

REGLES DE PRESCRIPTION D'UN TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

Dr Najoua BOUZGAROU-BESBES* Dr Mohamed Hechmi BESBES**

*Médecin inspecteur divisionnaire de la santé à la direction régionale de la santé de Monastir

*Chef de service d'hygiène hospitalière et de sécurité des soins à la clinique dentaire de MONASTIR

**Vice Président de la SMGT, Médecin major de la santé publique, Médecin chef de circonscription sanitaire

I. INTRODUCTION

La découverte de la pénicilline par Dr Alexander FLEMING en 1928 constitue un progrès majeur de la médecine dont l'impact direct est la réduction de la mortalité.

L'antibiothérapie est actuellement une attitude fréquente qui concerne 30 à 40% des ordonnances, mais un tiers des traitements antibiotiques réalisés sont quantitativement ou qualitativement inappropriés et alourdissent la charge des soins sur le système de santé et sont à l'origine d'un surcoût de la maladie et de la modification écologique de la bactérie.

En 1994 les prescriptions antibiotiques des structures sanitaires publiques de la Tunisie représentent 27% du budget des médicaments, alors que ce taux était de 8 à 10% en Europe. En 2002 au CSB Riadh 1 de Ksar Hellel, les antibiotiques représentent 25.8% du coût total des médicaments prescrits et 32.8% des ordonnances délivrées contiennent au moins un antibiotique. En 2006 aux CSB de Tunis les antibiotiques ont absorbé 14% du budget des médicaments et 55% des automédications sont des antibiotiques.

Les français sont parmi les plus importants consommateurs d'antibiotiques en Europe et c'est le pays où le taux de résistance est le plus élevé.

Cette consommation abusive des antibiotiques récents de plus en plus commercialisés, les rend de plus en plus inefficaces face aux bactéries sélectionnées qui deviennent de plus en plus résistants aux antibiotiques (BMR), générant les infections associées aux soins (IAS) classiquement appelées infections nosocomiales (IN).

L'antibiothérapie est actuellement incontournable, car elle présente des avantages curatifs, préventifs et écologiques mais le génie évolutif des bactéries et leurs habilités à contourner les antibiotiques en élaborant de nouveaux mécanismes de résistance incitent à la vigilance permanente.

La lutte contre la résistance aux antibiotiques est désormais une priorité de santé publique ayant justifié le cri d'alarme de l'OMS en 2014 et nous amène à mettre en application les règles de prescription d'une antibiothérapie aussi bien en ambulatoire qu'à l'hôpital.

II. FAUT-IL PRESCRIRE UNE ANTIBIOTHERAPIE ?

La fièvre aigue n'est pas synonyme d'infection, 60 à 80% des fièvres sont d'origine infectieuse, cette fréquence n'est que de 20 à 40% dans les unités de soins intensifs. Les antibiotiques ne sont actifs que sur les bactéries, il est inutile de les prescrire devant une virose, une néoplasie ou une maladie de système générant une fièvre isolée et bien tolérée.

Différentes enquêtes ont révélé que 30 à 50% des prescriptions antibiotiques sont non justifiées ainsi l'antibiothérapie est amplement justifiée dans les infections bactériennes, mais au cours des viroses respiratoires chez les nourrissons, les jeunes enfants, les personnes âgées et les bronchitiques chroniques la prescription d'un macrolide ou d'une amoxicilline est licite pour prévenir une surinfection bactérienne ; au cours de la grippe une antibiothérapie est indiquée chez les sujets fragiles pour lutter contre la surinfection.

Ainsi l'antibiothérapie ne se conçoit que dans deux situations :

- Une infection bactérienne cliniquement ou bactériologiquement documentée : Antibiothérapie curative.
- La prévention d'une infection bactérienne dans des circonstances bien définies : Antibioprophylaxie.

III. ANTIBIOTHERAPIE CURATIVE

Le prélèvement bactériologique est superflu lorsque le diagnostic clinique est suffisant :

- Bonne concordance clinico-microbiologique : scarlatine, impétigo, érysipèle etc. ...
- Sensibilité des germes responsables aux anti-infectieux usuels : Premier épisode de cystite chez la femme jeune
- Cible de l'antibiotique limitée : streptocoque bêta-hémolytique des angines.

Le prélèvement bactériologique est indispensable lorsque :

- L'infection est sévère
- Les germes présumés responsables sont variés et/ou de sensibilité inconstante aux antibiotiques (bactériémie, endocardite, méningite, infection urinaire compliquée, collections suppurées diverses, toute infection de l'immunodéprimé, tuberculose, etc.)
- Les infections hospitalières liées aux soins (infections nosocomiales)

Ne jamais pratiquer des prélèvements bactériologiques sur des ulcères cutanés ou des escarres

A. CRITERES DE CHOIX D'UN ANTIBIOTIQUE

- La décision de débiter une antibiothérapie curative repose sur des arguments anamnestiques, cliniques, biologiques et probabiliste.
- Le choix de l'antibiotique repose sur un ensemble de critères liés au terrain, au site de l'infection, au germe responsable de l'infection et à l'antibiotique lui même (index thérapeutique, coût et efficacité)
- Le choix de l'antibiotique dépend de la bactérie reconnue ou présumée responsable

1. CRITERES BACTERIOLOGIQUES

Le germe présumé peut être évoqué en se basant sur la nature et le siège du foyer infectieux, la porte d'entrée, le terrain et éventuellement la notion de contagé. Le choix initial d'une antibiothérapie probabiliste repose sur une bonne connaissance des espèces bactériennes responsables des différents tableaux cliniques, de leur sensibilité aux antibiotiques et leurs phénotypes de résistance.

Cette antibiothérapie probabiliste est justifiée chez certains malades présentant un syndrome infectieux grave en attendant la culture et l'antibiogramme du ou des prélèvements effectués, et sera maintenue ou modifiée en fonction de l'évolution clinique ou des résultats de l'antibiogramme.

C'est l'antibiothérapie de seconde intention qui s'appuie sur une identification bactériologique et un antibiogramme qui constituera l'antibiothérapie adaptée.

Le tableau suivant résume les germes les plus souvent incriminés dans chaque pathologie, on prescrira une antibiothérapie probabiliste révisée en fonction de l'antibiogramme :

| | | |
|--|-------------------------|---|
| Otite aigue | | Pneumocoque, Hæaemophilus influenzae |
| Sinusite aigue | | Pneumocoque, Hæaemophilus influenzae |
| Angine | | Streptocoque A |
| Surinfection d'une bronchite virale | | Pneumocoque, Hæaemophilus influenzae, Staphylocoque |
| Pneumopathies aiguës alvéolaires | | Pneumocoque |
| Infection digestive (Biliaire, Péritonite) | | Bacilles Gram-, Entérocoques anaérobies |
| Urétrites | | Gonocoque, Chlamydiae |
| Infection urinaire | | E.Coli, Entérocoques, autres bacilles G- |
| Méningites | Nouveau né | Bacilles G-, Streptocoque B |
| | Nourrisson+Petit enfant | Hæaemophilus influenzae+Méningocoque |
| | Grand enfant + Adulte | Méningocoque + Pneumocoque |
| | Personnes âgées | Pneumocoque |
| Diarrhées aiguës* (70à80% virales) | | Salmonelles, Shigelles, Campylobacter, E.Coli |

