

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud Mammeri
FACULTE DE MEDECINE
TIZI OUZOU



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة مولود معمري

كلية الطب

تيزي وزو

ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵎⵎⵉⵔⵉⵜ ⵜⴰⵏⵓⵣⵓⵔⵉⵜ

Département de Pharmacie

Mémoire de fin d'études

Présenté et soutenu à huis clos

Le : 19 juillet 2020

En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème :

Profil de la consommation des antibiotiques à usage systémique en milieu hospitalier : Expérience du CHU de Tizi-Ouzou

Réalisé par :

KICHOU AMINA OUISSAM

MANCEUR KAMELIA

OUYED MENZA

Encadré par : Dr S.M. KHELIF

Membres du jury :

Nom et Prénoms	Grade	Qualité	Etablissement
MAMOU Marzouk	MCA HU	Président	UMMTO
DAHMOUNE Amina	MAHU	Examinatrice	UMMTO
KHELIF Sana Meriem	AHU	Promotrice	UMMTO

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2019/2020

REMERCIEMENTS

*Nous tenons tout d'abord à remercier **ALLAH** le Tout puissant et le miséricordieux qui nous a donné le courage et la patience durant ces longues années d'étude et la force pour accomplir ce modeste travail.*

*En second lieu, nous tenons à remercier notre promotrice **Dr KHELIF S.M** Assistante en pharmacie galénique pour nous avoir encadrées durant l'élaboration de ce mémoire.*

*Nous remercions chaleureusement **Mr KHAMMES A.** Maitre-assistant à la faculté des sciences économiques, commerciales et sciences de gestion de l'UMMTO ainsi que **Dr SID MOHAND H.** médecin épidémiologiste au CHU de Tizi-Ouzou, pour la patience dont ils ont fait preuve à notre égard, leur orientation, leurs conseils judicieux et remarques constructives qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port.*

*Nous remercions aussi les membres du jury **Pr. MAMOUM M.** maitre de conférence classe A en chimie analytique et **Dr. DAHMOUNE A.** maitre-assistante en botanique pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

Nous exprimons notre reconnaissance et gratitude à nos familles et nos amis qui par leurs prières et encouragements, nous ont aidé à surmonter par leur soutien tous les obstacles rencontrés surtout dans les moments difficiles et de découragement, durant l'élaboration de ce travail.

*Enfin, nos vifs remerciements vont à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail particulièrement **Pr MESSAOUDI**, Doyen de la faculté de médecine ; **Pr YEBDRI** Vice-Doyen de la faculté de médecine ; ainsi que le personnel de la pharmacie centrale du CHU de Tizi-Ouzou à commencer par **Dr MAACHA R.** Sous-Directeur du produit pharmaceutique, ainsi que **Dr AIT CHABANE D.** Pharmacienne responsable du box des antibiotiques et également **Mr BENAMAR R.** Préparateur en pharmacie, pour toutes leurs aides et apports à ce mémoire.*

Merci à tous.

DÉDICACES

A ma douce et courageuse **maman Saliha**, et à mon brave **papa Ramdane**,

Aucune dédicace ne saurait exprimer ma gratitude, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentie pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera pour toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, puisse Dieu, Le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

A mon adorable petite sœur **Lylia** ; à mes chers frères **Amine** et **Nouredine**, merci pour votre amour, merci de rendre chaque moment difficile plus paisible et ma vie plus agréable avec votre tendresse, affection et surtout votre humour qui tombe toujours au bon moment.

A **ma grande famille, mes grands-parents, mes tantes, mes oncles, mes cousins et cousines**, merci d'être présents, merci pour l'intérêt que vous me portez et la confiance que vous m'accordez ; j'espère vous avoir rendu fières aujourd'hui.

A **Hichem** (my special person) merci de me supporter, de me soutenir dans tout ce que j'entreprends, merci pour ton amour inconditionnel, merci de m'aimer telle que je suis.

Mes très chères et meilleures amies, mes sœurs de cœur : **Liza, Melissa, Dihia** qui garderont toujours une grande place dans mon cœur, qui m'ont accompagnée ; aimée, aidée à chaque étape de ma vie ; avec qui j'ai passé les plus heureux moments de ma vie et grâce à qui j'ai pu surmonter les pires. Loin de mes yeux mais jamais loin de mon cœur

A mon trinôme de choc ; **Kamelia « chouqiw »** et **Menza « canem »** , si je suis la aujourd'hui c'est aussi grâce à votre soutien , amour et réconfort que vous m'avez offerte et continuez d'offrir .

Merci pour toutes les belles choses partagées avec moi, une pensée spéciale aux macarons, au riz et aux fous rires partagés.

Vous êtes ce qui m'est arrivé de meilleur au sein de cette faculté, continuez d'être ces merveilleuses personnes que vous êtes, je ne sais pas ce que l'avenir nous réserve mais vous êtes et vous serez toujours mes sœurs de cœur. Je tiens également à remercier vos familles et plus particulièrement **KHALI** sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour

A **toutes les belles rencontres** que j'ai faites durant ces longues années et à toutes les personnes qui m'ont soutenue, aidée durant le long chemin d'études.

Amina Wissem

DÉDICACES

Avec joie, fierté et respect je dédie ce modeste travail,

*Particulièrement à mes très chers parents **YEMMA Azizen** et **VAVA Azizen**, qui ont consacré leur existence pour bâtir la mienne, et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance, je ne les remercierai jamais assez pour leur soutien, encouragements, patience et soucis de tendresse et d'affection, pour tout ce qu'ils ont fait pour que je puisse arriver à ce stade. Que Dieu les protège pour moi Inshallah.*

*A ma SEULE et UNIQUE Sœur **Djoudjou** qui m'a tant encouragée et soutenue durant toutes mes années d'études, et qui sans elle, ma réussite n'aurait pas eu lieu. Qu'elle trouve ici mon amour et mon affection.*

*A mes très chers frères **Mehdi**, **Samir**, **Lyes** et mon petit « **Putchi** » **Walid**, qui sont toujours là pour moi et qui ne cessent jamais de m'encourager pour mes études. Merci pour l'amour que vous me réservez. Je vous confirme mon attachement et mon profond amour et respect.*

*A la mémoire de mon cher Grand-Père « **VAVA MOUH** » que Dieu l'accueille dans son vaste paradis.*

*A mon soutien moral et source de joie et de bonheur **Salim**, je le remercie chaleureusement pour l'encouragement et l'aide qu'il m'a toujours accordée. Merci de me supporter.*

*A toute ma famille, **YemmaAzizen**, **Lavia**, mes oncles, mes tantes, mes cousins et cousines.*

*A mes très chères copines **Wissem** et **Menza** avec qui j'ai réalisé ce modeste travail, ainsi que leurs Familles spécialement **Khalil**, je ne peux relater tous nos magnifiques souvenirs qui resteront gravés dans mon cœur.*

*A mes meilleures **Soeurettes de cœur** qui ont illuminé ma vie avec qui j'ai vécu mes meilleurs moments. Je leur souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.*

A mes amis (es), Aux belles rencontres,

Au nom de l'amitié qui nous réunit,

Et au nom de nos souvenirs inoubliables

A Tous ceux qui me sont chers.

Kamelia

DEDICACES

A mes très chers parents

Je ne vous remercierai jamais assez pour ce que vous faites pour moi. Vous avez toujours su guider mes pas vers la réussite. Votre patience sans fin et votre compréhension sont pour moi le soutien indispensable. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir. Puisse Dieu le Tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse partager avec vous le fruit de vos sacrifices.

A mes petites sœurs Anya et Mirina

A mes copines de toujours. Vous qui êtes toujours là à partager tout avec moi mes bonnes et mauvaises humeurs. Ce travail est le fruit de votre soutien et la force que vous m'offrez tous les jours. Que Dieu vous garde pour moi et qu'Il vous procure beaucoup de bonheur et réussite dans tout ce que vous entreprenez.

A ma sœur de cœur Lyna

Ma cocotte, Toi qui vit avec moi mes meilleurs et pires moments, qui est prête à tout pour me relever et me tirer vers le haut. Nous avons réussi ensemble et nous continuerons ensemble à aller de l'avant. Merci pour ton amour sincère et inconditionnel digne d'une sœur au cœur immense. Que Dieu te préserve et te garde pour moi pour toujours et qu'Il t'offre tout ce qu'il y a de meilleur.

A mes très chers grands parents

Que ce modeste travail, soit l'expression des prières que vous n'avez jamais cessé de formuler. Vous êtes ma véritable école. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

A mes oncles et tantes maternels (lles) et paternels (lles) ainsi que leurs époux (ses)
J'ai une chance inouïe de vous avoir si nombreux autour de moi. Je suis riche de vos différences. Ce travail est le fruit de votre soutien, particulièrement le tiens **Doudou**.

A la mémoire de mon oncle paternel Djillali

Toi qui as toujours travaillé en pharmacie, j'aurai tant aimé apprendre de toi ce que la fac n'a pu m'apprendre. Que Dieu nous réunisse dans son vaste paradis.

A tous mes cousins et cousines Daya, Rezak en passant par Djillali jusqu'à Zakaria

Merci d'avoir partagé avec moi tous mes moments de stress, d'avoir écouté mes histoires de mémoire à ne pas en finir. Merci de faire partie de ma vie. Vous êtes les meilleurs cousins au Monde. Une dédicace spéciale à toi **Daya** que Dieu nous garde toujours réunies et t'offre le meilleur.

A Kamelia et Wissem,

Mes compagnes de guerre, ensemble nous avons surmonté les épreuves de ce parcours du combattant, et ça a été un énorme plaisir de le partager avec vous.

Merci pour tout.

A tous mes amis

Vous avez tous et toutes contribué d'une façon ou d'une autre à ce travail par votre soutien ou tout simplement par votre présence dans ma vie.

A mes camarades de la promotion 2014-2020

Aux belles rencontres de ces 6 ans, je vous souhaite à tous beaucoup de réussite.

A toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Menza

TABLE DES MATIERES

Table des matières

Table des matières	i
Liste des abréviations	vi
Liste des figures	ix
Liste des tableaux	x
Introduction générale	1
Objectifs	2
Chapitre I : Généralités sur les antibiotiques.....	4
1. Historique des antibiotiques.....	4
2. Rappel bactériologique.....	6
2.1. Anatomie de la bactérie	6
2.1.1. Appareil nucléaire des bactéries	6
2.1.2. L'ADN extra-chromosomique	6
2.1.3. Le cytoplasme bactérien.....	7
2.1.4. La membrane cytoplasmique.....	7
2.1.5. La paroi bactérienne	7
2.2. Métabolisme bactérien.....	8
3. Définition et classification des antibiotiques.....	9
3.1. Définition des antibiotiques	9
3.2. Classification des antibiotiques	9
3.2.1. Origine	9
3.2.2. Mode d'action.....	9
3.2.3. Spectre d'activité.....	10
3.2.4. Nature chimique.....	10
3.2.5. Expression de l'activité antibactérienne.....	11
4. Mode d'action des antibiotiques.....	12
4.1. Antibiotiques agissant sur les enveloppes bactériennes.....	12
4.1.1. Les antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne	12
4.1.2. Antibiotiques agissant sur la membrane plasmique	13
4.2. Antibiotiques agissant sur la synthèse des protéines	14
4.2.1. Antibiotiques se fixant à la sous-unité 50S du ribosome	14
4.2.2. Antibiotiques se fixant à la sous-unité 30S du ribosome	15
4.2.3. Antibiotiques interférant avec les facteurs d'élongation	16

TABLE DES MATIERES

4.3. Antibiotiques agissant sur la synthèse et la fonction des acides nucléiques	16
4.3.1. Antibiotiques agissant sur l'ADN	16
4.3.2. Antibiotiques agissant sur l'ARN	17
4.4. Antibiotiques agissant sur le métabolisme bactérien	17
4.4.1. Action par inhibition de l'acide folique	17
Chapitre II : Résistance bactérienne aux antibiotiques et mécanismes de résistance.....	18
1. Apparition et développement des résistances bactériennes	18
2. Définition de la résistance bactérienne aux antibiotiques et de l'antibiogramme	18
2.1. Définition microbiologique de la résistance bactérienne	18
2.2. Définition d'un antibiogramme	19
3. Origine génétique de la résistance bactérienne	19
3.1. Résistance naturelle ou intrinsèque	19
3.2. Résistance acquise	20
3.2. Concept de pression de sélection	21
4. Mécanismes de résistance bactérienne	22
4.1. Résistance par imperméabilité	23
4.2. Résistance par efflux actif	23
4.3. Résistance par modification ou substitution de la cible	24
4.4. Résistance par inactivation enzymatique de l'antibiotique	24
4.5. Résistance par persistance des bactéries	24
4.6. Mécanismes de résistance découverts récemment	24
4.6.1. La métallo- β -lactamase NDM-1	24
4.6.2. <i>Mycobacterium smegmatis</i> et le mécanisme de persistance dynamique	25
5. Antibiotiques critiques	25
5.1. Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes	25
5.2. Antibiotiques de dernier recours	26
Chapitre III : Système de classification anatomique thérapeutique et chimique (ATC) et doses définies journalières (DDJ)	27
1. Introduction au système ATC/DDJ	27
2. Objectifs du système ATC/DDJ	28
3. Système de classification Anatomique thérapeutique et chimique (ATC)	28
3.1. Structure	28
3.2. Critères d'inclusion et d'exclusion au système ATC	30
3.3. Principes de classification dans le système ATC	30

TABLE DES MATIERES

3.3.1. L'usage thérapeutique ou la classe pharmacologique.....	30
3.3.2. Un seul code ATC pour chaque voie d'administration	30
3.3.3. Plus d'un seul code ATC pour la même substance médicamenteuse	31
4. Dose définie journalière (DDJ).....	31
4.1. Définition de la Dose définie journalière	31
4.2. Avantages et inconvénients de la Dose définie journalière	32
4.2.1. Avantages.....	32
4.2.2. Inconvénients.....	32
4.3. Principes généraux d'attribution des DDJ	33
4.4. Dose définie journalière des produits combinés	33
4.5. Principes de changement des DDJ	34
5. Méthode de mesure de la consommation des antibiotiques	34
5.1. Numérateur	34
5.2. Dénominateur.....	35
5.2.1. Nombre de journées d'hospitalisation	35
5.3. Le choix de l'indicateur	35
5.3.1. Nombre de doses définies journalières par 1000 journées d'hospitalisation..	35
5.4. Actualisation de l'index ATC/DDJ.....	36
Partie pratique.....	37
A. Matériels et méthodes.....	37
1. Type d'étude.....	37
2. Lieu et période de l'étude	37
2.1. Lieu de l'étude	37
2.2. Période de l'étude	37
3. Antibiotiques inclus et antibiotiques exclus dans l'étude	38
3.1. Antibiotiques inclus	38
3.2. Antibiotiques exclus	39
4. Les activités incluses dans notre étude	39
5. Collecte des données	41
5.1. Le recueil des données de la consommation des antibiotiques.....	41
5.2. La récolte des données démographiques	41
5.3. Attribution du code ATC	42
5.4. Doses définies journalières (DDJ)	43

TABLE DES MATIERES

6. Présentation des données	43
7. Démarche pratique	43
7.1. Choix de l'indicateur	43
7.2. Modalités de mise en œuvre	44
B. Résultats.....	47
1. Consommation globale annuelle en antibiotiques à usage systémique durant les trois années 2017, 2018 et 2019 au CHU de Tizi-Ouzou	47
2. Variation de la consommation en antibiotiques durant les trois années 2017, 2018 et 2019	51
2.1. Consommation globale	51
2.2. Par antibiotique	53
2.3. Par activité.....	54
3. Variation de la consommation des familles d'antibiotiques par activités durant les 3ans.....	57
4. Consommation des antibiotiques dits critiques au CHU de Tizi-Ouzou	58
4.1. Antibiotiques particulièrement générateurs de résistance bactérienne	59
4.1.1. Amoxicilline/Acide clavulanique.....	59
4.1.2. Ceftriaxone	60
4.1.3. Cefotaxime	61
4.1.4. Ceftazidime.....	62
4.1.5. Ciprofloxacine	63
4.1.6. Ofloxacine	64
4.2. Antibiotiques de dernier recours	65
4.2.1. Teicoplanine.....	65
4.2.2. Vancomycine	66
4.2.3. Colistine	67
4.2.4. Ertapeneme.....	68
4.2.5. Imipeneme-Cilastatine	69
C. Discussion.....	70
1. Contraintes de l'étude.....	70
2. Discussion des résultats.....	70
2.1. Consommation des antibiotiques par chaque service du CHU inclus dans notre étude	70

TABLE DES MATIERES

2.2. Variation de la consommation des familles d'antibiotiques au CHU de Tizi-Ouzou	74
2.3. Consommation des sous-classes de bêtalactamines	74
2.4. Consommation des antibiotiques par année	74
2.5. Variation de la consommation des familles des antibiotiques par activités durant les trois années 2017, 2018 et 2019	74
2.5. Consommation des antibiotiques dits critiques au CHU de Tizi-Ouzou	76
2.5.1. Antibiotiques particulièrement générateurs de résistance bactérienne	76
Conclusion	79
Recommandations	80
Bibliographie	82

Annexes

Résumé

LISTE DES ABREVIATIONS

Liste des abréviations

AARN : Algerian antimicrobial resistance network

ADN : Acide désoxyribonucléique

ANSM : Agence nationale de la sécurité des médicaments et produits de santé

ARN : Acide ribonucléique

ARNr16S : Acide ribonucléique ribosomale constituant la sous-unité 16S

ARNr32S : Acide ribonucléique ribosomale constituant la sous-unité 32S

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ARNt : Acide ribonucléique de transfert

ATB : Antibiotique

ATC : Système de classification anatomique thérapeutique et chimique

ATP : Adénosine triphosphate

blaNDM-1 : gène codant pour La New Delhi métallo-bêta-lactamase

BLSE : Bêta-lactamases à spectre élargi

C1G : céphalosporines de 1^{ère} génération

C3G : céphalosporines de 3^{ème} génération

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CMB : Concentration minimale bactéricide

CMI : Concentration minimale inhibitrice

Comp : Comprimé

D-Ala D-Ala : D-Alanine D-Alanine

DAMPM : Direction des activités médicales et paramédicales

DCI : Dénomination commune internationale

DDJ : Dose définie journalière

DHFR : Dihydrofolate réductase

DHPS : Dihydropteroate synthétase

LISTE DES ABREVIATIONS

E.coli: Escherichia coli

EF-G: elongation factor G, facteur G d'élongation

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

Gr: Gramme

GDP: Guanosine diphosphate

GH : growth factor, facteur d'élongation

Gles : gélules

IM : Intra-musculaire

Inj : injectable

IV : intra-veineux

JH : journées d'hospitalisation

Kg : Kilogramme

M : Millions

mg : Milligramme

ml : Millilitre

Mol. : Molécules

MurA : pyruvate-UDP- N- acétylglucosamine- transférase

MU : Millions d'unités

NDM-1 : La New Delhi métallo-bêta-lactamase

OMS : Organisation mondiale de la santé

ORL: service Oto-Rhino-Laryngologiste

PBP: Penicillin binding protein

PCR: polymerase chain reaction

PCT: Procalcitonine

PLP: protéine liant les protéines

PNAS: Proceeding of the national academy of sciences

PU : pavillons d'urgence

LISTE DES ABREVIATIONS

S/U : sous-unité

Susp Buv : Suspension buvable

THF : Acide tetra-hydrofolique

TO : Tizi-Ouzou

UDP : Uridine di-phosphate

UI : Unité internationale

LISTE DES FIGURES

Liste des figures

Figure 1: Pipeline des découvertes d'antibiotiques au cours du XXème siècle	5
Figure 2: Structure bactérienne	8
Figure 3: Mode d'action des Glycopeptides	13
Figure 4: Mode d'action de la Daptomycine	14
Figure 5: Mode d'action des Cyclines	15
Figure 6: Schéma récapitulatif des cibles des antibiotiques agissant sur la synthèse protéique.	15
Figure 7: Mode d'action de l'acide fusidique	16
Figure 8: Les cibles bactériennes des antibiotiques	17
Figure 9: Pression de sélection.....	22
Figure 10: Les principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques	23
Figure 11: Consommation globale des familles d'ATB par le CHU de Tizi Ouzou de 2017 à 2019	51
Figure 12: Consommation des betalactamines au CHU de Tizi Ouzou par année	52
Figure 13: Consommation annuelle en ATB au CHU de Tizi Ouzou.....	53
Figure 14: Consommation des familles d'ATB par activités en 2017.....	54
Figure 15: Consommation des familles d'ATB par activités en 2018.....	55
Figure 16: Consommation des familles d'ATB par activités en 2019.....	56
Figure 17: Variation de la consommation par famille d'ATB de 2017 à 2019.....	57
Figure 18: Variation de la consommation d'amoxicilline/Ac.Clavulanique de 2017 à 2019 ..59	
Figure 19: Variation de la consommation de Ceftriaxone de 2017 à 2019	60
Figure 20: Variation de la consommation de Cefotaxime de 2017 à 2019	61
Figure 21: Variation de la consommation de Ceftazidime de 2017 à 2019.....	62
Figure 22: Variation de la consommation de Ciprofloxacine de 2017 à 2019	63
Figure 23: Variation de la consommation d'Ofloxacine de 2017 à 2019	64
Figure 24: Variation de la consommation de Teicoplanine de 2017 à 2019	65
Figure 25: Variation de la consommation de Vancomycine de 2017à 2019.....	66
Figure 26: Variation de la consommation de Colistine de 2017 à 2019	67
Figure 27: Variation de la consommation d'Ertapeneme de 2017 à 2019	68
Figure 28: Variation de la consommation de l'Imimeneme-Cilastanine de 2017 à 2019.....	69

LISTE DES TABLEAUX

Liste des tableaux

Tableau I : Comparaison entre la respiration et la fermentation bactérienne.....	8
Tableau II: Antibiotiques bactériostatiques et bactéricides	12
Tableau III: Les principales bactéries naturellement résistantes et l'antibiotique concerné ..	19
Tableau IV: Les principaux mécanismes de résistance acquise et leur support génétique	20
Tableau V: Couple antibiotique/bactérie impliqué dans la résistance par modification ou substitution de la cible	24
Tableau VI: Chronologie du déroulement de nos recherches	37
Tableau VII: Liste des antibiotiques à visée systémique inclus dans notre étude.....	38
Tableau VIII: Services du CHU de Tizi Ouzou inclus dans notre étude.....	40
Tableau IX: Nombre annuel de journées d'hospitalisation de chaque service au CHU de Tizi Ouzou.....	42
Tableau X: Exemple de calcul du nombre de DDJ/1000JH du céfotaxime 1g injectable	46
Tableau XI: Consommation globale en antibiotiques au CHU de Tizi Ouzou de 2017 à 2019	47
Tableau XII : Mécanismes de résistance bactérienne selon la classe d'antibiotiques	(Annexe I)
Tableau XIII : Classification ATC 5 niveaux.....	(Annexe II)
Tableau XIV : Recueil des données de consommation des antibiotiques à usage systémique au mois de septembre 2019 par les services du CHU de Belloua.....	(Annexe III)
Tableau XV : Valeurs de DDJ 2019.....	(Annexe IV)
Tableau XVI : Calcul du nombre de DDJ des antibiotiques à usage systémique au service de maladies infectieuses durant l'année 2019.....	(Annexe V)
Tableau XVII : Calcul du nombre de DDJ/ 1000JH des antibiotiques à usage systémique au service de maladies infectieuses durant l'année 2019.....	(Annexe VI)
Tableau XVIII: Base de données de consommations en antibiotiques à usage systémique pour chaque service du CHU de Tizi-Ouzou durant la période s'étalant de 2017 à 2019.....	(Annexe VII)

LISTE DES ANNEXES

Liste des annexes

Annexe I : Tableau XII : Mécanismes de résistance bactérienne selon la classe d'antibiotiques

Annexe II : Tableau XIII : Classification ATC 5 niveaux

Annexe III : Tableau XIV : Recueil des données de consommation des antibiotiques à usage systémique au mois de septembre 2019 par les services du CHU de Belloua l'année 2019

Annexe IV : Tableau XV : Valeurs de DDJ 2019

Annexe V : Tableau XVI : Calcul du nombre de DDJ des antibiotiques à usage systémique au service de maladies infectieuses durant

Annexe VI : Tableau XVII : Calcul du nombre de DDJ/ 1000JH des antibiotiques à usage systémique au service de maladies infectieuses durant l'année 2019

Annexe VII : Tableau XVIII : Base de données de consommations en antibiotiques à usage systémique pour chaque service du CHU de Tizi-Ouzou durant la période s'étalant de 2017 à 2019

Introduction générale

Les antibiotiques ont été l'une des innovations thérapeutiques du XXème siècle et ont largement contribué à l'amélioration de l'espérance de vie en réduisant la mortalité et la morbidité associées aux maladies infectieuses. Leur utilisation s'est largement banalisée et est devenue la panacée de la médecine.

L'attractivité des médecins à prescrire les antibiotiques et la promotion faite par les laboratoires pharmaceutiques sont un problème ancien qui a fait de l'Algérie le 5^{ème} pays le plus consommateur d'antibiotiques au monde en 2015, selon la revue américaine *Proceeding of the National Academy of Sciences (PNAS)* [1]. En effet, l'antibiothérapie est utilisée pour traiter la plus commune des infections même lorsque cela n'est pas utile, l'infection ayant une origine virale dans la majorité des cas. De nos jours, ce problème perdure avec pour conséquence l'apparition de bactéries multi résistantes pouvant conduire à des impasses thérapeutiques et une mortalité accrue du patient. L'émergence de la résistance bactérienne semble en grande partie liée à une consommation excessive d'antibiotiques notamment les antibiotiques dits critiques selon l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ; qui représentent un axe important de notre étude.

L'environnement hospitalier est davantage concerné par la résistance bactérienne aux antibiotiques du fait de la prévalence importante des patients traités et donc du risque de transmission croisée, et de l'utilisation abusive des antibiotiques à large spectre favorisant ainsi la pression de sélection.

Les données de la consommation des antibiotiques dans les hôpitaux algériens sont encore très hétérogènes. A ce jour, il n'existe aucune étude décrivant la consommation des antibiotiques à l'échelle nationale et locale dans le but d'identifier des cibles d'amélioration et des indicateurs de qualité de la prescription antibiotique.

Notre présent travail tentera de répondre à la question suivante : « **Quels sont les niveaux de consommation des antibiotiques à usage systémique au sein des différents services du Centre Hospitalo-Universitaire de Tizi-Ouzou durant la période 2017 à 2019 ?** »

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini un indicateur standardisé (la dose définie journalière pour 1000 journées d'hospitalisation) pour mesurer, suivre et comparer la consommation des antibiotiques entre les établissements de santé et entre les services d'un même hôpital. Cette méthode adoptée dans notre étude a prouvé son efficacité en Europe en réduisant la consommation des antibiotiques et la résistance bactérienne et donc en améliorant la qualité de l'antibiothérapie.

Objectifs

Ce travail a été réalisé sur la base des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur la méthodologie de surveillance de la consommation des antibiotiques, basée sur les principes du système ATC/DDJ.

A) Objectif principal

Notre travail aura comme objectif principal d'établir l'état des lieux quant à la consommation des antibiotiques à usage systémique au niveau du CHU de Tizi-Ouzou sur la période s'étalant de 2017 à 2019.

Initialement, l'objectif de notre mémoire était d'établir la corrélation entre la consommation des antibiotiques et l'émergence de résistances bactériennes en milieu hospitalier ; cependant compte tenu des circonstances sanitaires actuelles liées au Covid-19, nous n'avons pas pu mener nos investigations concernant la résistance bactérienne au niveau du laboratoire de Microbiologie du CHU de Tizi-Ouzou.

B) Objectifs secondaires

1. Surveiller la consommation des antibiotiques dits critiques listés par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), en fonction des services et activités médicales durant la période d'étude allant de 2017 à 2019.
2. Fournir, dans le cadre d'un module national une base de données locale de consommation pouvant être intégrée à un programme national de surveillance de l'utilisation d'antibiotiques à travers le Algerian Antimicrobial Resistance Network, (AARN) et plus généralement à un programme national pour faire face à la résistance.
3. Fournir des données locales de consommation d'antibiotiques à usage systémique fiables et comparables au cours du temps et entre les différentes structures hospitalières.
4. Fournir des informations sur les niveaux d'utilisation en DDJ/1000JH et les types d'antibiotiques à usage systémique aux décideurs du CHU et aux prescripteurs.
5. Fournir des recommandations pour la surveillance de la consommation des antibiotiques au niveau de l'hôpital, ainsi que les recommandations de bon usage de ces molécules.

Pour répondre à ces objectifs, notre mémoire se compose de deux parties : une partie revue de la littérature qui est composée de trois chapitres, le premier traite des

Objectifs

généralités sur les antibiotiques, le second chapitre des résistances bactériennes aux antibiotiques et enfin le dernier chapitre présente le système ATC/DDJ. Le mémoire comporte une partie pratique présentant les matériels et méthodes utilisés dans notre étude, les résultats obtenus, et la discussion de ceux-ci. Et enfin une conclusion et des recommandations.

Chapitre I : Généralités sur les antibiotiques

1. Historique des antibiotiques

Contrairement à une idée communément admise, les antibiotiques ne sont pas sortis un beau jour du laboratoire d'Alexander Fleming. [2]

C'est en 1897, que le Français Ernest Duchesne fut le premier à remarquer le pouvoir antibactérien des moisissures. [3]

Il observe que les palefreniers, pour éviter que les plaies de leurs chevaux ne s'infectent ; les enduisent de moisissures recouvrant les cuirs placés dans des endroits chauds, humides et sombres des écuries. Il décrit ainsi l'inhibition de la croissance des micro-organismes par une moisissure.

