



Année 2022

Thèse N° 203/22

ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES AU SEIN de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès 2016-2018

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/05/2022

PAR

M. LAMSALLA ILYAS

Né le 19/08/1994

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Antibiotiques- consommation des antibiotiques- DDJ/1000JH-
Résistance bactérienne- Bon usage

JURY

M. ER-RAMI MOHAMMED..... PRÉSIDENT

Professeur de Parasitologie

M. EL KARTOUTI ABDESLAM..... RAPPORTEUR

Professeur de Pharmacie clinique

M. MODDEN MOHAMMED KARIM.....

Professeur de Médecine interne

Mme. EL BOUKHRISSI FATIMA.....

Professeur de Biochimie

M. SBITI MOHAMMED.....

Professeur agrégé de Microbiologie

} JUGES

Dédicaces

Aucun mot ne pourrait exprimer des sentiments comme la gratitude, l'amour, le respect ou la reconnaissance. C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que je dédie cette thèse

Tous les mots du monde ne pourraient suffire pour exprimer mes sentiments envers vous.

A ma très chère mère

Ce travail est le fruit de tes efforts, de ton amour, de tes prières et de tes encouragements, tu as consacré le meilleur de toi-même à notre éducation et à notre réussite. Puisse le Grand Dieu me permettre de te rendre au centuple, tes peines, tes sacrifices n'ont pas de mesure à mes yeux. Aujourd'hui j'aimerais t'offrir la récompense de tes efforts en te disant toute la fierté et le bonheur que j'ai de t'avoir comme maman chérie... Sois rassurée chère maman de mon indéfectible attachement. Que DIEU t'accorde longue vie auprès de nous.

A mon très cher père

Permits-moi de couler une larme de bonheur pour te dire merci papa, ton souci majeur est le demeure le bonheur et la réussite de tes enfants, tes prières, tes conseils, ta rigueur dans notre éducation, ton amour du travail bien fait, ton honnêteté et tous les sacrifices consentis pour notre éducation m'ont guidé chaque jour de ma vie, que dieu t'accorde santé et longévité et qu'il m'aide à ce que je puisse accomplir pleinement mes devoirs envers toi, merci d'avoir être toujours là pour moi.

A ma très chère sœur Hajar

Tu as toujours été près de moi, tu m'as toujours offert beaucoup de tendresse et d'affection. Merci adorable sœur puisse Allah, le Très-haut t'accorder une vie heureuse et un avenir prospère.

A mon cher petit frère Mohammed

Puisse dieu te garder, éclairer ta route et t'aider à réaliser tes rêves les plus chers.

A mes très chers amis

Mostafa Sekfisi, Mohammed Demjani, Smail Lkartousi, mohamed slougui, Younes laadem, soufian Droussi, Achraf laiz, Ikrame Maazouz, Oussama Lakhdar, Otman taybi

...

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées. Vous êtes pour moi des frères, des sœurs et des amis sur qui je peux compter.

SBARK LAH ALIKOUM

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A tous ceux qui m'ont transmis leur savoir depuis la maternelle jusqu'à ce jour.

A tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce travail. A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager l'entre humain, d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique et social.

A toutes les personnes malades et qui souffrent, que dieu nous aide à apaiser vos souffrances, que dieu vous garde et vous accorde des jours meilleurs.

Remerciements

À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE MONSIEUR ER-RAMI

MOHAMMED

Professeur de parasitologie

Nous sommes très honorés par votre présence dans la présidence de notre jury de thèse.

Nous vous présentons tout notre respect devant vos compétences professionnelles, vos

qualités humaines et votre disponibilité pour vos étudiants. Nous vous prions, cher

maître, d'accepter ce travail en témoignage à notre grande estime et profonde gratitude.

*À NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE MONSIEUR EL KATROUTI
ABDESLAM*

Professeur de pharmacologie

Je vous remercie de m'avoir fait confiance en acceptant de diriger cette thèse. Vos conseils et critiques ont toujours été constructifs. Vos remarques et vos encouragements m'ont été d'une grande utilité. Vous m'avez guidé et aidé avec disponibilité, bienveillance et patience au long de ce travail.

Veillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

*À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MADAME EL BOUBOUKHRISSI
FATIMA*

Professeur de biochimie

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites de siéger parmi notre jury de thèse. Nous portons une grande considération tant pour votre extrême gentillesse que pour vos qualités professionnelles. Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE MONSIEUR SBITI MOHAMMED

Professeur de microbiologie

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury. Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession. Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage de notre grand respect.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MONSIEUR MOUDDEN

MOHAMMED KARIM

Professeur de médecine interne

C'est pour moi un honneur et un grand privilège de vous avoir dans mon jury de thèse. Merci pour la simplicité que vous avez témoigné acceptant de siéger parmi mon jury de thèse. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon gratitude et de mon grande estime.

PLAN

INTRODUCTION	11
MATÉRIEL ET MÉTHODES	13
I. Type, lieu et période d'étude	14
II. Méthodologie	14
III. Recueil des données	16
IV. L'analyse des résultats	17
RÉSULTATS	18
I. La répartition des services hospitaliers en secteurs d'activités	19
II. La consommation des antibiotiques en DDJ/1000JH.....	20
1. L'analyse de la consommation globale de toutes les familles d'antibiotiques confondues	20
2. L'analyse de la consommation globale par familles d'antibiotiques en DDJ/1000JH	21
3. L'analyse de la consommation globale d'antibiotique par secteurs d'activités en DDJ/1000JH	27
4. L'analyse de la consommation moyenne par familles antibiotiques et par secteurs d'activités en DDJ/1000JH	31
5. L'analyse de l'évolution la consommation globale des molécules d'intérêts en DDJ/1000JH	35
a. Céftazidime.....	35
b. Carbapénèmes	36
c. Glycopeptides	37
d. Polymyxines	38
e. Fluoroquinolones	39
6. L'analyse de la consommation des antibiotiques d'intérêts par les différents secteurs d'activités en DDJ/1000 JH	41

a. Céftazidime	41
b. Carbapénèmes	42
c. Glycopeptides	42
d. Polymyxines	43
e. Fluoroquinolones	44
III. Répartition de quelques indications bénéficiant de prescriptions d'antibiotiques	45
DISCUSSION	49
I. Introduction générale	50
1. Définition de l'antibiotique	50
2. Généralités sur les antibiotiques	51
a. Type d'activité	51
b. Pharmacocinétique	52
3. Rappel sur la structure bactérienne.....	53
4. Mode d'action des antibiotiques	54
a. Les antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne	54
b. Les antibiotiques agissant sur la membrane cytoplasmique	54
c. Les antibiotiques inhibant la synthèse protéique	54
d. Les antibiotiques inhibant la synthèse ou le fonctionnement des acides nucléiques	54
e. Les antibiotiques agissant sur le métabolisme intermédiaire	55
II. L'antibiorésistance.....	56
1. Principaux mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques	56
a. La résistance naturelle	56
b. La résistance acquise	57
c. La résistance croisée	57

2. Mécanismes biochimiques de résistances aux antibiotiques	57
3. Les bactéries multi-résistantes	59
a. Définition.....	60
b. Classification des bactéries multi-résistantes	60
c. Les principales bactéries multi-résistantes aux antibiotique (BMR)	61
4. La relation entre la résistance et la consommation des antibiotiques en milieu hospitalier	64
a. Méthodes microbiologiques.....	64
b. Méthodes écologiques.....	64
c. Méthodes pharmaco-épidémiologiques	65
d. Méthodes d'infections expérimentales	65
5. Conséquences de l'antibiothérapie sur la flore intestinale	66
6. Impact économique de la résistance aux antibiotiques	67
III. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens.....	68
IV. Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours	69
1. Principes généraux	69
2. Éviter une prescription inutile d'antibiotique.....	70
3. Conseils concernant les indications et les modalités de prescription	71
V. Notion de l'antibiotique critique	73
VI. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé	73
1. Dispositions relatives à la prescription des antibiotiques	73
2. Modalités de prescriptions destinées à prévenir l'émergence de bactéries résistantes	74
VII. Évolution de la consommation des antibiotiques	78

1. Dans le Monde	78
2. Au Maroc	79
DISCUSSIONS DES RÉSULTATS	81
I. Ampleur du problème	82
II. L'analyse de la consommation des antibiotiques	83
1. L'analyse de la consommation globale des antibiotiques en DDJ/1000 JH ...	84
2. L'analyse de la consommation globale par famille d'antibiotique en DDJ/1000JH	85
3. L'analyse de la consommation globale des antibiotiques par secteur d'activité en DDJ/1000JH	87
4. L'analyse de la consommation globale des molécules d'intérêt par secteur d'activité en DDJ/1000JH	88
a. Consommation des fluoroquinolones	88
b. Consommation de la céftazidime	89
c. Consommation des carbapénèmes	89
d. Consommation des Glycopeptides	90
e. Consommation des polymyxines	91
RECOMMANDATION	96
CONCLUSION	99
RÉSUMÉS	101
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	107

LISTE DES ABRÉVIATIONS

DDJ	: Dose définie journalière
JH	: Journées d'hospitalisation
HMMI	: Hôpital militaire My Ismail de Meknès
OMS	: Organisation mondiale de santé
ATB	: Antibiotique
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ARN	: Acide ribonucléique
CMI	: Concentration minimale inhibitrice
CMB	: Concentration minimale bactéricide
Cmax	: Concentration maximale
LCR	: Liquide céphalo–rachidien
SNC	: Système nerveux central
BGP	: Bactérie gram positif
BGN	: Bactérie gram négatif
PLP	: Protéine liante a la pénicilline
BMR	: Bactérie multi–résistante
BHRe	: Bactérie hautement résistante
EBLSE	: Entérobactéries productrices de bêta–lactamases à spectre élargi
SARM	: Staphylococcus aureus résistant à la meticilline
S.aureus	: Staphylococcus aureus
PARC	: Pseudomonas aeruginosa résistant à la ceftazidime
ABMR	: Acinetobacter baumannii multirésistant aux bêta–lactamines
A.baumannii	: Acinetobacter baumannii
P.aeruginosa	: Pseudomonas aeruginosa

EPC	: Les entérobactéries productrices de tout type de carbapénémase
ERG	: Enterococcus faecium résistant aux glycopeptides
IAS	: Infection associées aux soins
CMP	: Concentration prévenant les mutations
CFU	: Unité formatrice de colonies
RAM	: Résistance aux antimicrobiens
BIP	: Produit intérieur brut
TDR	: Test diagnostic rapide
C3G	: Céphalosporine 3eme génération
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
COMEDIS	: Commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles
DCI	: Dénomination commune internationale

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Services et secteurs d'activités.

Tableau 2 : Évolution de la consommation globale des antibiotiques par secteur d'activité en DDJ/1000JH

Tableau 3 : Répartition des certaines indications bénéficiant de prescriptions antibiotiques pour le secteur de chirurgie

Tableau 5 : Répartition de certaines indications bénéficiant de prescriptions antibiotiques pour le secteur de réanimation

Tableau 6 : Répartition de certaines indications bénéficiant de prescriptions antibiotiques pour le secteur de gynécologie

Tableau 7 : Répartition de certaines indications bénéficiant de prescriptions antibiotiques pour le service de pneumologie

Tableau 8 : Type d'activité des principales classes d'antibiotiques

Tableau 9 : Consommation globale moyenne des antibiotiques toutes familles confondues en DDJ/1000JH

Tableau 10 : Consommation des antibiotiques par familles d'antibiotiques

Tableau 11 : Consommation des antibiotiques par secteurs d'activités en DDJ/1000JH

Tableau 12 : Consommation des fluoroquinolones par secteur d'activité

Tableau 13 : Consommation de la céftazidime par secteur d'activité en DDJ/1000JH

Tableau 14 : Consommation des carbapénèmes par secteur d'activité en DDJ/1000JH

Tableau 15 : Consommation des Glycopeptides par secteur d'activité en DDJ/1000JH

Tableau 16 : Consommation des polymyxines par secteur d'activité en DDJ/1000JH

Tableau 17 : consommation globale des polymyxines en DDJ/1000JH

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : La consommation globale de toutes les familles d'antibiotiques confondues (exclus les anti –bacillaires).

Figure 2 : la consommation globale par familles d'antibiotiques en DDJ/1000JH

Figure 3 : Pourcentage de la consommation par familles d'antibiotiques

Figure 4 : Évolution de la consommation des bêtalactamines

Figure 5: évolution de la consommation des macrolides

Figure 6 : évolution de la consommation des aminosides

Figure 7 : évolution de la consommation des imidazolés

Figure 8 : Moyenne de consommation par secteur d'activité en DDJ/1000JH

Figure 9 : consommation par famille d'antibiotique du secteur de médecine en DDJ/1000JH

Figure 10 : consommation par famille d'antibiotiques du secteur de psychiatrie en DDJ/1000JH

Figure 11 : Évolution de la consommation de la céftazidime 1g entre 2016 et 2018 en DDJ/1000JH

Figure 12 : Évolution de la consommation des carbapénèmes entre 2016 et 2018 en DDJ/1000JH

Figure 13 : Évolution de la consommation de la Vancomycine 500 mg inj en DDJ/1000JH entre 2016 et 2018

Figure 14 : Évolution de la consommation de la Colimycine 1 g inj en DDJ/1000JH entre 2016 et 2018

Figure 15 : Évolution de la consommation de la ciprofloxacine 500 mg orale en DDJ/1000JH entre 2016 et 2018

Figure 16 : Évolution de la consommation de la ciprofloxacine 200 mg en DDJ/1000JH entre 2016 et 2018

Figure 17 : La consommation céftazidime 1g injectable par secteurs d'activités en DDJ/1000JH

Figure 18 : La consommation de l'imipénème par secteurs d'activités en DDJ/1000JH

Figure 19 : La consommation Vancomycine 500 mg injectable par secteurs d'activités en DDJ/1000JH

Figure 20 : La consommation colimycine 1 g inj par secteurs d'activités en DDJ/1000JH

Figure 21 : consommation de la ciprofloxacine 500 mg cp par secteurs d'activités en DDJ/1000JH

Figure 22 : consommation de la ciprofloxacine 200 mg injectable par secteurs d'activités en DDJ/1000JH

Figure 23 : Structure de la paroi bactérienne des bactéries Gram positif et Gram négatif

Figure 24 : Principaux mécanismes d'action des antibiotiques

Figure 25 : Mécanismes biochimiques de résistances aux antibiotiques

Figure 26 : Comparaison de la consommation des antibiotiques dans différents pays en dose journalière définie (DDJ) pour 1000 habitants en 2015

Figure 27 : Évolution de la consommation mondiale des antibiotiques entre 2000 et 2014

Figure 28 : consommation globale des antibiotiques en pourcentage

INTRODUCTION

La découverte et le développement des antibiotiques ont constitué un progrès majeur qui a révolutionné l'histoire de la médecine. En effet ces nouveaux médicaments ont permis l'amélioration du pronostic des infections bactériennes difficilement guérissables jusqu'alors ; associés au développement des mesures d'hygiène public et de la vaccination, ils ont permis une baisse de mortalité due aux maladies infectieuses.

En effet, seulement quelques années après l'introduction de la pénicilline en thérapeutique, il a été constaté l'émergence de souches résistantes à cet antibiotique. Ainsi, pour chaque nouvel antibiotique introduit en thérapeutique, la découverte de souches bactériennes résistantes à cet antibiotique est fréquemment rapportée, quelques années après son introduction.

- Devant l'absence de protocoles de prescription des antibiotiques dans notre structure hospitalière et comme il est communément reconnu que les mauvaises habitudes en matière des prescriptions favorisent l'émergence de résistances, nous avons trouvé nécessaire la réalisation d'une évaluation de l'évolution de la consommation des antibiotiques qui ont été prescrits durant les 2016–2017–2018 dont le but est l'évaluation rétrospective et descriptive de la consommation des antibiotiques dans notre établissement pour avoir des éléments d'orientation pour notre politique de prescriptions de ces molécules.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

L'étude s'est basée sur les données du programme de gestion pharmaceutique à savoir les fiches sorties par produits, les fiches sorties par services des antibiotiques pour les années 2016–2017–2018.

I. Type, lieu et période d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective de l'évolution de la consommation des antibiotiques au niveau de l'HMMI, dont le calcul statistique des DDJ/1000JH a été effectué sur Excel 2010. L'étude s'est déroulée au niveau de la pharmacie hospitalière de l'hôpital militaire My Ismail de Meknès. Cette étude rétrospective et descriptive de l'évolution de la consommation des antibiotiques s'est étalée sur une période de 3 années (2016–2017–2018).

II. Méthodologie :

La méthodologie a consisté à déterminer les secteurs hospitaliers prescripteurs des antibiotiques et à répertorier les antibiotiques inscrits dans le livret thérapeutique de l'hôpital et prescrits, à choisir les indicateurs pour réaliser cette évaluation ainsi, **les deux indicateurs choisis sont la dose définie journalière (DDJ) et les journées d'Hospitalisations (JH) ; ce sont deux indicateurs** de référence utilisé pour les antibiotiques leur combinaison permet de calculer le nombre de Doses Définies Journalières pour 1000 journées d'hospitalisation (nb de DDJ/1000JH).

La DDJ est une unité définie par l'OMS utilisée pour les comparaisons de consommation de médicaments entre différentes populations. Il s'agit d'une posologie quotidienne de référence, déterminée par des experts internationaux, qui est censée représenter la posologie usuelle pour un adulte de 70 Kg dans l'indication principale d'un principe actif.

Pour calculer le nombre de DDJ (journées de traitement à la posologie de référence), il faut disposer de la quantité totale en grammes du médicament concerné et diviser cette quantité par la valeur de la DDJ en gramme pour ce même médicament. Il faut également préciser que dans le cas de formes associées de principes actifs, il faudra alors dissocier ces 2 principes actifs et prendre en compte les 2 DDJ respectives.

Les journées d'hospitalisation constituent le dénominateur à prendre en compte, qui correspond aux nombres de journées facturées par le bureau des entrées ou la structure équivalente et prennent aussi en compte les hospitalisations de jour et l'hospitalisation de semaine.

Le résultat sera exprimé en DDJ/1000journées d'hospitalisation en multipliant le ratio entre le nombre de DDJ d'un antibiotique pour l'année étudiée / nombre de journées d'hospitalisation pour l'année étudiée, par 1000.

Cet indicateur n'est pas un indicateur de recommandations de posologie ni de bonnes indications thérapeutiques mais il permet une comparaison par molécules et par familles d'antibiotiques en tenant compte d'une posologie standard (DDJ). Il inclut, en plus du nombre de médicaments consommés, le nombre de lits et le nombre de journées d'hospitalisation par services de soins.

Cet indicateur permet une interprétation plus facile par les professionnels de santé, en mettant en lien la consommation des antibiotiques avec le nombre de patients et de journées d'hospitalisation. De plus, cet indicateur permet de réaliser un suivi annuel de la consommation des antibiotiques dans les différents services de soins d'un même établissement ou entre établissements de santé.

III. Recueil des données :

Consommation des antibiotiques en quantité d'unités communes de dispensation dispensées pour chaque présentation d'un antibiotique, c'est-à-dire le nombre de comprimés, de sachets, d'ampoules, de flacons de solution buvable...pour chaque forme pharmaceutique commercialisée. **Étaient exclus** : tous les médicaments antituberculeux.

Les quantités saisies dans le fichier Excel 2010 étaient converties en nombre de doses définies journalières (DDJ) pour chaque antibiotique, puis rapportées à l'activité afin d'exprimer l'indicateur de consommation en nombre de DDJ pour 1000 journées d'hospitalisation (JH) selon les recommandations. Les valeurs de DDJ utilisées étaient celles définies par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et en vigueur au 1^{er} janvier 2010. Pour les produits comportant deux antibiotiques ; les DDJ des deux composés ont été comptabilisées et affectées à la famille d'antibiotiques correspondante.

IV. L'analyse des résultats :

La répartition des services hospitaliers en secteurs d'activités ; cette répartition a permis de distinguer 5 secteurs : secteur médecine, secteur chirurgie, secteur réanimation, secteur gynécologie et secteur psychiatrie.

Le calcul des consommations antibiotiques en DDJ /1000JH a permis :

- De déterminer la consommation globale tous antibiotiques confondus de l'HMMI en DDJ/1000 JH pour les années 2016–2017–2018.
- De déterminer la consommation par familles antibiotiques de l'HMMI en DDJ/1000 JH pour les années 2016–2017–2018.
- De déterminer la consommation moyenne par familles d'antibiotiques et par secteurs d'activités en DDJ/1000JH.
- D'analyser la consommation des antibiotiques d'intérêts par les différents secteurs d'activités en DDJ/1000 JH,

RÉSULTATS

I. La répartition des services hospitaliers en secteurs d'activités :

Cette répartition des services hospitaliers en des secteurs d'activités a permis de distinguer 5 secteurs : (tableau 1).

Tableau 1: Services et secteurs d'activités.

Secteurs d'activités	Services correspondants
Médecine	cardiologie, dermatologie, endocrinologie, gastro-entérologie, neurologie, pneumologie, médecine interne, rhumatologie, oncologie, hématologie
Chirurgie	bloc opératoire central, chirurgie viscérale, chirurgie traumatologique et orthopédique, chirurgie vasculaire, chirurgie thoracique, chirurgie maxillo-faciale, chirurgie plastique, ophtalmologie, ORL, neurochirurgie, urologie
Réanimation	réanimation chirurgicale et médicale
gynécologie	service de gynécologie
Psychiatrie	service de psychiatrie

II. La consommation des antibiotiques en DDJ/1000JH

1. L'analyse de la consommation globale de toutes les familles d'antibiotiques confondues :

L'analyse de la consommation globale de toutes familles d'antibiotiques confondues a montré une consommation de 861.39 DDJ/1000JH en 2017 et de 700.97 DDJ/1000JH en 2018. Alors que le calcul du pourcentage de variation entre les années 2016 et 2018 a révélé une diminution de la consommation globale des antibiotiques de (-9.07 %).

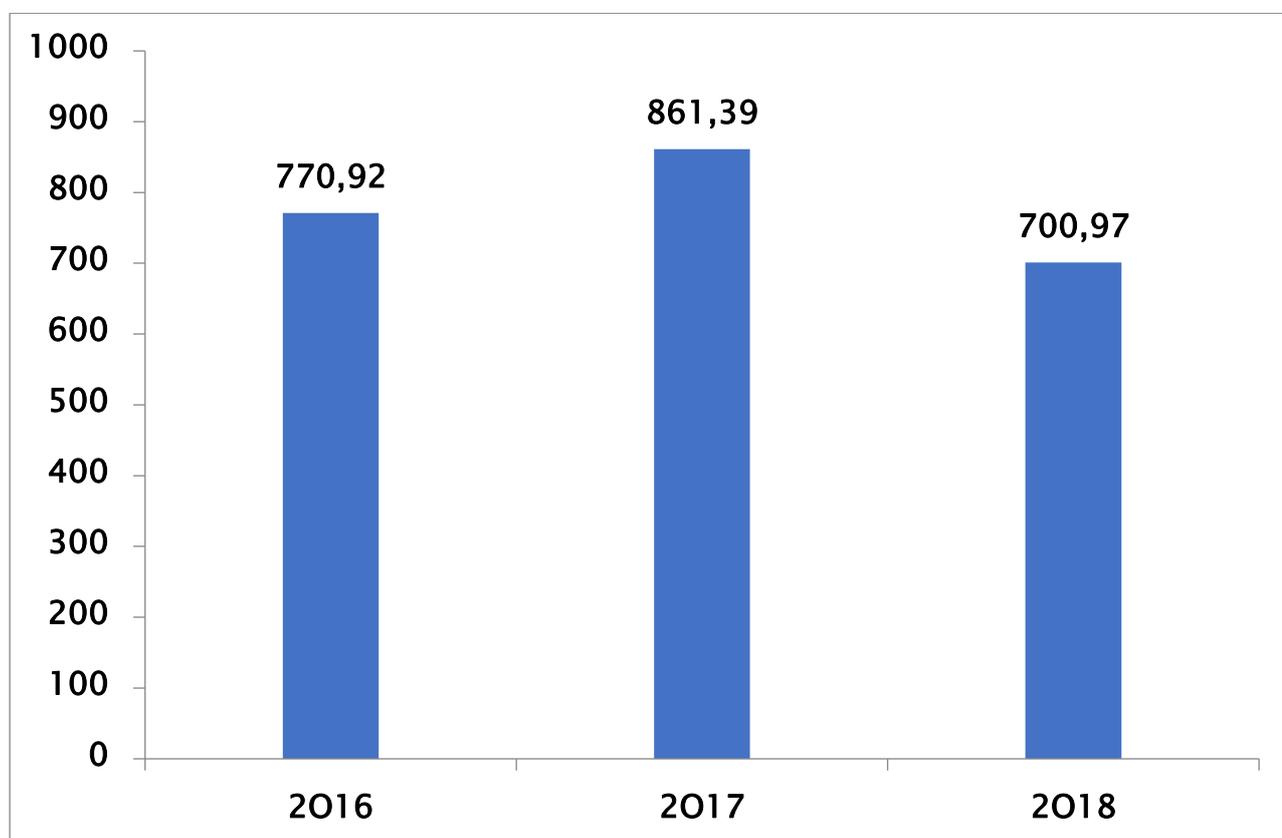


Figure 1 : La consommation globale de toutes les familles d'antibiotiques confondues (exclus les anti -bacillaires).

2. L'analyse de la consommation globale par familles d'antibiotiques en DDJ/1000JH :

Les résultats finaux sont exprimés en DDJ pour 1000 journées d'hospitalisations, cet indicateur permet de réaliser un suivi annuel de la consommation des antibiotiques dans les différents services de soins d'un même établissement ou entre établissements de santé.

La consommation globale de toutes les familles d'antibiotique confondues était en moyenne de 777,76 DDJ/1000JH ;

La répartition par familles d'antibiotique a montré que les bêtalactamines représente la famille d'antibiotique la plus consommé dans notre formation avec 77,39% soit 601,86 DDJ/1000JH, suivi des fluoroquinolones avec 7.21% soit en moyenne (56.08 DDJ/1000JH) puis les aminoglycosides avec 6.44% soit en moyenne (50.12 DDJ/1000JH) ensuite les imidazolés 6% soit 49,23 DDJ/1000JH.

