

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

Année 2007



N°40

EVALUATION CRITIQUE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES DANS L'ANGINE Etude prospective menée au centre de santé HAY EL HASSANI à Casablanca (MAROC)

T H E S E

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(DIPLOME D'ETAT)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 02 JUILLET 2007

Par

Ahlam CHERRAD

Née le 02 Novembre 1978 à Casablanca (MAROC)

MEMBRES DU JURY

PRESIDENT	:	M. Issa LO	Professeur
MEMBRES	:	M. Cheikh Saad-Bouh BOYE	Professeur
		M. Mamadou BADIANE	Maître de conférences agrégé
		M. Bara NDIAYE	Maître de conférences agrégé
DIRECTEUR DE THESE	:	M. Cheikh Saad-Bouh BOYE	Professeur

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

**FACULTE DE MEDCINE DE PHARMACIE
ET D'ODONTO – STOMATOLOGIE**

DECANAT & DIRECTION

DOYEN

M. CHEIKH S. B. BOYE

PREMIER ASSESSEUR

M. ABDARAHMANE DIA

DEUXIEME ASSESSEUR

M. MALICK SEMBENE

**CHEF DES SERVICES
ADMINISTRATIFS**

M. AMADOU TIDIANE LY

Dakar, le 11 décembre 2006

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2006–2007

I-MEDECIN

PROFESSEURS TITULAIRES

M. José Marie	AFOUTOU	Histologie-Embryologie
M. Mamadou	BA	Pédiatrie
M. Mamadou	BA	Urologie
M. Serigne Abdou	BA	Cardiologie
M. Moussa	BADIANE	Radiologie
M. Seydou Boubakar	BADIANE	Neurochirurgie
M. Cheikh Ahmed Tidiane	CISSE	Gynécologie-Obstétrique
M. Fallou	CISSE	Physiologie
M. Moussa Fafa	CISSE	Bactériologie-Virologie
M. Abdarahmane	DIA	Anatomie-Chirurgie Générale
M. Baye Assane	DIAGNE	Urologie
M. Lamine	DIAKHATE	Hématologie
M. Amadou Gallo	DIOP	Neurologie
M. Bernard Marcel	DIOP	Maladies Infectieuses
M. EL Hadj Malick	DIOP... O-R-L	
MmeThérèse MOREIRA	DIOP	Médecine Interne
M. Alassane	DIOUF	Gynécologie-Obstétrique
M. Boucar	DIOUF	Néphrologie
M. Raymond	DIOUF	O.R.L
M. Souvasin	DIOUF	Orthopédie-Traumatologie
M. Babacar	FALL	Chirurgie Générale
M. Ibrahima	FALL	Chirurgie Pédiatrique
Mme Sylvie SECK	GASSAMA	Biophysique
M. Oumar	GAYE	Parasitologie
M. Lamine	GUEYE	Physiologie
M. Momar	GUEYE	Psychiatrie
*M. Serigne Maguèye	GUEYE	Urologie
M. Abdoul Almamy	HANE	Pneumophtisiologie
*M. Mamadou Mourtalla	KA	Médecine Interne
M. Abdoul	KANE	Cardiologie
M. Victorino	MENDES	Anatomie Pathologique
M. Jean Charles	MOREAU	Gynécologie-Obstétrique
M. Abdoulaye	NDIAYE	Anatomie Orthopédie
Traumato		
M. Bassirou	NDIAYE	Dermatologie
M. Ibrahima Pierre	NDIAYE	Neurologie

*M. Madoune Robert	NDIAYE	Ophtalmologie
M. Mouhamadou	NDIAYE	Chirurgie Thoracique&Cardio-vasculaire
M. Mouhamadou Mansour	NDIAYE	Neurologie
Mme Mbayang NIANG	NDIAYE	Physiologie
M. Papa Amadou	NDIAYE	Ophtalmologie
*M. Mamadou	NDOYE	Chirurgie Infantile
*M. Youssoupha	SAKHO	Neurochirurgie
Mme Bineta KA	SALL	Anesthésie-Réanimation
M. Mohamadou Guélaye	SALL	Pédiatrie

* Associé

M. Niama DIOP	SALL	Biochimie Médicale
M. Abdoulaye	SAMB	Physiologie
M. Abibou	SAMB	Bactériologie-virologie
M. Moustapha	SARR	Cardiologie
M. Mamadou	SARR	Pédiatrie
§Mme Awa Marie COLL	SECK	Maladies Infectieuses
M. Seydina Issa Laye	SEYE	Orthopédie-Traumatologie
M. Abdourahmane	SOW	Maladies Infectieuses
M. Ahmad Iyane	SOW	Bactériologie-Virologie
M. Housseyn Dembel	SOW	Pédiatrie
M. Mamadou Lamine	SOW	Médecine Légale
*M Pape Salif	SOW	Maladies Infectieuses
Mme.Haby SIGNATE	SY	Pédiatrie
M. Mouhamadou Habib	SY	Orthopédie-Traumatologie
M. Cheickna	SYLLA	Urologie
M. Doudou	THIAM	Hématologie
*M. Cheikh Tidiane	TOURE	Chirurgie Générale
M. Meïssa	TOURE	Biochimie Médicale
M. Alassane	WADE	Ophtalmologie.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Mohamed Diawo	BAH	Gynécologie-Obstétrique
M. Boubacar	CAMARA	Pédiatrie
M. Jean Marie	DANGOU	Anatomie et Cytologie Patholog.
Mme Anta TAL	DIA	Médecine Préventive
*M Ibrahima	DIAGNE	Pédiatrie
*M. Massar	DIAGNE	Neurologie
M. Djibril	DIALLO	Gynécologie Obstétrique
*+M. Issakha	DIALLO	Santé Publique
*M. Mame Thierno	DIENG	Dermatologie
M. Yémou	DIENG	Parasitologie

M. El Hadj Ibrahima	DIOP	Orthopédie-Traumatologie
M. Ibrahima Bara	DIOP	Cardiologie
M. Mamadou	DIOP	Anatomie
M. Saïd Norou	DIOP	Médecine Interne
Mme. Elisabeth	DIOUF	Anesthésiologie-Réanimation
M. Mamadou Lamine	DIOUF	Hépatologie / Gastro-Entérologie
M. Saliou	DIOUF	Pédiatrie
+ Mme. Mame Awa	FAYE	Maladies Infectieuses
M. Oumar	FAYE	Parasitologie
Mme Gisèle WOTO	GAYE	Anatomie Pathologique
M. Assane	KANE	Dermatologie
*M. Mouhamadou	MBENGUE	Hépathologie / Gastro-Entérologie
*M. Claude	MOREIRA	Pédiatrie
M. Issa	NDIAYE	O.R.L
M. Ousmane	NDIAYE	Pédiatrie
M. Alain Khassim	NDOYE	Urologie
M. Abdou	NIANG	CM / Néphrologie
M. El Hadji	NIANG	Radiologie

+ Disponibilité

* Associé

§ Détachement

M. EL Hassane	SIDIBE	Endocrinologie-Métabolisme Nutrition-
Diabétologie		
*M. Masserigne	SOUMARE	Maladies Infectieuses
M. Omar	SYLLA	Psychiatrie
M. Alé	THIAM	Neurologie

MAITRES-ASSISTANTS

Mme Fatou Diallo	AGNE	Biochimie Médicale
Mme Aïssata LY	BA	Radiologie
M. EL Hadj Amadou	BA	Ophtalmologie
Mme Mariama GUEYE	BA	Gynécologie-Obstétrique
M. Momar Codé	BA	Neurochirurgie
Mme Ndèye Méry DIA	BADIANE	Maladies Infectieuses
M. Mamadou Diarrah	BEYE	Anesthésie-Réanimation
M. El Hadj Souleymane	CAMARA	Orthopédie-Traumatologie
Mme. Mariama Safiétou KA	CISSE	Médecine Interne
M. André Vauvert	DANSOKHO	Orthopédie-Traumatologie
M. Ahmadou	DEM	Cancérologie
M. Bay Karim	DIALLO	O.R.L
M. Saïdou	DIALLO	Rhumatologie
* M. Babacar	DIAO	Urologie

M. Maboury		DIAO	Cardiologie
M. Alassane		DIATTA	Biochimie Médicale
M. Charles Bertin		DIEME	Orthopédie-traumatologie
M. Madieng		DIENG	Chirurgie Générale
M. Saliou		DIOP	Hématologie
Mme. Sokhna	BA	DIOP	Radiologie
Mme Fatou	SENE	DIOUF	Neurologie
Mme Awa Oumar	TOURE	FALL	Hématologie
Mme Mame Coumba	GAYE	FALL	Médecine Légale
M. Pape Ahmed		FALL	Urologie
M. Oumar		FAYE	Histologie-Embryologie
Mme Ndèye Ramatoulaye	Diagne	GUEYE	Pédiatrie
M. EL Hadj Fary		KA	Clinique Médicale/Néphrologie
M. Oumar		KANE	Anesthésie-Réanimation
*M. Abdoul Aziz		KASSE	Cancérologie
M. Ibrahima		KONATE	Chirurgie Générale
M. Abdoulaye		LEYE	Clinique Médicale / Médecine
Interne			
Mme Aminata	DIACK	MBAYE	Pédiatrie
Mme Ndèye Maïmouna	NDOUR	MBAYE	Médecine Interne II
M. Mamadou		MBODJ	Biophysique
+ M. Philipe Marc		MOREIRA	Gynécologie
M. Moustapha		NDIAYE	Neurologie
* M. Papa		NDIAYE	Médecine Préventive
*M. Cheikh Tidiane		NDOUR	Maladies Infectieuses
M. Jean Marc Ndiaga		NDOYE	Anatomie
Mme Marie	DIOP	NDOYE	Anesthésie-Réanimation
M. Ndaraw		NDOYE	Neurochirurgie

* Associé

+ Disponibilité

M. Oumar		NDOYE	Biophysique
M. Gabriel		NGOM	Chirurgie Infantile
Mme Suzanne Oumou		NIANG	Dermatologie
M. Abdoulaye		POUYE	CM / Médecine Interne I
Mme Paule Aïda	NDOYE	ROTH	Ophtalmologie
Mme Anne Aurore		SANKALE	Chirurgie Générale
Mme Anna		SARR	Médecine Interne
M. Doudou		SARR	Psychiatrie
M. Ndéné Gaston		SARR	Biochimie Médicale
M. Amadou Makhtar		SECK	Psychiatrie
M. Gora		SECK	Physiologie
M. Moussa		SEYDI	Maladies Infectieuses
Mme Hassanatou	TOURE	SOW	Biophysique
Mme Aïda		SYLLA	Psychiatrie
M. Abdourahmane		TALL	O.R.L

M. Mamadou Habib	THIAM	Psychiatrie
M. Silly	TOURE	Stomatologie
Mme Aïssatou Magatte	WANE	Ophtalmologie
M. Issa	WONE	Médecine Préventive

ASSISTANTS

Mme Nafissatou Ndiaye	BA	Anatomie Pathologique
M. Boubacar Samba	DANKOKO	Médecine Préventive
M. Abdoulaye Séga	DIALLO	Histologie-Embryologie
M. Dialo	DIOP	Bactériologie-Virologie
M. Babacar	FAYE	Parasitologie
M. Assane	NDIAYE	Anatomie
M. Jean Louis Abdourahim	NDIAYE	Parasitologie
M. Mor	NDIAYE	Médecine Légale
*M. Ibrahima	SECK	Médecine Préventive
M. Kamadore	TOURE	Médecine Préventive

CHEFS DE CLINIQUE-ASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

M. Idrissa	BA	Psychiatrie
M. Amadou Gabriel	CISS	Chirurgie Thoracique & cardiovasc.
M. Mamadou	CISSE	Chirurgie Générale
M. Mamadou Lamine	CISSE	Gynécologie-Obstétrique
Mme Mame Salimata DIENE	COLY	Neurochirurgie
M. Mamadou	COUME	Médecine Interne
M. Abdoulaye	DANFA	Psychiatrie
M. Daouda	DIA	Médecine Interne I
M. Oumar	DIARRA	Chirurgie Générale
M. Ansoumana	DIATTA	Pneumologie
* M. Mamadou Moustapha	DIENG	Cancérologie
* Mme Marie Edouard Faye	DIEME	Gynécologie-Obstétrique
M. Pape Saloum	DIOP	Chirurgie Générale
M. Rudolph	DIOP	Stomatologie

* Associé
& Détachement

Mlle Sylvie Audrey G.	DIOP	Maladies Infectieuses
M. Amadou Lamine	FALL	Pédiatrie
M. Lamine	FALL	Pédopschysatrie

M. Pape Macoumba	GAYE	Cancéro-radiothérapie
M. Ousmane	KA	Chirurgie Générale
Mme Roughyatou	KA	Bactériologie
M. Adama	KANE	Cardiologie
Mme Yacine DIA	KANE	Pneumologie
Mme Fatimata	LY	Dermatologie
M. Noël Magloire	MANGA	Maladies Infectieuses
M. Magatte	MBAYE	Gynécologie-Obstétrique
M. Amadou Koura	NDAO	Neurologie
*M. Malick	NDIAYE	O.R.L
Mme Marième	NDIAYE	Psychiatrie
M. Souhaïbou	NDONGO	Médecine Interne I
M. Lamine	NIANG	Urologie
Mme Marguerite Edith D.	QUENUM	Ophtalmologie
M. André Daniel	SANE	Orthopédie-Traumatologie
M. Jean Claude François	SANE	Orthopédie-Traumatologie
Mme Fatou Samba D. NDIAYE	SENE	Médecine Interne
M. Assane	SYLLA	Pédiatrie
M. Alioune Badara	THIAM	Neurochirurgie
Mme Nafissatou Oumar	TOURE	Pneumologie

ATTACHES CHEFS DE CLINIQUE

ATTACHES-ASSISTANTS

Mme Marie Joseph	DIEME	Anatomie Pathologique
M. Lamine	MANE	Anatomie
M. Aynina	NDIAYE	Anatomie
M. Boucar	NDONG	Biophysique
Mme Fatou Bintou SAR	SARR	Physiologie
M. Mohamed Maniboliot	SOUMAH	Médecine légale

*Associé

II-PHARMACIE

PROFESSEURS TITULAIRES

M. Emmanuel	BASSENE	Pharmacognosie et Botanique
M. Cheikh Saad Bouh	BOYE	Bactériologie-Virologie
*M. Aynina	CISSE	Biochimie Pharmaceutique
Mme Aïssatou Gaye	DIALLO	Bactériologie-Virologie
M. Alioune	DIEYE	Immunologie
M. Pape Amadou	DIOP	Biochimie Pharmaceutique
M. Amadou	DIOUF	Toxicologie
* M. Babacar	FAYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Issa	LO	Pharmacie Galénique
* M. Souleymane	MBOUP	Bactériologie-Virologie
* M. Omar	NDIR	Parasitologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Mounirou	CISS	Toxicologie
Mme Aminata SALL	DIALLO	Physiologie Pharmaceutique
M. Mounibé	DIARRA	Physique Pharmaceutique
*M. Amadou Moctar	DIEYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Yérim Mbagnick	DIOP	Chimie Analytique
M. Bara	NDIAYE	Chimie Analytique
Mme. Philomène LOPEZ	SALL	Biochimie Pharmaceutique
M. Oumar	THIOUNE	Pharmacie Galénique

MAITRES-ASSISTANTS

Melle Issa Bella	BAH	Parasitologie
MelleThérèse	DIENG	Parasitologie
M. Tandakha Ndiaye	DIEYE	Immunologie
M. Djibril	FALL	Pharmacie Chimique & Chimie Organique
M. Mamadou	FALL	Toxicologie
M. Modou	LO	Botanique
Mme Aïssatou GUEYE	NDIAYE	Bactériologie-Virologie
*M. Augustin	NDIAYE	Physique Pharmaceutique
*M. Mamadou	NDIAYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie

Mme Maguette D.SYLLA	NIANG	Biochimie Pharmaceutique
Mme Rita B.	NONGONIERMA	Pharmacognosie
M. Mamadou	SARR	Physiologie Pharmaceutique
M. Matar	SECK	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
M. Guata Yoro	SY	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Alassane	WELE	Chimie Physique

ASSISTANTS

Mme Rokhaya Ndiaye	DIALLO	Biochimie Pharmaceutique
M. William	DIATTA	Botanique
M. Ahmédou Bamba K.	FALL	Pharmacie Galénique

* Associé

M. Alioune Dior	FALL	Pharmacognosie
Mme Roughyatou	KA	Bactériologie-Virologie
M. Modou Oumy	KANE	Physiologie Pharmaceutique
M. Pape Madieye	GUEYE	Biochimie Pharmaceutique
M. Gora	MBAYE	Physique Pharmaceutique
M. Daouda	NDIAYE	Parasitologie
M. Idrissa	NDOYE	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
Mme Awa Ndiaye	SY	Pharmacologie & Pharmacodynamie

ATTACHES

Mme Kady Diatta	BADJI	Botanique
M. Amadou	DIOP	Chimie Analytique
M. Djiby	FAYE	Pharmacie Galénique
M. Babacar	MBENGUE	Immunologie
M. Serigne Oumar	SARR	Chimie Analytique

* Associé

III- CHIRURGIE DENTAIRE

PROFESSEUR TITULAIRE

&Mme Ndioro	NDIAYE	Odontologie Préventive et Sociale
* M. Boubacar	DIALLO	Chirurgie Buccale
M. Papa Demba	DIALLO	Parodontologie
M. Malick	SEMBENE	Parodontologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

&Mme Charlotte FATY	NDIAYE	Chirurgie Buccale
---------------------	--------	-------------------

MAITRES ASSISTANTS

Mme Aïssatou	TAMBA	BA	Pédodontie - Prévention
Mme Khady	DIOP	BA	Orthopédie Dento - Faciale
M Henri Michel		BENOIST	Parodontologie
M. Daouda		CISSE	Odontologie Préventive et Sociale
*M. Falou		DIAGNE	Orthopédie Dento-Faciale
Mme Adam Marie SECK		DIALLO	Parodontologie
Mme Fatou		DIOP	Pédodontie - Prévention
M. Malick		FAYE	Pédodontie
Melle Fatou		GAYE	Odontologie Conservatrice
Endodontie			
M. Abdoul Wahab		KANE	Odontologie Conservatrice
Endodontie			
*M. Pape Ibrahima		NGOM	Orthopédie Dento - Faciale
*M. Mohamed Talla		SECK	Prothèse Dentaire
Mme Soukèye	DIA	TINE	Chirurgie Buccale
M. Babacar		TOURE	Odontologie Conservatrice
Endodontie			
M. Abdoul Aziz		YAM	Pédodontie – Prévention

ASSISTANTS

M. Abdou	BA	Chirurgie Buccale
----------	----	-------------------

M. Khaly	BANE	Odontologie Conservatrice
Endodontie		
Mme Bineta Cathérine G.	BARRY	Chirurgie Buccale
M. Khalifa	DIENG	Odontologie Légale
*M. Lambane	DIENG	Prothèse Dentaire
M. Abdoulaye	DIOUF	Parodontologie
M. Massamba	DIOUF	Odontologie Préventive et
Sociale		
M. Babacar	FAYE	Odontologie Conservatrice
Endodontie		
M. Daouda	FAYE	Odontologie Préventive et
Sociale		
Mme Fatou	LEYE	Odontologie Conservatrice
Endodontie		
M. Cheikh Mouhamadou M.	LO	Odontologie Préventive et
Sociale		
*M. Malick	MBAYE	Odontologie Conservatrice
Endodontie		
M. El Hadj Babacar	MBODJ	Prothèse Dentaire
M. Edmond	NABHANE	Prothèse Dentaire
M. Cheikh	NDIAYE	Prothèse Dentaire
M. Paul Débé Amadou	NIANG	Chirurgie Buccale
Mme Farimata Youga DIENG	SARR	Matières Fondamentales
M. Mouhamed	SARR	Odontologie Conservatrice
Endodontie		
M. Saïd Nourou	TOURE	Prothèse Dentaire

* Associé
& Détachement

ATTACHES

Mme Mame Coumba	GUEYE	Odontologie Pédiatrique
M. Alpha	KOUNTA	Chirurgie Buccale
M. Oumar Harouna	SALL	Matières Fondamentales

PAR LA GRACE D'ALLAH

Le Tout Puissant et Miséricordieux

Au Nom du Prophète Mohamed (PSL)

Je dédie ce travail...

*A LA MEMOIRE DE
MES GRANDS PARENTS*

*Je sais que si vous étiez parmi nous aujourd'hui, vous auriez été si fière
de moi.*

Mais Dieu en a décidé autrement.

Que ce travail soit une prière pour le repos de vos âmes.

Dans mon cœur, vous demeurerez toujours...

A MES PARENTS

Vous m'avez toujours conseillé et guidé dans la voie du travail. Vous n'avez cessé de me soutenir durant toutes les années de mes études dont vous avez suivi le déroulement avec beaucoup d'intérêt et d'encouragement.

Aucun mot ne saurait exprimer l'estime, le dévouement et le respect que je vous porte. Votre amour, votre sagesse et vos sacrifices ont été pour moi l'exemple de la persévérance.

Que ce travail soit pour vous le gage de ma reconnaissance et de mon affection éternelle.

Puisse Dieu, vous prêter longue vie afin que je puisse vous combler.

Je vous Aime.

A MES FRÈRES : ACHRAF, ANIS ET A MA BELLE SŒUR :

ILHAM

Avec tout mon amour,

Je vous souhaite un avenir brillant et une vie pleine de joie.

Que Dieu vous protège.

A MA PETITE RANIA

Ta venue au monde rend l'année 2007 la plus belles années.

Même si je ne t'ai pas encore vu, je sais déjà que je t'Aime plus que tous.

A MON TUTEUR Mr SAIDI IDRISSA

Grâce à vous j'ai pu venir au Sénégal et réaliser mon rêve, celui de faire des études Pharmaceutique.

Je ne vous remercierai jamais assez et j'espère que ce travail que je vous dédie vous exprimera ma profonde reconnaissance.

A MA CHÈRE TANTE FATIHA

Je ne te remercierai jamais assez pour tout l'aide et tout le soutien que tu ma apporté, j'espère te voir bientôt rétabli et parmi nous.

A TOUTES MES TANTES ET A TOUS MES ONCLES

Vous m'avez soutenu et encouragé.

J'espère que vous êtes fière de moi.

Que ce travail soit le témoignage de toute mon estime.

A TOUTES MES COUSINES ET A TOUS MES COUSINS

Je voudrai vous exprimer par cette dédicace tout l'amour que je vous porte et toute la fierté de vous avoir comme cousins et cousines.

Je vous aime.

A ISSA OMAIS

En témoignage de l'entente et de l'affection que je te porte.

Ton soutien morale et ta générosité m'ont beaucoup marqué.

Que ce travail témoigne de ma tendresse et de ma reconnaissance.

A MUSTAPHA SAHIBE

Je te dédie ce travail pour te remercier pour toute l'aide que tu m'as apportée, pour ta gentillesse et pour ta patience.

Je te souhaite bonne chance dans ta vie et dans ta carrière professionnelle.

*A TOUS MES AMIS FATI, HANANA, AHLAM, JIHANE,
ILHAM, MUSTAPHA ET MAHER*

*Pour tous ceux qui me sont proches
Puisse ce travail être le témoignage de mon amitié et de ma profonde
tendresse.*



*A NOS
EMINENTS
MAÎTRES ET
JUGES*

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR

Issa LO

Nous avons été touché par votre gentillesse, humanisme et votre simplicité.

Nous avons été fortement marqués durant nos années d'études par la qualité de votre enseignement enrichissant et toujours dispensé avec méthode et clarté, nobles qualités qui vous ont valu toute estime et affection des étudiants.

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury.

Soyez assuré ; Monsieur le président ; de notre sincère reconnaissance et indéfectible attachement.

A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR
Cheikh Saad-Bouh BOYE

Vous nous avez suggéré le sujet de cette thèse et vous avez contribué avec un soin attentif à sa réalisation.

Vous avez à tout moment fait preuve de la plus grande disponibilité à notre égard.

Vos qualités pédagogiques et humaines font de vous un maître agréable, d'une disponibilité et d'une patience sans limite.

Veillez trouver dans ces quelques phrases, notre reconnaissance, notre estime et notre profond respect.

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE
MONSIEUR LE PROFESSEUR
Mamadou BADIANE*

Vous constituez pour nous une référence en matière de compétence scientifique. Votre disponibilité, votre amabilité et votre simplicité sont les compléments indéniables de votre haute compétence d'enseignement.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre sujet de thèse en nous faisant l'honneur de nous juger.

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE
MONSIEUR LE PROFESSEUR
Bara NDIAYE*

Vous nous avez toujours témoigné de la gentillesse.

Beaucoup d'intelligence et de bonté se dégagent de votre personnalité.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail.