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

| | | |
|---------|---------|---|
| Abscess | Foie | Entérocoque, Bacille Gram -, Amibes |
| | Rein | Staphylocoque, Bacille Gram - |
| | Psoas | Staphylocoque, Bacille Gram - |
| | Cerveau | Pneumocoque, Méningocoque, Staphylocoques, Anaérobies |

| Germes | Antibiotiques habituellement actifs |
|--|--|
| Streptocoques, Pneumocoques | Pénicillines G et Macrolides* |
| Staphylocoques non hospitaliers | Oxacillines, Pénicillines M, Macrolides Céphalosporines G1 et Pristinamycine. |
| Méningocoque | Pénicilline G, Ampicilline |
| Gonocoque | Pénicilline G, Ampicilline, Cyclines, Spectinomycine |
| Mycoplasme, Chlamidiæ | Cyclines, Macrolides |
| Hémophilus influenzae | Ampicilline, Céphalosporines G3 |
| Treponème Pallidum | Pénicillines G, Macrolides |
| E.Coli (60% des infections urinaires) | Cotrimoxazole-Trimétop, Fluoroquinolones, Céphalosporines de 3 ^{ème} Génération. |
| Autres bacilles Gram - | Céphalosporines de 3 ^{ème} Génération, Fluoroquinolones, Aminosides |
| Pseudomonas aeruginosa : | Ticarcilline, Céftazidine, Imipénem, Aminosides |
| Salmonella Typhi | Chloramphénicol, Fluoroquinolones, Ampicillines, Céphalosporines G 3. |

***Macrolides :**

Erythromycine (Abboticine®*, Erythrocin®, Erythro®)
Azitromycine (Zythromax, Zomax, Azythrocine, Azix, Azro)
Clarithromycine (Clamycine, Xylar, Zeclar, Clarid, Klaromin, Clarythro)
Spiramycine (Rovamycine, Spira, Spirox)

***Céphalosporines de 1^{ère} génération :**

Cefaclor (cedrox®, oracefal),
Cefadroxil (Saiforal*)
Cefalexine (Keforal*)

***Céphalosporines de 2^{ème} génération :**

Cefuroxime (Zinnat*)

***Céphalosporines de 3^{ème} génération :**

Cefpodoxime-proxetil (Orelox*)
Cefixime (Oroken* Megacef), **Ceftriaxone, Cefaxone (Ecoulement urétéral)**

***Quinolones :** (Siflox*, Cipro*, Ciprodar* Oflocet, Tavanik, Levocine)

***Aminosides :** Streptomycine, Gentamycine

***Pristinamycine :** (Pyostacine*)

***Spectinomycine :** Trobicine

Rifamycine, Antituberculeux, Antilépreux :

Acide fucidique : Fucidine, uciderm

Donc les critères bactériologiques se résument en trois points :

- **Le pari bactériologique** consiste à présumer avec une forte probabilité la ou les bactéries en cause en fonction des données cliniques.
- **Le pari thérapeutique** : en antibiothérapie empirique c'est à dire en l'absence d'antibiogramme, le choix tient compte de :
 - ✓ De la connaissance des spectres d'activité antibactérienne des divers antibiotiques établis sur des souches de références et des valeurs des concentrations minimales inhibitrices ou CMI
 - ✓ Des données bactériologiques et écologiques locales d'antibiorésistance, ces données varient d'un hôpital à un autre et d'un service à un autre au sein du même hôpital.
 - ✓ Des données cliniques : la gravité d'une situation clinique incite à utiliser l'antibiotique pour lequel le risque de résistance est le plus faible.
- **L'antibiothérapie adaptée** : après identification du germe et obtention de l'antibiogramme, il convient de recourir à une étude du pouvoir bactéricide des antibiotiques et de leurs associations afin de choisir un antibiotique moins sélectionnant (aussi efficace avec un spectre plus étroit) et moins coûteux auquel la souche isolée est la plus sensible.
- **Ne jamais associer un antibiotique bactéricide avec un antibiotique bactériostatique mais on peut associer les bactéricides entr'eux et les bactériostatiques entr'eux.**

2. CRITERES PHARMACOLOGIQUES

Le deuxième objectif essentiel de l'antibiothérapie est d'être efficace au site de l'infection. Sa concentration tissulaire doit être au moins égale à la concentration minimale inhibitrice (CMI) et si possible à la concentration minimale bactéricide (CMB) du germe responsable.

Ceci dépend de nombreux paramètres qui constituent la pharmacocinétique de l'antibiotique, ces paramètres pharmacocinétiques peuvent influencer sur la prescription :

a. Absorption

Un antibiotique oral non absorbé par le tube digestif ne peut être prescrit pour traiter une infection systémique. Même en cas de biodisponibilité orale maximale (100%) l'absorption peut être variable et modifiée en fonction de :

- ✓ Ingestion de certains aliments : les aliments diminuent l'absorption de certaines céphalosporines orales de troisième génération. Le lait et les dérivés laitiers diminuent l'absorption des cyclines.
- ✓ Interférences médicamenteuses : les antiacides diminuent l'absorption des cyclines et des fluoroquinolones.
- ✓ Etat fonctionnel du tube digestif
- ✓ Etat de vacuité gastrique
- ✓ Etat hémodynamique

A l'exception des fluoroquinolones, la voie orale est habituellement réservée aux infections peu sévères ou aux relais de la voie parentérale.

b. La diffusion

Il est indispensable de connaître la qualité de la diffusion tissulaire et cellulaire des antibiotiques et la façon dont ils traversent certaines barrières naturelles d'accès difficile (hémato-méningé, placentaire, oculaire, prostatique et osseuse) afin d'obtenir des concentrations efficaces au niveau du foyer infectieux.

Un antibiotique de faible poids moléculaire et liposoluble diffuse mieux dans les tissus, c'est le cas du chloramphénicol, triméthoprime, rifamycine, macrolides et les quinolones.

Le tissu cérébro-méningé infecté est accessible à la pénicilline G, le chloramphénicol, l'ampicilline et les céphalosporines de troisième génération. Les aminosides, les macrolides et les cyclines diffusent très peu et ne sont pas utilisés dans le traitement des infections méningées.

Au niveau de l'os et des articulations, les quinolones, les synergistines, la rifampicine et l'acide fucidique diffusent très bien.

Au niveau de la prostate, le cotrimoxazole et les quinolones diffusent très bien.

Au cours des infections par des germes à multiplication intra cellulaire, comme la brucellose et la rickettsiose, leur traitement sera d'autant plus efficace que l'antibiotique se concentre à l'intérieur de la cellule. C'est le cas des cyclines, de la rifampicine et des macrolides.

Au cours des endocardites infectieuses seuls les antibiotiques ayant des concentrations sériques très élevées peuvent diffuser dans les végétations. L'endocarde n'étant pas vascularisé ne permet pas la diffusion des antibiotiques, l'action antibiotique se fait uniquement par imbibition.

c. La biotransformation

Si certains antibiotiques sont éliminés inchangés, d'autres sont éliminés sous forme de métabolites d'activité anti-infectieuse variable.

d. La demi-vie sérique

La connaissance de la demi-vie sérique permet une meilleure adaptation du rythme d'administration et de la posologie.

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

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

e. La concentration sérique

Elle peut être utile à déterminer pour mieux surveiller un traitement antibiotique. Chez certains patients présentant des tares au niveau rénal et/ou auditif, les dosages des aminosides au pic sérique et au pic résiduel permettent de maintenir les concentrations de l'antibiotique dans des seuils thérapeutiques et non toxiques

f. L'élimination

Les antibiotiques sont éliminés essentiellement par la voie urinaire et/ou biliaire, sous forme métabolisée ou non. La connaissance de ces voies d'élimination est utile pour le traitement d'une infection urinaire ou hépatobiliaire et l'adaptation des posologies prescrites afin de prévenir la toxicité. En cas d'insuffisance hépatocellulaire, les antibiotiques à métabolisme hépatique prédominant sont à éviter car l'adaptation posologique ne peut être qu'empirique. Par contre, en cas d'insuffisance rénale la posologie peut être facilement adaptée par la formule de Cockcroft en fonction de la clairance à la créatinine :

$$\text{Clairance à la créatinine} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{Poids (Kg)} \times 1.23 (\text{♀}) \text{ ou } 1.04 (\text{♂})}{\text{créatinine } (\mu\text{mol/l})}$$

g. L'index thérapeutique

L'activité antibactérienne d'un antibiotique est caractérisée en pratique par la CMI et la CMB. La nécessité d'obtenir des concentrations efficaces et sous forme active au niveau du foyer infectieux rend indispensable la connaissance des propriétés pharmacocinétiques de chaque antibiotique et du rapport de la concentration d'antibiotique au site infectieux à la CMI. Ce rapport est l'index thérapeutique.