C'est à partir des années 1900, sur le terrain de la syphilis que les premiers résultats décisifs furent enregistrés. Paul Ehrlich, un médecin allemand, met au point en 1910 une molécule efficace et mieux tolérée, le Salvarsan, qui devient le traitement antisypilitique de référence jusqu'à l'avènement de la pénicilline.

Par la suite, Ehrlich s'intéresse également aux propriétés anti-infectieuses de certains colorants. Cette piste est suivie par Gerhard Domagk, en Allemagne, qui démontre en 1935 l'efficacité antibactérienne du Prontosil : c'est le premier sulfamide, une famille de substances ayant des propriétés antibiotiques. Plusieurs milliers de molécules sont alors développées, à la suite des travaux d'Ernest Fourneau à l'Institut Pasteur. Jusqu'aux années 1940, les sulfamides règnent en maîtres sur l'antibiothérapie. [2]

Quant à la pénicilline, sa découverte « officielle » tient du hasard ; en 1928, Sir Alexander Fleming, qui cultivait des staphylocoques sur des boîtes de Pétri, observe une inhibition de la croissance de ces bactéries sur des boîtes contaminées par un champignon, le *Penicillium notatum*. Il émet alors l'hypothèse que ce champignon est capable de synthétiser une substance aux propriétés antibactériennes, qu'il nomme « pénicilline ». Fleming publie sa découverte en 1929. [3]

Mais la pénicilline pose un problème : elle est difficile à isoler et à produire. La Grande-Bretagne est en guerre et ne peut fournir un effort de recherche suffisant. Chain et Florey se

tourment alors vers les États-Unis. Une nouvelle levure est isolée, *Penicillium chrysogenum*, qui produit deux cent fois plus de pénicilline que la levure de Fleming.

En 1941, les laboratoires Pfizer résolvent la difficulté d'une production en grande quantité. La pénicilline devient alors un médicament essentiel en cette période de guerre, pour soigner les milliers de soldats blessés.

Elle fait son entrée massive en Europe à la faveur du débarquement en Normandie, et devient l'antibiotique majeur, rapidement suivie par d'autres antibiotiques découverts après la guerre conduisant à l'essor de cette classe thérapeutique, permettant de traiter nombre d'infections jusqu'à lors considérées comme mortelles. **(Figure 1)**

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), estime que, globalement, les antibiotiques ont augmenté l'espérance de vie dans les pays occidentaux de plus de dix ans. [2]

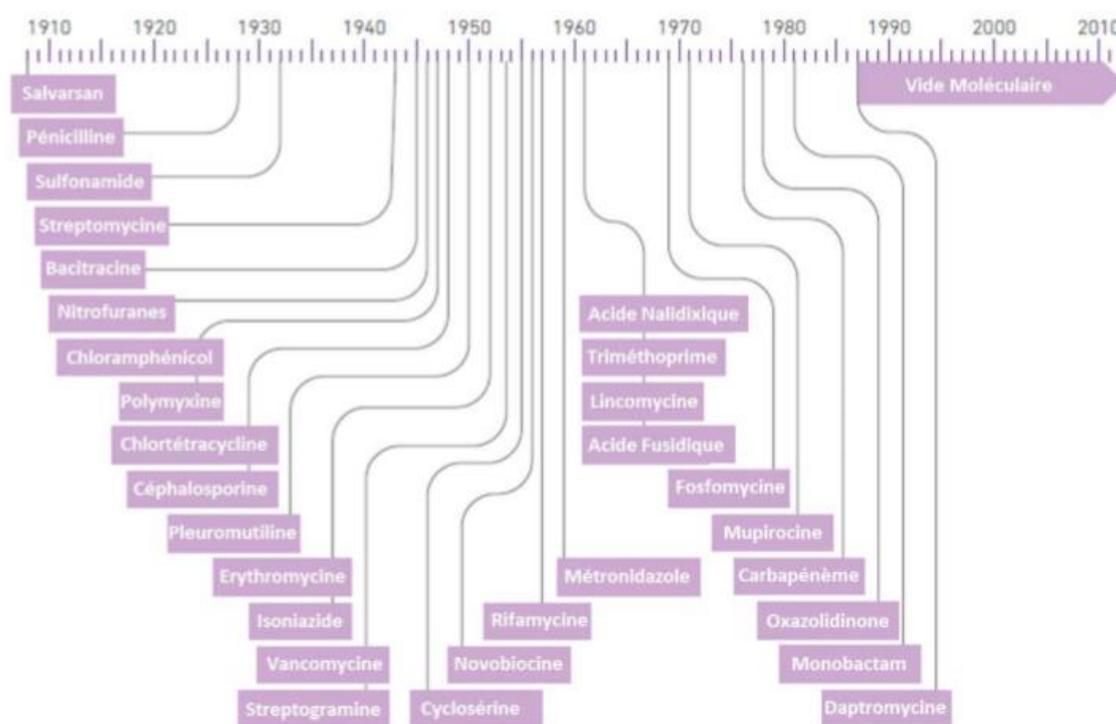


Figure 1: Pipeline des découvertes d'antibiotiques au cours du XXème siècle. [4]

1.1. Les derniers antibiotiques découverts

Il faut attendre l'année 2000, soit une vingtaine d'année après la dernière famille d'antibiotique découverte pour voir apparaître une nouvelle classe de composés antibiotiques [5]:

- Les oxazolidinones : dont le linézolide est le chef de file mis sur le marché en 2000 ;
- La Daptomycine-Cubicin® : mise sur le marché en 2003 ;
- Telavancin-Vibativ® : mise sur le marché en 2009 ;
- Ceftaroline-Zinforo® : mise sur le marché en 2010 ;
- Fidaxomicine-Difclir® : mise sur le marché en 2011.

2. Rappel bactériologique

Afin de bien comprendre le mécanisme d'action des antibiotiques, il est indispensable de connaître l'anatomophysiologie bactérienne.

2.1. Anatomie de la bactérie

Les bactéries sont des êtres unicellulaires qui possèdent les éléments essentiels à la vie cellulaire. Leur taille varie de 1 à 10 microns (μm). Elles peuvent être désintégrées par divers procédés physiques et chimiques. [5](Figure 2)

2.1.1. Appareil nucléaire des bactéries

L'appareil nucléaire bactérien est composé à 80 % d'ADN (le chromosome), à 10 % d'acide ribonucléique ou ARN (rôle de structuration) et à 10 % de protéines. L'ADN chromosomique est en double hélice, surenroulée dans le cytoplasme. Il constitue le support de l'information génétique. [5]

2.1.2. L'ADN extra-chromosomique

A côté du chromosome, la bactérie peut contenir des éléments génétiques (ADN) de petites tailles, extra-chromosomiques. Ces éléments, appelés plasmides, ne sont pas indispensables à la vie de la bactérie dans les conditions habituelles de croissance.

Les plus connus de ces plasmides sont les suivants [5] :

- Le facteur sexuel ou facteur F ;

- Les plasmides de résistance aux antibiotiques ou facteur R ;
- Les transposons ;
- Les intégrons.

2.1.3. Le cytoplasme bactérien

Le cytoplasme ne contient pas de mitochondries : les enzymes transportant les électrons sont localisées dans la membrane cytoplasmique. En revanche, il est particulièrement riche en ARN solubles (ARN messager et ARN de transfert) et surtout en ARN particulaire ou ribosomal. Les ribosomes sont la cible d'action de nombreux antibiotiques, aminosides, phénicolés, cyclines, macrolides. Ils sont classiquement divisés en 2 sous-unités [5] :

- La sous-unité 30S contient de l'ARNr16S ;
- La sous-unité 50S est constituée d'ARNr23S.

2.1.4. La membrane cytoplasmique

Elle est constituée d'une double couche d'unités de phospholipides (35 %) et de protéines qui lui sont associées (65 %). Certaines de ces protéines jouent un rôle dans la synthèse du peptidoglycane et sont appelées protéines de liaison aux pénicillines (PLP) ou penicillin-binding-proteins (PBP), car elles sont également la cible d'action des bêtalactamines. [5]

2.1.5. La paroi bactérienne

La paroi bactérienne est une structure rigide, de nature polymérique. Les polymères et leur mode de liaison varient selon les espèces bactériennes. Toutefois, une substance de base, spécifique des bactéries, est partout présente : c'est la muréine, appelée encore peptidoglycane. [5]

2.1.5.1. Le peptidoglycane

Le peptidoglycane est un polymère complexe formé de 3 éléments différents [5] :

- Une épine dorsale faite d'une alternance de molécules de N-acétylglucosamine et d'acide N-acétylmuramique ;
- Un ensemble de chaînes latérales peptidiques identiques, composées de 4 acides aminés et attachées à l'acide N-acétylmuramique ;
 - Un ensemble de « ponts inter peptidiques » identiques. La formation de ces ponts se fait grâce à l'intervention d'une enzyme : PLP tanspeptidase qui

clive la liaison D-ala-D-ala terminaux de chaque chaîne peptidique et établie une liaison entre le D-ala restant et un acide aminé d'une chaîne sous-jacente.

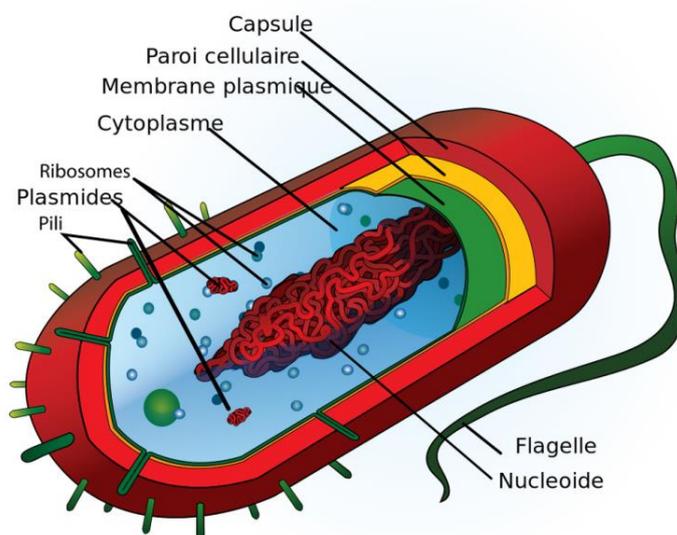


Figure 2: Structure bactérienne. [6]

2.2. Métabolisme bactérien

Le métabolisme énergétique d'une bactérie chimiorganotrophe, est constitué d'une suite de réactions d'oxydoréduction, partant d'un substrat organique, celui-ci est le plus souvent un hydrate de carbone, le plus utilisé est le glucose (autres : acides aminés, acide gras, base purique,...). [5]

Ces réactions sont de deux types : respiration ou fermentation. (**Tableau 1**)

Tableau I : Comparaison entre la respiration et la fermentation bactérienne. [5]

La fermentation	La respiration
<ul style="list-style-type: none"> • L'accepteur final d'électron est un composé organique. • Elle se déroule au niveau du cytoplasme bactérien. • Phosphorylation au niveau du substrat • Le bilan énergétique est faible. (2mol ATP/mol glucose) • Formation d'acides organiques et de gaz, et métabolites de dégradation 	<ul style="list-style-type: none"> • L'accepteur d'électrons est l'oxygène moléculaire (ou autre composé oxygéné) • Se déroule au niveau de la membrane cytoplasmique • Phosphorylation oxydative • L'énergie libérée est en grande quantité et se fait par paliers via la chaîne de transporteurs d'électrons.

3. Définition et classification des antibiotiques

Les antibiotiques sont une classe thérapeutique importante et variée.

3.1. Définition des antibiotiques

Selon TURPIN ET VELU (1957) : « Un antibiotique est tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à index thérapeutique élevé (capable d'interférer directement avec la prolifération des micro-organismes à des concentrations tolérées par l'hôte) dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose (mg ou microgramme) d'une manière spécifique par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des microorganismes ou même de certains êtres pluricellulaires (vers, cancer...).

Le terme « antibiotique » est communément utilisé pour définir les substances létales pour les bactéries alors qu'il est plus approprié d'utiliser le terme « antibactérien ». [7]

3.2. Classification des antibiotiques

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

3.2.1. Origine

Les antibiotiques peuvent être soit d'origine :

3.2.1.1. Naturelle

Elaborés par un organisme, exemple : Pénicilline, streptomycine, tétracyclines, céphalosporine

3.2.1.2. Synthétique ou semi synthétique

Produits par synthèse, exemple : Bêtalactamines, aminosides, sulfamides. [8]

3.2.2. Mode d'action

Les antibiotiques peuvent agir à différents niveaux:

a) Agissant sur les enveloppes bactériennes

- Agissant sur la paroi bactérienne ;
- Agissant sur la membrane plasmique.

b) Agissant sur la synthèse des protéines

- Antibiotiques se fixant à la sous-unité 50S du ribosome ;
- Antibiotiques se fixant à la sous-unité 30S du ribosome ;

- Antibiotiques interférant avec les facteurs d'élongation.

c) Agissant sur la synthèse et la fonction de l'acide nucléique

- Agissant sur l'ADN ;
- Agissant sur l'ARN.

d) Agissant sur le métabolisme bactérien

- Inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique. [7]

3.2.3. Spectre d'activité

C'est la liste des espèces sur lesquelles l'antibiotique est actif. Le spectre d'activité est une notion théorique qui dépend de la résistance naturelle des souches dites sauvages, mais diverses modifications génétiques peuvent entretenir une résistance acquise chez certaines souches dont la fréquence peut augmenter considérablement grâce à la pression de sélection exercée par l'antibiothérapie au cours de son utilisation, limitant ainsi son spectre initial. [7]

Il existe deux grandes catégories :

3.2.3.1. Les antibiotiques à spectre étroit

Ils ne tuent que les bactéries cibles à l'origine de l'infection, tout en épargnant les bactéries qui peuvent être bénéfiques.

Ces antibiotiques sont habituellement prescrits lorsque la bactérie en cause est exactement connue.

3.2.3.2. Les antibiotiques à spectre large

Ils sont efficaces contre de nombreuses bactéries.

Ce type d'antibiotique est prescrit lorsque la bactérie à l'origine de l'infection est inconnue ou lorsque la maladie est causée par plusieurs bactéries différentes. [7]

3.2.4. Nature chimique

Très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle β lactame) sur laquelle il y a hémi-synthèse. Elle nous permet de classer les antibiotiques en familles (bêtlactamines, aminosides, tétracyclines, etc.).[9]

3.2.5. Expression de l'activité antibactérienne

L'activité anti bactérienne s'exprime par deux modes différents :

3.2.5.1. L'effet bactériostatique

C'est l'arrêt du développement des micro-organismes par inhibition partielle ou totale de leur croissance sans les tuer. Mais de hautes concentrations de la plupart des agents bactériostatiques sont également bactéricides.

La bactériostase est exprimée en concentration minimale d'inhibition, (CMI), celle-ci est importante pour l'établissement d'un antibiogramme. [7], [10]

3.2.5.1.1. Concentration minimale inhibitrice d'un antibiotique(CMI)

Elle correspond à la plus faible concentration capable d'inhiber toute croissance visible des bactéries d'un inoculum dont la taille est prédéfinie (10^4 à 10^5 bactéries) dans un milieu de croissance spécifique et en conditions de culture standardisées (18 à 24 heures d'incubation, à pression atmosphérique et à une température comprise entre 35 et 37°C pour les bactéries aérobies et aéro-anaérobies selon les conditions standardisées de l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). [10]

3.2.5.2. L'effet bactéricide

C'est l'arrêt de développement des micro-organismes par mort cellulaire avec ou sans lyse.

Ces propriétés bactéricides varient d'une substance à l'autre, en termes de spectre d'action, d'efficacité, de durée d'action.

La bactéricidie est exprimée en Concentration minimale bactéricide (CMB). [7], [10]

3.2.5.2.1. Concentration minimale bactéricide d'un antibiotique (CMB)

Elle correspond à la plus faible concentration capable de tuer 99,99 % des bactéries d'un inoculum prédéfini dans un milieu de croissance spécifique et en conditions de culture standardisées (18 à 20 heures d'incubation, à pression atmosphérique et à une température comprise entre 35 et 37°C pour les bactéries aérobies et aéro-anaérobies)

Un antibiotique peut être considéré comme bactéricide lorsque sa CMB est sensiblement égale à sa CMI. Un antibiotique dont la CMB est très supérieure à la CMI sera considéré comme bactériostatique. [10]

Le **tableau II** ci-dessous illustre ces deux classes d'antibiotiques.

Tableau II: Antibiotiques bactériostatiques et bactéricides [10]

Antibiotiques bactériostatiques	Antibiotiques bactéricides
<ul style="list-style-type: none"> • Macrolides • Lincosamides • Sulfamides • Nitrofuranes • Tetracyclines • Phénicolés • Ethambutol • Cyclosérines 	<ul style="list-style-type: none"> • Bêtalactames • Aminoglycosides • Polymixines • Ansamycines • Fluoroquinolones • Nitroimidazoles • Acide fusidique • Isoniazide • Synergistine • Glycopeptides (bactericidie lente)

4. Mode d'action des antibiotiques

Les antibiotiques agissent sur différentes cibles bactériennes. (**Figure 8**)

4.1. Antibiotiques agissant sur les enveloppes bactériennes

Certains antibiotiques ont pour cible la paroi et la membrane bactériennes.

4.1.1. Les antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne

On peut en citer trois :

4.1.1.1. Bêtalactamines (pénicillines, carbapénèmes, monobactame et céphalosporines)

Ils se fixent sur les Transpeptidases (=PLP : protéine liant les pénicillines) par analogie au dipeptide D-Ala-D-Ala et inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane en bloquant la formation des ponts interpeptidiques.

Chez les bactéries à Gram positif, les bêtalactamines vont traverser librement les peptidoglycanes pour aller se fixer sur les protéines de liaison à la pénicilline (PLP). Alors que chez les bactéries à Gram négatif, les bêtalactamines vont diffuser à travers des porines présentes dans la membrane externe puis traverser le peptidoglycane et l'espace periplasmique pour aller se fixer sur les PLP. [5]

4.1.1.2. Glycopeptides

Inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane (Tout comme les bêtalactamines) mais en se fixant sur le dipeptide D-Ala-D-Ala situé à l'extrémité des chaînes pentapeptidiques du peptidoglycane. Empêchant ainsi par encombrement stérique, les PLP d'effectuer le clivage de ces deux acides aminés donc la transpeptidation. [5](Figure 3)

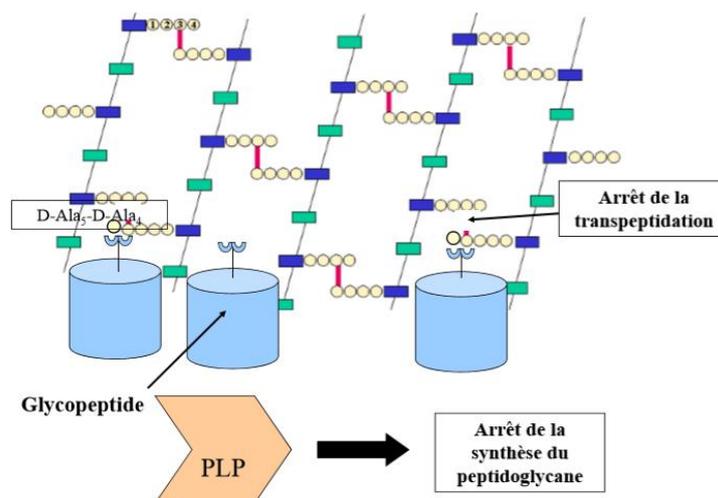


Figure 3: Mode d'action des Glycopeptides. [11]

4.1.1.3. Fosfomycine

Elle agit à une étape précoce de la synthèse du peptidoglycane, elle inhibe la pyruvate-UDP-N- acétylglucosamine- transférase (murA) : enzyme nécessaire à la synthèse d'acideN-acétylmuraminique, qui est un sucre de base du peptidoglycane. [5]

4.1.2. Antibiotiques agissant sur la membrane plasmique

Certains antibiotiques agissent grâce à des propriétés dites surfactantes qui permettent aux antibiotiques de s'insérer entre les phospholipides externes. Cela entraîne une augmentation anormale de la perméabilité membranaire, aboutissant à une fuite de substances intracellulaires à travers la membrane plasmique et la mort des bactéries, c'est le cas des polymyxines et de la daptomycine. [5]

4.1.2.1. Daptomycine

Il s'agit d'une molécule anionique qui va s'intégrer à la membrane bactérienne grâce au calcium (chargé positivement) qui va permettre de limiter les forces de repoussement liées à la charge négative des phospholipides membranaires mais également de la daptomycine. Une fois dans la membrane, il y a formation d'une chaîne ionique qui va entraîner l'apparition d'une porine, laquelle va laisser sortir du potassium pour déclencher une dépolarisation de la membrane et une inhibition rapide de la synthèse protéique de l'ADN et de l'ARN. Le résultat est la mort de la cellule bactérienne avec une lyse cellulaire négligeable. [5](Figure 4)

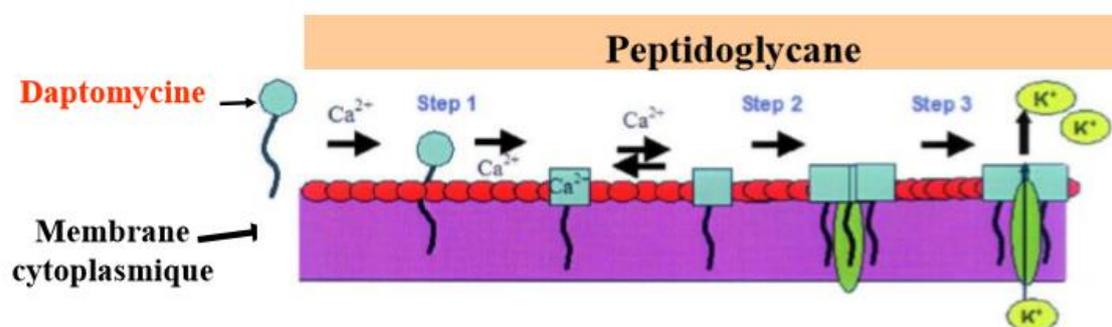


Figure 4: Mode d'action de la Daptomycine. [12]

4.2. Antibiotiques agissant sur la synthèse des protéines

L'antibiotique inhibe la synthèse protéique de la bactérie en s'attaquant aux ribosomes. Il se fixe sur une des deux sous-unités (30S et 50S) du ribosome afin d'empêcher la formation de la chaîne polypeptidique, c'est à dire de la protéine. [5] (Figure 6)

4.2.1. Antibiotiques se fixant à la sous-unité 50S du ribosome

On retrouve entre autre :

4.2.1.1. Macrolides et apparentés (Erythromycine, Pristinamycine)

Ils se fixent sur la s/u 50S du ribosome bactérien (sur l'ARN 23S) au niveau du site P empêchant ainsi la translocation ce qui entraîne une inhibition de l'élongation de la chaîne peptidique. [5]

4.2.1.2. Phénicolés (chloramphénicol)

Ils se fixent à la s/u 50S des ribosomes bactériens en empêchant la liaison du complexe amino-acyl-ARNt à son site de fixation empêchant ainsi la transpeptidation. [5]

4.2.2. Antibiotiques se fixant à la sous-unité 30S du ribosome

On peut citer :

4.2.2.1. Cyclines

Elles se fixent sur l'ARN 16S de la s/u 30S du ribosome bactérien. Par encombrement stérique, elles empêchent la liaison de l'aminocyl-ARNt sur le complexe ARNm-ribosome empêchant ainsi la transpeptidation. [5]. (Figure 5)

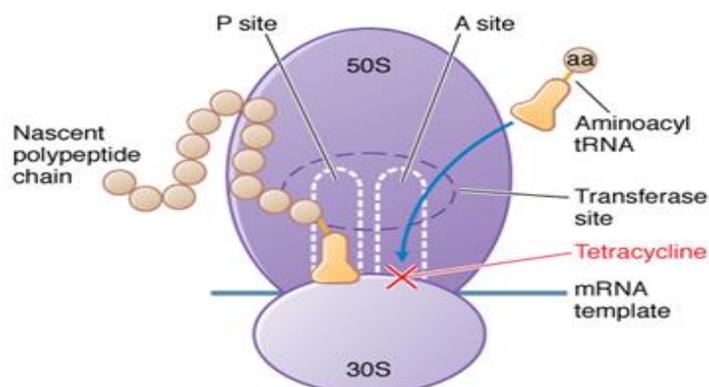


Figure 5: Mode d'action des Cyclines. [13]

4.2.2.2. Aminosides

Ils se fixent de manière irréversible sur l'ARN 16S de la s/u 30S du ribosome bactérien, entraînant des erreurs de lecture, ce qui aboutit à la synthèse de protéines anormales, et à la mort cellulaire. [5]

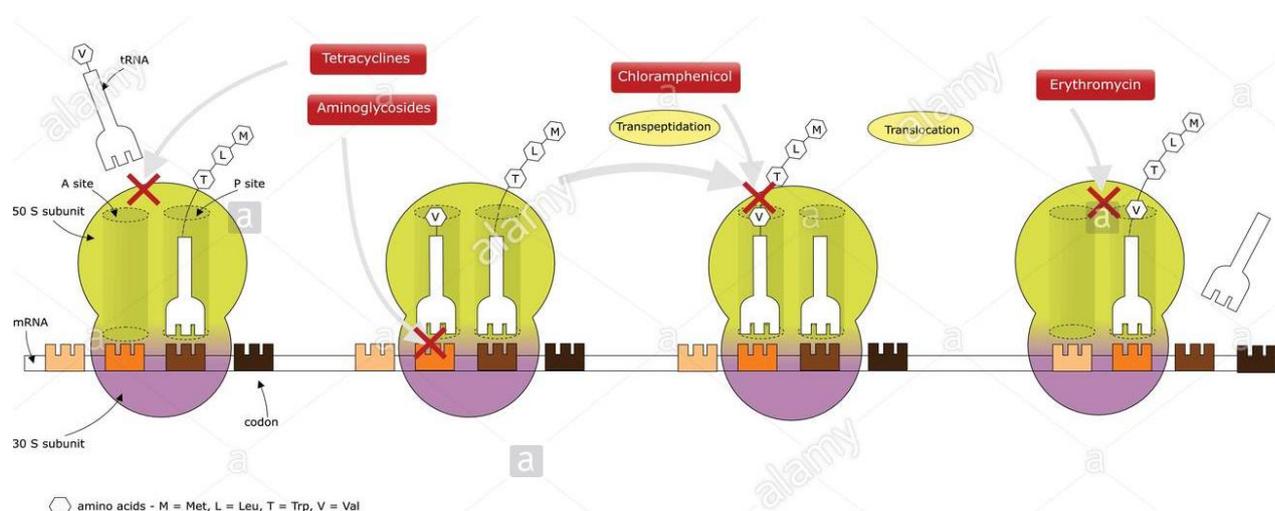


Figure 6: Schéma récapitulatif des cibles des antibiotiques agissant sur la synthèse protéique. [14]

4.2.3. Antibiotiques interférant avec les facteurs d'élongation

Nous distinguons entre :

4.2.3.1. Acide fusidique

Il se lie au facteur d'élongation GH (EF-G) qui est responsable du déplacement de l'ARNt du site A au site P du ribosome durant l'étape de transduction et inhibe le relargage de EF-G à partir du complexe EF-G/GDP. [5](Figure 7).

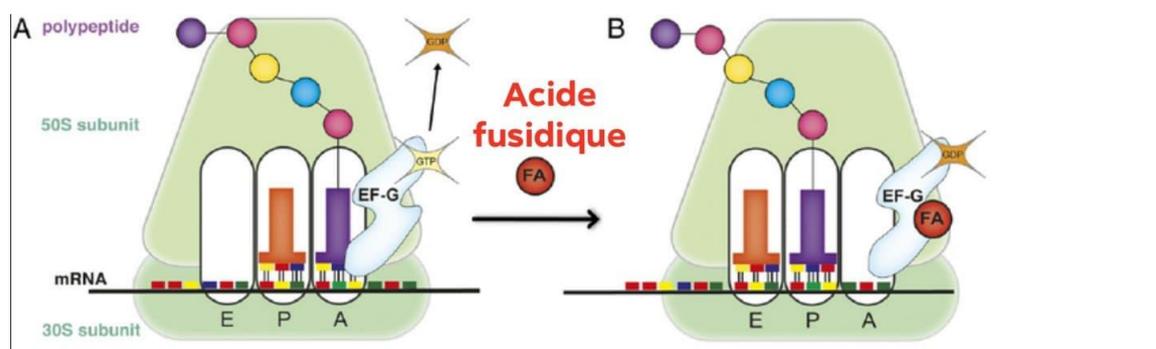


Figure 7: Mode d'action de l'acide fusidique [15]

4.3. Antibiotiques agissant sur la synthèse et la fonction des acides nucléiques

L'ADN et l'ARN bactériens sont les principales cibles de ces antibiotiques.