« Par délibération, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations, qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation »



ABREVIATIONS

- 7-ACA** : Acide 7-Amino-Céphalosporanique.
- AINS** : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien.
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.
- ASLO** : Antistreptolysine O.
- C1G** : Céphalosporines de Première Génération.
- C2G** : Céphalosporines de Deuxième Génération.
- C3G** : Céphalosporines de Troisième Génération.
- CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice.
- CRP** : C Réactive Protéine.
- GNA** : GloméruloNéphrite Aiguë.
- KGT** : Kanamycine, Gentamycine et Tobramycine.
- LCR** : Liquide Céphalo-Rachidien.
- MLS** : Macrolides, les Lincosamides et les Streptogramines B.
- NFS** : Numération de la Formule Sanguine.
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.
- PBP** : Pénicillin Binding Proteins.
- PFP** : Protéines Fixant les Pénicillines.
- PLP** : Protéines de Liaison à la Pénicilline.
- RAA** : Rhumatisme Articulaire Aigu.
- SGA** : Streptocoque de Groupe A.
- TDR** : Test de Diagnostic Rapide.
- Tet** : Tétracycline



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
---------------------	----------

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

CHAPITRE I : GENERALITES SUR L'ANGINE

I- ETIOLOGIE	3
---------------------	----------

II- DIAGNOSTIC	4
-----------------------	----------

II-1 Diagnostic positif	4
-------------------------	---

II-2 Diagnostic étiologique	5
-----------------------------	---

II-2-1 Diagnostic clinique	5
----------------------------	---

II-2-2 Diagnostic microbiologique de SGA	8
--	---

III- EVOLUTION DE L'ANGINE A STREPTOCOQUE BETA- HEMOLYTIQUE DU GROUPE A (SGA)	11
--	-----------

IV- ECHEC D'ERADICATION ET RECIDIVE A COURT TERME	13
--	-----------

V- ANGINES RECIDIVANTES (MULTIPLES)	15
--	-----------

CHAPITRE II : TRAITEMENT THERAPEUTIQUE DE L'ANGINE

I- TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE DES ANGINES NON ASSOCIEES AU SGA	16
II- TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE DES ANGINES A SGA	17
II-1 Buts du traitement	17
II-2 La diffusion des antibiotiques dans les amygdales	19
II-3 Modalités de prescription des principaux antibiotiques	19
II-3-1 Pénicilline et dérivés	19
II-3-2 Céphalosporines	20
II-3-3 Macrolides	21
II-4 Délai d'instauration du traitement	22
II-5 Attitude pratique	22
II-5-1 Réalités actuelles	22
II-5-2 Qui traiter par antibiotiques	24
II-5-3 Comment traiter	27
III-TRAITEMENT NON ANTIBIOTIQUE	31

CHAPITRE III : LES PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES PRESCRITS DANS L'ANGINE

I- LES BETALACTAMINES	32
I-1 Classification des bêtalactamines	32
I-2 Pharmacologie des bêtalactamines	35
I-2-1 Mécanismes d'action	35

I-2-2 La résistance bactérienne aux bêtalactamines	37
I-3 Les pénicillines	37
I-3-1 Structure générale des différentes pénicillines	37
I-3-2 Classification des pénicillines	38
I-3-2-1 Pénicillines à spectre étroit	38
I-3-2-1-1 Pénicillines « ordinaire » sensible à toutes le pénicillinases	38
I-3-2-1-2 Pénicillines M (M comme « Méticilline »)	40
I-3-2-2 Pénicilline à spectre élargi	41
I-3-2-2-1 Pénicilline A (A, comme ampicilline) Aminopénicillines	41
I-3-2-2-2 Inhibiteurs des bêtalactamines	42
I-3-3 Les effets indésirables des pénicillines	47
I-3-3-1 Allergies aux pénicillines	48
I-3-3-2 Réactions toxiques	50
I-4 Les céphalosporines	50
I-4-1 Structure chimique	51
I-4-2 Mécanisme d'action	51
I-4-3 Classification	51
I-4-4 Pharmacocinétique	52
I-4-5 Effets indésirables	53
II- LES MACROLIDES	57
II-1 Structure	57
II-1-1 Molécules à 14 chaînons (C14)	57
II-1-2 Molécules à 15 chaînons (C15)	57
II-1-3 Molécules à 16 chaînons (C16)	58

II-2 Mécanisme d'action	62
II-3 Spectre d'activité antibactérienne	62
II-4 Résistances	63
II-4-1 Résistance naturelle	63
II-4-2 Résistance acquise chromosomique	63
II-4-3 Résistance acquise plasmidique	63
II-5 Epidémiologie	64
II-6 Pharmacocinétique	64
II-6-1 Biodisponibilité	64
II-6-2 Pénétration tissulaire	65
II-7 Effets secondaires	65
II-8 Interactions médicamenteuses	66
III- CRITERES DE CHOIX D'UN ANTIBIOTIQUE	69
III-1 Critères bactériologiques	70
III-1-1 Détermination de la bactérie en cause	70
III-1-2 Détermination de la sensibilité	70
III-2 Critères pharmacologiques et stratégiques du choix d'un antibiotique	71
III-2-1 Arsenal	71
III-2-2 Spectre d'activité	71
III-2-3 Absorption et diffusion	71
III-2-4 Demi-vie sérique	71
III-2-5 Elimination et toxicité	72
III-3 Critères individuels	72
III-3-1 Femme enceinte	72
III-3-2 Nouveau-né et nourrisson	72
III-3-3 Immunodéprimé	73

III-4 Critères écologiques	73
III-5 Critères économiques	73
III-6 Choix d'une monothérapie ou association	73

CHAPITRE IV : RESISTANCE BACTERIENNE

I- DEFINITION DE LA RESISTANCE	74
II- RESISTANCE BACTERIENNE ET SURCONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES	75
III- PHENOTYPE DE LA RESISTANCE	76
IV- MECANISMES DE RESISTANCE	77
V- CARACTERISTIQUE DE LA RESISTANCE	77
VI- TYPES DE RESISTANCE	78
VI-1 Les résistances par mutation	78
VI-2 Les résistances plasmidiques	78
VI-3 Résistance croisée et co-résistance	79
VII- MECANISME BIOCHIMIQUE DE LA RESISTANCE	80
VII-1 Brouillage	80
VII-2 Camouflage	81
VII-2-1 Modification des PLP	81
VII-2-2 Modification de la cible ribosomale	82
VII-2-3 Altération de la synthèse des acides nucléiques	82

VII-3 Blindage	83
VII-3-1 Diminution de la perméabilité	83
VII-3-2 Altération du système actif de transport	84
VII-3-3 Système d'efflux actif	84
VII-4 Esquive	85

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL

CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODE

I- CADRE DE L'ETUDE	86
I-1 Présentation de la wilaya de Casablanca	86
I-2 infrastructure sanitaire de la ville de Casablanca	86
I-3 lieu de l'étude	87
II- OBJECTIF DE L'ETUDE	88
III- MATERIEL	88
III-1 critères d'inclusions	88
III-2 critères d'exclusions	88
IV- METHODE	89

CHAPITRE II : RESULTATS

I- CARACTERISTIQUE DE LA POPULATION CIBLE	90
I-1 Nombre	90
I-2 Age	90
I-3 Sexe	91
II- TRAITEMENT	91
II-1 Antibiotiques prescrits	91
II-1-1 Familles des antibiotiques prescrits	92
II-1-2 Les molécules prescrites dans chaque famille	93
II-2 Modalités de prescription	95
III- EVALUATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE	96
III-1 Distribution des différentes voies d'administration	96
III-2 Evaluation des posologies des antibiotiques prescrits	97
III-3 Evaluation des durées de traitement par antibiotique	97
III-4 Les facteurs d'influence dans la prescription des antibiotiques	98
III-5 Evaluation de l'influence du coût de l'antibiotique	99

CHAPITRE III : DISCUSSION

I- CARACTERISTIQUE DE LA POPULATION CIBLE	100
I-1 Age	100
I-2 Sexe	100
II- TRAITEMENT	100
II-1 La prescription des antibiotiques	100
II-2 Les antibiotiques prescrits	102

II-3 Modalités de prescription	105
II-3-1 La durée	105
II-3-2 Médication adjuvante	106
III- L'USAGE DES EXAMENS MICROBIOLOGIQUES	107
IV- RESISTANCE	109
V- FAUT-IL TRAITER PAR DES ANTIBIOTIQUES	111
CONCLUSION	114
BIBLIOGRAPHIE	117
ANNEXE	126



INTRODUCTION

L'angine aiguë est une inflammation d'origine infectieuse des amygdales voir de l'ensemble du pharynx, c'est une pathologie très fréquente au Maroc en période de froid et qui touche en particulier les enfants.

Au cours de nos documentations on s'est rendu compte qu'il y a plusieurs études qui ont été menées en particulier en France concernant le traitement des angines,

Ces études traitent de l'utilisation systématique des antibiotiques dans l'angine Et ceci quelque soit son origine sachant que 50 à 90% des angines sont d'origine virale et que 25 à 40% des angines de l'enfant et 10 à 25% chez l'adulte ont pour origine le streptocoque bêta hémolytique.

L'angine à streptocoque présente un pic de fréquence chez l'enfant entre 5 et 15 ans. Elle est plus rare chez l'enfant de moins de 3 ans ainsi que chez l'adulte. Elle était responsable ; il y a quelques dizaines d'années ; de la survenue de complications articulaires, cardiaques, rénales et neurologiques en particulier en période d'épidémie. Depuis plusieurs années, ces complications sont devenues beaucoup plus rares en particulier dans les pays industrialisés.

L'angine génère environ 8 millions de prescriptions d'antibiotiques en France alors que la plupart ne nécessiteraient pas de tels traitements. En effet, seules certaines des angines bactériennes, dont celles dues au SGA, sont susceptibles d'être traitées par des antibiotiques.

Cette polémique autour de la prescription des antibiotiques sans avoir recours au diagnostic microbiologique pour justifier ce choix, nous a poussé à vouloir connaître le comportement des médecins généralistes au Maroc devant les cas d'angine.

Notre étude a été réalisée dans le Centre de Santé Urbain HAY EL HASSANI de la ville de Casablanca, qui reçoit chaque année 5000 cas d'angine. Cette étude porte sur 200 malades reçues en ambulatoire sur une période de 4 mois (du 15/08/06 au 15/12/06).

L'objectif de notre étude est de :

- Déterminer la fréquence de prescription des antibiotiques dans l'angine, les familles d'antibiotiques choisies, leurs posologies et la durée du traitement.
- Discuter le caractère systématique d'une telle prescription d'antibiotique.

Notre travail comprend deux parties :

- la première partie est consacrée à des rappels bibliographiques autour de l'angine et de son traitement, des antibiotiques utilisés et de la résistance bactérienne.

- la deuxième partie repose sur l'analyse des données collectées au niveau du centre de santé.



*PREMIERE
PARTIE :
GENERALITES*

CHAPITRE I : GENERALITES SUR L'ANGINE

I- ETIOLOGIE [1]

Selon l'âge, 50 à 90% des angines sont d'origine virale (*adénovirus*, *virus Influenzae*, *virus respiratoire syncytial*, *virus parainfluenzae*...)

Parmi les bactéries responsables d'angine, le SGA (*streptocoque bêta hémolytique du groupe A*) est la première retrouvée (20% tous âges confondus).

L'angine à SGA ne représente que 25 à 40 % des cas d'angine de l'enfant et 10 à 25% des angines de l'adulte. Elle survient surtout à partir de l'âge de 3 ans ; son pic d'incidence se situe chez l'enfant entre 5 et 15 ans ; Elle est rare chez l'adulte.

D'autres bactéries, en particulier d'autres *streptocoques bêta hémolytiques* (notamment C et G) peuvent être en cause mais de façon plus rare ; ils ne partagent pas le risque de rhumatisme articulaire aigu (RAA) du SGA.

Il existe d'autre angines érythémateuses en dehors de celles à streptocoque bêta hémolytique (liste non exhaustive) : *staphylocoque*, *pneumocoque*, *gonocoque*, *méningocoque*, *chlamydia*, *haemophilus influenzae*, *corynebacterium*, *bacille de Bordet Gengou*.

Tableau I : Etiologies des angines [1, 11]

BACTERIES : 10 à 30%		VIRUS : 70 à 90%
SGA 10% à 30%	Autres bactéries : rares	<i>EBV</i>
	Autres strepto hémolytiques C, E, F	<i>Adénovirus</i>
	<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	<i>Virus influenzae</i>
	Anaérobie (<i>Bacterioides, melaninogenicus.</i>)	<i>Virus para influenzae</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Coxsackie</i>
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Rhinovirus...</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae...</i>	

EBV : Epstein Barr Virus

II- DIAGNOSTIC [1]

II-1 DIAGNOSTIC POSITIF

L'angine est une inflammation aiguë d'origine infectieuse des amygdales voir de l'ensemble du pharynx. Elle constitue un syndrome qui associe une fièvre, une gêne douloureuse à la déglutition, des modifications de l'aspect de l'oropharynx.

D'autres symptômes sont parfois révélateurs : douleurs abdominales, éruption, signes respiratoires (rhinorrhée, toux, enrouement, gêne respiratoire). Ces symptômes sont diversement associés et variables en fonction de l'agent étiologique et de l'âge du patient.

L'examen clinique de l'oropharynx fait le diagnostic d'angine ; plusieurs aspects sont possibles.

Dans la grande majorité des cas les amygdales et le pharynx sont congestifs : angine érythémateuse bactérienne ou virale.

Il peut s'y associer un enduit purulent parfois très abondant recouvrant la surface de l'amygdale : angine érythémato-pultacée souvent bactérienne.

Le pharynx peut présenter des vésicules : angine vésiculeuse.

L'angine ulcéreuse et l'angine pseudo-membraneuse sont plus rares et doivent faire évoquer une étiologie précise : angine de Vincent, mononucléose infectieuse, diphtérie.

Des adénopathies satellites sensibles sont souvent présentes.

II-2 DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

II-2-1 DIAGNOSTIC CLINIQUE

Ce qui n'est probablement pas une angine à *streptocoque bêta hémolytique du groupe A*

L'existence d'une toux, d'un enrouement, d'un coryza, d'une conjonctivite, d'une diarrhée et l'absence de fièvre suggèrent une origine virale de même que la présence de vésicules et d'une stomatite, de myalgies et d'arthralgies.

Ces situations ne justifient pas une antibiothérapie.

Eléments cliniques en faveur du *streptocoque bêta hémolytique du groupe A*

Aucun signe ni symptôme n'est spécifique des angines à SGA. L'aspect de la gorge n'est pas prédictif de l'angine à SGA, elle peut être en effet érythémateuse, érythémato-pultacée voir unilatérale érosive.

Le purpura du voile est un signe en faveur du streptocoque.

Sont en faveur des angines à SGA:

- le caractère épidémique (hiver et début du printemps surtout) chez des enfants et adolescents entre 5 et 15 ans
- la survenue brutale
- l'intensité de la douleur pharyngée, de la dysphagie
- les douleurs abdominales
- le rash scarlatiniforme

❖ **L'utilisation de score dans le diagnostic clinique**

Des scores cliniques ont été proposés. Ils prennent en compte les 4 items suivants :

- fièvre $>38^{\circ}\text{C}$
- présence d'exsudat
- adénopathies cervicales douloureuses
- absence de toux

Chaque item vaut un point, soit un score de 0 à 4.

• **Score clinique de Mac Isaac**

Mac Isaac propose +1 si âge <15 ans et -1 si > 45 ans, soit un score de -1 à $+5$. La sensibilité de ces scores est au mieux (en cas de score à 4 ou 5) de 51 à 56% tous âges confondus et de 70 à 75% chez l'enfant. Ce niveau de performance est jugé insuffisant pour étayer une stratégie thérapeutique. Par contre, les patients ayant un score de Mac Isaac < 2 ont au maximum (score à 1) une probabilité d'infection à SGA de 5%. Un tel score, notamment chez l'adulte, permet de décider de ne pas faire le test et de ne pas prescrire d'antibiotique.

- **Score clinique de CENTOR [31]**

Score 0 ou 1

Pas de traitement antibiotique

Pas d'autres examens

Score 2, 3 ou 4

Confirmation par test

Diagnostic rapide (TDR) ou culture

Tableau II : Principales caractéristiques cliniques et épidémiologiques des angines à SGA et des angines virales [1]

	Angine à SGA	Angine virale
Epidémiologie	- Epidémie - hiver et début printemps - Age : pic d'incidence entre 5 et 15 ans (survenue possible dès 3 ans)	
Signes fonctionnels ou généraux	- Début brutal - Dysphagie intense - Absence de toux - Fièvre élevée	- Début progressif - Dysphagie modérée ou absente - Présence de toux, coryza, enrouement, diarrhée, arthralgies, myalgies
Signes physiques	- Erythème pharyngé intense - Purpura du voile - Exsudat - Adénopathies satellites sensibles - Eruption scarlatiniforme	- Vésicules (coxsackie, herpès) - Eruption évocatrice d'une maladie virale (ex. syndrome pieds-mains-bouche) - Conjonctivite

II-2-2 DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE DE SGA

Deux techniques permettent de confirmer la présence de SGA sur un prélèvement pharyngé : la pratique d'un test de diagnostic rapide (TDR) et la mise en culture du prélèvement pharyngé.

La qualité de réalisation du prélèvement pharyngé est essentielle. L'entraînement du préleveur est déterminant et conditionne la performance de ces techniques de diagnostic. Le prélèvement est moins aisé chez le jeune enfant.

□□□□□□□□

- **Les tests de diagnostic rapide (TDR)**

Ils reposent sur des méthodes immunologiques, ils permettent à partir d'un prélèvement oro-pharyngé et après extraction de mettre en évidence les antigènes de parois (polysaccharide C) de *Streptococcus pyogènes* (nom taxonomique du SGA) présent sur un prélèvement de gorge. Les TDR actuels sont simples de réalisation, ne nécessitent qu'un bref apprentissage et sont réalisables en 5 minutes environ par le praticien. En laboratoire, ils ont une spécificité voisine de 95%, leur sensibilité varie de 80 à 98% selon la technique de culture à laquelle ils sont confrontés, l'âge du patient et le nombre de colonies de SGA. Dans les essais récemment publiés, les TDR ont une sensibilité de 92 à 97%.

D'octobre 1998 à mars 1999, la pratique classique d'un groupe de médecins généralistes a fait l'objet d'une observation. Puis, après une seule séance de formation à leur usage, les TDR ont été pratiqué au cours d'angines dans 93% des cas : 20,2 % étaient positifs. La proportion de patients qui ont reçu un antibiotique est passée de 82,6 % à 42,6 %.

De même, lors de la campagne TEST'ANGINE menée en Bourgogne de 1999 à 2001, plus de 700 médecins ont pu utiliser les TDR dans leur pratique quotidienne. Lors des périodes d'évaluation, ils ont diagnostiqué plus de 3900 angines. Le test a été réalisé dans 98% des cas avec une fréquence de résultats positifs de 27,6%, tous âges confondus. Des antibiotiques ont été prescrits dans 99,4% des cas positifs et dans 18,3% des cas négatifs, soit une prescription

globale de 41,3%. 87% des patients testés ont répondu au questionnaire qui leur était remis à l'issue de l'acte médical. Les $\frac{3}{4}$ ont parfaitement compris l'intérêt du test et environ 95% sont prêts à être à nouveau prélevés en cas d'angine, jugeant le test comme facile à supporter (66%) ou désagréable mais supportable (31%). A l'issue des évaluations, 95% des médecins interrogés considéraient qu'il serait bon de généraliser à l'ensemble des médecins français la mise à disposition du test.

Les TDR pourraient entraîner une économie de 70 à 80% des antibiotiques prescrits pour l'angine et de près de 10% de l'ensemble de l'utilisation des antibiotiques.

- **Les techniques de culture classique**

Les techniques de culture classique (gélose au sang, sans inhibiteur, incubée 24 ou mieux 48 heures à l'air ambiant) ont une sensibilité et une spécificité de 90 à 95 %. L'utilisation simultanée de milieux sélectifs, une incubation sous CO₂ ou en anaérobiose, l'utilisation de bouillon d'enrichissement permet d'atteindre une sensibilité des cultures de près de 100%.

En pratique, les cultures sont peu réalisées. Quelle que soit la technique utilisée, le résultat est obtenu dans un délai de 1 à 2 jours.

Il existe d'autres tests tel que le test sérique de l'antistreptolysine O (ASLO ou ASO) dont les valeurs sont normalement inférieures à 200 unités par millilitre, et qui sont susceptibles d'atteindre 500 à 3500 unités internationales par millilitre en 2 à 4 semaines après le commencement de la pénétration du germe responsable. Ce test est quelquefois positif en dehors de cette situation pathologique, en cas d'hypolipoprotéïnémie par exemple.

Tableau III : Avantages et inconvénients des examens de laboratoire dans les angines érythémateuses et érythématopultacées [21]

	Etiologie bactérienne	Etiologie virale	Remarques
NFS	hyperleucocytose	Pas d'hyperleucocytose	Bon argument d'orientation. Rendu rapide
CRP	augmentée	Normale	Bon argument d'orientation. Rendu rapide
Culture bactériologique du prélèvement pharyngé	+	-	Examen de référence Délai de 24 à 48 heures
ASLO	Sans intérêt	Sans intérêt	Traduit un contact antérieur avec le <i>streptocoque bêta hémolytique du groupe A</i>
Tests de dépistage rapide du streptocoque	+	-	Sensible (80-90%) Spécifique (97%)

+ : positif
- : négatif

NFS : Numération de la formule sanguine
CRP : C réactive protéine
ASLO : Anti-streptolysine O

III- EVOLUTION DE L'ANGINE À STREPTOCOQUE BETA HEMOLYTIQUE DU GROUPE A (SGA) [1]

Les angines à SGA évoluent le plus souvent favorablement en 3-4 jours même en l'absence de traitement, mais elles peuvent donner lieu à des complications septiques ; locales ou générales ; et à des syndromes post-streptococciques (RAA, glomérulonéphrite aiguë GNA).

Les complications suppuratives locorégionales sont représentées par le phlegmon amygdalien, l'abcès rétro pharyngé, l'adénite cervicale suppurative, l'otite moyenne aiguë, la sinusite, la mastoïdite, la cellulite cervicale.

L'incidence de ces complications a considérablement diminué (1,4% aux Etats-Unis vers 1950 contre 13% en 1935) et reste basse dans les pays industrialisés qu'il y ait ou non traitement antibiotique.

Le rhumatisme articulaire aigu (RAA) survient après une affection pharyngée streptococcique. Son incidence a considérablement diminué dans les pays industrialisés, où elle est évaluée entre 0,5 et 1,5/100000/an chez les jeunes de 5 à 17 - 18 ans. Dans les années 1960-70, le risque était évalué à 3 à 4 cas de RAA pour 1000 angines à SGA non traitées hors épidémie, le risque au cours d'épidémie étant multiplié par dix.

Une enquête rétrospective menée entre 1995 et 1998 en France métropolitaine permet d'évaluer l'incidence du RAA entre 0,13 et 0,17/100 000 enfants de 4 à 14 ans (31 cas en 3 ans). Cependant, le RAA reste préoccupant dans les pays en voie de développement et à un moindre degré dans les territoires et départements d'Outre-Mer.

La diminution d'incidence du RAA a débuté avant l'apparition des antibiotiques dans tous les pays industrialisés. Elle est le reflet d'évolutions environnementales et sociales autant que thérapeutiques. Il circule actuellement vraisemblablement des souches de moindre potentiel rhumatogène et il y a une fréquence moindre des souches virulentes (les bouffées épidémiques relevées aux USA dans les années 1985-87 ont impliqué des souches mucoïdes à potentiel rhumatogène (souches M18 et M3) mais n'ont pas modifié l'incidence nationale annuelle.

Certaines situations rares évoquent un contexte à risque de RAA: antécédents personnels de RAA, âge entre 5 et 25 ans associé à des antécédents d'épisodes multiples d'angine à SGA et éventuellement à certains facteurs

environnementaux (conditions sociales, sanitaires et économiques, promiscuité, collectivité fermée).

La glomérulonéphrite aiguë (GNA) post-streptococcique peut avoir un point de départ cutané ou pharyngé. Les souches néphritogènes du streptocoque sont le plus souvent distinctes des souches rhumatogènes.

Une étude menée en Ecosse en 1976-79 chez des enfants de 0-13 ans, a évalué l'incidence annuelle des GNA à 2,1/100 000. Le risque estimé est peu différent après une angine à SGA qu'elle soit traitée ou non, des prodromes pharyngés sont notés dans la moitié des cas.

IV- ECHEC D'ERADICATION ET RECIDIVE A COURT TERME DES ANGINES A SGA [1, 20, 12, 18, 11, 15, 39]

Dès les premiers jours de traitement antibiotique, les patients sont améliorés cliniquement, et dès le deuxième jour, les prélèvements de gorge sont stériles, permettant le retour de l'enfant à l'école.

Cependant, chez nombre de patients (5 à 40 % selon les publications) la même souche de SGA est de nouveau isolée, soit immédiatement après le traitement, soit dans les semaines qui suivent. Si la grande majorité de ces patients sont asymptomatiques et ne vont présenter aucune complication, d'autres vont représenter des symptômes d'angine.

Ces échecs d'éradication sont plus fréquents chez les jeunes enfants (< 6 ans) que chez les enfants plus âgés et les adultes.