3. CRITERES INDIVIDUELS

Le choix d'un antibiotique doit toujours prendre en compte le terrain :

a. Chez le nouveau né et le nourrisson

Il faut éviter les phénicolés, les cyclines, les sulfamines, les fluoroquinolones et utiliser en priorité les β lactamines, les macrolides et seulement en cas de nécessité, les aminosides.

b. Chez le sujet âgé

Les aminosides sont à éviter chez le sujet âgé. Pour les antibiotiques à élimination rénale, il faut tenir compte de la diminution physiologique de la fonction rénale même à créatinine normale, la dose journalière doit être adaptée et diminuée quel que soit l'état de la fonction rénale.

c. Chez la femme enceinte

Seuls les β lactamines et les macrolides peuvent être utilisés à tous les stades de la grossesse.

d. Chez l'allergique

Une allergie confirmée médicalement et constatée par un médecin (œdème de Quincke, choc anaphylactique, rash cutané, réaction médicamenteuse) à un antibiotique, contre-indique formellement sa réutilisation ultérieure. Mais une allergie à la pénicilline ne contre-indique pas formellement l'utilisation d'une céphalosporine ou d'un monobactame car le risque d'allergie croisée n'est pas systématique entre les différents bêtalactamines et quoi que faible n'est que de 5%.

e. Chez l'insuffisant rénal ou hépatique

Les insuffisances rénale et hépatique nécessitent l'ajustement des doses d'antibiotiques (aminosides et insuffisance rénale) voire la contre-indication de certains (izoniazide et insuffisance hépatique).

f. Chez le granulopénique ou l'immunodéprimé

L'antibiothérapie doit obligatoirement être bactéricide et prendre en compte les entérobactéries, le bacille pyocyanique et le staphylocoque. Un sujet immuno-compétent est souvent traité en monothérapie, alors qu'un immunodéprimé peut nécessiter une association d'antibiotiques.

g. Autres tares

- ✓ Diabète prédispose aux infections.
- ✓ Le tabac prédispose aux infections respiratoires.
- ✓ L'asplénie prédispose aux infections pneumococciques.
- ✓ Un obstacle sur les voies urinaires (lithiase, adénome de la prostate) prédispose aux infections urinaires.

4. CRITERES TOXICOLOGIQUES

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

Il faut distinguer :

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

5. CRITERES ECOLOGIQUES

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

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

6. CRITERES ECONOMIQUES

A efficacité et tolérances égales, il faut toujours donner la préférence à l'antibiotique le moins coûteux.

B. MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION : COMMENT PRESCRIRE ?

1. MONOTHERAPIE OU ASSOCIATION

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

Dans une étude prospective tunisienne, 13% des prescriptions d'antibiotique de première intention en ville comportaient une association d'antibiotique. Ces associations étaient non justifiées dans tous les cas.

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

a. Objectifs des associations d'antibiotiques

- ✓ **Elargissement du spectre** : Objectif le plus facile à atteindre. Cet objectif est recherché au cours des infections mixtes de l'antibiothérapie de première intention des infections graves dans l'attente d'une documentation bactériologique.
- ✓ **Recherche d'un effet synergique et augmentation de la bactéricidie** : Objectif le plus recherché, justifié lorsque la bactéricidie est difficile à obtenir avec un seul antibiotique. En pratique, la synergie est presque toujours obtenue lorsqu'on associe deux antibiotiques de familles différentes et de mécanisme d'action différents (β lactamine et aminoside par exemple)
- ✓ **Prévention et limitation de l'émergence de mutants résistants** : Objectif souhaitable mais pas toujours atteint et difficile à vérifier. Le risque de sélection est élevé avec certains antibiotiques et les infections hospitalières liées aux soins (infections nosocomiales).

b. Inconvénients des associations :

L'antagonisme avec risque d'inactivation représente l'inconvénient majeur des associations d'antibiotiques.

Il peut être secondaire à divers mécanismes :

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

c. Règles à respecter

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

d. Indications des associations

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

✓ **Le micro-organisme :**

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

✓ **Le site Infectieux :**

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

✓ **Terrains :** les états d'immunodépression (malade cirrhotique, malade sous traitement immunosuppresseur, malades ayant une hémopathie maligne, neutropénies à risque élevé) représentent une indication pour l'association des antibiotiques dans le but d'élargir le spectre et d'obtenir une bactéricidie rapide.

✓ **Antibiotiques :** trois antibiotiques doivent toujours être prescrits en association : Rifampicine, Fosfomycine, Acide fucidique.

Concernant les fluoroquinolones, leur prescription en association est recommandée au cours des septicémies, des infections broncho-pulmonaires nosocomiales et des infections ostéo-articulaires, par contre, ils peuvent être prescrits en monothérapie au cours de la fièvre typhoïde, des rickettsioses, des pyélonéphrites aiguës, des infections génitales basses, des infections broncho-pulmonaires et des septicémies des sujets immunocompétents.

2. POSOLOGIE

Le respect de la dose journalière est une condition de réussite de l'antibiothérapie. La dose d'antibiotique doit être adaptée au poids du patient, donc calculée en mg/Kg/Jour et aussi en fonction des possibilités d'épuration rénale et/ou hépatique.

La détermination de la posologie optimale dépend du germe présumé ou identifié, de la localisation de l'infection, du terrain et de la toxicité de l'antibiotique.

Pour les aminosides, glycopeptides, tétracyclines et macrolides, la posologie est indépendante du niveau de gravité de l'infection.

Pour les β lactamines et les fluoroquinolones, la posologie est adaptée à la gravité de l'infection et à la sensibilité présumée du germe car leur efficacité « temps dépendante » et à index thérapeutique large peuvent varier en fonction de la gravité du tableau clinique et de la sensibilité présumée du germe, leur marge thérapeutique est large et leur diffusion est faible surtout dans le LCR.

Une forte dose initiale dite « dose de charge » peut être indiquée pour les aminosides, car leur efficacité est « concentration dépendante » ainsi que pour certains antibiotiques à demi vie longue tel que la telcoplanine afin d'obtenir le plus rapidement possible l'état d'équilibre.

Afin d'éviter une concentration insuffisante et donc sélectionnante au site infectieux, il faut respecter les posologies d'antibiotiques recommandées en tenant compte de la réactualisation de l'évolution des sensibilités des germes.

3. RYTHME

L'efficacité d'une antibiothérapie est surtout liée à la répartition correcte des doses, l'intervalle des prises de l'antibiotique doit être respecté pour avoir des concentrations sériques stables, la demi-vie de l'antibiotique et la fonction rénale doivent être prise en considération.

Certains antibiotiques peuvent être prescrit en monodose quotidienne pour des raisons microbiologiques (les antituberculeux) ou pharmacocinétiques (doxycycline, ceftriaxone ou aminosides).

4. VOIE D'ADMINISTRATION

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

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

a. La voie intraveineuse

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

b. La voie intramusculaire

Elle a une cinétique équivalente à celle de la voie parentérale en 45 minutes. C'est une voie de relais possible à la voie intra veineuse, elle nécessite une hémostase correcte, l'absence d'anti coagulation et une aseptie rigoureuse. Elle est déconseillée en cas de troubles hémodynamiques ou de masse musculaire réduite car l'absorption devient aléatoire. Elle devient contrindiquée si la masse musculaire devient sclérosée par des injections intramusculaires répétées.

