PMD. Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire. Cours présenté en 2007; Université catholique de Louvain.
25. Lechat P, Calvo F, Cremoux P, Giroud JP, Logier G, Lechat P, et al. *Pharmacologie Médicale*, 5ème édition. Paris: Masson, 1990.
26. Meyssonier V, Bricaire F. Choix d'une antibiothérapie. *Encycl Med Chir* (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-006-D-10, 2011, 6P.
27. Groupe transversal sepsis. Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. 2007; 16:1-21.
28. Cometta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, Vandenberg M, Crokaert F, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patient with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis.* 2003; 37:382-9.

29. De Mory D. Community-acquired urinary tract infections in 15 to 65 years old female patients in France. Susceptibility of E. coli according to history: AFORCOPI-BIO network 2003. *Med Mal Infect.* 2007; 37: 594-8.
30. Barclay ML. Adaptive resistance following single doses of gentamicin in a dynamic in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992; 36: 1951-7.
31. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention diagnosis, and treatment of infective endocarditis ( new version 2009): The Task Force on teh Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2009; 30:2369-413.
32. Société française d'anesthésie et de réanimation. Associations ou monothérapie en réanimation chirurgicale et en chirurgie. Conférence d'experts. Paris: SFAR, 1999.
33. AFSSAPS. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Paris: AFSSAPS, 2008.
34. Guindo AY. Etude prospective de la prescription et de la consommation des antibiotiques dans le centre de santé de référence de la commune III du district de Bamako [Thèse]. Bamako, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2008.
35. Niasan Nogmis KJ. Concordance entre le GèneXpert et la bacilloscopie dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire [Thèse]. Bamako, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2017.
36. Blanc P. Infections bactériennes sévères non classant SIDA chez les personnes vivant avec le VIH: diagnostic microbiologique et profil de résistance aux antibiotiques [Thèse]. Bordeaux, Université de Bordeaux, 2015.

37. Dinia M, Leyendecker C, Blanckaert K, Grave D, Platel P, Richir J, et al. Evaluation de l'antibiothérapie dans 4 EHPAD : 16èmes journées nationales d'infectiologie ; 10-12 juin 2015 ; Nancy.
38. Bakyono JAD. Etude de la prescription des antibiotiques en Milieu hospitalier pédiatrique de Ouagadougou [Thèse]. Ouagadougou, Université de Ouagadougou, 1997.
39. Haidara A. Analyse de la prescription d'antibiotiques dans les centres de santé communautaires (CSCOM) du district de Bamako: cas de l'ASACOBFAFA, ASACOLA I et II, ASACOBINIABA, ASACOBABA [Thèse]. Bamako, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2004.
40. Belghith Z, Khayeche F, Soltani MS, Ben Salem K, Bechir A. Antibiothérapie en médecine générale à Monastir, Tunisie; Disponible sur: <http://www.emro.who.int/publications/emly/0502/14.htm>. [Consulté le 10 février 2018].
41. Goundourou B. « A propos de l'intérêt des quinolones dans le traitement des infections urinaires : cas du service d'urologie de l'hôpital du Point G » [Thèse]. Bamako, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 1992.
42. Sacko A. Etude de la prescription des antibiotiques dans certaines formations sanitaires du cercle de Niono (région de Ségou) [Thèse]. Ségou, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 1993.
43. Sissoko S. Antibiothérapie dans le service de chirurgie orthopédique et de traumatologie de l'hôpital Gabriel Touré [Thèse]. Bamako, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2000.

44. Organisation Mondiale de la Santé. Prescription des antibiotiques dans trois pays de l'Afrique de l'Ouest : Mauritanie, Niger, Sénégal. Genève: OMS; 1993. Report No: (WHO/DAP/93.4).
45. Sanou I, Kam KL, Bationo AO, Traoré A, Koneta F, Dao L, et al. Analyse de la prescription des antibiotiques dans le service de pédiatrie du centre hospitalier national Yalgado Ouédraogo de Ouagadougou (Burkina Faso); Disponible sur: [http : //www.chu-rouen-F2/chapo/Annales/pubpedl.html](http://www.chu-rouen-F2/chapo/Annales/pubpedl.html). [Consulté le 11 novembre 2018].
46. N'Diaye S. Utilisation des antibiotiques au service des maladies infectieuses du CHU de Fann à Dakar [Thèse]. Dakar, Université Cheikh-Anta-Diop, 1988.
47. Konaté A. Etude de la prescription et de la dispensation des antibiotiques à l'Hôpital Gabriel Touré [Thèse]. Bamako, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2005.
48. Ouedraogo M. Contribution à l'amélioration de l'antibiothérapie dans le district de Bamako : Analyse de la consommation des antibiotiques dans les officine carrefour de Lafiabougou et les hirondelles [Thèse]. Bamako, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 1997.
49. Kiouba JC. L'usage des antibiotiques en milieu hospitalier [Thèse]. Bamako, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2002.
50. Philippe M. Analyse de la prescription d'antibiotique par les médecins généralistes d'Aquitaine dans le cadre d'une enquête permanente [Thèse]. Bordeaux, Université de Bordeaux, 1984.