Les causes de ces échecs d'éradication ou de récives, sont multiples :

- **le portage chronique de SGA** (asymptomatique et sans risque de complications) concerne 5 à 20 % des enfants selon les études. Le prélèvement est positif alors même que l'angine est virale et les antibiotiques (pénicilline V notamment) entraînent rarement une éradication du SGA chez ces enfants. Pour ces raisons, de nombreux experts aux Etats-Unis ne conseillent pas de réaliser un TDR (ou un prélèvement de gorge) chez les patients présentant une angine avec des signes évocateurs de maladie virale (toux, dysphonie, rhinorrhée, conjonctivite, vésicules), ni de vérifier l'éradication du SGA en fin de traitement chez les patients asymptomatiques.

- **la réinfection à partir de l'entourage** (« infections Ping-Pong ») est une cause fréquente de récurrence. Des récurrences fréquentes peuvent amener à prélever et en cas de résultat positif, traiter l'entourage.

- La **mauvaise compliance** au traitement qui est favorisée par un nombre de prises journalières élevées et une durée de traitement longue. La compliance diminue lorsque les symptômes s'amendent et chute nettement après 5 jours. Or il est démontré que des traitements plus courts (5 à 7 jours) avec la pénicilline V entraînent une moindre éradication bactériologique que la durée classique de 10 jours.

- La **pharmacocinétique des antibiotiques** est variable d'un patient à l'autre, et un petit nombre de patients ont des concentrations amygdaliennes d'antibiotiques indosables.

- La **résistance aux antibiotiques** est rarement en cause car les souches de SGA sont sensibles à la pénicilline, et la résistance aux macrolides est évaluée à 6 à 7 %.

V- ANGINES RECIDIVANTES (MULTIPLES) [1, 20, 12, 18, 11, 15, 39]

La définition des angines récidivantes ; internationalement admise ; est de 7 épisodes d'angine ou plus sur une année, ou de 10 durant les 2 à 3 dernières années. La pertinence du diagnostic des épisodes antérieurs est difficile à affirmer. La généralisation des TDR, devrait permettre de reconnaître les infections streptococciques récidivantes et les autres.

Aucun autre examen que le TDR n'est nécessaire car il est exceptionnel de découvrir une cause sous-jacente.

Pour les angines streptococciques récidivantes, des modalités de traitements antibiotiques particuliers ont prouvé leur efficacité en favorisant une meilleure éradication et/ou une fréquence de récurrences moindre :

- céphalosporines de deuxième et troisième génération.
- Amoxicilline-acide clavulanique.
- Clindamycine (durée de traitement de 10 jours).
- association à la pénicilline V dans les quatre derniers jours de traitement de rifampicine (20 à 30 mg/kg/j en 2 prises).

L'amygdalectomie doit rester rare dans cette indication. Une étude récente confirme que le bénéfice modeste, attendu dans les suites d'amygdalectomie ne justifie pas ce type d'intervention quand on les compare aux risques et à la morbidité induite par le geste chirurgical.

CHAPITRE II : TRAITEMENT THERAPEUTIQUE DE L'ANGINE

I- TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE DES ANGINES NON ASSOCIEES AU SGA [1]

Les bactéries retrouvées dans les prélèvements de gorge chez des patients atteints d'angines sont nombreuses.

Certaines n'ont aucun rôle pathogène démontré et sont des commensaux : *Haemophilus influenzae* et *para-influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *pneumocoque*, *staphylocoque*, *anaérobies diverses*...

D'autres ont un rôle pathogène mineur : *streptocoques des groupes C, G, E, F*, *gonocoque (adulte, contexte +++)*, *Arcanobacterium haemolyticum*.

Quand à *Corynebacterium diphtheriae*, il est exceptionnellement responsable d'angine.

Ces bactéries :

- soit ne donnent qu'exceptionnellement des complications : *streptocoques des groupes C, G, E, F*, *Arcanobacterium haemolyticum*.
- soit ne sont pas sensibles à la pénicilline et ne poussent pas sur les milieux de culture utilisés pour les angines : *gonocoque*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Corynebacterium diphtheriae*.

Autrement dit, ni un traitement systématique par la pénicilline, ni les prélèvements de gorge systématiques ne permettent de dépister-traiter ces patients.

- soit ont un contexte ou des symptômes cliniques suffisamment évocateurs pour déclencher les examens et les traitements nécessaires (angine ulcéro-nécrotique à fausses membranes...).

A l'exception des angines diphtérique, gonococcique ou des angines nécrotiques à germes anaérobies (angine de Vincent, angine de Ludwig) qui justifient un traitement antibiotique adapté, aucune étude ne prouve l'utilité du traitement antibiotique :

- dans les angines d'origine virale.
- dans les angines à *streptocoque bêta hémolytique* n'appartenant pas au groupe A.

II- TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE DES ANGINES A SGA [1]

II-1 BUTS DU TRAITEMENT

La prescription d'antibiotiques dans les angines à SGA a plusieurs objectifs :

❖ □ Accélérer la disparition des symptômes

Même si la guérison spontanée des symptômes est de règle, leur durée est réduite d'environ 24 heures par les antibiotiques.

❖ □ Diminuer la dissémination du SGA à l'entourage

La diminution du portage pharyngé par les antibiotiques se traduit par la négativation des cultures de SGA chez au moins 90 % des patients à la fin d'un traitement correctement conduit.

Les patients ne sont plus contagieux 24 heures après le début du traitement antibiotique. Sans traitement, l'éradication du SGA peut être obtenue dans des délais plus longs, pouvant atteindre jusqu'à 4 mois.

❖ □ Prévenir les complications post-streptococciques non suppuratives, notamment le RAA

Les seules études contrôlées ayant établi le pouvoir préventif des antibiotiques sur le RAA ont été menées avec la pénicilline G injectable dans l'angine. Chez les patients présentant une angine à SGA (vérifiée par culture) traités par pénicilline G intramusculaire, le taux de RAA est réduit d'environ 25%. Le traitement par la pénicilline V orale pendant 10 jours éradique le SGA du pharynx dans des proportions comparables à la pénicilline G injectable. Il n'y a pas d'étude démontrant qu'il prévient aussi efficacement la survenue de RAA.

D'autres antibiotiques ont fait la preuve de leur efficacité sur l'éradication du SGA du pharynx (Amoxicilline, macrolides, certaines céphalosporines.), mais il n'y a pas d'étude démontrant que ces traitements ont le même pouvoir préventif vis-à-vis du RAA.

La preuve que les antibiotiques préviennent la survenue d'une GNA n'est pas apportée.

❖ Réduire le risque de suppuration locorégionale

L'effet préventif des antibiotiques sur la survenue de complications suppuratives telles que l'otite moyenne aiguë et la sinusite n'est pas clairement établi. La diminution de l'incidence des phlegmons pourrait être expliquée par l'évolution des conditions socio-économiques autant que par les antibiotiques. Les phlegmons péri amygdaliens peuvent survenir même après un traitement antibiotique bien conduit d'une angine.

II-2 LA DIFFUSION DES ANTIBIOTIQUES DANS LES AMYGDALS [8]

L'un des critères de choix essentiels d'un antibiotique dans le traitement des angines est sa diffusion amygdalienne, qui doit être supérieur à la concentration minimale inhibitrice (CMI) du SGA.

La pénicilline G et V présente une pénétration intra amygdalienne assez faible. Il semble ; malgré tout ; que ces concentrations soient habituellement suffisantes et supérieures aux CMI du SGA. Les mêmes remarques semblent être formulées pour l'Ampicilline ou l'Amoxicilline.

Les céphalosporines orales ont une pénétration tissulaire plus intéressante. Bien que variable d'une molécule à l'autre, on peut globalement signaler que la diffusion des céphalosporines de première génération (C1G) est meilleure que celle des céphalosporines de deuxième et troisième génération (C2G et C3G), dans tous les cas, les taux amygdaliens sont supérieurs aux CMI du SGA.

Les macrolides ont dans tous les cas une excellente diffusion amygdalienne, avec des taux toujours nettement supérieurs aux CMI du SGA.

II-3 MODALITES DE PRESCRIPTION DES PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES [8]

II-3-1 PENICILLINE ET DERIVES

La pénicilline (G ou V) est restée le traitement antibiotique de choix et de référence de l'angine aiguë. Les formes injectables constituent une excellente option dans certains pays défavorisés en particulier pour les formes retard.

La pénicilline V est prescrite à la dose de 50 000 à 100 000 UI/kg/j chez l'enfant et de 2 à 4 millions UI/j chez l'adulte, la répartition en deux prises quotidiennes offre une efficacité équivalente à trois ou quatre prises, la durée du traitement doit être maintenue à 10 jours, les traitements plus courts s'accompagnent de taux d'échec plus importants.

Si l'échec clinique de la pénicillinothérapie semble rare, les échecs bactériologiques sont plus fréquemment rapportés. De nombreuses explications ont été avancées : mauvaise observance thérapeutique, mauvaise diffusion tissulaire, tolérance de certaines souches, portage chronique, réinfection précoce, inactivation de la pénicilline par les bêtalactamines des germes bucco pharyngés..., ainsi la place de la pénicillinothérapie est actuellement discutée.

L'Amoxicilline présente une efficacité comparable à la Pénicilline V, deux études récentes pourraient engendrer un regain d'intérêt pour l'Amoxicilline car elles ont montré ; l'une chez l'enfant et l'autre chez l'adulte ; une efficacité clinique et bactériologique des deux régimes thérapeutiques suivants :

Amoxicilline pendant 6 jours (50mg/Kg/j en deux prises chez l'enfant et 2 g/j en deux prises chez l'adulte) ou pénicilline V pendant 10 jours.

II-3-2 CEPHALOSPORINES

De nombreux travaux ont cherché à évaluer l'efficacité des céphalosporines.

Dans l'angine aiguë en prenant le plus souvent comme comparateur la Pénicilline V pendant 10 jours. Toutes ces études concluent à une efficacité égale ou supérieure (en particulier en termes de résultats bactériologiques) des céphalosporines par rapport à la Pénicilline V.

Pour les C1G les essais de traitements courts n'ont pas été couronnés de succès. Il faut donc maintenir les traitements de 10 jours, qui sur le plan économique apparaissent plus coûteux que la Pénicilline V. Signalons toutefois que le Céfadroxil peut être administré en une prise quotidienne, ce qui peut faciliter l'observance thérapeutique.

Des études plus récentes ont montré l'intérêt et l'efficacité des C2G et C3G en traitements courts de 4 à 5 jours. Ce type de traitement apparaît tout à fait intéressant pour améliorer l'observance thérapeutique. Bien que le coût quotidien de ces traitements soit plus élevé comparativement à la Pénicilline V, la réduction du temps de traitement rend leur coût d'utilisation tout à fait raisonnable. L'inconvénient majeur de ce type de traitement est le risque écologique.

II-3-3 MACROLIDES

Les macrolides représentent l'alternative thérapeutique de choix en cas d'allergie aux bêtalactamines. L'érythromycine doit être prescrite pendant 10 jours et classiquement en trois prises. Bien que les phénomènes de résistance du SGA soient peu importants, ils doivent être surveillés car des taux croissants de résistance ont été publiés dans certains pays. La mauvaise tolérance digestive de l'érythromycine amène fréquemment à prescrire d'autres molécules : Josamycine, Spiramycine, Roxythromycine, les nouveaux macrolides (Azithromycine, Clarithromycine...) présentent également une efficacité identique ou supérieure à la pénicilline V.

Deux études récentes ont montré le bien fondé d'un traitement court de 5 jours avec la Josamycine en deux prises et l'Azithromycine en une prise.

II-4 DELAI D'INSTAURATION DU TRAITEMENT [8]

Certaines études ont mis l'accent sur l'intérêt de différer de 48 heures le début de l'antibiothérapie, ce qui permettrait de diminuer les échecs bactériologiques et le risque de rechutes d'angine à SGA. Ces travaux ont été controversés, et même s'ils reposent sur des bases solides, il apparaît dangereux de retarder le traitement, en particulier en raison du risque de non suivi des prescriptions en cas d'amélioration spontanée.

Inversement, l'antibiothérapie prévient du risque de RAA si elle est instaurée dans les 9 jours suivant l'apparition de la symptomatologie.

C'est sur le critère de jugement "prévention du RAA" qu'a été validé le traitement de référence (Pénicilline G pendant 10 jours).

A l'heure actuelle, seuls les critères "éradication du streptocoque" et "raccourcissement des symptômes" sont utilisés pour juger de l'efficacité des traitements, le RAA ayant une incidence trop faible.

II-5 ATTITUDE PRATIQUE [1]

II-5-1 REALITES ACTUELLES

C'est en raison des risques possibles des angines à SGA ; notamment de RAA ; et du fait des difficultés du diagnostic de leur origine streptococcique en pratique courante, qu'historiquement toutes les angines étaient traitées par antibiotiques.

Cette attitude conduisait à traiter inutilement un très grand nombre d'angines, alors que l'intérêt des antibiotiques n'est pas prouvé dans le

traitement des angines non streptococciques, en dehors des très exceptionnelles infections à *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae* et à germes anaérobies.

Les réalités actuelles permettent de souligner les points suivants :

- l'efficacité des antibiotiques est prouvée en prévention du RAA.
- le RAA a quasiment disparu dans les pays industrialisés et cette diminution d'incidence a largement débuté avant l'apparition des antibiotiques.
- des RAA peuvent survenir dans un tiers voir la moitié des cas, chez des patients n'ayant eu aucun signe d'angine ou chez des patients ayant été traités par antibiotiques.
- les risques du traitement antibiotique sont établis, notamment le risque individuel d'effets indésirables et les risques écologiques liés à l'évolution de la résistance bactérienne, attribuée en partie à l'ampleur de la consommation d'antibiotiques.

Dans ce contexte, la prise en charge des angines érythémateuses ou érythémato-pultacées a été modifiée pour ne traiter que celles qui doivent l'être. L'intérêt d'une prescription antibiotique plus sélective est triple : avantage écologique (moindre augmentation des résistances), individuel (moindre risque d'effets indésirables) et économique.

Aussi, le traitement antibiotique des seules angines à SGA documentées est recommandé.

L'utilisation d'outils diagnostiques (TDR) permettant au praticien de sélectionner les patients atteints d'angine à SGA est indispensable.

II-5-2 QUI TRAITER PAR ANTIBIOTIQUES

L'attitude préconisée devant toute angine érythémateuse ou érythémato-pultacée est la suivante :

- un TDR positif confirme l'origine streptococcique et justifie la prescription d'antibiotique.

- un TDR négatif, ne justifie pas de contrôle supplémentaire systématique par culture, ni de traitement antibiotique.

Compte tenu de la faible prévalence du SGA et du caractère exceptionnel du RAA en pratique courante, la sensibilité du TDR est suffisante pour ne pas traiter par antibiotique. Seuls les traitements antalgiques et antipyrétiques sont utiles.

- un TDR négatif dans un contexte à risque de RAA [antécédents personnels de RAA, âge entre 5 et 25 ans associé à des antécédents d'épisodes multiples d'angine à SGA ou à la notion de séjours en régions d'endémie de RAA (Afrique) et éventuellement à certains facteurs environnementaux (conditions sociales, sanitaires et économiques, promiscuité, collectivité fermée). Dans un contexte à risque de RAA, un TDR négatif peut être contrôlé par une mise en culture, si la culture est positive, le traitement antibiotique sera entrepris.

Pour évaluer a priori l'impact de la mise en place de cette recommandation sur l'incidence du RAA lié aux angines streptococciques, une étude par simulation de Monte-Carlo a été réalisée en utilisant les données de la littérature. On considère qu'en France (avant la mise à disposition des TDR), 90% des angines sont traitées ; une des hypothèses de la simulation est que la proportion d'angines traitées est la même ; que l'angine soit ou non streptococcique. Sous cette hypothèse, les simulations montrent qu'à condition que le TDR possède une sensibilité d'au moins 90% dans les conditions réelles d'utilisation,

l'incidence du RAA n'augmentera pas, alors que les prescriptions des antibiotiques diminueront d'au moins deux tiers.

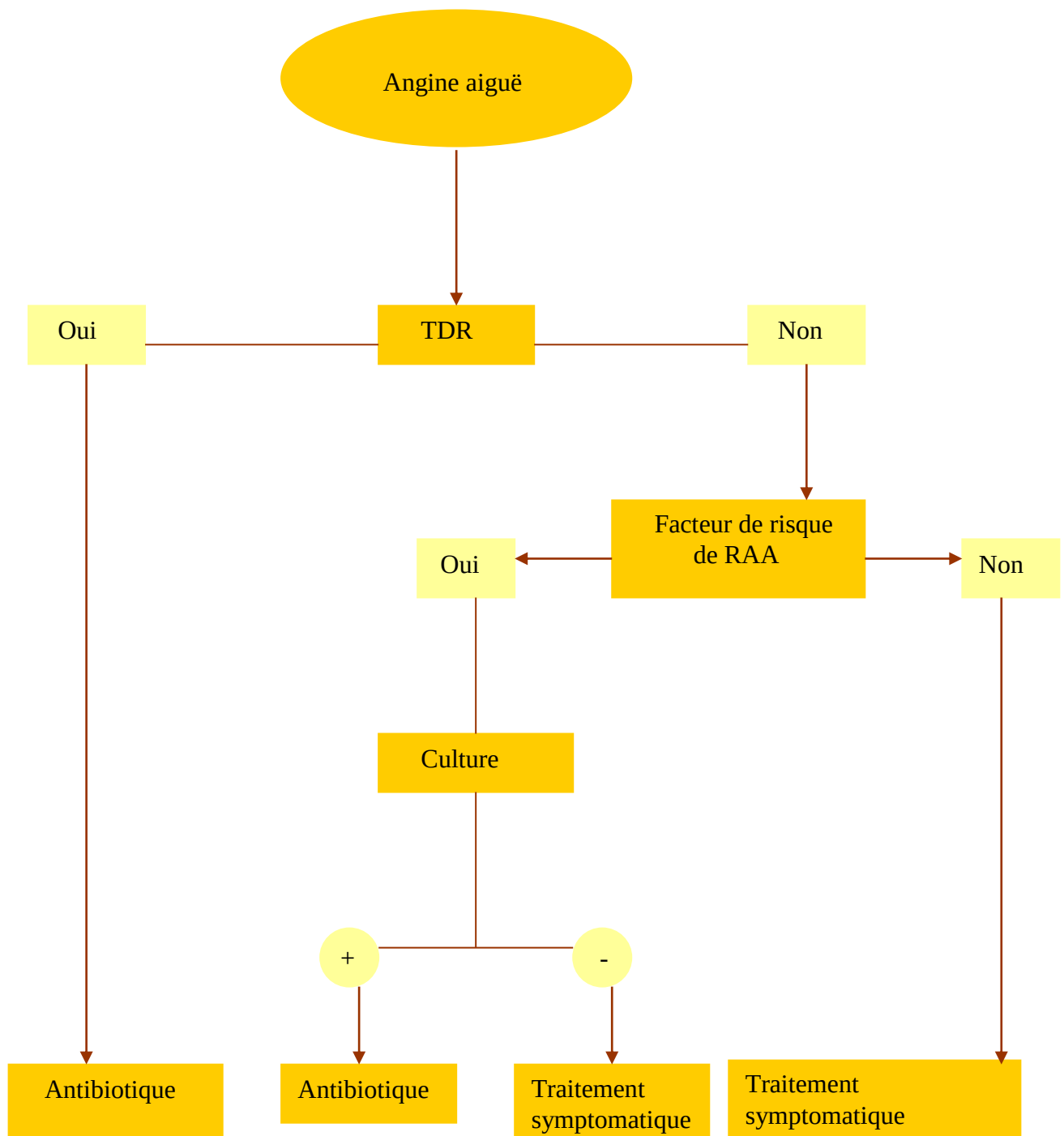


Figure 1 : Attitude pratique quand l'usage des teste de diagnostic rapide (TDR) sera courant [1]

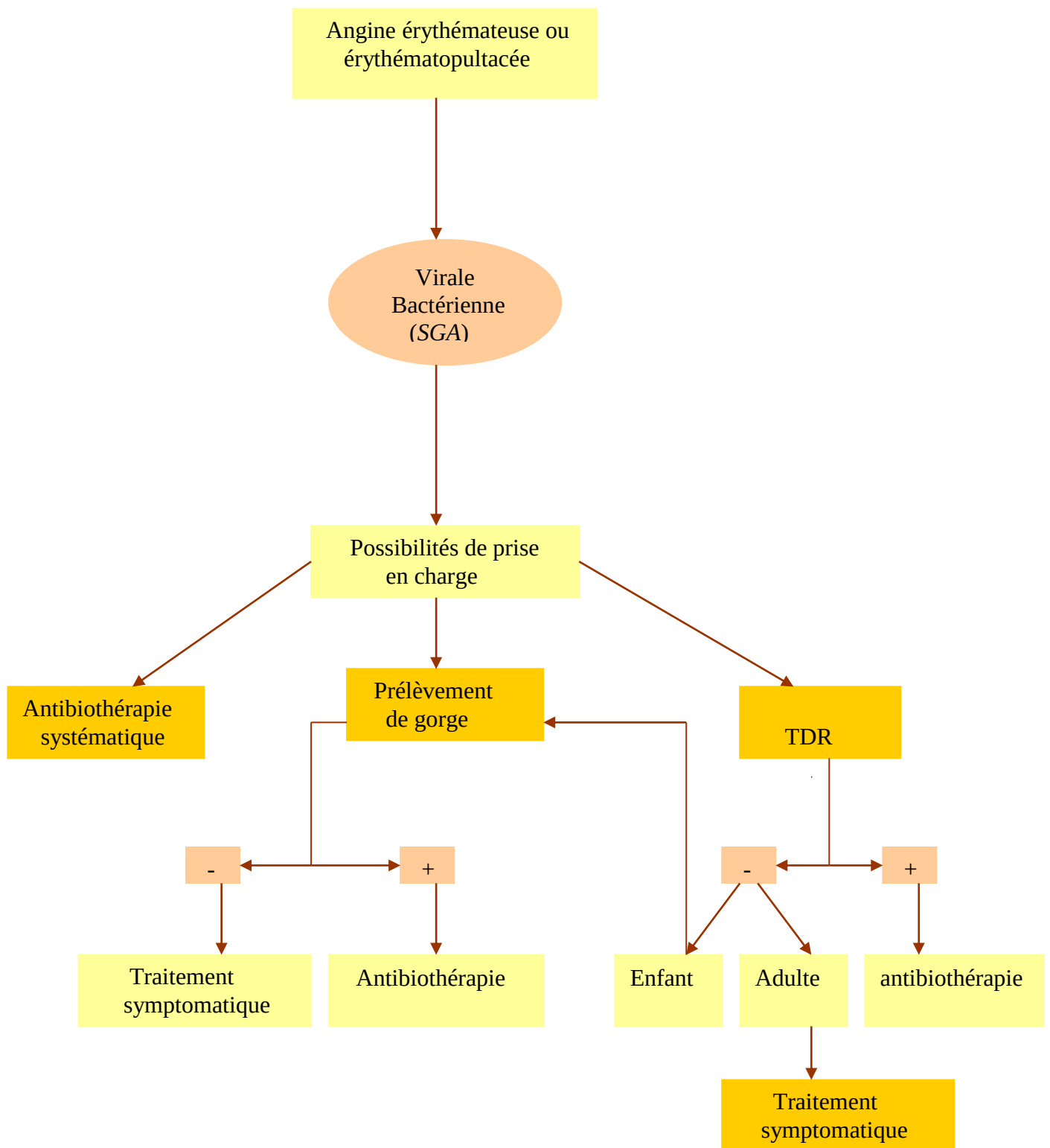


Figure 2 : Les différentes possibilités de prise en charge des angines aiguës érythémateuses ou érythématopultacées [8]

II-5-3 COMMENT TRAITER

Le libellé d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) des bêtalactamines qui ont une indication pour le traitement des angines est :
« Angines documentées à SGA».

Celui des macrolides qui ont une indication pour le traitement des angines est: « Angines documentées à SGA en alternative au traitement par bêtalactamine, particulièrement lorsque celui-ci ne peut-être utilisé ».

Actuellement, le traitement de première intention repose sur une aminopénicilline, éventuellement une céphalosporine car le SGA est toujours sensible à la famille des bêtalactamines.

La pénicilline est le traitement historique de référence de l'angine, étant la seule à avoir démontré une efficacité directe dans la prévention du RAA.

Les bêtalactamines ayant une durée de traitement de dix jours sont:

- Pénicilline V.
- Ampicilline (y compris bacampicilline et pivampicilline).
- céphalosporines de première génération orales (Céfaclor, Céfadroxil, Céfalexine, Céfatrizine, Céfradine, Loracarbef).

Les bêtalactamines ayant une durée de traitement raccourcie sont à privilégier :

- Amoxicilline : 6 jours
- Céfuroxime-axetil: 4 jours
- Cefpodoxime-proxétel: 5 jours
- Céfotiam-hexétel: 5 jours.

Les macrolides ne sont à utiliser que « en alternative au traitement par bêtalactamine, particulièrement lorsque celui-ci ne peut-être utilisé », en raison du risque d'émergence de streptocoques résistants aux macrolides.