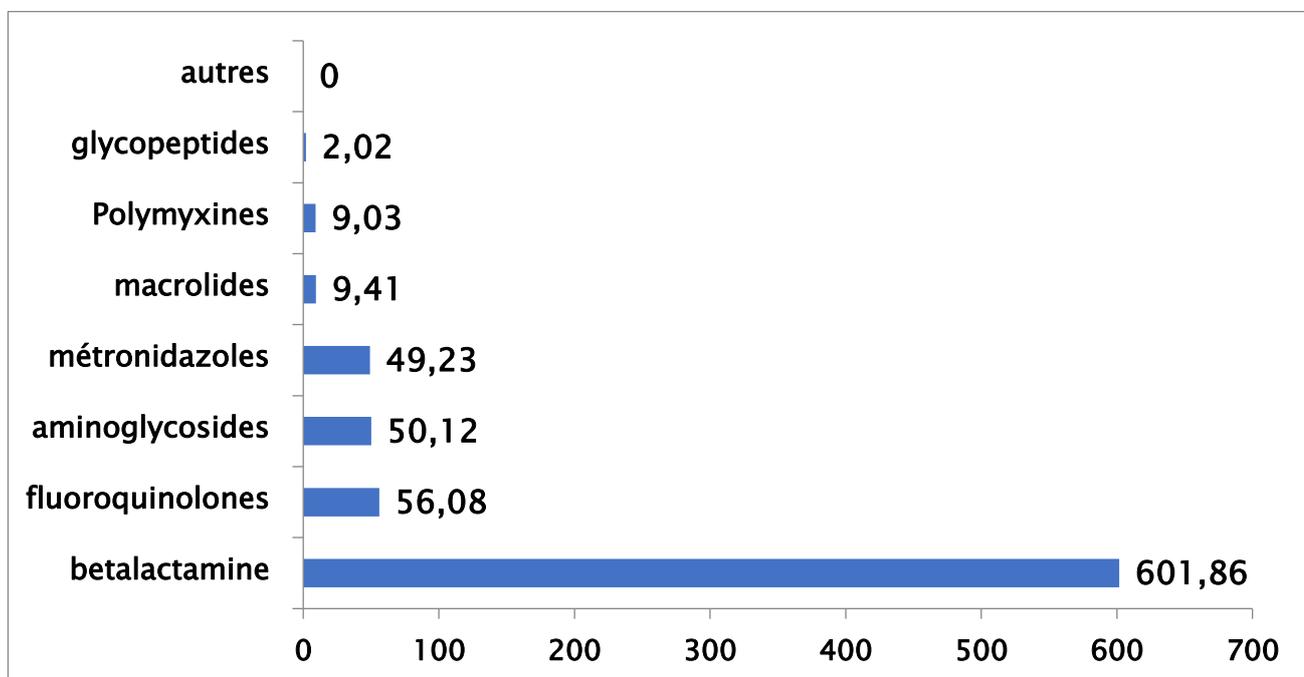


Figure 2 : la consommation globale par familles d'antibiotiques en DDJ/1000JH

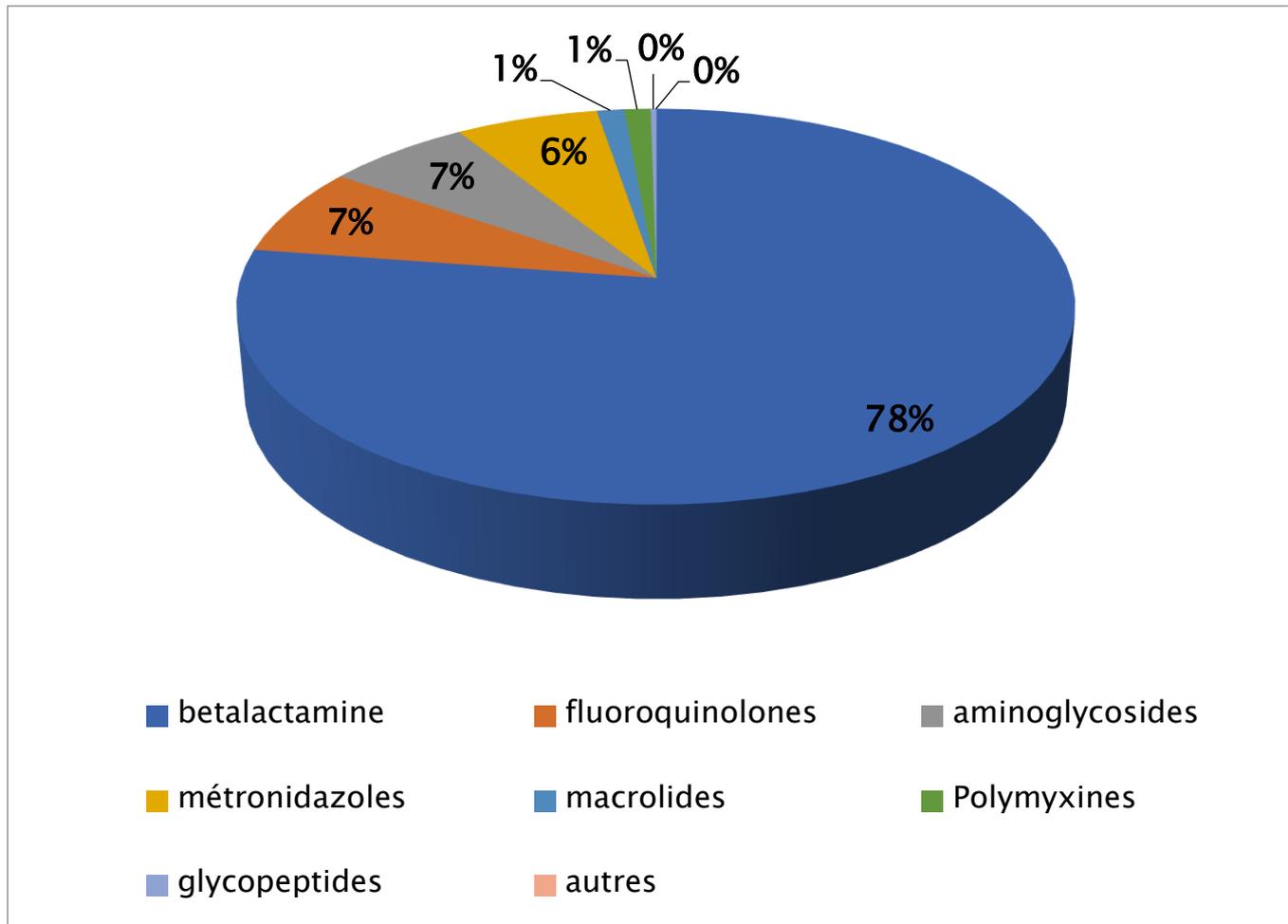


Figure 3 : Pourcentage de la consommation par familles d'antibiotiques

Évolution de la consommation des bêtalactamines :

L'analyse de la consommation des bêtalactamines montre une augmentation de la consommation entre 2016 et 2017 passant de 594,48 DDJ/1000JH à 649,22 DDJ/1000JH, en 2018 la consommation a diminué où on a enregistré 515,72 DDJ/1000JH.

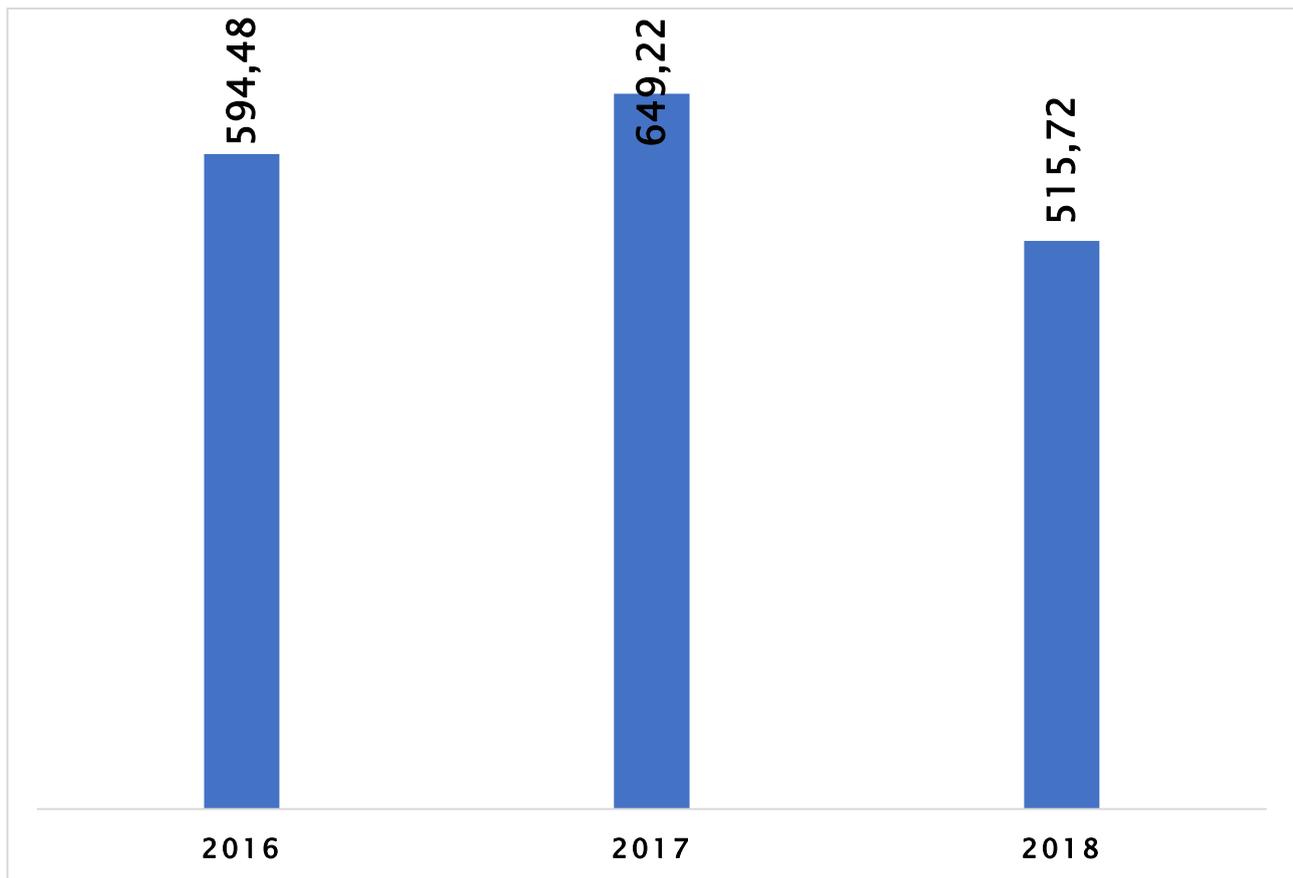


Figure 4 : Évolution de la consommation des bêtalactamines

Évolution de la consommation des macrolides :

L'analyse de l'évolution de la consommation des macrolides montre une importante baisse de la consommation de cette classe d'antibiotique entre 2016 et 2017 passant de 13,14 DDJ/1000JH à 2,34 DDJ/1000JH.

Cette consommation ré-augmente par la suite en 2018 où on a enregistré 12,75 DDJ/1000JH.

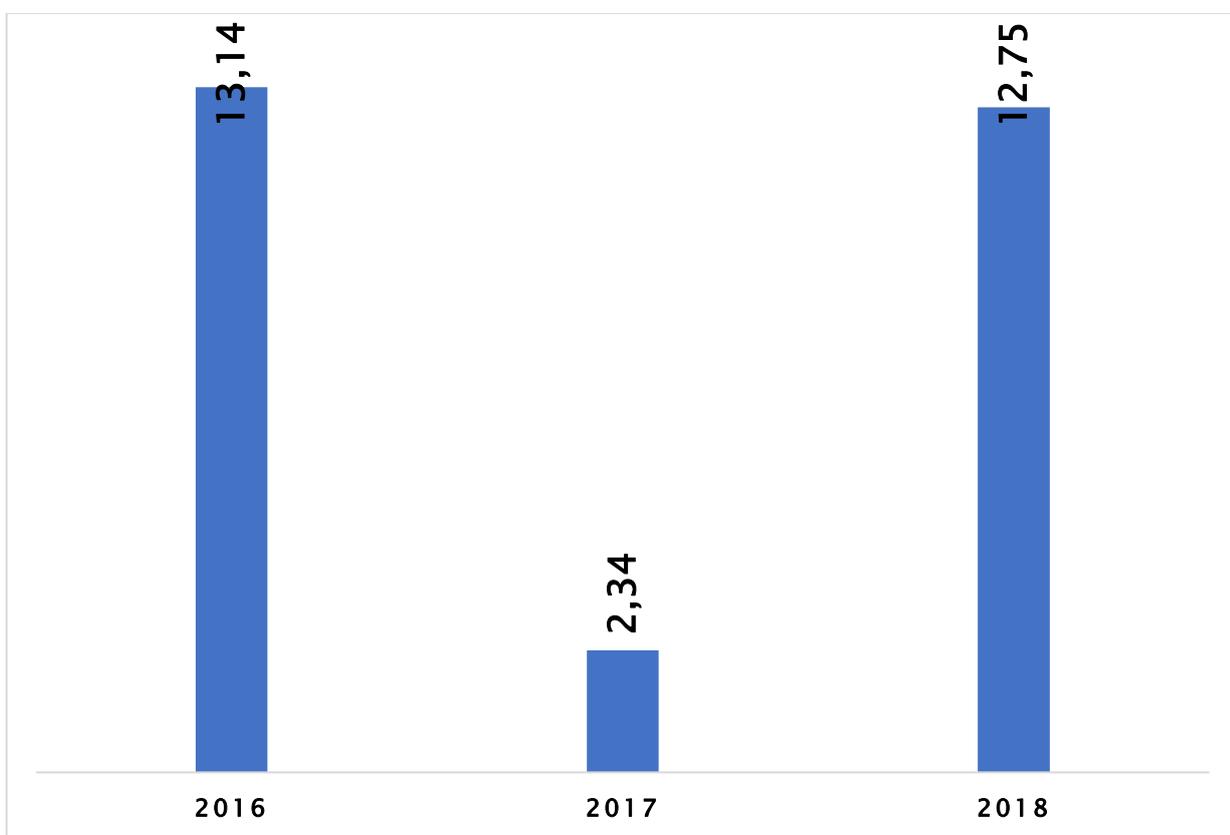


Figure 5: évolution de la consommation des macrolides

Évolution de la consommation des aminosides :

L'analyse de la consommation des aminosides montre une diminution de la consommation globale de cette classe d'antibiotique durant la période d'étude avec une variation de $-3,01\%$ passant de 56,35 DDJ/1000JH en 2016 à 41,77 DDJ/1000JH en 2018.

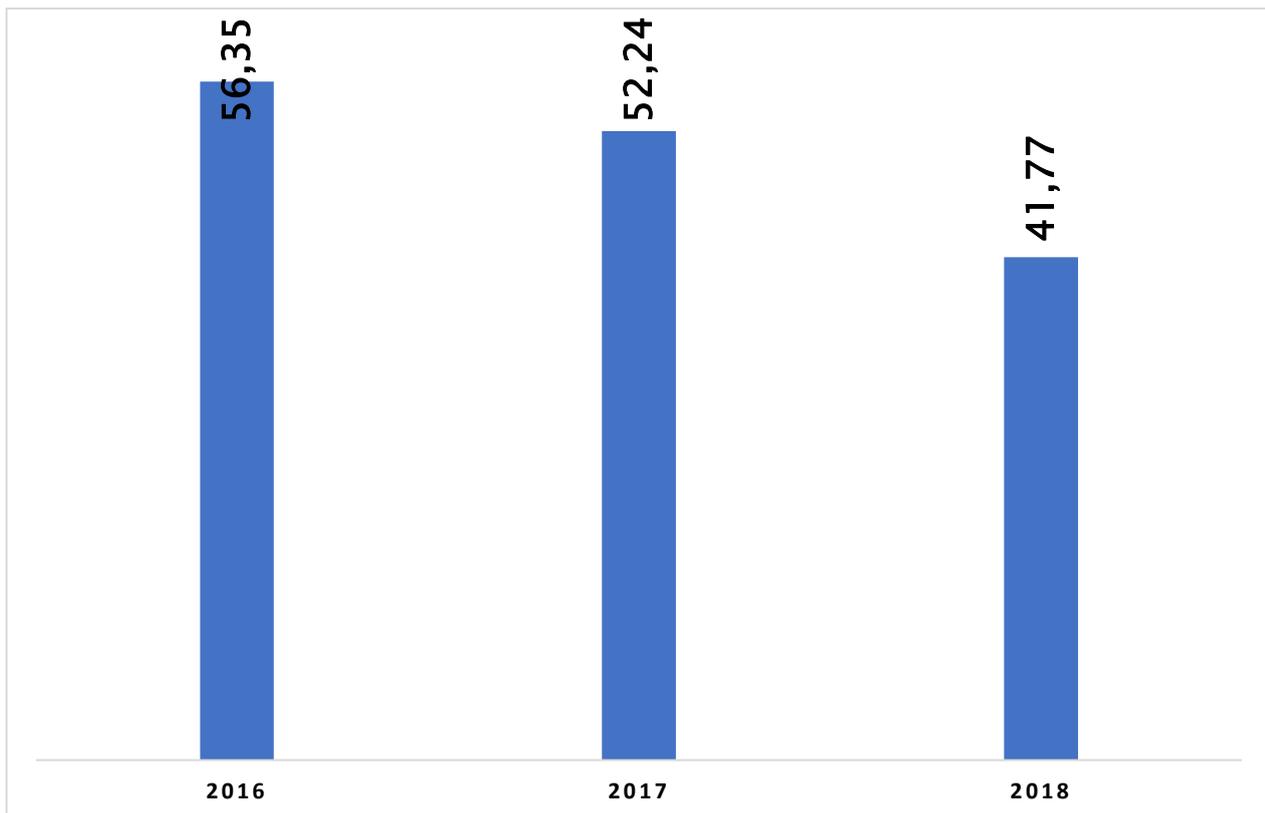


Figure 6 : évolution de la consommation des aminosides

Évolution de la consommation des imidazolés :

La consommation des imidazolés a connu une augmentation en 2017 où la consommation globale a passé de 43,56 DDJ/1000JH en 2016 à 59,34 DDJ/1000JH en 2017, puis une diminution de la consommation en 2018 où on a enregistré 44,78 DDJ/1000JH.

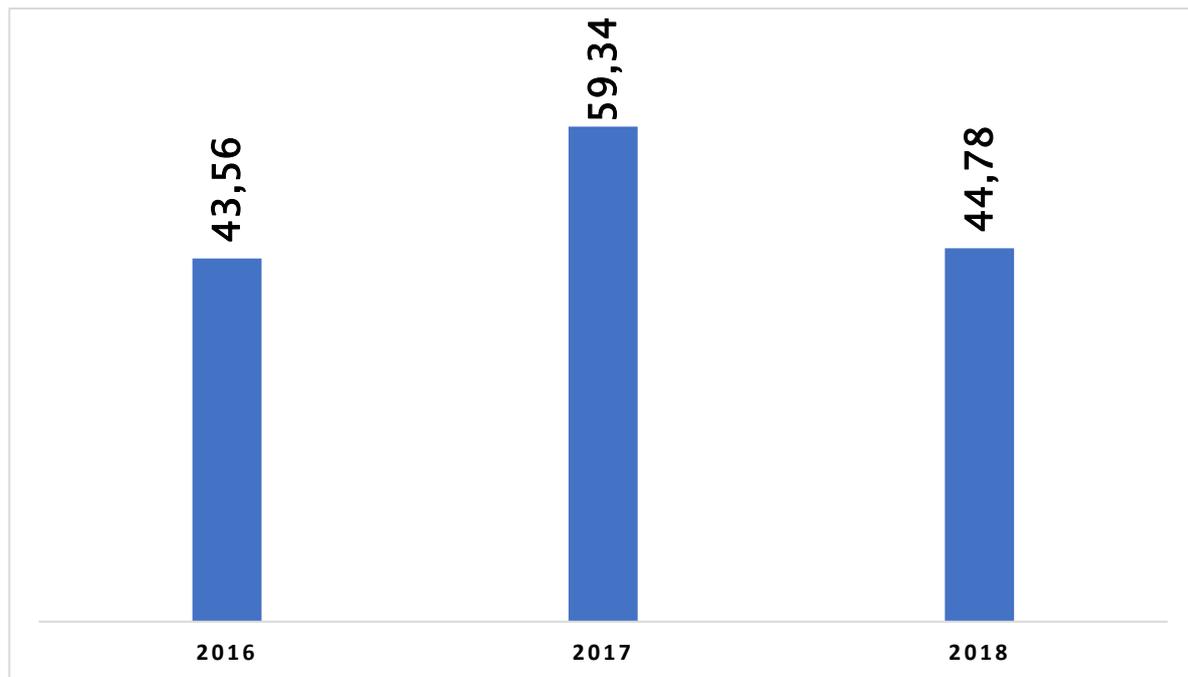


Figure 7 : évolution de la consommation des imidazolés

(L'évolution de la consommation des fluoroquinolones, carbapenemes, glycopeptides et polymyxines représente dans la partie : consommation des molécule d'intérêt).

3. L'analyse de la consommation globale d'antibiotique par secteurs d'activités en DDJ/1000JH :

L'analyse de la consommation globale d'antibiotique par secteur d'activités a montré que le secteur de réanimation est le secteur le plus prescripteur des antibiotiques, avec en moyenne 1345.61 DDJ /1000 JH ; suivi du secteur de gynécologie avec en moyenne 1261.31 DDJ/1000JH ; puis le secteur de chirurgie avec en moyenne 733.75 DDJ/1000JH et le secteur de médecine avec une consommation moyenne de 568,96 DDJ/1000JH.

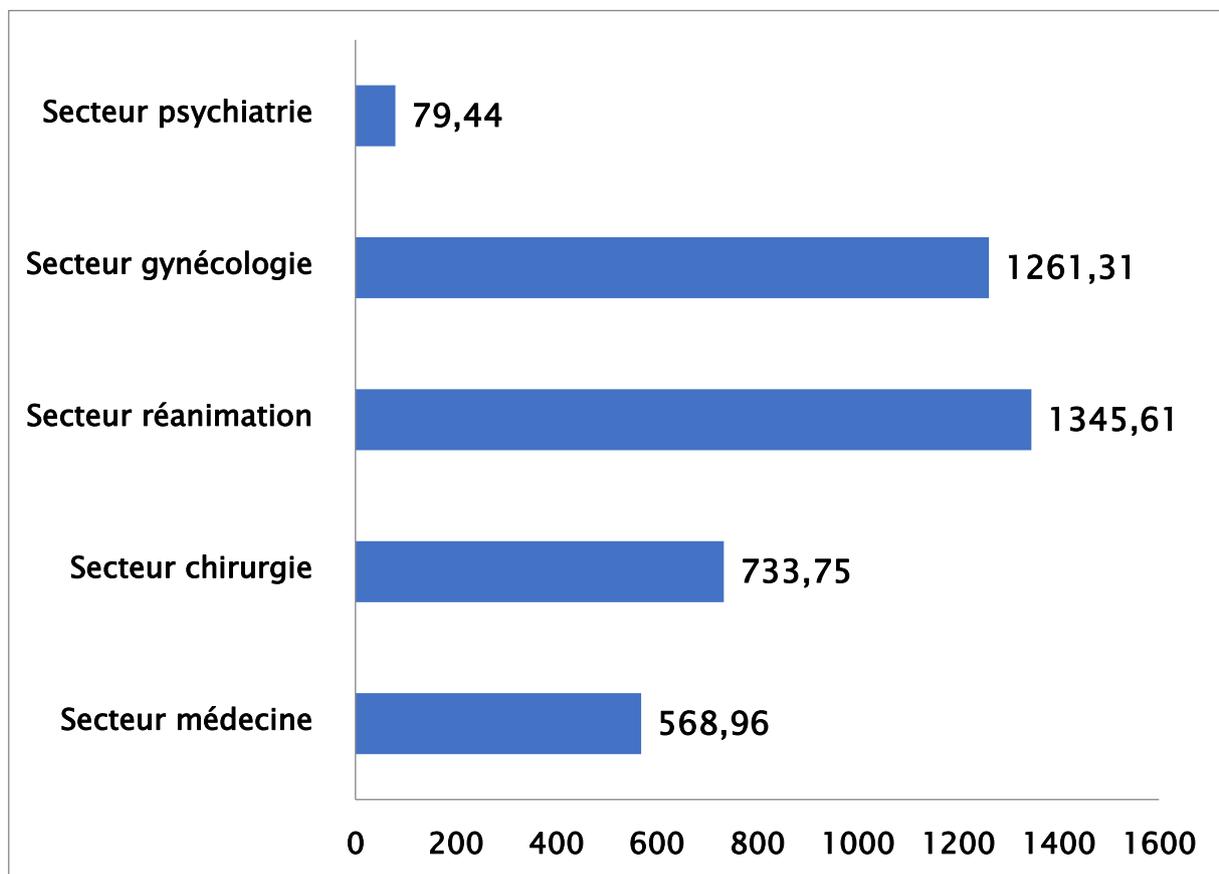


Figure 8 : Moyenne de consommation par secteurs d'activités en DDJ/1000JH

Évolution de la consommation des antibiotiques par secteurs d'activités :

Pour le secteur de réanimation le suivi de la consommation globale des antibiotiques pendant la période 2016–2018 a montré une augmentation de la consommation globale de 116,80% passant de 740,17 DDJ/1000JH en 2016 à 1604,71 DDJ/1000JH en 2018.

L'analyse de l'évolution la consommation au sein du secteur de chirurgie montre une augmentation de la consommation entre 2016–2017 passant de 775,95 DDJ/1000JH à 819,96 DDJ/1000JH, cette consommation a régressé en 2018 où on a enregistré un total de consommation de 605,33 DDJ/1000JH.

Durant la période 2016–2018 la consommation au niveau du secteur de médecine a régressé de -39,47% passant de 697,76 DDJ/1000JH en 2016 à 422,33 DDJ/1000JH en 2018.

La consommation en secteur de gynécologie a connu une diminution en 2017, passant de 1329,09 DDJ/1000JH en 2016 à 1122,72 DDJ/1000JH en 2017, puis en 2018 la consommation a augmenté où on a enregistré 1332,12 DDJ/1000JH.

Au niveau du secteur de psychiatrie, la consommation des antibiotiques a connu une diminution de -14,87% passant de 86,68 DDJ/1000JH en 2016 à 73,79 DDJ/1000JH en 2018.

Tableau 2 : Évolution de la consommation globale des antibiotiques par secteur d'activité en DDJ/1000JH

Secteurs d'activités	2016 DDJ/1000JH	2017 DDJ/1000JH	2018 DDJ/1000JH	% variation entre 2016 et 2018	Moyenne de consommation DDJ/1000JH
Secteur médecine (nombre DDJ/1000JH)	697,76	586,78	422,33	-39,47%	568,96
Secteur chirurgie (nombre DDJ/1000JH)	775,95	819,96	605,33	-21,99%	733,75
Secteur réanimation (nombre DDJ/1000JH)	740,17	1691,95	1604,71	116,80%	1345,61
Secteur gynécologie (nombre DDJ/1000JH)	1329,09	1122,72	1332,12	0,23%	1261,31
Secteur psychiatrie (nombre DDJ/1000JH)	86,68	77,85	73,79	-14,87%	79,44

Le service de réanimation représente le service le plus prescripteur d'antibiotique avec un pourcentage de consommation 34% du totale d'antibiotique, suivie de la gynécologie avec 32% du totale de la consommation...