La douleur provoquée par l'injection intramusculaire peut être un obstacle important pour les traitements de longue durée.

Ce mode d'administration convient aux antibiotiques à demi vie longue nécessitant un faible nombre d'injection tels que les aminosides, ceftriaxone, telcoplanine.

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

c. La voie orale

Doit être préférée chaque fois que c'est possible. La voie orale est indiquée si les bactéries en cause sont régulièrement sensibles, si l'infection n'est pas sévère (ORL, respiratoire, digestive) et si la biodisponibilité est bonne.

C'est aussi la voie préférée dans les infections graves nécessitant un traitement prolongé (tuberculose, brucellose, fièvre typhoïde)

Elle est souvent la voie de relais pour la voie intramusculaire, elle oblige à veiller à l'intégrité du tube digestif (intégrité anatomique et fonctionnelle (absence de vomissements)), à l'absence d'interférences médicamenteuses ou alimentaires au niveau de l'absorption, à une observance thérapeutique parfaite et à la bioéquivalence des formes injectables et orales ceci est vrai pour les fluoroquinolones (pefloxacine et ofloxacine) dont les formes orales et injectables sont dites bioéquivalentes, dans les autres cas il faut adapter les doses.

Les formes orales sont beaucoup moins onéreuses que les formes injectables et ne nécessitent pas de stratégies de gestion des déchets hospitaliers.

L'inconvénient majeur de la voie orale est l'observance thérapeutique estimée à 50%

d. La voie locale

En dehors des collyres la voie locale est à éviter au maximum car elle expose à des mutants résistants surtout dans les utilisations auriculaires, cutanées et vaginales.

Dans les méningites tuberculeuses l'injection intrathécale d'aminosides peut être réalisée.

5. DUREE

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

Ces durées sont soumises à une réévaluation régulière avec une tendance vers le raccourcissement des durées de traitement de certaines affections.

C'est ainsi que pour un certain nombre d'infections, une durée optimale de traitement peut être établie :

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

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

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

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

C. SURVEILLANCE ET ADAPTATION D'UN TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

L'efficacité doit être évaluée après 48 à 72 heures. Il faut éviter de changer une antibiothérapie avant 48h à moins qu'un évènement clinique ou bactériologique n'impose un changement.

Dans les traitements prolongés l'efficacité d'une antibiothérapie est évaluée sur l'efficacité clinique, la stérilisation des prélèvements bactériologiques, la surveillance des paramètres biologiques (hémogramme, CRP), radiographiques et échographiques.

Les dosages des concentrations sériques des antibiotiques au pic et à la vallée doivent être pratiqués à 48 h et ont un intérêt pratique pour :

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

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

D. LA TOLERANCE AU TRAITEMENT PRESCRIT

Certains antibiotiques ont des effets indésirables considérés intolérances au traitement prescrit, c'est le cas des :

- ✓ Allergies, fièvre, convulsions pour les β lactamines à forte dose
- ✓ Colites pour les lincosamides
- ✓ Troubles digestifs pour les macrolides
- ✓ Toxidermies, syndrome de Lyell pour les sulfamides

- ✓ Ototoxicité et néphrotoxicité pour les aminosides
- ✓ Néphrotoxicité et allergies pour les glycopeptides
- ✓ Photosensibilisation, dépôts osseux et dentaires pour les cyclines
- ✓ Hépatotoxicité et troubles neurologiques pour les isoniazides
- ✓ Photosensibilisation, myalgies et arthralgies pour les fluoroquinolones
- ✓ Hématotoxicité pour les phénicolés
- ✓ Néphrotoxicité pour les polypeptides
- ✓ Induction enzymatique et allergie pour la rifampicine

E. ECHEC DE L'ANTIBIOTHERAPIE

La persistance ou la réapparition des signes généraux, en particulier, la fièvre et/ou des signes locaux de l'infection définit l'échec clinique. La persistance de l'agent pathogène initial définit l'échec bactériologique qui doit être différencié d'une surinfection (nouvel agent pathogène) ou d'une colonisation par un nouvel agent pathogène sans signes cliniques).

L'échec d'une antibiothérapie probabiliste de ville est une situation fréquente qui représente 20% des admissions dans les services des maladies infectieuses. Ces échecs peuvent être :

- ✓ Non thérapeutiques : viroses, pathologies non infectieuses
- ✓ Thérapeutiques : antibiothérapie inadaptée, résistance bactérienne imprévisible

A l'hôpital, les échecs peuvent être liés à la persistance de la porte d'entrée, l'existence d'un foyer clos de localisation secondaire ou la présence d'un matériel prothétique imposant une antibiothérapie prolongée.

Les conséquences d'une antibiothérapie inadaptée sont importantes aussi bien sur la négativité des prélèvements bactériologiques que sur la majoration du coût des soins et la charge des soins sur le système de santé.

IV. ANTIBIOPROPHYLAXIE

L'antibioprophylaxie se définit comme étant la prescription d'un antibiotique avant une contamination afin de prévenir une infection bactérienne grave non déclarée mais fréquente ou rare. Elle a des indications médicales et chirurgicales.

A. INDICATIONS MEDICALES DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE

Concernent l'entourage d'un malade ou les sujets exposés à un risque. L'antibioprophylaxie peut être primaire (prévention d'une primo-infection) ou secondaire (prévention des récurrences)

1. PRINCIPES GENERAUX

a. Définition du risque

Le risque infectieux doit être bien défini, sérieux par sa fréquence ou sa gravité. La cible bactérienne doit être unique, bien identifiée et de sensibilité prévisible aux antibiotiques.

b. Choix de l'antibiotique

L'antibiotique doit être constamment actif sur le germe responsable, à spectre étroit, à une bonne diffusion sur le site tissulaire concerné et un taux de mutation faible. L'antibiotique doit être peu toxique et peu coûteux.

c. Conduite du traitement

L'antibiotique doit être administré avant ou pendant l'exposition au risque, à pleine dose ou à doses réduites. La monothérapie est de règle. L'antibioprophylaxie peut être continue ou discontinue. La durée de l'antibioprophylaxie doit être bien définie, la plus brève possible. Toutefois la persistance du risque peut imposer une antibioprophylaxie prolongée.

2. INDICATIONS MEDICALES VALIDEES

Ces indications ont connu un important développement au cours des dernières années en raison d'une meilleure application du concept de prévention et de l'augmentation du nombre des immunodéprimés.

Les indications actuellement validées sont :

- ✓ Le rhumatisme articulaire aigu
- ✓ Les méningites à méningocoque
- ✓ Les infections à streptocoque B
- ✓ Les cystites récidivantes de la femme
- ✓ Les infections opportunistes au cours du SIDA (tuberculose et mycobactérioses atypiques)
- ✓ Récidives d'érysipèle des membres inférieurs
- ✓ Infection du liquide d'ascite chez les cirrhotiques
- ✓ Endocardites infectieuses
- ✓ Gangrène gazeuse
- ✓ Pasteurelloses

B. INDICATIONS CHIRURGICALES DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE

Bien codifiée de nos jours, elle vise essentiellement les BMR des infections nosocomiales. Plusieurs études ont établi que ces prescriptions sont souvent inappropriées. Les erreurs les plus fréquentes concernent les indications, le moment de l'administration, la durée inutilement prolongée et la posologie inadaptée.

1. DEFINITION :

Il s'agit de l'administration d'antibiotique(s) avant la contamination bactérienne potentielle, du fait d'une situation à risque au cours d'un geste chirurgical. Pour être efficace en prophylaxie, un antibiotique doit être présent sur le site potentiellement contaminable avant la contamination. Son utilité cesse dès que le risque de contamination cesse.