Les macrolides ayant une durée de traitement de dix jours sont:

- Dirithromycine
- Erythromycine
- Midécamycine
- Roxithromycine
- Spiramycine

Les macrolides ayant une durée de traitement raccourcie sont :

- Azithromycine : 3 jours
- Clarithromycine : 5 jours
- Josamycine: 5 jours.

Le Cefpodoxime-proxétil a démontré chez l'adulte, au cours d'essai clinique son efficacité en traitement de cinq jours au cours d'angines récidivantes streptococciques (plus de 3 épisodes dans l'année).

Une sensibilisation et une éducation des patients sont indispensables pour faciliter l'adhésion à la nouvelle façon de traiter les angines.

Elles doivent insister :

- sur l'intérêt de limiter l'indication de l'antibiothérapie au traitement des angines à SGA (à l'exception des rares angines diphtériques, gonococciques ou à germes anaérobies) qui sont identifiées par les tests diagnostiques, au cours de la consultation.
- sur la nécessité d'une bonne observance.

Tableau IV : Les antibiotiques prescrits dans l'angine [23,24]

ANTIBIOTIQUES	POSOLOGIE	DUREE
Pénicilline V per os	Adulte : 2à4 millions UI/jour en 2à3 prises	10 jours
	Enfant : 50 000 à 100 000 UI/Kg/j en 2à3 prises	
Ampicilline	Adulte : 2g/24h en 2 prises	10 jours
Pivampicilline	Adulte : 1à3g/j	10 jours
	Enfant : 25 mg/Kg/j en 2à3prises	
Amoxicilline	Adulte : 15à20 mg/Kg/24h soit 1à1,5 g/24h	6 jours
	Enfant : 25à35 mg/Kg/24h Nourrisson : 35à50 mg/Kg/24h	
Céphalosporines de 1ère génération		
Cefaclor	Adulte : 750 mg/j (jusqu'à 1500 mg/j) en 3 prises	10 jours
	Enfant : 20 mg/Kg/j (jusqu'à 40mg/Kg/j) en 3 prises	
Cefatrizine	Adulte : 1 g/j (jusqu'à 1500 mg/j)	10 jours
	Enfant : 15à35 mg/Kg/j (jusqu'à 50 mg/Kg/J) en 2 prises	
Cefadroxil	Adulte : 2 g/j	10 jours
	Enfant : 50 mg/Kg/j en 2 prise	

Cefalexine	Adulte : 2g/j	10 jours
	Enfant : 25à50 mg/Kg/j en 3à4 prises	
Céfradine	Adulte : 2g/j	10 jours
	Enfant> 6ans : 50à100mg/Kg/j En 2à3 prises	
Céphalosporines de 2^{ème} et 3^{ème} génération		
Céfuroxime axetil	Adulte : 500mg/j (jusqu' à 1g/j) en 2 prises	4 jours
	Enfant : 30mg/Kg/j sans dépasser 500mg/j en 2 prises	
Céfpodixime proxétyl	Adulte : 400mg/j en 2 prises	5 jours
	Enfant : 8mg /Kg/j en 2 prises	
Céfotiam- hététil	Adulte : 400à800 mg/j en 2prises	5 jours
Macrolides		
Spiramycine	Adulte : 4à6 cp/j (6à9 MUI)	10 jours
	Enfant>20Kg : 1cp/10Kg/j (150000à300000 UI/Kg/j)	
Midecamycine	Adulte : 1600 mg/j	10 jours
Roxithromycine	Adulte : 150 mg 2 fois/ j	10 jours
	Enfant : 5à8 mg/Kg/j en 2 prises	
Dirithromycine	Adulte : 500 mg/j	10 jours

Erythromycine	Adulte : 1g 2à3 fois/j	10 jours
	Enfant : 30à50 mg/Kg/j en 2 prises	
Azithromycine	Adulte : 500mg/j	3 jours
	Enfant : 20mg/Kg/j en 1 prise (dose maximale 500mg/j)	
Clarithromycine	Adulte : 500à2000 mg/j	5 jours
	Enfant : 15mg/Kg/j 2 fois/j (dose max : 1000mg/j)	
Josamycine	Adulte : 1à2 g/j	5 jours
	Enfant : 30 à 50mg/Kg/j en 2 prises	

III- TRAITEMENT NON ANTIBIOTIQUE

Des traitements symptomatiques visant à améliorer le confort, notamment antalgiques et antipyrétiques sont recommandés.

Il n'y a pas de données permettant d'établir l'intérêt ni des AINS (Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens) à dose anti-inflammatoire ni des corticoïdes par voie générale dans le traitement des angines.

CHAPITRE III : LES PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES PRESCRIT DANS L'ANGINE

I- LES BETALACTAMINES

Le groupe des antibiotiques bêtalactamines est le plus riche par la variété, l'efficacité, la bonne tolérance de ses représentants ; le plus ancien d'entre eux ; la Pénicilline G, reste un médicament encore actuellement très utilement prescrit, sa structure de base a été le point de départ de la synthèse de très nombreux dérivés et reste un gisement toujours productif de nouveaux agents anti-infectieux. [36]

I-1 CLASSIFICATION DES BETALACTAMINES [48]

La majorité des bêtalactamines sont maintenant obtenues par hémisynthèse.

Les bêtalactamines ; qu'elles soient naturelles ou produites par hémisynthèse ; sont classées en fonction de la nature du noyau entrant dans leur structure de base.

La structure du noyau de base ; qui comporte toujours le cycle bêtalactame ; permet de répartir ces produits en trois grands groupes : les dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique, les dérivés de l'acide 7-amino-céphalosporanique et les monobactames.

- **Dérivés de l'acide 6-amino-pénicillamique**

Leur noyau de base associe un cycle bêtalactame à un cycle thiazolidine, spécifique des pénicillines. Il intègre le grand groupe des bêtalactames ayant un noyau péname ; caractéristique des pénicillines ; parmi lesquelles il y a lieu de

distinguer au moins sept sous-groupes différenciés par leur structure chimique, leur stabilité, leur spectre et leur activité antibactérienne.

Ce sont : les phénoxy pénicillines et analogues de la Pénicilline G, la méthicilline et les isoxazoly pénicillines, les aminopénicillines, les carboxypénicillines, les acyluréidopénicillines, les amidinopénicillines, les pénicillines sulfonées et les méthoxycarboxypénicilline.

Cette liste n'est pas close en raison de l'individualisation d'un nouveau type de pénicilline (N-formamidinopénicilline) dont l'activité antibactérienne est ostensiblement améliorée.

D'autres bêtalactamines ont un noyau qui dérive du noyau pénème par substitution du soufre en position 1.

La substitution du soufre en position 1 du noyau pénème par un oxygène est à l'origine du noyau clavème, l'acide clavulanique est la seule molécule naturelle actuellement commercialisée dans ce groupe.

La substitution du soufre en position 1 du noyau pénème par un atome de carbone est à l'origine du noyau pénème, les carbapénèmes les plus connus sont l'imipénème, le méropénème et l'ertapénème.

- **Dérivés de l'acide 7-amino-céphalosporinamique**

Leur noyau de base associe un cycle bêtalactame à un cycle dihydrothiazine pour former l'acide 7-amino-céphalosporanique ou 7-ACA (noyau céphème), qui distingue les céphalosporines, les céphamycines et les oxacéphèmes.

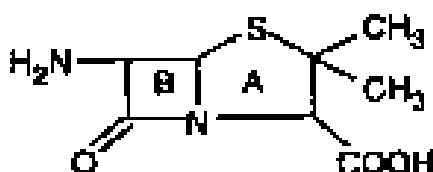
La particularité du noyau céphème et les nombreux radicaux de substitution proposés expliquent les propriétés antibactériennes différentes des céphalosporines, justifiant leur distinction fonctionnelle en plusieurs générations, de spectre et d'intérêt clinique variables.

- **Monobactames**

Leur noyau se caractérise par la présence du noyau monocyclique ; azétidine ; limité au cycle bêtalactame. Seul l'aztréonam est à l'heure actuelle prescrit.

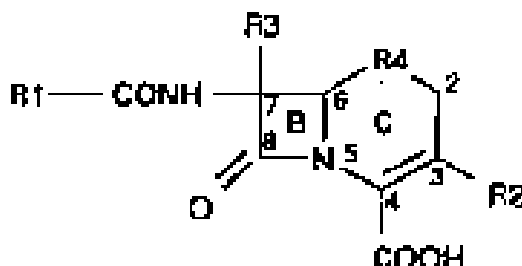


Cycle commun bêtalactame



Dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique

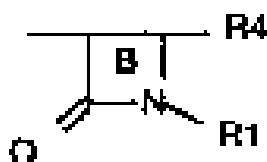
Cycle bêtalactame + cycle thiazolidine



Dérivés de l'acide 7-amino-céphalosporanique

Cycle bêtalactame B + cycle dihydrothiazine C

(noyau céphème)



Monobactames

Figure 3 : Classification des bêtalactamines [16]

I-2 PHARMACOLOGIE DES BETALACTAMINES

I-2-1 MECANISMES D'ACTION [36]

Effets antibactériens :

Les bêtalactamines ont sur les germes sensibles et à concentration convenable des actions :

- Bactériostatiques
- Bactéricides

Les bêtalactamines inhibent la synthèse de la muréine, composé glycopeptidique (on l'appelle aussi peptidoglycane) qui donne à la paroi bactérienne sa résistance mécanique. Le mécanisme de cette inhibition est complexe : les bêtalactamines inhibent une transpeptidase qui permet ; à l'ultime étape de la synthèse du peptidoglycane ; l'amarrage transversal par une courte chaîne peptidique de deux brins d'un polymère glycopeptidique constitué lui-même par des résidus de N-acétylglucosamine et d'acide N-acétylmuramique.

Cette action n'est possible que si la bactérie est en train de synthétiser sa paroi, donc si elle est en voie de croissance.

Ces modifications morphologiques correspondent à une gradation des effets :

- l'allongement de la taille et les sphéroplastest=bactériostase.
- l'éclatement et la lyse=bactéricidie.

A faibles concentrations, les différentes bêtalactamines provoquent des effets différents sur les bactéries, avec apparition :

- soit de formes filamenteuses.
- soit de sphéroplastest, avec lyse plus ou moins rapide.

- **Pénétration des bêtalactamines dans les bactéries**

Les bêtalactamines sont des acides relativement fort et franchissent parfois difficilement les « membranes bactériennes ».

La « paroi bactérienne » est l'obstacle à leur pénétration :

- pour les bactéries Gram+, la pénétration est aisée car le peptidoglycane est perméable aux petites molécules.

- pour les bactéries Gram-, il existe une membrane externe, située à l'extérieur du peptidoglycane, et la pénétration est conditionnée par des protéines, les « porines » dont l'assemblage délimite des « pores » ou points de pénétration.

Ainsi une perméabilité insuffisante explique les résistances « constitutionnelles », hydrolysant alors les molécules d'antibiotique qui sont parvenues à pénétrer.

- **« Cibles » des bêtalactamines**

Le mécanisme d'action des bêtalactamines peut être abordé par l'étude :

- des protéines bactériennes fixant l'antibiotique.
- des mécanismes enzymatiques inhibés par celui-ci.

On désigne ainsi sous le nom de « cibles » des « Protéines Fixant les Pénicilline » (PFP) (en anglais PBP=Penicillin Binding Proteins). Certaines de ces protéines correspondent à une fonction enzymatique reconnue : transpeptidase, glycosylase, peptidases.

On les désigne par des numéros :

- PBP 1, 2,3 = transpeptidase.
- PBP 4, 5,6= carboxypeptidases.

Les effets provoqués sur les enzymes bactériennes (donc sur les « cibles ») par les antibiotiques bêtalactamines sont :

- une inhibition des transpeptidases et des carboxypeptidases, qui provoque l'inhibition de l'édification de la paroi.
- la désinhibition d'une autolysine normalement active uniquement au cours de la division bactérienne, cette désinhibition permet à la muréine-hydrolase d'hydrolyser la muréine, et ainsi de provoquer la bactériolyse.

I-2-2 LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX BETALACTAMINES [36]

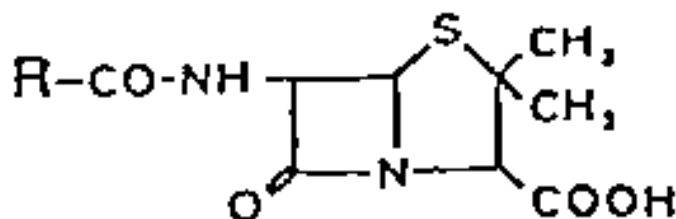
La résistance aux bêtalactamines peut être secondaire à quatre mécanismes :

- altération de porine avec diminution de la perméabilité.
- inactivation enzymatique par les bêtalactamines.
- modification des cibles ou apparition de nouvelles protéines de liaison à la pénicilline (PLP).
- élévation inhabituelle de la concentration bactéricide par rapport à la CMI, qui aboutit à une disparition de l'effet bactéricide.

I-3 LES PENICILLINES

En dépit de l'apparition de résistances, les pénicillines demeurent d'une efficacité remarquable ; leur toxicité très faible permet l'emploi prolongé de doses élevées (action bactéricide) ; les substitutions chimiques autour du noyau 6-amino-pénicillanique fondamental ont permis de réaliser des pénicillines qui se différencient les unes des autres par leur mode d'administration, leur résistance aux inactivations bactériennes et leur spectre d'action. [36]

I-3-1 STRUCTURE GENERALE DES DIFFERENTES PENICILLINES



R : chaîne latérale

I-3-2 CLASSIFICATION DES PENICILLINES

Elles regroupent un bon nombre de molécules qui sont groupées en classe selon leur spectre d'activité. Elles ont en commun le même mécanisme d'action et les mêmes effets indésirables généraux. [36]

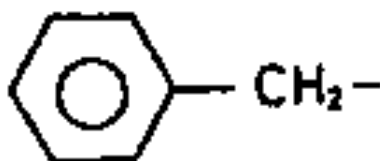
I-3-2-1 PENICILLINES A SPECTRE ETROIT

I-3-2-1-1 Pénicillines « ordinaires » sensible à toutes les pénicillinases

Elles regroupent la pénicilline G non active par voie orale et la pénicilline V, elles ont les mêmes propriétés pharmacologiques, le même spectre avec une seule différence, l'activité de la pénicilline V par voie orale. [36]

- **Benzyl-pénicilline (ou pénicilline G) = pénicilline injectable**

- Structure [16]



Chaîne latérale de la benzyl-pénicilline (pénicilline G)

- Pharmacocinétique [36]

Les concentrations sanguines dépendent du type de la préparation, instantanée ou retard, des doses et de la voie d'administration ; par voie IM ; le pic est atteint en 15 minutes.

La demi-vie de la pénicilline est très courte : 30 minutes. La fixation sur les protéines sanguines est modérée : 46 à 58%.

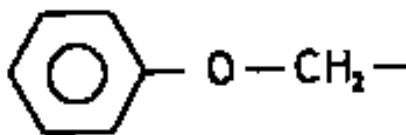
La diffusion dans tout l'organisme est bonne, la pénicilline traverse le placenta, elle passe dans le lait, elle passe modérément dans le LCR (liquide céphalo-rachidien), davantage en cas de méningite où du fait de l'inflammation la barrière hémato-méningée est abaissée.

Son excrétion est essentiellement rénale, par filtration glomérulaire et excrétion tubulaire (70 % sous forme active).

Mais elle subit aussi une métabolisation hépatique, avec possibilité de vicariance, en cas d'insuffisance rénale, la demi-vie passe d'une demi-heure à 10 heures, il suffit d'espacer davantage les administrations pour éviter une accumulation excessive.

- **Phénoxy méthylpénicilline (pénicilline V, pénicilline orale)**

- Structure [16]



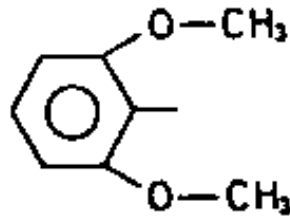
Chaîne latérale de la Phénoxy méthylpénicilline (pénicilline V)

- Pharmacocinétique [36]

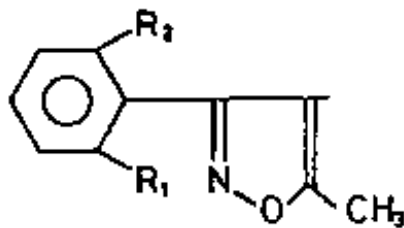
Sa diffusion est moindre que celle de la pénicilline G vers le LCR.

I-3-2-1-2 Pénicillines M (M comme « méticilline »)

- Structure [44]



Chaîne latérale de la Meticilline



Chaîne latérale de l'Isoxazolympenicillines

Oxacilline : R₁=R₂=H

Cloxacilline : R₁=H, R₂=CL

Dicloxacilline : R₁=R₂=CL

Flucloxacilline : R₁=F, R₂=CL

- Pharmacocinétique [36]

Elle est voisine de celle de la pénicilline G avec excrétion principale par voie rénale, sous forme active.

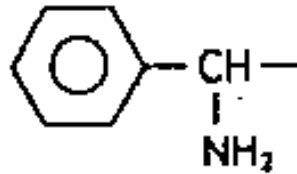
I-3-2-2 PENICILLINE A SPECTRE ELARGI

I-3-2-2-1 Pénicilline A (A, comme ampicilline) Aminopénicillines

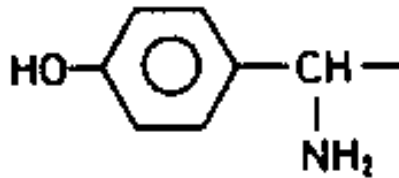
Les pénicillines A sont des pénicillines hémisynthétiques dont le spectre d'action ; par rapport à la pénicilline G ; est très élargi vers les germes Gram-.

Elles comprennent l'ampicilline, les « pro-drogues » de celle-ci et un analogue chimique très voisin : l'Amoxicilline. [36]

- Structure [44]



Chaîne latérales de l'Ampicilline



Chaîne latérales de l'Amoxicilline

- Pharmacocinétique [36]

Ampicilline : elle n'est résorbée que pour 40% par voie orale, pic sanguin à la 2^{ème} heure environ, demi-vie de 1 heure environ pour la voie orale, ces temps sont réduits en cas d'injection parentérale.

Elle a une assez bonne diffusion dans les tissus, y compris le LCR surtout en cas d'inflammation méningée, il y a concentration dans le fœtus.

Son élimination : est essentiellement urinaire, sous forme active et concentrée (sauf en cas d'insuffisance rénale), mais elle est aussi biliaire, à des concentrations thérapeutiques qui peuvent être efficaces.

Pro-ampicilline : leur avantage est d'être plus rapidement et plus complètement résorbés par voie digestive, avec en principe des taux sanguins plus élevés et plus durables.

Amoxicilline : elle est résorbée pour 93%, cette résorption n'est pas influencée par la prise d'aliments, sa demi-vie est 70 minutes environ, elle a une forte élimination urinaire.

On a aussi d'autres pénicillines:

N-acylpénicillines :

Uréidopénicilline : mezlocilline, pipéracilline.

Carboxypénicilline : ticarcilline.

Amidinopénicilline :(ou mécilliname).

I-3-2-2-2 Inhibiteurs des bêtalactamases [36]

Les sulfones de l'acide pénicillanique (ex : sulbactam) constituent des inhibiteurs efficaces des bêtalactamases, le but de ces substances est de renforcer l'efficacité des pénicillines contre des germes devenue de fort « sécréteurs » de bêtalactamases.

De nombreux dérivés sont à l'étude, actuellement trois sont commercialisés :

Sulbactam : il ne possède pas d'action antibiotique propre, il agit comme inhibiteur compétitif des bêtalactamases de la façon suivante : après liaison avec l'enzyme, le complexe formé est hydrolysé avec ouverture du noyau bêtalactame du sulbactam et liaison définitive de la molécule formée à l'un des

sites actifs de la bêtalactamase qui est ainsi inactivée, mais aussi celle de sulbactam (d'où le terme d'inhibiteur-suicide utilisé pour désigner ces produits).

Tazobactam : c'est un inhibiteur de diverses bêtalactamases : pénicillinases chromosomiques et plasmidiques, bêtalactamases à large spectre ; il est associé à la pipéracilline dans la TAZOCILLINE® ; son spectre d'action est celui de la pipéracilline, avec efficacité renforcée vis-à-vis des espèces devenue résistantes par acquisition de la production de bêtalactamases.

Acide clavulanique : il est comme les précédent, un inhibiteur-suicide des bêtalactamases, il n'a pas d'activité antibactérienne propre (ou très faible).

Il est associé à :

- l'Amoxicilline : dans AUGMENTIN®
- la Ticarcilline : dans CLAVENTIN®

L'association à l'acide clavulanique renforce considérablement l'efficacité de l'antibiotique de base en lui permettant d'être actif sur des bactéries devenues résistantes aux pénicillines par sécrétion de pénicillinases, cette efficacité n'est toutefois pas absolue.

Tableau V : Classification des spécialités des pénicillines [23]

Type	Spécialité	Posologie
Benzylpénicilline sodique	PENICILLINE G® 1ou 50 fl. 1 M. UI 25 fl .5 M. UI	Par voie IM ou IV en injections toutes les 6 à 8 heures : A. 50 000 à 100 000 UI/Kg/jour soit 3 à 6 millions UI/jour(jusqu'à 50 millions UI/jour) E. 50 000 à 100 000 UI/Kg/jour (jusqu'à 250 000 UI/Kg/jour) Nouveau-née : 75 000 à 200 000 UI/Kg/jour (jusqu'à 750 000 UI/Kg/jour)
Bénéthamine-pénicilline + benzylpénicilline sodique	BICLINOCILLINE® 1 fl. 1 M UI	Injection IM stricte : A. 1 à 2 M. UI/24 à 48 h E. 1 M. UI/48h N. 0,5 M. UI/48h
Benzathine-benzylpénicilline	EXTENCILLINE® BENZATHINE-BENZYL PENICILLINE® 1 fl. 2,4 M. UI 1 fl. 1,2 M. UI 1 fl. 0,6 M. UI	Dose par injection IM stricte : A. 2,4 M.UI E. >25 Kg : 1,2 M.UI <25 Kg : 0,6 M.UI
Phénoxyméthylpéniciline	ORACILLINE® 12 cp séc 1 M UI Suspension buvable à 1 M UI/ dose (18 doses) Suspension buvable à 0,5 M UI/dose (24 doses) Suspension buvable à 0,25 M UI/dose (24 doses)	A.2 à 4 M UI/jour E. <40 Kg : 50 000 UI/Kg/j à 100 000 UI/Kg/j N<10 Kg : 100 000 UI/Kg/jour
Pénicilline M Oxacilline	BRISTOPEN® 12 gélule 500mg	A. 2g/j en 2 à 3 prises
	BRISTOPEN® sirop Flacon de 60 ml à 250 mg /m	A. 2 g/j E et N. 35 à 50 mg/Kg/j en 2 à 3 prises
	BRISTOPEN® injectable 1 fl 1000 mg	Par voie IM ou perfusion IV

		A. 50 à 100 mg/Kg/j E et N 50 à 100 mg/Kg/j en 2 à 6 injections
Pénicilline M Cloxacilline	ORBENINE® 16 gél. 500 mg 16 gél. 250 mg	A. 2 g/j E > 12ans: 25 à 50 mg/Kg/j en 2 à 3 prises
	ORBENINE® injectable 1 fl 1000 mg IM 1 fl 1000 mg IV	Par voie IM ou perfusion IV A. 50 à 100 mg/Kg/j E et N 50 à 100 mg/kg/j en 2 à 6 injections
Pénicilline A Amoxicilline	CLAMOXYL® AMOXICILLINE® 6 ou 14 cp. 1g dispersible 6 ou 14 sac. 1g 12 gél. 500 mg 12 sac. 125 ou 250 mg Sirop à 500 mg/dose Sirop à 250 mg/dose Sirop à 125 mg/dose	En 2 ou 3 prise/24h A. 15 à 20 mg/Kg/24h soit 1 à 1,5g/Kg/24h E. 25 à 50 mg/Kg/24h N. 35 à 50 mg/Kg/24h
	FLEMOXINE® 1g dispersibles 12 cp 500 mg dispersible 12 cp 250 mg dispersible Sirop à 500 mg/dose Sirop à 250 mg/dose	„
	AGRAM® HICONCIL® 6 ou 14 cp. 1g dispersible 12 cp. 500 mg Sirop à 500 mg/dose Sirop à 250 mg/dose Sirop à 125 mg/ dose	„
	AMODEX® 6 ou 14 cp 1g dispersible 3 ou 6 ou 14 sac. 1g 12 gél 500mg Sirop à 500 mg/dose Sirop à 250 mg/dose	„
	BRISTAMOX® BACTOX® 12 gél 500 mg Sirop à 500 mg/dose Sirop à 250 mg/dose	„