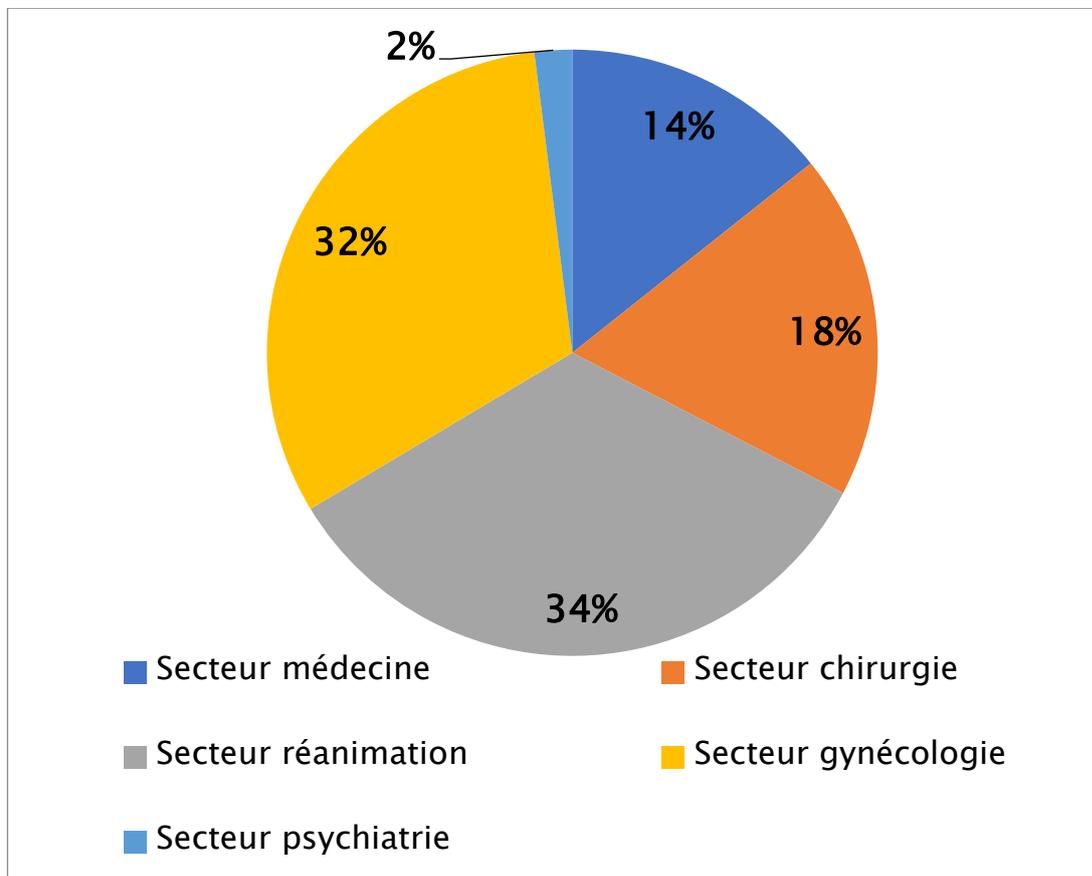


Figure 5 : Pourcentage de consommation par secteur d'activité

4. L'analyse de la consommation moyenne par familles antibiotiques et par secteurs d'activités en DDJ/1000JH :

A l'HMMI, la réanimation représente le service le plus prescripteur des antibiotiques avec une moyenne de consommation de 1345,61 DDJ/1000JH.

Cette consommation était prédominée par les bêtalactamines avec une moyenne de 798,05 DDJ/1000JH, suivie des polymyxines 133,58 DDJ/1000JH, fluoroquinolones 124,13 DDJ/1000JH et aminosides avec 106,46 DDJ/1000JH ...

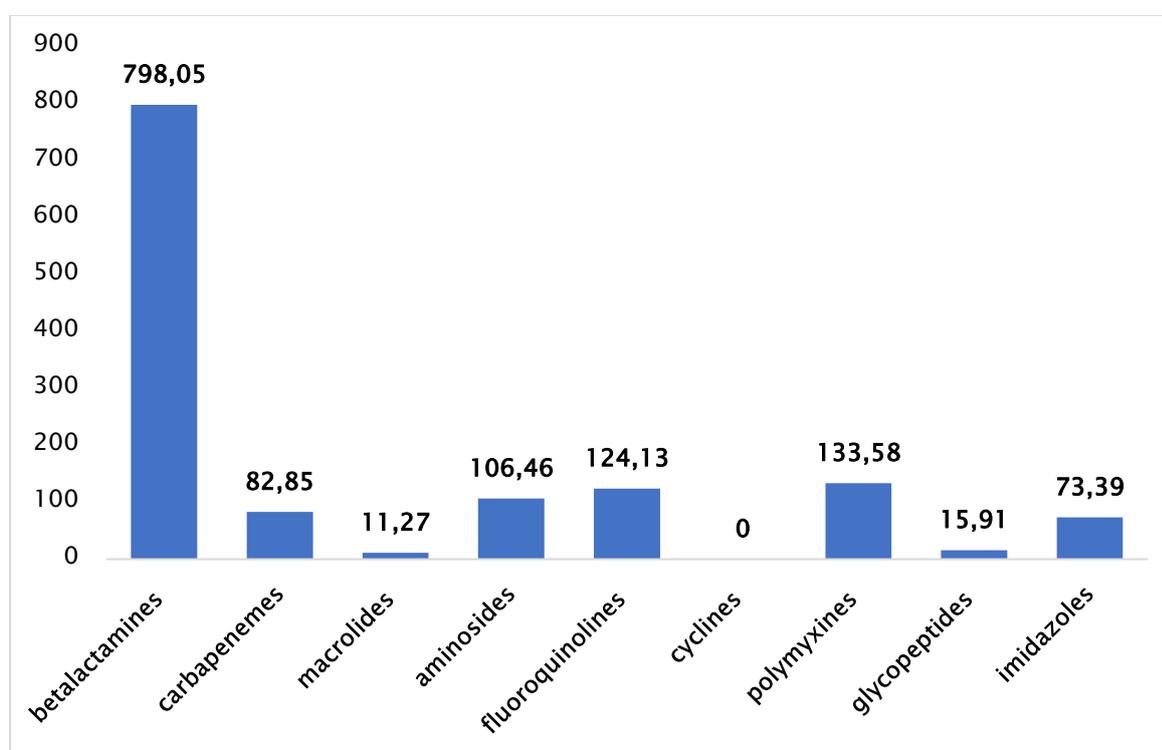


Figure 6 : consommation par familles d'antibiotique du secteur de réanimation en DDJ/1000JH

Le service gynécologie vient en 2^e rang avec un totale de consommation de toutes les familles confondues de 1261,31 DDJ/1000JH, il représente le service le plus prescripteur des bêta-lactamines avec en moyenne 1061,29 DDJ/1000JH, et des imidazolés avec 120,56 DDJ/1000JH.

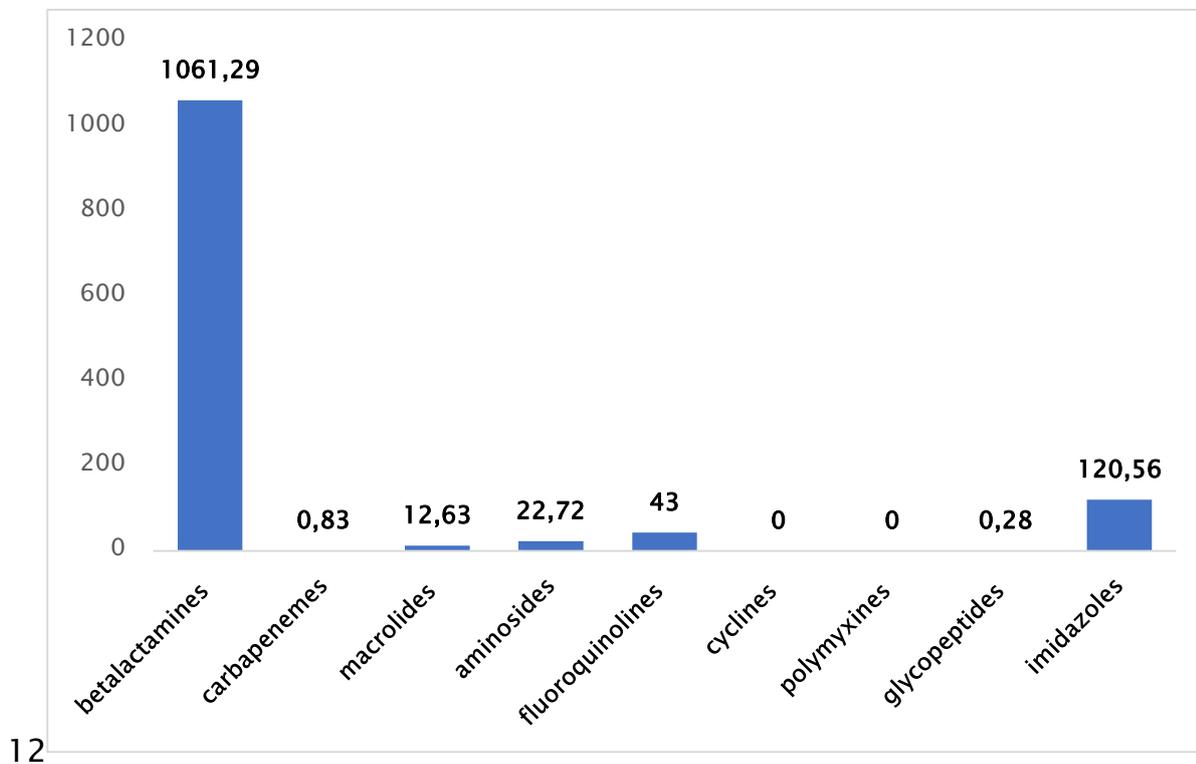
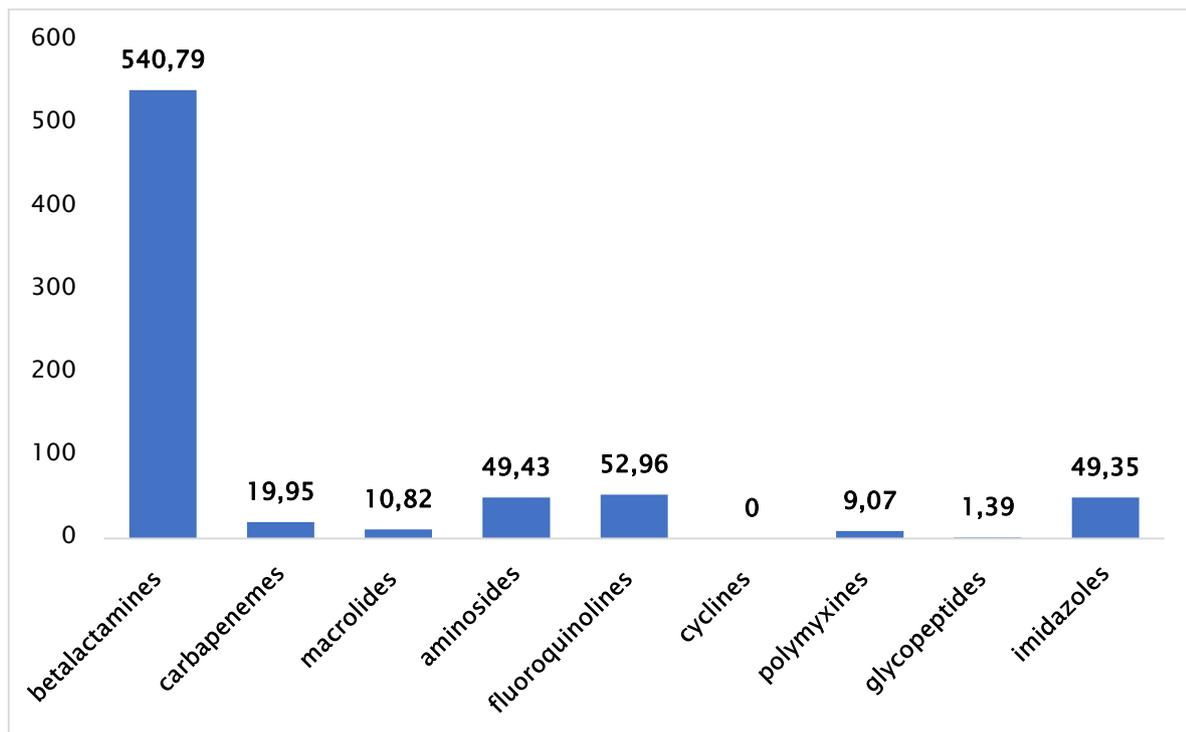


Figure 7 : consommation par familles d'antibiotiques du secteur de gynécologie en DDJ/1000JH

Pour le secteur de chirurgie la consommation de toutes les familles confondues était de 733,75 DDJ/1000JH.

Les bêta-lactamines représentent la famille la plus prescrite avec un totale de consommation de 540,79 DDJ/1000JH, suivie de fluoroquinolones avec 52,96 DDJ/1000JH ...



Figures 8 : consommation par familles d'antibiotique du secteur de chirurgie en DDJ/1000JH

Au sein de secteur de médecin la consommation de toutes les familles confondues était de 568,96 DDJ/1000JH.

Les bêtalactamines était la famille la plus consommé avec 440,29 DDJ/1000JH suivie des fluoroquinolones 46,12 DDJ/1000JH ...

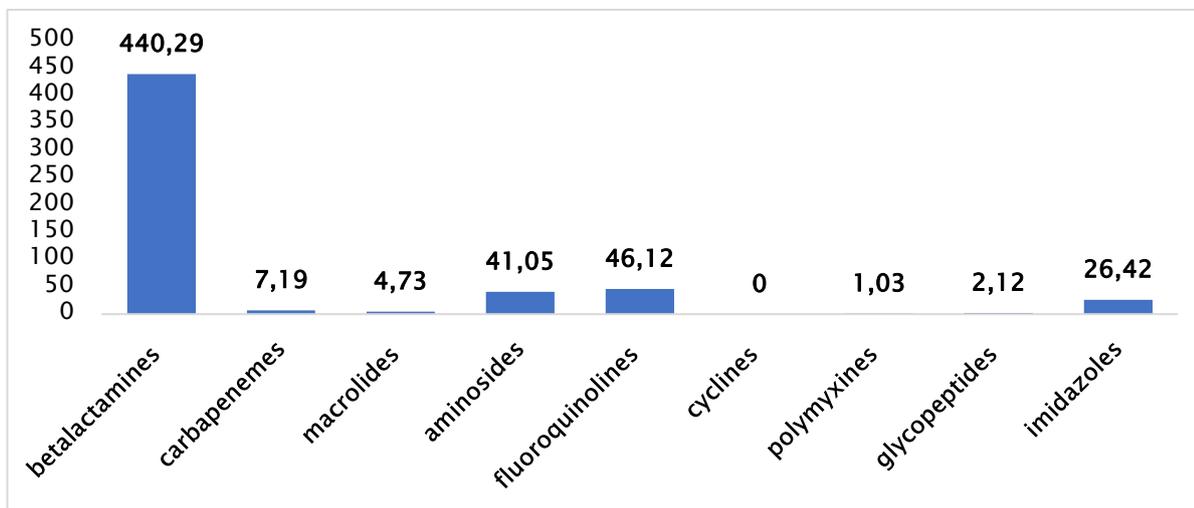


Figure 9 : consommation par famille d'antibiotique du secteur de médecine en DDJ/1000JH

La consommation des antibiotiques au niveau du service de psychiatrie reste la plus basse avec un totale de consommation de 79,44 DDJ/1000JH.

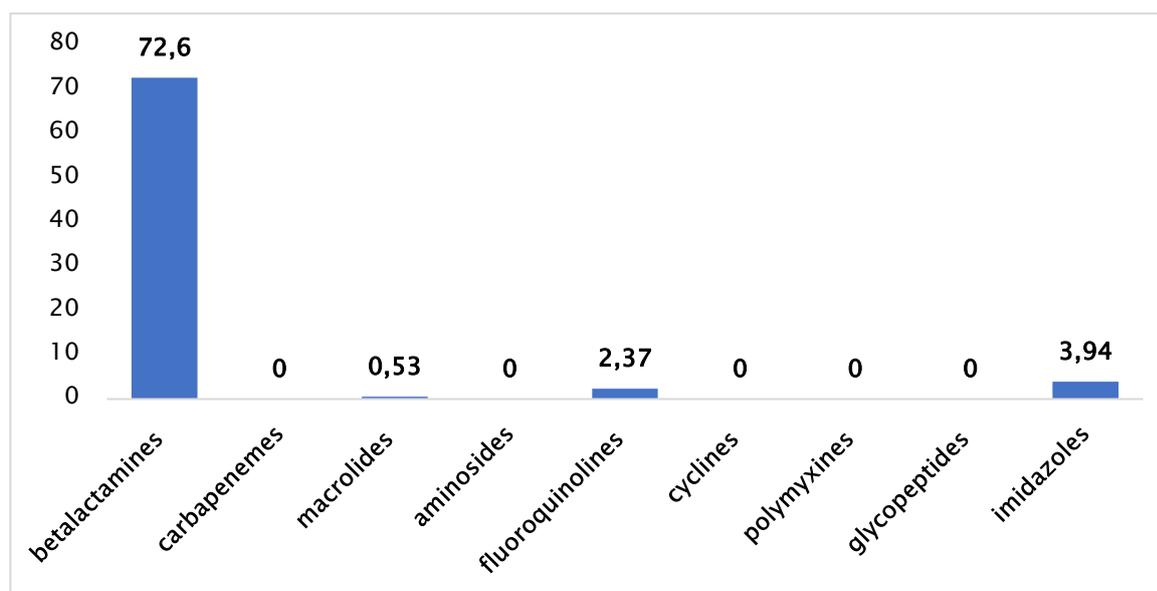


Figure 10 : consommation par famille d'antibiotiques du secteur de psychiatrie en DDJ/1000JH

5. L'analyse de l'évolution la consommation globale des molécules d'intérêts en DDJ/1000JH :

a. Céftazidime

L'analyse de l'évolution de la consommation de la céftazidime montre une augmentation de la consommation de 62,70% passant de 4,55DDJ/1000JH en 2016 à 7,40 DDJ/1000JH en 2018.

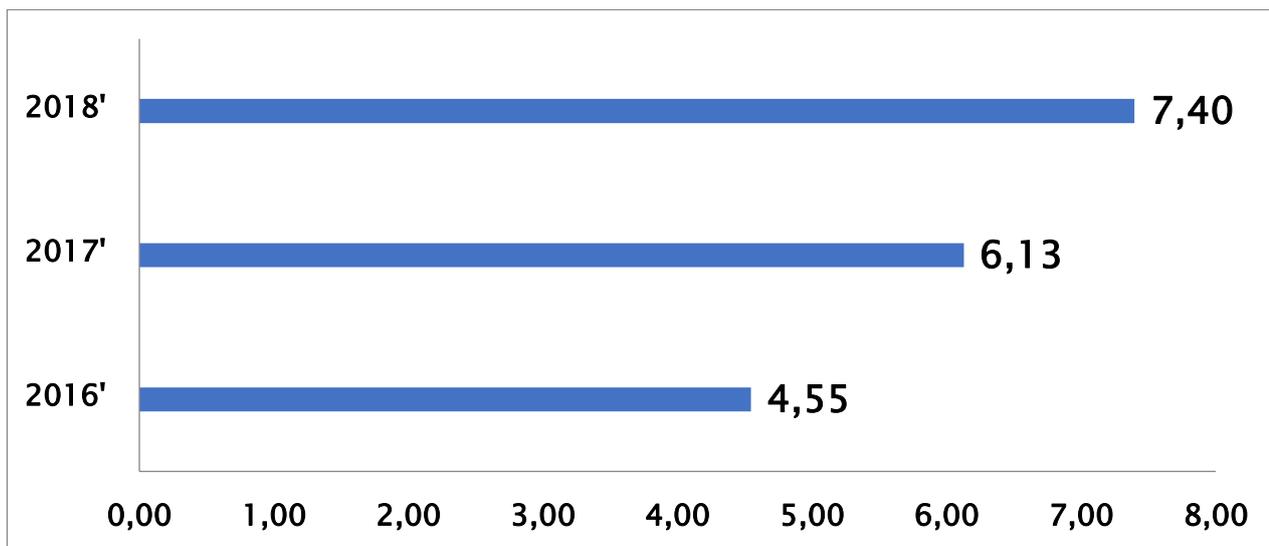


Figure 11 : Évolution de la consommation de la céftazidime 1 g entre 2016 et 2018 en DDJ/1000JH

b. Carbapénèmes :

Pour les carbapénèmes leur consommation a connu une augmentation en 2017 passant de 11,52 DDJ/1000JH en 2016 à 20,68 DDJ/1000JH.

En 2018 la consommation de cette famille d'antibiotique a régressé où on a enregistré 13,98 DDJ/1000JH.

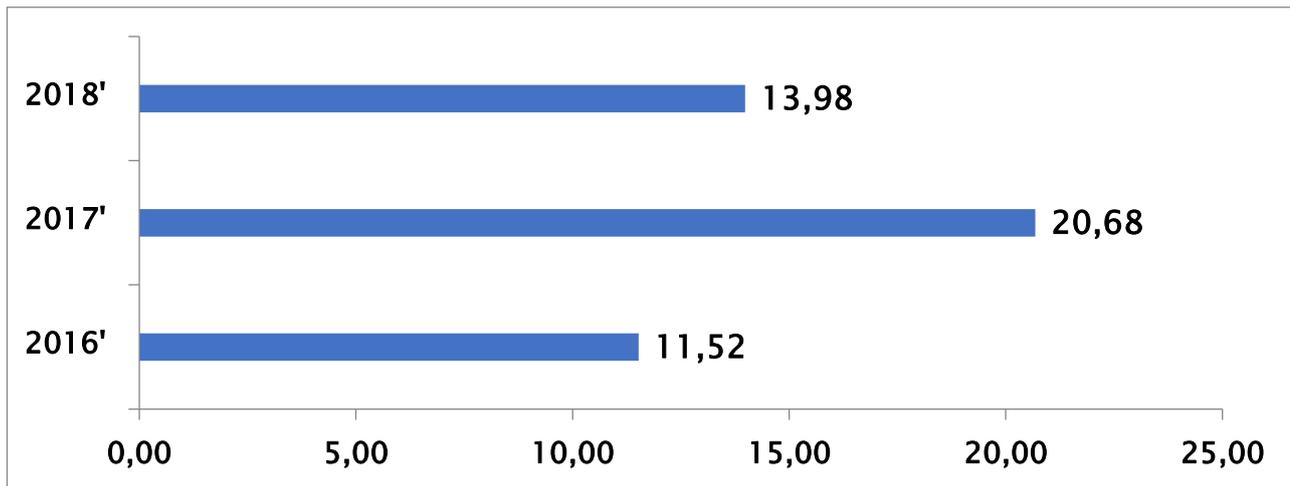


Figure 12 : Évolution de la consommation des carbapénèmes entre 2016 et 2018 en DDJ/1000JH

c. Glycopeptides :

La consommation des glycopeptides a connu une diminution entre 2016 et 2017, passant de 2,08 DDJ/1000JH à 1,72 DDJ/1000JH, alors que en 2018 la consommation de cette classe d'antibiotique a connu une augmentation où on a enregistré une consommation de 2,26 DDJ/1000JH.

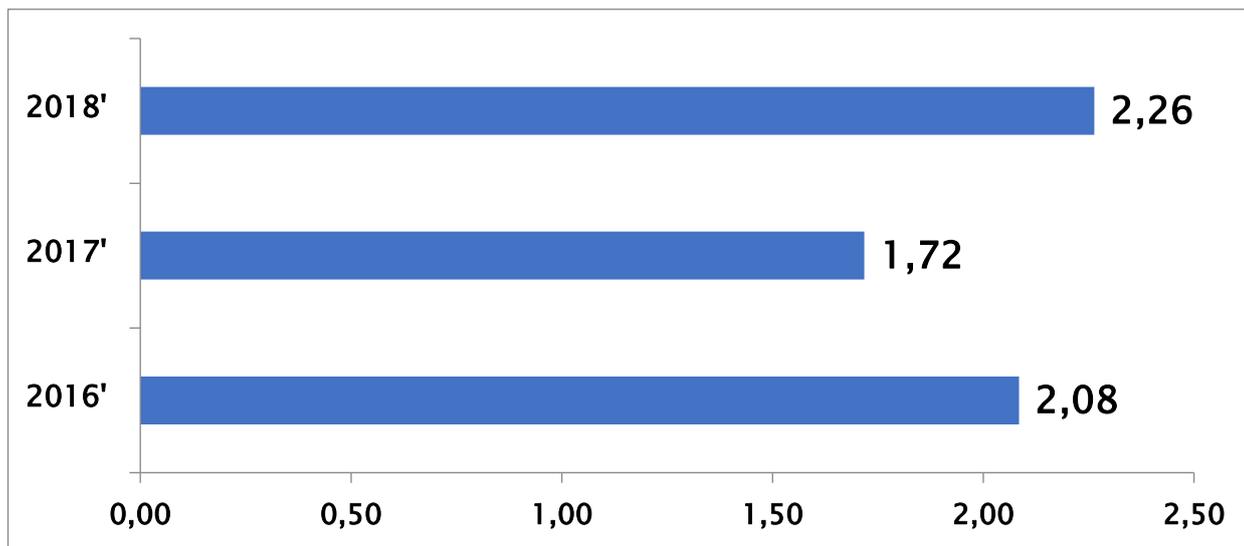


Figure 13 : Évolution de la consommation de la Vancomycine 500 mg inj en DDJ/1000JH entre 2016 et 2018

d. Polymyxines :

Représenté par la colimycine dans note étude, sa consommation a connu une augmentation de 396,52% entre 2016 et 2018, passant de 2,70 DDJ/1000JH à 13,37 DDJ/1000JH.