En pratique, l'antibiotique utilisé en antibioprophyllaxie doit répondre à certains impératifs fondamentaux, il doit :

- ✓ Etre efficace sur les germes potentiellement contaminants
- ✓ Diffuser à concentration efficace dans le site tissulaire concerné
- ✓ Etre administré à pleine dose
- ✓ Etre administré avant le geste à risque
- ✓ Etre arrêté quand cesse l'exposition au risque
- ✓ Avoir le moins d'effets secondaires possibles

Ces impératifs supposent une connaissance de l'épidémiologie des germes contaminants, de leur sensibilité usuelle aux antibiotiques et des concentrations tissulaires de l'antibiotique choisi dans l'organe cible.

La première dose de l'antibioprophyllaxie doit être administrée lors de l'induction anesthésique, sauf en cas de césarienne où l'administration de l'antibiotique doit se faire au clampage du cordon.

La dose unitaire ne doit jamais être inférieure à la dose thérapeutique standard.

La durée de l'antibioprophyllaxie est souvent limitée à la durée de l'acte opératoire, elle est parfois de 24 heures sans jamais dépasser 48 heures.

La poursuite de l'antibiotique après la 24^{ème} heure n'augmente pas l'efficacité de l'antibioprophyllaxie, de même l'administration de l'antibiotique après le geste chirurgical donc après la contamination ne modifie pas la fréquence de survenue des complications infectieuses post opératoires d'où la nécessité d'application stricte des règles d'asepsie et d'hygiène hospitalière.

2. OBJECTIFS :

L'antibioprophylaxie chirurgicale a pour objectif de réduire la fréquence des infections superficielles et/ou profondes du site opératoire. Elle est justifiée pour certaines chirurgies en raison de la fréquence de ces complications, ou pour des procédures qui, bien que rarement compliquées, peuvent l'être par des infections très sévères.

Cette prophylaxie doit être utilisée pour certaines interventions chirurgicales précises pour lesquelles son intérêt est documenté ou hautement probable et doit toujours être associé aux protocoles établis par les comités de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) et relatifs aux précautions d'asepsies usuelles ainsi qu'aux règles d'hygiène hospitalières.

Le respect et l'efficacité des protocoles retenus par chaque établissement de soins devraient faire l'objet d'évaluations périodiques par les CLIN et les comités thérapeutiques (CT). Dans ce cadre il convient de disposer d'un suivi des consommations d'antibiotiques ainsi que d'une surveillance des taux d'infections post opératoires et des germes isolés de ces infections.

La bonne observance des protocoles retenus, l'optimisation des soins, le bon usage des antibiotiques imposent que les protocoles d'antibioprophylaxie fassent l'objet de mises à jour régulières basées sur les données de la surveillance du CLIN et l'évolution des connaissances scientifiques et du développement de l'industrie pharmaceutique tout en évitant les conflits d'intérêt.

3. INDICATIONS :

Elle est fonction du type de chirurgie selon la classification d'ALTEMEÏER, qui tient compte de la fréquence du risque et de l'écologie bactérienne. Ainsi la chirurgie propre et la chirurgie propre contaminée relèvent de l'antibioprophylaxie ; alors que la chirurgie contaminée et la chirurgie sale relèvent de l'antibiothérapie habituelle ou classique.

| | |
|---|---|
| Classe I d'ALTEMEÏER (CHIRURGIE PROPRE) | Pas de traumatisme |
| | Pas d'inflammation |
| | Pas d'ouverture de viscères creux ou contaminés |
| | Pas de rupture d'asepsie |
| | Taux d'infection sans antibiotique : 1 à 1.5% |
| | Taux d'infection avec antibiotique : < 1% |
| Classe II d'ALTEMEÏER (CHIRURGIE PROPRE CONTAMINÉE) | Ouverture d'un viscère creux avec contamination minime (oropharynx, voies respiratoires, tube digestif haut, voies biliaires, appareil urinaire et génital) |
| | Rupture minime d'asepsie |
| | Taux d'infection sans antibiotique : 5 à 15% |
| | Taux d'infection avec antibiotique : < 7% |
| Classe III d'ALTEMEÏER (CHIRURGIE CONTAMINÉE) | Traumatisme ouvert de moins de 4 heures |
| | Chirurgie sur urine ou bile infectée |
| | Contamination importante par le contenu digestif |
| | Présence d'inflammation aiguë sans pus |
| | Rupture majeure d'asepsie |
| | Taux d'infection sans antibiotique > 15% |
| | Taux d'infection avec antibiotique < 15% |
| Classe IV d'ALTEMEÏER (CHIRURGIE SALE) | Traumatisme ouvert depuis plus de 4 heures |
| | Tissus dévitalisés |
| | Infection bactérienne avec ou sans pus |
| | Contamination fécale ou de corps étranger |
| | Viscères perforés |
| | Taux d'infection sans antibiotique >30% |
| | Taux d'infection avec antibiotique diminué |

C. CONDITIONS D'UNE BONNE PRATIQUE DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE

1. Révision des protocoles pilotes existant dans les services de chirurgie
2. Evaluation des résultats préliminaires de l'application de ces protocoles
3. Création de fiches standardisées de saisie de la consommation des antibiotiques
4. Analyse des résultats de l'application des protocoles élaborés d'une façon périodique avec une continuelle mise à jour
5. Création d'un groupe d'élaboration des protocoles qui établira un protocole d'antibioprophylaxie spécifique à l'écologie et à l'option chirurgicale de chaque unité et/ou chaque équipe chirurgicale
6. Création d'un groupe d'application de l'antibioprophylaxie qui comprend, en plus de celui de l'élaboration, les techniciens d'anesthésie et les surveillants des pavillons et/ou des services et/ou des unités. Ce groupe serait responsable de la saisie et de l'analyse périodique et continue des protocoles.
7. Tenue au moins d'une réunion annuelle réunissant les différents utilisateurs des antibiotiques avec le groupe d'élaboration.
8. Révision des protocoles pilotes existants dans les services de chirurgie après leur évaluation.

De multiples études ont montré que plus de 60 à 70 % des patients ont été sous antibiotiques (ATB) à un moment donné de l'hospitalisation. D'autres études, ont rapporté que le taux d'utilisation irrationnelle des ATB varie de 28 à 65 %. L'émergence de bactéries multirésistantes (BMR) résulte d'une utilisation excessive et inappropriée des ATB, associée à une hygiène défectueuse.

En Tunisie, le marché des antibiotiques dans le secteur public a nettement évolué passant de 94 Milliards d'unités en 2006 à 104 milliards en 2012.

Les parts du marché des différentes classes d'antibiotiques prescrites en milieu hospitalier ne sont pas comparables. Les pénicillines viennent en première position et occupent à elles seules environ 68% du marché des antibiotiques, suivies de loin par les macrolides (11%) et les tétracyclines (9%).

Toutefois, la prescription de la triméthoprine, des aminoglycosides, des tétracyclines et des macrolides a régressé.

L'évolution de la consommation des antibiotiques en unités est en nette augmentation ces dernières années, bien qu'en termes de coût elle est plutôt stable grâce à l'introduction de plusieurs génériques et aux appels d'offres. Cette tendance n'est toutefois pas régulière puisqu'une légère diminution de la consommation a été observée en 2010 liée probablement aux mesures d'hygiène préventives entreprises lors de l'épidémie de la grippe porcine.

Par ailleurs, les évolutions observées demeurent préoccupantes ; la prescription de l'ampicilline a nettement diminué au profit d'une augmentation importante de la consommation de l'amoxicilline seule (37%) ou en association avec l'acide clavulanique (147%), il en est de même pour la pipéracilline dont la prescription a diminué contre une augmentation de la consommation de l'association pipéracilline et tazobactam (338%).