	Sirop à 125 mg/dose	
	CLAMOXYL® IM AMODEX® IM AMOXICILLINE® IM BACTOX® IM 1 fl 1000 mg 1 fl 500 mg	Par voie IM en 2 fois: A. 2 g/24h E. 50 mg/Kg/24h N. 50 mg/Kg/24h
	CLAMOXYL® IV AMOXICILLINE® IV 10 fl 2000 mg 10 fl 1000 mg 25 fl 500 mg	A. 2 à 12 g/24h E. 100 à 200 mg/Kg/24h N. 100 à 200 mg/Kg/24h
Pénicilline A Dérivés et analogues de l'ampicilline pivampicilline	PROAMPI® 500 mg 12 cp. 500 mg PROAMPI® 350 mg 16 cp. 350 m	A. 1 à 3 g/j N .E 25 mg/Kg/j en 2 à 3 prises
Pénicilline A Ampicilline	TOTAPEN® 8 gél. 500 mg	A. 2g/j en 2 prises
Pénicilline A Amoxicilline +acide clavulanique	AUGMENTIN® CIBLOR® 8 ou 12 sac. 1000 mg +ac clavulanique 125mg 16 ou 24 cp. 500 mg +ac clavulanique 62,5mg Susp. Buvable enfant ou nourrisson à 100 mg/ml +ac clavulanique 12,5mg	A. 1g 2fois/j E. > 30 mois : 80 mg/Kg/j en 3 prises par jour N. < 30 mois : 80 mg/kg/j soit 1 dose/Kg 3fois/j
	AUGMENTIN® 1fl 2000 mg adulte + ac clavulanique 200mg 1fl 1000 mg adulte + ac clavulanique 200mg 1fl 1000 mg enfant +ac clavulanique 100mg 1fl 500 mg enfant +ac clavulanique 50mg	A. 1000 mg 2 à 4 fois/j E. > 3 mois : 25 à 50 mg/kg 4fois/j N. < 3 mois : 30 à 50 mg/kg 3 fois/j Prématurés : 50 mg/kg 2 fois/j
Pénicilline A Ampicilline + sulbactam	UNACIM® 1 fl à 1000 mg + sulbactam 500mg	Par voie IM uniquement A. 1000 mg 2 fois/j
Carboxypenicilline Ticarcilline	TICARPEN® 1 fl 5 000 mg 1 fl 2 000 mg 1 fl 1 000 mg	A. 250 mg/kg/j E. 300 mg/kg/j N. 225 à 300 mg/kg/j en 3 perfusion IV de 20 à 30 mn ou en 3 à 8 injections IV ou IM
Carboxypénicilline Ticarcilline + acide	CLAVENTIN® 10 fl à 5 000 mg	En 3 à 6 perfusions IV ou en 3 à 6 injections IV

clavulanique	+ac clavulanique 200mg 10 fl à 3 000 mg + ac clavulanique 200mg 1 fl à 1500 mg + ac clavulanique 100mg	lentes : A. 12 à 15 g/j en 3 à 6 injections E. de 30 mois à 14 ans : 225 à 300 mg/kg/j en 3 à 4 injections N. de 1 mois à 30 mois : 225 mg/kg/j en 3 à 4 inj N-née moins de 1 mois : 225 mg/kg/j en 3 inj
Uréidopénicilline Mezlocilline	BAYPEN® 10 fl 5 000 1 ou 5 fl 2000 mg	Par voie IV en 3 perfusions de 30 mn : A. 240 à 300 mg/kg/j E. 240 à 300 mg/kg/j N. > 3 mois : 240 à 300 mg/kg/j N. < 3 mois : 160 à 200 mg/kg/j en 2 per
Uréidopénicilline Pipéracilline+ Tazobactam	TAZOCILLINE® 1 fl à 4 g +tazocilline 500 mg 1 fl à 2 g +tazocilline 250 mg	Par voie IV en 3 per de 30 mn : A.et E. plus de 12 ans : 12 g/j

I-3-3 LES EFFETS INDESIRABLES DES PENICILLINES [46]

Les effets indésirables les plus fréquents sont de nature allergique, les effets toxiques sont beaucoup plus rares. Les céphalosporines et autres bêtalactames récents ont des effets indésirables similaires à ceux des pénicillines, mais les phénomènes allergiques sont moins fréquents.

I-3-3-1 ALLERGIES AUX PENICILLINES

Ce type de réaction est observé chez 1 à 10% des patients recevant des pénicillines. Ce sont des produits de dégradation présents en petites quantités dans les préparations d'antibiotiques qui jouent le rôle d'haptènes en formant des liaisons covalentes avec des protéines, ces produits de dégradation ont été classés en 2 groupes :

- Le déterminant antigénique majeur (appelé ainsi parce qu'il est le plus abondant, et non parce qu'il est le plus immunogène) est le pénicilloyl ; généré par l'ouverture du cycle bêtalactame ; qui se fixe aux protéines par l'intermédiaire de l'atome de carbone en position 7.
- Les déterminants antigéniques mineurs sont des pénicilloates qui se fixent par l'atome de soufre du cycle thiazolidine aux protéines contenant de la cystéine, par l'intermédiaire de liaisons disulfures.

Les réactions à la pénicilline sont classées selon leur rapidité d'apparition et leur pathogénèse.

- **Les réactions précoces**

Les réactions immédiates (2 à 30 min après l'administration), de type anaphylactique, sont caractérisées par les symptômes suivants : érythème, urticaire, rhinite, bronchospasme, hypotension, choc.

Les réactions les plus sévères ; qui s'accompagnent d'un choc ; peuvent être fatales, elles sont dues à la libération d'histamine et d'autres agents vasoactifs par des IgE (Immunoglobuline E), et sont provoquées par la sensibilisation aux déterminants antigéniques mineurs.

Les réactions accélérées sont du même type, mais moins sévères et ne s'accompagnent pas de chocs ; sans cependant exclure un œdème laryngé ; elles sont également dues à des IgE, mais sont influencées par des IgG

(Immunoglobuline G) bloquants. Elles seraient provoquées par la sensibilisation au déterminant antigénique majeur.

- **Les réactions tardives (plus de 72h après le début du traitement)**

Elles représentent 80-90% des réactions aux pénicillines, leur pathogenèse est moins bien connue.

Des complexes immuns entre des IgG ou IgM (immunoglobuline M) et le déterminant antigénique majeur ont été démontrés dans certaines de ces réactions.

La plus fréquente est l'éruption cutanée morbilliforme.

De nombreuses infections virales ; en particulier la mononucléose infectieuse ; favorisent l'apparition d'une éruption de ce type, en cas de traitement concomitant par une pénicilline, elle ne constitue pas une contre-indication à réadministrer des pénicillines ultérieurement, les risques de réapparition de l'éruption n'étant alors pas plus élevés que pour un patient recevant une pénicilline pour la première fois.

De nombreuses autres réactions tardives de type immuno-allergique ; plus rares ; peuvent se produire : maladie sérique, syndrome urticaire-arthralgie ou urticaire-angio-œdème, anémies hémolytiques immunes, infiltrats pulmonaires avec éosinophilie, néphrites interstitielles, neutropénies, thrombopénies, fièvres médicamenteuses, vasculites par hypersensibilité, érythèmes multiformes et lupus érythémateux médicamenteux.

Le dépistage des patients allergiques se fait par l'anamnèse. Etant donné la fréquence et la gravité potentielle de certaines de ces réactions, tout patient devant recevoir un antibiotique de type bêtalactame doit être questionné sur ses antécédents allergiques. Les personnes suspectes peuvent subir des tests sérologiques, moins sensibles.

Les personnes allergiques à une pénicilline doivent être considérées comme allergiques également aux autres. Les réactions croisées semblent peu

fréquentes avec les céphalosporines de 3^{ème} génération, les monobactames et l'imipénem.

I-3-3-2 REACTIONS TOXIQUES

Elles s'observent principalement chez des patients recevant des doses élevées. Une encéphalopathie ; se manifestant principalement par des crises convulsives ; peut apparaître en particulier chez des patients ayant une maladie sous-jacente prédisposant, par exemple une méningite ou des troubles métaboliques (insuffisance rénale ou hépatique).

L'administration de fortes doses pendant des durées prolongées peut entraîner une neutropénie réversible, par inhibition de la moelle osseuse.

Certaines bêtalactames ; en particulier des céphalosporines et des dérivés semi synthétiques ; ont été reconnues modérément hépato- ou néphrotoxiques, les carboxypénicillines favorisant les hémorragies car elles inhibent l'agrégation plaquettaire. En outre, les pénicillines ; comme d'autres antibiotiques ; inhibent la flore intestinale normale, ce qui peut aboutir à des déficits en vitamine K lors de traitement prolongés. Des surinfections par une flore résistante ou des levures, ou une colite pseudomembraneuse induite par la prolifération d'une souche toxigène de clostridium difficile, peuvent également se produire. Ces diarrhées sont plus fréquentes lors de traitement par des antibiotiques à forte activité antianaérobies, comme par exemple les associations avec des inhibiteurs des bêtalactamases.

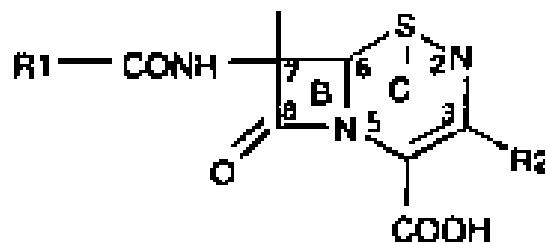
I-4 CEPHALOSPORINES [43]

Les céphalosporines sont actuellement des antibiotiques fréquemment prescrits, plusieurs éléments ont favorisé ce succès : leur spectre, leur efficacité comme agent thérapeutique et prophylactique et la rareté des effets indésirables.

Le développement de nouveaux agents ; en particulier des céphalosporines de troisième et quatrième générations ; a permis un élargissement de leurs indications cliniques.

I-4-1 STRUCTURE CHIMIQUE [36, 16]

Comme les pénicillines, elles possèdent un noyau bêtalactame dont l'ouverture par la céphalosporinase provoque l'inactivation de l'antibiotique.



R1, R2 : chaînes latérales

I-4-2 MECANISME D'ACTION [36]

Le mécanisme de leurs actions bactériostatique et bactéricide est le même que celui des pénicillines (inhibition de la synthèse de la membrane cellulaire bactérienne).

I-4-3 CLASSIFICATION [36]

Des différences portant sur le spectre d'action ont conduit à distinguer quatre groupes parmi les céphalosporines :

- celles dites « de première génération » actives surtout sur des germes Gram⁺, mais aussi sur quelques germes Gram⁻.

- celles dites « de seconde génération » actives sur un plus grand nombre de germes Gram+, mais notablement moins actives sur les bactéries Gram-.
- celles dites « de troisième génération » encore plus actives contre les germes Gram- d'origine intestinal présentant des résistances multiples.
- une « quatrième génération » qui garde une activité envers les bactéries de Gram-.

A l'intérieur de ces groupes, les diverses céphalosporines ne se distinguent que par des différences souvent faibles portant sur :

- leur mode d'administration : orale et/ou parentérales, IM douloureuse ou non.
- des particularités pharmacocinétiques : fixation aux protéines plasmatiques forte ou faible, concentration sanguine et demi-vie, concentration dans la bile, taux tissulaires.

I-4-4 PHARMACOCINETIQUE [9]

Aucune des céphalosporines de première et deuxième générations ne passe la barrière hémato-méningée de façon efficace, toutefois, les céphalosporines de « troisième génération » passent suffisamment dans le LCR.

- **Les céphalosporines de première génération**

Ils ont une résorption digestive bonne pour certaines (Céfaclor, Céfadroxil, Céfalexine, Céfatrizine) mais nulle pour les autres.

Leur élimination est essentiellement rénale sous forme active.

- **Les céphalosporines de deuxième génération**

Elles ont une demi-vie plus ou moins courte, elles sont éliminées par voie urinaire sous forme active.

- **Les céphalosporines de troisième génération**

Leur demi-vie varie entre 1 heure (Céfotaxime) et 8 heures (Ceftriaxone).

Elles sont ; rarement ; absorbées par voie digestive et sont éliminées par voie biliaire ou urinaire.

I-4-5 EFFETS INDESIRABLES [43]

Les céphalosporines sont peu toxiques, elles peuvent provoquer des thrombophlébites si elles sont administrées par perfusion dans des petites veines. Des réactions d'hypersensibilité semblables à celles observées avec les pénicillines sont les plus fréquentes.

Les réactions anaphylactiques et le bronchospasme sont cependant exceptionnels, les patients développent plutôt des réactions maculopapulaires ou des urticaires après plusieurs jours de thérapie, des fièvres médicamenteuses avec éosinophilie ou adénopathies généralisées sont connues. Il n'y a pas de test cutané fiable pour la détection de ces réactions allergiques possibles.

La réaction de Coombs peut être positive sous doses importantes, les hémolyses sont exceptionnelles, une granulocytopénie sur atteinte toxique de la moelle est possible. De rares modifications des tests hépatiques sans atteinte clinique régressent après l'arrêt du traitement.

La néphrotoxicité des céphalosporines actuelles est exceptionnelle, néanmoins, elle pourrait survenir lors de traitements associant l'une d'elles avec un aminoside. La nécrose tubulaire et la néphrite interstitielle ont été décrites surtout chez des patients âgés ou souffrant déjà de maladies rénales.

A l'exception de la Céfotaxime, de la Céftriaxone, une adaptation des doses prescrites est en général nécessaire en cas d'insuffisance rénale, cette adaptation est cependant le plus souvent modeste malgré l'excrétion essentiellement rénale de ces antibiotiques. Une précipitation biliaire (avec cholécystite) peut survenir sous Céftriaxone ; surtout en pédiatrie ; en cas de

restriction hydrique, d'immobilisation et d'administration trop rapide. Les céphalosporines ; en particulier celle de troisième génération ; sont des antibiotiques chers qui ont leurs indications bien précises pour les traitements par voie parentérale mais qui peuvent souvent être remplacés par des antibiotiques plus économiques lorsqu'un traitement par voie orale est possible.

Tableau VI : Classification des spécialités des céphalosporines [23]

Type	Spécialité	Posologie
Céphalosporine de 1^{ère} génération		
Céfaclor	ALFATIL® CEFACLOR® 12 gél. 250 mg 12 sac. 250 mg 12 sac. 125 mg Sirop (12 doses) : à 250 mg par 5 ml à 125 mg par 5 ml	A.750 mg/j en 3 prises E et N. 20 mg/kg/j En 3 prises
	ALFATIL® 500 mg LP ALFATIL ®375 mg LP	A. 750 à 1 000 mg/j en 2 prises par jour
Céfatrizine	CEFAPEROS® CEFATRIZINE® 12 gél. 500 mg Sirops (12 doses) : - à 500 mg par dose - à 250 mg par dose - à 125 mg par dose	A. 1 g/j E et N. 15 à 35 mg/kg/j en 2 prises
Céfadroxil	ORACEFAL® CEFADROXIL® 6 cp. ou sac. 1000 mg 12 gél. 500 mg 12 sac. 500 mg ou 250 mg Sirops : 12 doses -à 500 mg par dose -à 250 mg par dose -à 125 mg par dose	A.2 g/j N.E. 50 mg/j en 2 prises
Céfalexine	KEFORAL® 6 cp.séc. 1 000 mg	A. 2 g/j N.E.25 à 50 mg/kg/j en 3 à 4

	10 cp. séc. 500 mg 12 sac. 250 mg Sirop : 12 doses -à 500 mg par dose -à 250 mg par dose	prises
	CEPOREXINE® 6 cp. séc. 1 000 mg 12 gél. 500 mg	,,
	CEFACET® 6 cp. séc. 1 000 mg 6 cp. séc. 500 mg	,,
Céfradine	DEXEF® ZEEFRA® 12 gél. 500 mg	A.2 g/j E. > 6 ans : 50 à 100 mg/kg/j en 2 à 3 prises
Céfapirine	CEFALOJECT® 1 fl. 1 000 mg IM 1 fl. 1 000 mg IV	Voie IM ou IV en 4 à 6 fois A. 2 à 6 g/j N.E. 50 mg/kg/j
Céfazoline	CEFACIDAL® CEFAZOLINE® 1 fl. 1 000 mg IM 20 fl. 1 000 mg IV	Voie IM ou IV en 2 à 3 fois A.1,5 à 3 g/ j N. E. 25 à 50 mg/kg/j
Céphalosporines de 2^{ème} générations		
Céfuroxime	ZINNAT® CEPAZINE® CEFUROXIME® 8 cp. 500 mg 8 cp. 250 mg 8 cp. 125 mg 8 sac. 125 mg Suspension buvable : fl. de 40 ml ou 80ml à 125 mg/5 ml avec une seringue graduée en kg de 0 à 8 kg	Par voie orale en 2 prises espacées de 12 heures toujours après les repas : A.500 mg/j E. 30 mg/kg/j sans dépasser 500 mg/j
Céfuroxime	ZINNAT® IM 2 fl. 750 mg	Par voie IM stricte : A. 1,5 g/j en 2 injections
	ZINNAT® 1 fl. 1500 mg (perfusion) 1 fl. 750 mg 1 fl. 250 mg	Par voie IV ou IM A. 1,5 à 2 g/j E. 30 à 60 mg/kg/j N. 30 à 60 mg/kg/j en 2 à 4 injections
Céphalosporines de 3^{ème} génération		

Céfotaxime	CLAFORAN® CEFOTAXIME® 25 fl. 1 000 mg pour IV ou IM (fournis sans solvant) 1 fl. 1 000 mg pour IV (+4 ml d'eau ppi) 1 fl. 500 mg pour IV ou IM (+2 ml d'eau ppi) 1 fl. 1 000 mg pour IM (+4 ml de lidocaïne à 0,5%)	Par voie IV lente ou IM en 3 injections : A. 3 à 4 g/j E. 50 mg/kg/j N. 50 à 100 mg/kg/j
	CLAFORAN BIO-SET® 1 fl. 1 000 mg pour perfusion IV 1 fl. 2 000 mg pour perfusion IV	En 3 à 4 perfusions IV : mêmes posologies
Céftriaxone	ROCEPHINE® CEFTRIAXONE® TRIACEFAN® 1 fl. 2 000 mg ou 1 000 mg ou 500 mg ou 250 mg IV 1 fl. 1 000 mg IM 1 fl. 500 mg IM	Par voie IV lente ou IM en 1 injection quotidienne : A. 1 à 2 g/j E. 50 mg/kg/j N. 50 mg/kg/j
Céftazidine	FORTUM® 1 fl. 2 000 mg 1 fl. 1 000 mg 1 fl. 500 mg 1 fl. 250 mg	Par voie IV lente ou IM En 3 injections : A. 3 g/j N. et E. 50 mg/kg/J N-née. 25-50 mg/kg/j
	FORTUMSET® 1 fl. 2 000 ou 1 000 mg	En 3 perfusions IV : mêmes posologies
Céfixime	OROKEN® 200 mg OROKEN® 100 mg/5 ml OROKEN® 40 mg/5 ml 8 cp. 200 mg Suspensions buvables à 40 mg/ 5 ml et 100 mg/ 5 ml	En 2 prises quotidiennes espacées de 12 heures : A. 400 mg/j E. > 6 mois : 8 mg/kg/j
Cefpodoxime proxétyl	ORELOX® 10 cp. 100 mg Suspension buvable à 8 mg/ml : Flacon à 50 à 100 ml avec cuillère-doseuses	En 2 prises espacées de 12 heures au cours ou à la fin des repas : A. 400 mg/j E. et N. 8 mg/ kg/j
Céfotiam hexétyl	TAKETIAM® TEXODIL® 10 cp. 200 mg	En 2 prises quotidiennes : A. 400 à 800 mg/j

II- Macrolides

Les macrolides sont des antibiotiques fréquemment utilisés en pratique de ville. Ils ont un spectre étroit et sont particulièrement actifs sur les germes intracellulaires. La première molécule de la classe est : L'Erythromycine [4].

II-1 STRUCTURE [4]

Les macrolides possèdent un noyau lactone central qui est à la base de leur classification selon le nombre d'atomes de carbone, ce sont des molécules lipophiles.

II-1-1 MOLECULES A 14 CHAINONS (C14)

Les dérivés naturels sont représentés par l'érythromycine, l'érythromycine base est inactivée par l'acidité gastrique. Elle est disponible sous forme de sels servant à la protéger de cette acidité. Les formes disponibles sont éthylsuccinate, propionate et le stéarate.

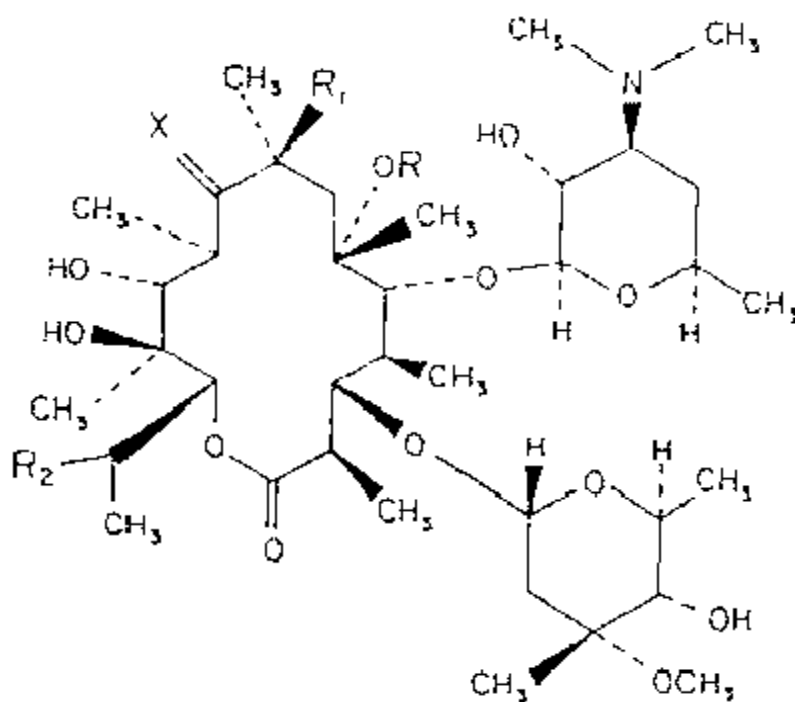
Les dérivés hémisynthétiques sont la Roxithromycine, la Clarithromycine et la Dirithromycine. Leur stabilité en milieu acide est améliorée.

II-1-2 MOLECULES A 15 CHAINONS (C15)

Un seul dérivé hémisynthétique est disponible : l'Azithromycine, représentant d'une classe : les azalides. Il est stable en milieu acide.

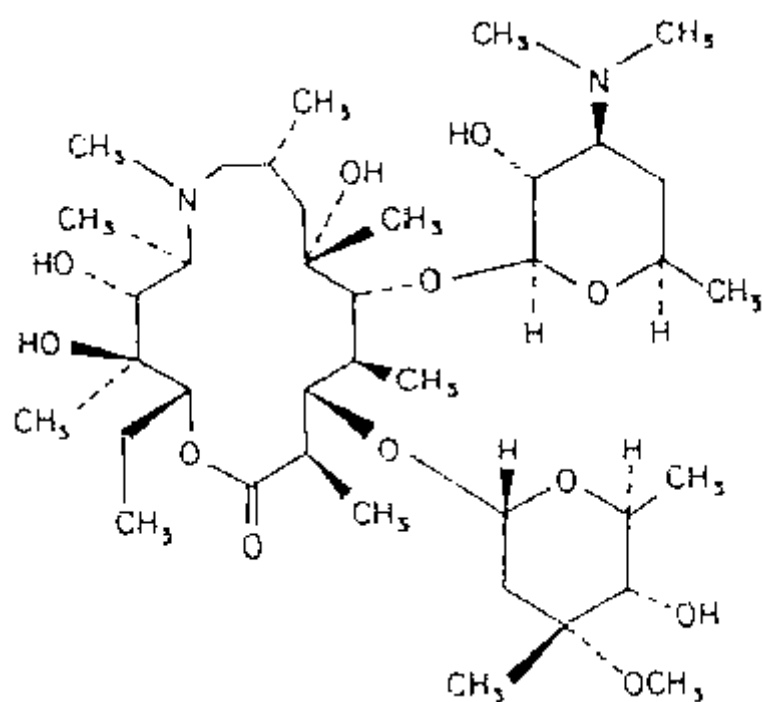
II-1-3 MOLECULES A 16 CHAINONS (C16)

Seuls des dérivés naturels sont commercialisés : la Josamycine, la Midécamycine et la Spiramycine. Ils sont stables en milieu acide.