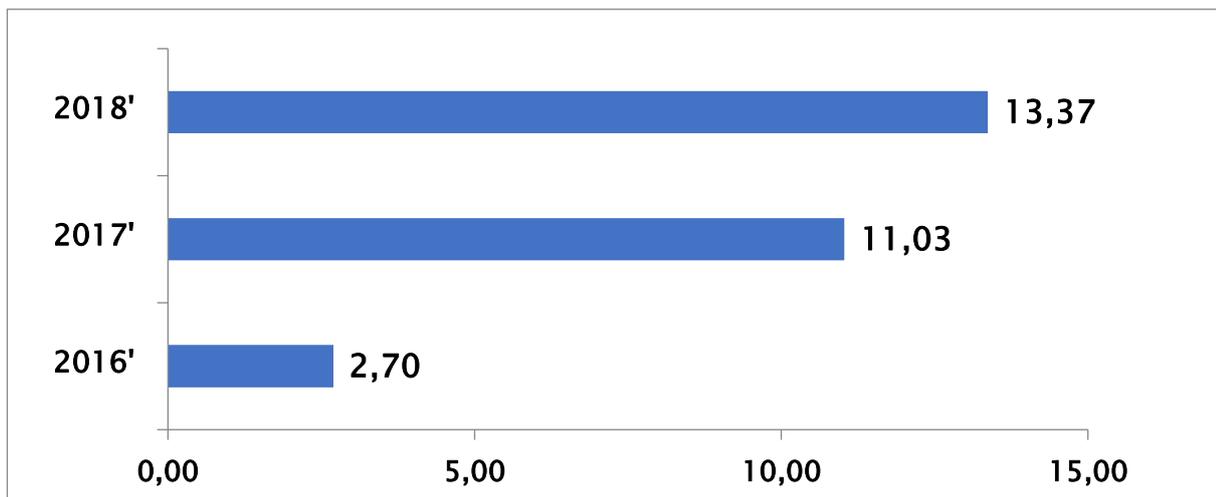


Figure 14 : Évolution de la consommation de la Colimycine 1 g inj en DDJ/1000JH entre 2016 et 2018

e. Fluoroquinolones :**Ciprofloxacin 500mg cp :**

L'analyse de l'évolution de la consommation de la forme orale de la ciprofloxacin montre une augmentation de la consommation entre 2016 et 2017 passant de 26,58 DDJ/1000JH à 37,87 DDJ/1000JH, puis une régression en 2018 où on a enregistré un globale de consommation de 32,54 DDJ/1000JH.

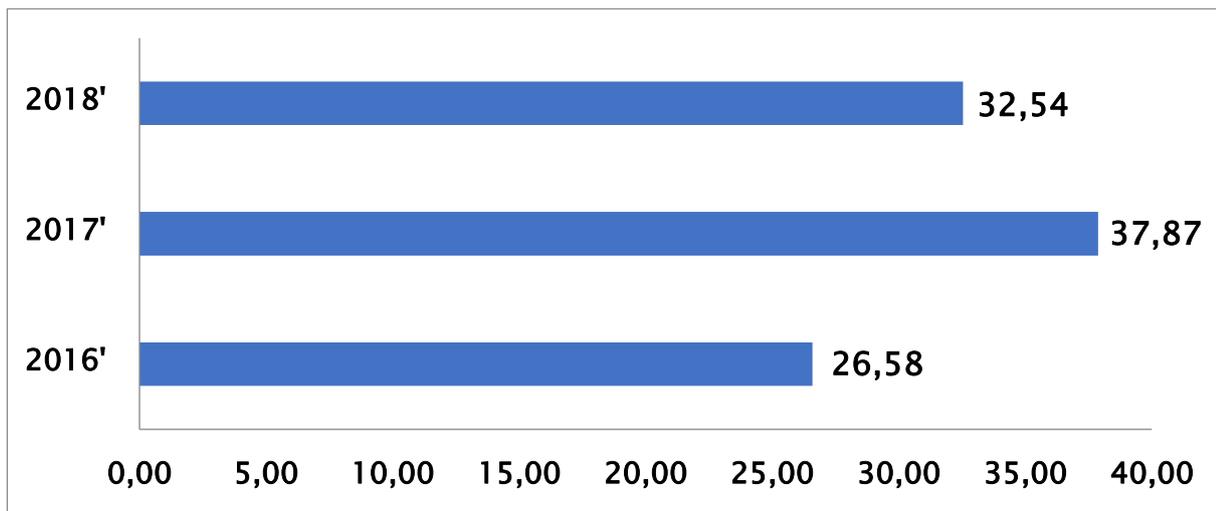


Figure 15 : Évolution de la consommation de la ciprofloxacin 500 mg orale en DDJ/1000JH entre 2016 et 2018

Ciprofloxacin 200mg inj :

Pour la forme injectable de la ciprofloxacin, entre 2016 et 2017 la consommation a augmenté passant de 20,51 DDJ/1000JH à 26,94 DDJ/1000JH, puis en 2018 elle a connu une régression (23,79 DDJ/1000JH) par rapport 2017. La variation entre 2016 et 2018 était de +15,98%.

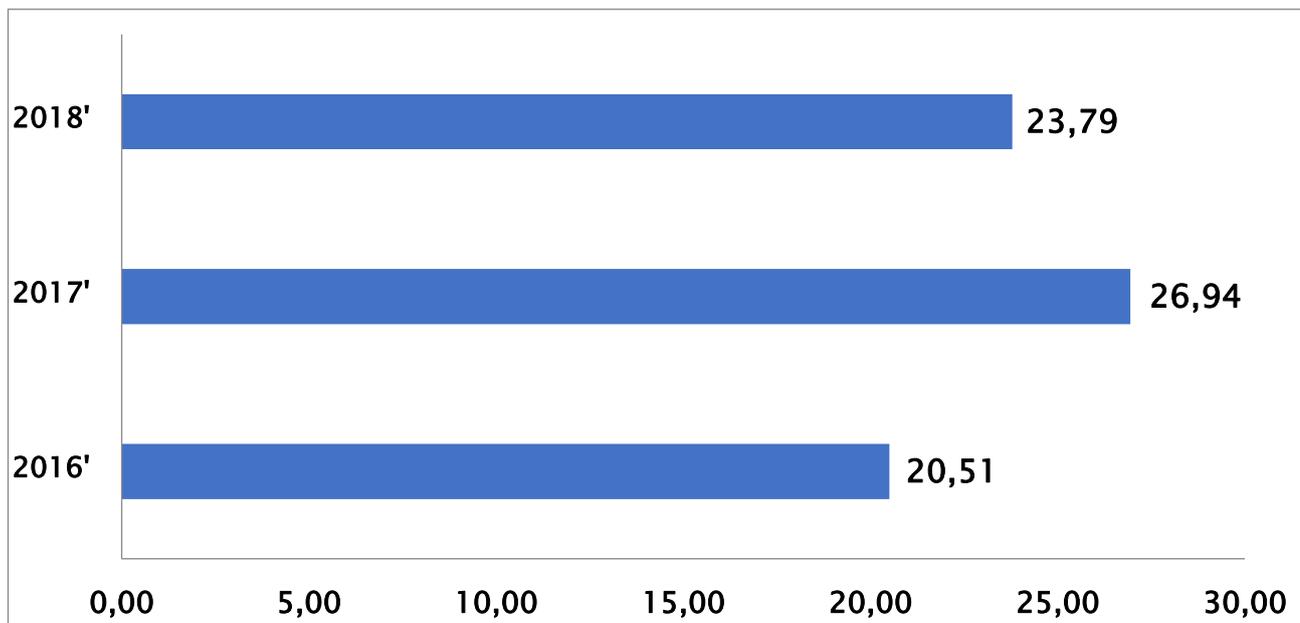


Figure 16 : Évolution de la consommation de la ciprofloxacin 200 mg en DDJ/1000JH entre 2016 et 2018

6. L'analyse de la consommation des antibiotiques d'intérêts par les différents secteurs d'activités en DDJ/1000 JH :

a. Céftazidime :

Pour la consommation de la céftazidime par secteur d'activité, la réanimation était le secteur le plus prescripteur de cette molécule avec une moyenne de 26,23 DDJ/1000JH suivie du secteur de chirurgie avec 9,52 DDJ/1000JH, et le secteur de médecine avec 1,78 DDJ/1000JH.

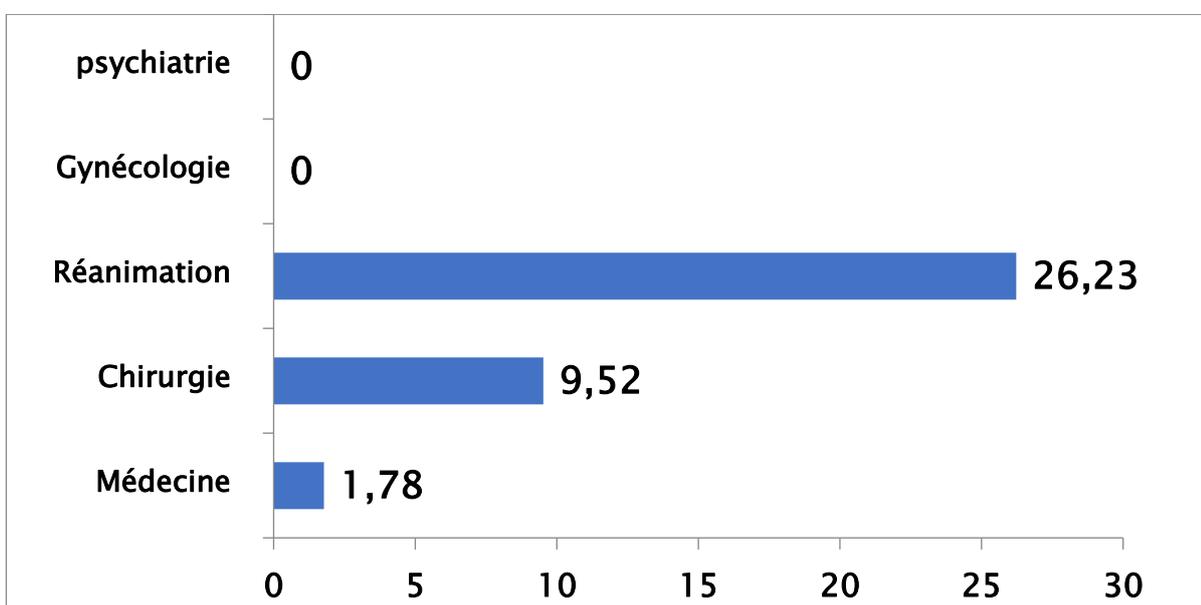


Figure 17 : La consommation céftazidime 1g injectable par secteurs d'activités en DDJ/1000JH

b. Carbapénèmes :

Dans notre étude représentée par l'imipenem, l'analyse de la consommation de cette molécule par secteur d'activité montre que la réanimation est le secteur dont la consommation est la plus élevée avec 82,85 DDJ/1000JH, suivie du secteur de chirurgie avec une moyenne de 19,95 DDJ/1000JH et le secteur de médecine avec une moyenne de 7,19 DDJ/1000JH.

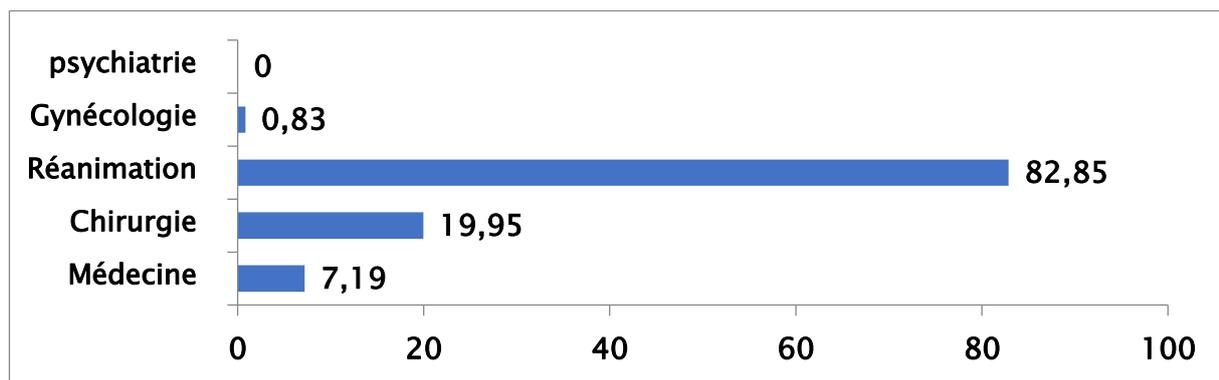


Figure 18 : La consommation de l'imipenème par secteurs d'activités en DDJ/1000JH

c. Glycopeptides:

Dans notre structure hospitalière la réanimation représente le secteur le plus prescripteur des Glycopeptides avec une moyenne de consommation de 15,91 DDJ/1000JH, alors la consommation des autres secteurs a été de 2,12 DDJ/1000 JH pour le secteur de médecine, 1,39 DDJ/1000JH pour le secteur de chirurgie, et 0,28 DDJ/1000JH pour le secteur de gynécologie.

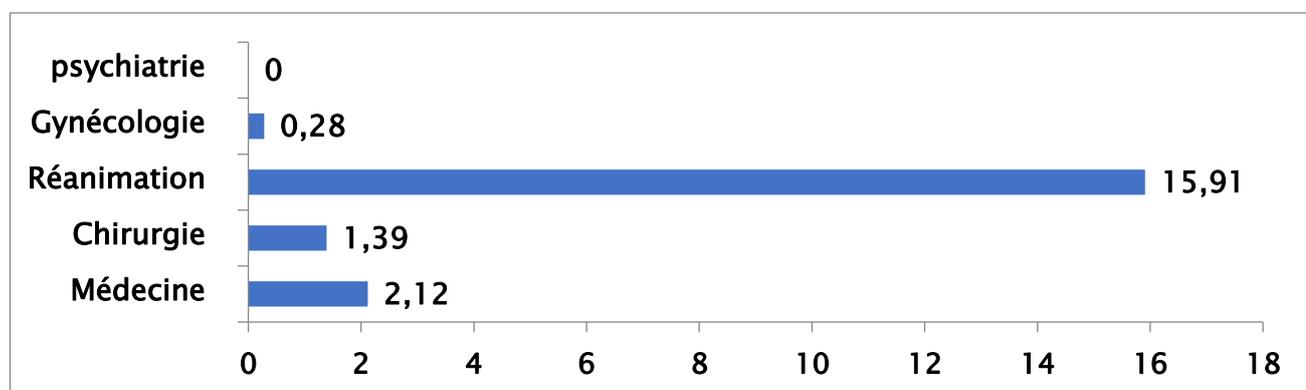


Figure 19 : La consommation Vancomycine 500 mg injectable par secteurs d'activités en DDJ/1000JH

d. Polymyxines :

Cette classe d'antibiotique est principalement consommée en réanimation, avec 133,58 DDJ/1000JH en moyenne.

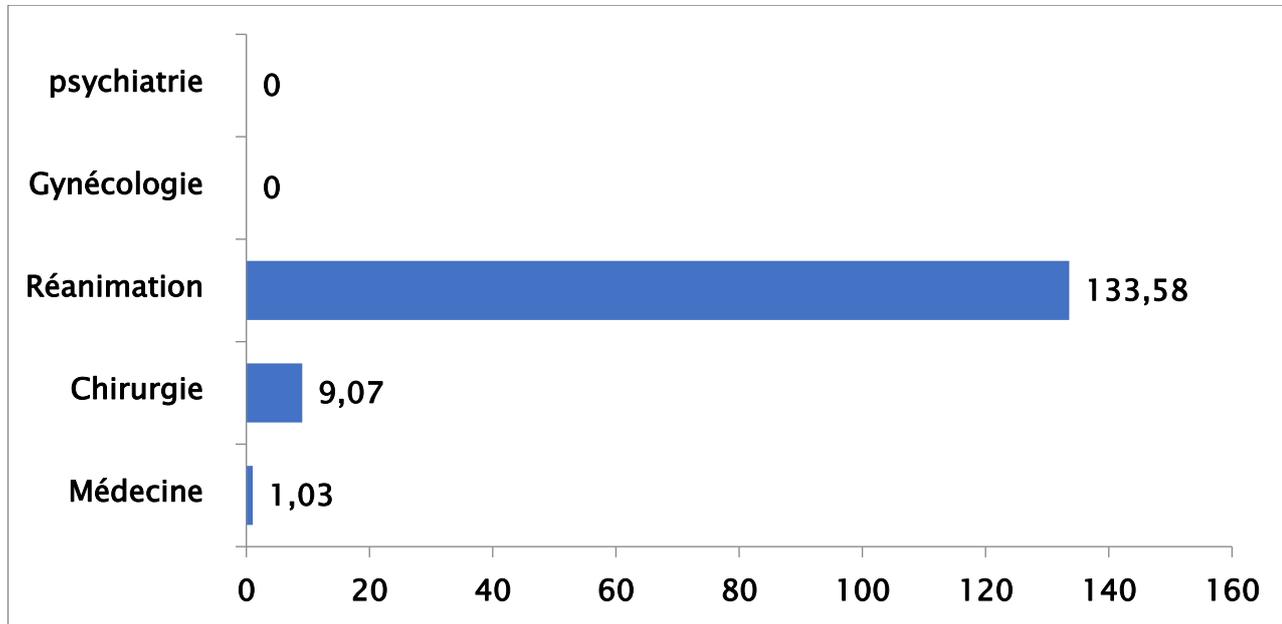


Figure 20 : La consommation colimycine 1 g inj par secteurs d'activités en DDJ/1000JH

e. Fluoroquinolones :

L'analyse de la consommation de la forme orale de la ciprofloxacine par secteur d'activité montre que le secteur de gynécologie est le secteur le plus prescripteur de cette molécule avec une moyenne de 40,21 DDJ/1000JH, suivie de secteur de chirurgie avec 34,18 DDJ/1000JH, le secteur de médecine 25,39 DDJ/1000JH et le secteur de réanimation 16,8 DDJ/1000JH.

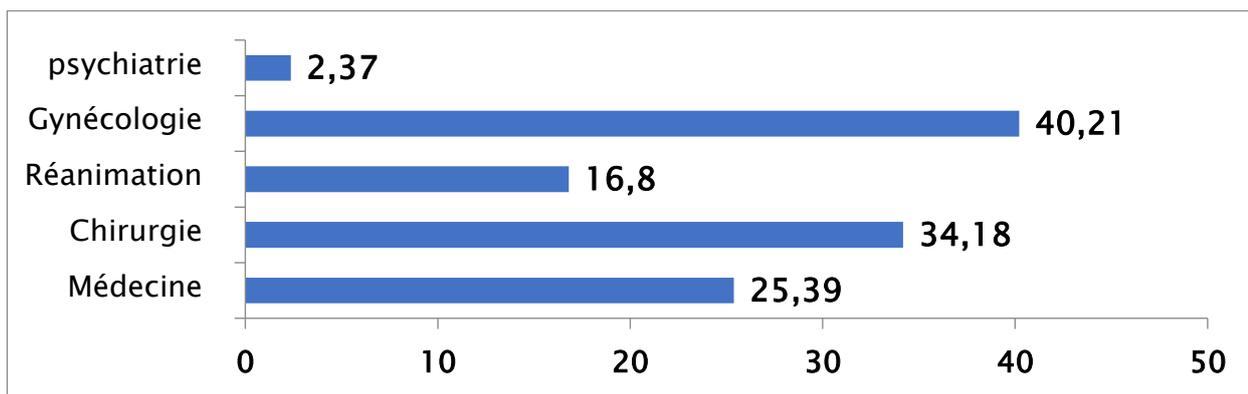


Figure 21 : consommation de la ciprofloxacine 500 mg cp par secteurs d'activités en DDJ/1000JH

Cependant pour la forme injectable de la ciprofloxacine, le secteur de réanimation représente le secteur le plus prescripteur de cette classe d'antibiotique avec une consommation moyenne de 107,33 DDJ/1000JH, suivie de secteur de médecine avec une moyenne de consommation de 18,78 DDJ/1000JH et le secteur de chirurgie 20,73 DDJ/1000JH.

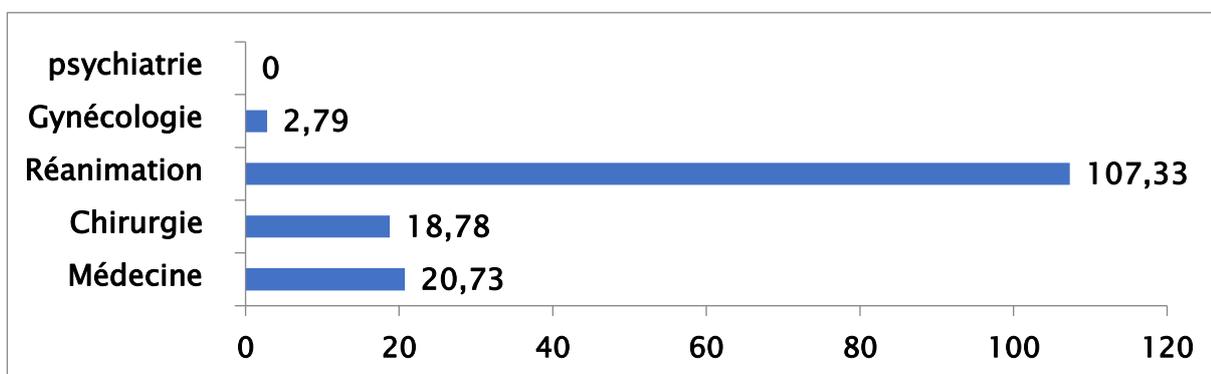


Figure 22 : consommation de la ciprofloxacine 200 mg injectable par secteurs d'activités en DDJ/1000JH

III. Répartition de quelques indications bénéficiant de prescriptions d'antibiotiques :

La répartition des indications bénéficiant de prescriptions antibiotiques a montré entre autres que pour l'urologie les infections urinaires représentent 16% ; pour ORL la laryngectomie représente 23 % ; pour la traumatologie les fractures fémur/Col du fémur représente 17 % ; la chirurgie vasculaire le pied diabétique représente 84 % ; pour la gynécologie la salpingite représente 74% ; pour la chirurgie viscérale la cholécystite représente 12 % ; pour la pneumologie les Pneumopathies Interstitielles Diffuses (PID) représentent 16 % ; pour la réanimation les méningites représentent 18 % (tableau 1)

Tableau 3 : Répartition des certaines indications bénéficiant de prescriptions antibiotiques pour le secteur de chirurgie

SECTEUR CHIRURGIE	RENSEIGNEMENT CLINIQUE	TAUX
UROLOGIE	Infection urinaire	16%
	NLPC	14%
	RTUP/V	13%
	Cystoprostatectomie	8%
	Lithiase urinaire/vessie	8%
	UHN	5%
	Urétérocystoscopie/cystoscopie	6%
	Kyste rénale	5%
	Autres	25%
TRAUMATOLOGIE	Fr fémur/Col du fémur	17%
	PTG	15%
	PTH/Rescellement PTH/PPH	8%
	Fr jambe	12%
	Fr per-trochantérien	14%
	Autres	34%
ORL	Laryngectomie	23%
	Tumeur du larynx	12%

	OMC	6%
	Thyroïdectomie	6%
	Lésion nécrotique du voile du palais	5%
	Amygdalectomie	5%
	Tumeur/Néo cavum	4%
	Tumeur de la langue	3%
	Myringoplastie	4%
	Ethmoïdectomie	4%
	Turbinectomie	3%
	Trachéotomie	4%
	Autres	21%
CHIRURGIE VISCERALE	Cholécystite	12%
	Péritonite	10%
	Pancréatite	9%
	Angiocholite	9%
	Appendicite	9%
	Occlusion	8%
	Tumeur rectum	8%
	KHF	6%
	Abcès hépatique	6%
	Autres	23%
CHIRURGIE VASCULAIRE	Pied diabétique	84%
	Gangrène diabétique	12%
	Autres	4%

Tableau 5 : Répartition de certaines indications bénéficiant de prescriptions antibiotiques pour le secteur de réanimation

SECTEUR REANIMATION	RENSEIGNEMENT CLINIQUE	TAUX
REANIMATION	Méningite	18%
	PNP/ Asthme grave/ DDB	15%
	AVP/ Polytraumatisme/ Trauma-crânien	11%
	Trouble de conscience/ Syndrome confusionnel/ Intoxic	10%
	AVCI/ AVCH	10%
	Hématome extra/ sous dural	9%
	DAC	6%
	Autres	21%

Tableau 6 : Répartition de certaines indications bénéficiant de prescriptions antibiotiques pour le secteur de gynécologie

SECTEUR GYNECOLOGIE	RENSEIGNEMENT CLINIQUE	TAUX
GYNECOLOGIE	Salpingite	74%
	Algies pelviennes	5%
	Hystérectomie	4%
	Métrorragies	2%
	Abcès du sein	3%
	Kyste vulvaire	2%
	Autres	10%

Tableau 7 : Répartition de certaines indications bénéficiant de prescriptions antibiotiques pour le service de pneumologie

SECTEUR MEDECINE	RENSEIGNEMENT CLINIQUE	TAUX
PNEUMOLOGIE	PID	16%
	Pleuro/Pneumopathie	15%
	BPCO	12%
	Pleurésie	10%
	Opacité/ Masse pulmonaire	11%
	Hémoptysie	9%
	Pyo/ Pneumothorax	5%
	Asthme bronchique/Asthme	6%
	Insuffisance respiratoire/ Atélectasie	Dyspnée/ 5%

DISCUSSION

I. Introduction générale :

Suite à la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928 et de son utilisation pendant la seconde guerre mondiale, de nombreuses familles d'antibiotiques se sont développées, qui ont permis de réduire significativement la mortalité liée aux maladies infectieuses au 20^e siècle. Mais dès 1945, le « père » de la pénicilline avait prévenu des risques liés à une mauvaise utilisation de sa découverte : dans un article publié dans le New York Times – Penicillin's finder Assay its future – il indiquait qu'un usage massif des antibiotiques « aboutirait, non à l'élimination de l'infection, mais à apprendre aux microbes à résister à la pénicilline, microbes qui seraient ensuite transmis d'un individu à l'autre jusqu'à ce qu'ils en atteignent un chez qui ils provoqueraient une pneumonie ou une septicémie que la pénicilline ne pourrait plus guérir ».[27]

1. Définition de l'antibiotique :

Les antibiotiques sont définis comme des molécules qui peuvent inhiber la croissance des bactéries ou même les tuer, sans affecter l'hôte. Ils permettent aux défenses naturelles de l'organisme de les éliminer. Ils agissent souvent en inhibant la synthèse d'une cellule bactérienne, la synthèse de protéines, l'ADN, l'ARN, par un agent désorganisant la membrane, ou d'autres actions spécifiques [74]. Les sources principales d'antibiotiques sont les champignons, mais parfois aussi les bactéries. Au départ de molécules naturelles, cependant, des modifications chimiques sont souvent apportées (semi-synthèse) pour améliorer l'activité et/ou modifier des paramètres pharmacocinétiques essentiels. Aujourd'hui, la plupart des antibiotiques en usage clinique sont donc obtenus par semi-synthèse [75,76].

2. Généralités sur les antibiotiques :

a. Type d'activité [28]

Selon la structure des antibiotiques, leur mode d'action et leurs propriétés pharmacocinétiques, les antibiotiques peuvent avoir un spectre d'activité étroit ou large. Les antibiotiques ont une action bactériostatique ou bactéricide, leur action est dépendante de la durée pendant laquelle la concentration sérique est supérieure à la CMI (temps dépendants) ou de la concentration sérique au pic (concentration dépendants). Ces différents paramètres permettent de définir le spectre d'activité ainsi que les profils de sensibilité des bactéries (souches résistantes, sensibles ou intermédiaires).