4.3.1. Antibiotiques agissant sur l'ADN

Il y a :

4.3.1.1. Quinolones (ciprofloxacine, ofloxacine)

Elles ciblent la topoisomérase de type II (ADN-gyrase) qui est nécessaire au surenroulement de l'ADN sur lui-même, en formant des complexes ternaires ADN- topoisomérase-quinolone, elles inhibent la transcription et la réplication de l'ADN, entraînant la mort rapide de la bactérie. [5]

4.3.2. Antibiotiques agissant sur l'ARN

Il y a :

4.3.2.1. Rifampycine

Elle bloque l'initiation de la transcription de l'ADN en se fixant de façon covalente à l'ARN polymérase, enzyme responsable de la transcription. L'effet bactéricide pourrait s'expliquer par la stabilité de cette liaison qui aboutit à la formation de radicaux libres toxiques pour l'ADN bactérien. [5]

4.4. Antibiotiques agissant sur le métabolisme bactérien

L'acide tétrahydrofolique (THF) est le précurseur des bases puriques et pyrimidiques, elles-mêmes précurseurs de la synthèse des acides nucléiques. [5]

4.4.1. Action par inhibition de l'acide folique

Citons :

4.4.1.1. Sulfamides + Triméthoprime (Bactrim)

Les sulfamides inhibent la dihydroptéroate synthétase (DHPS), alors que le triméthoprime inhibe la dihydrofolate réductase (DHFR), ces deux enzymes clé dans la synthèse de l'acide THF. [5]

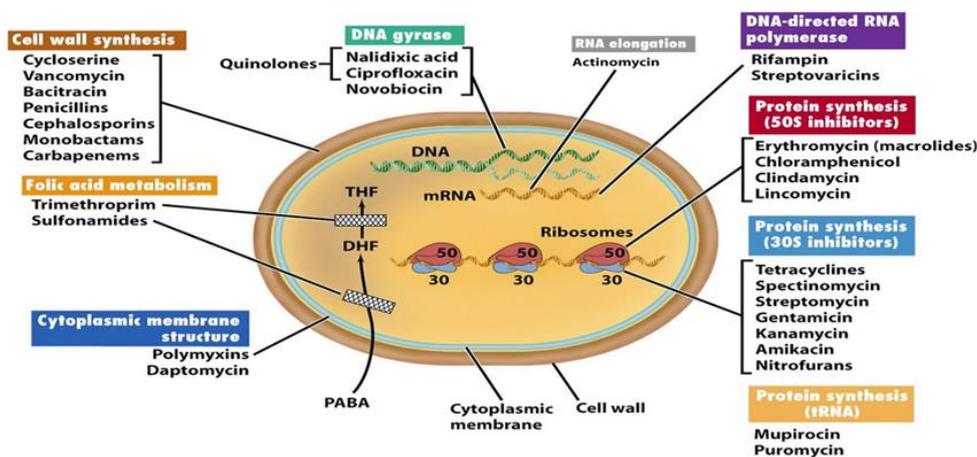


Figure 8: Les cibles bactériennes des antibiotiques. [10]

Chapitre II : Résistance bactérienne aux antibiotiques et mécanismes de résistance

1. Apparition et développement des résistances bactériennes

Dès 1945, Fleming constate dans son laboratoire l'apparition d'une résistance à la pénicilline. C'est d'ailleurs pour cela que la même année, lors de la remise de son prix Nobel, il tient un discours insistant sur la bonne utilisation des antibiotiques de façon à ne pas favoriser des sous dosages, les pénicillines n'étant pas dangereuses même en cas de surdosage.

Par la suite, d'autres résistances ont émergé avec l'apparition de nouveaux traitements : des céphalosporines de première génération dans les années 1970 aux céphalosporines de troisième génération en 1990.

C'est d'ailleurs à cette période que tout bascule, les résistances deviennent un problème récurrent pour les cliniciens et les traitements efficaces s'amenuisent petit à petit. Dans le passé, l'industrie du médicament arrivait à proposer de nouveaux antibiotiques régulièrement de façon à fournir toujours une option en cas de résistance, mais dans les années 1990 ce n'est plus le cas, les résistances vont devancer l'innovation. Le problème des résistances aux antibiotiques s'installe alors et prend une envergure mondiale tandis que la recherche est à l'arrêt laissant place à un vide dans le pipeline des découvertes ». [5]

2. Définition de la résistance bactérienne aux antibiotiques et de l'antibiogramme

Il existe un grand nombre de définitions de la « résistance bactérienne » qui sont basées sur différents critères (génétiques, biochimiques, microbiologiques et cliniques). Les définitions les plus fréquemment employées se fondent sur les critères microbiologiques (résistance in vitro) et sur les critères cliniques (résistance in vivo). [16]

2.1. Définition microbiologique de la résistance bactérienne

Selon la définition microbiologique du terme, une souche est dite résistante lorsqu'elle se cultive en présence de concentration plus élevée en antibiotique comparativement à d'autres souches qui lui sont phylogénétiquement liées. [16]

2.2. Définition d'un antibiogramme

L'antibiogramme est la détermination des CMI d'un groupe d'antibiotiques vis-à-vis d'un germe isolé chez un patient. Ce test a pour but de prédire la sensibilité d'un germe à un ou plusieurs antibiotiques connus dans une optique essentiellement thérapeutique. Il sert également à la surveillance épidémiologique de la résistance bactérienne et à l'identification bactérienne par la mise en évidence de résistances naturelles ou acquises. [17]

3. Origine génétique de la résistance bactérienne

On distingue deux types de résistance, la résistance naturelle et la résistance acquise.

3.1. Résistance naturelle ou intrinsèque

Il s'agit d'une résistance de toutes les souches d'une espèce de bactérie face à un antibiotique. On trouve des gènes de cette résistance sur leur chromosome. [5]

Elle repose sur divers mécanismes comme l'absence ou le manque d'affinité de la cible, le défaut de pénétration de l'antibiotique dans la bactérie par imperméabilité ou par efflux (la bactérie rejette l'antibiotique) et l'inactivation enzymatique de l'antibiotique. (Tableau III)[16]

Tableau III: Les principales bactéries naturellement résistantes et l'antibiotique concerné. [5]

Mécanisme	Bactérie	Antibiotique
Absence ou défaut de cible	Gram positif	Collistine (pas de membrane externe)
	Gram négatif	Aztréonam
Inactivation enzymatique	Pyocyanique et entérobactéries	Bêtalactamines (bêtalactamases naturelles)
Défaut de pénétration par imperméabilité	Entérobactéries	Antibiotiques hydrophobes (penicilline G et M, et glycopeptides)
	Anaérobies	Aminosides (pas de transport oxygène-dépendant)
Défaut de pénétration par efflux	Pyocyaniques	tétracyclines, erythromycine, triméthoprim.

3.2. Résistance acquise

La résistance bactérienne acquise à un antibiotique est un phénomène qui apparaît au niveau des souches d'une espèce donnée, normalement sensibles à cet antibiotique.

Elle existe grâce à l'acquisition d'un ou de plusieurs mécanismes de résistance, souvent transférés par un support génétique faisant partie d'éléments mobiles (plasmide ou transposons). Elle peut ne concerner qu'une souche au sein d'une espèce bactérienne. [16]

On retrouve deux grands types d'acquisition de résistance : (**Tableau IV**)

➤ Résistance par mutation chromosomique

Il s'agit d'une mutation chromosomique occasionnant le remplacement d'une base de l'ADN par une autre et conférant une résistance spontanée à une famille d'antibiotique. A noter que cet événement est rare et stable c'est-à-dire que cette résistance va passer aux générations suivantes de bactéries, donc à la descendance. On parle alors de transmission verticale. [5]

➤ Résistance par acquisition de gènes (extra chromosomique)

Appelée aussi transfert latéral de gènes, ce processus permet à un organisme d'intégrer du matériel génétique provenant d'un autre organisme sans en être le descendant. Les éléments échangés sont des éléments génétiques mobiles, des plasmides (cas le plus fréquent), des transposons ou des intégrons. [17]

Tableau IV: Les principaux mécanismes de résistance acquise et leur support génétique [17]

		Mécanisme de résistance acquise		
		pénétration	Inactivation enzymatique	Diminution de l'affinité
Support génétique	Chromosome	Pyocyanique/ fluoroquinolones par l'efflux	entérobactéries : céphalosporinases	Staphylococcus/ rifampicine
	Plasmides et transposons		entérobactéries (betalactamases)	Enterococcus/ glycopeptides

3.2. Concept de pression de sélection

Le concept de pression de sélection antibiotique fait référence aux conditions environnementales qui favorisent l'émergence puis la diffusion de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques, quel que soit le mode d'acquisition de cette résistance. [16]

L'utilisation massive et répétée des antibiotiques a généré une pression de sélection sur les bactéries, entraînant ainsi la survie des bactéries résistantes. Il faut bien comprendre que ce n'est pas l'antibiotique qui est inducteur de la résistance ; il ne fait que sélectionner un système déjà existant. (Figure 9)

Lorsqu'un antibiotique attaque un groupe de bactéries, les plus sensibles meurent. Les souches tolérantes, elles, cessent de se développer, mais ces bactéries ne sont pas tuées.

Lorsqu'on retire le médicament trop vite, les cellules tolérantes sont capables de proliférer à nouveau. La tolérance est souvent un précurseur de la résistance.

Les bactéries non pathogènes qui résistent aux antibiotiques peuvent aussi constituer une source de gènes de résistance qui pourront être transférés à d'autres bactéries, potentiellement des bactéries pathogènes. On peut prendre pour exemple le cas des streptocoques buccaux (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius*,...), naturellement présents dans la flore buccale humaine, qui peuvent transférer des gènes de résistance à *Streptococcus pneumoniae*. [17]

Il faut néanmoins à nouveau souligner le manque de données robustes dans la littérature sur la détermination de la pression de sélection. [18]

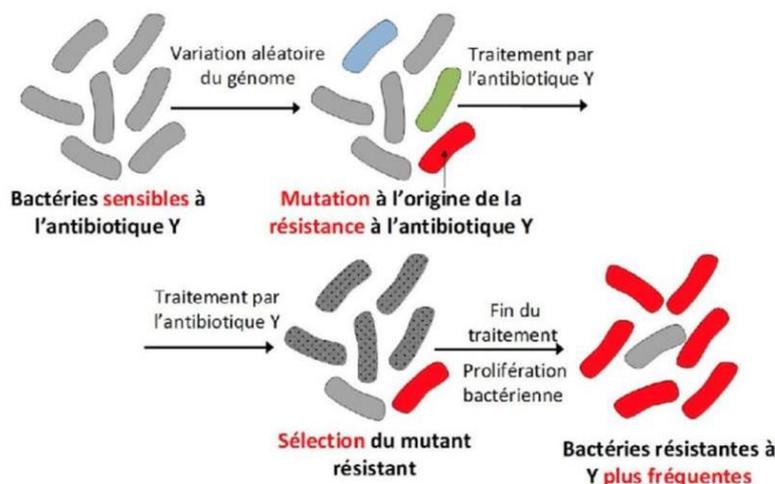


Figure 9: Pression de sélection [19]

4. Mécanismes de résistance bactérienne

Pour agir, un antibiotique devra dans un premier temps pénétrer dans la bactérie, il devra ensuite arriver à sa cible puis se fixer à celle-ci pour produire son effet.

Chacune de ces étapes est un point faible pour l'antibiotique. (Voir annexe I)[5]

Les mécanismes de résistance sont nombreux (Figure 10) [17] :

- Résistance par imperméabilité ;
- Résistance par efflux actif ;
- Résistance par modification ou substitution de la cible ;
- Résistance par inactivation enzymatique de l'antibiotique ;
- Résistance par persistance des bactéries ;
- Mécanismes de résistance découverts récemment.

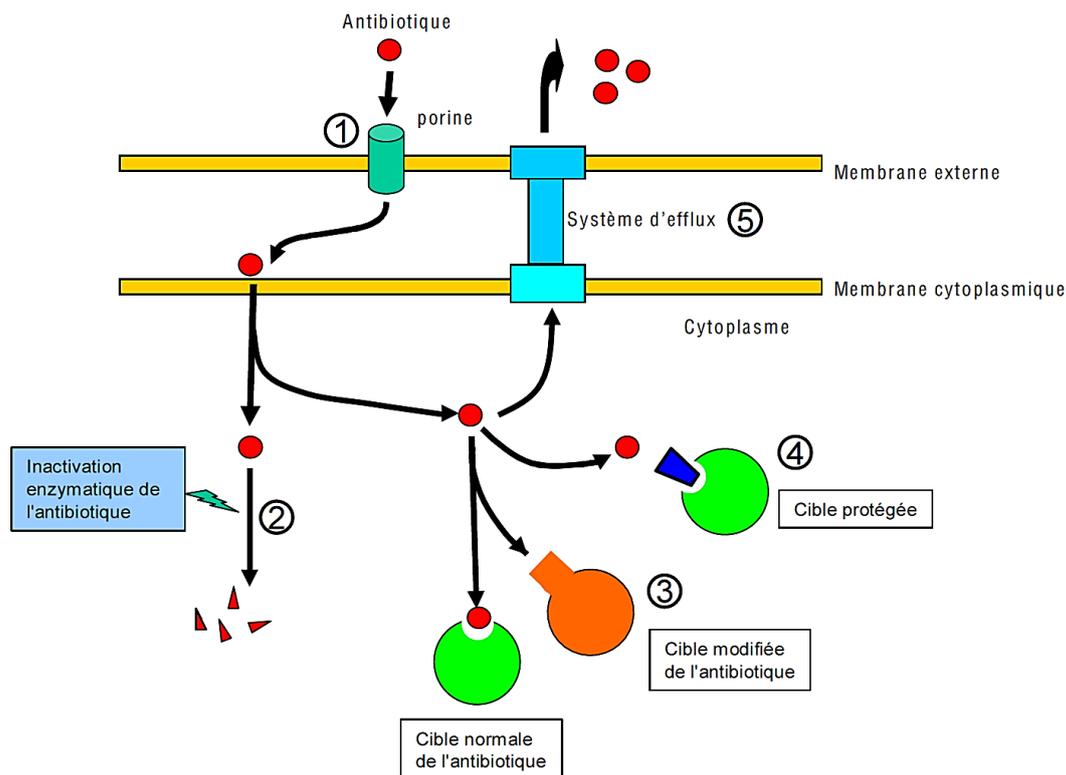


Figure 10: Les principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques [20]

4.1. Résistance par imperméabilité

Certaines bactéries produisent une capsule (ex. *Klebsiella pneumoniae*) pouvant diminuer la diffusion des antibiotiques par un effet barrière. Il peut aussi y avoir une augmentation de l'épaisseur de la paroi (*Staphylococcus*) ou perte de porines membranaires (*Pseudomonas aeruginosa* vis-à-vis de l'imipénème). [5]

➤ Imperméabilité par formation d'un biofilm

C'est la capacité de certaines espèces de bactérie à former un biofilm. Il s'agit en effet, d'une protection qu'elles sont capables de synthétiser avec comme caractéristiques, l'augmentation de l'épaisseur des glycanes (pour ralentir la diffusion de l'antibiotique qui sera dilué dans le milieu et plus longtemps exposé aux enzymes de dégradation), c'est le cas des aminosides. [5]

4.2. Résistance par efflux actif

Il s'agit d'un système actif reposant sur la présence de pompes permettant l'expulsion des antibiotiques et la diminution de leur quantité atteignant la cible.

Ce mécanisme peut constituer de véritables systèmes de multi-résistance. [17]

4.3. Résistance par modification ou substitution de la cible

La modification de la cible entraîne une diminution de la reconnaissance par l'antibiotique et ainsi une diminution de l'efficacité. [17](Tableau V)

Tableau V: Couple antibiotique/bactérie impliqué dans la résistance par modification ou substitution de la cible [17]

Cible modifiée	Bactérie	Antibiotique
Précurseur du peptidoglycane	Enterocoques	Glycopeptides
PLP	Staphylocoques	Bêtalactamines
Méthylation de la s/u50S	Staphylocoques	Macrolides

4.4. Résistance par inactivation enzymatique de l'antibiotique

C'est le plus fréquent et concerne toutes les classes majeures d'antibiotiques. Des enzymes, produites par les bactéries, inactivent l'antibiotique en le modifiant ou en l'hydrolysant. [17]

➤ Les β -lactamases

Elles inactivent les bêtalactamines en hydrolysant leur cycle β -lactame. Cette résistance est portée par un plasmide qui est responsable de 90% des résistances à l'ampicilline chez *E.coli*. On distingue plusieurs types de bêtalactamases : les pénicillinases, les céphalosporinases, les carbapénémases. [17]

4.5. Résistance par persistance des bactéries

Lors d'un traitement antibiotique, une petite fraction de cellules bactériennes, dites persistantes, ne sera pas tuée et peut revenir à l'état normal et se multiplier une fois le traitement achevé. Ce mécanisme de résistance implique la diminution du métabolisme bactérien, ainsi les antibiotiques ciblant une étape du métabolisme ont peu d'effet. [17]

4.6. Mécanismes de résistance découverts récemment

On peut citer entre autres :

4.6.1. La métallo- β -lactamase NDM-1

Cette enzyme a pour la première fois été identifiée en 2008 sur deux souches bactériennes *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli*.

Le gène de résistance blaNDM-1 est porté par des plasmides. Ce gène codant pour une β -lactamase structurellement très différente des autres, mais capable de la même fonction d'hydrolyse des bêtalactamines. [17]

4.6.2. *Mycobacterium smegmatis* et le mécanisme de persistance dynamique

Des chercheurs suisses ont publié en 2013, les résultats d'une étude réalisée sur ce germe, proche de la bactérie responsable de la tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*.

Ils ont découvert que des bactéries persistaient en présence de molécule d'isoniazide, non en ralentissant leur métabolisme comme observé habituellement avec les autres bactéries, mais en continuant de se diviser.

Cependant, le nombre de cellules restait stable. Ce résultat n'était qu'apparent, et était en fait l'expression d'un état dynamique équilibré entre la division de cellules et la mort d'autres cellules. [17]

5. Antibiotiques critiques

Dans un contexte d'évolution à la hausse de la consommation des antibiotiques et d'émergence constante de souches bactériennes résistantes, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) avait élaboré en 2013, une liste d'antibiotiques dits « critiques » qui est régulièrement actualisée. La dernière mise à jour remonte à 2015. [18]

Les antibiotiques dits « critiques » sont catégorisées comme suit :

5.1. Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes

Tous les antibiotiques sont « sélectionnants », d'où l'intérêt d'une gradation dans cet abord. L'établissement de cette liste se base sur : les mécanismes d'acquisition des résistances, les propriétés pharmacologiques des antibiotiques, leur voie d'administration, et tout particulièrement leur impact sur les flores commensales et leur action anti-anaréobie. [18]

Les antibiotiques particulièrement générateurs de résistance cités par l'ANSM sont :

- L'association amoxicilline – acide clavulanique ;
- Céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable ; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations et pour la catégorie « autres céphalosporines » ; préoccupation pour la ceftriaxone ;
- Fluoroquinolones ;
- Témocilline.

5.2. Antibiotiques de dernier recours

Ce sont des molécules de dernière ligne sans autre alternative thérapeutique disponible, utilisées dans le cas de maladies graves, des infections dues à des bactéries multi résistantes, mais ayant conservé une sensibilité pour ces molécules.

Cela peut aussi être des antibiotiques ayant une action spécifique qui nécessitent une surveillance particulière. Il s'agit surtout d'antibiotiques à usage hospitalier. [18]

Cette liste a été faite selon le type de bactéries cibles à éradiquer :

a) Vis-à-vis des cocci à Gram positif :

- Daptomycine ;
- Glycopeptides ;
- Linézolide, tétrizolide.

b) Vis-à-vis des bactéries à Gram négatif : [18]

- Colistine injectable ;
- Pénèmes ;
- Phénicolés ;
- Tigécycline.

Chapitre III : Système de classification anatomique thérapeutique et chimique (ATC) et doses définies journalières (DDJ)

1. Introduction au système ATC/DDJ

Pour mesurer la consommation de médicaments, il est important d'avoir à la fois un système de classification et une unité de mesure.

Historiquement, c'est au cours d'un symposium sur la consommation des médicaments à Oslo en 1969 qu'a été décidé de mettre en place un système de classification international des médicaments pour étudier leur consommation. En modifiant le système de classification de l'« European Pharmaceutical Market Research Association », des chercheurs norvégiens ont développé le système de classification ATC.

Le « Nordic Council on Medicines » en collaboration avec des chercheurs norvégiens a établi, en 1975, une unité de mesure commune pour mesurer la consommation des médicaments et effectuer des comparaisons valides : la DDJ qui équivaut au terme anglo-saxon « Defined Daily Dose » (DDD). En 1981 l'OMS a recommandé l'utilisation de la classification ATC associée à l'unité de mesure DDJ dans le cadre d'étude internationale sur le médicament. En 1982, le « World Health Organization Collaborating (WHO) Centre for Drug Statistics Methodology » a été mis en place à Oslo avec un objectif d'assurer la coordination de l'utilisation du système ATC/DDJ. Depuis 1996, un groupe de l'OMS, le « WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology », est en charge de l'actualisation du système ATC/DDJ.

La classification ATC associée à la DDJ est désormais une méthode de référence internationale pour mesurer l'amélioration de la qualité de l'utilisation d'un médicament et pour comparer la consommation d'un médicament à une échelle locale ou internationale. [21]

2. Objectifs du système ATC/DDJ

L'objectif du système ATC/DDJ est de servir d'outil de surveillance et de recherche standardisé sur la consommation des médicaments afin d'en améliorer la qualité d'utilisation. L'un des éléments de cette démarche simple et stable dans le temps, est la présentation et la comparaison des statistiques de consommation à l'échelle locale et internationale. [22]

3. Système de classification Anatomique thérapeutique et chimique (ATC)

Dans cette classification hiérarchique, les médicaments ont été catégorisés et divisés en groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent, et selon leurs caractéristiques pharmacologiques, thérapeutiques et cliniques. [23]

3.1. Structure

Dans le système ATC, les médicaments sont classés en 5 niveaux différents selon :

- L'organe ou le système sur lequel ils agissent ;
- Les propriétés thérapeutiques ;
- Les propriétés pharmacologiques ;
- Les propriétés chimiques ;
- Les substances chimiques.

a) **NIVEAU 1** : indique par une lettre le groupe anatomique principal. Il existe 14 groupes :

A : Appareil digestif et métabolisme ;

B : Sang et organes hématopoïétiques ;

C : Système Cardio-vasculaire ;

D : Dermatologie ;

G : Système Génito-urinaire et hormones sexuelles ;

H : Préparations systémiques hormonales sauf les hormones sexuelles et l'insuline ;

J : Anti-infectieux à usage systémique ;

L : Antinéoplasiques et agents immuno-modulateurs ;

M : Système musculo-squelettique ;

N : Système nerveux ;

P : Produits antiparasitaires, insecticides et révulsifs ;

R : Système respiratoire ;

S : Organes sensoriels ;

V : Divers.

Le groupe le plus pertinent pour le travail sur les antimicrobiens est le groupe **J** : Anti-infectieux à usage systémique. Cependant, on peut citer des exemples d'antimicrobiens classés dans d'autres groupes principaux, par exemple ceux utilisés comme anti-infectieux intestinaux qui figurent dans le groupe principal **A** de l'ATC : Appareil digestif et métabolisme. [23]

b) NIVEAU 2 : sous-groupes pharmacologiques/thérapeutiques, par exemple, J01 correspond aux Antibactériens à usage systémique, J02 aux Antimycotiques.

c) NIVEAU 3 : sous-groupes chimiques/pharmacologiques, par exemple, J01C correspond aux Bêtalactamines antibactériennes et pénicillines.

d) NIVEAU 4 : sous-groupe pharmacologique, par exemple, J01CA correspond aux pénicillines à large spectre.

e) NIVEAU 5 : substance chimique, par exemple J01CA01 correspond à l'ampicilline et J01CA04 à l'amoxicilline. [23]

Exemple 1 : Classification ATC pour l'ofloxacin

- **1^{er} niveau J** : Anti-infectieux pour usage systémique ;
- **2^{ème} niveau J 01** : Antibiotique pour usage systémique ;
- **3^{ème} niveau J 01 M** : Quinolones antibactériennes ;
- **4^{ème} niveau J 01 M A** : Fluoroquinolones ;
- **5^{ème} niveau J 01 M A 01** : Ofloxacin ;

On trouvera plus d'informations sur le système ATC en **Annexe II** et la liste complète des codes ATC affectés est disponible à l'adresse ¹[23]

¹http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

3.2. Critères d'inclusion et d'exclusion au système ATC

Le Centre de collaboration de l'OMS à Oslo établit de nouvelles entrées dans la classification ATC à la demande des utilisateurs du système.

Les substances qui répondent à l'un des critères suivants sont incluses dans le système ATC [23] :

- Nouvelles substances chimiques ou produits biologiques proposés pour l'homologation après l'autorisation de mise sur le marché dans au moins un pays ;
- Les médicaments à base de plantes évalués et approuvés par les autorités de réglementation sur la base de dossiers comprenant des données sur l'efficacité, la sécurité et la qualité ;
- D'autres médicaments sont examinés au cas par cas. Les médicaments traditionnels complémentaires, homéopathiques et à base de plantes ne sont généralement pas inclus dans le système ATC.

3.3. Principes de classification dans le système ATC

La classification des médicaments dans le système ATC se fait selon les principes suivants :

3.3.1. L'usage thérapeutique ou la classe pharmacologique

Les médicaments sont classés selon l'usage thérapeutique principal du principal principe actif. Mais le système ATC n'est pas strictement un système de classification thérapeutique. Un groupe ATC peut donc inclure des médicaments ayant de nombreuses indications différentes, et les médicaments ayant une utilisation thérapeutique similaire peuvent être classés dans différents groupes. [23]

3.3.2. Un seul code ATC pour chaque voie d'administration

Les substances médicamenteuses sont classées selon le principe de base d'un seul code ATC pour chaque voie d'administration. Il s'agit d'un principe important car il évite de compter un produit pharmaceutique plus d'une fois. [23]

3.3.3. Plus d'un seul code ATC pour la même substance médicamenteuse

Une substance médicamenteuse peut recevoir plus d'un code ATC si elle est disponible en deux ou plusieurs concentrations ou voies d'administration avec des utilisations thérapeutiques clairement différentes.

Tout cela est décrit en détail dans les lignes directrices pour les groupes de médicaments concernés.

Il existe quelques exceptions à ces principes généraux qui sont décrites dans les lignes directrices. [23]

4. Dose définie journalière (DDJ)

La méthode de référence pour mesurer l'usage des médicaments et en particulier la consommation des antibiotiques est la DDJ.

L'intérêt d'utiliser cet indicateur pour rapporter la consommation hospitalière est de détecter les changements de consommation au cours du temps et effectuer des études épidémiologiques visant à comparer la consommation entre des établissements, et ceci indépendamment des variations de prix ou de taille du contenant. [23]

4.1. Définition de la Dose définie journalière

La DDJ correspond théoriquement à la dose d'entretien quotidienne moyenne pour la principale indication d'un médicament chez un adulte de 70Kg.

Les valeurs de DDJ obtenues sont alors rapportées à 1000 jours d'hospitalisation ou par 1000 habitants.

La DDJ n'est affectée qu'au médicament disposant déjà d'un code ATC, néanmoins la DDJ ne reflète pas nécessairement la dose recommandée ou moyenne prescrite. [23]

Le nombre de DDJ est calculé comme suit :

$$\text{Nombre de DDJ} = \frac{\text{Nombre total de grammes utilisés}}{\text{Valeur de la DDJ en grammes}}$$

La valeur de la DDJ est affectée par le centre collaborateur de l'OMS.²

4.2. Avantages et inconvénients de la Dose définie journalière

La DDJ présente nombreux avantages mais est limitée par certains inconvénients.

4.2.1. Avantages

La DDJ présente les avantages suivants : [24], [25] :

- La DDJ permet de mesurer le niveau de consommation d'un médicament ;
- Les DDJ sont des outils de comparaison et en aucun cas des recommandations de posologie ;
- La DDJ permet de comparer la consommation d'un antibiotique donné entre des zones géographiques différentes, entre les services d'un hôpital ou entre différents hôpitaux ;
- La DDJ permet d'établir la corrélation entre la consommation des antibiotiques et l'apparition de certains effets indésirables et de résistance à ces antibiotiques ;
- La DDJ est indépendante de la forme pharmaceutique et du dosage ;
- Les données nécessaires au calcul de la DDJ sont généralement facilement accessibles, les méthodes sont peu coûteuses, les ratios sont faciles à calculer et à mettre sous forme de graphes.

4.2.2. Inconvénients

- Certains médicaments peuvent ne pas avoir de DDJ identifiées ;
- Variation de la valeur de la DDJ est possible lors des mises à jour compliquant la comparaison entre différentes bases de données ;
- L'état de certains patients (insuffisance rénale, hémodialyse, greffe d'organes, âge du patient...) peut faire varier grandement la posologie efficace et rendre la DDJ moins significative ;
- les DDJ ne sont définies que pour les adultes. Les données de consommation des services de pédiatrie qui sont incluses dans la consommation totale d'un établissement sont donc rapportées en DDJ adultes ;

²http://www.whooc.no/atc_ddd_index/

- La DDJ ne renseigne pas sur le nombre de personnes exposées durant la période et devient de ce fait difficilement interprétable pour mesurer l'importance de l'exposition aux antibiotiques en population générale. [24], [25]

4.3. Principes généraux d'attribution des DDJ

- Une seule DDJ par voie d'administration dans un code ATC ;
- Pour les substances indiquées pour des troubles rares avec des schémas posologiques très individuels, le groupe de travail pourrait décider de ne pas attribuer de DDJ ;
- Les DDJ pour les médicaments à base de plantes ne sont pas incluses dans l'index ATC. Elles sont publiées dans une liste triée ATC sur le site Web (www.whocc.no) ;

La DDJ assignée est basée sur les principes suivants [21] :

- La dose d'entretien recommandée (dose thérapeutique à long terme) est généralement préférée lors de l'établissement de la DDJ. Ces principes sont énoncés dans les lignes directrices ;
- Des DDJ différentes peuvent être établies lorsque la biodisponibilité est sensiblement différente pour diverses voies d'administration (par exemple, administration orale et parentérale de morphine) ou si les dosages sont utilisés pour des indications différentes ;
- Lorsque l'utilisation de formulations parentérales ne représente qu'une fraction mineure de l'utilisation totale pour une indication spécifique, ces produits n'ont normalement pas reçu de DDJ distincte, même si la biodisponibilité de la forme orale est sensiblement différente ;
- Les produits parentéraux ayant des voies d'administration différentes (par exemple, IV et IM) ont la même DDJ.