Cycle lactone à 14 atomes	X	R	R ₁	R ₂
Erythromycine	O	H	H	H
Erythrocyclamine	NH ₂	H	H	H
Clarithromycine	O	CH ₃	O	H
Flurithromycine	O	H	F	H
Roxithromycine	NOCH ₂ O(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	H	H
Dirithromycine	NHCHCH ₂ O(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	H	H

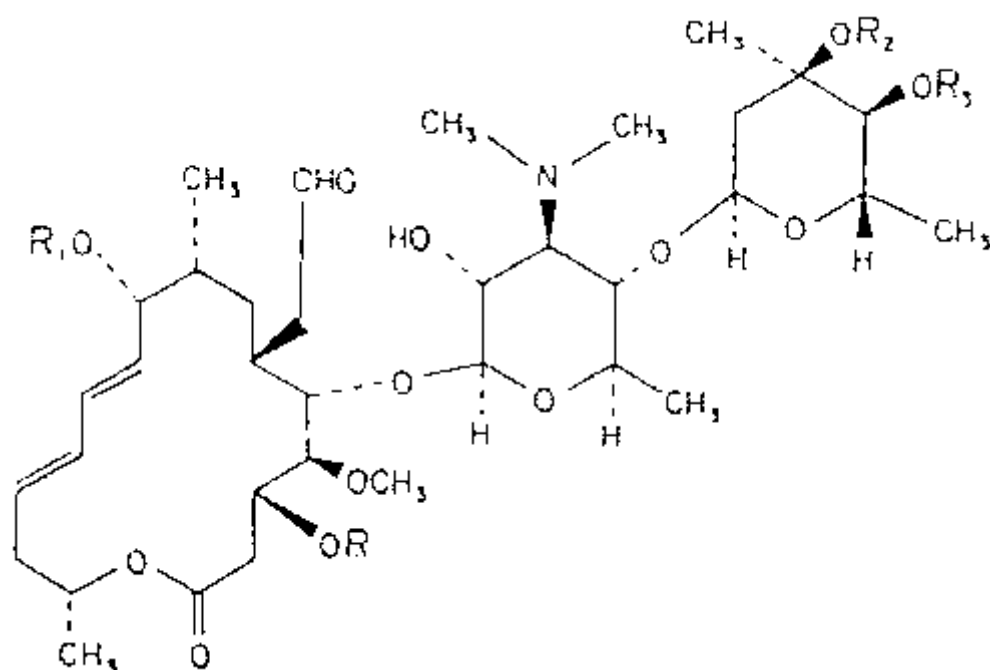
Figure 4 : Structure des Macrolides à 14 chaînons [45]



Cycle lactone à 15 atomes

Azithromycine

Figure 5 : Structure des macrolides à 15 chaînons [45]



Cycle lactone à 16 atomes	R	R1	R2	R3
Spiramycine	H	forosamine	H	H
Leucomycine A ₅	H	H	COCH ₂ CH ₃	H
Josamycine	COCH ₃	H	H	COCH ₂ CH(CH ₃) ₂
Miocamycine	COCH ₂ CH ₃	COCH ₃	COCH ₃	COCH ₂ CH ₃
Midécamycine	COCH ₂ CH ₃	H	H	COCH ₂ H ₃
Rokitamycine	H	H	COCH ₂ CH ₃	CO(CH ₂) ₂ CH ₃

Figure 6 : Structure des macrolides à 16 chaîons [45]

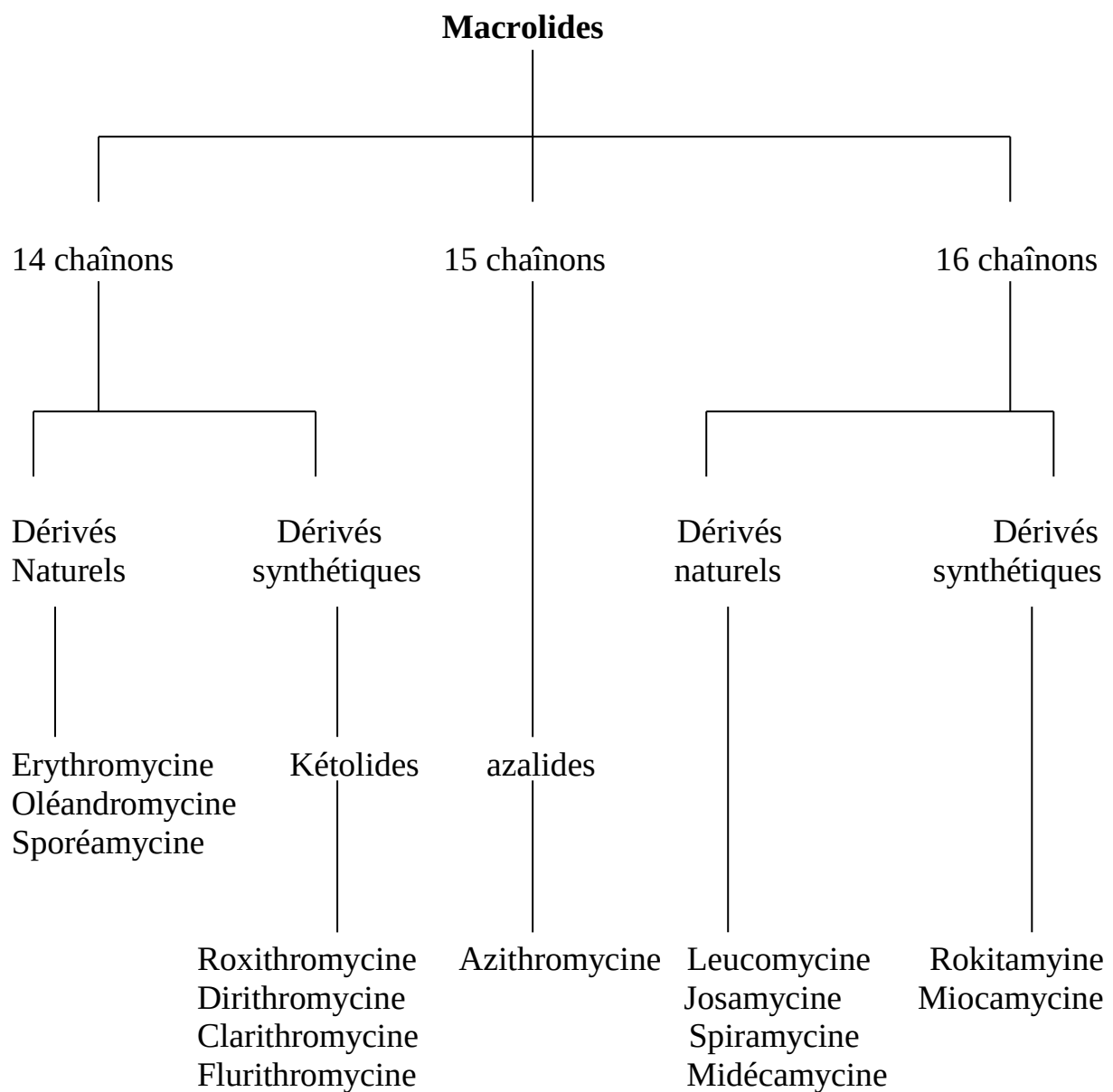


Figure 7 : Classification des macrolides [45]

II-2 MECANISMES D'ACTION [4]

Les macrolides agissent en inhibant la synthèse protéique bactérienne. Ils se fixent sur la sous-unité 50S du ribosome et bloquent ainsi la réunion des deux sous-unités par inhibition compétitive du dernier stade de la synthèse. Ils sont bactériostatiques à faibles concentrations.

Ils possèdent cependant une activité bactéricide à fortes concentrations sur certaines espèces bactériennes, en particulier les streptocoques.

La Clarithromycine possède la particularité d'avoir un métabolite principal, le 14-OH-clarithromycine actif. Son activité est inférieure, mais synergique, à celle de la Clarithromycine.

Il existe un effet post antibiotique important ; défini comme la persistance d'une activité inhibitrice alors que la concentration d'antibiotique est tombée en dessous de la CMI ; sur les espèces sensibles, après un contact de 2 heures à des concentrations de 4 à 5 fois la CMI. Il varie entre 2 et 4 heures [19].

II-3 SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE [4]

Son établissement est basé sur des données bactériologiques in vitro, des données de pharmacocinétique et des données issues d'essais thérapeutiques.

Les tests standards d'activité in vitro ne sont pas toujours prédictifs de l'activité in vivo en raison de plusieurs particularités : présence de métabolites possédant une activité antibactérienne, forte concentration intracellulaire, l'antibiotique pouvant ensuite être relargué dans le milieu, activité pH dépendante.

II-4 RESISTANCES [4]

II-4-1 RESISTANCE NATURELLE

Les bactéries sont naturellement résistantes aux macrolides du fait de leur paroi, l'Azithromycine possède une activité augmentée sur certaines souches.

II-4-2 RESISTANCE ACQUISE CHROMOSOMIQUE

C'est une résistance acquise par mutation d'une protéine de la fraction 50S du ribosome.

II-4-3 RESISTANCE ACQUISE PLASMIDIQUE

Elle se traduit parfois par le biais d'une inactivation enzymatique. Le mécanisme le plus fréquent est la modification de la cible des macrolides. Une méthylase bactérienne, en méthylant l'acide ribonucléique (ARN) ribosomal, empêche la fixation de l'antibiotique.

Cette résistance est appelée MLS_B car elle entraîne une résistance croisée macrolides, lincosamides et au composant B des streptogramines.

Elle peut être constitutive : le plasmide porte alors fréquemment d'autres déterminants de résistance en particulier une résistance à la pénicilline par production de la pénicillinase.

Elle peut être inductible et n'apparaît alors qu'en présence des macrolides en C14 et en C15.

II-5 EPIDEMIOLOGIE [4]

Streptocoques A : la résistance touche environ 2% des souches, elle est de type MLSb. Des taux plus élevés ont été récemment observés dans des pays européens. La résistance à l'érythromycine a ainsi atteint 16,5% en Finlande en 1992. Ce taux a été démontré comme étant directement lié à la consommation de macrolides. En effet, après une campagne visant à diminuer la consommation de ces antibiotiques, les souches résistantes n'étaient plus que 8,6% en 1996.

II-6 PHARMACOCINETIQUE [4]

L'étude de la pharmacocinétique des macrolides est compliquée par plusieurs paramètres [52]. Après une absorption digestive variable, il existe un cycle entérohépatique complexe. L'excrétion biliaire est saturable et au delà de cette dose, les quantités supplémentaires d'antibiotique passent dans la circulation générale. L'excrétion urinaire ne dépasse pas les 15%.

II-6-1 BIODISPONIBILITE

L'absorption digestive des macrolides est assez bonne mais marquée par une grande variabilité individuelle. La biodisponibilité orale semble dose dépendante.

La biodisponibilité est en grande partie diminuée par un important effet de premier passage hépatique.

Le métabolisme des macrolides est principalement hépatique et l'élimination est principalement biliaire. Seuls 5 à 10% de la dose ingérée sont éliminés sous forme active par voie urinaire, la plupart des métabolites sont inactifs. Une exception notable est la Clarithromycine dont le principal métabolite, le 14OH possède une activité antibiotique intrinsèque.

II-6-2 PENETRATION TISSULAIRE

Les concentrations tissulaires sont élevées. Dans le tissu pulmonaire, elles sont relativement similaires et proches de 2 à 6 mg /kg [19], elles sont très supérieures à la concentration sanguine pour la plupart des macrolides.

La distribution tissulaire des macrolides est globalement excellente dans tous les tissus excepté le LCR où elle est très médiocre.

Les concentrations intracellulaires sont particulièrement élevées, en particulier dans les polynucléaires neutrophiles et les macrophages.

II-7 EFFETS SECONDAIRES [4]

Les macrolides sont des molécules remarquablement bien tolérées, les effets secondaires sont peu fréquents et habituellement sans gravité.

Les effets secondaires les plus fréquents sont d'ordre gastro-intestinal : nausées, vomissement, diarrhées et douleurs abdominales.

Ces effets digestifs s'observent surtout avec les composés naturels en C14, en pratique avec l'érythromycine.

Deux modifications hépatiques peuvent être observées, elles sont généralement purement biologiques ; modérées et transitoires ; avec des manifestations de cholestase.

Les formulations intraveineuses d'érythromycine peuvent entraîner des veinites aux points d'injection, des acouphènes ou une surdité ; réversibles ; peuvent survenir en cas d'insuffisance rénale ou hépatique préexistante, des troubles du rythme cardiaque peuvent survenir en cas de perfusion trop rapide, principalement chez les patients ayant une pathologie cardiaque préexistante ou recevant des antiarythmiques.

II-8 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES [4]

Les macrolides ont la réputation d'entraîner des interactions médicamenteuses par le biais de leur interaction avec le cytochrome P450 (CP450). C'est principalement le cas pour les macrolides en C14. Le CP450 utilise le macrolide comme un substrat formant avec lui un complexe stable et entraînant une inhibition de ses enzyme [30,40].

Les médicaments suivants sont susceptibles de voir leur concentration sérique et donc leur toxicité augmenter en cas d'association à un macrolide.

Théophylline, quinidine : le risque est documenté avec l'érythromycine.

Carbamazépine, bromocriptine, ergotamine et dihydroergotamine : le risque est documenté avec l'Erythromycine et la Josamycine.

Warfarine : le risque est documenté avec l'érythromycine, la Josamycine et la Clarithromycine.

Ciclosporine, midazolam et triazolam : le risque est documenté avec l'érythromycine, la Josamycine et la Roxithromycine.

Azithromycine, Dirithromycine et Spiramycine : ce sont les molécules pour lesquelles le moins d'interactions ont été rapportées.

Tableau VII : Classification des spécialités des macrolides [23]

Type	Spécialités	Posologies
Spiramycine	ROVAMYCINE® 10 ou 16 cp. 3 M. UI	En 2 à 3 prises quotidiennes : A. 2 à 3 cp/j (6 à 9 M. UI)
	ROVAMYCINE® 16 cp. séc. 1,5 M. UI	En 2 à 3 prises quotidiennes : A. 4 à 6 cp/j (6 à 9 M. UI) E. > 20 kg : 1 cp/10kg/j (150 000 à 300 000 UI/kg/j)
	ROVAMYCINE® sirop 150 ml (30 càc) à 0,375 M UI par càc	En 2 à 3 prises quotidiennes : E. et N. 2 à 4 càc/ 5kg/j (150 000-300 000 UI/kg/j)
	ROVAMYCINE® IV 1 fl. 1,5 M UI	Perfusion IV en 1 heure: A. 1,5 M UI 3fois/24h
Josamycine	JOSACINE® 10 cp. dispersible 10 sac. 1 000 mg 20 cp. 500 mg	En 2 prises quotidiennes 1 heure avant les repas : A. 1 à 2 g/j
	JOSACINE® 500 JOSACINE® 250 JOSACINE® 125 Sirops dosés : -à 500 mg/5ml -à 250 mg/5ml -à 125 mg/5ml	En 2 prises quotidiennes 1 heure avant les repas : N. et E. : 50 mg/kg/j soit 1 dose-poids 2 fois/j (sans dépasser 2g/j)
Midéamycine	MOSIL® 20 sac. 800 mg 20 cp. 400 mg	En 2 prises quotidiennes au cours des repas : A. 1600 mg/j
Roxithromycine	RULID® CLARAMID® ROXITHROMYCINE® 10 ou 16 cp. 150 mg	En 2 prises quotidiennes 15 minutes avant les repas : A. 150 mg 2 fois/j
	RULID® pédiatrique CLARAMID® pédiatrique 10 ou 16 cp. 100 mg 10 ou 16 cp. séc.à 50 mg/j pour suspension buvable	En 2 prises quotidiennes 15 minutes avant les repas : E. et N. : 5 à 8 mg/kg/j soit < 11 kg : 25 mg 2fois/j < 23 kg : 50 mg 2fois/j < 40 kg : 100 mg 2fois/j
Dirthramycine	DYNABAC® 10 ou 16. 250 mg	En 1 prise quotidienne : A. 500 mg/j
Dihydrate	EGERY® 20 ou 40 gél. 250 mg gastro-résistantes	A. 500 mg 2 fois/j E. > 5 ans :

d'érythromycine		30 à 50 mg/kg/j
Ethylsuccinate d'érythromycine	ABBOTICINE® sirop fl de 12 doses à 200 mg/dose	E. ½-1 dose 4 fois/j N. 1 dose/5kg/j en 3 à 4 prises
	ERYTHROCINE® 8 sac. 1 000 mg 12 sac. 500 mg	A. 1 g 2-3 fois/j E. 30 à 50 mg/kg/j N. 30 à 50 mg/kg/j en 2 à 3 prises
	ERYTHROCINE® sirop fl de 12 doses à 500 mg/dose fl de 12 doses à 250 mg/dose	A. 1 g 2 fois/j E. 30 à 50 mg/kg/j N. 30 à 50 mg/kg/j en 2 à 3 prises
	ERY® 250 mg 24 sac. 250 mg ERY® 125 mg 24 sac. 125 mg	E. 30 à 50 mg/kg/j N. 30 à 50 mg/kg/j en 2 à 3 prises
Propionate d'érythromycine	ERY® 500 mg 20 cp. séc. 500 mg	A. 500 mg 2 à 3 fois/j E. > 12 ans : 500 mg 2 fois/j 45 minutes avant les repas
Erythromycine injectable :lactobionate d'érythromycine	ERYTHROCINE® IV 1 fl 1 000 mg 1 fl 500 mg	Perfusion IV continue, ou en 1 heure 4 fois/j/ A. 2 g/j E.N. 30 à 40 mg/kg/j
Clarithromycine	NAXY® ZECLAR® 10 ou 16 cp. 250 mg 10, 14 ou 30 cp. 500 mg	En 2 prises quotidiennes : A. 500 à 2 000 mg/j
	NAXY® 50 mg/ml ZECLAR® 50 mg/ml Suspension buvable : 60 ml(= 400 doses-kg) + seringue graduée en kg jusqu'à 50 kg	En 2 prises quotidiennes : E. 15 mg/kg/j, soit 1 dose- poids 2 fois/j (D. MAX = 1 000 mg/j)
	NAXY® 25 mg/ml ZECLAR® 25 mg/ml Suspension buvable: 100 ml(= 332 dose-kg) +seringue graduée en kg jusqu'à 25 kg	„
	MONONAXY® MONOZECLAR® 5 ou 10 cp. 500 mg	En 1 prise quotidienne au cours d'un repas : A. 500 à 1 000 mg/j
	ZECLAR® 0,5 g IV 1 fl 500 mg	Perfusion IV en 1 heure: A. 500mg 2fois/j
Télithromycine	KETEK® 10 cp. 400 mg	En 1 seule prise quotidienne en dehors ou lors des repas : A. et E. > 12 ans :

		800 mg soit 2 cp/j
Azithromycine	ZITHROMAX® 250 mg 6 cp. 250 mg	En 1 seule prise quotidienne en dehors ou lors des repas : A. posologie variable selon les indications
	ZITHROMAX® enfants Suspension buvable à 40 mg/ml : flacons de 1500 mg/37,5 ml ou 1200 mg/30ml(seringue-doseuses)	En 1 seule prise quotidienne en dehors ou lors des repas : E. > 25 kg : 500 mg/j E. < 25 kg : 20 mg/kg/j pendant 3 jours
	ZITHROMAX® monodose 4 cp. 250 mg	En 1 prise orale unique, en dehors ou lors des repas : A. 1 g en 1 prise
	AZADOSE® 600 mg 8 cp. 600 mg	En 1 prise hebdomadaire, en dehors des repas : A. 1 200 mg/semaine

III- CRITÈRES DE CHOIX D'UN ANTIBIOTIQUE [10, 41]

La prescription d'un antibiotique doit aboutir à l'efficacité thérapeutique. Pour cela, une antibiothérapie correcte repose sur la connaissance à la fois des données bactériologiques du germe responsable de l'infection, de la pharmacocinétique de l'antibiotique prescrit et de la prise en compte du terrain.

Cependant le choix des antibiotiques ne doit pas s'orienter systématiquement vers les molécules les plus récentes, et ayant le spectre le plus large car cette attitude expose à l'émergence de germes multirésistants, qui certes ne sont pas une menace immédiate pour un malade donné, mais un risque pris pour les patients d'une même unité et sur l'avenir lointain du patient, en empêchant tout recours secondaire à d'autre antibiotique.

III-1 CRITERES BACTERIOLOGIQUES

III-1-1 DETERMINATION DE LA BACTERIE EN CAUSE

Le choix initial d'un antibiotique dépend de la bactérie reconnue responsable. Le prélèvement doit être pratiqué dans les conditions requises, le respect de techniques précises permet d'éviter le risque de contamination.

Néanmoins, le praticien peut être amené pour des raisons diverses, à prescrire une antibiothérapie probabiliste, dans ce cas, un diagnostic clinique précis permet de présumer l'étiologie la plus probable de certaines infections communautaires : *streptocoque du groupe A* pour angine érythémato – pultacée.

Le prélèvement bactériologique demeure obligatoire lorsque l'infection est sévère, le sujet est fragile (immuno- déprimé), les germes responsables sont variés ou de sensibilité inconstante aux antibiotiques, dans ce cas, le prélèvement est pratiqué avant toute antibiothérapie.

III-1-2 DETERMINATION DE LA SENSIBILITE

Le choix de l'antibiotique dépend ensuite de la sensibilité de la bactérie en cause. Le phénomène de résistance aux antibiotiques est en progression constante et impose au praticien la prise en compte de l'incidence des souches bactériennes ayant acquis une résistance. Outre cette résistance acquise, la plus fréquemment rencontrée en clinique, la résistance naturelle des espèces bactériennes à certains antibiotiques prescrits en médecine de ville doit être également connue du praticien : résistance des *streptocoques* aux aminosides, des *Klebsiella* aux amino-pénicillines. Pour être efficace, la prescription d'une antibiothérapie probabiliste par le praticien nécessite en outre, de bonnes connaissances à la fois du spectre d'activité, des données épidémiologiques sur la résistance aux antibiotiques du germe présumé responsable de l'infection.

III-2 CRITERES PHARMACOLOGIQUES ET STRATEGIQUES DU CHOIX D'UN ANTIBIOTIQUE

III-2-1 ARSENAL

L'antibiotique sera choisi au sein de l'arsenal disponible dans la nomenclature nationale des médicaments.

III-2-2 SPECTRE D'ACTIVITE

Le choix doit se faire en priorité pour des antibiotiques à spectre étroit : pénicilline G pour une angine streptococcique.

L'utilisation des antibiotiques à large spectre fortement inducteurs de résistance doit être limitée.

III-2-3 ABSORPTION ET DIFFUSION

La connaissance de critères d'absorption et de diffusion permet le choix d'un antibiotique efficace au niveau même du site de l'infection.

Les sites les plus difficiles d'accès pour les antibiotiques sont le LCR, l'os, la prostate et les milieux oculaires.

III-2-4 DEMI-VIE SERIQUE

La demi-vie sérique de l'antibiotique choisi doit être connue du praticien, car elle permet de préciser l'intervalle d'administration de l'antibiotique : elle est de 30 minutes environ pour la pénicilline G (benzyl pénicilline) et supérieure à 24 h pour l'Extencilline (Benzathine benzyl pénicilline).

III-2-5 ELIMINATION ET TOXICITE

La voie d'élimination (urinaire ou biliaire) d'un antibiotique est utile à connaître pour le traitement d'une infection siégeant à ce niveau et pour adapter la posologie en cas d'insuffisance hépatocellulaire ou rénale. Dans ce dernier cas, les antibiotiques néphrotoxiques seront évités (colistine, aminosides, glycopeptides), leur emploi nécessite une adaptation posologique selon la clairance rénale. Le praticien choisira un antibiotique dont l'innocuité et la toxicité ne doivent pas retentir sur l'état du malade : le chloramphénicol (aplasie médullaire) et la vancomycine (troubles cochléo-vestibulaires) ne doivent pas être prescrits en première intention et sont destinés exclusivement à l'usage hospitalier, le chloramphénicol est réservé au traitement des salmonelloses majeures, et dans certains cas bien précis au traitement des méningites purulentes à *Hæmophilus influenzae b* et *Streptococcus pneumoniae*, la vancomycine est indiquée dans les infections staphylococciques multi résistantes.

III-3 CRITERES INDIVIDUELS

III-3-1 FEMME ENCEINTE

Chez la femme enceinte, certains antibiotiques peuvent être responsables d'effets tératogènes ou toxiques pour le fœtus. Seuls les antibiotiques de la famille des bêtalactamines et des macrolides peuvent être utilisés en sécurité.

III-3-2 NOUVEAU-NE ET NOURRISSON

Certains antibiotiques sont déconseillés, voir contre -indiqués : phénicolés, cyclines, quinolones, et sulfamides.

III-3-3 IMMUNO-DEPRIME

L'antibiotique choisi doit être bactéricide, un déficit des facteurs de défense de l'organisme entraîne une infection sévère.

III-4 CRITERES ECOLOGIQUES

Les antibiotiques, essentiellement ceux à spectre large, peuvent rompre l'équilibre de l'écosystème bactérien en détruisant la flore de barrière, principalement au niveau cutané et digestif. Ces antibiotiques sont inducteurs de résistance plasmidique entraînant ; par pression de sélection ; la prolifération de bactéries multirésistantes, hautement pathogènes et épidémiques. Chaque fois que cela est possible, il faut donc donner la priorité à l'utilisation des antibiotiques à spectre étroit et éviter les antibiotiques à spectre large fortement inducteurs de résistances (céphalosporines, amino-pénicillines).

III-5 CRITERE ECONOMIQUE

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

III-6 CHOIX D'UNE MONOTHERAPIE OU ASSOCIATION

Une monothérapie est la règle pour traiter la plupart des infections courantes rencontrées en médecine de ville. Le choix d'une association d'antibiotiques doit rester l'exception et réservé aux patients hospitalisés. Il a pour objectif d'obtenir un effet synergique, d'élargir le spectre antibactérien en

cas d'infection polymicrobienne et de limiter l'émergence de souches bactériennes résistantes.