Quatre paramètres sont importants pour qualifier l'activité d'un antibiotique :

- **Activité dite « temps-dépendante »** : l'activité dépend de la durée d'exposition des bactéries à l'antibiotique, c'est le temps pendant lequel la concentration sérique est supérieure à la CMI. Exemple (pénicillines, céphalosporines, Glycopeptides et Fluoroquinolones)
- **Activité dite « concentration-dépendante »** : l'activité dépend de la concentration sérique quand il est au pic [C_{max}], exemples (aminosides, l'imipénème et les fluoroquinolones uniquement sur les BGN).
- **Effet post-antibiotique** : pour un couple bactérie - antibiotique donné, il correspond au délai de re-croissance bactérienne après exposition à l'antibiotique (quand la concentration d'antibiotique est <CMI) ; cela correspondant à la durée pendant lequel l'antibiotique reste actif après arrêt du traitement.
- **Effet inoculum** : il s'agit de l'influence de la quantité de bactéries présentes au niveau du site de l'infection, et donc en contact avec l'antibiotique.

Ces paramètres influencent sur le choix des antibiotiques, la dose, la voie d’administration et les intervalles entre les prises (tableau 3).

Tableau 8 : Type d'activité des principales classes d'antibiotiques [28].

Famille/Classe	Bactéricide/ Bactériostatique	Concentration ou temps-dépendance	Effet inoculum	Effet post-antibiotique
Pénicillines	Bactéricide	Temps-dépendantes	Oui	Faible ou nul
Céphalosporines		Temps-dépendantes	Oui	Faible ou nul
Carbapénèmes		Concentration dépendants	Non	Oui
Monobactames		Temps-dépendants	Oui	Faible ou nul
Glycopeptides	Lentement bactéricide	Temps-dépendants	Oui	Non
Polymyxines	Bactéricide	Concentration-dépendantes	Oui	Non
Fluoroquinolones	Bactéricide	Temps et concentration-dépendantes	Non	Oui
MLSK	Bactériostatique	Temps-dépendants	Oui	Non
Synergistines	Bactéricide	Temps-dépendantes	Oui	Bactériopause
Aminosides	Bactéricide	Concentration-dépendants	Non	Oui
Tétracyclines	Bactériostatique	Concentration-dépendantes	Non	Non

b. Pharmacocinétique [28]

La pharmacocinétique des antibiotiques suit les étapes habituelles d'absorption, distribution, métabolisme et élimination mais présente quelques spécificités.

Absorption : la biodisponibilité des antibiotiques varie d’une molécule à l’autre, certaines molécules ont une meilleure biodisponibilité conduisant à des taux sériques et tissulaire aussi élevés par voie orale que par voie parentérale (ex : fluoroquinolones ou linézolide) permettant de traiter de sévères infections par voie orale ou de passer de la voie parentérale à la voie orale rapidement.

Distribution : la notion de distribution d’un antibiotique dans l’organisme dépend de leur capacité à atteindre le site infectieux en concentration suffisante. La diffusion des antibiotiques dans certaines localisations est difficile comme LCR, le système nerveux central, les os, la prostate ou l’œil, donc les antibiotiques sont incapables d’agir sur une bactérie sur laquelle ils sont actifs.

Élimination : la voie biliaire et urinaire sont les voies essentielles d’élimination des antibiotiques, donc une adaptation de la posologie ou changement de la molécule est indispensable principalement en cas d’insuffisance rénale ou hépatique.

3. Rappel sur la structure bactérienne [31.32.33]

La structure de la paroi bactérienne dépend de l'appartenance de la bactérie au groupe de bactéries à Gram négatif ou à Gram positif. Les deux groupes ont en commun un constituant spécifique au monde bactérien, le peptidoglycane, qui confère à la bactérie la forme et la rigidité pour résister à la pression osmotique intracytoplasmique (figure 19)

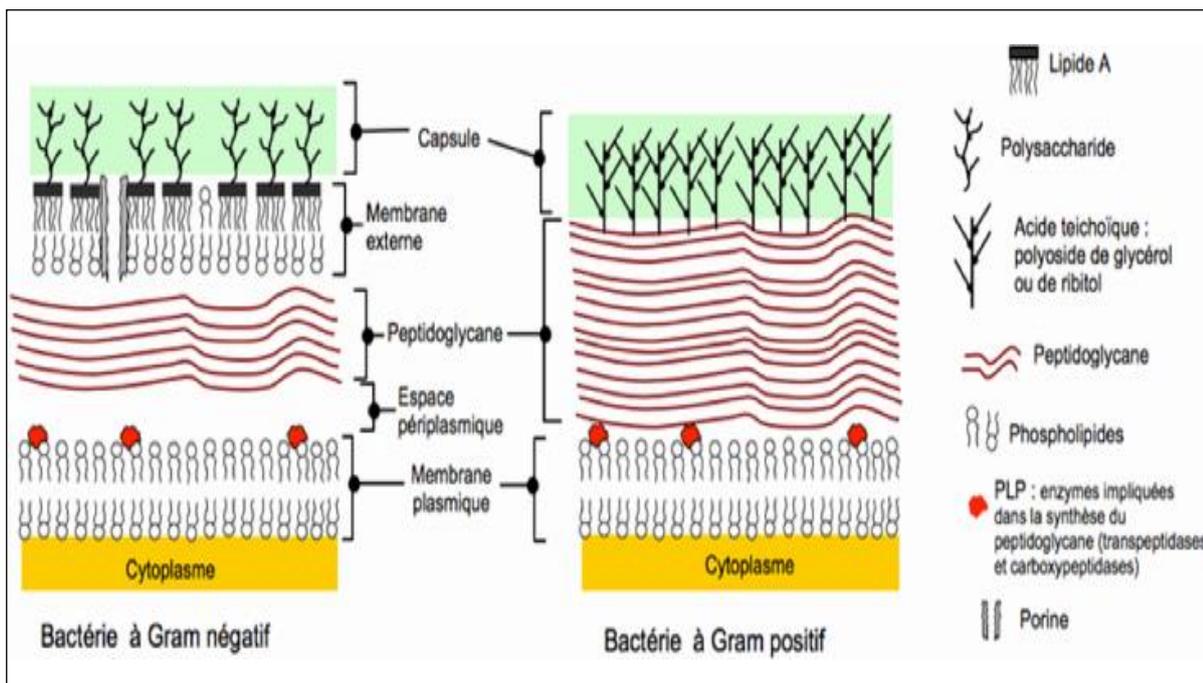


Figure 23 : Structure de la paroi bactérienne des bactéries Gram positif et Gram négatif [31].

Bactérie à Gram positif : la partie la plus externe des BGP est constitué de peptidoglycane, il est plus épais et entoure la membrane cytoplasmique.

Bactérie à Gram négatif : la paroi bactérienne est constituée de la membrane externe qui entoure une couche de peptidoglycane, plus fine que celle des BGP, la membrane externe joue un rôle très important dans la physiologie des BGN, on constituant une structure de résistance contre les défenses de l'hôte. Son feuillet interne est constitué de de phospholipide et son feuillet externe est formé de lipopolysaccharides (endotoxines) responsable du choc endotoxinique des infections a BGN.

Les protéines liant les pénicillines (PLP) : sont des protéines porteuses d'activités enzymatiques essentiellement la synthèse du peptidoglycane et peuvent être inhibés par les bêtalactamines. Ils sont ancrés dans la membrane cytoplasmique et émergent dans l'espace cytoplasmique.

4. Mode d'action des antibiotiques [31,32,33] :

Les antibiotiques sont des molécules qui agissent sur les bactéries on se liant sur des cibles spécifiques afin d'empêcher la multiplication des bactéries ou entrainer leur destruction.

a. Les antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne :

Sont des antibiotiques qui inhibe la synthèse du peptidoglycane, parmi ces antibiotiques, on trouve : les bêtalactamines, les glycopeptides et la fosfomycine.

b. Les antibiotiques agissant sur la membrane cytoplasmique :

La colistine et la polymixine B sont des antibiotiques qui agissent la membrane cytoplasmique en perturbant sa synthèse. Ils sont actifs sur les bacilles à Gram négatif.

c. Les antibiotiques inhibant la synthèse protéique :

Ces antibiotiques empêchent la traduction de l'ARNm, et donc la formation de protéines, en se fixant sur des constituants spécifiques du ribosome bactérien (sous unité 30S et 50S). Exemple des tétracycline, aminoside, chloramphénicol, macrolides, acide fucidique et linézolide.

d. Les antibiotiques inhibant la synthèse ou le fonctionnement des acides nucléiques :

Ces antibiotiques agissent en inhibant la synthèse ou le fonctionnement des acides nucléiques de différentes façons selon les familles d'antibiotique :

- Inhibition de la réplication de l'ADN.
- Inhibition de la transcription/ARN polymérase

- Diminution de la synthèse des précurseurs nucléotidiques

Exemple : la rifampicine, sulfamides, quinolones et triméthoprime.

e. Les antibiotiques agissant sur le métabolisme intermédiaire :

Le cotrimoxazole est un antibiotique bactéricide, il inactive les enzymes impliqués dans la synthèse des porines et de certains acides aminés essentiels.

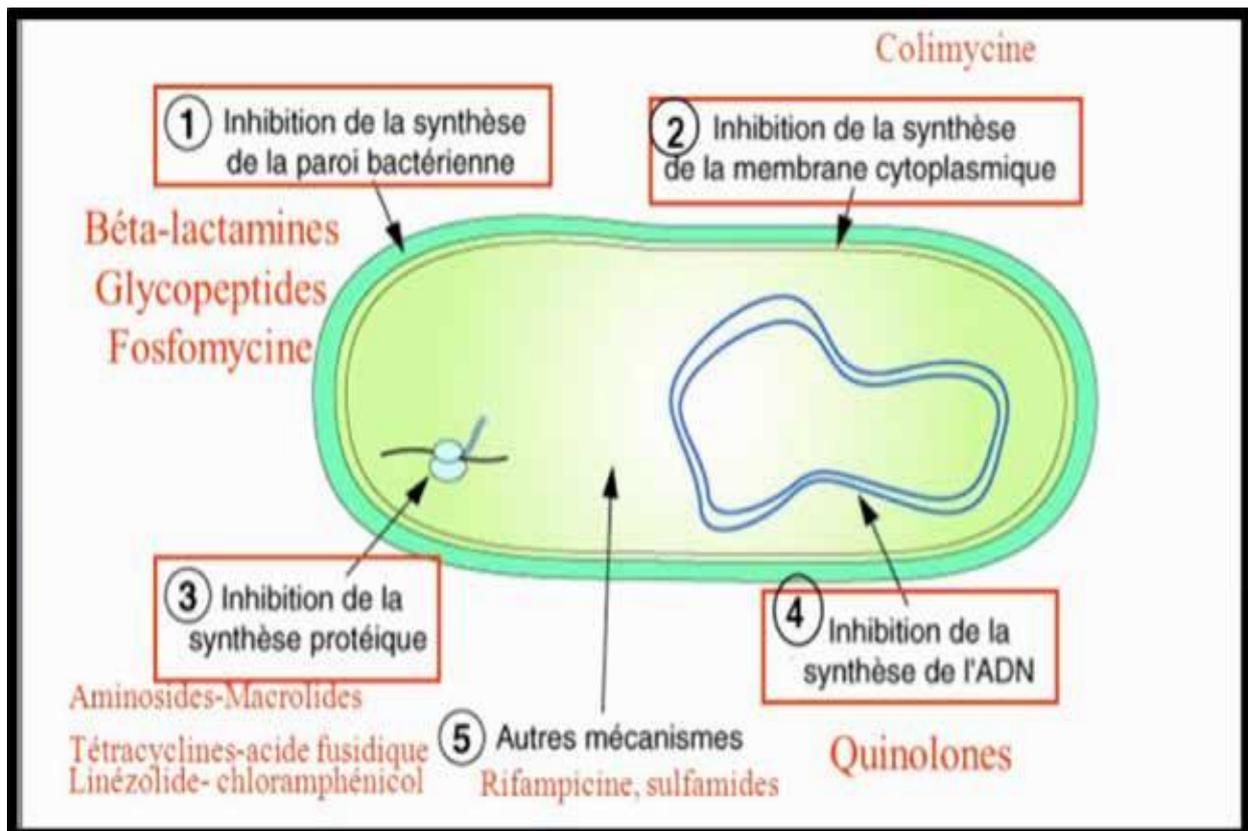


Figure 24 : Principaux mécanismes d'action des antibiotiques[31]

II. L'antibiorésistance [34] :

L'antibiorésistance représente une menace internationale, et son développement engendrera un changement significatif dans la prise en charge des maladies infectieuses dans les années à venir. Elle est le résultat d'une surconsommation et un usage inapproprié des antibiotiques dans la santé humaine et animale, responsable d'un phénomène alarmant en santé publique. Donc il est indispensable de prendre en considération les propriétés pharmacologiques de l'antibiotique notamment la posologie, la voie d'administration, la diffusion tissulaire et son métabolisme pour appréhender son efficacité. Si l'antibiotique perd une de ses facultés, devenant inefficace et le terme « résistance » prend son sens, la bactérie détenant le pouvoir de croître en présence de l'antibiotique.

1. Principaux mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques

[31.32.33] :

La résistance bactérienne aux antibiotiques est une propriété des bactéries qui leur permettent de s'adapter à son environnement. Il existe une multiplicité de mécanismes biochimiques et génétiques qui donne aux bactéries la capacité à échapper l'activité des antibiotiques, combinée à l'utilisation inappropriée des antibiotiques, rend l'évolution vers la résistance des bactéries observée, notamment au cours des dernières décennies.

a. La résistance naturelle :

Présente chez toutes les bactéries de la même espèce ou du même genre bactérien. Par exemple la présence d'une membrane externe chez les bacilles à Gram négatif entraîne la résistance à diverses classes de molécules par imperméabilité (Glycopeptides, macrolides, lincosamides, etc.).

b. La résistance acquise :

Présente chez certaines souches de la même espèce ou du même genre. Par exemple la résistance du pneumocoque à la pénicilline, ou la résistance du *Pseudomonas* à l'imipénème. Dans certains cas, elle peut concerner la grande majorité des souches, par exemple, la production des pénicillinases chez le staphylocoque qui intéresse plus de 95% des souches.

c. La résistance croisée :

Correspond au développement d'une résistance à tous les membres d'une classe d'antibiotique due à un mécanisme de résistance unique.

La principale conséquence de la résistance croisée est la sélection croisée : n'importe quel antibiotique de la classe peut sélectionner des bactéries résistantes à tous les autres membres.

2. Mécanismes biochimiques de résistances aux antibiotiques [31.32.33] :

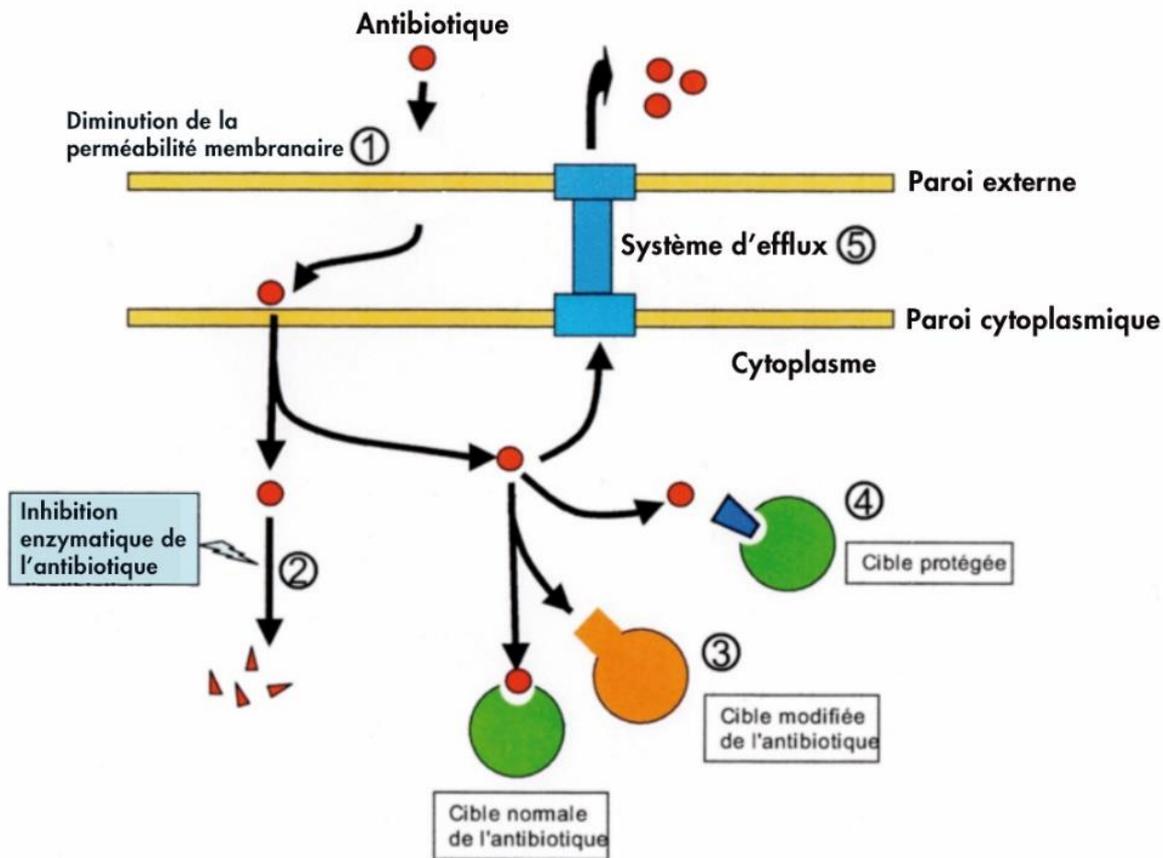
Pour empêcher l'interaction de l'antibiotique avec sa cible, les bactéries ont développé quatre grands mécanismes d'acquisition des résistances

a. La modification de la cible : ce mécanisme entraîne une perte de l'affinité de l'antibiotique qui ne peut plus se lier à la cible sur laquelle il agit habituellement.

Ce mécanisme peut résulter :

- Soit à la production d'enzymes qui en modifiant les cibles cellulaires, leur font perdre leur affinité aux agents anti microbiens.
- Soit à des mutations spontanées qui en introduisant des substitutions d'acides aminés, ou de bases nucléiques dans les cibles moléculaires, leur font perdre leur affinité pour les agents anti infectieux.

- b. La production d'enzyme qui va détoxifier l'antibiotique :** il permet d'inhiber l'antibiotique et l'empêcher de se lier à sa cible en modifiant la structure même de l'antibiotique. C'est l'un des mécanismes les plus répandus et les plus efficaces. Il repose sur la production d'enzyme dont l'origine peut être intrinsèque (gène chromosomique appartenant à l'espèce) ou extrinsèque (gène transmis par des plasmides ou des transposons)
- c. L'imperméabilité :** essentiellement par diminution du diamètre des porines (pores au niveau de la membranes externe) chez les bacilles à gram négatif : les antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram négatifs traversent la membrane externe par diffusion passive à travers les porines. La diminution quantitative ou qualitative au niveau de ces porines peut freiner la pénétration intra cellulaire des agents anti microbiens, et conférer de ce fait, un bas niveau de résistance à plusieurs familles d'antibiotiques.
- d. L'efflux des antibiotiques à l'extérieur de la cellule par des pompes énergie dépendantes :** consiste à refouler de façon active les agents nocifs vers le milieu extérieur. C'est un processus de transport assez répandu dans le monde vivant pour maintenir l'homéostasie cellulaire. Ce mécanisme peut être d'origine intrinsèque ou apportés par des éléments génétiques mobiles.



- (1) Diminution de la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie.
- (2) L'antibiotique peut être inactivé par l'action d'une enzyme.
- (3) La modification de la cible empêche la fixation de l'antibiotique.
- (4) La protection de la cible empêche la fixation de l'antibiotique.
- (5) Les systèmes d'efflux provoquent une élimination de l'antibiotique hors de la cellule.

Figure 25 : Mécanismes biochimiques de résistances aux antibiotiques

3. Les bactéries multi-résistantes :

La résistance des bactéries aux antibiotiques est devenue aujourd'hui une menace planétaire. En effet depuis la découverte de la pénicilline les bactéries ont développé des résistances aux différentes molécules d'antibiotiques introduites dans les schémas thérapeutiques des infections bactériennes, à telle point que certaines sont devenues multi-résistantes [36], et d'autres hautement résistantes BHRé.

a. Définition

« Les bactéries sont dites multi-résistantes aux antibiotiques (BMR) lorsque, du fait de l'accumulation de résistances naturelles et /ou acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutique ». Ce petit nombre variant de 0 à 3. Les BMR ne sont cependant pas plus virulentes que les bactéries sensibles de la même espèce mais la multi-résistance peut rendre difficile le traitement [60,61].

b. Classification des bactéries multi-résistantes :

Liste OMS des agents pathogènes prioritaires pour la recherche-développement de nouveaux antibiotiques [41]

Priorité 1 : Critique

- *Acinetobacter baumannii*, résistance aux carbapénèmes
- *Pseudomonas aeruginosa*, résistance aux carbapénèmes
- Enterobacteriaceae, résistance aux carbapénèmes, production de BLSE

Priorité 2 : Élevé

- *Enterococcus faecium*, résistance à la vancomycine
- *Staphylococcus aureus*, résistance à la méthicilline, résistance intermédiaire ou complète à la vancomycine
- *Helicobacter pylori*, résistance à la clarithromycine
- *Campylobacter* spp., résistance aux fluoroquinolones
- Salmonellae, résistance aux fluoroquinolones
- *Neisseria gonorrhoeae*, résistance aux céphalosporines, résistance aux fluoroquinolones

Priorité 3 : Moyenne

- *Streptococcus pneumoniae*, insensible à la pénicilline
- *Haemophilus influenzae*, résistance à l'ampicilline

- *Shigella* spp., résistance aux fluoroquinolones

c. **Les principales bactéries multi-résistantes aux antibiotique (BMR) :**

- **Staphylococcus aureus résistant à la méticilline :**

Les staphylococcus sont des bactéries aérobie–anaérobie facultative a Gram positif, très résistantes en milieu extérieur et exigeantes en culture [40]. , elles sont commensales de la peau et des muqueuses dont la localisation principale est les fosses nasales [42].

La résistance à la méticilline est liée à une modification de la cible de l'antibiotique par acquisition d'une PLP 2a, de très faible affinité pour les pénicillines M et aux autres betalactamines.

La méticillo–résistance traduit une résistance a toutes les betalactamines y compris aux Céphalosporines de 3ème génération et a l'imipenème, cette résistance et souvent associée à une résistance aux aminosides, macrolides et apparentés et aux fluoroquinolones [42].

- **Les entérobactéries productrices de bêta–lactamases à spectre élargi (EBLSE),**

Les entérobactéries forment une vaste famille de bacilles à Gram négatif regroupés en nombreux genres et espèces, leur localisation préférentielle est le système digestif d'où leur appellation « entérobactérie » [42], elles constituent plus de 80% des germe isolés au laboratoire de biologie médicale, la fréquence et la gravité des infections que ces bactéries peuvent causées est liées principalement avec leur résistance aux antibiotiques [42].

Plus de 230 souches ont été décrites à travers le monde, constituant un problème de santé publique [53], les souches productrices de BLSE sont souvent responsables d'épidémies nosocomiales, et s'accompagnent fréquemment avec une multi–résistance aux différentes classes d'antibiotiques [45], les infections causées par ces bactéries

sont fréquemment associées avec une morbi-mortalité élevée, donc une prolongation de la durée et le coûts d'hospitalisation [46].

Les betalactamas a spectre élargi sont capables d'hydrolyser les pénicillines, les céphalosporines (C1G, C2G, C3G et C4G) et l'azteonam, elles n'hydrolysent pas les carbapénèmes, et sont inhibées in vitro par les inhibiteurs des bêtalactamases (acide clavulanique, tazobactam et sulbactam) [44].

- **Pseudomonas aeruginosa résistant à la ceftazidime (PARC) :**

Sont des bacilles a Gram négatif aérobies anaérobies facultatives, ubiquitaire, saprophyte et naturellement résistante aux antibiotiques, son réservoir naturel est les réservoirs hydriques [47].

P.aeruginosa se distingue par sa grande adaptabilité aux différentes situations environnementales, par sa capacité à acquérir des résistances aux antibiotiques, et par la multiplicité de ses facteurs de virulence qui déjouent les défenses de l'hôte et permettent le développement d'infections sur des terrains prédisposés. Au sein du milieu hospitalier, les nombreux facteurs de virulence de P.aeruginosa s'expriment préférentiellement dans les services de réanimation avec leurs patients souvent immunodéprimés et soumis aux procédures invasives, où cette espèce est responsable d'environ 18% des infections nosocomiales contre seulement 4 à 6% dans les services de médecine et de chirurgie [36].

- **Acinetobacter baumannii multirésistant aux bêta-lactamines(ABMR):**

L'Acinetobacter baumannii (A. baumannii) est un coccobacille à Gram négatif non fermentant, saprophyte, ubiquitaire qui a attiré énormément d'attention comme étant le plus important pathogène bactérien émergent [37]. Ce germe est considéré comme un pathogène opportuniste, occasionnellement responsable d'infections nosocomiales sporadiques ou à caractère épidémique [38].

A. baumannii est impliqué dans un large éventail d'infections telles que les pneumopathies acquises sous ventilation, les bactériémies, les infections urinaires, les surinfections de plaies ou encore les méningites post opératoires [48][49].

Ces infections sont souvent liées à des facteurs de risque comme les antécédents de chirurgie, les séjours en unité de soins intensifs, les antécédents d'antibiothérapie et la présence de matériel invasif (ventilation mécanique, sonde urinaire, cathéters intravasculaires) [50]

En 2017 l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a classé l'*A. baumannii* parmi les pathogènes prioritaires critiques pour l'antibiorésistance.

- **Les entérobactéries productrices de tout type de carbapénémase (EPC) :**

Les entérobactéries productrices de carbapénèmases sont responsables d'une morbi-mortalité et des couts élevés posant un problème majeur de prise en charge du fait du nombre limité des options thérapeutiques [51].

La résistance aux carbapénèmes fait intervenir à deux mécanismes : une diminution de la perméabilité membranaire avec une surexpression d'enzymes possédant une très faible activité hydrolytique vis-à-vis les carbapénèmes, ou l'acquisition de gènes codant pour des enzymes pouvant hydrolyser les carbapénèmes: les carbapénèmases [52].

- **Enterococcus faecium résistant aux glycopeptides (ERG) :**

Les entérocoques sont des bactéries Cocci à Gram positif, anaérobies facultatifs, catalase négative, se présentant sous forme de paires ou de courtes chainettes. Les entérocoques sont des bactéries ubiquitaires, trouvées dans la flore microbienne normale du tractus gastro-intestinal de l'Homme, des autres mammifères, et des animaux à sang chaud [53].

Elles sont souvent responsables d'infections associées aux soins (IAS) à type d'infection urinaire ou digestive. En raison de leur faible pouvoir invasif, l'intérêt clinique pour ces deux bactéries resterait limité [54].