4.4. Dose définie journalière des produits combinés

Pour les combinaisons d'antibiotiques, les DDJ sont généralement calculées de la façon suivante [21] :

- Si un antibiotique est associé avec une molécule qui n'est pas un antibiotique, alors la DDJ correspondante de la combinaison est équivalente à la DDJ de

l'antibiotique. Par exemple, la DDJ de la combinaison orale amoxicilline et acide clavulanique est égale à la DDJ de l'amoxicilline orale ;

- Si deux antibiotiques sont associés, alors la DDJ de la combinaison est égale à la somme des DDJ de chaque antibiotique.

4.5. Principes de changement des DDJ

Les DDJ doivent parfois être révisées car les dosages peuvent changer avec le temps, par exemple en raison de l'introduction de nouvelles indications principales ou de nouvelles recherches. Les mêmes principes utilisés pour l'attribution de nouvelles DDJ s'appliquent également lors de la révision des DDJ.

Toutes les DDJ nouvellement attribuées sont révisées au cours de la troisième année suivant leur inclusion dans l'index ATC avec les DDJ. En général, on dispose de plus de données concernant les DDJ après une période de trois ans qu'au moment de la commercialisation.

Après la première période de trois ans, la DDJ reste normalement inchangée pendant au moins cinq ans, à moins que le groupe de travail de l'OMS ne décide de procéder à une révision totale de toutes les DDJ attribuées dans un groupe ATC. [21]

5. Méthode de mesure de la consommation des antibiotiques

Pour mesurer et surveiller la consommation des antibiotiques, plusieurs indicateurs existent. Ces indicateurs se composent d'un numérateur mesurant l'exposition et d'un dénominateur qui rapporte cette exposition à la taille de la population étudiée en tenant compte de l'activité médicale. [21]

5.1. Numérateur

Il existe trois types d'indicateurs permettant de suivre l'usage des antibiotiques [26] :

- La dose définie journalière (DDJ) ;
- Le nombre d'individus exposés (ou nouvellement exposés) par unité de temps ;
- Le nombre de traitement (ou de nouveaux traitements) par unité de temps.

5.2. Dénominateur

Un dénominateur doit représenter la population à risque correspondant au numérateur. [26]

5.2.1. Nombre de journées d'hospitalisation

Pour les établissements de santé, le dénominateur à prendre en compte doit être le nombre de journées d'hospitalisation de la période de temps étudiée. Certains auteurs précisent que pour un patient donné, le nombre de JH ou nombre de patients-jours doit être égal à l'ensemble des journées où le patient était présent moins un jour car le premier comme le dernier jour font rarement 24h. Ensemble, le jour d'admission et le jour de sortie ne comptent alors que pour une seule journée d'hospitalisation. [21]

5.3. Le choix de l'indicateur

Les résultats de la surveillance de la consommation des médicaments doivent idéalement être présentés en utilisant un indicateur pertinent pour le contexte sanitaire, tel que :

- Le nombre de DDJ par 1000 journées d'hospitalisation ;
- Le nombre de DDJ pour 1000 habitants par jour ;
- Le nombre de DDJ par habitant par an ;
- Le Nombre de DDJ pour 100 jours-lits.

L'indicateur recommandé par l'OMS pour mesurer les consommations hospitalières d'antibiotiques est le nombre de DDJ/ 1000 journées d'hospitalisation. [22]

5.3.1. Nombre de doses définies journalières par 1000 journées d'hospitalisation

Le résultat est exprimé en DDJ/1000 journées d'hospitalisation en multipliant le ratio entre le nombre de DDJ d'antibiotiques pour l'année étudiée par 1000. [22]

Par exemple, pour une unité de soins intensifs de 15 lits ayant une activité de 4000 jours d'hospitalisation sur l'année, l'utilisation de 500 DDJ de fluoroquinolones aboutit à un résultat de :

$$(500/4000) * 1000 = 125 \text{ DDJ/1000 jours d'hospitalisation.}$$

Les données sur l'utilisation des médicaments présentées dans les DDJ donnent une estimation approximative de la consommation et non une image exacte de l'utilisation réelle des médicaments, et les estimations décrites ci-dessus ne sont vraies que s'il existe un bon accord entre la dose réellement prescrite et la DDJ. [22]

5.4. Actualisation de l'index ATC/DDJ

Étant donné que des altérations de l'ATC et des DDJ se produisent, il est important de savoir quelle version de l'index ATC est utilisée dans les études sur la consommation de médicaments, notamment lorsque l'on compare les données dans le temps et que l'on effectue des comparaisons internationales. [22]

Les DDJ étant actualisées tous les ans, les comparaisons de consommation d'antibiotiques dans le temps et l'espace ne sont valables que si elles s'appuyaient sur la même version des DDJ. [27]

Partie pratique

A. Matériels et méthodes

1. Type d'étude

Pour mener à bien nos investigations nous avons opté étude mono centrique, rétrospective descriptive.

2. Lieu et période de l'étude

2.1. Lieu de l'étude

Notre étude a été menée au niveau de la sous-direction du produit pharmaceutique du CHU Nedir Mohamed et de la pharmacie de l'hôpital Belloua.

La sous-direction du produit pharmaceutique du CHU Nedir Mohamed assure l'approvisionnement régulier des différents services et laboratoires en médicaments, instruments, divers matériels médicaux, solutés massifs et réactifs nécessaires au fonctionnement des services et en réponse aux besoins des patients.

La pharmacie du CHU de Belloua est une annexe de celle du CHU Nedir Mohamed. Elle est approvisionnée par cette dernière.

2.2. Période de l'étude

Le tableau ci-dessous permet de mieux visualiser la chronologie du déroulement et de l'avancement de nos recherches pour la concrétisation de nos objectifs de recherche.

Tableau VI: Chronologie du déroulement de nos recherches

Recherche bibliographiques	Récolte des données	Saisie des données et exécution des formules	Interprétation et discussion des résultats
16/12/2019-10/02/2020	11/02/2020-21/03/2020	05/04/2020-14/06/2020	15/06/2020-27/06/2020

3. Antibiotiques inclus et antibiotiques exclus dans l'étude

L'étude a porté sur les données de la consommation d'antibiotiques à usage systémique (à l'exception des antifongiques, antituberculeux, antiviraux) de l'ensemble des services médicaux, chirurgicaux, services d'urgences, services pédiatriques et services de réanimation et néonatalogie du CHU de Tizi-Ouzou.

Cette étude recueille rétrospectivement les données du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2019 soit sur une période de 3 ans.

3.1. Antibiotiques inclus

Les antibiotiques à visée systémique font l'objet du recueil (classification J01 de l'ATC- OMS, version 2019), ils sont représentés dans le tableau suivant.

Tableau VII: Liste des antibiotiques à visée systémique inclus dans notre étude

Code ATC	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique
J01GB06	AMIKACINE	250mg	INJ
J01GB06	AMIKACINE	500mg	INJ
J01CA04	AMOXICILLINE	1g	INJ
J01CA04	AMOXICILLINE	250mg/5ml	Susp. Buvable
J01CR02	AMOXICILLINE/AC CLAVULANIQUE	1g/200mg	INJ
J01CR02	AMOXICILLINE/AC CLAVULANIQUE	500mg/50mg	INJ
J01CA01	AMPICILLINE	1g	INJ
J01CE01-08	BENZYL PENICILLINE	1MU	INJ
J01DB04	CEFAZOLINE	1G	INJ
J01DD01	CEFOTAXIME	1G	INJ
J01DD02	CEFTAZIDIME	1G	INJ
J01DD08	CEFTIZOXIME	1G	INJ
J01DD08	CEFTIZOXIME	500mg	INJ
J01DD04	CEFTRIAZONE	1g	INJ IV
J01MA02	CIPROFLOXACINE	200MG/100ML	INJ IV
J01MA02	CIPROFLOXACINE	400MG	INJ IV
J01XB01	COLLISTINE	1MU	INJ
J01AA02	DOXYCYCLINE	100MG	GLS

J01DH03	ERTAPENEME SODIQUE	1G	INJ
J01FA01	ERYTHROMYCINE	200MG/5ML	SUSP ORALE
J01GB03	GENTAMYCINE	10MG	INJ
J01GB03	GENTAMYCINE	40MG	INJ
J01GB03	GENTAMYCINE	80MG	INJ
J01DH51	IMIPENEME/CILASTATINE	500/500MG	INJ
J01BG04	KANAMYCINE	1G	INJ
P01AB01	METRONIDAZOLE	250MG	COMP
J01XD01	METRONIDAZOLE	500MG	INJ
P01AB01	METRONIDAZOLE	125MG/5ML	SUSP BUVALE
J01MA01	OFLOXACINE	200MG/40ML	INJ
J01FG01	PRISTINAMYCINE	500MG	COMP
J01GA01	STREPTOMYCINE	1G	INJ
J01EE01	SULFAMETHOXAZOLE TRIMETHOPRIME	400/80MG	COMP
J01EE01	SULFAMETHOXAZOLE TRIMETHOPRIME	400/80MG	INJ
J01EE01	SULFAMETHOXAZOLE TRIMETHOPRIME	200/40/5ML	SUSP BUV
J01XA02	TEICOPLANINE	400MG	INJ
J01XA02	TEICOPLANINE	200MG	INJ
J01XA01	VANCOMYCINE	500MG	INJ

3.2. Antibiotiques exclus

Notre étude n'a pas pris en charge un certain nombre de molécules telles que : les antituberculeux, les antiviraux et les antiparasitaires.

4. Les activités incluses dans notre étude

Certaines activités cliniques sont plus ou moins consommatrices d'antibiotiques. Pour tenter de s'affranchir de ces différences, il a été recommandé de stratifier les résultats selon le découpage suivant : activité médicale, activité chirurgicale, urgences, réanimation, pédiatrie et néonatalogie.

Il s'agit de la codification utilisée dans le cadre du RAISIN. Au-delà de la cohérence avec le suivi des infections nosocomiales, utiliser la même classification permettra de mettre en œuvre des analyses de corrélations spatiotemporelles entre l'usage des antibiotiques et l'incidence des infections nosocomiales à bactéries résistantes aux antibiotiques. [28]

Les services du CHU de TIZI OUZOU inclus dans notre étude de la surveillance de la consommation des antibiotiques sont regroupés en activités et sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau VIII: Services du CHU de Tizi-Ouzou inclus dans notre étude

Activité	Services
Services médicaux	<ul style="list-style-type: none"> • Médecine interne • Cardiologie • Maladies infectieuses • Hématologie • Néphrologie-urologie • Hémodialyse • Gastro-entérologie • Pneumologie • Ophtalmologie • Oncologie • Neurologie • Rhumatologie • Endocrinologie • Dermatologie
Services chirurgicaux	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie générale • Neurochirurgie • ORL • Traumatologie • Gynécologie
Services d'urgences	<ul style="list-style-type: none"> • PU de chirurgie • PU de médecine
Services de réanimation	<ul style="list-style-type: none"> • Réanimation médicale • Réanimation chirurgicale • Réanimation polyvalente
Services pédiatriques	<ul style="list-style-type: none"> • Pédiatrie I • Pédiatrie II • PU de pédiatrie • Réanimation pédiatrique • Hématologie pédiatrique
Néonatalogie	<ul style="list-style-type: none"> • Service de néonatalogie

5. Collecte des données

Les données collectées comprennent trois composantes à savoir : les données de consommation d'antibiotiques, les données démographiques et les informations contextuelles relatives au calcul de l'indicateur c'est-à-dire les doses définies journalières (DDJ) et les codes de la classification anatomique thérapeutique chimique (ATC).

5.1. Le recueil des données de la consommation des antibiotiques

Nous avons collecté auprès de la pharmacie du CHU le nombre annuel pour les trois années 2017, 2018 et 2019 ; d'unités délivrées de différentes formes d'administration des antibiotiques à usage systémique à l'ensemble des services de l'hôpital sans prendre en compte la rétrocession.

La pharmacie étant dotée d'un logiciel nommé EPIPHARM capable de fournir la liste exhaustive des antibiotiques livrés à chaque service et par mois. La présentation des antibiotiques sur ce logiciel se faisant en nombre d'unités délivrés par mois c'est-à-dire le nombre de comprimés, sachets, ampoules, flacons de solution buvable, etc. pour chaque forme pharmaceutique.

Nous avons inscrit ces données dans des tableaux contenant la liste des antibiotiques à usage systémique présents à l'hôpital ainsi que les différents services du CHU Nedir Mohamed et de son annexe sise à Belloua. (**Annexe III**)

5.2. La récolte des données démographiques

Le nombre annuel de journées d'hospitalisation de chaque service du CHU a été recueilli auprès du service d'analyse et de gestion de l'établissement de la direction des activités médicales et paramédicales (DAMPM) du CHU de Tizi-Ouzou.

Ces données sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau IX: Nombre annuel de journées d'hospitalisation de chaque service au CHU de Tizi-Ouzou

Services	2017	2018	2019
Médecine interne	10233	7981	5244
Cardiologie	8567	8960	9232
Service de maladies infectieuses	6404	7578	7624
Néphrologie-urologie	11153	11367	9750
Gastro-entérologie	758	2529	5156
Pneumologie	12488	12891	10115
Ophthalmologie	1458	1375	15373
Oncologie	9118	13700	16704
Neurologie	3258	3483	3643
Rhumatologie	1977	2645	3937
Endocrinologie	7100	6406	6766
Dermatologie	1805	1097	1885
Hématologie	5439	6880	6626
Chirurgie générale	13234	10098	11111
Neurochirurgie	9112	117110	8193
Chirurgie thoracique	2899	3341	2610
Traumatologie	7794	9175	8546
ORL	3601	1480	2635
Gynécologie	4193	3624	5372
Pédiatrie chirurgicale	7872	8063	7168
Pédiatrie	30832	36875	29691
Néonatalogie	7786	8540	7193
PU de chirurgie	11156	11867	15532
PU de médecine	14630	7876	14599
Réanimation chirurgicale	1811	1493	1706
Réanimation polyvalente	162	842	550
Réanimation médicale	2951	2205	2224

5.3. Attribution du code ATC

Les données de consommation des antibiotiques relevées à la pharmacie centrale de l'hôpital sont classées en utilisant les codes de la partie J01 de la Classification Thérapeutique, Anatomique et Chimique, ATC, c'est à dire les médicaments faisant partie des antibactériens à usage systémique (voir classification ATC 5 niveaux en **annexe II**). (Voir cf. <http://www.whocc.no/atcddd/>).

La conversion en DDJ se fera sur la base de la classification à 5 niveaux pour laquelle, pour chaque principe actif, est associée une DDJ en grammes, mais la présentation des résultats se fera sur la base de la classification à 3 niveaux, qui correspond aux grandes familles d'antibiotiques. La classification ATC à 5 niveaux et la DDJ sont affectées à la dénomination commune internationale (DCI) de la molécule.

5.4. Doses définies journalières (DDJ)

En 2019, les valeurs de la DDJ de neuf antibiotiques, ont été modifiées par l'OMS, pour mieux correspondre aux doses quotidiennes utilisées en pratique clinique. Dans notre étude, les données des années antérieures (2017, 2018) ont été recalculées avec les valeurs des DDJ 2019 pour permettre un suivi dans le temps et une meilleure comparaison.

Les DDJ utilisées dans notre étude sont celles de 2019, fournies par l'OMS, disponibles sur le site <http://www.whooc.no/atcddd/>. (Voir annexe IV)

6. Présentation des données

Nos données de consommation ont été saisies sur le logiciel Excel®. Organisées sous formes de tableaux et feuilles représentant chaque service et chaque activité ainsi que le total annuel.

7. Démarche pratique

Pour notre étude qui porte sur la surveillance de la consommation des antibiotiques au niveau du CHU de Tizi-Ouzou, nous avons opté pour l'utilisation de l'indicateur « Nombre de doses définies journalières rapporté à mille journées d'hospitalisation (DDJ/1000JH) ».

7.1. Choix de l'indicateur

Notre choix s'est porté sur l'indicateur qui exprime le nombre de DDJ pour 1000 JH, encore appelé densité d'incidence, c'est celui qui est le plus rapporté dans la littérature. Il est aussi recommandé par l'OMS pour mesurer les consommations hospitalières d'antibiotiques.

7.2. Modalités de mise en œuvre

- Récolte des données de consommation par mois et par service de chaque antibiotique à usage systémique pour les trois années 2017, 2018 et 2019 ;
- Calcul de la somme totale de consommation annuelle pour chaque année 2017, 2018 et 2019 ;
- Présentation de ces données sous forme tabulée dans Excel : consommation, DDJ et nombre de journées d'hospitalisation. (**annexe V**).

➤ Conversion des données en DDJ

Pour cela il est nécessaire de multiplier le nombre d'unités des principes actifs par le dosage de chaque unité, puis diviser le produit de la multiplication par la DDJ de référence fournie par l'OMS.

Les dosages des spécialités sont exprimés selon l'unité qui permet leur conversion en DDJ (mg, g, UI...). En effet, lors des calculs en DDJ, si les unités ne sont pas les mêmes, cela conduira à des résultats erronés. Les DDJ de l'OMS sont exprimées en gramme (sauf exception DDJ de la Collistine 1MU = 9M), le plus simple est donc d'exprimer le dosage de chaque spécialité en gramme.

- Conversion des dosages en grammes pour les formes orales et injectables.

Exemple :

- Doxycycline Gélules de 100mg contient 0.1g ;
- Amoxicilline suspension buvable 250mg/5ml (c'est-à-dire dans 5ml il y a 0.25g d'amoxicilline), le flacon contient 50ml, donc 2.5 g d'amoxicilline ;
- Amikacine 250mg injectable, l'ampoule contient 0.25 g d'amikacine ;
- Benzylpenicilline 1000000 UI injectable : le flacon contient 1million d'unité donc 0.6g.

- Calcul du grammage pour chaque antibiotique : il s'agit du nombre de grammes délivré en Principe actif par dosage, il est calculé selon la formule suivante :

$$\text{Grammage} = \text{Dosage (en gramme)} * \text{Consommation annuelle du service donné (en unité dispensée)}$$

- Calcul du nombre de DDJ pour chaque antibiotique selon la formule suivante :

$$\text{Nombre de DDJ} = \text{Grammage} / \text{DDJ(OMS)}$$

➤ **Assembler les antibiotiques selon le principe actif**

Sommer le nombre de DDJ des antibiotiques ayant des dosages et formes pharmaceutiques différentes selon le principe actif pour aboutir à un seul nombre de DDJ pour chaque antibiotique.

Exemple :

Nombre DDJ Amikacine = Nombre DDJ Amikacine 250mg + Nombre DDJ Amikacine 500mg

➤ **Calcul du nombre de DDJ/1000JH**

Le résultat est exprimé en DDJ/1000 journée d'hospitalisation en multipliant le ratio entre le nombre de DDJ d'antibiotiques pour l'année étudiée (c'est-à-dire le Nombre de DDJ rapporté au nombre de journées d'hospitalisation) par 1000.

$$\text{Nombre DDJ/1000JH} = \text{Nombre DDJ} / \text{JH}$$

Cette démarche a été appliquée pour chaque antibiotique inclus dans notre étude, pour chaque service concerné du CHU et ceci pour les trois années 2017,2018 et 2019. (Voir annexes V et VI)

- Exemple : Calcul du nombre de DDJ/1000JH du céfotaxime 1g injectable délivré au service de maladies infectieuses durant l'année 2019. (**Tableau X**)

Tableau X: Exemple de calcul du nombre de DDJ/1000JH du céfotaxime 1g injectable

DCI	CEFOTAXIME INJ 1g
Dosage (g)	1
Consommation	10502
<i>Grammage = Dosage * consommation</i>	<i>1*10502</i>
Grammage	10502
DDJ 2019	4
<i>Nbre de DDJ = Grammage / DDJ</i>	10502/4
Nbre de DDJ	2625.5
<i>Nbre de DDJ * 1000</i>	<i>2625.5 * 1000</i>
Nbre de DDJ * 1000	2625500
Journées d'hospitalisation	7624
<i>Nbre de DDJ * 1000 / JH</i>	<i>2625500 / 7624</i>
DDJ/1000 JH	344.37

B. Résultats

Notre étude a porté sur 25 antibiotiques à usage systémique compris dans 14 familles. La consommation de 27 services du CHU de Tizi-Ouzou est exprimée en DDJ/1000JH durant les trois années 2017, 2018 et 2019.

1. Consommation globale annuelle en antibiotiques à usage systémique durant les trois années 2017, 2018 et 2019 au CHU de Tizi-Ouzou

A l'issue de notre étude, nous avons établi une base de données de consommations en antibiotiques à usage systémique pour chaque service du CHU de Tizi-Ouzou durant la période s'étalant de 2017 à 2019. Ces données sont disponibles en **annexe VII**.

Quant à la consommation globale, elle est exprimée dans le tableau suivant (**Tableau XI**)

Tableau XI: Consommation globale en antibiotiques au CHU de Tizi-Ouzou de 2017 à 2019

Année	2017	2018	2019
Consommation annuelle (DDJ/1000JH)	21014	19795	21805

La consommation en antibiotiques des services du CHU a connu une baisse peu significative en 2018 mais reste régulière durant les trois années 2017, 2018 et 2019.

1.1. Consommation en antibiotiques des services du CHU de Tizi-Ouzou en 2017, 2018 et 2019

A partir des données de consommation recueillies dans l'**annexe VII**, nous constatons que :

Dans le service de médecine interne, le métronidazole est l'antibiotique le plus consommé en 2017 et en 2018 à raison de 89.73 DDJ/1000JH, et 72.96 DDJ/1000JH respectivement. En 2019, le service consomme la ciprofloxacine à raison de 49.19 DDJ/1000JH.

Dans le service de cardiologie, la pristinamycine est l'antibiotique le plus consommé durant ces trois années à raison de 185.65 DDJ/1000JH, 117.86 DDJ/1000JH et 220.46 DDJ/1000JH respectivement.

Dans le service de maladies infectieuses, le cefotaxime est l'antibiotique le plus consommé en 2017 et 2019 à raison de 364.89 DDJ/1000JH et 344.37 DDJ/1000JH respectivement, et en 2018 le service consomme majoritairement de l'amoxicilline à raison de 143.84 DDJ/1000JH.

Dans le service de néphrologie, la céfazoline est l'antibiotique le plus consommé durant les trois années 2017, 2018 et 2019 à raison de 226.79 DDJ/1000JH, 124.34 DDJ/1000JH et 175.04 DDJ/1000JH respectivement.

Dans le service de gastro-entérologie, le métronidazole est l'antibiotique le plus consommé durant toute cette période à raison de 607.30 DDJ/1000JH, 191.81 DDJ/1000JH et 184.25 DDJ/1000JH respectivement.

Dans le service de pneumologie, en 2017 et 2018 le service consomme beaucoup plus de l'amoxicilline /acide clavulanique à raison de 170.02 DDJ/1000JH et 194.14 DDJ/1000JH respectivement. En 2019, le service passe majoritairement à la céfotaxime à raison de 130.82 DDJ/1000JH.

Dans de service d'ophtalmologie, en 2017 et 2019, c'est la ciprofloxacine qui domine la consommation à raison de 137.17 DDJ/1000JH et 51.11 DDJ/1000JH respectivement et en 2018, le service consomme de la céfazoline à raison de 169.52 DDJ/1000JH.

Dans le service d'oncologie, la céfotaxime est l'antibiotique le plus consommé en 2017 à raison de 31.23 DDJ/1000JH, mais en 2018 et 2019 c'est le métronidazole qui représente l'antibiotique le plus consommé à raison de respectivement 12.97 DDJ/1000JH et 26.06 DDJ/1000JH.

Dans le service de neurologie, en 2017 et 2019, la consommation en antibiotiques est dominée par la céfotaxime à raison de 41.44 DDJ/1000JH et 29.58 DDJ/1000JH respectivement. En 2018, c'est la ciprofloxacine qui représente l'antibiotique le plus consommé dans ce service à raison de 48.77 DDJ/1000JH.

Dans le service de rhumatologie, en 2017 et 2018 la céfotaxime est l'antibiotique le plus consommé à raison de 24.15 DDJ/1000JH et 25.14 DDJ/1000JH respectivement. En 2019, on note le passage de consommation dans ce service au cotrimoxazole à raison de 24.38 DDJ/1000JH.

Dans le service d'endocrinologie, la ciprofloxacine est l'antibiotique le plus consommé en 2017 à raison de 100.46 DDJ/1000JH. En 2018 et 2019, c'est la pristinamycine qui est la plus consommée à raison de, respectivement 140.49 DDJ/1000JH et 106.53 DDJ/1000JH.

Dans le service de dermatologie, c'est la pristinamycine qui représente l'antibiotique le plus consommé durant ces trois années à raison de 162.33 DDJ/1000JH en 2017, 169.55 DDJ/1000JH en 2018 et 208.22 DDJ/1000JH en 2019.

Dans le service d'hématologie, le céfotaxime est l'antibiotique le plus consommé en 2017 et 2018 à raison de 525.1 DDJ/1000JH et 327.03 DDJ/1000JH respectivement. En 2019, c'est l'imipénème-cilastatine qui est le plus consommé à raison de 446.35 DDJ/1000JH.

Dans le service de chirurgie générale, c'est la céfazoline qui représente l'antibiotique le plus consommé durant ces trois années à raison de 280.84 DDJ/1000JH en 2017, 318.02 DDJ/1000JH en 2018 et 328.50 DDJ/1000JH en 2019.

Dans le service de neurochirurgie, c'est la céfazoline qui représente l'antibiotique le plus consommé durant ces trois années à raison de 239.61 DDJ/1000JH en 2017, 202.06 DDJ/1000JH en 2018 et 329.55 DDJ/1000JH en 2019.

Dans le service de chirurgie thoracique, c'est la céfazoline qui représente l'antibiotique le plus consommé durant ces trois années à raison de 697.83 DDJ/1000JH en 2017, 577.67 DDJ/1000JH en 2018 et 715.71 DDJ/1000JH en 2019.

Dans le service de traumatologie, c'est la céfazoline qui représente l'antibiotique le plus consommé durant ces trois années à raison de 461.17 DDJ/1000JH en 2017, 369.55 DDJ/1000JH en 2018 et 423.02 DDJ/1000JH en 2019.

Dans le service d'ORL, le céfotaxime est l'antibiotique le plus consommé en 2017 à raison de 444.11 DDJ/1000JH. En 2018 et 2019, c'est la céfazoline qui est l'antibiotique le plus consommé à raison de 614.64 DDJ/1000JH et 546.49 DDJ/1000JH respectivement.

Dans le service de gynécologie, en 2017 et 2019, le service consomme majoritairement la céfazoline à raison de 455.33 DDJ/1000JH et 415.74 DDJ/1000JH respectivement. En 2018, le céfotaxime est le plus consommé à raison de 61.26 DDJ/1000JH.

Dans le service de pédiatrie chirurgicale, c'est la céfazoline qui représente l'antibiotique le plus consommé durant ces trois années à raison de 145.88 DDJ/1000JH en 2017, 181.09 DDJ/1000JH en 2018 et 243.21 DDJ/1000JH en 2019.

Dans le service de pédiatrie, en 2017 et 2019 c'est le céfotaxime qui est l'antibiotique le plus consommé à raison de 190.12 DDJ/1000JH et 155.38 DDJ/1000JH respectivement. En 2018, le service consomme beaucoup plus de l'amoxicilline à raison de 203.08 DDJ/1000JH.

Dans le service de néonatalogie, en 2017 c'est l'amoxicilline qui représente l'antibiotique le plus consommé à raison de 140.25 DDJ/1000JH, en 2018 il y a un passage à l'érythromycine à raison de 122.72 DDJ/1000JH. En 2019, c'est la céfotaxime qui est le plus consommé à raison de 144.72 DDJ/1000JH.

Dans le pavillon des urgences chirurgicales, c'est la céfazoline qui représente l'antibiotique le plus consommé durant ces trois années à raison de 484.65 DDJ/1000JH en 2017, 560.63 DDJ/1000JH en 2018 et 548.54 DDJ/1000JH en 2019.

Dans le pavillon des urgences médicales, en 2017 et 2019 c'est le céfotaxime qui est l'antibiotique le plus consommé à raison de 137.73 DDJ/1000JH et 741.58 DDJ/1000JH respectivement. En 2018, le service consomme beaucoup plus de l'amoxicilline à raison de 105.79 DDJ/1000JH.

Dans le service de réanimation chirurgicale, c'est le céfotaxime qui représente l'antibiotique le plus consommé durant ces trois années à raison de 144.95 DDJ/1000JH en 2017, 234.43 DDJ/1000JH en 2018 et 218.35 DDJ/1000JH en 2019.