51. Lafaix C. Pratique de l'antibiothérapie en pathologie infectieuse bactérienne. Autruche: Biochimie GmbH; 1998.
52. Koffi N, Ngom A, Aka-Danguy, Mahan D. Physionomie des pneumopathies aiguës mortelles chez l'adulte africain. Méd Arm. 1998; 26:23-6.
53. Leroy O. Antibiothérapie des pneumonies communautaires ; inventaires des conduites nuisibles. Méd Mal Infect. 1992; 22:194-201.
54. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa RH, Weissfeld LA, Singer DE. A prediction rule to identify low risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1997; 336:243-50.
55. Mouton Y, Bignolas G, Chidiac C, Décazes J, Gehanno M. Recommandations sur la prise en charge de la pathologie infectieuse respiratoire. Méd Mal Infect. 1995; 25:1021-28.
56. Koffi N, Ngom A, Kouassi B, Horo K, Mansaré L, Aka-Danguy E. Evaluation de l'antibiothérapie probabiliste dans les pneumopathies aiguës d'allure bactérienne hospitalisées en milieu africain. Bull Soc Pathol Exot. 2001; 94(5):397-400.
57. Société de Pneumologie de Langue Française. Conduite à tenir devant une infection respiratoire basse communautaire de l'adulte. Rev Mal Resp. 1996; 16:224-33.
58. Mayaud C. Conduite à tenir devant une pneumopathie communautaire. Presse Méd. 1997; 26:1975-77.
59. Niederman MS, Bass JB, Campbell GD, Fein AM, Grossman. Guidelines for the initial management of adults with community acquired pneumonia:

Diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Resp Dis.* 1993; 148:1418-26.

60. Rajaâ R. Sepsis grave d'origine digestive: Etude rétrospective étalée sur 3 ans [Thèse]. Casablanca, Université Hassan II, 2006.
61. Kouanda S. L'antibiothérapie pratique au CHNYO: étude de la relation prescription de suspicion et examens bactériologiques [Thèse]. Ouagadougou, Université de Ouagadougou, 1997.



**11- Antibiothérapie probabiliste à base de :**.....

.....

**12- Voie d'administration: /\_ /** 1. Intraveineuse 2. Voie orale 3.

Intramusculaire 4. Autre

**13- Examen(s) microbiologique(s) réalisé(s) : /\_ /** 1. Oui 2. Non

• Si oui le(s) quel(s): /\_ / 1. Hémocultures 2. Coproculture 3. ECBC/LCR  
4. ECBU 5. BAAR 6. ECB/Expectorations 7. ECB/Ecouvillonnage 8. Autres  
(à préciser) :.....

• Résultats : 1-Positif 2-Négatif

Si positif : • Germe isolé :.....

.....

.....

• Sensible à :.....

.....

.....

• Résistant à:.....

.....

.....

**14- Antibiotique(s) prescrit(s) :**.....

.....

**15- Issu de la maladie : /\_ /** 1. Favorable 2. Défavorable

Si défavorable : /\_ / 1. Décès 2. Echec

**16- Date de sortie : /\_ // \_ // \_ /.**

## **Fiche Signalétique**

**Nom** : FONGANG SIGNE

**Prénom** : THIERRY

**Email** : fonsithi@yahoo.com

**Titre de la thèse** : Antibiothérapie probabiliste dans le service des maladies infectieuses du CHU du Point « G ».

**Année de soutenance** : 2019

**Ville de soutenance** : Bamako

**Pays d'origine** : Cameroun

**Lieu de dépôt** : Bibliothèque de la FMOS/FAPH de l'université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako.