Le choix de l'antibiotique étant fait par le praticien, l'efficacité de l'antibiothérapie qui demeure le but recherché sera obtenue d'abord par le respect de la durée du traitement pour éviter une éventuelle rechute, ensuite par sa surveillance qui doit être la règle pour dépister dans les 72 heures un échec thérapeutique.

Dans ce cas, le praticien fera appel à ses connaissances des règles au bon emploi des antibiotiques et à son expérience pour analyser les causes d'échec et adapter sa conduite thérapeutique en conséquence.

CHAPITRE IV : RESISTANCE BACTERIENNE

[5, 6, 22, 33, 37, 42, 53]

Victimes de leur réputation de médicament miracle, les antibiotiques sont prescrit à tort et à travers. Du coup les bactéries font de la résistance, et attaquent secondairement. Un rapport de l'OMS s'est montré particulièrement alarmant : « Les maladies guérissables, telles l'angine, l'otite ou la tuberculose, risquent de devenir bientôt incurables à cause de l'émergence de bactéries résistantes ». Mourir à cause d'une angine ?

I- DEFINITION DE LA RESISTANCE

Il existe plusieurs approches et définitions de la résistance, l'OMS a défini la résistance d'une bactérie à un antibiotique dès 1961 de deux façons différentes.

- **Définition thérapeutique**

Une souche est dite : résistante lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est notablement plus élevée que la concentration atteignable in vitro.

- **Définition épidémiologique**

Une souche est dite résistante lorsqu'elle supporte une concentration d'antibiotique notablement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce.

Ces deux définitions sont complétées par la suite par deux autres définitions :

- **Définition clinique**

Une bactérie est dite résistante quand elle échappe à l'action de l'antibiotique ; supposé actif ; prescrit au malade, c'est ce qui se manifeste par un échec clinique relatif ou absolu.

- **Définition génétique**

Une bactérie est dite résistante quand elle héberge des gènes codant pour cette résistance.

II- RESISTANCE BACTERIENNE ET SURCONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES

Plusieurs études ont effectivement montré que l'apparition des résistances s'associe, d'une part à la surconsommation d'antibiotiques et d'autre part à des traitements trop longs et fréquemment sous dosés.

Mais l'abus d'antibiotiques par quelques-uns met tout le monde en danger, comme l'indique le professeur Courvalin, responsable du Centre national de référence des antibiotiques à l'Institut Pasteur de Paris : La résistance aux antibiotiques, c'est comme la conduite en état d'ivresse, vous pouvez très bien être tué sur la route par un conducteur ivre alors que vous n'avez pas bu, de même vous pouvez être victime d'une bactérie multirésistante alors que vous n'avez jamais pris d'antibiotiques.

Mais les praticiens ne sont pas les seuls responsables, ils cèdent parfois à une forte pression des patients qui estiment souvent qu'une bonne ordonnance ; lorsqu'on a de la fièvre ; doit comporter un antibiotique, tout particulièrement s'il s'agit d'un enfant. Aussi les médecins peuvent subir l'influence de l'industrie pharmaceutique qui incite à prescrire les antibiotiques les plus récents donc les plus onéreux mais qui ne sont pas forcément les plus actifs pour une infection donnée, c'est le cas par exemple du traitement des angines, les laboratoires incitent à prescrire des antibiotiques moins efficaces (les céphalosporines orales) que la pénicilline G, le premier antibiotique découvert et qui demeure le plus actif.

III- PHENOTYPE DE LA RESISTANCE

Quand on étudie la sensibilité d'une souche à plusieurs antibiotiques, on détermine son phénotype de résistance aux antibiotiques.

Si la souche n'exprime que des résistances naturelles, on dit qu'elle appartient au phénotype sauvage ou sensible, ainsi on repère des espèces habituellement sensibles.

Et si des résistances acquises ont modifié sa sensibilité, elle exprime un phénotype de résistance qu'on peut identifier et dont on doit tenter de déterminer le mécanisme.

Ces phénotypes sont souvent désignés par les initiales des antibiotiques devenus inactifs ainsi une souche résistante à la Kanamycine, à la Gentamycine et à la Tobramycine appartient au phénotype KGT.

IV- MECANISMES DE RESISTANCE

Résistance naturelle : c'est une insensibilité aux antibiotiques, existant naturellement chez tous les membres d'une espèce bactérienne, elle fait donc partie du patrimoine génétique normal du germe.

Résistance acquise : c'est l'acquisition de nouveaux gènes provenant de micro-organismes résistants, capables de rendre la bactérie insensible à un antibiotique ou à un groupe d'antibiotiques. Ce nouveau gène peut être obtenu soit par mutation au niveau du chromosome (phénomène rare), soit par transfert d'ADN de plasmide conjugatifs ou de transposons (mécanisme le plus fréquent).

Cette résistance va alors se manifester par :

- une inactivation enzymatique de l'enzyme (bêtalactamase)
- une modification de sa cible bactérienne
- ou une imperméabilité à l'antibiotique (exclusif aux Gram négative)

Ces mécanismes peuvent coexister chez la même bactérie.

V- CARACTERISTIQUES DE LA RESISTANCE

La résistance bactérienne aux antibiotiques est :

- D'émergence rapide des souches résistantes.
- Fréquence de résistance en augmentation rapide mais variable.
- Résistance transférable par les gènes mobiles.
- Diffusion épidémique de certains gènes de résistance.

- Addition de mécanisme de résistance.
- Résistance modulable par évolution.

VI- TYPES DE RESISTANCE

On distingue trois grands types de résistance :

VI-1 LES RESISTANCES PAR MUTATION

La sélection par l'antibiotique fait émerger des souches résistantes par mutation de gènes bactériens situés sur le chromosome, ces mutations chromosomiques qui confèrent des caractères de résistance aux antibiotiques sont :

Spontanées : elles préexistent à l'utilisation de l'antibiotique.

Stables : elles se transmettent verticalement dans le clone bactérien.

Spécifiques : elles n'intéressent qu'un antibiotique ou une famille d'antibiotiques à la fois.

Sous l'action de l'antibiotique, les bactéries sensibles sont éliminées et la bactérie mutante ; résistante grâce à sa grande vitesse de multiplication ; prend rapidement la place de la population sensible.

Ces mutations chromosomiques sont impliquées dans les modifications de perméabilité membranaire bactérienne, dans l'hyper expression du phénomène d'efflux actif, dans les modifications de la cible, et enfin dans l'hyperproduction d'un enzyme inactivant habituellement à bas niveau une famille d'antibiotiques.

VI-2 LES RESISTANCES PLASMIDIQUES

sont liées à la transmission entre bactéries d'une même espèce, d'espèces différentes, ou même de genres différentes, de fragments d'ADN extra

chromosomique qui portent des gènes codant pour des enzymes qui inactivent les antibiotiques.

Les résistances associées pour plusieurs familles d'antibiotiques sont expliquées par le fait que les plasmides sont souvent porteurs de plusieurs gènes de résistance, qui sont ainsi transmis en bloc avec le plasmide.

VI-3 RESISTANCE CROISEE ET CO-RESISTANCE

La dissémination de la résistance repose donc sur la transmission de gènes de résistance soit à la descendance, soit à d'autres bactéries, cette dissémination est facilitée par le caractère mobile des supports génétiques de ces gènes (plasmide ou transposon), ces gènes sont capables de transférer deux types de résistance :

- Une résistance croisée où un gène unique confère la résistance à un ensemble de molécules appartenant généralement à la même classe chimique.

L'apparition des bêtalactamases à spectre étendu chez les bacilles à Gram négatif en constitue un exemple frappant, le simple changement d'une paire de bases dans le gène de structure d'une pénicillinase à large spectre est suffisant pour étendre le spectre d'hydrolyse de l'enzyme aux céphalosporines les plus récentes.

- La co-résistance est due au fait que les gènes de résistance sont souvent physiquement liés et exprimés de façon coordonnée. Les intégrons décrits chez les bactéries à Gram négatif sont un exemple remarquable d'organisation compacte de gènes de résistance.

La co-résistance implique la co-sélection signifiant que tout représentant d'une famille d'antibiotique peut conduire à la sélection de la résistance vis-à-

vis d'une autre famille si les gènes de résistance respectifs sont physiquement liés.

VII- MECANISME BIOCHIMIQUE DE LA RESISTANCE

VII-1 BROUILLAGE

Il s'agit du mécanisme de résistance le plus répandu dans la nature, la bactérie synthétise une enzyme qui modifie l'antibiotique et le rend inoffensif. L'inactivation peut être intracellulaire dans le cas des antibiotiques dont les cibles sont cytoplasmiques. En revanche, les bêtalactamines visent des cibles extracellulaires, et doivent donc être inactivées avant leur contact avec la cellule.

Des enzymes appropriées appelés bêtalactamases sont excrétées dans le milieu de culture (bactéries à Gram positif) ou dans l'espace péri plasmique (bactéries à Gram négatif) et interceptant l'antibiotique avant même qu'il atteigne sa cible.

Ce sont des enzymes d'inactivation du cycle bêtalactame, structure de base des bêtalactamines dont l'hydrolyse entraîne la perte de l'activité antibactérienne.

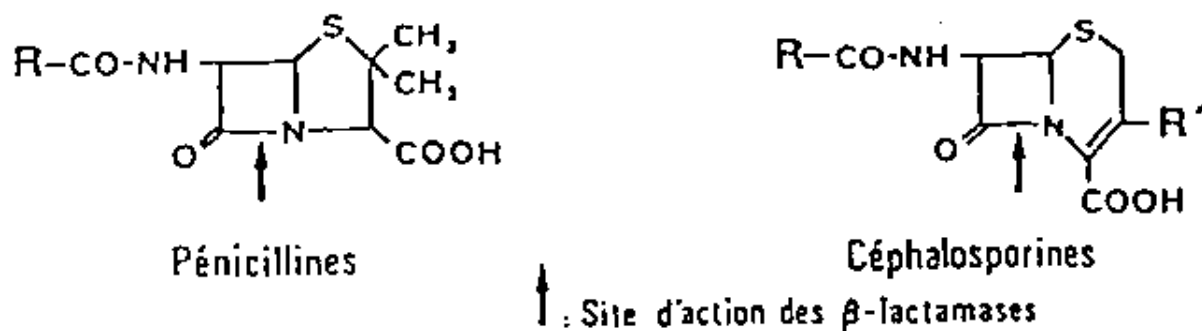


Figure 8 : Inactivation des bêtalactamines par les bêtalactamases

La diversité des bêtalactamases observées dans le monde bactérien oblige à une identification de plus en plus précise permettant une meilleure classification.

Certaines bêtalactamases sont inductibles et dont la production est induite, au moins par les premières bêtalactamines. Par contre, les bêtalactamases constitutives sont produites en l'absence de tout inducteur.

Le déterminisme génétique ne sera qu'évoquée, il est habituel de séparer les bêtalactamases chromosomiques de celles extra chromosomiques qui sont plasmidiques ou transposables.

Les conséquences cliniques de la résistance génétique peuvent être difficiles à définir en présence de nouvelles enzymes. Le rôle des bêtalactamases plasmidiques a été bien précisé *in vitro* par détermination des CMI des bêtalactamines. L'inactivation de la bêtalactamine ; peu visible en termes de constantes cinétiques ; est démontrée par l'augmentation significative de la CMI, et le rôle de la céphalosporinase chromosomique a été apprécié par la sélection *in vitro* ou chez des malades de mutants hyper producteurs.

VII-2 CAMOUFLAGE

La bactérie modifie la cible de l'antibiotique pour la rendre insensible à son action.

VII-2-1 MODIFICATION DES PLP

Les protéines de liaison à la pénicilline (PLP) sont des enzymes qui interviennent dans l'assemblage du peptidoglycane de la paroi. La fixation des bêtalactamines inactive leurs fonctions enzymatiques. La bactérie ainsi privée de paroi devient très sensible aux systèmes auto lytiques.

Les mécanismes de cette résistance sont en relation avec une diminution d'affinité (10 à 500 fois) d'une ou de plusieurs PLP à la suite de mutations, nécessitant plus d'antibiotique. Cette affinité modifiée peut s'accompagner d'une augmentation de production de la PLP.

VII-2-2 MODIFICATION DE LA CIBLE RIBOSOMAL

L'altération de la cible est le mécanisme de résistance aux macrolides, lincosamides, streptogramines, le plus fréquent. Il est largement répandu chez les différents genres bactériens naturellement sensibles. Les bactéries résistantes ont acquis un gène porté par un plasmide ou un transposon codant pour une méthylase responsable de la diméthylation d'une adénine dans l'ARN 23s de la sous unité ribosomale 50s. Cette altération ribosomale entraîne probablement des changements de conformation de l'ARNr 23s qui ont pour conséquence de détruire l'affinité entre les MLS et leur cible.

La résistance ainsi conférée est croisée entre les macrolides, les lincosamides et les streptogramines B, dont les sites de fixation sont communs ou se chevauchent, d'où le non de phénotype MLSb.

VII-2-3 ALTERATION DE LA SYNTHÈSE DES ACIDES NUCLEIQUES

- **Résistance par modification de l'ADN gyrase**

Il consiste en la survenue d'une ou de plusieurs mutations dans les gènes, qui codent les enzymes cibles, ADN-gyrase. Ces mutations se traduisent par une substitution d'acide aminé au niveau de régions critiques de l'enzyme pour la fixation de l'antibiotique et conduisent à une perte d'affinité.

- **Résistance par action sur ARN polymérase**

La rifampicine inhibe sélectivement la synthèse d'ARN par liaison à la transcriptase (ARN polymérase ADN dépendante).

La transcriptase comme exemple de *Escherichia coli* consiste en un core comprenant quatre chaînes polypeptidiques : deux chaînes α , une chaîne β et une chaîne β' , ce core est associé à une autre sous unité, le facteur σ confère à l'enzyme la spécificité de la reconnaissance des sites promoteurs de l'ADN pour l'initiation de la transcription.

Le site de fixation de la rifampicine est localisé dans la sous unité β . Les mutants chromosomiques ayant acquis la résistance à la rifampicine ont une transcriptase résistante à l'inhibition par la rifampicine et ne fixant plus l'antibiotique. Ceci est dû à une altération de la sous unité β .

VII-3 BLINDAGE

Il s'agit d'empêcher l'accès de l'antibiotique à sa cible en diminuant la perméabilité de la membrane, ou en agissant sur le système de transport.

VII-3-1 DIMINUTION DE LA PERMEABILITE

Chez les bactéries à Gram positif, les antibiotiques diffusent librement à travers la membrane externe, en revanche les bactéries à Gram négatif possèdent à l'extérieur du peptidoglycane, une structure supplémentaire qui forme une barrière physique et fonctionnelle entre la cellule et son environnement. Elle ralentit la diffusion des antibiotiques et autres agents toxiques vers leurs cibles.

Ainsi, la membrane externe est formée d'une couche interne de phospholipides et d'une couche externe de lipopolysaccharides, les protéines et les porines forment des canaux dans la membrane externe.

Les porines sont des pores d'un diamètre variant de 1 à 1,4 nm de poids moléculaire de 300 à 600 daltons, chargées et hydrophiles jouent un rôle clé dans la pénétration des antibiotiques. Lors de résistance des espèces à Gram négatif, différentes modifications quantitatives ou qualitatives d'une ou plusieurs porines diminueront la diffusion des antibiotiques ce qui peut entraîner une résistance croisée à plusieurs familles d'antibiotiques, dont les bêtalactamines.

VII-3-2 ALTERATION DU SYSTEME ACTIF DE TRANSPORT

Le système actif de transport est en balance avec un système excréteur responsable de la résistance (protéines TET). La résistance est surtout liée à une excrétion excessive d'antibiotique à travers la membrane cytoplasmique, faisant intervenir la synthèse inductible du système excréteur des protéines TET, ce système de pompe ; régulé négativement ; comporte deux gènes, celui de contrôle (répresseur) et celui de structure (protéines TET).

VII-3-3 SYSTEME D'EFFLUX ACTIF

Les systèmes d'efflux font partie de la famille des systèmes de transport de molécules à travers la membrane cellulaire.

Ces systèmes empêchent l'antibiotique de se fixer sur une cible moléculaire précise de la bactérie à la manière d'une pompe écopant l'eau à bord d'un navire, ils rejettent dans le milieu extérieur les molécules d'antibiotiques à mesure qu'elles pénètrent dans la bactérie. L'antibiotique n'arrive pas à atteindre une concentration intracellulaire suffisante pour inhiber totalement sa cible. En d'autres termes il faut plus d'antibiotique pour obtenir un effet inhibiteur sur la bactérie.

Bien que très diversifiés, les systèmes d'efflux sont constitués d'un ensemble de trois protéines capables d'expulser l'antibiotique :

- une protéine de membrane externe.
- une protéine située au niveau de la membrane cytoplasmique, jouant le rôle de pompe.
- une protéine péri plasmique.

La suppression de cet efflux « naturel » par des techniques génétiques ou des inhibiteurs spécifiques aboutit expérimentalement à la création de bactéries hypersensibles, inhibées par des concentrations très faibles d'antibiotiques. A l'inverse, certaines circonstances comme la surproduction d'un système d'efflux réprimé naturellement, ou l'acquisition d'un système étranger codé par un plasmide sont susceptibles de provoquer une augmentation significative des niveaux de résistance (multiplication par 2 à 16 de la CMI).

VII-4 ESQUIVE

C'est le développement d'une voie métabolique nouvelle différente de celle qui est normalement inhibée par l'antibiotique.



*DEUXIEME
PARTIE :
TRAVAIL
PERSONNEL*

CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODE

I- CADRE DE L' ETUDE

I-1 PRESENTATION DE LA WILAYA DE CASABLANCA

La ville de Casablanca est située sur la côte atlantique, au centre ouest du Maroc. Elle est limitée au nord par l'océan atlantique, à l'est par la province de Benslimane, au sud et à l'ouest par la province de Settat.

Casablanca est la capital économique du Maroc, avec plus de quatre millions d'habitants, et une superficie de 1615 Km².

I-2 INFRASTRUCTURE SANITAIRE DE LA VILLE DE CASABLANCA

La Région de Casablanca dispose d'un réseau de 110 établissements sanitaires publics répartis sur toutes les préfectures, soit une moyenne d'un établissement sanitaire pour 29 550 habitants.

Tableau I : Répartition des établissements sanitaires de la ville de Casablanca [7].

	Centre de santé urbain	Dispensaire rural	Centre de santé rural		Hôpitaux généraux	Hôpitaux spécialisés
			Communal	CALA		
Grand Casablanca	87	3	7	1	8	4
Pourcentage dans le total national %	14,9	0,5	0,8	0,3	9,1	11,8

C.A.L.A : Centre de santé rural avec lits pour accouchement.

• Personnel médical et paramédical

Le nombre de médecins qui exercent dans la Région de Casablanca s'élève à 1207 dans le secteur public contre 2428 dans le secteur privé, soit une moyenne de un (1) médecin pour 976 habitants. Quant aux pharmaciens, ils sont 1123 dans le secteur privé contre 13 dans le secteur public.

Enfin, le personnel paramédical dans le secteur public constitue 10,9% du total national.

I-3 LIEU DE L'ETUDE

Le centre de santé urbain (CSU) Hay EL Hassani, fait partie de l'infrastructure sanitaire de la Délégation Médicale de Hay EL Hassani ; situé au niveau de la commune urbaine Hay EL Hassani ; il couvre une population de 30 000 habitants.

Les locaux du centre sont :

- Une salle d'admission
- Deux salles d'attente
- Quatre boxes de consultation
- Une salle de soins infirmiers
- Un bureau des médecins
- Un bureau des infirmières

Le personnel du centre est composé de :

- Médecin chef
- Trois médecins généralistes
- Le major du centre
- Cinq infirmières
- Deux agents de service

II- OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif de notre étude est de :

- Déterminer le choix thérapeutique pour les cas d'angine.
- Déterminer la fréquence de prescription des antibiotiques dans l'angine, les familles d'antibiotiques choisies, leurs posologies et la durée du traitement.
- Enumérer les facteurs d'influence dans le choix de l'antibiotique.

III- MATERIEL

C'est une étude prospective qui s'étend sur une période de 4 mois (du 15/08/06 au 15/12/06), réalisée au CSU Hay EL Hassani à Casablanca.

L'enquête a intéressé 200 cas qui ont été choisis selon un certain nombre de critères.

III-1 CRITERES D'INCLUSION

Sont inclus dans notre enquête, les malades de tous les âges ; y compris les nouveau-nés et les sujets âgés ; ayant consulté au centre de santé et ayant bénéficié d'une prescription en ambulatoire.

III-2 CRITERES D'EXCLUSION

Sont exclus de notre enquête toutes personnes présentant les signes d'une autre pathologie associée à l'angine ainsi que les patients qui sont déjà sous antibiotiques.

IV- METHODE

Pour cette enquête nous avons utilisé une fiche d'exploitation qui a été rédigée en s'inspirant de plusieurs types de questionnaire qui ont été utilisées pour d'autres enquêtes similaires mais tout en se focalisant sur nos propres objectifs.

Les données suivantes ont été recueillies pour chaque malade :

- l'âge, le sexe, la date et l'heure et le numéro de consultation.
- l'examen microbiologique demandé.
- le type d'antibiotique prescrit.
- la voie d'administration.
- la posologie, le rythme d'administration et la durée du traitement.
- la médication adjuvante.
- les facteurs d'influence dans le choix des antibiotiques.

Les fiches d'exploitation (voir Annexe) ont été remplies par les médecins prescripteurs au cours de leur consultation.

Pour l'analyse des résultats nous avons utilisé le logiciel Microsoft Office Access 2003.

CHAPITRE II : RESULTATS

I- CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION CIBLE

I-1 NOMBRE

L'étude a concerné 200 malades

I-2 AGE

L'âge moyen de la population cible est de 33 ans.

55 % de nos malades ont un âge compris entre 0 et 10 ans.

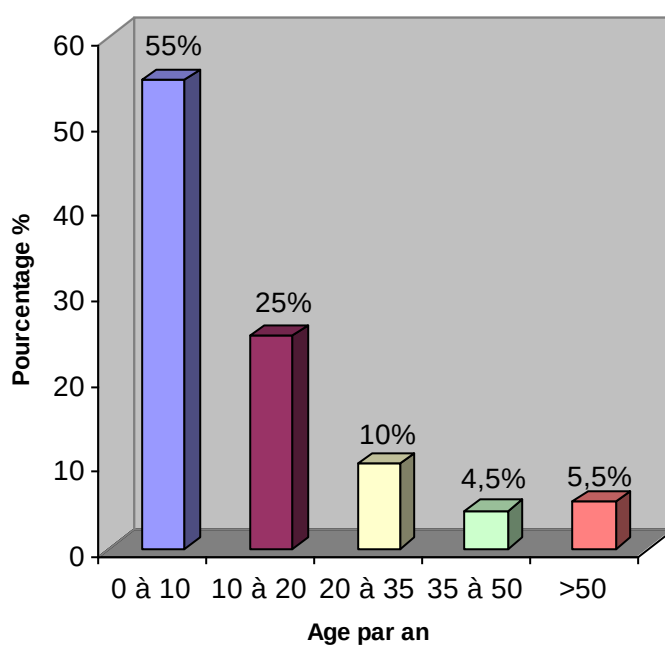


Figure 1 : Répartition des malades selon l'âge.

I-3 SEXE

On note une prédominance féminine (64,14 %) avec un sex-ratio (f/m) de 1,78.



Figure 2 : Répartition des malades selon le sexe.

II- TRAITEMENT

II-1 ANTIBIOTIQUES PRESCRITS

Tableau II : Antibiotiques prescrits par les médecins.

Antibiotique	Effectifs	Pourcentage (%)
Pénicilline V	70	35
Amoxicilline	50	25
Ampicilline	35	17,5
Pénicilline G	15	7,5

Oxacilline	10	5
Azithromycine	07	3,5
Roxithromycine	05	2,5
Josamycine	04	2
Céfuroxime	02	1
Céfalexine	02	1
Total	200	100

Les antibiotiques les plus utilisés par les prescripteurs du centre de santé sont la Pénicilline V (35%), Ampicilline (25%) et l'Amoxicilline (17,5%).

II-1-1 FAMILLES DES ANTIBIOTIQUES PRESCRITS

Les bêtalactamines sont la famille d'antibiotique la plus prescrite dans notre étude, ils font partis de 92% des ordonnances.

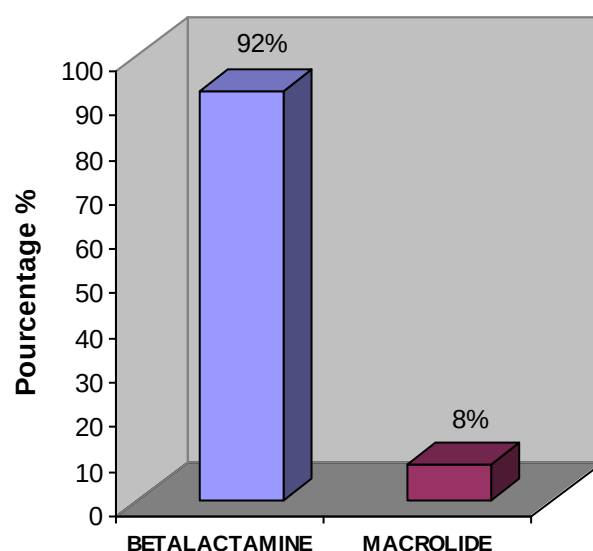


Figure 3 : Répartition des familles des antibiotiques prescrits.