Dans le service de réanimation polyvalente, c'est le céfotaxime qui représente l'antibiotique le plus consommé durant ces trois années à raison de 758.52 DDJ/1000JH en 2017, 279.99 DDJ/1000JH en 2018 et 330.00 DDJ/1000JH en 2019.

Dans le service de réanimation médicale, en 2017, le service consomme le céfotaxime à raison de 368.52 DDJ/1000JH, en 2018, c'est la céftazidime qui domine à raison de 429.17 DDJ/1000JH et en 2019, c'est l'imipénème-cilastatine qui est l'antibiotique le plus consommé à raison de 235.90 DDJ/1000JH.

2. Variation de la consommation en antibiotiques durant les trois années 2017, 2018 et 2019

2.1. Consommation globale

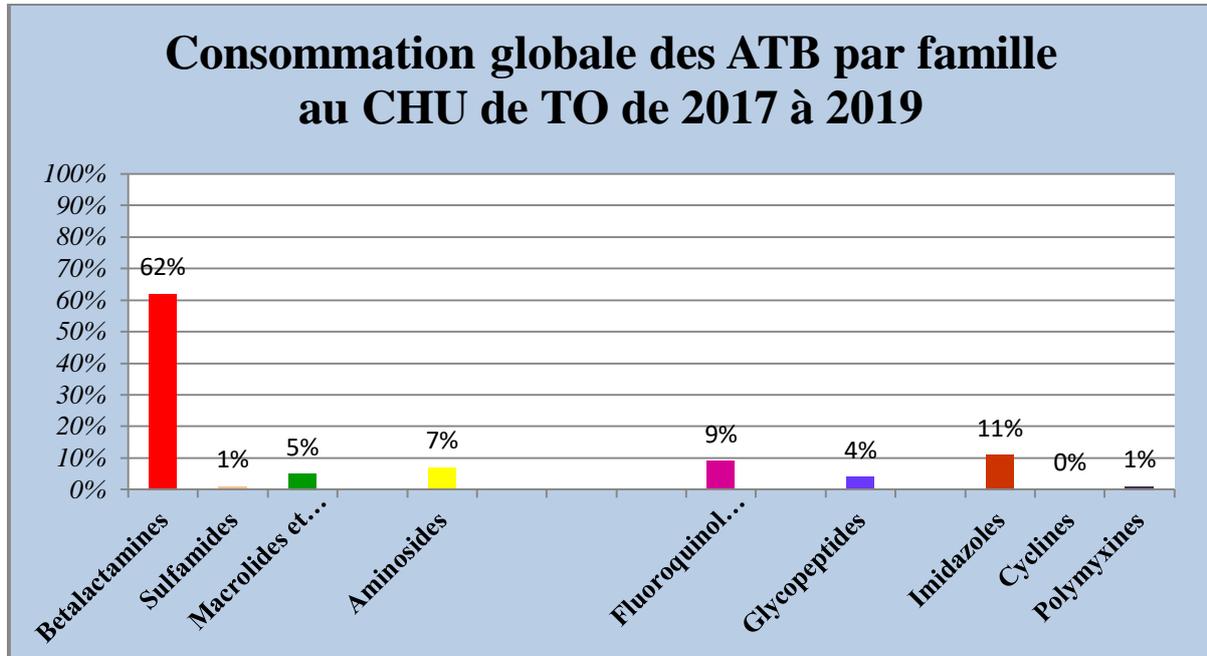


Figure 11: Consommation globale des familles d'ATB par le CHU de Tizi Ouzou de 2017 à 2019

Les bêta-lactamines viennent en première position avec une proportion de (62%) dans la prescription suivis par les imidazolés (11%), les fluoroquinolones et les aminocyclitols.

Les macrolides, les glycopeptides, les polymyxines et les sulfamides, sont quant à eux faiblement consommés chaque année.

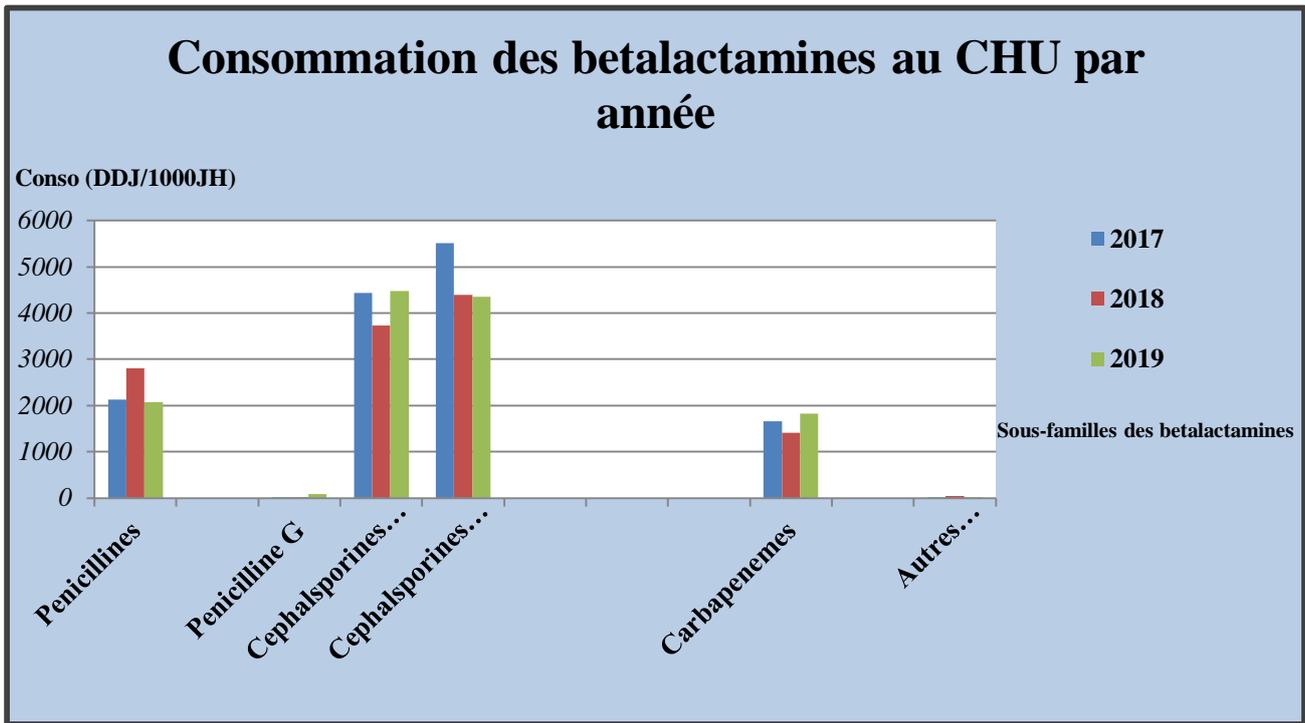


Figure 12: Consommation des bêtalactamines au CHU de Tizi-Ouzou par année

En 2017 et 2018, les céphalosporines de 3^{ème} génération sont les plus consommées des bêtalactamines. On note qu'en 2019, il y a un retour aux céphalosporines de 1^{ère} génération.

2.2. Par antibiotique

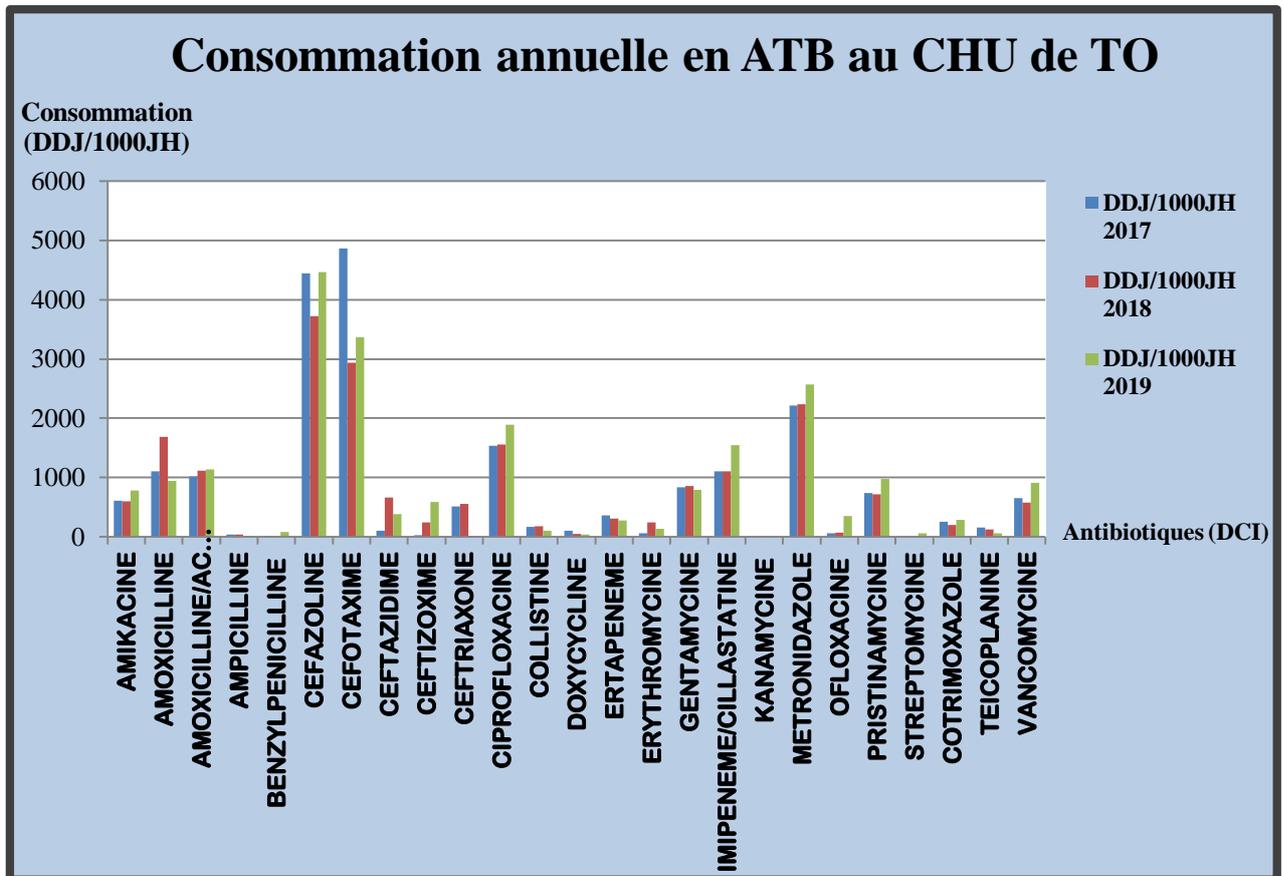


Figure 13: Consommation annuelle en ATB au CHU de Tizi Ouzou

En 2017, l'antibiotique le plus consommé est le Cefotaxime. Pour les années 2018 et 2019, c'est la Cefazoline qui représente le maximum des consommations.

2.3. Par activité

➤ En 2017

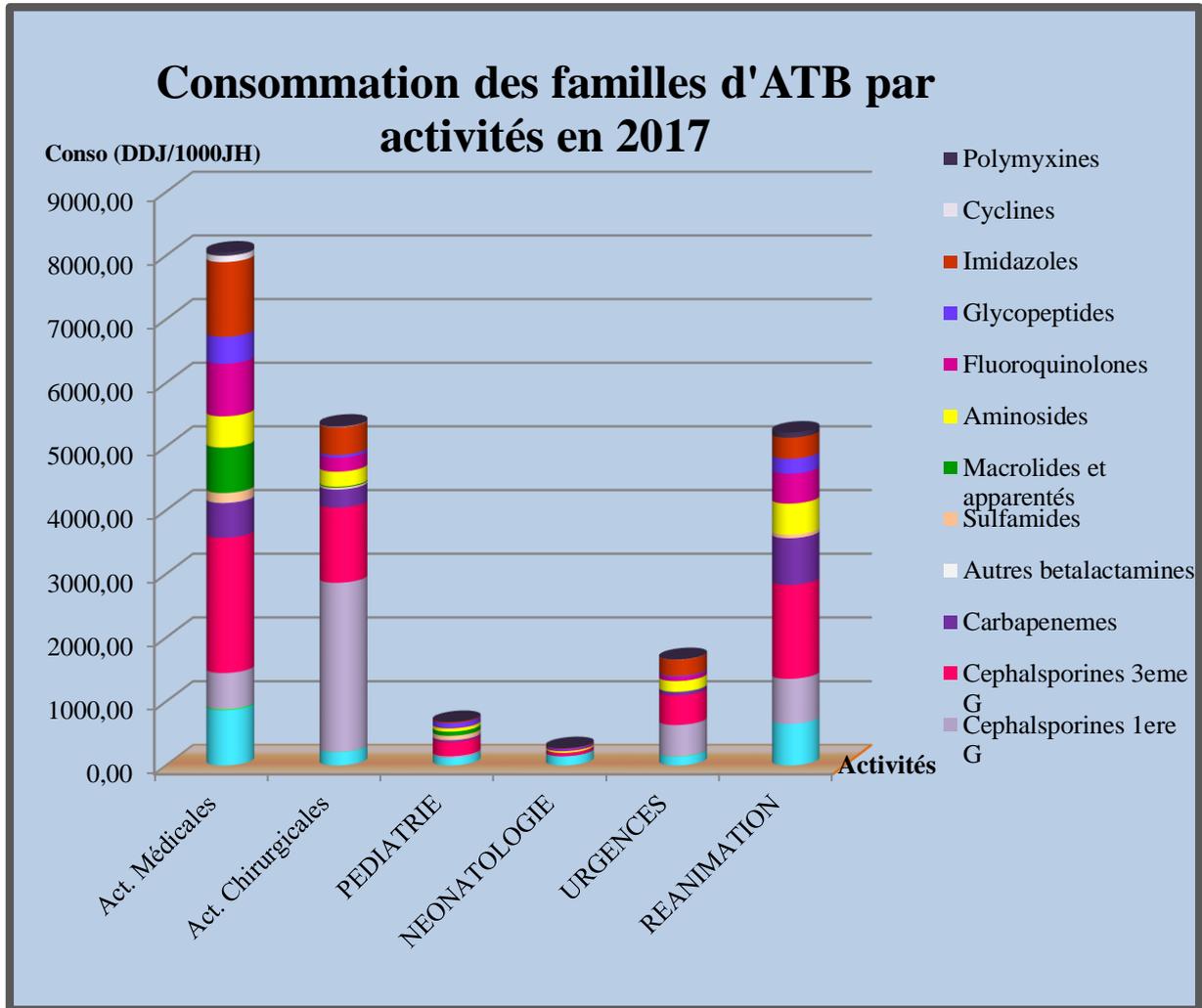


Figure 14: Consommation des familles d'ATB par activités en 2017

Les services de l'activité médicale sont les plus grands consommateurs d'antibiotiques, suivis des services chirurgicaux puis des services de réanimation.

Les céphalosporines de 3^{ème} génération sont les antibiotiques les plus consommés dans les services médicaux, les services de réanimation ainsi que la pédiatrie.

Les céphalosporines de 1^{ère} génération sont quant à elles consommées beaucoup plus dans les services chirurgicaux et les pavillons d'urgence.

Les pénicillines sont les molécules les plus consommées dans le service de néonatalogie.

➤ En 2018

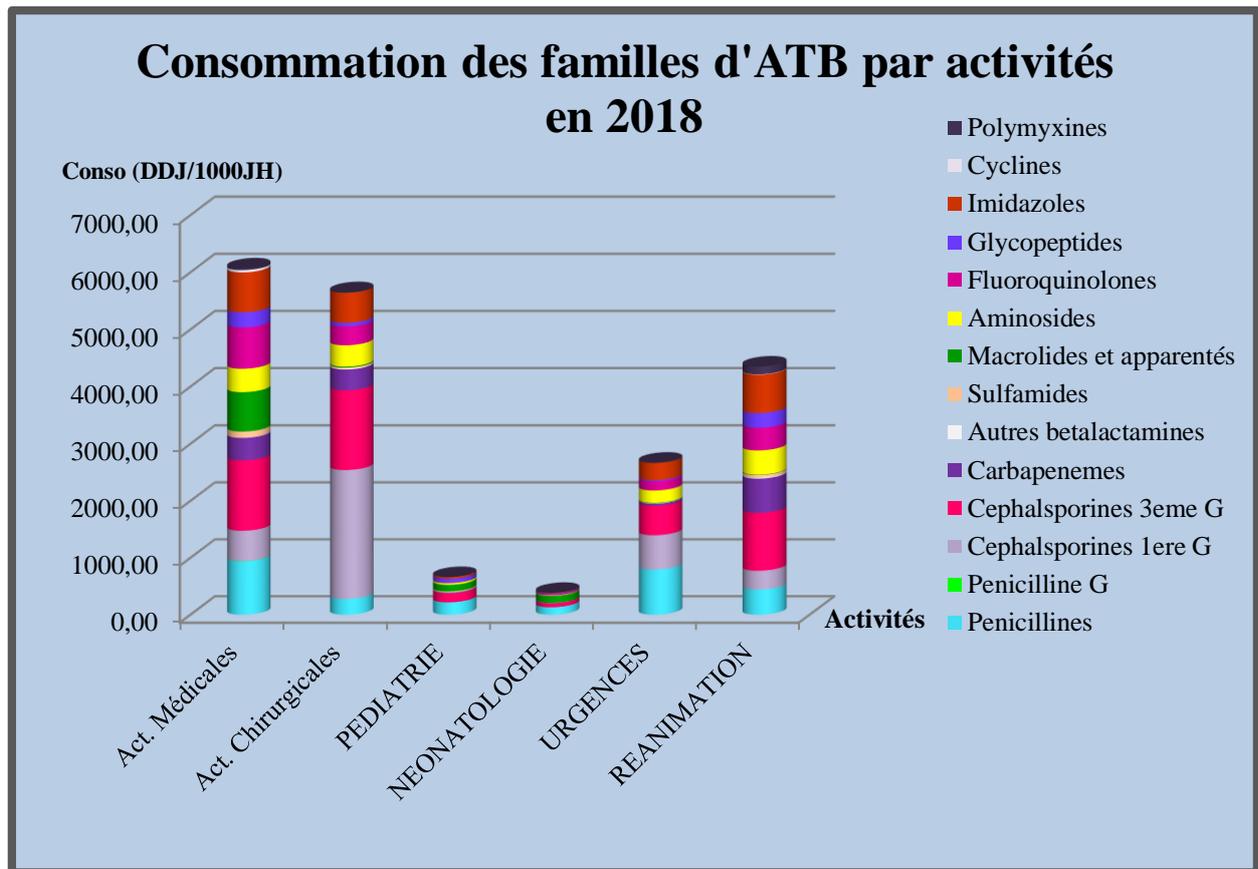


Figure 15: Consommation des familles d'ATB par activités en 2018.

Les céphalosporines de 3^{ème} génération sont les antibiotiques les plus consommés dans les services médicaux et ceux de réanimation.

Les céphalosporines de 1^{ère} génération sont les plus consommés par l'activité chirurgicale.

Les pénicillines quant à elles sont les antibiotiques les plus consommés par les services d'urgence.

Les fluoroquinolones restent consommées par pratiquement toutes les activités médicales du CHU.

➤ En 2019

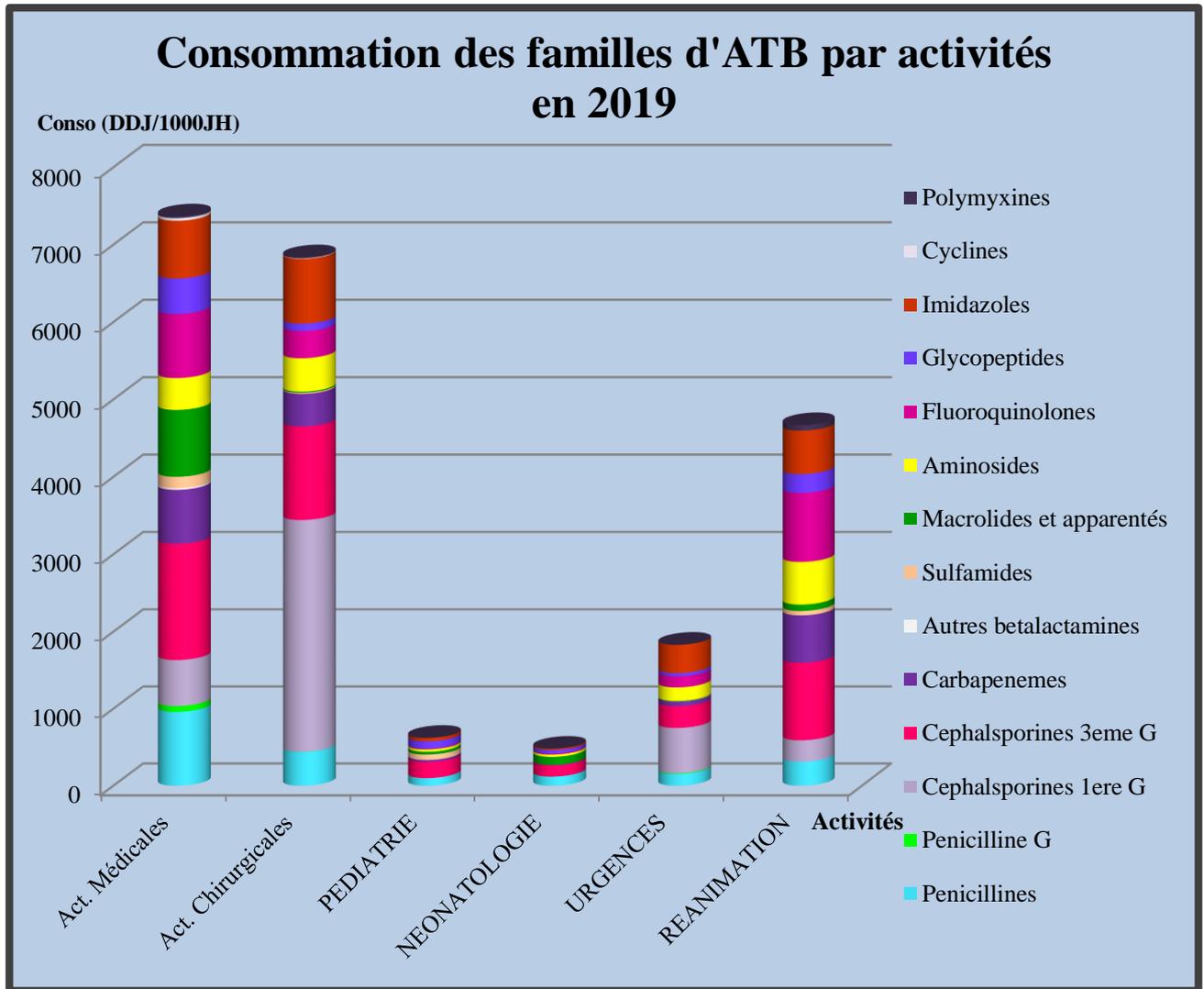


Figure 16: Consommation des familles d'ATB par activités en 2019

Les céphalosporines de 3^{ème} génération sont les antibiotiques les plus consommés dans les services médicaux, la réanimation et la pédiatrie.

Les céphalosporines de 1^{ère} génération sont les antibiotiques les plus consommés dans les services chirurgicaux et les urgences de médecine et de chirurgie. Les pénicillines sont les antibiotiques les plus consommés par le service de néonatalogie.

3. Variation de la consommation des familles d'antibiotiques par activités durant les 3ans

La variation de la consommation en familles d'antibiotiques au niveau du CHU de Tizi-Ouzou durant la période s'étalant de 2017 à 2019 est représentée en l'annexe 7.

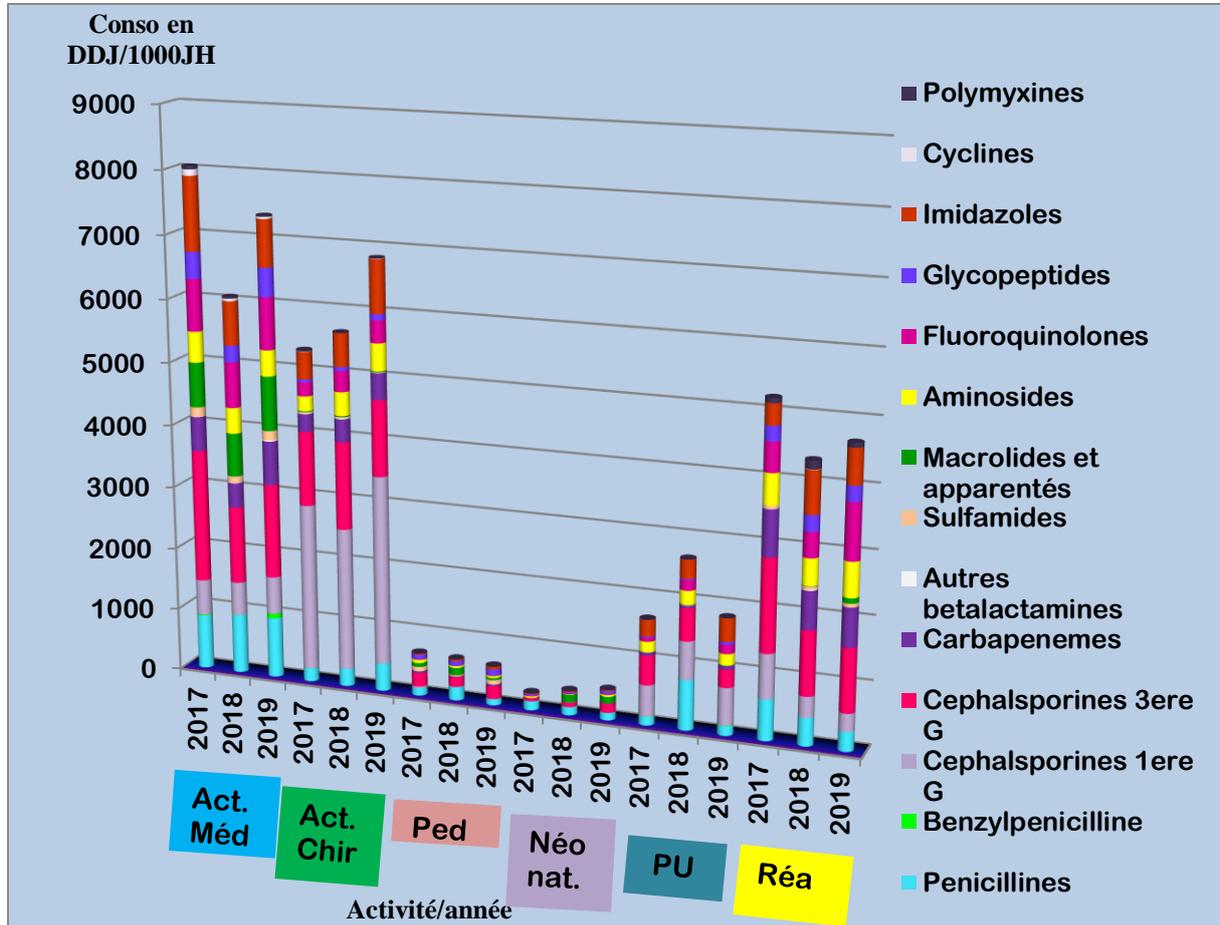


Figure 17: Variation de la consommation par famille d'ATB de 2017 à 2019

Les services de l'activité médicale sont les plus grands consommateurs d'antibiotiques, suivis des services chirurgicaux puis des services de réanimation durant les trois années.

Les céphalosporines de 3^{ème} génération sont les antibiotiques les plus consommés dans les services médicaux et les services de réanimation durant ces trois années.

Les céphalosporines de 1^{ère} génération sont les plus consommées dans les services chirurgicaux durant ces trois années.

La tendance dans le service de pédiatrie oscille entre les céphalosporines de 3^{ème} génération en 2017 et 2019 ; et les pénicillines en 2018.

Dans les pavillons d'urgences de médecine et de chirurgie, la consommation d'antibiotiques est représentée majoritairement par les céphalosporines de 1^{ère} génération en 2017 et 2019 ; et par les pénicillines en 2018.

Les pénicillines sont les antibiotiques les plus consommés par le service de néonatalogie.

Les carbapénèmes connaissent une consommation stable et régulière dans les services de réanimations, suivis des services médicaux et enfin des services chirurgicaux.

Les imidazoles, les sulfamides, les aminosides, et les glycopeptides présentent une consommation stable durant ces trois années.

Les macrolides et les polymyxines ont une consommation irrégulière par les services de pédiatrie et néonatalogie principalement.

Les fluoroquinolones connaissent une consommation variable selon les services au cours des trois années. Les cyclines présentent une consommation très faible et peu variable pendant ces trois années.

4. Consommation des antibiotiques dits critiques au CHU de Tizi-Ouzou

Les antibiotiques dits critiques selon l'ANSM sont classés en 2 catégories :

- Les antibiotiques particulièrement générateurs de résistance ;
- Les antibiotiques de dernier recours.