4. La relation entre la résistance et la consommation des antibiotiques en milieu hospitalier :

Le problème de la résistance aux ATB a commencé à se poser presque en même temps que l'introduction de ces molécules en thérapeutique. Dès les années 1950, les premières mises en garde contre ce risque ont été lancées dans les publications scientifiques [79]. Il existait bien sûr des mécanismes naturels de résistance préexistant à cette introduction, mais des résistances sont apparues de novo, notamment vis-à-vis d'ATB entièrement synthétiques tels que les fluoroquinolones. Cette résistance est universelle et préoccupe de plus en plus médecins et grand public [80].

Les arguments de la relation entre la consommation des antibiotique et la résistance bactérienne ont été séparés en quatre catégorie :

a. Méthodes microbiologiques

Ces méthodes ont permis de définir le concept de « Concentration Prévenant les Mutations » (CPM) en faisant varier divers paramètres (concentrations d'antibiotiques, taille de l'inoculum, délais, etc...). Il s'agit de la concentration la plus basse permettant de ne pas voir émerger de mutants pour un inoculum important (10¹⁰ CFU). Ceci permet de définir « des fenêtres de sélection » au cours desquelles le risque d'émergence de résistance est maximal [81].

b. Méthodes écologiques

Pour les méthodes écologiques c'est au cours du traitement que l'émergence de la résistance au sein des flores commensales est mesurée [82]. Ceci peut se faire soit

chez des animaux de laboratoire soit chez des volontaires ou encore chez des malades [87].

Ces méthodes écologiques ont montré [83]:

- Qu'elle se produit chez tous les sujets traités, qu'ils aient ou non un foyer bactérien,
- Que l'émergence de la résistance est beaucoup plus fréquente au sein des flores commensales qu'au sein des foyers infectieux,
- Que le transfert horizontal de la résistance entre flores commensales et pathogènes est démontré pour de nombreux gènes et fragments de gènes.

Les études écologiques chez l'homme, outre les coûts, se heurtent aux limites éthiques chez les patients et les volontaires sains.

c. Méthodes pharmaco-épidémiologiques

Ces méthodes consistent à relier la consommation des antibiotiques dans une population donnée à la prévalence de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes dans cette population [84]. Les limites de ces méthodes sont connues, notamment dans les modèles animaux tels que le lapin [85] ou les modèles murins dont les flores diffèrent de celles de l'homme, avec des tailles de population plus faibles: $3 \cdot 10^3$ versus 10^{10} à 10^{14} chez l'homme (selon qu'il s'agit d'un site infectieux ou d'une population commensale).

d. Méthodes d'infections expérimentales

Les modèles d'infections expérimentales, d'abord développées pour apprécier l'efficacité thérapeutique, peuvent également servir pour étudier l'émergence de la résistance chez les bactéries infectantes, au sein de foyers infectieux [85]. Ils sont surtout animaux (pneumonie de rat, endocardite expérimentale) [86]. Récemment, l'utilisation, pour créer l'infection, de souches contenant des marqueurs fluorescents

qui s'activent lorsque les antibiotiques les atteignent a permis d'obtenir des informations nouvelles sur la cinétique d'activation des gènes de résistance au sein même du foyer infectieux [85]. Mais ces méthodes sont limitées par les coûts et les charges de travail qu'elles imposent.

5. Conséquences de l'antibiothérapie sur la flore intestinale :

Les doses d'antibiotiques utilisées et les concentrations réalisées au niveau du tube digestif peuvent, selon leur importance, exercer un impact intestinal plus au moins intense dont les effets sont de plusieurs ordres :

- Modifications de l'équilibre des flores normales, avec disparition d'espèces importantes telles que les anaérobies, désorganisation de leurs fonctions physiologiques, métaboliques et survenue de diarrhées [90].
- Sélection locale des bactéries les plus résistantes avec tous les risques connus de transfert (translocation) de ces bactéries à travers la paroi intestinale pour aller coloniser à distance divers organes et déterminer des infections graves chez des patients atteints de cancer, chez les immunodéprimés, et les hospitalisés dans les services de réanimation [91, 92].
- Acquisition, à l'occasion de la rupture de l'équilibre de la flore normale, de bactéries de l'environnement, multirésistantes dont l'implantation intestinale est favorisée par la perte de la résistance à la colonisation, avec tous les risques que comporte ce portage pour le patient hospitalisé et pour l'environnement. De plus, le portage intestinal de bactéries résistantes au-delà de l'hospitalisation, au cours du temps est un phénomène nouveau et inquiétant qui semble augmenter dans la communauté ce qui, constitue aussi un risque important pour la collectivité [77].

6. Impact économique de la résistance aux antibiotiques :

Les conséquences de la RAM incluent l'impossibilité de traiter les infections, ce qui entraîne des maladies plus graves ou la prolongation de la durée d'hospitalisation.

Les impacts indirects de la RAM vont au-delà des risques pour la santé ou de la réduction de la productivité. La hausse des coûts des traitements et des soins de santé, et l'épuisement des économies nationales et mondiales. (Les conséquences sanitaires et les coûts économiques de la RAM sont estimés à 10 millions de décès annuels et une diminution de 2 à 3,5 % du produit intérieur brut (PIB) mondial, soit 100 000 milliards de dollars.)

Bien que les conséquences réelles de la RAM restent imprévisibles, en raison l'incidence plus élevée des maladies infectieuses, ces effets toucheront plus sévèrement les pays à faible revenu, avec une augmentation prévue de 6,2 à 18,7 millions de personnes extrêmement pauvres d'ici 2030 [78].

III. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens [55] :

La résistance aux antimicrobiens menace le cœur même de la médecine moderne et la viabilité à long terme d'une riposte efficace de la santé publique mondiale face à la menace constante des maladies infectieuses. Des médicaments antimicrobiens efficaces sont des conditions indispensables pour les mesures préventives comme pour les mesures curatives, puisqu'ils protègent les patients des maladies potentiellement mortelles et garantissent que des procédures complexes, telles que la chirurgie et la chimiothérapie, peuvent être menées à moindre risque. Pourtant, la consommation abusive et excessive qui est systématiquement faite de ces médicaments dans la médecine humaine et la production alimentaire a mis chaque nation en danger. Rares sont les produits de remplacement actuellement en cours de mise au point. Si nous n'agissons pas immédiatement et de manière coordonnée à l'échelle mondiale, nous nous dirigerons vers une ère post-antibiotiques où des infections courantes pourraient être à nouveau meurtrières.

Alarmée par cette crise, l'Assemblée mondiale de la Santé, tenue en mai 2015, a adopté un Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens, qui définit cinq objectifs :

- **Objectif 1** : Mieux faire connaître et comprendre le problème de la résistance aux antimicrobiens grâce à une communication, une éducation et une formation efficaces.
- **Objectif 2** : Renforcer les connaissances et les bases factuelles par la surveillance et la recherche.
- **Objectif 3** : Réduire l'incidence des infections par des mesures efficaces d'assainissement, d'hygiène et de prévention des infections.

- **Objectif 4** : Optimiser l'usage des médicaments antimicrobiens en santé humaine et animale.
- **Objectif 5** : Dégager les arguments économiques en faveur d'investissements durables qui tiennent compte des besoins de tous les pays et accroître les investissements dans la mise au point de nouveaux médicaments, outils diagnostiques, vaccins et autres interventions.

IV. Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours :

Les antibiotiques sont des médicaments utilisés pour détruire des bactéries non pour traiter des symptômes ou guérir une maladie non infectieuse. En introduisant un antibiotique dans le corps il agit sur toutes les bactéries hébergées dans celui-ci, commensales ou pathogènes. Donc chaque prescription d'antimicrobiens doit mettre en balance [57] :

- Les effets bénéfiques à court terme pour le patient, objectif prioritaire s'il est effectivement atteint d'une infection bactérienne ;
- Les effets néfastes pour le patient sur ses flores commensales [58, 59] ;
- Les effets néfastes pour l'écologie bactérienne par la sélection de bactéries multirésistantes.

1. Principes généraux :

- Prévenir la transmission manu-portée des infections et des bactéries multirésistantes par le lavage des mains par savon ou solution hydro-alcoolique [63].
- La fièvre ne signifie pas une infection bactérienne.
- L'antibiotique n'a pas d'effet immédiat sur les symptômes fièvre et douleur qui nécessitent un traitement symptomatique [62].

- Un antibiotique peut avoir des effets indésirables et toxicité d'organe ou allergie [63,64].
- Un antibiotique a toujours un impact sur l'écologie des flores commensales [58,59].
- Informer le patient sur l'évolution naturelle de sa maladie et bien expliquer les modalités de prise de l'antibiotique prescrit [62].

2. Éviter une prescription inutile d'antibiotique [63,64] :

- L'utilisation de test rapide de diagnostique (TDR, bandelette urinaire) [56,63].
- La présence de bactéries dans un prélèvement n'est pas synonyme d'infection.
- L'aspect purulent des sécrétions nasale n'est pas un signe d'infection.
- En cas de doute sur l'utilité d'un antibiotique une réévaluation après 48h est indispensable.
- Un traitement interventionnel est préférable (ex : drainage d'abcès) [63].

Pas d'antibiothérapie dans les infections suivantes [63,65]:

- Rhinopharyngite aiguë ;
- Sinusite maxillaire de l'adulte ou de l'enfant lorsque l'évolution sous traitement symptomatique est favorable ;
- Otite moyenne aiguë enfant de plus de 2 ans ;
- Otite moyenne aiguë congestive et séromuqueuse ;
- Otite externe (en dehors de l'otite externe maligne du diabétique) ;
- Otorrhée sur drain ;
- Bronchite aiguë de l'adulte sain, y compris chez le fumeur ;
- Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique obstructive au stade 0, et aux stades 1, 2, ou 3 en absence de sécrétions purulentes ;

- Bronchiolite ou trachéobronchite à évolution favorable dans les 72 heures, en l'absence d'otite moyenne aiguë associée.

3. Conseils concernant les indications et les modalités de prescription :

La prescription d'un antibiotique repose sur :

- Un diagnostic précis [63], reposant sur un test diagnostique rapide, sinon un traitement probabiliste en se référant à l'étiologie bactérienne la plus probable ;
- Les caractéristiques du patient [63] : âge (extrêmes), poids en pédiatrie, fonction hépatique et rénale (clairance de la créatinine chez la personne âgée), fragilité (diabète, déficit immunitaire), grossesse et allaitement ;
- Un spectre de l'antibiotique le plus étroit possible [63] ;
- Une durée de traitement la plus courte possible [63] afin d'éviter la sélection de souches résistantes.

Il est préconisé de :

- Privilégier la voie orale [63] ;
- Éviter de prescrire le même antibiotique ou la même classe dans les 3 mois d'une précédente utilisation chez un même patient [63, 66, 67] ;
- Respecter les posologies et les durées de traitement préconisées ;
- Évaluer de nouveau l'efficacité du traitement antibiotique sur les symptômes entre 48 et 72 heures après le début du traitement [63].

a. Préserver l'efficacité de certains antibiotiques :

Trois antibiotiques, particulièrement générateurs de résistances, sont concernés [56, 61] :

- L'association amoxicilline–acide clavulanique ;
- Les céphalosporines, surtout en prise orale ; notamment celles de 3e génération (C3G), dont la ceftriaxone qui a un effet marqué sur la flore digestive ;
- Les fluoroquinolones.

Il n'y a pas lieu en général de prescrire l'association amoxicilline–acide clavulanique en première intention. L'amoxicilline seule à dose adaptée est le plus souvent suffisante.

Il n'y a pas lieu de banaliser la prescription de céphalosporines [60] qui favorise l'émergence d'entérobactéries productrices de bêta–lactamases à spectre étendu (EBLSE). Leur prescription doit être modérée dans le respect de leurs indications.

Il n'y a pas lieu de prescrire une fluoroquinolone [60] dans les situations où d'autres antibiotiques peuvent être utilisés. Il est conseillé de ne pas réitérer une prescription de fluoroquinolone suivant une précédente utilisation de cette classe dans les 6 mois pour une infection urinaire ou les 3 mois pour une infection respiratoire [68].

V. Notion de l'antibiotique critique [69] :

L'ANSM, en lien avec des experts du domaine de l'infectiologie, a mené une réflexion sur la caractérisation d'antibiotiques pouvant être considérés comme « critiques ». Ce travail est guidé par la nécessité d'épargne de l'usage des antibiotiques au vu de la problématique de la multi-résistance.

Ces antibiotiques « critiques » regroupent :

- Les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes, et
- Les antibiotiques présentant un intérêt particulier en traitement dit de « dernier recours » et qui nécessitent une prescription et/ou une dispensation contrôlées par des mesures spécifiques.

VI. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé [71] :

1. Dispositions relatives à la prescription des antibiotiques :

Différents techniques quand elles sont associées, permettent de favoriser la qualité de la prescription des antibiotiques :

- Utilisation de protocoles facilement accessibles issue de recommandations.
- Listes d'antibiotiques réserver à certaines indications et délivrés sur justification Écrite.
- Utilisation de systèmes informatiques d'aide à la prescription des antibiotiques (aide-mémoires, recommandations, informations sur les résistances aux antibiotique ...)

Dans le cadre d'une antibiothérapie probabiliste, la réévaluation entre 24h et 72h permet d'apprécier l'évolution clinique et d'obtenir les données microbiologiques.

Une attention particulière doit être portée à la durée de l'antibiothérapie, par exemple l'utilisation des ordonnances à durée limitée.

2. Modalités de prescriptions destinées à prévenir l'émergence de bactéries résistantes :

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

- **Recommandation concernant l'antibiothérapie curative :**

- Limité l'antibiothérapie aux infections bactériennes d'origine documentée ou probable.
- Respecter les posologies et les modalités d'administration adaptées (en tenant compte de l'antibiotique prescrit et l'état du patient).
- Préférer l'antibiothérapie à spectre le plus étroit.
- En cas d'infection sévère, démarrer l'antibiothérapie le plus rapidement possible, après des hypothèses diagnostique et les prélèvements microbiologique.
- Envisager chaque fois que possible, en fonction des données cliniques, des données microbiologiques et de l'évaluation du malade, une désescalade thérapeutique voire un arrêt du traitement.
- Généralement l'antibiothérapie curative ne dépasse pas une semaine, en effet beaucoup de d'infection ne nécessite pas une antibiothérapie de longue durée. Une antibiothérapie prolonger expose le patient à un bénéfice/risque défavorable.

- **Recommandations relatives aux associations d'antibiotiques :**

Dans la plupart des infections une monothérapie est généralement suffisante.

Bactéries résistantes dans le foyer infectieux en réduisant rapidement l'inoculum bactérien, mais il peut contribuer à augmenter la pression de sélection sur la flore commensale.

Les prescriptions d'antibiotiques doivent être strictement limitées en cas :

- Nécessité d'élargissement du spectre antimicrobien : infections sévères et microbiologiquement non documentées ;
- Infection à *Pseudomonas aeruginosa* :
- Couple bactéries–antibiotiques à risque d'émergence de résistances :
 - Entérobactéries du groupe 3 (*Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter freundii*, *Providencia*, *Morganella* par exemple) et céphalosporines de 3^e génération,
 - *Staphylococcus aureus* et fluoroquinolones, rifampicine, acide fusidique ou fosfomycine,
 - Entérobactéries résistantes à l'acide nalidixique et fluoroquinolones,
- Le maintien d'une association ne doit pas être poursuivie plus de «3jrs, sauf dans rares situations.

- **Cycling–Mixing :**

En cas d'apparition d'une résistance bactérienne, la restriction temporaire de(s) antibiotique(s) potentiellement incriminé(s) dans l'apparition de la résistance peut trouver sa place dans un ensemble associant notamment le renforcement des mesures d'hygiène.

- **Recommandations concernant l'antibioprophylaxie chirurgicale :**

L'utilisation de protocoles écrits, facilement accessibles au bloc, rédigés en concertation avec anesthésistes, chirurgiens, microbiologistes et pharmaciens.

Respecter les règles d'administration :

- Injection intraveineuse 1 heure au maximum avant l'incision cutanée, en pratique lors de la période de l'induction anesthésique ;
- Dose de charge double de la dose unitaire standard, réinjection d'une dose standard tous les deux ½ vies ;

- Dose de charge double de la dose unitaire standard, réinjection d'une dose standard tous les deux $\frac{1}{2}$ vies ;

L'antibioprophylaxie par voie orale doit tenir compte des recommandations pour chaque situation.

- **Rôle des acteurs hospitaliers dans le bon usage des antibiotiques :**
- **Acteurs institutionnels :**

La Commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS), est chargée de :

- De promouvoir le bon usage des antibiotiques ;
- De mettre en place des enquêtes d'utilisation et un suivi des consommations;
- D'optimiser les dépenses en médicaments ;
- De favoriser la recherche thérapeutique.

- **Référent(s) en antibiothérapie :**

Leur rôle est d'aider les prescripteurs dans l'indication, le choix et la conduite de la meilleure antibiothérapie, il intervient comme conseiller sur le bon usage des antibiotiques dans l'ensemble de l'hôpital, il aide à mener des actions d'évaluations et de recherche clinique en collaboration avec les services cliniques, les services de pharmacies et de microbiologie médicale et l'équipe opérationnelle en hygiène hospitalière.

- **Laboratoire de microbiologie :**

Chaque hôpital doit bénéficier d'un service de laboratoire de microbiologie ou au moins d'un biologiste qualifié en bactériologie.

Il intervient dans :

- L'aide au diagnostic de l'infection, à l'initiation et au suivi de l'antibiothérapie ;
- Surveillance épidémiologique ;
- Système d'alerte (un système opérationnel d'alerte capable de prévenir les services cliniques en cas de profil de résistance particulier et la mise en place des mesures nécessaires)

- **Service de pharmacie :**

Il est chargé de :

- La gestion, l'approvisionnement et la détention : la pharmacie achète et met à disposition des prescripteurs les antibiotiques, elle détient en permanence les antibiotiques définis comme indispensables et s'approvisionne dans des délais compatibles avec la sécurité des patients en produits d'utilisation plus ponctuelle. Elle veille à ce que la continuité des traitements soit assurée ;
- Dispensation : le pharmacien dispense les antibiotiques après analyse pharmaceutique de l'ordonnance ;
- Information : fournir et actualiser la liste des antibiotiques disponibles, les recommandations de bonne pratique et les coûts de traitement journalier ;
- Évaluation : des pratiques de prescription et les actions visant à promouvoir le bon usage des antibiotiques.

VII. Évolution de la consommation des antibiotiques :

1. Dans le Monde :

La consommation mondiale d’antibiotiques a connu une augmentation de 65%. Entre 2000 et 2015, D’après une étude publiée dans la revue Américaine Proceedings of the National Academy of Sciences.

L’analyse des données de 76 pays a montré une augmentation de la consommation de 21,1 à 34.8 milliards de doses quotidiennes

Cette augmentation de consommation a concerné notamment les pays de revenu faible ou moyen, en Inde ce taux a doublé tandis qu’en Pakistan cette consommation a augmenté de 65%et en Chine de 79%.ces trois pays sont considérés les pays les plus consommateur d’antibiotique au monde parmi les pays à faible et moyen revenu [72].

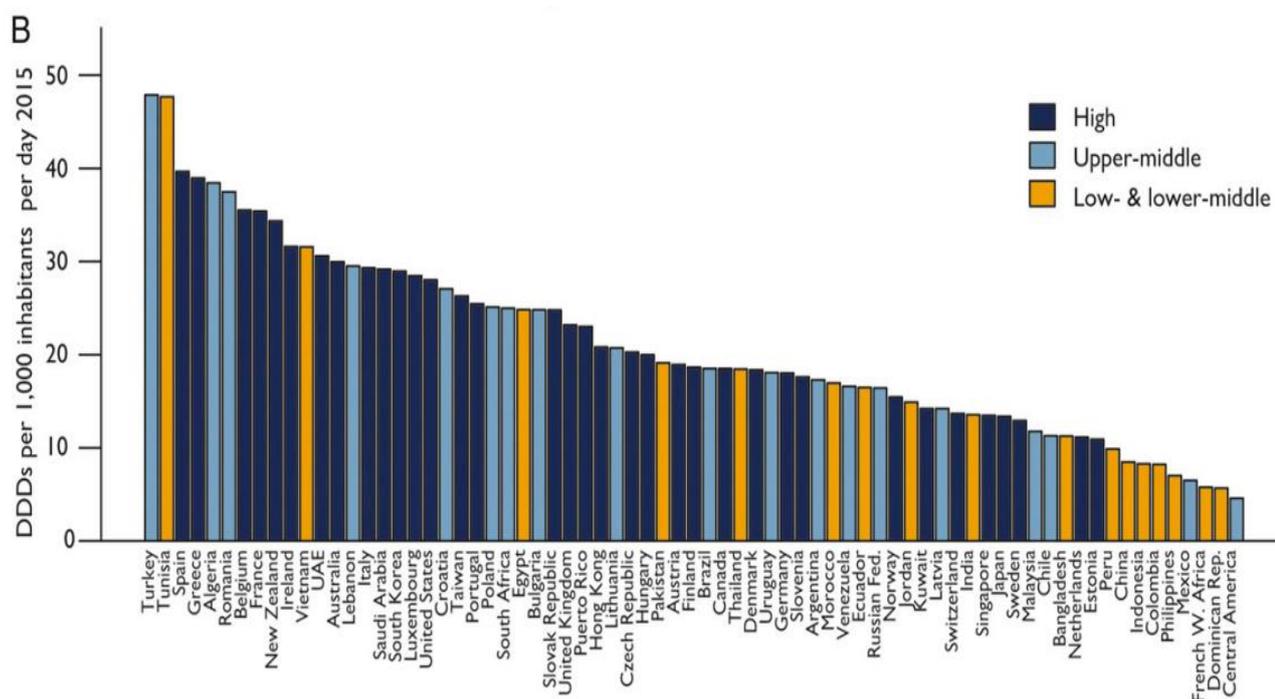


Figure 26 : Comparaison de la consommation des antibiotiques dans différents pays en dose journalière définie (DDJ) pour 1000 habitants en 2015 [73].

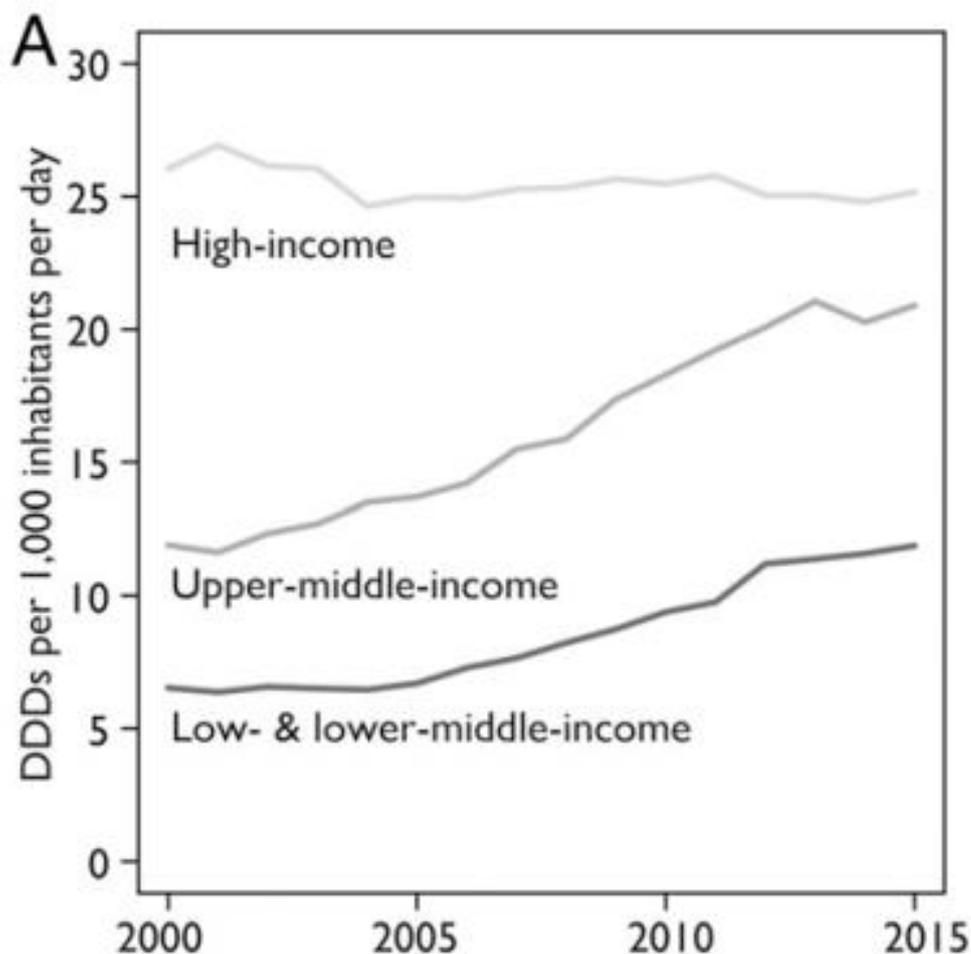


Figure 27 : Évolution de la consommation mondiale des antibiotiques entre 2000 et 2014 [73].

2. Au Maroc :

La consommation des antibiotiques au Maroc a augmenté de 9,68 DDD/1000Hab/jour en 2003 à 13,85 DDJ/1000Hab/jour en 2012. Durant la dernière décennie, la consommation des antibiotiques est prédominée par la classe des pénicillines à large spectre qui est passée de 4,99 DDJ/1000Hab/jour en 2003 soit 51,5 % de la consommation globale, à 8,17 DDJ/1000Hab/jour en 2012, soit 59 % ; suivie par la classe des tétracyclines avec 1,15 DDJ/1000Hab/jour en 2003, soit 11,9 %, et la classe des macrolides avec 1,61 DDJ/1000Hab/jour en 2012, soit 11,6 %. Le

marché des génériques a connu une évolution de 24 % en passant de 5,25 DDJ/1000Hab/jour, soit 54,2 % en 2003 à 9,32 DDJ/1000Hab/jour, soit 67,2 % en 2012. De 2003 à 2012, les génériques dans la classe des pénicillines ont augmenté de 3,02 DDJ/1000Hab/jour en 2003 à 5,61 DDJ/1000Hab/jour, suivis par les macrolides qui sont passés de 0,45 DDJ/1000Hab/jour à 0,91 DDJ/1000Hab/jour. Ainsi le marché des antibiotiques marocain a connu l'introduction de 4 DCI durant toute cette période.

Il est clair que la consommation des antibiotiques au Maroc a connu une augmentation considérable. Or, le développement des résistances bactériennes, ainsi que le faible nombre des nouvelles molécules et le recours accru à certaines classes d'antibiotiques, appelle une attention et un suivi particulier de cette classe de médicaments.