Une étroite collaboration entre les prescripteurs, les infectiologues, les bactériologistes, les hygiénistes et les pharmaciens est indispensable car elle permet d'élaborer des protocoles d'antibiothérapie curative et prophylactique pour les situations cliniques les plus courantes et de surveiller étroitement l'écologie bactérienne des différents services.

Ce sont les rôles du comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) et du comité des anti-infectieux (CA) ou comité thérapeutique (CT)

Depuis leur découverte, les antibiotiques ont permis de sauver la vie de millions de personnes à travers le monde. Ils étaient considérés, de ce fait, comme un médicament miracle. Cependant, leur usage massif a conduit inévitablement à l'apparition de souches bactériennes de plus en plus résistantes. Ce phénomène inquiétant, jadis limité aux souches hospitalières, commence à gagner du terrain en communauté. L'absence, pendant plusieurs décennies, d'une politique rigoureuse visant à préserver l'usage des antibiotiques, a fait de la résistance aux antibiotiques un phénomène mondial dont l'impact a été longtemps sous estimé. En Tunisie, la tendance actuelle constatée par la communauté médicale et confirmée par les laboratoires de microbiologie est une source d'inquiétude. En effet, des souches bactériennes multirésistantes (BMR) sont régulièrement isolées dans nos hôpitaux, responsables d'infections nosocomiales graves. De plus, certaines BMR sont isolées dans des infections communautaires, en particulier les entérobactéries sécrétrices de bêtalactamases à spectre étendu. Le problème de l'émergence et de la diffusion des BMR est encore plus préoccupant devant le faible investissement des laboratoires internationaux pour le développement de nouvelles molécules d'antibiotiques. Ceci s'explique, en partie, par la rapidité de l'extension du phénomène de résistance par rapport à la recherche médicale.

Face à cette situation alarmante, la communauté scientifique internationale s'est mobilisée. Ainsi, l'OMS, les sociétés savantes et les gouvernements se sont investis dans des programmes d'éducation sanitaire et d'information de la population sur les risques de mésusage des antibiotiques. Suite au cri d'alarme de l'OMS, une politique de bon usage des antibiotiques a été élaborée dans la plupart des pays pour essayer de renverser la tendance. Dans notre pays, pour éviter que l'on se retrouve un jour démuné face à des infections à des bactéries totalement résistantes aux antibiotiques, une action urgente doit être entreprise englobant aussi bien le secteur public que privé et dans laquelle le médecin généraliste doit jouer un rôle majeur.

V. STRATÉGIE DU BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES

En France l'agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale a été saisie par le ministère de la santé et des affaires sociales afin d'élaborer, en collaboration avec le comité technique national des infections nosocomiales (CTIN) et les principales sociétés savantes concernées (ANAES et AFSSAPS) pour élaborer des recommandations de bonnes pratiques et de bon usage des antibiotiques à l'hôpital dans l'optique d'une démarche qualité et d'une maîtrise de développement de la résistance bactérienne. Les travaux de ces comités ont fourni le socle d'une stratégie pluriannuelle qui se décline autour de sept axes.

En Tunisie le comité des anti-infectieux est appelé à définir une stratégie qui vise à utiliser au mieux les effets bénéfiques des antibiotiques et à réduire au maximum leurs effets indésirables. Cette stratégie groupe les sept axes en aspects techniques et aspects organisationnels.

Toutes ces recommandations engagent la responsabilité de tous les professionnels de santé, y compris les gestionnaires dans leur rôle dans le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Chaque établissement hospitalier doit élaborer et utiliser des recommandations pour mettre en place une politique antibiotique dont le contenu est défini par consensus interne.

Ces recommandations précisent :

- ✓ Le rôle du comité des médicaments dans le bon usage des antibiotiques à l'hôpital
- ✓ Les dispositions relatives à la prescription des antibiotiques à l'hôpital
- ✓ Les rôles des acteurs hospitaliers dans le cadre du bon usage des antibiotiques
- ✓ Les modalités de l'information et de la formation sur le bon usage des antibiotiques à l'hôpital

A. RÔLE DU COMITÉ MÉDICAL DANS LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES A L'HÔPITAL

Un comité médical est créé dans chaque hôpital régional ou universitaire, il groupe les chefs des services médicaux, pharmaceutiques, de médecine dentaire, le directeur et le responsable de la sous direction de la gestion des soins de l'établissement.

Peuvent être également créés au sein du comité médical, d'autres sous comités par décision du directeur de l'établissement sur proposition du dit comité.

Compte tenu du volume des prescriptions et du développement des résistances bactériennes, la gestion des antibiotiques devient une mission prioritaire du comité médical.

La politique de l'établissement est définie dans le cadre des réunions régulières consacrées aux antibiotiques ou déléguée à une sous commission appelée (commission des antibiotiques)

La commission des antibiotiques comprend au minimum un représentant de la pharmacie, du laboratoire de microbiologie, du service des maladies infectieuses, du CLIN, du service ou de l'unité d'hygiène hospitalière, et des services cliniques gros consommateurs des antibiotiques.

La commission des antibiotiques est chargée d'élaborer et de proposer au comité médical la politique des antibiotiques de chaque établissement.

Les principales actions à mettre en œuvre sont :

1. Etablir et actualiser la liste des antibiotiques prescrits à l'hôpital.
2. Etablir la liste des antibiotiques à prescription contrôlée à l'hôpital.
3. Veiller à la diffusion régulière des informations relatives à la consommation et aux coûts des antibiotiques prescrits ainsi que les nouveaux antibiotiques approuvés
4. Analyser la consommation des différents antibiotiques vis-à-vis des résistances bactériennes et de l'activité médicale.
5. Rédiger des recommandations de bonne pratique faisant l'objet d'un consensus des prescripteurs.
6. Participer à l'élaboration, la mise en place et l'évaluation des protocoles d'antibiothérapie dans les services cliniques.

B. DISPOSITIONS RELATIVES A LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES

1. ORGANISATION GÉNÉRALE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES A L'HÔPITAL

Pour des raisons de traitabilité, de surveillance et d'analyse de la consommation des antibiotiques, l'informatisation de la prescription et de la dispensation est nécessaire.

Le choix initial de l'antibiothérapie peut être amélioré par différentes manières:

- ✓ Rédaction des recommandations en fonction des types d'infections.
- ✓ Lister la prescription de certains antibiotiques en fonction de certaines indications et de certains justificatifs (renseignements cliniques, renseignements biologiques et / ou antibiogrammes)
- ✓ Validation de certaines prescriptions par un référent.
- ✓ Réévaluation de la prescription entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour est une règle de bon usage surtout dans l'antibiothérapie probabiliste.
- ✓ La poursuite du traitement au delà du 7^{ème} jour doit être documentée ou soumise à l'avis d'un médecin sénior.

Chaque comité des antibiotiques doit définir la stratégie la plus adaptée à la situation locale.

2. MODALITÉS DE PRESCRIPTIONS DESTINÉES À PRÉVENIR L'ÉMERGENCE DE BACTÉRIES RÉSISTANTES

Les règles d'utilisation des antibiotiques doivent permettre de limiter l'émergence de bactéries résistantes non seulement dans le foyer initial mais aussi dans les flores commensales.

a. Recommandations relatives à l'antibiothérapie curative.

- ✓ Limiter l'antibiothérapie aux infections dont l'origine bactérienne est documentée ou probable et pour lesquelles d'autres mesures ne suffisent pas.
- ✓ Respecter les posologies et le rythme d'administration de façon à assurer des concentrations appropriées au site de l'infection ; se méfier des sous dosages.
- ✓ Pour des antibiotiques à activités comparables préférer ceux dont l'impact sur la flore commensale est le plus faible.
- ✓ Limiter la durée totale du traitement par une réévaluation du choix initial entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour et par la justification du bien fondé de la prolongation du traitement au-delà du 10^{ème} jour.

b. Recommandations relatives aux associations d'antibiotiques.