4.1. Antibiotiques particulièrement générateurs de résistance bactérienne

Les antibiotiques particulièrement générateurs de résistance inclus dans notre étude sont :

4.1.1. Amoxicilline/Acide clavulanique

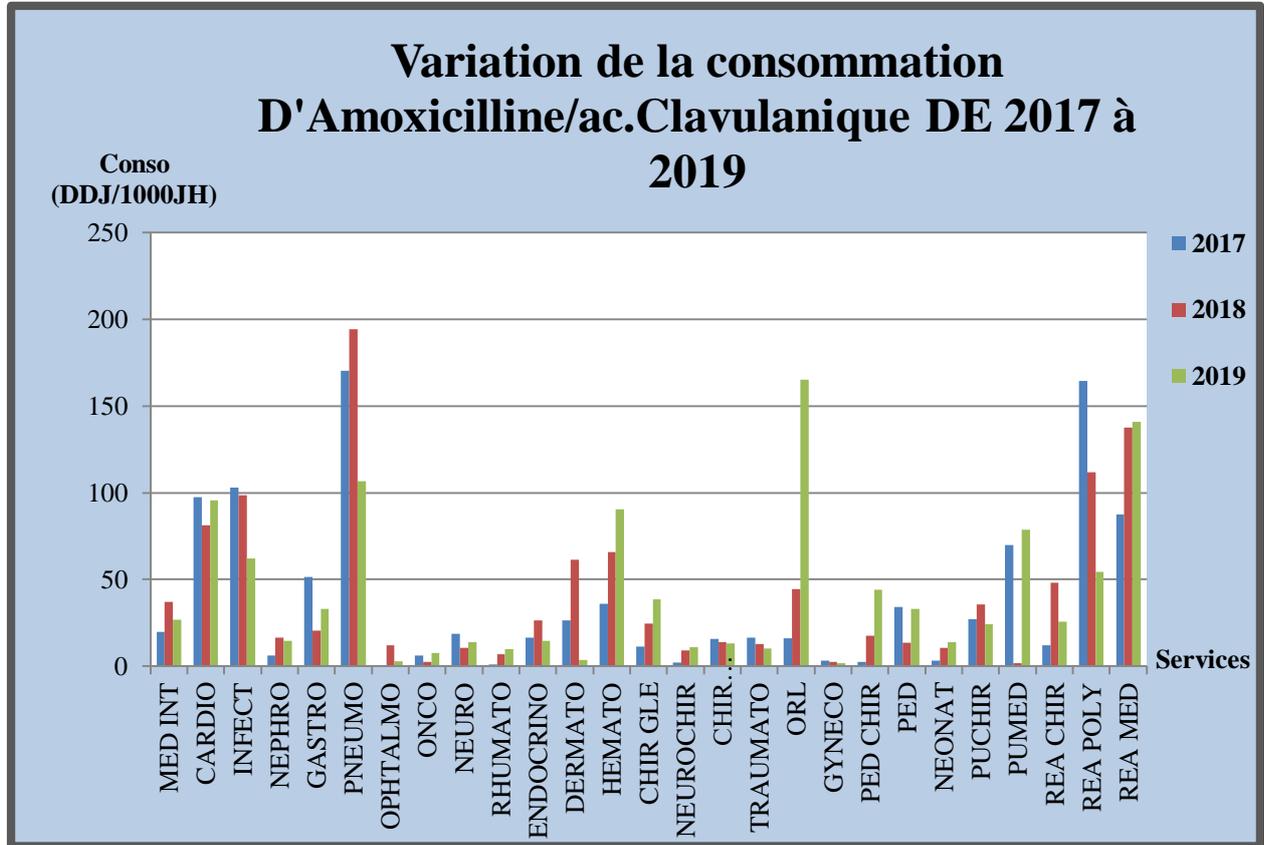


Figure 18: Variation de la consommation d'amoxicilline/Ac.Clavulanique de 2017 à 2019

L'amoxicilline/Acide clavulanique est consommé par tous les services inclus dans notre étude ; d'une façon régulière. Cependant, il a connu un pic de consommation par le service d'ORL durant l'année 2019.

4.1.2. Ceftriaxone

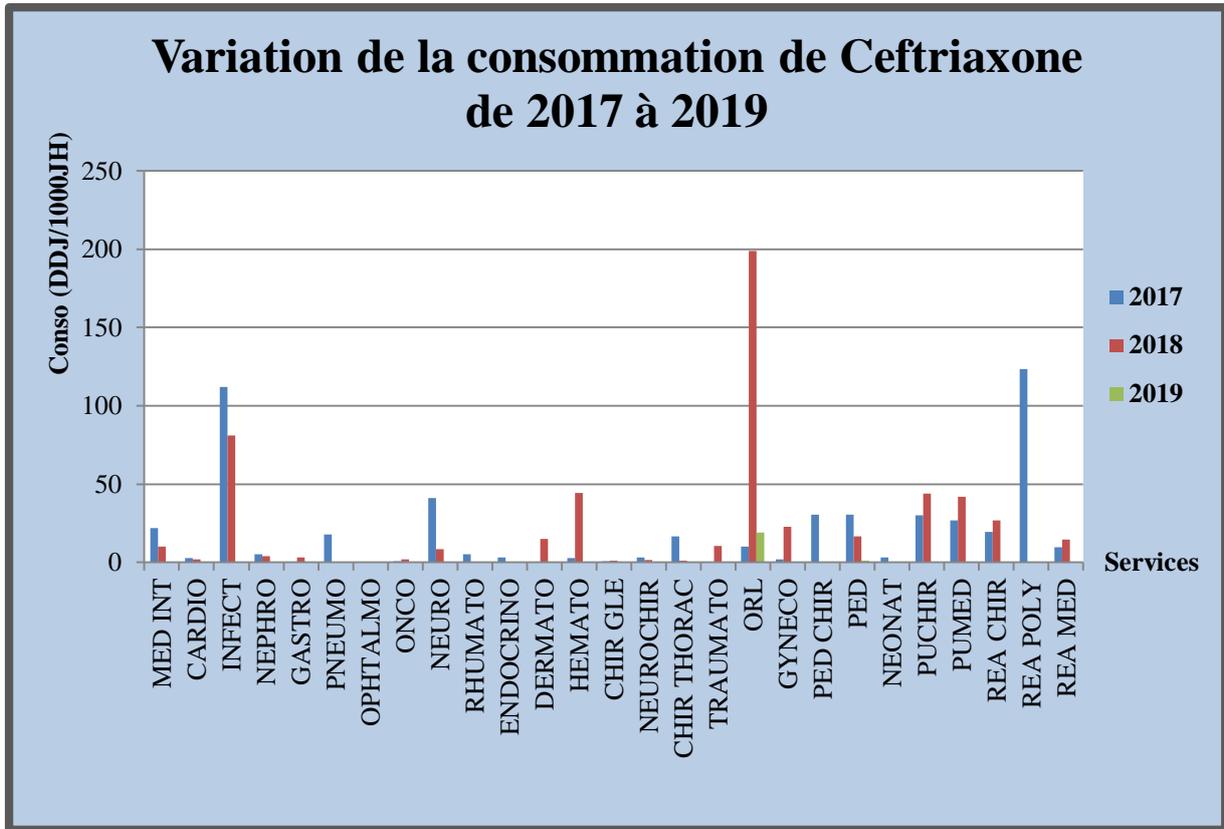


Figure 19: Variation de la consommation de Ceftriaxone de 2017 à 2019

Le ceftriaxone a connu une consommation plus importante en 2017 qu'en 2018 ; à l'exception du service d'ORL qui a connu un pic de consommation en 2018 et est resté le seul service consommateur de ceftriaxone en 2019.

4.1.3. Cefotaxime

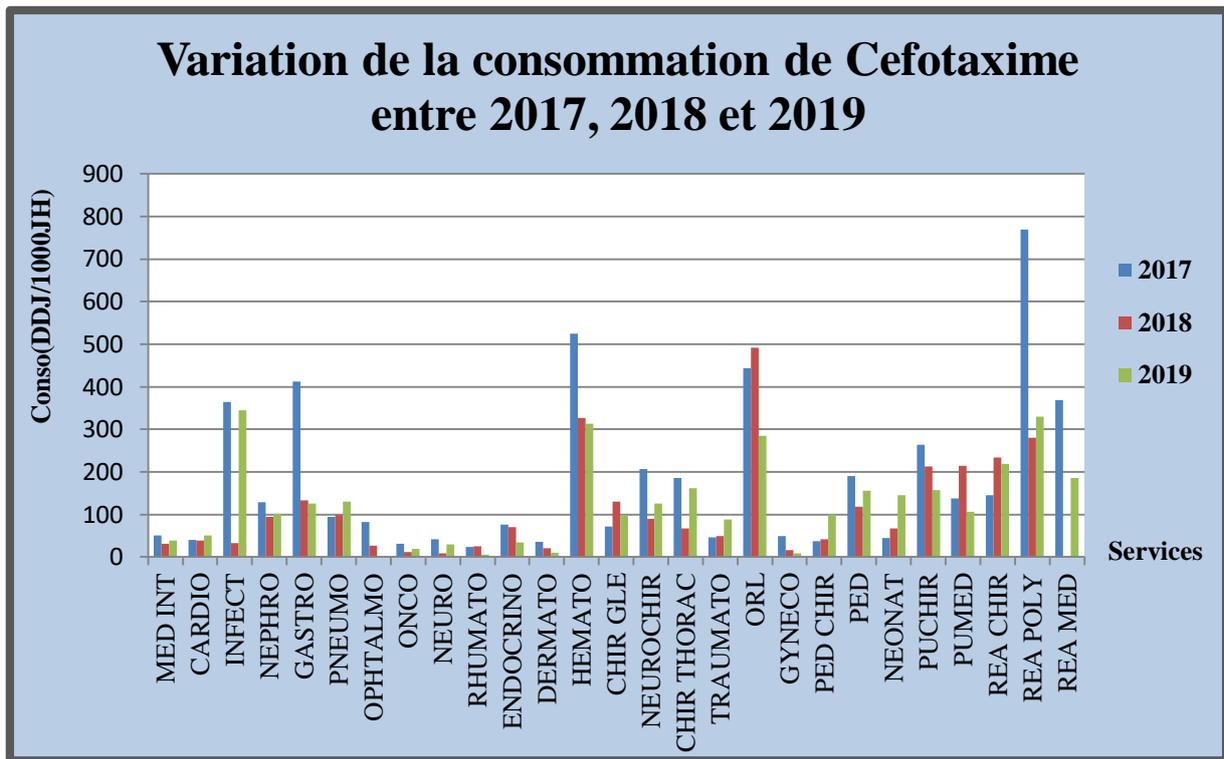


Figure 20: Variation de la consommation de Cefotaxime de 2017 à 2019.

Le Cefotaxime est largement consommé par la plupart des services. Cependant, dans les services les plus consommateurs tels que l'hématologie, le service de gastro-entérologie, l'ORL et les services de réanimation ; il a connu une légère baisse.

4.1.4. Ceftazidime

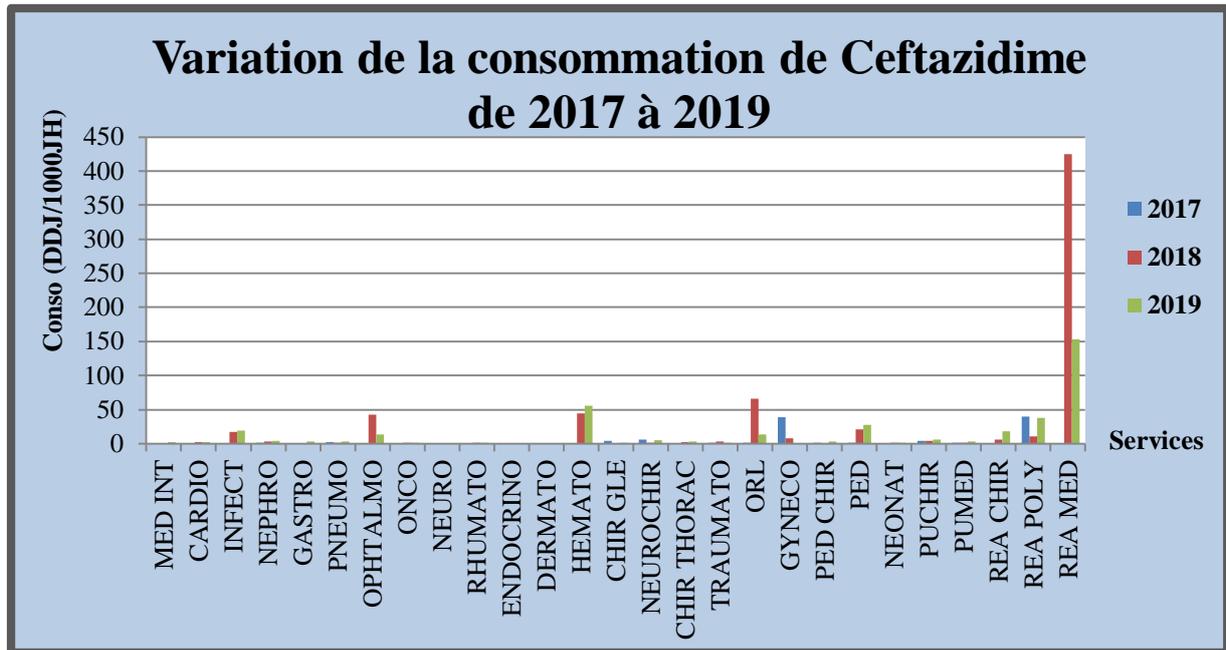


Figure 21: Variation de la consommation de Ceftazidime de 2017 à 2019

Le ceftazidime n'est consommé pratiquement que par la réanimation médicale, où il a connu une consommation remarquablement élevée en 2018, pour que celle-ci se réduise à moins de la moitié en 2019.

4.1.5. Ciprofloxacine

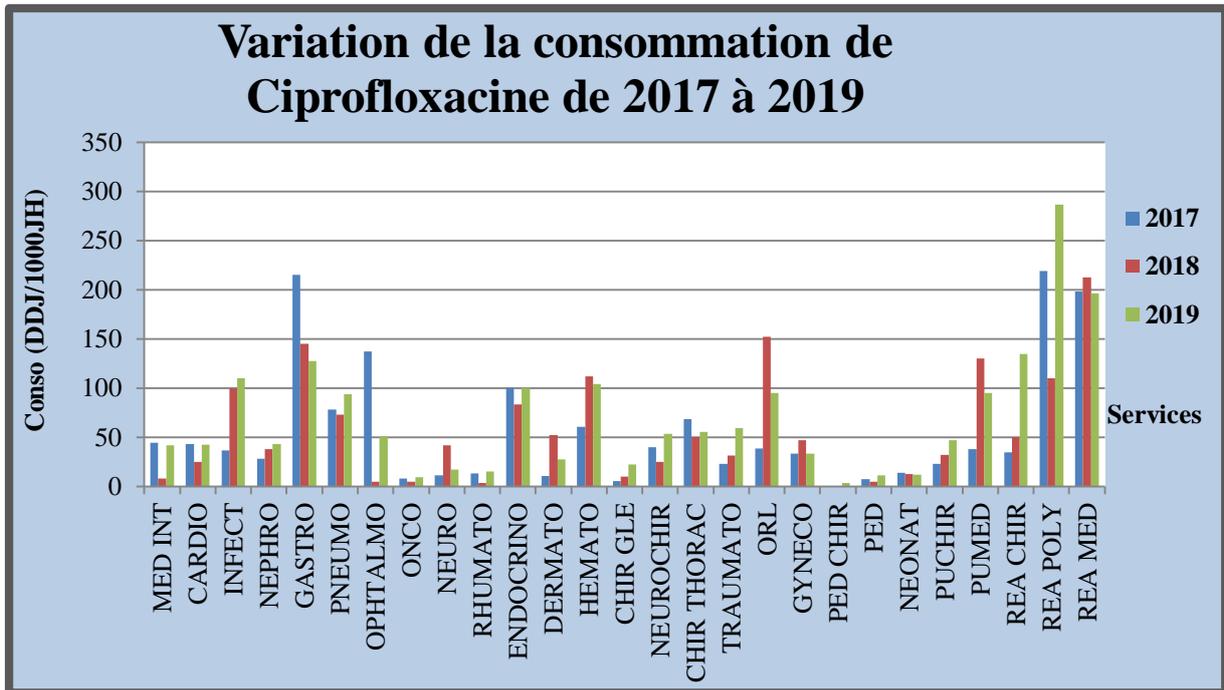


Figure 22: Variation de la consommation de Ciprofloxacine de 2017 à 2019

La ciprofloxacine est moyennement consommée par tous les services, mise à part les services de réanimation et le service de gastro-entérologie qui ont connu une consommation plus importante.

4.1.6. Ofloxacin

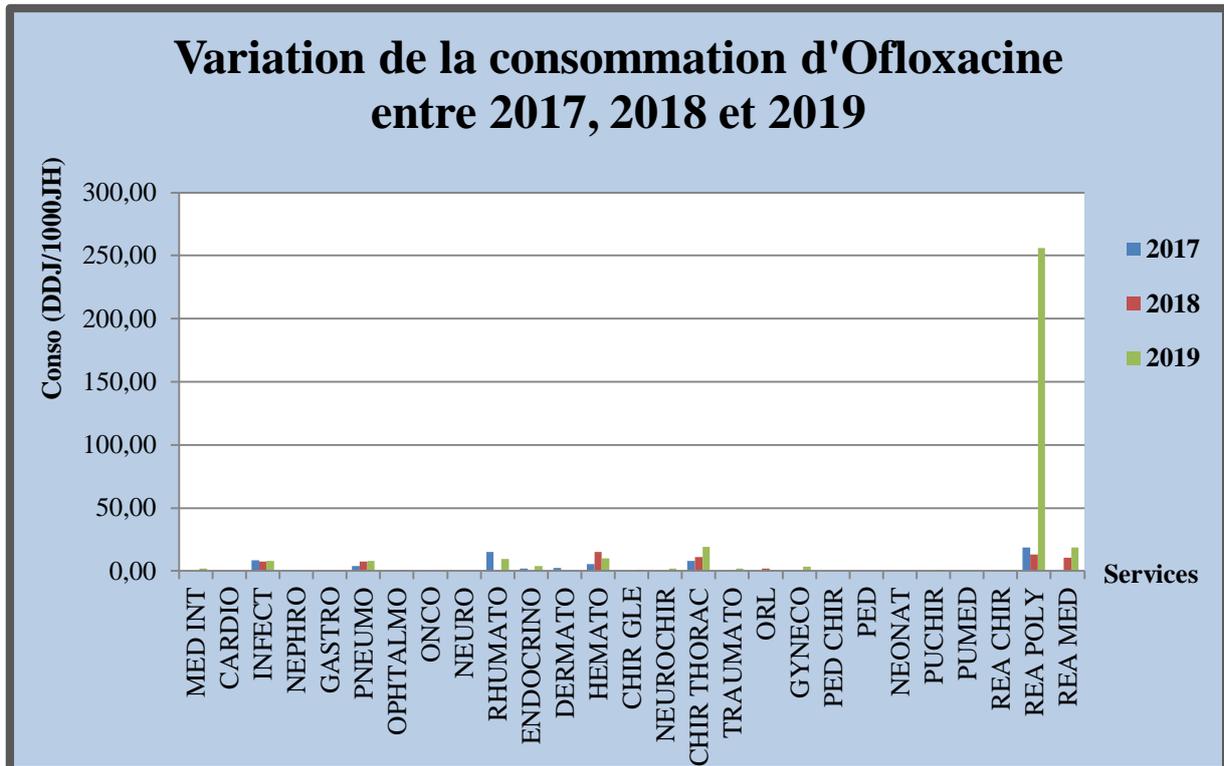


Figure 23: Variation de la consommation d'Ofloxacin de 2017 à 2019

L'ofloxacin connaît une très faible consommation dans quelques services, voire nulle dans d'autres. A noter qu'en 2019, le service de réanimation polyvalente a été marqué par une consommation accrue de cet antibiotique.

4.2. Antibiotiques de dernier recours

Les antibiotiques de dernier recours inclus dans notre étude sont :

4.2.1. Teicoplanine

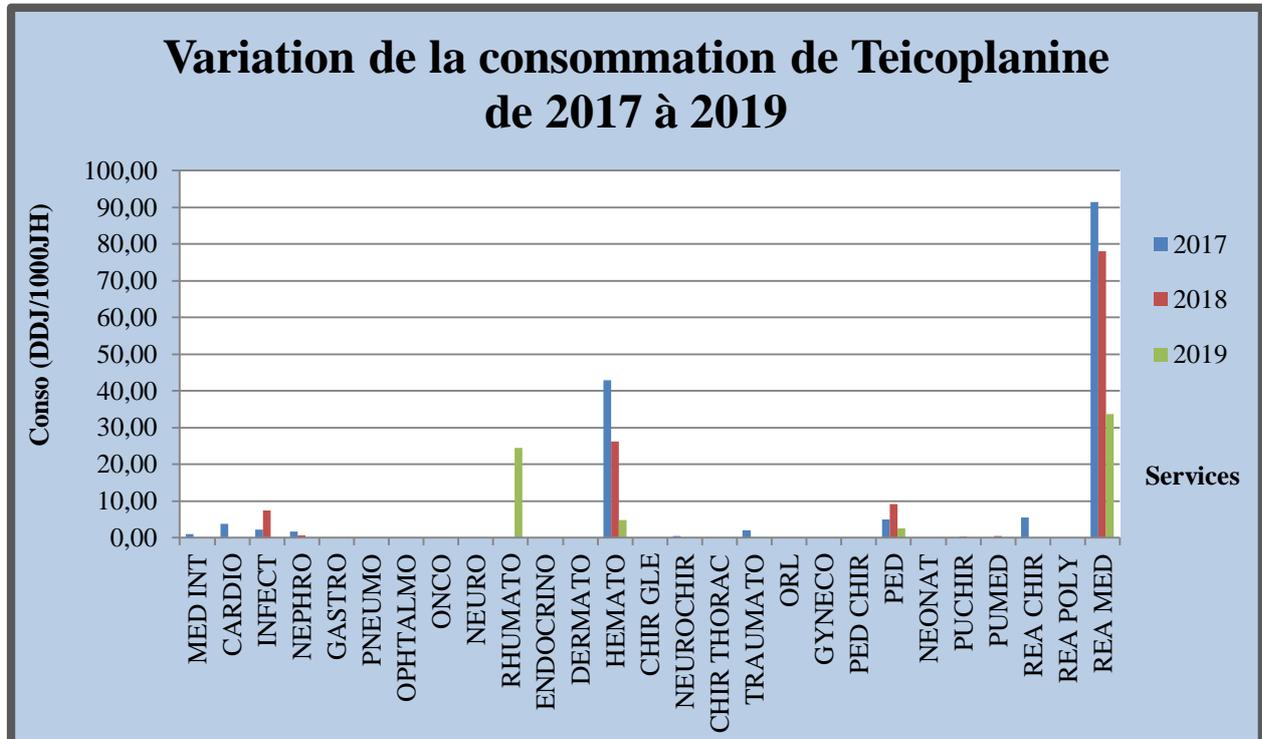


Figure 24: Variation de la consommation de Teicoplanine de 2017 à 2019

La teicoplanine est très faiblement consommée par tous les services durant ces 3 ans.

Sa consommation a tendance à diminuer dans les services les plus consommateurs, c'est-à-dire l'hématologie et la réanimation médicale.

4.2.2. Vancomycine

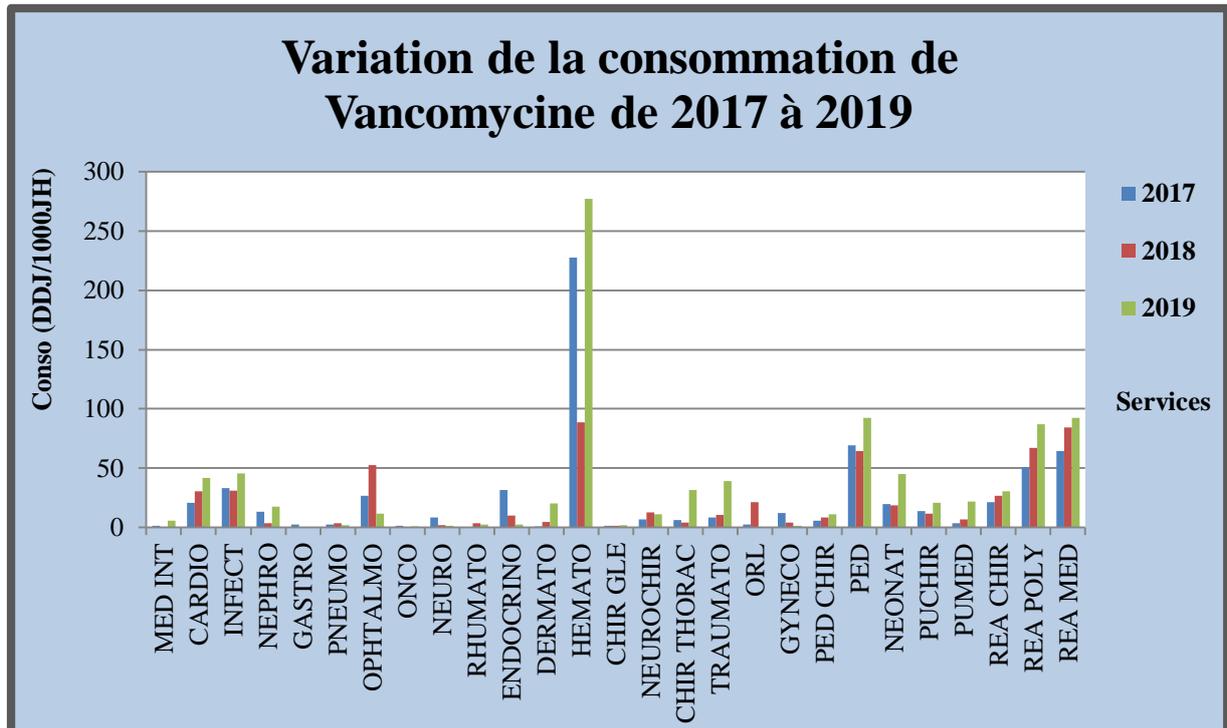


Figure 25: Variation de la consommation de Vancomycine de 2017 à 2019.

La vancomycine est consommée par tous les services en faibles quantités. L'hématologie a connu une augmentation de consommation en 2017 et 2019.

4.2.3. Colistine

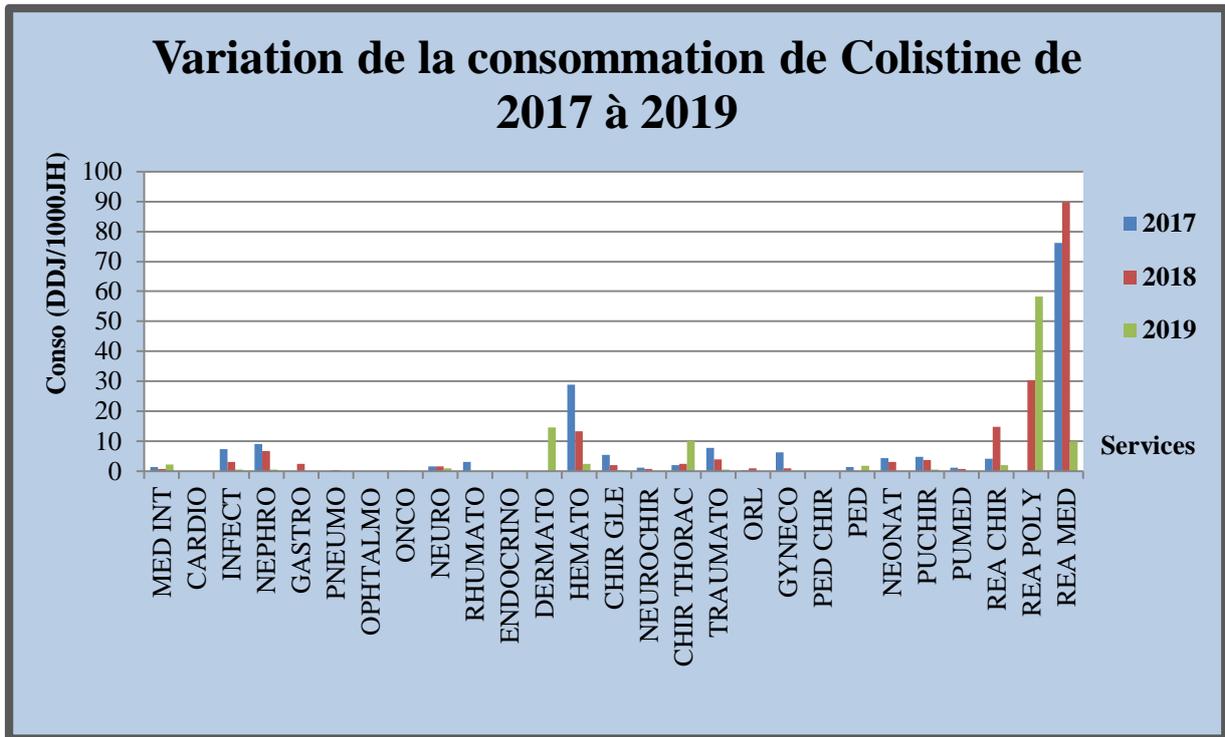


Figure 26: Variation de la consommation de Colistine de 2017 à 2019

La colistine connaît une très faible consommation au CHU.

La réanimation médicale et polyvalente sont les services les plus consommateurs mais en faible quantité.