DISCUSSIONS DES RÉSULTATS

I. Ampleur du problème :

Les antibiotiques sont des médicaments uniques ayant pour cibles des organismes vivants, ils sont les seuls dont l'activité puisse être remise en question dans le temps. Les antibiotiques sont des médicaments utilisés pour traiter et prévenir les infections bactériennes. La résistance survient lorsque les bactéries évoluent en réponse à l'utilisation de ces médicaments. Effet expliqué par la capacité des bactéries à acquérir progressivement des résistances aux différents antibiotiques prescrits et cette résistance aux antibiotiques ne fait que s'accroître et des bactéries multi-résistantes émergent dans les services de soins [1, 2], rendant plus difficile la prise en charge de patients infectés par ces bactéries. La résistance aux antibiotiques atteint désormais des niveaux dangereusement élevés dans toutes les régions du monde. De nouveaux mécanismes de résistance apparaissent et se propagent dans le monde entier, compromettant notre capacité à traiter les maladies infectieuses courantes. Pour un nombre croissant d'infections, comme la pneumonie, la tuberculose, la septicémie et la gonorrhée, le traitement devient plus difficile, voire impossible parfois, du fait de la perte d'efficacité des antibiotiques. La résistance aux antibiotiques entraîne une augmentation des dépenses médicales, une prolongation des hospitalisations et une hausse de la mortalité.

De ce fait, la prescription des antibiotiques demeure tant en milieu hospitalier (souches de SARM, entérobactéries BLSE) que communautaire (souches de pneumocoques résistants à la pénicilline) un problème de santé publique difficilement maîtrisable. Il faut d'urgence changer dans le monde entier la façon dont nous prescrivons et utilisons ces médicaments. Même si l'on met au point de nouveaux antibiotiques, la résistance demeurera une grave menace sans une modification des comportements. Cette évolution doit comporter des mesures pour réduire la propagation des infections.

II. L'analyse de la consommation des antibiotiques :

Pour cela, notre travail entrant dans le cadre de l'amélioration continue, s'est fixé comme but une évaluation rétrospective et descriptive de la consommation des antibiotiques dans notre établissement pour avoir des éléments d'orientation pour notre politique de prescriptions de ces molécules. En outre, l'acte de prescription des médecins se limite à quelques molécules, souvent les plus récentes et/ou de spectre étendu et principalement utilisées pour le traitement des infections nosocomiales et/ou à bactéries multirésistantes. Dans notre étude, les deux familles les plus consommées globalement sont les bêtalactamines avec 77.39% et les fluoroquinolones avec 7.21 %.

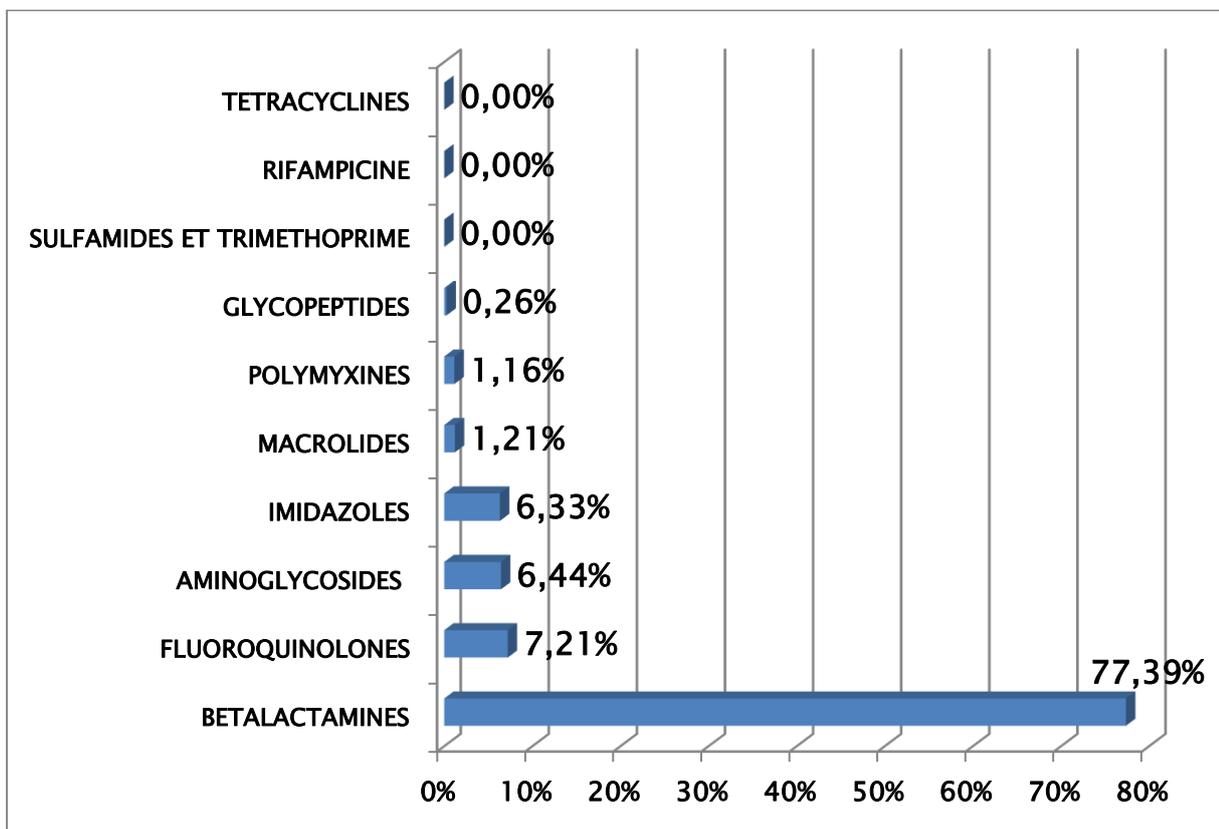


Figure 28 : consommation globale des antibiotiques en pourcentage

1. L'analyse de la consommation globale des antibiotiques en DDJ/1000

JH :

L'indicateur choisi DDJ /1000JH, permet d'inclure en plus du nombre de médicaments consommés, le nombre de lits et le nombre de journées d'hospitalisation par services de soins. Il permet une comparaison par molécules et par familles d'antibiotiques en tenant compte d'une posologie standard (DDJ). Il permet également une interprétation plus facile par les professionnels de santé, en mettant en lien la consommation des antibiotiques avec le nombre de patients et de journées d'hospitalisation. De plus, cet indicateur permet de réaliser un suivi annuel de la consommation des antibiotiques dans les différents services de soins d'un même établissement ou entre établissements de santé.

L'utilisation de cet indicateur a montré que la consommation globale moyenne des antibiotiques toutes familles confondues a été de 777.76 DDJ/1000JH.

Ces résultats se rapprochent de certaines données de la littérature à savoir la série HUGS [5] avec 864 DDJ/1000JH, et l'étude BEH-SAC réalisé en Belgique en 2017 avec 592,6 DDJ/1000JH ; cependant nos résultats restent loin d'autre études à savoir une étude française réalisé par le réseau ATB-raisin avec 362,4 DDJ/1000JH, et une étude menée par la Mission Spires en 2018 avec 288 DDJ/1000JH, la série CHRMT avec 495 DDJ/1000JH.

Ces résultats nous poussent à réfléchir sur les raisons de cette différence importante de consommation en DDJ/1000JH qui prouve une consommation supérieure aux autres structures de comparaison afin de proposer des mesures correctives pour optimiser et rationaliser l'usage des antibiotiques dans notre établissement.

Tableau 9 : Consommation globale moyenne des antibiotiques toutes familles confondues en DDJ/1000JH

Etudes	BEH– SAC 2017 [4]	Mission Spares 2018 [7]	ATB– raisin 2017 [6]	CHRMT 2015 [3]	CPias Grand Est. 2017 [26]	HUGS 2015 [5]	ETUDE HMMI
Consommation globale en DDJ/1000JH	592.6	288	362.4	495	378	864	777,76

2. L'analyse de la consommation globale par famille d'antibiotique en DDJ/1000JH :

Les pénicillines :

Les données de consommation par famille d'antibiotique montrent que les pénicillines représentent la classe d'antibiotique la plus consommée pour notre série avec une moyenne de consommation de 503,17 DDJ /1000JH, cela confirme que les bêtalactamines sont des armes anti-infectieuses essentielle et considérablement prescrit dans notre structure hospitalière.

Cependant nos résultats semblent supérieurs aux données de la littérature tels que l'étude réalisé par la Mission Spares avec 131,01 DDJ/1000JH, le réseau ATB-raisin avec 198,19 DDJ/1000JH, l'étude réalisé en Belgique BEH-SAC 264,14 DDJ/1000JH et la série ATB sud-est avec 354,3 DDJ/1000JH.

De même l'analyse de la consommation des aminoglycosides (50,12 DDJ/1000JH), des imidazolés (49,23DDJ/1000JH) et des polymyxines (9,03 DDJ/1000JH) montre une consommation élevée dans notre formation par rapport aux données de la littérature.

Cependant notre formation présente les valeurs de consommation les plus basses pour les Glycopeptides où on a enregistré une consommation moyenne de 2,02 DDJ/1000JH contre 9,30 DDJ/1000JH pour la série BEH-SAC, 6,48 DDJ/1000JH pour le réseau ATB-raisin, 5,99 DDJ/1000JH pour la Mission Spares et 7,1 DDJ/1000JH pour la série ATB sud-est.

Pour les fluoroquinolones (56,08 DDJ/1000JH), les céphalosporines (65,11 DDJ/1000JH), les carbapénèmes (15,39 DDJ/1000JH) et les macrolides (9,41DDJ/1000JH) ; nos résultats étaient proches de ceux de la littérature.

Tableau 10 : Consommation des antibiotiques par familles d'antibiotiques

Classe ATC	Families des antibiotiques	BEH-SAC 2017[4]	ATB-raisin 2017 [6]	Mission Spares 2018[7]	ATB sud-est 2015[93]	ETUDE HMMI
J01C	penicillin's	264.14	198.19	131.01	354,3	503,17
J01M	fluoroquinolones	61.92	34.79	32.21	80,0	56,08
J01DD	cephaloporines	81.19	49.84	47.81	84,0	65,11
J01G	aminoglycosides	-----	8.58	7.79	11,0	50,12
J01X	glycopeptides	9,30	6.48	5.99	7,1	2,02
J01X-P01AB	imidazolés	-----	14.15	13.64	34,3	49,23
J01DH	carbapenemes	19.05	6.15	5.11	2,9	15,39
J01F	macrolides (azithromycine)	18.51	8,98	8.86	15,8	9,41
J01X	Polymyxines (colimycine)	-----	0,92	0,23	-----	9,03

3. L'analyse de la consommation globale des antibiotiques par secteur d'activité en DDJ/1000JH :

L'analyse de La consommation globale des antibiotiques par secteur d'activité, a montré que le secteur de réanimation est le plus prescripteur des antibiotiques avec 1345,61DDJ/1000JH ; suivie du secteur de gynécologie avec 1261,31DDJ/1000JH ; secteur de chirurgie 733,96 DDJ/1000JH ; secteur de médecine 568,96 DDJ/1000JH et secteur de psychiatrie avec 79,44DDJ/1000JH.

Pour les secteurs de réanimation, médecine, chirurgie et psychiatre nos résultats s'avèrent cohérentes à ceux de la littérature.

Cependant la consommation au niveau du secteur de gynécologie est significativement élevée par rapport aux résultats enregistré pour la série ATB-raisin 324 DDJ/1000JH et la série de la Mission Spares 214 DDJ/1000JH. Ce taux élevé de consommation est difficile à interpréter et à démontrer la justification ou l'excès dans les prescriptions de ce secteur vu le caractère rétrospectif de notre étude.

Tableau 11 : Consommation des antibiotiques par secteurs d'activités en DDJ/1000JH

Secteurs d'activités	Mission Spares 2018 [7]	ATB-raisin 2017 [6]	CHRMT 2015 [3]	ETUDE HMMI
Secteur de médecine	467	520	-----	568,96
Secteur de chirurgie	507	541	732.2	733,75
Secteur de réanimation	1222	1452	1180.9	1345,61
Secteur de gynécologie	214	324	-----	1261,31
Secteur de psychiatrie	42	50	-----	79,44

4. L'analyse de la consommation globale des molécules d'intérêt par secteur d'activité en DDJ/1000JH :

a. Consommation des fluoroquinolones :

Du fait de leur biodisponibilité ainsi que leur facilité d'administration par voie orale, les fluoroquinolones sont parmi les antibiotiques les plus prescrits en réanimation.

Ainsi pour notre formation, la consommation de la ciprofloxacine est importante notamment dans le secteur de réanimation avec un taux de consommation de 124,1 DDJ/1000JH, ce résultat est confirmé avec l'étude ATB-raisin où la consommation des fluoroquinolones était importante également au secteur de réanimation avec 94,2 DDJ/1000JH.

Pour les secteurs de médecine et de chirurgie la consommation des fluoroquinolones était respectivement de 46,1 DDJ/1000JH et 52,9 DDJ/1000JH, ces résultats sont proches de ceux rapportés par la série ATB-raisin où la consommation au niveau des secteurs de médecine et chirurgie était respectivement 51,5 DDJ/1000JH et 51,9 DDJ/1000JH.

Alors que pour le secteur de gynécologie de l'HMMI la consommation des fluoroquinolones était de 43 DDJ/1000JH, ce résultat reste loin du résultat enregistré par la série ATB-raisin 5,7 DDJ/1000JH.

Tableau 12 : Consommation des fluoroquinolones par secteur d'activité

Secteurs d'activités	HMMI	ATB-raisin 2017[6]
Médecine	46,1	51,5
Chirurgie	52.9	51,9
Réanimation	124.1	94,2
Gynécologie	43	5,7
Psychiatrie	2.3	3.5

b. Consommation de la céftazidime :

Cette molécule fait partie des antibiotiques et considéré comme antibiotique de dernier recours vu son activité sur les bactéries multirésistantes tel que le *pseudomonas aeruginosa*.

Ainsi à l'HMMI, la réanimation est le secteur le plus prescripteur de la ceftazidime avec la consommation de 26,2 DDJ/1000JH, ce résultat était inférieur des résultats enregistré par l'étude française ATB-raisin où la consommation de la ceftazidime au niveau du secteur de réanimation était de 55,3 DDJ/1000JH.

Tableau 13 : Consommation de la céftazidime par secteur d'activité en DDJ/1000JH

Secteurs d'activités	HMMI	ATB-raisin 2017[6]
Médecine	1,7	2,6
Chirurgie	9,5	2,2
Réanimation	26,2	55,3
Gynécologie	0	0
Psychiatrie	0	0

c. Consommation des carbapénèmes :

L'augmentation constante des entérobactéries productrices de béta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) est le principal facteur de l'augmentation de la consommation des carbapénèmes, il est donc essentiel de contrôler la prescription de cette classe d'antibiotique.

Dans notre structure hospitalière l'imipénème représente la molécule la plus prescrite parmi les carbapénèmes. Ainsi, le secteur de réanimation est le plus prescripteur des carbapénèmes avec une consommation de 82,8 DDJ/1000JH, suivi du secteur de chirurgie avec 19,9 DDJ/1000JH ...

Ces résultats s'avèrent cohérentes à ceux de la littérature, où la consommation des carbapénème pour la série ATB-raisin est prédominé par le secteur de réanimation (66,6 DDJ/1000JH) (tableau 11).

Tableau 14 : Consommation des carbapénèmes par secteur d'activité en DDJ/1000JH

Secteurs d'activités	HMMI	ATB-raisin 2017[6]
Médecine	7,1	3,1
Chirurgie	19,9	3,1
Réanimation	82,8	66,6
Gynécologie	0,8	0
Psychiatrie	0	0

d. Consommation des Glycopeptides :

Malgré la disponibilité de nouveaux antistaphylococciques, la vancomycine antibiotique lentement bactéricide, de mode d'action temps dépendant, reste le traitement de référence des infections à staphylocoques résistant à la méticilline. Toutefois, les données pharmacocinétiques, notamment dans certaines populations à risque et l'émergence de souches de moindre sensibilité exigent une rigueur dans l'administration et le suivi de la prescription.

L'analyse de la consommation des Glycopeptides par secteurs d'activités montre que le secteur de réanimation est le secteur le plus prescripteur de cette classe d'antibiotique, avec une moyenne de consommation de 15,9 DDJ/1000JH, ce niveau de consommation reste inférieur au résultat enregistré par la série ATB-raisin [6] ayant rapportée une consommation de 39,3 DDJ/1000JH.

Tableau 15 : Consommation des Glycopeptides par secteur d'activité en DDJ/1000JH

Secteurs d'activités	HMMI	ATB–raisin 2017[6]
Médecine	2,1	4,2
Chirurgie	1,3	7,8
Réanimation	15,9	39,3
Gynécologie	0,2	0
Psychiatrie	0	0

e. Consommation des polymyxines :

La colimycine a longtemps été écartée des protocoles thérapeutiques en raison de sa toxicité, en particulier rénale. Elle est redevenue un antibiotique prescrit pour le traitement d'infections humaines sévères liées à des bactéries résistantes. Les polymyxines sont considérée comme des antibiotiques de derniers recours par l'ANSM, donc ils sont prescrits dans le cas où aucune autre alternative thérapeutique ni disponible. Le secteur de réanimation est le secteur où la colimycine est principalement prescrite.

Notre étude a montré que la consommation des polymyxines a connu une augmentation importante, surtout au niveau du secteur de réanimation où la consommation moyenne était de 133,5 DDJ/1000JH, ces résultats sont confirmés par l'étude du CHU Fès ayant rapportée une consommation plus importante des polymyxines avec 239,17 DDJ/1000JH, cependant des études réalisé en France tel que l'étude ATB–raisin [6] et la Série de la Mission Spares [7] ont enregistré des consommations faible de cette famille d'antibiotique (tableau 14), ce constat confirme que la prescription de cette famille au sein de notre service de réanimation est justifiée et documentée par l'émergence de bactéries multirésistantes.

Tableau 16 : Consommation des polymyxines par secteur d'activité en DDJ/1000JH

Secteurs d'activités	HMMI	CHU Fès Rea A1 2019 [92]
Médecine	1,03	----
Chirurgie	9,07	----
Réanimation	133,58	239,17
Gynécologie	0	----
Psychiatrie	0	----

Tableau 17 : consommation globale des polymyxines en DDJ/1000JH

Famille d'antibiotique	HMMI	ATB-raisin 2017 [6]	Mission Spares 2018 [7]
Consommation totale des polymyxines	9,03	0,92	0,23

Ces résultats montrent une importante consommation des antibiotiques dans notre formation hospitalière. Ainsi, les données de la littérature ont montré que l'usage inapproprié des antibiotiques, peut conduire à la remise en question de leur activité dans le temps et à l'apparition de souches résistantes, cette résistance bactérienne compromet l'efficacité des traitements antibiotiques probabilistes [8, 9, 10]. Différentes enquêtes démontrent que 20 à 50 % des prescriptions d'antibiotiques sont inappropriées dans les hôpitaux [6]. Diverses études rapportent que l'usage des antibiotiques en prophylaxie est inapproprié dans 40 % à 75 % des cas ; alors que 30% à 75 % des patients présentant des infiltrats pulmonaires reçoivent des antibiotiques pour une cause non infectieuse [9–11]. Le lien entre l'usage d'antibiotiques et l'émergence d'une résistance bactérienne est clair : le recours indiscriminé aux antibiotiques favorise l'émergence d'une résistance bactérienne [12].

Par conséquent, la prescription des antibiotiques doit prendre en compte non seulement l'effet recherché sur l'infection des malades traités, mais aussi leurs effets sur l'écologie bactérienne et donc sur la collectivité. Il est ainsi essentiel de retarder l'apparition et/ou l'extension des résistances bactériennes, et de préserver le plus longtemps possible l'activité des antibiotiques. [2,12, 13]

Pour contrer cette évolution des bactéries, des recommandations professionnelles, pour le bon usage des antibiotiques, associées à des dispositions légales, ont été mises en place afin d'optimiser les prescriptions d'antibiotiques, tant en médecine extra qu'intra hospitalière [2, 12, 13]. Le traitement des infections à bactéries multi résistantes révèle des effets économiques qui sont liés à l'augmentation des durées de séjour à l'hôpital, l'utilisation d'antibiotiques coûteux à les traiter et de la charge des soins, d'où la nécessité de sensibilisation de tous nos prescripteurs de l'importance de l'acte de prescription et son impact sur les dépenses en médicaments à l'hôpital [14, 15]. Nous tenons à mettre le point sur les prescriptions empiriques d'antibiotiques de réserves notamment la ceftazidime, l'imipénème, la vancomycine et la teicoplanine, encore actifs sur des bactéries résistantes, dans la majorité des unités de soins parfois peut concerner des patients non porteurs de bactéries multirésistantes ; il en découle une surconsommation de ce type d'antibiotiques.

Notre étude a montré une augmentation de la consommation des antibiotiques avec une prédominance de consommation des fluoroquinolones connues par leur grand effet dans la pression de sélection de bactéries résistantes – s'agit-il d'une surconsommation?

Plusieurs études évoquent l'existence d'une surconsommation en produits anti-infectieux pour excès de prescriptions, qui se justifie par de multiples raisons [11, 16, 17,18] telles que, le nombre élevé de médecins prescripteurs ; la grande diversité de leurs formations initiales ; le manque de connaissance en pathologie infectieuse ; le

grand choix de molécules disponibles ; l'utilisation insuffisante des données microbiologiques ; le rôle croissant joué par l'industrie pharmaceutique.

L'augmentation de la consommation des antibiotiques ainsi que les mauvaises habitudes en matière de prescription favorisent l'émergence des résistances qui est malheureusement en permanente augmentation avec toutes les conséquences financières qui en découle [11, 19, 20].

Ainsi, le choix d'antibiotiques efficaces est rendu difficile, voire impossible dans certaines infections à bactéries totalement résistantes aux antibiotiques. Dans le même temps, le nombre des antibiotiques mis à disposition est de plus en plus limité ces dernières années (peu de nouvelles molécules, difficultés d'approvisionnement pour des anciennes molécules) [12]. Plusieurs études ont affirmé que les prescriptions d'antibiotiques sont sujettes à de mauvaises habitudes et que ces prescriptions sont loin d'être idéales car 25 à 40% des patients hospitalisés ont reçu des antibiotiques et chez 38 à 48% de ces patients cette antibiothérapie n'était pas justifiée [16, 17, 18].

En effet, l'augmentation de la consommation des antibiotiques, qui a été objectivée dans notre travail au sein de notre formation est difficile à interpréter ; s'agit-il d'un abus de prescriptions ou bien les antibiotiques prescrits avaient réellement une justification clinique ou para clinique ? Néanmoins cette situation impose un temps de réflexion pour se fixer des objectifs pour l'avenir [21].

Bien que le concept de liberté de prescription soit défendable par tous, la bonne pratique clinique impose alors à tout praticien de respecter les règles de toute prescription auxquelles l'antibiothérapie ne doit pas faire exception. Ainsi, la connaissance des indications, des posologies, des durées de traitement, les éventuelles associations et effet indésirables est indispensable.

La prescription nominative des antibiotiques datée, signée lisiblement, mentionnant le nom du malade et la durée prévisionnelle de traitement, doit être généralisée [22, 23]. L'informatisation de la prescription et de la dispensation devient indispensable pour assurer la traçabilité et faciliter le suivi de consommation [22, 24]. Il importe également la rédaction de recommandations en fonction du type d'infection ; l'élaboration de listes d'antibiotiques de réserves à certaines indications et délivrés sur justification écrite tel que l'antibiogramme [25].

Dans le cadre de l'antibiothérapie curative, les prescriptions doivent être limitées aux infections d'origine bactérienne documentée ou probable et pour lesquelles autres mesures ne suffisent pas, tout en respectant les posologies et le rythme d'administration, avec le choix de l'antibiotique ayant le spectre le plus étroit, la meilleure diffusion au site en cause, le moins toxique, le plus ancien et le moins coûteux. Tandis que, le recours aux associations d'antibiotiques, ayant pour but l'obtention d'une bactéricidie accrue (effet synergique) ou l'élargissement du spectre antibactérien (traitement d'urgence d'infections sévères et microbiologiquement non-documentées) doivent être strictement limitées à des situations bien définies.

Alors que pour l'antibioprophylaxie, les prescriptions doivent respecter strictement les indications et les schémas validés et le respect des règles d'administration.

RECOMMANDATION

Au niveau individuel :

- L'utilisation des antibiotiques uniquement sur prescription médicale ;
- Respect la durée, le dosage et le temps de la prise des antibiotiques ;
- Respecter les conseils du soignant lors de la prise des antibiotiques ;
- Prévenir les infections en respectant les règles d'hygiènes (lavage régulier des mains, préparer la nourriture de façon hygiénique en gardant les aliments propres, séparer les aliments crus et cuis, bien les cuire et les conserver à une température adaptée)

Au niveau national :

- Réalisation d'un plan d'action nationale pour combattre la résistance aux antibiotiques
- Renforcer le suivi de la résistance et les capacités des laboratoires.
- Encourageant l'innovation, la recherche et le développement de nouveaux outils.
- Mise en œuvre des programmes et des mesures a but de promouvoir le bon usage des antibiotiques, de prévenir et de lutter contre les infections.
- Organiser des Campagnes de sensibilisation sur l'impact de la résistance aux antibiotiques.
- Améliorer la connaissance des médecins prescripteurs dans le domaine d'infectiologie et d'antibiothérapie.

Au niveau hospitalier :

- Le renforcement du rôle de la Commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS).
- Le renforcement du rôle du comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN)

- La sous-commission des antibiotiques doit jouer un rôle important dans la protocolisation et la sensibilisation au bon usage des antibiotiques
- Assurer une information sur l'épidémiologie locale et les moyens de maîtrise des résistances.
- Améliorer la prévention des infections et la lutte contre la résistance au niveau des hôpitaux
- L'utilisation de protocoles écrits, facilement accessibles au bloc, rédigés en concertation avec anesthésistes, chirurgiens, microbiologistes et pharmaciens et validés par la sous-commission des antibiotiques et le CLIN.

Les professionnel de santé :

- Éduquer les patients sur les résistances et les dangers d'un usage abusif des antibiotiques.
- Signaler les infections résistantes aux antibiotiques aux équipes de surveillance.
- Promouvoir la prévention des infections pour les patients (par la vaccination et le respect des règles d'hygiène)
- Respecter les règles générales de prescription des antibiotiques (choix adéquat, coût abordable, associations antibiotiques justifiées, meilleur suivi,)

Le secteur agricole :

- L'usage des antibiotiques dans la santé animale doit être sous contrôle vétérinaire.
- Éviter l'usage des antibiotiques comme facteurs de croissance ou pour prévenir les maladies chez les animaux.
- Promouvoir la vaccination afin de réduire les besoins en antibiotiques.

- Augmenter la sécurité biologique dans les exploitations agricoles pour éviter les infections en améliorant l'hygiène et le bien-être des animaux.

CONCLUSION

Au terme de notre travail, d'évaluation de la consommation des antibiotiques dont les résultats ont mis en évidence une importante consommation d'antibiotiques au sein de notre hôpital. La confrontation de nos résultats aux données de la littérature et aux résultats des autres structures hospitalières au niveau national et international, nous a permis de positionner la consommation de notre structure et ainsi développer des critiques et de proposer des recommandations pour l'amélioration de leurs prescriptions. A la lumière de ces résultats, une prise de conscience de la gravité de mésusage des antibiotiques est indispensable si nous voulons préserver les rares antibiotiques qui nous restent, et protéger les rares qui vont apparaître.