- ✓ Le recours aux associations d'antibiotiques vise à éviter l'émergence de bactéries résistantes dans le foyer infectieux, il aboutit à une bactéricidie accrue et à l'élargissement du spectre anti bactérien mais ces associations doivent associer les bactéricides entr'eux et les bactériostatiques entr'eux afin d'avoir des effets synergiques et non des effets antagonistes. Une fois la bactérie est isolée et l'antibiogramme est réalisé, cette association doit être réévaluée et révisée.

c. Recommandations relatives à l'antibioprophylaxie chirurgicale.

- ✓ Respecter strictement les indications et les schémas validés
- ✓ Respecter les règles d'administration :
 - Injection intraveineuse au moment de l'induction anesthésique.
 - Dose unitaire adéquate jamais inférieure à la dose thérapeutique.
 - Durée limitée à l'acte opératoire, parfois à 24h sans jamais dépasser 48h.

C. RÔLE DES ACTEURS HOSPITALIERS DANS LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES

Le bon usage des antibiotiques implique de nombreux acteurs et impose une organisation transversale.

1. LES LABORATOIRES DE BACTÉRIOLOGIE

- ✓ Chaque hôpital devrait bénéficier des services d'un laboratoire de microbiologie ou au moins d'un biologiste qualifié en bactériologie.
- ✓ Chaque clinicien doit effectuer chaque fois que c'est possible, et dans de bonnes conditions, les prélèvements bactériologiques nécessaires avant toute antibiothérapie.
- ✓ Renforcer les laboratoires de bactériologie pour accomplir convenablement leur tâche afin de mieux guider l'antibiothérapie et réduire la fréquence des antibiothérapies probabilistes.

- ✓ L'implantation d'un système d'information médicale au sein de ces laboratoires est indispensable. Elle doit permettre la gestion des dossiers des malades ainsi que la surveillance épidémiologique.
- ✓ La mise en place de procédures internes et externes de contrôle de qualité des techniques de détection des résistances bactériennes est indispensable afin de développer un système de surveillance informatisé pour tout l'hôpital, capable de déceler précocement les nouvelles résistances bactériennes et la survenue d'une infection endémique.
- ✓ Produire régulièrement et périodiquement des informations relatives aux résistances des principales espèces bactériennes aux antibiotiques et adresser régulièrement et périodiquement ces informations au CLIN, au service d'hygiène hospitalière, au comité des antibiotiques et aux services cliniques.
- ✓ Prévenir les services cliniques et le service d'hygiène, le plus précocement possible, du portage des bactéries multirésistantes (BMR) aux antibiotiques, afin de mettre en place les mesures de lutte adéquates.
- ✓ Standardiser l'antibiogramme afin de rationaliser l'exploitation des données relatives à l'évolution de la résistance bactérienne à l'échelle nationale.
- ✓ Améliorer la collaboration entre les cliniciens et les microbiologistes afin d'éviter les erreurs d'interprétation et les prescriptions inutiles des antibiotiques.

2. LES SERVICES DE LA PHARMACIE

Dans chaque hôpital, tout service de la pharmacie doit mettre en œuvre un système de recueil des données et d'information qui permettra le suivi de la consommation des différents antibiotiques. Ce système doit permettre de fournir de façon régulière et périodique des données :

- ✓ Exprimées en coût, en doses journalières et/ou en journées de traitement.
- ✓ Croisées avec des paramètres d'activité médicale et avec des données relatives à la résistance bactérienne
- ✓ Permettant de détecter des consommations inhabituelles et d'en analyser les raisons.
- ✓ Fournir et actualiser en collaboration avec le comité des antibiotiques (CA) et le CLIN, la liste des antibiotiques disponibles.
- ✓ S'assurer de la conformité des prescriptions avec les modalités de la politique de l'antibiothérapie de l'hôpital.

3. LES SERVICES CLINIQUES

Le comité des antibiotiques (CA) doit élaborer, en collaboration avec les services cliniques, des protocoles adaptés aux situations cliniques les plus fréquentes ou induisant l'antibiothérapie à large spectre.

De tels protocoles sont indispensables dans les services fortement consommateurs d'antibiotiques, les unités ayant de nombreux prescripteurs, les services à risque élevé de résistances bactériennes comme les services de réanimation.

Ces protocoles doivent être périodiquement évalués, mis à jour et révisés.

4. L'INFECTIOLOGUE ET LE RÉFÉRENT

La consultation à l'échelle hospitalière d'un infectiologue ou d'un référent pour la prescription des antibiotiques à usage non courant permettra de stabiliser la résistance des germes aux antibiotiques et de diminuer les dépenses.

5. LES SERVICES D'HYGIÈNE HOSPITALIÈRE

Chaque hôpital doit avoir un service ou une unité d'hygiène hospitalière pour lutter contre les infections liées aux soins et promouvoir l'hygiène hospitalière. Ces services ou unités doivent avoir les moyens financiers, matériels et pédagogiques pour accomplir convenablement leurs tâches de lutte contre les infections liées aux soins, la maîtrise du risque infectieux, la formation et le recyclage du personnel quelque soit son grade.

Ces services d'hygiène hospitalière doivent promouvoir des standards efficaces sous forme de recommandations ou protocoles relatives au lavage des mains, aux solutions hydro-alcooliques, au port des gants, au traitement des surfaces, aux détergents, aux antiseptiques etc. ...

Ces services d'hygiène hospitalière doivent contribuer aux changements des mentalités ainsi qu'aux changements des attitudes et conduites pratiques en réalisant des audits et des enquêtes CAP par et pour le personnel ainsi que des quiz de formation au profit du personnel.

D. RÔLE DE L'INTERFACE VILLE-HÔPITAL

Actuellement il existe un profond cloisonnement entre la prise en charge des infections bactérienne en ville et à l'hôpital, le rôle du médecin de famille est déterminant d'abord dans la lutte contre l'automédication qui hélas est de plus en plus surprenante avec ces produits tableau A en libre vente dans les officines, ensuite dans le respect des protocoles et consensus.

Les interactions ville-hôpital sont nombreuses :

- ✓ Les infections sévères acquises en ville sont généralement hospitalisées, il est de droit pour tout médecin de ville d'avoir une rétro-information avec conclusion de sortie. C'est un devoir de confraternité avec les cliniques privées mais c'est une faute grave non justifiable avec les médecins des hôpitaux.
- ✓ D'autre part certaines (IAS) infections associées aux soins (infections nosocomiales) ne se déclarent qu'après la sortie du malade et sont alors prises en charge par le médecin de ville ou le médecin de famille.
- ✓ Les séances de formation médicale continue (FMC) organisées dans le cadre du développement professionnel continu (DPC) sont animées par des médecins hospitaliers de la région et parfois par des experts nationaux ou internationaux conviés par les laboratoires pharmaceutiques mais toujours hospitalo-universitaires côtoyant les conflits d'intérêt.

E. L'INFORMATION ET LA FORMATION

Ce sont des aspects essentiels du bon usage des antibiotiques à l'hôpital

1. L'INFORMATION

- ✓ Fournir aux médecins de façon périodique un relevé des souches bactériennes découvertes ainsi que leur sensibilité aux antibiotiques. Ces résultats doivent être centralisés au niveau d'un observatoire ou laboratoire national de résistance, pour qu'ils puissent être exploités à l'échelle nationale.