4.2.4. Ertapeneme

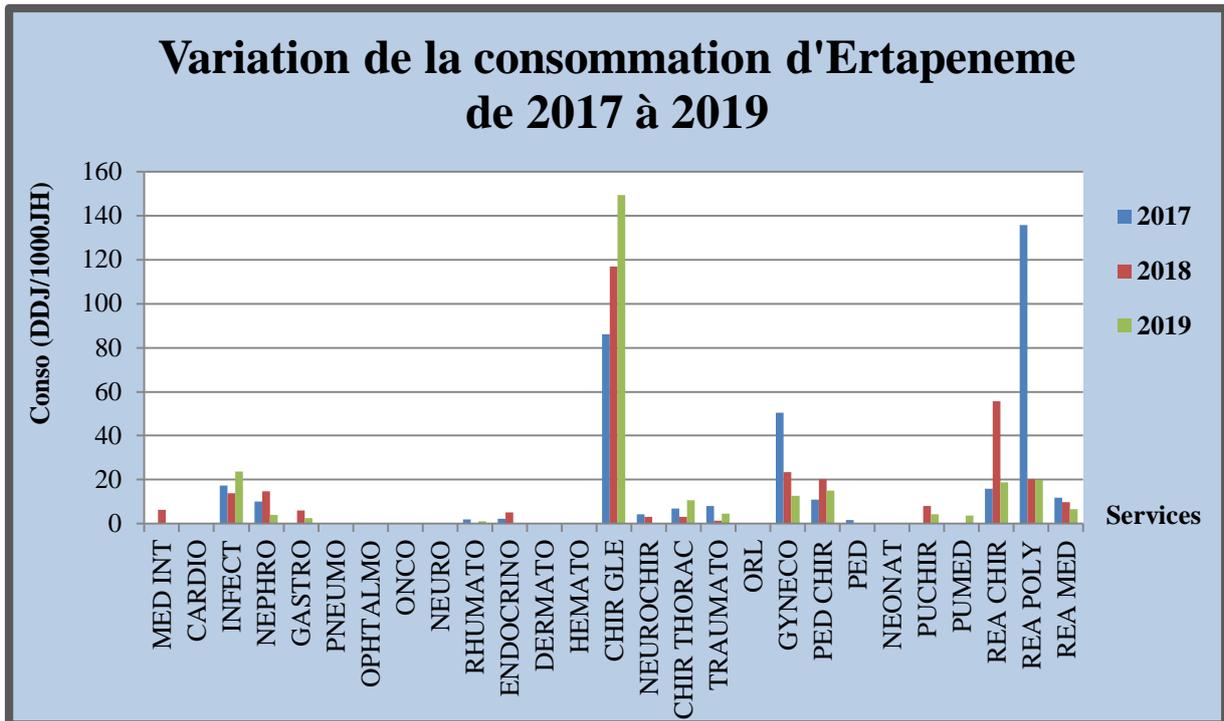


Figure 27: Variation de la consommation d'Ertapeneme de 2017 à 2019

L'Ertapeneme est majoritairement consommée par le service de chirurgie générale avec une tendance à l'augmentation des quantités consommées au cours des années.

A noter que la réanimation polyvalente a connu un pic de consommation en 2017, puis une chute en 2018 et 2019.

4.2.5. Imipeneme-Cilastatine

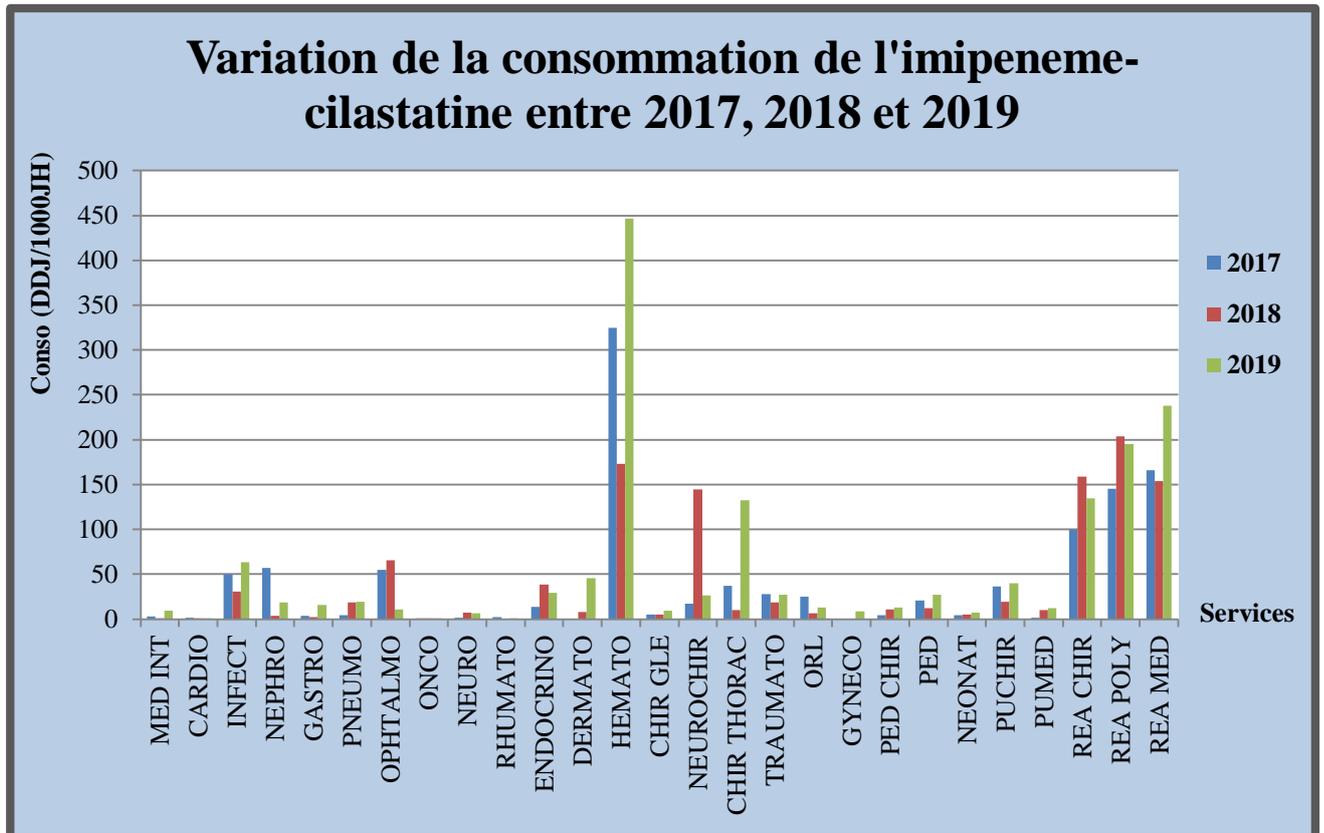


Figure 28: Variation de la consommation de l'Imipeneme-Cilastatine de 2017 à 2019

L'imipeneme est très faiblement consommé par la majorité des services. Les services de réanimation connaissent une consommation assez régulière au fil des trois années. Le service d'hématologie connaît également une importante consommation notamment en 2019

C. Discussion

1. Contraintes de l'étude

Plusieurs contraintes ont été rencontrées durant la réalisation de notre travail, éventuellement durant la phase d'interprétation et analyse des résultats, pour cause de :

1. Absence des données de consommation des antibiotiques au CHU avant l'année 2017 par défaut d'accessibilité aux archives.

2. Manque de données concernant la prescription des antibiotiques au niveau des services du CHU.

3. Difficultés de calcul des consommations manuellement, pour absence de logiciel de calcul et d'archivage automatique.

4. Difficultés à interpréter les résultats de consommation du fait de l'absence des données concernant les multiples facteurs modifiant la consommation dont :

- La disponibilité ou rupture des antibiotiques ;
- Les nouveaux schémas thérapeutiques ;
- Les données économiques concernant le budget ;
- Les justifications des changements de prescription.

5. Interruption du travail pratique pour cause de pandémie du Covid-19.

2. Discussion des résultats

2.1. Consommation des antibiotiques par chaque service du CHU inclus dans notre étude

Dans le service de médecine interne, le métronidazole est l'antibiotique le plus consommé en 2017 et en 2018 à raison de 33.2%, et 36.29% respectivement et ce en prophylaxie avant une chirurgie intestinale. En 2019, le service consomme la ciprofloxacine à raison de 17.89% de la consommation globale du service en antibiotique.

Dans le service de cardiologie, la pristinaamycine est l'antibiotique le plus consommé durant ces trois années à raison de 35.68% en 2017, 27.59% en 2018 et 28.75% en 2019 respectivement de la consommation globale du service en antibiotique, et ce en prophylaxie pour les endocardites infectieuses.

Dans le service de maladies infectieuses, le cefotaxime est l'antibiotique le plus consommé en 2017 et 2019 à raison de 29.17% et 27.49 % respectivement, en raison

de son efficacité dans le traitement des infections sévères dues aux germes sensibles au céfotaxime, il est également indiqué dans le traitement des sépticémies et des méningites. Et en 2018 le service consomme majoritairement de l'amoxicilline à raison de 16.36 % de la consommation globale du service en antibiotique.

Dans le service de néphrologie, la céfazoline est l'antibiotique le plus consommé durant les trois années 2017, 2018 et 2019 à raison de 36.96%, 33.53% et 35.64% respectivement, pour son indication dans les infections urogénitales.

Dans le service de gastro-entérologie, le métronidazole est l'antibiotique le plus consommé durant toute cette période à raison de 38.92%, 35.36% et 34.32% respectivement, et ce pour ses nombreuses indications entre autres : l'ulcère gastro-duodéal.

Dans le service de pneumologie, en 2017 et 2018, le service consomme beaucoup plus de l'amoxicilline /acide clavulanique à raison de 40.44% et 40.72% respectivement pour sa très large documentation et son indication dans les infections broncho-pulmonaires, particulièrement les opacités alvéolaires bilatérales. En 2019, le service passe majoritairement à la céfotaxime à raison de 21.78% pour son indication dans le traitement des pneumopathies aiguës communautaires.

Dans de service d'ophtalmologie, en 2017 et 2019, c'est la ciprofloxacine qui domine la consommation à raison de 36% et 51.11% respectivement pour son indication dans le traitement des conjonctivites graves, des kératites, ulcères ou abcès de la cornée ; et en 2018, le service consomme de la céfazoline à raison de 34.97%.

Dans le service d'oncologie, la céfotaxime est l'antibiotique le plus consommé en 2017 à raison de 52% car il est préconisé dans le traitement des neutropénies fébriles, mais en 2018 et 2019 c'est le métronidazole qui représente l'antibiotique le plus consommé à raison de respectivement 23.65% et 31.24%.

Dans le service de neurologie, en 2017 et 2019, la consommation en antibiotiques est dominée par la céfotaxime pour le traitement des méningites à raison de 25.13% et 24.23% respectivement. En 2018, c'est la ciprofloxacine qui représente l'antibiotique le plus consommé dans ce service à raison de 30.23%.

Dans le service de rhumatologie, en 2017 et 2018 la céfotaxime est l'antibiotique le plus consommé à raison de 21.27% et 34.51% respectivement. En 2019, on note le passage de consommation dans ce service au cotrimoxazole à raison de 21.66%.

Dans le service d'endocrinologie, la ciprofloxacine est l'antibiotique le plus consommé en 2017 à raison de 24.08%. En 2018 et 2019, c'est la pristinamycine qui est la plus consommée à raison de, respectivement 26.37% et 23.45%, et ceci dans la prise en charge de l'érysipèle des membres inférieurs chez le diabétique.

Dans le service de dermatologie, c'est la pristinamycine qui représente l'antibiotique le plus consommé durant ces trois années à raison de 49.43% en 2017, 35.40% en 2018 et 49.82% en 2019 pour les mêmes indications retrouvées en endocrinologie citées ci-dessus.

Dans le service d'hématologie, le céfotaxime est l'antibiotique le plus consommé en 2017 et 2018 à raison de 26.83% et 22.46% respectivement. En 2019, c'est l'imipénème-cilastatine qui est le plus consommé à raison de 21.28%.

Dans le service de chirurgie générale, c'est la céfazoline qui représente l'antibiotique le plus consommé durant ces trois années à raison de 43.41% en 2017, 38.97% en 2018 et 37.64% en 2019.

Dans le service de neurochirurgie, c'est la céfazoline qui représente l'antibiotique le plus consommé durant ces trois années à raison de 41.45% en 2017, 37.38% en 2018 et 52.27% en 2019.

Dans le service de chirurgie thoracique, c'est la céfazoline qui représente l'antibiotique le plus consommé durant ces trois années à raison de 51.9% en 2017, 70.28% en 2018 et 50.56% en 2019.

Dans le service de traumatologie, c'est la céfazoline qui représente l'antibiotique le plus consommé durant ces trois années à raison de 63.11% en 2017, 62.93% en 2018 et 49.23% en 2019.

Dans le service d'ORL, le céfotaxime est l'antibiotique le plus consommé en 2017 à raison de 43.86%. En 2018 et 2019, c'est la céfazoline qui est l'antibiotique le plus consommé à raison de 29.14% et 31.24% respectivement.

Dans le service de gynécologie, en 2017 et 2019, le service consomme majoritairement la céfazoline à raison de 59.68% et 71.98% respectivement. En 2018, le céfotaxime est le plus consommé à raison de 22.03%.

Dans le service de pédiatrie chirurgicale, c'est la céfazoline qui représente l'antibiotique le plus consommé durant ces trois années à raison de 33.45% en 2017, 36.02% en 2018 et 34.08% en 2019.

Dans le service de pédiatrie, en 2017 et 2019 c'est le céfotaxime qui est l'antibiotique le plus consommé à raison de 29.98% et 24.93% respectivement. En 2018, le service consomme beaucoup plus de l'amoxicilline à raison de 30.69%.

Dans le service de néonatalogie, en 2017 c'est l'amoxicilline qui représente l'antibiotique le plus consommé à raison de 51.21%, en 2018 il y a un passage à l'érythromycine à raison de 31.93%. En 2019, c'est la céfotaxime qui est le plus consommé à raison de 30.11%.

Dans le pavillon des urgences chirurgicales, c'est la céfazoline qui représente l'antibiotique le plus consommé durant ces trois années à raison de 39.38% en 2017, 42.64% en 2018 et 43.63% en 2019.

Dans le pavillon des urgences médicales, en 2017 et 2019 c'est le céfotaxime qui est l'antibiotique le plus consommé à raison de 32.67% et 18.44% respectivement. En 2018, le service consomme beaucoup plus de l'amoxicilline à raison de 54.44%.

Dans le service de réanimation chirurgicale, c'est le céfotaxime qui représente l'antibiotique le plus consommé durant ces trois années à raison de 24.56% en 2017, 23.94% en 2018 et 22.62% en 2019.

Dans le service de réanimation polyvalente, c'est le céfotaxime qui représente l'antibiotique le plus consommé durant ces trois années à raison de 25.24% en 2017, 17.99% en 2018 et 14.97% en 2019.

Dans le service de réanimation médicale, en 2017, le service consomme le céfotaxime à raison de 25.62%, en 2018, c'est la céftazidime qui domine à raison de 23.74% et en 2019, c'est l'imipénème-cilastatine qui est l'antibiotique le plus consommé à raison de 15.89%.

On note que dans les services chirurgicaux, les services de pédiatrie et les services de réanimation, le céfotaxime constitue majoritairement l'antibiotique le plus consommé, ceci étant dû à ses indications dans le traitement des septicémies, et en prophylaxie des résections endoscopiques de la prostate.

NB : Certains antibiotiques sont majoritairement consommés dans certains services cités ci-dessus pour des raisons qu'on n'a pas pu élucider, en vue des circonstances épidémiologiques durant lesquelles s'est déroulée l'élaboration de notre présent mémoire, et qui nous empêchent d'accéder à ces informations disponibles au niveau des services dits.

2.2. Variation de la consommation des familles d'antibiotiques au CHU de Tizi-Ouzou

Les bêtalactamines constituent la famille d'antibiotiques la plus consommée au CHU du fait de leur très large spectre et de leur bonne tolérance. Leur surconsommation est probablement due au manque d'informations sur l'infection : infection virale et non bactérienne, germe en cause, sensibilité du germe à l'antibiotique prescrit ; ils peuvent être dus aux traitements probabilistes dans le cadre d'urgences par exemple.

2.3. Consommation des sous-classes de bêtalactamines

En 2019, on remarque le passage des prescriptions des céphalosporines de 3^{ème} génération aux céphalosporines de 1^{ère} génération ; néanmoins les C3G restent autant consommés que les C1G, alors qu'il faut privilégier les premières générations d'antibiotiques, notamment ceux ayant un spectre étroit.

2.4. Consommation des antibiotiques par année

Le Cefotaxime est le plus consommé en 2017 car il possède une bonne tolérance, un large spectre et peu d'effets indésirables.

La Cefazoline est l'antibiotique le plus consommé en 2018 et 2019, pour des raisons qu'on n'a pas élucidées.

2.5. Variation de la consommation des familles des antibiotiques par activités durant les trois années 2017, 2018 et 2019

Les services médicaux sont les plus grands consommateurs d'antibiotiques suivis des services chirurgicaux.

En effet, les services de l'activité médicale sont souvent confrontés aux infections bactériennes de tout type, on peut citer : les endocardites en cardiologie, septicémie en hématologie, etc., ce qui justifie l'importante consommation d'antibiotiques dans cette activité.

Quant aux services chirurgicaux, l'antibiothérapie est indispensablement utilisée à visée prophylactique en pré- et post-opératoires.

Les céphalosporines de 3^{ème} génération sont les antibiotiques les plus consommés dans les services médicaux et les services de réanimation durant ces trois années, ceci étant encore une fois lié à leur large spectre et donc à la couverture d'une multitude de germes présents dans ces activités.

Les céphalosporines de 1^{ère} génération sont les plus consommées dans les services chirurgicaux durant ces trois années, ceci représente une meilleure approche de l'antibiothérapie dans ces services largement consommateurs de ces molécules. En effet les 1^{ères} générations sont des antibiotiques à spectre plus étroit et ne sont donc pas aussi générateurs de résistance que les prochaines générations.

La tendance de consommation d'antibiotiques qui sévit en pédiatrie : C3G en 2017 et 2019 et les pénicillines en 2018 ; est en faveur d'un développement de pression de sélection, car ces entités sont classées selon l'ANSM dans la catégorie 1 des antibiotiques particulièrement générateurs de résistance.

Les carbapénèmes font partie des dernières générations de la famille des bêtalactamines. Ce sont des antibiotiques de dernier recours qui connaissent une consommation régulière qui n'a connu aucune baisse durant trois ans dans les services de réanimations essentiellement, puis dans les services médicaux et enfin dans les services chirurgicaux.

Cette cadence serait due à leur large spectre tant convoité par les prescripteurs.

Les imidazolés, les sulfamides, les aminosides, et les glycopeptides sont consommés de façon assez régulière au CHU par l'ensemble des activités incluses dans notre étude durant les années 2017, 2018 et 2019.

Les macrolides sont des antibiotiques consommés variablement par les services de pédiatrie et néonatalogie, car ils constituent une alternative aux pénicillines largement utilisés par ces deux services. Cette utilisation est également justifiée par l'adaptation de ces molécules à la population pédiatrique.

Les polymyxines représentées dans notre étude par la Colistine, sont très peu consommées par la majorité des services en raison de leur néphrotoxicité et neurotoxicité, à l'exception des

services de réanimation où elles sont indiquées en cas d'impasse thérapeutique d'infection urinaire.

La consommation des fluoroquinolones revient principalement à celle de la ciprofloxacine. Celle-ci est de plus en plus consommée au cours de ces trois années par tous les services sauf les services de pédiatrie et néonatalogie (risque d'arthropathie).

Cette croissance de consommation est justifiée par leur très nombreuses indications cliniques, leur large spectre, leur bonne diffusion tissulaire et cellulaire, leur effet bactéricide rapide et intense, ce sont également des antibiotiques concentration-dépendants.

2.5. Consommation des antibiotiques dits critiques au CHU de Tizi-Ouzou

2.5.1. Antibiotiques particulièrement générateurs de résistance bactérienne

L'amoxicilline/Acide clavulanique fait partie des « vieux » antibiotiques les mieux documentés. Il est très consommé par tous les services inclus dans notre étude durant les trois années 2017, 2018 et 2019.

Sa consommation est justifiée par son large spectre et ses multiples indications.

Le service de pneumologie compte la plus importante consommation en Amoxicilline/acide clavulanique durant les trois années de notre étude, car il est indiqué dans le traitement des exacerbations des bronchopneumopathies chroniques et les pneumonies communautaires.

Quant au service d'ORL, sa consommation en cet antibiotique a triplé durant l'année 2019, ce qui appellerait à une rationalisation de prescription, car cette molécule reste un antibiotique particulièrement générateur de résistance.

Quant aux céphalosporines de 3^{ème} génération, dans notre étude, ils sont représentés principalement par le Cetriaxone, le Céfotaxime et le Ceftazidime. Ils possèdent un large spectre, incluant les bactéries gram positif et les bactéries gram négatif ainsi que certaines bactéries anaérobies.

Le Ceftriaxone a connu une rupture à partir du mois de juillet 2018, ce qui explique son absence dans les services du CHU en 2019.

Le service d'ORL présente une exacerbation consommatoire inexpliquée de Ceftriaxone en 2018. Cette surconsommation est alarmante vue le classement du Ceftriaxone dans la liste des antibiotiques particulièrement générateurs de résistance.

Le Cefotaxime est l'antibiotique le plus consommé durant la période de notre étude.

Il est indiqué principalement dans le traitement des septicémies, des endocardites et des méningites.

Cependant, une surconsommation de cet antibiotique favorise d'une façon très importante la résistance bactérienne, car c'est l'un des principaux antibiotiques particulièrement générateur de résistance (des BLSE par production de bêtalactamases).

La Ceftazidime fait partie des C3G mais avec un spectre plus étroit que les autres. Cependant, il a l'avantage d'être le seul parmi cette famille d'antibiotiques à être actif sur *Pseudomonas aeruginosa*.

Cette bactérie étant impliquée dans les infections nosocomiales très souvent observées dans les services de soins intensifs ; ceci explique la large et grande consommation de la Ceftazidime par le service de réanimation.

Les fluoroquinolones représentées dans notre étude par la Ciprofloxacine et l'Ofloxacine connaissent une consommation mitigée.

En effet, le niveau consommatoire de cette famille d'antibiotique relevé dans notre étude correspond à celui de la Ciprofloxacine qui est consommée par tous les services.

L'ofloxacine quant à elle, a connu une perte d'intérêt dans les services du CHU après la venue de la Ciprofloxacine qui présente moins d'effets indésirables que la première.

Reste à signaler que ces deux antibiotiques : la Ciprofloxacine et l'Ofloxacine sont également capables de générer et d'accumuler des résistances bactériennes par de multiples mécanismes.

2.5.2. Antibiotiques de derniers recours

Les Glycopeptides dont la teicoplanine et la vancomycine, représentent les antibiotiques de derniers recours tels que définis par l'ANSM. Ils possèdent un spectre d'action étroit, une bactéricidie lente et temps-dépendante. Ils sont indiqués dans les infections systémiques graves documentées.

La consommation de la vancomycine par les services du CHU est limitée par sa néphrotoxicité qui nécessite un suivi thérapeutique.

La teicoplanine semble moins toxique mais plus coûteuse, ce qui explique sa dispensation au service d'hématologie à la demande.

La colistine possède une activité clinique médiocre au CHU durant la période de notre étude. C'est un antibiotique de composition complexe qui ne doit être utilisé qu'en cas d'absolu nécessité, en cas d'impasse thérapeutique d'infection urinaire observée au service de réanimation.

Cette molécule ancienne délaissée à cause de sa toxicité constitue parfois la seule alternative et revient en première ligne.

Les carbapénèmes sont également des antibiotiques de derniers recours à très large spectre.

L'Ertapeneme est consommé par les services chirurgicaux en raison de son indication prophylactique en post-opératoire.

L'Imipeneme est indiqué chez le patient neutropénique présentant une fièvre dont l'origine bactérienne est suspectée, ce qui justifie sa consommation élevée par le service d'hématologie.

L'Ertapeneme est indiqué en prophylaxie post-opératoire, c'est pour cette raison qu'on lui trouve une consommation croissante dans les services chirurgicaux.

Elle est favorisée à l'Imipénème pour sa fréquence d'administration plus basse.

CONCLUSION GENERALE ET RECOMMANDATIONS

Conclusion

Le mésusage des antibiotiques menace le cœur même de la médecine moderne et l'efficacité à long terme de l'antibiothérapie face au danger constant que sont les maladies infectieuses par l'émergence de résistances bactériennes.

Notre étude avait pour objectif principal d'établir l'état des lieux de la consommation des antibiotiques à usage systémique notamment les antibiotiques dits critiques ; au CHU de Tizi-Ouzou à travers une étude rétrospective étalée sur une période de trois ans allant de 2017 à 2019.

Nous avons pu rapporter une fréquence élevée et en augmentation continue de la consommation globale des antibiotiques à l'hôpital, avec essentiellement une surconsommation dans les services médicaux et chirurgicaux.

Nous avons observé que les bêtalactamines représentent la famille d'antibiotique la plus consommée au niveau de notre établissement de santé plus particulièrement les céphalosporines de 3^{ème} génération.

Nous avons noté également que certains antibiotiques critiques connaissent une surconsommation stable dans le temps.

La Cefotaxime catégorisée parmi les antibiotiques particulièrement générateurs de résistance, est rapportée dans notre étude comme étant l'antibiotique le plus consommé au CHU de Tizi-Ouzou durant cette période.

L'idée n'est pas de trouver une solution permettant d'éviter l'apparition des résistances, car les bactéries trouveront toujours un moyen de s'adapter, elle convient plutôt de préserver le plus longtemps possible l'efficacité des antibiotiques disponibles.

Des mesures élémentaires telles que la rationalisation de la consommation des antibiotiques restent fondamentales pour éviter la perte d'intérêt de l'antibiothérapie.

CONCLUSION GENERALE ET RECOMMANDATIONS

Recommandations

A l'issue de ce travail de mémoire, il apparaît nécessaire d'accélérer la mise en place des stratégies actives dans le milieu hospitalier, notamment pour la surveillance des consommations et le retour d'information aux prescripteurs.

Dans le but de préserver cette ressource précieuse que sont les antibiotiques, les présentes recommandations sont fondées sur la juste utilisation des antibiotiques définie comme : savoir recourir aux antibiotiques (thérapie ou prophylaxie) de façon adaptée, en choisissant le bon produit, pour la durée pertinente et sous la forme adéquate, dans tous les cas où ce type de médicaments est utile mais exclusivement dans ces cas-là.

La stratégie de juste utilisation des antibiotiques s'articule autour de trois axes principaux :

- **Axe stratégique 1** : renforcer l'efficacité de la prise en charge des patients, ceci par :
 - L'amélioration des règles de l'antibiothérapie en rationalisant les protocoles et référentiels de prescription, et en veillant à leur application ;
 - L'information et la formation des professionnels de santé par le développement de la formation continue ;
 - La sensibilisation de la population aux enjeux des résistances bactériennes ;
 - La promotion de l'antibiothérapie documentée.

- **Axe stratégique 2** : préserver l'efficacité des antibiotiques ; ceci par :
 - La surveillance des consommations et des résistances ;
 - L'encadrement des modalités de dispensation des antibiotiques, par la généralisation des prescriptions nominatives et l'établissement d'un socle national minimal d'antibiotiques à dispensation contrôlée ;
 - La constitution d'une base de données de consommation des antibiotiques propre à chaque établissement et sa communication au réseau national de surveillance des résistances (AARN) ;
 - La limitation de l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, dit « critiques » par l'ANSM, et favoriser l'antibiotique à spectre le plus étroit entre deux antibiotiques d'efficacité comparable.