**Secteur d'activité** : Service des maladies infectieuses du CHU du Point G.

## Résumé :

Il s'agit d'une étude de 2 ans portant sur l'analyse rétrospective de 302 dossiers de patients hospitalisés dans le service des maladies infectieuses du CHU du Point G et ayant fait l'objet d'une ou plusieurs antibiothérapies probabilistes. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'efficacité de l'antibiothérapie probabiliste dans ce service. La population étudiée a un sex-ratio de 0,97 ; l'âge moyen est de  $40,97 \pm 12,06$  ans ; la prévalence de l'antibiothérapie probabiliste a été de 63,7% ; le sepsis à porte d'entrée pulmonaire a été l'indication d'antibiothérapie probabiliste la plus fréquente 36,1% , la majorité de ces prescriptions soit 41,6% a concerné la famille des bêta-lactamine ; la voie intraveineuse a été la plus sollicitée soit 77% ; l'antibiothérapie associative a été la plus fréquente avec 53,1% ; Le taux de réalisation des examens microbiologiques s'est élevé à 25,2%. L'inadéquation totale entre l'antibiothérapie probabiliste et le rendu de l'antibiogramme a représenté 75% des cas ; l'antibiothérapie post examen microbiologique n'a pas été adaptée à l'antibiogramme dans 22% des cas. Malgré la non significativité, les patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie de première intention selon la littérature ont été les plus nombreux à connaître un issu favorable de la maladie ; la majorité des patients ayant réalisé au moins un examen microbiologique au cours de leur hospitalisation ont connu une évolution favorable soit 61,7% ( $P=0,0046$ ) ; tous les patients chez qui on a constaté une adéquation totale entre l'antibiothérapie probabiliste et le résultat de l'antibiogramme ont connu une évolution favorable. Les patients chez qui l'antibiothérapie post examen microbiologique a été adaptée à l'antibiogramme ont connu une évolution favorable pour la plupart des cas soit 71,4% ; l'antibiothérapie associative a été plus tributaire d'une évolution favorable que la mono antibiothérapie ( $P= 0,034$ ) ; les patients sous la voie orale et ceux sous la voie injectable ont connu une évolution favorable à des taux presque similaires.

Mots clé : Antibiothérapie probabiliste, évolution, microbiologie.

## Material Safety Data Sheet

**Name:** FONGANG SIGNE

**First Name:** THIERRY

**Email:** fonsithi@yahoo.com

**Title of the thesis:** Probabilistic antibiotic therapy in the department of infectious diseases of CHU of Point “G”

**Year of defense:** 2019

**City of defense:** Bamako

**Country of origin:** Cameroon

**Place of deposit:** Library of the FMOS / FAPH of the university of sciences of techniques and technologies of Bamako.

**Activity sector:** Infectious Diseases Department of CHU of Point “G”

## Summary:

This is a 2 years' study on the retrospective analysis of 302 inpatient files in the Infectious Disease Department of the Point "G" hospital with one or more probabilistic antibiotic therapy. The objective of this work was to evaluate the effectiveness of probabilistic antibiotherapy in this service. The study population has a sex ratio of about 0.97; the average age is  $40.97 \pm 12.06$  years; Housewives constituted the most represented social class with 28.1%; the prevalence of probabilistic antibiotic therapy was 63.7%; pulmonary portal sepsis was the most common indication of probabilistic antibiotherapy 36.1%, the majority of which was 41.6% for the beta-lactam family; the intravenous route was the most sought, i.e. 77.3%; associative antibiotic therapy was the most represented at 53,1%; The rate of completion of microbiological examinations was 25.2%. The total inadequacy between the probabilistic antibiotherapy and the rendering of the antibiogram was met in 75% of the cases ; post-microbiological antibiotic therapy was not adapted to susceptibility testing in 22% of cases. Despite non-significance, patients who received first-line antibiotherapy according to the literature were the most likely to experience a favorable outcome; the majority of patients who had at least one microbiological examination during their hospitalization had a favorable outcome of 61.7% ( $P = 0.0046$ ); all the patients who were found to be completely fit between the probabilistic antibiotherapy and the antibiogram result had a favorable evolution. Patients in whom antimicrobial therapy after microbiological examination was adapted to susceptibility testing showed a favorable outcome in most cases, i.e. 71.4% ; associative antibiotic therapy was more dependent on a favorable outcome than mono-antibiotic therapy ( $P = 0.034$ ); patients under the oral route and those under the injectable route experienced a favorable evolution at almost similar rates.

Key words: Probabilistic antibiotic therapy, evolution, microbiology.

## SERMENT D'HYPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Je le jure!