- ✓ Au sein de l'établissement de soins, les informations produites par le laboratoire de microbiologie, la pharmacie et/ou les services cliniques, doivent être connectées et échangées. Le comité des antibiotiques (CA) doit présenter une synthèse de ces informations à chaque professionnel de santé et surtout les nouveaux recrues.
- ✓ Développer un guide des antimicrobiens et des recommandations de bonne prescription pour la prophylaxie et les traitements anti-infectieux. Ce document doit être régulièrement mis à jour et diffusé, à tous les décideurs et les prescripteurs, à l'intérieur de pays à titre indicatif et consultatif.

2. LA FORMATION

Les programmes de formation des professionnels de santé doivent promouvoir au niveau de la formation initiale et continue les enseignements relatifs à l'épidémiologie et la maîtrise du risque infectieux en milieu hospitalier ainsi que la surveillance et les moyens de la maîtrise des résistances bactériennes.

Cette formation se situe à plusieurs niveaux :

- ✓ **Au niveau de la formation médicale de base (FMB) :** Enseignement de la prescription des antibiotiques et de la résistance bactérienne aux étudiants en médecine, médecine dentaire, pharmacie, sages femmes et infirmières ainsi qu'aux autres professionnels de santé administrateurs (décideurs) et responsables des soins infirmiers. Cet enseignement devrait se faire sous forme d'enseignement dirigé pour mettre l'apprenant en situation réelle de prescription.
- ✓ **Au niveau des stages hospitaliers :** Formation des internes et des résidents au début de chaque semestre sur la prescription des antibiotiques, la maîtrise du risque infectieux, la prévention des infections liées aux soins (infections nosocomiales) et l'hygiène hospitalière.
- ✓ **Au niveau de l'enseignement post universitaire :** Formation continue personnalisée des responsables des différents services des pôles hospitaliers ou du pays, combinée à une formation adaptée des référents des différents services cliniques.
- ✓ **Au niveau du développement professionnel continu :**
 - Promouvoir et encourager l'enseignement post universitaire dans tous les gouvernorats pour créer des cercles de rencontre et des cercles de discussion entre médecins hospitalo-universitaires et médecins hospitalo-sanitaires, ce cadre permettrait une amélioration de la prescription des antibiotiques et une réduction du coût des maladies infectieuses sur le système de santé.
 - Organiser des séances de formation appropriées et une éducation continue au niveau de l'hôpital afin d'améliorer les connaissances du personnel de santé sur le diagnostic, la microbiologie et l'épidémiologie des infections, ainsi que sur les principes de base d'une antibiothérapie adéquate et la résistance microbienne.

F. OBSERVATOIRE NATIONAL DE LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX ANTIBIOTIQUES

Il est nécessaire de disposer au niveau national de données représentatives et valides sur l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques des principales espèces bactériennes d'intérêt médical. Un observatoire national de la résistance bactérienne doit disposer de moyens informatiques et humains suffisants pour regrouper les informations recueillis par les centres nationaux de référence, les laboratoires de bactériologie des différents hôpitaux, les réseaux déjà existants, les CCLIN ou CLIN. Une fois saisies, compilées et analysées, ces données permettent de dégager les tendances évolutives et d'identifier les phénomènes épidémiques. Un comité d'experts assurera la pérennité des actions engagées et les ajustements nécessaires en fonctions des données de cet observatoire national.

VI. CONCLUSION

L'usage rationnel des antibiotiques est une préoccupation nationale où le médecin de première ligne doit jouer un rôle important. Afin d'optimiser sa prescription, le praticien doit penser aux règles de prescription des antibiotiques et à la stratégie de bon usage des antibiotiques parce que le succès de l'antibiothérapie est mixte, guérir le malade est un objectif individuel et prévenir la sélection des mutants résistants est un objectif communautaire. Pour atteindre simultanément ces deux objectifs le praticien doit suivre une démarche rigoureuse basée sur une bonne analyse sémiologique du tableau clinique et une bonne connaissance des germes en cause. Le choix de l'antibiotique repose sur un ensemble de critères liés à la bactérie présumée responsable, au terrain, à la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'antibiotique sans négliger les implications écologiques et économiques de l'antibiothérapie.

TABLE DES MATIÈRES

| | | |
|------|--|----|
| I. | INTRODUCTION..... | 1 |
| II. | FAUT-IL PRESCRIRE UNE ANTI-BIOTHERAPIE ? | 1 |
| III. | ANTI-BIOTHERAPIE CURATIVE..... | 2 |
| A. | CRITERES DE CHOIX D'UN ANTI-BIOTIQUE..... | 2 |
| 1. | CRITERES BACTERIOLOGIQUES | 2 |
| 2. | CRITERES PHARMACOLOGIQUES..... | 4 |
| 3. | CRITERES INDIVIDUELS | 6 |
| 4. | CRITERES TOXICOLOGIQUES..... | 7 |
| 5. | CRITERES ECOLOGIQUES..... | 7 |
| 6. | CRITERES ECONOMIQUES..... | 7 |
| B. | MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION : COMMENT PRESCRIRE ? | 8 |
| 1. | MONOTHERAPIE OU ASSOCIATION | 8 |
| 2. | POSOLOGIE..... | 10 |
| 3. | RYTHME | 10 |
| 4. | VOIE D'ADMINISTRATION | 10 |
| 5. | DUREE | 11 |
| C. | SURVEILLANCE ET ADAPTATION D'UN TRAITEMENT ANTI-BIOTIQUE | 12 |
| D. | LA TOLERANCE AU TRAITEMENT PRESCRIT | 12 |
| E. | ECHEC DE L'ANTI-BIOTHERAPIE | 13 |
| IV. | ANTI-BIOPROPHYLAXIE | 13 |
| A. | INDICATIONS MEDICALES DE L'ANTI-BIOPROPHYLAXIE | 13 |
| 1. | PRINCIPES GENERAUX | 13 |
| 2. | INDICATIONS MEDICALES VALIDEES | 14 |
| B. | INDICATIONS CHIRURGICALES DE L'ANTI-BIOPROPHYLAXIE..... | 14 |
| 1. | DEFINITION : | 14 |
| 2. | OBJECTIFS : | 15 |
| 3. | INDICATIONS : | 15 |
| C. | CONDITIONS D'UNE BONNE PRATIQUE DE L'ANTI-BIOPROPHYLAXIE | 16 |
| V. | STRATEGIE DU BON USAGE DES ANTI-BIOTIQUES | 17 |
| A. | RÔLE DU COMITÉ MÉDICAL DANS LE BON USAGE DES ANTI-BIOTIQUES A L'HÔPITAL | 18 |
| B. | DISPOSITIONS RELATIVES A LA PRESCRIPTION DES ANTI-BIOTIQUES | 18 |
| 1. | ORGANISATION GÉNÉRALE DE LA PRESCRIPTION DES ANTI-BIOTIQUES A L'HÔPITAL | 18 |
| 2. | MODALITÉS DE PRESCRIPTIONS DESTINÉES À PRÉVENIR L'ÉMERGENCE DE BACTÉRIES RÉSISTANTES | 19 |
| C. | RÔLE DES ACTEURS HOSPITALIERS DANS LE BON USAGE DES ANTI-BIOTIQUES | 19 |
| 1. | LES LABORATOIRES DE BACTERIOLOGIE..... | 19 |
| 2. | LES SERVICES DE LA PHARMACIE | 20 |
| 3. | LES SERVICES CLINIQUES..... | 20 |
| 4. | L'INFECTIOLOGUE ET LE RÉFÉRENT | 21 |
| 5. | LES SERVICES D'HYGIÈNE HOSPITALIÈRE | 21 |
| D. | RÔLE DE L'INTERFACE VILLE-HÔPITAL..... | 21 |
| E. | L'INFORMATION ET LA FORMATION | 21 |
| 1. | L'INFORMATION | 21 |
| 2. | LA FORMATION | 22 |
| F. | OBSERVATOIRE NATIONAL DE LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX ANTI-BIOTIQUES | 23 |
| VI. | CONCLUSION..... | 23 |