CONCLUSION GENERALE ET RECOMMANDATIONS

- **Axe stratégique 3 :** Promouvoir la recherche, par :
 - La prédiction de l'efficacité des antibiotiques par les tests moléculaires d'identification des germes, et les techniques PCR ;
 - La promotion des diagnostics différentiels entre les infections bactériennes et virales par le développement de techniques utilisant un biomarqueur comme la procalcitonine (PCT) et la calcitonine ;
 - Le développement de Test Rapide d'Oriention Diagnostic afin de distinguer les infections virales des infections bactériennes et d'éviter un traitement inutile.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

1. **Proceedings of The National Academy of Sciences of the United States of America.** PNAS, Proceedings of The National Academy of Sciences of the United States of America. [En ligne] <https://www.pnas.org/>.
2. L'histoire des antibiotiques. *Eurekasanté par VIDAL*. [En ligne] VIDAL, 2009-2020. [Citation : 12 12 2019.] <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/antibiotiques/antibiotiques-c-est-quoi.html?pb=histoire>.
3. **MULLER, Allison.** Bon usage des antibiotiques: résultats d'action dans différents types d'établissement de santé. [Thèse]. 08 Décembre 2017. p. 19.
4. **L.Silver.** The DiscoveryVoid. *Clin Microbiol Rev*. 2011.
5. **BATTRAUD, M. Paul.** La résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité? *La résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité?* [Thèse]. Lille, France : s.n., 1 Mars 2017. pp. 31-34.
6. Le fonctionnement des antibiotiques. [En ligne] <http://www.antibiotique.eu/leur-fonctionnement.html> .
7. **DJERBOUA, Toufik.** Les antibiotiques. [Présentation]. Tizi-Ouzou, Algérie : s.n., 2018.
8. **LESSEUR, Pascal.** Antibiotiques: modes d'action, mécanismes de la résistance. *Formation permanente développement et santé*. [En ligne] 7 Avril 2014. <https://devsante.org/articles/antibiotiques-modes-d-action-mecanismes-de-la-resistance>.
9. **MOHAMMEDI, D.** Classification et mode d'action des antibiotiques. [Présentation]. Alger, Algérie : s.n., 2018.
10. **D. ACHAB, K. AKLI, S. ALILOUCHE, Y. AMGOUD.** L'antibiothérapie en pratique hospitalière. [Rapport de stage]. Tizi-Ouzou, Algérie : s.n., 2012-2013.
11. Mécanismes de résistance aux antibiotiques/ interprétation de l'antibiogramme, J.L. Mainardi. [En ligne]
12. Mécanismes d'action et de résistance aux antibiotiques/ Session interactive autour de l'antibiogramme, <https://docplayer.fr/>. [En ligne]
13. **NIPA.** Antibiotic drugs. [En ligne] <http://www.antibiotics-info.org/tetracycline.html>..
14. Synthèse des protéines bactériennes et mécanisme d'action de certains antibiotiques ; <https://www.alamyimages.fr/photo-image-la-synthese-des-proteines-bacteriennes-et-mecanisme-d-action-de-certains-antibiotiques-95540669.html>. [En ligne]

BIBLIOGRAPHIE

15. *Antibiotic drugs, NIPA.*
16. **O. BEKAKRIA, M.ATTA.** Prescription antibiotique et résistance bactérienne: perception des médecins hospitaliers du CHU de Béjaia. [Mémoire de fin d'étude]. Béjaia, Algérie : s.n., 2018/2019.
17. **ZIAI, Sophie.** La résistance bactérienne aux antibiotiques: apparition et stratégies de lutte. [Thèse]. Limoges, France : s.n., 24 septembre 2014.
18. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** *Liste des antibiotiques critiques.* 2016.
19. *Adaptation d'après Mulvey & Simor, 2009.*
20. Antibiotiques : modes d'action, mécanismes de résistance, <https://devsante.org/articles/antibiotiques-modes-d-action-mecanismes-de-la-resistance>. [En ligne]
21. **AMADEO, Brice.** Consommation des antibiotiques dans les établissements de santé: description, critères d'ajustement, relation avec la politique de bon usage des antibiotiques. [Thèse]. Bordeaux, France : s.n., 30 Novembre 2010.
22. **WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.** *Guidelines for ATC classification and DDD assignment.* Oslo : s.n., 2018. ISSN 1726-4898.
23. **Organisation mondiale de la santé.** *Méthodologie de l'OMS pour un programme mondial de surveillance de la consommation d'antimicrobiens.* OMS. 1.0.
24. **Pascal ASTAGNEAU, Thierry ANCELLE.** *Surveillance épidémiologique: principes, méthode et application en santé publique.* Paris : Lavoisier, 2011. ISBN: 978-2-257-20426-4.
25. **J.F. BUSSIERES, D. THIRION, B. ABOU-ATME, J. LUPIEN.** Applicabilité du système de classification anatomique, thérapeutique et chimique et dose définie journalière aux établissements de santé québécois pour mesurer l'utilisation des médicaments. [Article]. Quebec : s.n., Janvier 2006.
26. **Comité national de suivi du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques.** *Guide pour une méthode de calcul de la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé et en ville.* 2006. Guide.
27. **Kritsotakis EI, Gikas A.** Surveillance of antibiotic use in hospitals: methods, trends and targets. s.l. : Clin Microbiol Infect, 2006. 12: 701-4.
28. **Comité national de suivi du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques.** *Guide pour une méthode de calcul de la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé et en ville.* 2006.

LES ANNEXES

Les annexes

Annexe I : Tableau XII

Tableau XII : Mécanismes de résistance bactérienne selon la classe d'antibiotiques

Classe	Type	Bactéries naturellement R	Bactéries avec R acquise
BETA-LACTAMINES	<i>B-lactamases</i>	Beaucoup d'espèces de Bacilles à GN : - <i>P. aeruginosa</i> - <i>A. baumannii</i> - Entérobactéries → ex. <i>K. pneumoniae</i> : pénicillinase Céphalosporinase	Très répandue parmi les bactéries, notamment chez les Bacilles à GN
	<i>Modification des PLP</i>	- <i>L. monocytogenes</i> - <i>Enterococcus spp.</i> - Bactéries à GP : R à aztréonam et céftazidime Céphalosporine	- <i>Streptococcus pneumoniae</i> - SARM
	<i>Imperméabilité</i>	Certaines bactéries à G- (ex. <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i>) : R à pénicilline G, V et M	- Entérobactéries - <i>P. aeruginosa</i>
	<i>Efflux</i>	Nombreux Bacilles à GN comme les entérobactéries	
AMINOSIDES	<i>Inactivation enzymatique</i>	- <i>Providencia stuartii</i> (entérobactéries)	- Streptocoques - Beaucoup d'entérobactéries - <i>P. aeruginosa</i>
	<i>Imperméabilité membranaire</i>	- Bactéries anaérobies	- <i>P. aeruginosa</i>
	<i>Modification de la cible (mutation ou plasmide)</i>		- <i>E. coli</i> - <i>H. influenzae</i> - <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MACROLIDES	<i>Modification enzymatique de la cible</i>		- Staphylocoques - Streptocoques - Entérocoques
	<i>Imperméabilité</i>	- Bactéries à GN (membrane externe)	- <i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Efflux</i>		- Staphylocoques (rare) - Streptocoques
QUINOLONES	<i>Imperméabilité</i>	- Cocci G+ : 1 ^{ère} génération des quinolones - <i>A. baumannii</i> (norfloxacine)	- <i>E. coli</i>
	<i>Inactivation enzymatique</i>		- Entérobactéries
	<i>Efflux</i>		- Bactéries à GP (Streptocoques, Staphylocoques) - Bacilles à GN (efflux multiple)
	<i>Modification de la cible (défaut d'affinité ou protection de la cible)</i>		Le plus fréquent <i>S. aureus</i> et Bacilles à GN
GLYCOPEPTIDES	<i>Modification de la cible</i>	- certaines bactéries GP (précurseurs de peptidoglycane)	- certains entérocoques (modifications enzymatiques) - <i>S. aureus</i>
	<i>Imperméabilité</i>	- Bactéries à GN	
TÉTRACYCLINES		- SARM - <i>P. aeruginosa</i> - <i>A. baumannii</i>	- Staphylocoques - Streptocoques - Bacilles à GN - Anaérobies Efflux ou modification des ribosomes

LES ANNEXES

Classe	Type	Bactéries naturellement R	Bactéries avec R acquise
FOSFOMYCINE	<i>Imperméabilité</i>	- <i>Listeria monocytogenes</i> - <i>S. saprophyticus</i>	- Staphylocoques - Entérobactéries
SULFAMIDES	<i>Modification cible</i>		- <i>E. coli</i> - <i>S. aureus</i> - <i>S. pneumoniae</i>
	<i>Perméabilité</i>	- <i>P. aeruginosa</i> - <i>Corynebacterium diphtherae</i>	
LINÉZOLIDE	<i>Modification de la cible</i>		- Staphylocoques - Entérocoques

LES ANNEXES

Annexe II : Tableau XIII

Tableau XIII : Classification ATC 5 niveaux

Niveau de la classification ATC	Code	Principe actif	DDJ en grammes	Voie d'administration	DDJ en grammes	Voie d'administration
4	J01CG	INHIBITEURS DE BETALACTAMASES				
5	J01CG01	SULBACTAM	1	P		
4	J01CR	ASSOCIATIONS DE PENICILLINES, INHIBITEURS DE BETALACTAMASES INCLUS				
5	J01CR01	AMPICILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME	2	P		
5	J01CR02	AMOXICILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME	1	O	3	P
5	J01CR03	TICARCILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME	15	P		
5	J01CR05	PIPERACILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME	14	P		
3	J01D	AUTRES BETALACTAMINES				
4	J01DB	CEPHALOSPORINES DE PREMIERE GENERATION				
5	J01DB01	CEFALEXINE	2	O		
5	J01DB03	CEFALOTINE	4	P		
5	J01DB04	CEFAZOLINE	3	P		
5	J01DB05	CEFADROXIL	2	O		
5	J01DB07	CEFATRIZINE	1	O		
5	J01DB08	CEFAPIRINE	4	P		
5	J01DB09	CEFRADINE	2	O, P		
4	J01DC	CEPHALOSPORINES DE SECONDE GENERATION				
5	J01DC01	CEFOXITINE	6	P		
5	J01DC02	CEFUROXIME	0,5	O	3	P
5	J01DC03	CEFAMANDOLE	6	P		
5	J01DC04	CEFACLOR	1	O		
5	J01DC05	CEFOTETAN	4	P		
5	J01DC07	CEFOTIAM				
4	J01DD	CEPHALOSPORINES DE TROISIEME GENERATION				
5	J01DD01	CEFOTAXIME	4	P		
5	J01DD02	CEFTAZIDIME	4	P		
5	J01DD03	CEFSULODINE	4	P		
5	J01DD04	CEFTRIAZONE	2	P		
5	J01DD08	CEFIXIME	0,4	O		
5	J01DD13	CEFPODOXIME	0,4	O		
4	J01DE	CEPHALOSPORINES DE QUATRIEME GENERATION				
5	J01DE01	CEFEPIME	2	P		
5	J01DE02	CEFPIROME	4	P		
4	J01DF	MONOBACTAMS				
5	J01DF01	AZTREONAM	4	P		
4	J01DH	CARBAPENEMS				
5	J01DH02	MEROPENEME	2	P		
5	J01DH03	ERTAPENEME	1	P		
5	J01DH51	IMIPENEME ET INHIBITEUR D'ENZYME	2	P		
3	J01E	SULFAMIDES ET TRIMETHOPRIME				
4	J01EB	SULFAMIDES D'ACTION BREVE				
5	J01EB02	SULFAMETHIZOLE	4	O		
4	J01EC	SULFAMIDES D'ACTION INTERMEDIAIRE				
5	J01EC02	SULFADIAZINE	0,6	O		
4	J01EE	ASSOCIATIONS DE SULFAMIDES ET DE TRIMETHOPRIME, DERIVES INCLUS				
5	J01EE01	SULFAMETHOXAZOLE ET TRIMETHOPRIME	1,92	O		
3	J01F	MACROLIDES, LINCOSAMIDES ET STREPTOGRAMINES				
4	J01FA	MACROLIDES				

LES ANNEXES

Niveau de la classification ATC	Code	Principe actif	DDJ en grammes	Voie d'administration	DDJ en grammes	Voie d'administration	
5	J01FA01	ERYTHROMYCINE	1	O, P	2	O (éthylsuccinate)	
5	J01FA02	SPIRAMYCINE	3	O			
5	J01FA03	MIDECAMYCINE	1	P			
5	J01FA06	ROXITHROMYCINE	0,3	O			
5	J01FA07	JOSAMYCINE	2	O			
5	J01FA09	CLARITHROMYCINE	0,5	O	1	P	
5	J01FA10	AZITROMYCINE	0,3	O			
5	J01FA13	DIRITHROMYCINE	0,5	O			
5	J01FA15	TELITHROMYCINE	0,8	O			
4	J01FF	LINCOSAMIDES					
5	J01FF01	CLINDAMYCINE	1,2	O	1,8	P	
5	J01FF02	LINCOMYCINE	1,8	O, P			
4	J01FG	STREPTOGRAMINES					
5	J01FG01	PRISTINAMYCINE	2	O			
5	J01FG02	QUINUPRISTINE / DALFOPRISTINE	1,5	P			
3	J01G	AMINOSIDES ANTIBACTERIENS					
4	J01GA	STREPTOMYCINES					
5	J01GA01	STREPTOMYCINE	1	P			
4	J01GB	AUTRES AMINOSIDES					
5	J01GB01	TOBRAMYCINE	0,24	P	0,3	INHAL solution	
5	J01GB03	GENTAMICINE	0,24	P			
5	J01GB06	AMIKACINE	1	P			
5	J01GB07	NETILMICINE	0,35	P			
5	J01GB11	ISEPAMICINE					
3	J01M	QUINOLONES ANTIBACTERIENNES					
4	J01MA	FLUROQUINOLONES					
5	J01MA01	OFLOXACINE	0,4	O, P			
5	J01MA02	CIPROFLOXACINE	1	O	0,5	P	
5	J01MA03	PEFLOXACINE	0,8	O, P			
5	J01MA04	ENOXACINE	0,8	O			
5	J01MA05	NORFLOXACINE	0,8	O			
5	J01MA07	LOMEFLOXACINE					
5	J01MA12	LEVOFLOXACINE	0,5	O, P			
5	J01MA14	MOXIFLOXACINE	0,4	O			
4	J01MB	AUTRES QUINOLONES					
5	J01MB02	NALIDIXIQUE ACIDE	4	O			
5	J01MB04	PIPEMIDIQUE ACIDE	0,8	O			
5	J01MB07	FLUMEQUINE	1,2	O			
3	J01R	ASSOCIATIONS D'ANTIBACTERIENS					
4	J01RA	ASSOCIATIONS D'ANTIBACTERIENS					
5	J01RA02	SULFAMIDES EN ASSOCIATION AVEC D'AUTRES ANTIBACTERIENS (SAUF TRIMETHOPRIME)					
3	J01X	AUTRES ANTIBACTERIENS					
4	J01XA	GLYCOPEPTIDES ANTIBACTERIENS					
5	J01XA01	VANCOMYCINE	2	P			
5	J01XA02	TEICOPLANINE	0,4	P			
4	J01XB	POLYMYXINES					
5	J01XB01	COLISTINE	3 MU	P, INHAL solution			

LES ANNEXES

Niveau de la classification ATC	Code	Principe actif	DDJ en grammes	Voie d'administration	DDJ en grammes	Voie d'administration
4	J01XC	ANTIBACTERIENS STEROIDIENS				
5	J01XC01	FUSIDIQUE ACIDE	1,5	O, P		
4	J01XD	DERIVES IMIDAZOLES				
5	J01XD01	METRONIDAZOLE	1,5	P		
5	J01XD03	ORNIDAZOLE	1	P		
4	J01XE	DERIVES DU NITROFURANE				
5	J01XE01	NITROFURANTOINE	0,2	O		
4	J01XX	AUTRES ANTIBACTERIENS				
5	J01XX01	FOSFOMYCINE	8	P	3	O
5	J01XX04	SPECTINOMYCINE	3	P		
5	J01XX05	METHENAMINE	2	O (hippurate)	3	O (mandelate)
5	J01XX07	NITROXOLINE	1	O		
5	J01XX08	LINEZOLIDE	1,2	O, P		

LES ANNEXES

Annexe III: Tableau XIV

Tableau XIV : Recueil des données de consommation des antibiotiques à usage systémique au mois de septembre 2019 par les services du CHU de Belloua

<i>DCI/ Service</i>	pneumo	ophtalmo	orl	onco	Gyneco	neuro	rhumato	ndocrino	dermato	Chir thoraciq	Rea med anesthésie	TOTAL
AMIKACINE INJ 250MG												
AMIKACINE INJ 500MG	6									50	27	
AMOXICILLINE INJ 1G					50	10 6		50		10		
AMOXICILLINE SUSP BUV 250MG/5ML												
AMOXICILLINE/AC CLAVULANIQUE INJ IV 1G/200MG	100		50					12				
AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE INJ IV 500/50MG												
AMPHOTERICINE B INJ 50MG												
AMPHOTERICINE B SUSP BUV 100MG/ML												
AMPICILLINE INJ 1GR												
BENZATHINE BENZYL PENICILLINE INJ 1 200 000UI												
BENZYL PENICILLINE INJ 1 000 000UI				3						26		
CEFAZOLINE INJ IV-IM 1G		8	20 0		55 0		63			312		
CEFOTAXIME INJ IV 1G	115 0	8	73 9	16 9		79		22 2		280	180	
CEFTAZIDIME INJ IV IM 1G		40										
CEFTIZOXIME INJ 1G	300		50		20							
CEFTIZOXIME INJ IV 500MG												

LES ANNEXES

<i>DCI/ Service</i>	pneumo	ophtalmo	orl	onco	Gyneco	neuro	rhumato	ndocrino	dermato	Chir thoraciq	Rea med anesthesie	TOTAL
CEFTRIAXONE INJ IV 1G												
CIPROFLOXACINE INJ IV 200MG/100ML	148	13 6	56	20				17		14	12	
CIPROFLOXACINE INJ IV 400MG	84	24	4	50	34	16		11 9		8	12	
COLISTINE INJ 1 000 000UI										200	29	
DOXYCYCLINE GLES 100MG												
ERTAPENEM SODIQUE 1G INJ												
ERYTHROMYCINE SUSP ORALE 200MG/5ML												
ETHAMBUTOL COMP 400MG	224											
ETHIONAMIDE COMP 250MG												
GENTAMICINE INJ 10MG												
GENTAMICINE INJ 40MG						7				50		
GENTAMICINE INJ 80MG	100	15 0			50	14				50	30	
IMIPENEM/CILASTATINE INJ 500MG/500MG	150	10	33						54	367	71	
ISONIAZIDE COMP 100MG												
ISONIAZIDE COMP 300MG												
KANAMYCINE INJ 1GR												
METRONIDAZOLE COMP 250MG												
METRONIDAZOLE INJ 500MG	50		15 0	40				27 5		75		
METRONIDAZOLE SUSP BUV 125MG/5ML												
OFLOXACINE COMP 200MG												
OFLOXACINE INJ 200MG/40ML	54									9		
OXACILLINE INJ 1 GR												

LES ANNEXES

<i>DCI/ Service</i>	pneumo	ophthalm	orl	onco	Gyneco	neuro	rhumato	ndocrin	dermato	Chir thoraciq	Rea med	TOTAL
PIPERACILLINE INJ 1 GR												
PIPERACILLINE INJ 2 GR												
PRISTINAMYCINE COMP 500 MG	48							400	80			
PYRAZINAMIDE COMP 400MG												
PYRAZINAMIDE COMP 500 MG	400											
RIFAMP / ISONIAZ / PYRAZ COMP 150 / 75 / 400 MG	112											
RIFAMP / ISONIAZ / PYRAZ COMP 60 MG / 30 MG / 150 MG												
RIFAMP/ISONIAZ/PYRAZ/ETHAMB COMP 150/75/400/275MG	424											
RIFAMPICINE / ISONIAZIDE COMP 60MG/30MG							0					
RIFAMPICINE GLES 150 MG												
RIFAMPICINE GLES 300 MG							170					
RIFAMPICINE SOL BUV 100 MG / 5 ML												
RIFAMPICINE/ISONIAZIDE COMP 150MG/75MG												
STREPTOMYCINE INJ 1 G												
SULFAMETHOXAZOLE TRIMETHOPRIME COMP 400/80MG (COTRIMOXAZOLE)												
SULFAMETHOXAZOLE TRIMETHOPRIME INJ 400/80MG (COTRIMOXAZOLE)												
SULFAMETHOXAZOLE TRIMETHOPRIME SUSP BUV 200/40MG/5ML (COTRIMOXAZOLE)												
TEICOPLANINE 400MG INJ												
TEICOPLANINE INJ 200MG												
VANCOMYCINE INJ 500 MG	46	30						9		54		

LES ANNEXES

Annexe IV : Tableau XV

Tableau XV : Valeurs de DDJ 2019

DCI	DDJ 2019
AMIKACINE INJ 250mg	1.00
AMIKACINE INJ 500mg	1.00
AMOXICILLINE INJ 1G	3.00
AMOXICILLINE SUSP BUV 250MG/5ML	1.50
AMOXICILLINE/AC CLAVULANIQUE INJ 1G/200MG	3.00
AMOXICILLINE/AC CLAVULANIQUE INJ 500MG/50MG	3.00
AMPICILLINE INJ 1G	6.00
BENZYL PENICILLINE 1000000 UI	6.00
CEFAZOLINE INJ IV IM 1G	3.00
CEFOTAXIME IV INJ 1G	4.00
CEFTAZIDIME IV IM INJ 1G	4.00
CEFTIZOXIME INJ 1G	4.00
CEFTIZOXIME INJ 500MG	4.00
CEFTRIAZONE INJ IV 1G	2.00
CIPROFLOXACINE INJ IV 200MG/100ML	0.80
CIPROFLOXACINE INJ IV 400MG	0.80
COLLISTINE INJ 1000000 UI	9.00
DOXYCYCLINE GLES 100MG	0.10
ERTAPENEME SODIQUE 1G INJ	1.00
ERYTHROMYCINE SUSP ORALE 200MG/5ML	1.00
GENTAMYCINE INJ 10MG	0.24
GENTAMYCINE INJ 40MG	0.24
GENTAMYCINE INJ 80MG	0.24
IMIPENEME/CILASTATINE INJ 500/500MG	2.00
KANAMYCINE INJ 1G	3.00
METRONIDAZOLE COMP 250MG	2.00
METRONIDAZOLE INJ 500MG	1.50
METRONIDAZOLE SUSP BUV 125MG/5ML	2.00
OFLOXACINE INJ 200MG/40ML	0.40
PRISTINAMYCINE COMP 500MG	2.00
STREPTOMYCINE INJ 1G	1.00
SULFAMETHOXAZOLE TRIMETHOPRIME COMP 400/80MG	1.60
SULFAMETHOXAZOLE TRIMETHOPRIME INJ 400/80MG	1.60
SULFAMETHOXAZOLE TRIMETHOPRIME SUSP BUV 200/40/5ML	1.60
TEICOPLANINE INJ 400MG INJ	0.40
TEICOPLANINE INJ 200MG	0.40
VANCOMYCINE INJ 500MG	2.00

LES ANNEXES

Annexe V : Tableau XVI

Tableau XVI : Calcul du nombre de DDJ des antibiotiques à usage systémique au service de maladies infectieuses durant l'année 2019

DCI	Dosage (g)	Consommation	Grammage	DDJ 2019	Nbre DDJ
AMIKACINE INJ 250mg	0.25	20.00	5.00	1.00	5.00
AMIKACINE INJ 500mg	0.50	354.00	177.00	1.00	177.00
AMOXICILLINE INJ 1G	1.00	2250.00	2250.00	3.00	750.00
AMOXICILLINE SUSP BUV 250MG/5ML	3.00	0.00	0.00	1.50	0.00
AMOXICILLINE/AC CLAVULANIQUE INJ 1G/200MG	1.00	1340.00	1340.00	3.00	446.67
AMOXICILLINE/AC CLAVULANIQUE INJ 500MG/50MG	0.50	170.00	85.00	3.00	28.33
AMPICILLINE INJ 1G	1.00	0.00	0.00	6.00	0.00
BENZYL PENICILLINE 1000000 UI	0.60	2835.00	1701.00	6.00	283.50
CEFAZOLINE INJ IV IM 1G	1.00	1650.00	1650.00	3.00	550.00
CEFOTAXIME IV INJ 1G	1.00	10502.00	10502.00	4.00	2625.50
CEFTAZIDIME IV IM INJ 1G	1.00	585.00	585.00	4.00	146.25
CEFTIZOXIME INJ 1G	1.00	1643.00	1643.00	4.00	410.75
CEFTIZOXIME INJ 500MG	0.50	0.00	0.00	4.00	0.00
CEFTRIAXONE INJ IV 1G	1.00	0.00	0.00	2.00	0.00
CIPROFLOXACINE INJ IV 200MG/100ML	0.20	687.00	137.40	0.80	171.75
CIPROFLOXACINE INJ IV 400MG	0.40	1339.00	535.60	0.80	669.50
COLLISTINE INJ 1000000 UI	0.10	415.00	41.50	9.00	4.61
DOXYCYCLINE GLES 100MG	0.10	252.00	25.20	0.10	252.00
ERTAPENEME SODIQUE 1G INJ	1.00	180.00	180.00	1.00	180.00
ERYTHROMYCINE SUSP ORALE 200MG/5ML	4.00	0.00	0.00	1.00	0.00
GENTAMYCINE INJ 10MG	0.01	0.00	0.00	0.24	0.00
GENTAMYCINE INJ 40MG	0.04	350.00	14.00	0.24	58.33
GENTAMYCINE INJ 80MG	0.08	1550.00	124.00	0.24	516.67
IMIPENEME/CILASTATINE INJ 500/500MG	0.50	1943.00	971.50	2.00	485.75
KANAMYCINE INJ 1G	1.00	0.00	0.00	3.00	0.00
METRONIDAZOLE COMP 250MG	0.25	1110.00	277.50	2.00	138.75
METRONIDAZOLE INJ 500MG	0.50	1773.00	886.50	1.50	591.00
METRONIDAZOLE SUSP BUV 125MG/5ML	3.00	0.00	0.00	2.00	0.00

LES ANNEXES

DCI	Dosage (g)	Consommation	Grammage	DDJ 2019	Nbre DDJ
OFLOXACINE INJ 200MG/40ML	0.20	123.00	24.60	0.40	61.50
PRISTINAMYCINE COMP 500MG	0.50	752.00	376.00	2.00	188.00
STREPTOMYCINE INJ 1G	1.00	0.00	0.00	1.00	0.00
SULFAMETHOXAZOLE TRIMETHOPRIME COMP 400/80MG	0.40	920.00	368.00	1.60	230.00
SULFAMETHOXAZOLE TRIMETHOPRIME INJ 400/80MG	0.40	890.00	356.00	1.60	222.50
SULFAMETHOXAZOLE TRIMETHOPRIME SUSP BUV 200/40/5ML	5.00	3.00	15.00	1.60	9.38
TEICOPLANINE INJ 400MG INJ	0.40	0.00	0.00	0.40	0.00
TEICOPLANINE INJ 200MG	0.20	0.00	0.00	0.40	0.00
VANCOMYCINE INJ 500MG	0.50	1390.00	695.00	2.00	347.50

LES ANNEXES

Annexe VI : Tableau XVII

Tableau XVII : Calcul du nombre de DDJ/ 1000JH des antibiotiques à usage systémique au service de maladies infectieuses durant l'année 2019

DCI	Nbre DDJ	DDJ*1000	JH	DDJ/1000JH
AMIKACINE	182.00	182000.00	7624.00	23.87
AMOXICILLINE	750.00	750000.00	7624.00	98.37
AMOXICILLINE/AC CLAVULANIQUE	475.00	475000.00	7624.00	62.30
AMPICILLINE	0.00	0.00	7624.00	0.00
BENZYLPENICILLINE	283.50	283500.00	7624.00	37.19
CEFAZOLINE	550.00	550000.00	7624.00	72.14
CEFOTAXIME	2625.50	2625500.00	7624.00	344.37
CEFTAZIDIME	146.25	146250.00	7624.00	19.18
CEFTIZOXIME	410.75	410750.00	7624.00	53.88
CEFTRIAXONE	0.00	0.00	7624.00	0.00
CIPROFLOXACINE	841.25	841250.00	7624.00	110.34
COLLISTINE	4.61	4611.11	7624.00	0.60
DOXYCYCLINE	252.00	252000.00	7624.00	33.05
ERTAPENEME	180.00	180000.00	7624.00	23.61
ERYTHROMYCINE	0.00	0.00	7624.00	0.00
GENTAMYCINE	575.00	575000.00	7624.00	75.42
IMIPENEME/CILLASTATINE	485.75	485750.00	7624.00	63.71
KANAMYCINE	0.00	0.00	7624.00	0.00
METRONIDAZOLE	729.75	729750.00	7624.00	95.72
OFLOXACINE	61.50	61500.00	7624.00	8.07
PRISTINAMYCINE	188.00	188000.00	7624.00	24.66
STREPTOMYCINE	0.00	0.00	7624.00	0.00
COTRIMOXAZOLE	461.88	461875.00	7624.00	60.58
TEICOPLANINE	0.00	0.00	7624.00	0.00
VANCOMYCINE	347.50	347500.00	7624.00	45.58

RESUME

Résumé

Le succès de la préservation d'une antibiothérapie efficace exige un usage rationnel de ces médicaments. Dans notre étude, nous abordons la surveillance de la consommation des antibiotiques à usage systémique, plus particulièrement les antibiotiques dits critiques selon l'ANSM ; ceci dans le but d'établir un état des lieux en milieu hospitalier, qui est dans notre cas le CHU de Tizi-Ouzou. Pour cela, nous utilisons un indicateur chiffré recommandé par l'OMS, il s'agit du Nombre de doses définies journalières rapporté aux mille journées d'hospitalisation (DDJ/1000JH). Nous rapportons une fréquence élevée et en augmentation continue de la consommation globale des antibiotiques spécialement les céphalosporines de 3^{ème} génération qui sont particulièrement générateurs de résistance ; ceci par la plupart des services du CHU. Nous observons aussi une consommation accrue en certains antibiotiques dits critiques principalement la Cefotaxime. A l'issue de ce travail de mémoire, il apparaît nécessaire d'accélérer la mise en place des stratégies actives dans le milieu hospitalier, notamment pour la surveillance des consommations et le retour d'information aux prescripteurs en ce qui concerne les résistances bactériennes aux antibiotiques.

Abstract

Successful preservation of effective antibiotherapy requires the rational use of these drugs. In our study, we approach the monitoring of the consumption of antibiotics for systemic use, more particularly the so-called critical antibiotics according to the ANSM; this in order to establish an evaluation of the situation in the hospital environment, which in our case is the university hospital of Tizi-Ouzou. For this, we use a numerical indicator recommended by the WHO, which is the Number of defined daily doses per thousand days of hospitalization (DDD/1000DH). We report a high frequency and continuous increase in the global consumption of antibiotics, especially 3rd generation cephalosporins which are particularly generators of resistance; this by the majority of services in the hospital. We also observe an increased consumption of some critical antibiotics, mainly Cefotaxime. At the end of this study, it appears necessary to accelerate the implementation of active strategies in the hospital environment, in order to monitor consumption and provide feedback to prescribers concerning antimicrobial resistance.