Ainsi, nous jugeons nécessaire la diffusion de nos résultats à tous les prescripteurs de notre hôpital et surtout d'inciter l'ensemble « médecins, microbiologistes et pharmaciens » à collaborer à la mise en place de protocoles d'antibiothérapie dans le cadre du comité de lutte contre les infections nosocomiales et de la sous-commission antibiotiques dans le but d'adopter une politique de bon usage des antibiotiques ; tout en prenant en considération notre écologie bactérienne en la confrontant aux données de la littérature pour maîtriser au mieux la survenue des résistances bactériennes et réduire au maximum possible les conséquences économiques de l'émergence de bactéries multirésistantes.

RÉSUMÉS

RÉSUMÉ

Titre : Evolution de la consommation des antibiotiques au sien de l'HMMI 2016–2018

Mots clé : Antibiotiques, consommation des antibiotiques, DDJ/1000JH, résistance bactérienne, bon usage.

Introduction :

Il est communément reconnu que les mauvaises habitudes en matière des prescriptions des antibiotiques favorisent l'émergence de résistances bactériennes. En effet, nous avons trouvé nécessaire la réalisation d'une évaluation de l'évolution de la consommation des antibiotiques, avec comme objectif la descriptive de la consommation des antibiotiques dans notre établissement afin d'avoir des éléments d'orientation pour améliorer notre politique de prescriptions de ces molécules.

Matériel et méthode :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive de l'évolution de la consommation des antibiotiques s'étalant sur une période de 3 années (2016–2017–2018). Les résultats sont exprimés en DDJ/1000JH, cet indicateur permet une interprétation plus facile des résultats, en mettant en lien la consommation des antibiotiques avec le nombre de patients et de journées d'hospitalisation. De plus, cet indicateur permet de réaliser un suivi de comparaison annuel de la consommation des antibiotiques entre les différents services de soins d'un même établissement ou entre établissements de santé.

Résultat :

L'analyse des résultats de la consommation globale de toutes familles antibiotiques confondues a montré une consommation moyenne de 777,76 DDJ/1000JH, avec une prédominance de la prescription des Bêtalactamines occupant 77.39% des antibiotiques prescrit soit en moyenne (601.86 DDJ/1000JH) ; cette analyse

a révélé une diminution de la consommation globale des antibiotiques de (-9.07%) entre 2016 et 2018. Cette analyse a montré également que le secteur de réanimation est le secteur le plus prescripteur des antibiotiques, avec en moyenne 1345.61 DDJ /1000 JH.

Discussion :

Ces résultats montrent une importante consommation des antibiotiques dans notre formation hospitalière. Cette tendance d'augmentation de la consommation a été confirmé par les données de la littérature sur le plan mondiale et nationale.

Les données de littérature confirment également que l'usage inapproprié des antibiotiques, peut conduire à la remise en question de leur activité dans le temps et à l'apparition de souches résistantes, cette résistance bactérienne compromet l'efficacité des traitements antibiotiques

Conclusion :

Au terme de notre travail, nous tenons à signaler l'importance de ces études d'évaluation de la consommation des antibiotiques. Et de montrer l'intérêt de la mise en œuvre des différentes recommandations du bon usage antibiotique dans notre politique de prescription afin de contribuer à la préservation de cette importante classe médicamenteuse.

ABSTRACT:

Title: Evolution of antibiotic consumption in the Military Hospital My Smail in Meknes 2016–2018.

Author: Ilyas Lamsalla

Keywords: Antibiotics, antibiotic consumption, DDJ/1000JH, bacterial resistance, proper use.

Introduction:

It is commonly acknowledged, that bad antibiotic prescribing habits promote the emergence of bacterial resistance. In fact, we found it necessary to carry out an evaluation of the evolution of antibiotic consumption, with the objective of describing the consumption of antibiotics in our establishment in order to have guidance to improve our policy of prescribing these molecules.

Materials and methods:

This is a retrospective and descriptive study of the evolution of antibiotic consumption over a period of 3 years (2016–2017–2018). The results are expressed in DDD/1000DH, this indicator makes it easier to interpret the results, linking antibiotic use with the number of patients and days of hospitalization. In addition, this indicator allows the annual comparison of antibiotic use between different care units within the same facility or between health facilities.

Results:

The analysis of the results of the overall consumption of all antibiotic families combined showed an average consumption of 777.76 DDD/1000DH, with a predominance of the prescription of Beta-lactams occupying 77.39% of the antibiotics prescribed in average (601.86 DDD/1000DH); This analysis revealed a decrease in overall antibiotic use (–9.07%) over the 2016–2018 period. This analysis also revealed

that the intensive care is the most prescriptive sector in terms of antibiotics, with an average of 1345.61 DDJ/1000 JH.

Discussion:

These results show a significant use of antibiotics in our hospital. This trend of increasing consumption was supported by data from both the global and national literature.

The literature also confirms that the inappropriate use of antibiotics, can lead to the questioning of their activity over time and the appearance of resistant strains, this bacterial resistance compromises the effectiveness of antibiotic treatments

Conclusion:

At the conclusion of our work, we would like to highlight the importance of these studies in evaluating antibiotic use. And to show the interest of implementing the various recommendations for the proper use of antibiotics in our prescription policy in order to contribute to the preservation of this important drug class.

ملخص:

العنوان: تطور استهلاك المضادات الحيوية بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس خلال 2016-2018.

صاحب الأطروحة: الياس لمصلى

المضادات الحيوية، استهلاك المضادات الحيوية، جرعة يومية محددة في 1000 يوم استشفاء DDJ / 1000JH ، مقاومة البكتيريا، الاستخدام السليم.

مقدمة:

من المسلم به عموما ان العادات السيئة المتعلقة بوصف المضادات الحيوية تعزز من ظهور المقاومة البكتيرية، لذلك وجدنا انه من الضروري اجراء تقييم لتطور استهلاك المضادات الحيوية بهدف وصف استهلاك المضادات الحيوية بمؤسستنا لاستخلاص عناصر توجيهية لتحسين سياستنا في وصف هذه الأخيرة.

الوسائل والمنهجيات:

يتعلق الامر بدراسة استعادية لتطور استهلاك المضادات الحيوية على مدى 3 سنوات (2016-2017-2018) ، تم التعبير عن النتائج ب جرعة يومية محددة في 1000 يوم استشفاء DDJ / 1000DH، ويمكن هذا المؤشر من خلال ربط استهلاك المضادات الحيوية بعدد المرضى وأيام الاستشفاء من تسهيل قراءة ومعالجة النتائج بالإضافة الى إمكانية اجراء مقارنة سنوية لاستهلاك المضادات الحيوية بين مختلف مصالح الرعاية الصحية بنفس المؤسسة أو مع مؤسسات صحية اخرى.

النتائج:

من خلال تحليل النتائج تبين ان متوسط الاستهلاك الإجمالي لعائلات المضادات الحيوية بمؤسستنا يمثل 777.76 جرعة يومية محددة في 1000 يوم استشفاء، ومثلت عائلة البنالاکتامين 77.39٪ من اجمالي الاستهلاك كأكثر المضادات الحيوية استهلاكاً بمتوسط (601.86 جرعة يومية محددة في 1000 يوم استشفاء)؛ كما اظهرت النتائج انخفاضاً في الاستهلاك الكلي للمضادات الحيوية بنسبة (9.07٪-) بين عامي 2016 و2018 ، ومثلت مصلحة العناية المركزة أكثر المصالح وصفاً للمضادات الحيوية، بمتوسط 1345.61 جرعة يومية محددة في 1000 يوم استشفاء.

المناقشة:

تظهر نتائج دراستنا استهلاكاً قوياً للمضادات الحيوية داخل المستشفى ، هذا الميل نحو الزيادة في الاستهلاك يتوافق مع ما ورد في الأدبيات على المستويين العالمي والوطني. وفي هذا الصدد تؤكد البيانات الواردة في الأدبيات ان الاستخدام الغير السليم للمضادات الحيوية قد يؤدي بمرور الزمن الى التشكيك في فعاليتها وظهور سلالات بكتيرية مقاومة تهدد نجاعة هذه العلاجات.

الخاتمة:

في نهاية عملنا، نود الإشارة الى أهمية هذه الدراسات التي تهدف الى تقييم استهلاك المضادات الحيوية، وضرورة تطبيق توصيات الاستخدام السليم للمضادات الحيوية حفاظاً على فعالية هذه الفئة من الأدوية.

RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]. Conférence d'experts organisée par la société française d'anesthésie réanimation. « Antibioprophylaxie probabiliste des états septiques graves ». 14 septembre 2004.
- [2]. Carlet. J, Rambaud. C, Pulcini. C. Alliance contre les bacteries multiresistantes : sauvons les antibiotiques. Annales Françaises d'Anesthesie et de Reanimation 31 (2012) 704–708.
- [3]. Alexia GANDOLIÈRE. Évaluation de la politique de bon usage des antibiotiques du CHR Metz–Thionville de 2007 à 2014 : confrontation au suivi des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes, 2015.
- [4]. Epidemiology and public health – Healthcare-associated infections and antimicrobial resistance Belgian Hospitals – Surveillance of Antimicrobial Consumption (BeH-SAC) March 2019
- [5]. [T H Boyles](#) , [V Naicker](#), [N Rawoot](#), [P J Raubenheimer](#), [B Eick](#), [M Mendelson](#) . Sustained Reduction in Antibiotic Consumption in a South African Public Sector Hospital; Four Year Outcomes From the Groote Schuur Hospital Antibiotic Stewardship Program. S Afr Med J. 2017 Jan 30;107 (2):115–118. PMID: 28220735. DOI: [10.7196/SAMJ.2017.v107i2.12067](https://doi.org/10.7196/SAMJ.2017.v107i2.12067)
- [6]. Surveillance de la consommation des antibiotiques. Réseau ATB-Raisin, France. Résultats 2017. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 134 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr
- [7]. SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / RÉPIAS / Surveillance de l'antibiorésistance en établissement de santé / Mission Spares, résultats 2018 / Partie 1 – Consommation d'antibiotiques
- [8]. Benoît Veber. MISE AU POINT : Conduite de l'antibiothérapie probabiliste. Le Praticien en anesthésie réanimation (2008) 12, 78–84

- [9]. Carod. J. F, Floret. N, Draou. B, Daucourt. V, Sakho. A, Blanc. E, Faucher. J. F, Leroy. J. Analyse rétrospective de l'antibiothérapie probabiliste des infections respiratoires basses chez des patients admis aux urgences du centre hospitalier Louis–Jaillon (Saint–Claude, France) *Journal Européen des Urgences et de Réanimation* (2013) 25, 141—146
- [10]. Asseray.N, Bleher.Y, Poirier. Y, Hoff. J, Boutoille. D, Bretonniere. C, Lombrail. P, Potel. G. L'antibiothérapie aux urgences, évaluation par une approche qualitative et quantitative. *Médecine et maladies infectieuses* 39 (2009) 203–208
- [11]. Pourriat J.L., Kierzek G. Principes d'antibiothérapie aux urgences. *Urgences pratiques* ;
- [12]. Haute Autorité de Santé. Stratégie d'antibiothérapie et Prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. *Recommandations Avril 2008*
- [13]. Guide bon usage des antibiotiques aux urgences (v 2 février 2004) C.H.U. Jean Verdier
- [14]. Chaix. C, Durant–Zaleski I, Brun–Buisson C. Impact économique des infections nosocomiales : le cas de la multirésistance bactérienne. In : XVI Conférence de Consensus en réanimation et médecine d'urgence. Prévention des infections à bactéries multirésistantes en réanimation. Villejuif : SRLF 1996.
- [15]. Thomas. R, Canus. C. La multirésistance augmente t–elle la fréquence et la gravité (morbidité et mortalité) des infections nosocomiales ? In : XVI Conférence de, consensus en réanimation et médecine d'urgence. Prévention des infections à bactéries multi–résistantes en réanimation. Ville juif : SRLF 1996.

- [16]. 14ème conférence de consensus organisée par la société de pathologie infectieuse de langue française. « Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins ». Paris ; 6 mars 2002.
- [17]. Badiaga S, Gerbeaux P. Antibiothérapie des urgences. Réanimation 15(2006) 514–522.
- [18]. Monnet. D.L. Consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne. Ann Fr Anesth Réanim 2000 ; 19 : 409–17
- [19]. McGowan JE. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to the antibiotic use. Rev Infect Dis 1983; 5:1033–1048.
- [20]. Cooke DM., Salter AJ., Phillips I. Antimicrobial misuse, antibiotic policies and information resources. J. Antimicrob. Chemother .1980; 6: 435–443.
- [21]. Henard. S, Rahib. D, Léon. L, Amadéo. B, Dumartin. C, Cavalié. P, Coignard. B. Consommation des antibiotiques rapportée via les bilans standardisés de lutte contre les infections nosocomiales et relation avec l'ICATB. Médecine et maladies infectieuses 41 (2011) 197–205
- [22]. 14e Conférence de Consensus organisé par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. «Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins». «Qualité = préserver l'intérêt collectif sans nuire à l'intérêt individuel du patient». Du 6 mars Institut Pasteur – Paris, soutien institutionnel de (AFSSAPS et InVS)
- [23]. Esposito. G, Castel. O. Évaluation sur 2006 et 2007 de la politique de bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé de la région Poitou–Charentes. Médecine et maladies infectieuses 40 (2010) 31–37.

- [24]. Agence Nationale pour Développement de l'Évaluation en Santé (ANAES) «Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital», dans l'optique d'une démarche qualité et d'une maîtrise du développement de la résistance bactérienne, Août 1996.
- [25]. Denes. E, Bergogne-Bérézin. E. Les bases de l'antibiothérapie aujourd'hui : diagnostics rapides, nouvelles méthodes, innovations. *Antibiotiques* (2008) 10, 128–133
- [26]. Consommations d'antibiotiques et résistances bactériennes – Région Grand Est – équipe Consores CPIas Grand Est . 2017
- [27]. Fleming A. Penicillin's finders assayed its future. *New York Times*. 1945; 21
- [28]. Béatrice Demoré, Marion Grare, Raphaël Duval ; Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation; *Pharmacie clinique et thérapeutique* , 2018, Elsevier Masson SAS. 755, 791
- [29]. Torres E., Delgado M., Valiente A., Pascual A., Rodríguez-Baño J. Impact of borderline minimum inhibitory concentration on the outcome of invasive infections caused by Enterobacteriaceae treated with β -lactams: a systematic review and meta-analysis. *European J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:1751–1758.
- [30]. Grillon A., Chabaud A., Zambardi G., Caniaux I., Jehl F. Breakpoint to MIC Quotient (BMQ): a parameter to rapidly evaluate the in vitro bactericidal activity of β -lactams on Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(5):674–677.
- [31]. Denis F et al , *Bactériologie médicale : Techniques usuelles*. 3ème édition 2016
- [32]. Freney J , Renaud F et al . *Précis de Bactériologie clinique*. 2ème édition. 2007
- [33]. Archambaud M, Clavé D, *Bactériologie et virologie pratique*. 2ème édition 2011

- [34]. World Health Organization, editor. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. 232 p.
- [35]. Développement & santé, Pascale Lesieur, Antibiotiques : mode d'action et mécanismes de résistance, 2019
- [36]. A. F. Widmer, R. P. Wenzel, A. Trilla, M. J. Bale, R. N. Jones, and B. N. Doebbeling, "Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* Infections in a Surgical Intensive Care Unit: Probable Transmission via Hands of a Health Care Worker," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 16. Oxford University Press, pp. 372–376, doi: 10.2307/4456957
- [37]. D. D.–R. F. des Laboratoires and undefined 2012, "Acinetobacter baumannii et résistance aux antibiotiques: un modèle d'adaptation," Elsevier, Accessed: Apr. 14, 2020. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X1271412>.
- [38]. B. Jans, Y. Glupczynski, C. Suetens, and E. Van Cleemput, "Enquête épidémiologique relative à *Acinetobacter baumannii* producteur de BLSE (type VEB-1) en Belgique. Institut Scientifique de la Santé Publique," 2004.
- [39]. G. Licitra, " Etymologia: Staphylococcus ," *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 19, no. 9, p. 1553, Sep. 2013, doi: 10.3201/eid1909.et1909.
- [40]. H. F. L. Wertheim et al., "The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections," *Lancet Infectious Diseases*, vol. 5, no. 12. Elsevier, pp. 751–762, Dec. 01, 2005, doi: 10.1016/S1473–3099(05)70295–4.
- [41]. Liste OMS des agents pathogènes prioritaires pour la recherche-développement de nouveaux antibiotiques 27 février 2017 site : <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

- [42]. “Entérobactéries JOLY Bernard, REYNAUD Alain.”
<https://www.lavoisier.fr/livre/sciences-de-la-vie/enterobacteries/joly/descriptif-9782743005825> (accessed Apr. 12, 2020).
- [43]. D. Frasca, C. Dahyot-Fizelier, and O. Mimoz, “La colistine en réanimation,” *Reanimation*, vol. 17, no. 3. No longer published by Elsevier, pp. 251–258, May 01, 2008, doi: 10.1016/j.reaurg.2008.01.005.
- [44]. T. Schulin, “In vitro activity of the aerosolized agents colistin and tobramycin and five intravenous agents against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients in southwestern Germany,” *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 49, no. 2, pp. 403–406, 2002, doi: 10.1093/jac/49.2.403.
- [45]. D. L. Paterson, “Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae,” *Am. J. Infect. Control*, vol. 34, no. 5 SUPPL., pp. S20–S28, Jun. 2006, doi: 10.1016/j.ajic.2006.05.238.
- [46]. R. Masterton, G. Drusano, D. L. Paterson, and G. Park, “Appropriate antimicrobial treatment in nosocomial infections – The clinical challenges,” *J. Hosp. Infect.*, vol. 55, no. SUPPL. 1, pp. 1–12, Nov. 2003, doi: 10.1016/S0195-6701(03)00294-9.
- [47]. J. Carpentier, M. Morillon, R. Petrognani, J. C. –, M. infectieuse, and undefined 2003, “Infections à bacille pyocyanique.”
- [48]. L. Isa, C. S. Antunes, P. Visca, and K. J. Towner, “*Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen,” *academic.oup.com*, 2013, doi: 10.1111/2049-632X.12125.
- [49]. A. Howard, M. O’Donoghue, A. Feeney, and R. D. Sleator, “*Acinetobacter baumannii* An emerging opportunistic pathogen,” *Virulence*, vol. 3, no. 3, p. 5, 2012, doi: 10.4161/viru.19700.

- [50]. P. Visca, H. Seifert, and K. J. Towner, “Acinetobacter infection – An emerging threat to human health,” *IUBMB Life*, vol. 63, no. 12. pp. 1048–1054, Dec. 2011, doi: 10.1002/iub.534.
- [51]. V. Cattoir, “Treatment of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae,” *J. des Anti-Infectieux*, vol. 16, no. 3, pp. 99–105, 2014, doi: 10.1016/j.antinf.2014.07.002.
- [52]. L. Dortet, L. Poirel, and P. Nordmann, “BACTÉRIOLOGIE Carbapénèmases Épidémiologie, détection et identification des entérobactéries productrices de carbapénèmases.” Accessed: Apr. 14, 2020.
- [53]. “Principles and practice of clinical bacteriology – NLM Catalog – NCBI.” <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?cmd=PureSearch&term=101247851%5Bnlmid%5D> (accessed Apr. 18, 2020).
- [54]. “(PDF) Contrôle des épidémies d’entérocoques résistants aux glycopeptides à l’Assistance publique–Hôpitaux de Paris: trois ans d’expérience, 2004thomamper.”
- [55]. PLAN D’ACTION MONDIAL POUR COMBATTRE LA RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS organisation mondiale de la santé 2016.
- [56]. Plan national d’alerte sur les antibiotiques 2011–2016. Paris: ministère du Travail, de l’Emploi et de la Santé; 2011. <http://www.sante.gouv.fr/plan-national-dalerte-sur-les-antibiotiques-2011-2016.html>
- [57]. Institut de veille sanitaire, Rabaud C. Surveillance de la consommation et de la résistance aux antibiotiques. *Bull Epidemiol Hebdo* 2012(42–43).
- [58]. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjolund–Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short–term antibiotic treatment has differing long–term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One* 2010;5(3):e9836.

- [59]. Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology* 2010;156(Pt 11):3216–23.
- [60]. Institut de veille sanitaire. Épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France. Situation épidémiologique du 1er avril 2013. SaintMaurice: InVS; 2013.
http://www.invs.sante.fr/Dossierthematiques/Maladies_infectieuses/Infectionsassociees-aux-soins/Surveillance-desinfections-associees_aux-soinsIAS/Enterobacteries-productrices-decarbapenemases-EPC/Episodes_impliquantdes-enterobacteries-productrices-decarbapenemases-en-France.Situationepidemiologique-du-1er-avril-2013
- [61]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France. Saint-Denis: ANSM; 2012.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/80021cd6bb92b94c16a3db89088fd4f0.pdf
- [62]. National Institute for Health and Clinical Excellence. Respiratory tract infections antibiotic prescribing. London: NICE; 2008.
- [63]. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 2011;86(2):156–67.
- [64]. Antibiolor réseau lorrain d'antibiologie. Allergie à la pénicilline et aux céphalosporines : Antibiolor; 2011.
- [65]. Antibiolor réseau lorrain d'antibiologie. Principales situations cliniques où l'antibiothérapie n'est pas recommandée : Antibiolor; 2011.
- [66]. Leekha S. Empiric antimicrobial therapy for Gram-negative sepsis: Back to the future. *Crit Care Med* 2011;39(8):1995–8

- [67]. Blumer J. Impact of prior antibiotic therapy for acute otitis media on pathogen susceptibility in a subsequent episode. *Cur Ther Res* 1999;60(1) :46–61.
- [68]. Antibior réseau lorrain d'antibiologie. Règles de bon usage des antibiotiques pour limiter l'extension des résistances bactériennes : Antibior; 2011.
- [69]. ANSM Liste des antibiotiques critiques Actualisation 2015 Publication Février 2016
- [70]. Évolution de la consommation des antibiotiques au Maroc (2003–2012) H. Inouss, S. Ahid , A. Belaiche, Y. Cherrah. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, Rabat, Maroc
- [71]. Haute Autorité de Santé Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé Avril 2008
- [72]. <http://sante.lefigaro.fr/article/la-consommation-mondiale-d-antibiotiques-a-augmentede-65-en-15-ans/>
- [73]. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, Goossens H, Laxminarayan R. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2018; 115(15): 3463–470
- [74]. Levy SB, Marshall B Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses, *Nat Med*, 2004, 122–126
- [75]. Vuillemin., P. Antibiose et symbiose, Association française pour l'avancement des sciences, compte rendu de la 18e session, seconde partie, Notes et mémoires, vol. 11 (1890), p. 525–543
- [76]. JM, Darguere. antibiotiques : intérêts, limites alternatives naturelles: <http://presse.signesetsens.com/science/lhistoire-des-antibiotiques.html>

- [77]. Guillemot D. How to evaluate and predict the epidemiologic impact of antibiotic use in humans: the pharmacoepidemiologic approach. *Clin Microbiol Infect* 2001, 7: 19–23
- [78]. Poonsuk K, Tribuddharat C, Chuanchuen R (2014) Simultaneous overexpression of multidrug efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa* non-cystic fibrosis clinical isolates. *Canadian journal of microbiology* 60(7): 437–443
- [79]. Finland M, Emergence of antibiotic-resistant bacteria. *N Engl J Med*, 1955. 253: p. 909–22 , 969–79, 1019– 1028
- [80]. Monnet.D.L, Consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*, 2000. 19: p. 409–417.
- [81]. Drilca K. The mutant selection windows and antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2003, 52: 11–7
- [82]. Andremont A, Brun–Buisson C, Strue–Luis M. Evaluating and predicting the ecologic impact of antibiotics. *Clin Microbiol Infect* 2001, 7: 1–6.
- [83]. Andremont A. Comment définir le potentiel de sélection de la résistance bactérienne aux antibiotiques ? *Médecine et maladies infectieuses* 2005, 35: 207–11.
- [84]. Guillemot D. How to evaluate and predict the epidemiologic impact of antibiotic use in humans the pharmacoepidemmiologic approach. *Clin Microbiol Infect* 2001, 7 (S5): 19–23.
- [85]. Lefort A, Arhtur M, Depardieu F. Expression of glycopeptide–resistance gene in response to vancomycin and teicoplanin in the cardiac vegetations of rabbits infected with vanB–type *Enterococcus faecalis*. *J Infect Dis* 2004, 189: 90–7.

- [86]. Lefort A, Pavie J, Gairy L, Chau F, Fantin B. Activite of dalbavancin in vitro and in a rabbit model of experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* with or without reduced susceptibility to vancomycin and teicoplanin *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48: 1061–4.
- [87]. Cremieux AC, Muller–Serieys C, Panhard X, Delatour F, Tchimichkian M, Mentre F, et al. Emergence of resistance in normal human aerobic commensal flora during telithromycin and amoxicillin–clavulanic acid treatments. *Antimicrob Agents Chemother* 2003, 47: 2030–5.
- [88]. Andremont A. Commensal flora may play key role in spreading antibiotic resistance. *ASM News* 2003, 69: 601–7
- [89]. OMS, Résistance aux antibiotiques, 31 juillet 2020, accessible au site : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
- [90]. Fedesa. Animal Health Dossier 15: European Federation of Agressologie 1985, 26: 161–3.
- [91]. Andremont A, Brun–Buisson C, Strue–Luis M. Evaluating and predicting the ecologic impact of antibiotics. *Clin Microbiol Infect* 2001, 7: 1–6.
- [92]. Safdar N, Maki DG. The commonalites of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial resistant *staphylococcus aureus*, *enterococcus*, gram–negative bacilli, *clostridium difficile*, and *candida*. *Ann Intern Med* 2002, 136: 834–44.
- [93]. BAZINE MYRIAME, CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES AU SERVICE DE REANIMATION A1, Session Mai 2019.
- [94]. ATB Sud–Est Réseau de surveillance de la consommation des antibiotiques, Rapport annuel Données 2015 Corse, décembre 2016.



أطروحة رقم 22/203

سنة 2022

تطور استهلاك امضادات الحيوية
بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس خلال 2016-2018

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/05/24

من طرف

السيد لمصلي إلياس
المزداد في 08 غشت 1994

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

المضادات الحيوية - استهلاك المضادات الحيوية - جرعة يومية محدد في 1000 يوم استشفاء DDJ/1000JH - مقاومة البكتيريا - الاستخدام السليم

الجنة

الرئيس	السيد محمد الرامي..... أستاذ في طب الطفيليات
المشرف	السيد عبد السلام الكرطوطي..... أستاذ في الصيدلية الإكلينيكية
أعضاء	السيد مودن محمد كريم..... أستاذ في الطب الباطني
	السيدة فاطمة البوخريسي..... أستاذة في الكيمياء الحيوية
	السيد محمد السبيطي..... أستاذ مبرز في الميكروبيولوجيا