II-1-2 LES MOLECULES PRESCRITES DANS CHAQUE FAMILLE

➤ Les bêtalactamines

Tableau III : Répartition des bêtalactamines prescrites.

Molécules	Effectif	Pourcentage (%)
Pénicilline V	70	38,04
Amoxicilline	50	27,17
Ampicilline	35	19,02
Pénicilline G	15	8,15
Oxacilline	10	5,43
Céfuroxime	02	1,08
Céfalexine	02	1,08
Total	184	100

La Pénicilline V, l'Amoxicilline et l'Ampicilline avec les pourcentages respectifs de 38,04 %, 27,17 % et 19,02 % constituent les bêtalactamines les plus prescrites.

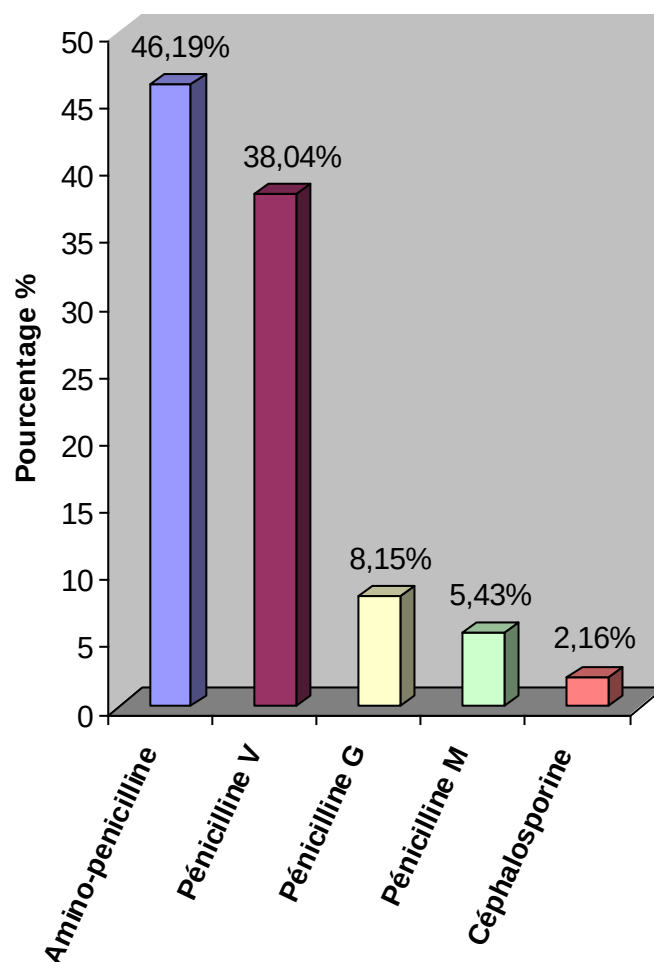


Figure 4 : Répartition des bêtalactamines selon le groupe chimique.

Les Amino-pénicillines (46,19%) et la Pénicilline V (38,04%) constituent l'essentiel des prescriptions des bêtalactamines.

Elles sont suivies loin derrière par la Pénicilline G (8,15%) et la Pénicilline M (5,43%) alors que les céphalosporines occupent la dernière place.

➤ Les macrolides

Des trois macrolides prescrits l’Azithromycine (43,75%) est la plus utilisée.

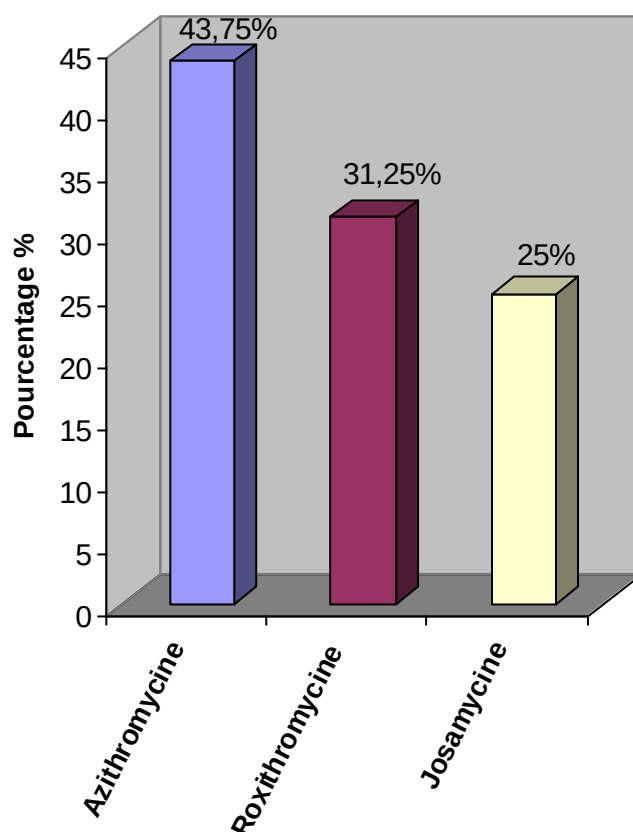


Figure 5 : Les principaux macrolides prescrits.

II-2 MODALITES DE PRESCRIPTION

La monothérapie a dominé toutes les prescriptions. La durée moyenne du traitement est de 6 jours.

Dans toutes les prescriptions, d’autres médicaments ont été associés aux antibiotiques, on trouve un produit associé dans 89,31% des cas et deux produits dans 10,69 %.

Tableau IV : Pourcentage des médicaments adjuvants prescrits.

Médicaments adjuvants	Pourcentage (%)
Antipyrétique	100
AINS	10,69

III- EVALUATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE

III-1 DISTRIBUTION DES DIFFERENTES VOIES D'ADMINISTRATION

Tableau V : Répartition des voies d'administrations.

Voies	Effectif	Pourcentage (%)
Orale	185	92,5
Parentéral	15	7,5
Total	200	100

La voie orale (92,5%) est la plus utilisée alors que la voie parentérale (7,5%) est très peu utilisée.

III-2 EVALUATION DES POSOLOGIES DES ANTIBIOTIQUES PRESCRITS

Tableau VI : Evaluation des posologies.

Posologie	Effectif	Pourcentage (%)
Correcte	195	97,5
Incorrecte	05	2,5
Total	200	100

Le pourcentage des posologies incorrectes est de 2,5%.

III-3 EVALUATION DES DUREES DE TRAITEMENT PAR ANTIBIOTIQUE

Tableau VII : Evaluation des durées de traitement.

Durée	Effectif	Pourcentage (%)
Correcte	190	95
Incorrecte	10	05
Total	200	100

Le pourcentage des durées correctes de traitement antibiotique est de 95% alors que pour les durées incorrectes il est de 5%.

III-4 LES FACTEURS D'INFLUENCE DANS LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES

Tableau VIII : Répartition des facteurs d'influence dans la prescription des antibiotiques.

Facteurs d'influence de la prescription des antibiotiques	Effectif	Pourcentage (%)
Efficacité	100	50
Expérience	60	30
Publicité	05	2,5
Autres	35	17,5
Total	200	100

Les principaux facteurs d'influence sont l'efficacité (50%) et l'expérience (30%).

La publicité n'a été retenue que dans 5 prescriptions alors que d'autres facteurs ont été avancés :

- Prix
- Choix du malade
- Disponibilité au sein du centre de santé

III-5 EVALUATION DE L'INFLUENCE DU CÔUT DE L'ANTIBIOTIQUE

Tableau IX : Influence du coût.

Influence du coût de l'antibiotique dans la prescription	Effectif	Pourcentage (%)
OUI	145	72,5
NON	05	2,5
OUI et NON	50	25
Total	200	100

Les prescripteurs rencontrés tiennent compte généralement du coût de l'antibiotique dans leurs prescriptions (72,5%).

CHAPITRE III : DISCUSSION

I- LA POPULATION CIBLE

I-1 AGE

Dans notre étude on observe que 55% des patients atteints d'angine sont âgés de 0 à 10 ans et que 25% sont âgés de 10 à 20 ans, ceci est donc en corrélation avec l'étude de CASASOPRANA [9] qui a signalé que les angines sont prépondérantes chez les enfants de 4 à 15 ans.

Concernant la fréquence de l'angine chez les enfants de 0 à 10 ans qui s'élève à 55% dans notre étude, elle constitue un chiffre élevé qui peut s'expliquer par le fait que nos travaux ont été effectués dans un centre de santé d'un quartier de haute densité et dont le niveau d'hygiène est relativement précaire, ceci vient confirmer ce que disent P. COHEN et collaborateur [9].

I-2 SEXE

La répartition selon le sexe montre une prédominance féminine avec un pourcentage de 64,14%, cependant le sexe féminin semble plus atteint que le sexe masculin avec un sex- ratio de 1,78.

II- TRAITEMENT

II-1 LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES

Dans notre étude tous les cas d'angine ont été traités par des antibiotiques. Selon différente étude cette pratique a été observée dans plusieurs autres pays :

Selon l'agence du médicament [2], il semble que les médecins généralistes Français et Anglais ont des pratiques de prescription similaires dans l'angine, les antibiotiques sont prescrits dans 94% des consultations, par contre les médecins Allemands ne prescrivent pas autant d'antibiotiques dans cette pathologie 70%.

D'après le Dr MARTINE PEREZ [26] en France entre 9 et 11 millions de personnes consultant leurs médecins pour une angine, dans 90% des cas, le médecin prescrit des antibiotiques.

Dr TAYOURI M [49] a trouvé au cours de son étude ; réalisé au service d'urgence de l'hôpital Hassan II de Khouribga au Maroc ; que 95,9% des cas d'angine ont été traité par des antibiotiques.

D'après ces différentes études, les antibiotiques sont presque automatiquement prescrits dans les cas d'angine et cela à tout âge, alors que la plupart des angines sont d'origine virale et que l'angine à SGA ; qui justifie la prescription des antibiotiques ; ne s'observe qu'à partir de l'âge de 3ans. Cela peut s'expliquer par la crainte des médecins de complication en particulier le RAA due au SGA.

Cette prescription automatique des antibiotiques observés dans notre étude s'explique en particulier par les recommandations du ministère de la santé qui recommande au médecin la prescription d'antibiotiques dès que le symptôme dominant est : un mal à la gorge [38].

II-2 LES ANTIBIOTIQUES PRESCRITS

Dans notre étude sur les 200 prescriptions, les bêtalactamines sont les plus prescrits avec un pourcentage de 92% tandis que les prescriptions des macrolides ne constituent que 8%.

Dans les 92% des bêtalactamines prescrits l'amino-pénicilline constitue la molécule la plus prescrite avec un pourcentage de 42,5% suivie de près de la pénicilline V avec 35% tandis que la Pénicilline G, Pénicilline M et les céphalosporines sont faiblement prescrites avec les pourcentages respectifs de 7,5%, 5% et 2%.

Les résultats de notre étude sont relativement proches des résultats de nombreuses enquêtes :

L'étude réalisée dans le département du LOIRET 1994/1995 [2] indique que l'amino-pénicilline est prescrite dans 24% des cas suivis des macrolides avec 23% des cas puis des céphalosporines avec 15% des cas.

L'enquête de la Caisse Régionale d'Assurance Maladie (CRAM) [2] montre que les amino-pénicillines sont les antibiotiques les plus prescrits avec 53% des cas puis les macrolides avec 14% et les céphalosporines avec 13%.

Ce qui correspond à nos résultats avec une prescription des macrolides plus importante que celle des céphalosporines.

L'Enquête Permanente sur la Prescription Médicale EPPM [2] indique que les pénicillines sont les plus prescrites avec un pourcentage de 54,4% suivi des céphalosporines avec 19% puis des macrolides avec 17,9%, contrairement à notre enquête où les macrolides sont plus prescrites que les céphalosporines.

Selon l'enquête du Dr TAYOURI M [49], l'Amoxicilline a été prescrit dans 46,6% des cas, les Pénicilline G et V n'ont représentés que 4,33% et 27,5%. La faible prescription de pénicilline G est due probablement à sa modalité de prescription (injection IM) et que l'Amoxicilline a une activité bactériologique similaire à celle de la pénicilline G, une bonne absorption et une excellente biodisponibilité .

Dans l'étude du Dr HAMZA M [28], Les amino-pénicillines ont été prescrites dans 60,1% des cas suivis de la pénicilline G avec 32,14%, puis de la pénicilline V, des céphalosporines et des macrolides avec les pourcentages respectifs de 1,42%, 0,71%, 3,57%. Contrairement à notre étude où la pénicilline V est plus prescrite que la pénicilline G.

Selon l'observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments [2] les pratiques de prescription sont très différentes entre la France, le Royaume-Uni et l'Allemagne notamment dans le choix des antibiotiques prescrits, les médecins généraux en France prescrivent en majorité des pénicillines à large spectre et des céphalosporines alors que les médecins allemands et britanniques prescrivent principalement les pénicillines à spectre étroit et moyen.

Les céphalosporines sont nettement plus prescrites en France que dans les autres pays.

Tableau I : Pourcentage des antibiotiques prescrits dans les angines pour différents pays en 1997 par rapport à notre étude.

ANTIBIOTIQUE	FRANCE	ROYAUME-UNI	ALLEMAGNE	NOTRE ETUDE
Pénicilline à	49,6%	18,1%	7,1%	42,5 %

spectre large				
Macrolides	18,7%	11,9%	11,3%	8 %
Céphalosporines	21,6%	4,7%	5,8%	2 %
Pénicillines à spectre étroit et moyen (pénicillines G,V)	4,2%	57,5%	41%	42,5 %

Pour le docteur UELI BOLLAG [13] une infinité d'études ont été entreprises pour comparer entre eux les antibiotiques les plus divers (pénicillines, macrolides, céphalosporines) aux dosages, modalités d'administrations et durée de traitement les plus divers.

En définitive, la pénicilline reste l'antibiotique de choix en raison de son efficacité prouvée pour la prévention du RAA, de sa sécurité, de son spectre d'action étroit, de l'absence de développement de résistance à son égard au contraire des autres antibiotiques, et en raison aussi de son coût peu élevé.

On a remarqué dans ces études que l'amino-pénicilline est l'antibiotique le plus prescrit malgré que les pénicillines V et G constituent le traitement antibiotique de choix et de référence dans l'angine aiguë.

Dans notre étude l'amino-pénicilline ; qui est une pénicilline à spectre large ; est autant prescrite que les pénicillines V et G qui sont des pénicillines à spectre étroit. Alors que le ministère de la santé recommande la pénicilline V pour les angines sans SGA et la pénicilline G pour les angines à SGA. Et ceci peut s'expliquer par l'existence de divers génériques des amino-pénicillines à des prix très abordables ainsi que par l'Amoxicilline qui présente une efficacité comparable à la Pénicilline V, deux études [1] récentes pourraient engendrer un

regain d'intérêt pour l'Amoxicilline car elles ont montré ; l'une chez l'enfant et l'autre chez l'adulte ; une efficacité clinique et bactériologique des deux régimes thérapeutiques suivants :

Amoxicilline pendant 6 jours (50mg/Kg/j en deux prises chez l'enfant et 2 g/j en deux prises chez l'adulte) ou pénicilline V pendant 10 jours.

La faible prescription des macrolides s'explique par le fait qu'elles ne sont prescrites que dans les cas d'allergie aux bêtalactamines.

Les céphalosporines sont rarement prescrites à cause de leur prix élevé et de la résistance de plus en plus observée dans divers pays.

II-3 MODALITES DE PRESCRIPTION

II-3-1 LA DUREE

Dans notre étude la durée moyenne du traitement est de 6 jours, certain antibiotique nécessite un traitement de 10 jours tel que la pénicilline cependant d'autres traitements sont plus courts tel que l'Amoxicilline (6 jours) et l'Azithromycine (3 à 5 jours).

Cette variabilité des durées de traitement selon le type d'antibiotique qu'on retrouve dans notre étude a été observée dans d'autres travaux :

Selon l'observatoire national [2] la durée du traitement est variable selon l'antibiotique utilisé de 5 à 10 jours.

Selon l'agence du médicament [2] la durée du traitement est de 10 jours néanmoins certains traitement antibiotique de durée plus courte sont possible, comme l'Amoxicilline (6 jours) et l'Azithromycine (5 jours).

Le respect de la durée du traitement est un facteur très important dans le processus de guérison afin d'éradiquer les germes évitant ainsi le retour en consultation.

II-3-2 MEDICATION ADJUVANTE

D'autres médicaments ont été associés aux antibiotiques dans toutes les prescriptions de notre enquête, on trouve un produit associé dans 89,31% des cas et deux produits dans 10,69 %.

Les antipyrétiques ont été prescrit chez tous les malades par contre les AINS n'ont été prescrit que dans 10,69% des cas.

Ces associations ont été retrouvées dans diverses enquêtes :

Dans l'enquête de CRAM [2] l'association des antibiotiques aux corticoïdes a été notée dans 4% des prescriptions et aux AINS dans 17% des cas.

Selon l'EPPM [2] le pourcentage de prescription des AINS est de 14,4% et celui des corticoïdes est de 2,4%.

Cependant dans notre enquête on ne retrouve aucune association aux corticoïdes.

Selon une étude comparative de l'agence du médicament [2] les antipyrétiques sont associés dans 57,9% des cas en France, 9,4% au Royaume-Uni et dans 19,3% en Allemagne.

Tandis que les AINS sont prescrits dans 14,9% des cas en France, 0,5% au Royaume-Uni et dans 0,6% en Allemagne.

III- L'USAGE DES EXAMENS MICROBIOLOGIQUES

Au cours de notre étude aucun examen microbiologique n'a été demandé par les médecins.

De nombreuses études ont été portées sur l'usage du Test de Diagnostic Rapide (TDR), vu qu'il peut être utilisé au cabinet médical par le médecin lui-même (alors que la culture bactériologique prend entre 48 et 72 H) et qu'il présente une bonne sensibilité. Cet examen permet de diagnostiquer le SGA et ainsi de différencier entre une angine virale et une angine bactérienne.

Selon le Dr MARTINEZ PEREZ [26] les TDR permettent de tester directement chez le patient s'il s'agit d'une angine virale ou à *streptocoque*, ces tests très fiables ont été évalués en Bourgogne pendant plus d'un an par 750 praticiens préalablement formés et ont donné toute satisfaction, 71% des angines testées étaient virales et 82% de ces angines virales ont été traitées sans antibiotique, voilà une opération qui si elle était étendue permettrait de faire baisser dans des proportions assez sensationnelles la prescription des antibiotiques.

Une étude par simulation de Monte-Carlo a été réalisée en utilisant les données de la littérature.

On considère qu'en France (avant la mise à disposition des TDR), 90% des angines sont traitées ; une des hypothèses de la simulation est que la proportion d'angines traitées est la même ; que l'angine soit ou non streptococcique. Sous cette hypothèse, les simulations montrent qu'à condition que le TDR possède

une sensibilité d'au moins 90% dans les conditions réelles d'utilisation, l'incidence du RAA n'augmentera pas, alors que les prescriptions des antibiotiques diminueront d'au moins deux tiers.

Selon l'Unions Régionales des Caisses d'Assurance Maladie URCAM [51], la prescription d'antibiotique a baissé après la mise à disposition du TDR.

Plusieurs campagnes de bon usage des antibiotiques ont été menées dans de nombreux pays. [50]

La première saison de la campagne sur le bon usage des antibiotiques (2002-2003) a été suivie d'une baisse de 10 % des prescriptions d'antibiotiques en France. L'accord de bon usage de soins sur l'antibiothérapie s'est notamment traduit depuis fin 2002 par la mise à disposition des médecins libéraux (généralistes, pédiatres et ORL), par l'Assurance Maladie, de tests de Diagnostic Rapide de l'angine.

La campagne de bon usage de l'antibiothérapie s'est poursuivie en 2004 ; la Bretagne en tête du programme Angine ; la campagne antibiothérapie a généré des résultats très satisfaisants en Bretagne (en tête des meilleurs résultats) : le taux moyen de prescription d'antibiotiques a baissé de près de 18%.

72 % des médecins généralistes bretons ont assisté aux séances de formation à l'utilisation du test de diagnostic rapide du *streptocoque A*. Les médecins formés ont diminué plus fortement leurs prescriptions d'antibiotiques (- 19,7 %) que les médecins non formés (- 14,9 %).

Dans le Morbihan, 2 400 tests TDR avaient été commandés durant la campagne 2002. Pour l'année 2003, on a enregistré une commande de 21 530 tests Angine.

Le TDR n'a pas été demandé aux malades au cour de notre enquête ni aucun autre examen microbiologique, et ceci est dû au fait que le ministère de la santé ne recommande pas l'usage d'examen microbiologique dans les cas d'angine.

IV- LA RESISTANCE [38]

Selon un rapport rendu public aujourd'hui par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le phénomène croissant de la pharmaco résistance risque d'entraîner une érosion des progrès accomplis par la médecine au cours des dernières décennies.

Comme le fait observer le Dr GRO HARLEM BRUNDTLAND, Directeur général de l'OMS, « Nous disposons aujourd'hui de médicaments efficaces permettant de guérir la quasi-totalité des grandes maladies infectieuses. Pourtant, nous risquons de perdre ces précieux outils ; et le pouvoir de maîtriser de nombreuses maladies infectieuses ; en raison de l'accroissement de la résistance aux antimicrobiens. »

La mise en garde de l'OMS figure dans son rapport annuel sur les maladies infectieuses qui envisage les moyens de surmonter la résistance aux antimicrobiens. Il s'agit du premier rapport de ce type qui brosse un tableau complet de la situation alarmante à laquelle le monde est confronté à mesure que de précieux médicaments perdent progressivement leur efficacité.

L'aggravation de la résistance aux antimicrobiens est due à des causes sociales qui paradoxalement ne sont pas les mêmes selon les pays. Dans certains cas ; surtout dans les pays pauvres ; c'est la sous-utilisation des médicaments qui encourage l'apparition d'une résistance. Ainsi, lorsque les malades n'ont pas les moyens d'acheter une quantité suffisante de médicaments pour un traitement complet ou se rabattent sur des médicaments contrefaits obtenus au marché noir, les germes les plus faibles sont tués mais les plus résistants parviennent à survivre et à se reproduire.

Dans les pays riches, la résistance s'installe pour la raison opposée, c'est-à-dire à cause d'une utilisation abusive des médicaments. Les malades demandent

parfois des médicaments dont ils n'ont pas besoin et les services de santé qui ont tendance à surprescrire, les leurs fournissent volontiers. L'abus des antimicrobiens dans la production alimentaire des pays riches contribue également au phénomène de la résistance. Actuellement, 50 % de la production d'antibiotiques sert à traiter les animaux malades, à promouvoir la croissance du bétail et de la volaille ou à débarrasser les cultures d'organismes nuisibles.

Comme le souligne le Dr HEYMANN, « Nous n'avons peut-être qu'une dizaine ou une vingtaine d'années pour utiliser de manière optimale une grande partie des anti-infectieux actuellement disponible. Nous nous trouvons littéralement dans une course contre la montre puisqu'il s'agit de réduire le niveau mondial des maladies infectieuses avant que les maladies ne réduisent l'utilité des médicaments. »

Selon le Dr ROSAMUND W qui dirige l'équipe de l'OMS chargée de la pharmaco résistance, « Si nous n'utilisons pas pleinement et à bon escient les médicaments découverts de notre vivant, une grande partie d'entre eux nous échapperons. Bientôt nous n'aurons plus la possibilité de maîtriser les maladies infectieuses les plus dangereuses et si nous ne faisons pas des progrès rapides pendant cette décennie, il sera peut-être très coûteux et très difficile, voir impossible, de le faire plus tard ».

On croit souvent, et à tort, que l'industrie pharmaceutique fait constamment de nouvelles découvertes qui permettent de remplacer les produits devenus inefficaces contre les principales maladies infectieuses. En réalité, si l'on continue effectivement d'obtenir de nouvelles versions de médicaments qui existent déjà, rares sont les nouvelles classes d'antibactériens. En moyenne, il faut compter 15 à 20 ans pour la recherche et le développement d'un médicament anti-infectieux et l'effort financier peut dépasser les 500 millions de dollars selon les sociétés pharmaceutiques.

Selon le rapport, la stratégie la plus efficace contre la résistance aux antimicrobiens consiste à toucher la cible du premier coup, c'est-à-dire à détruire le germe et à vaincre ainsi la résistance avant son apparition. Il s'agit donc de fournir le traitement adéquat au malade chaque fois qu'il en a besoin.

Comme le dit le Dr BRUNDTLAND, « Utilisés largement et à bon escient, les médicaments dont nous disposons aujourd'hui peuvent éviter les infections auxquelles nous devons faire face aujourd'hui et les catastrophes de demain dues à la résistance. Mais si un effort plus sérieux n'est pas consenti contre les maladies infectieuses, la résistance aux antimicrobiens menacera de plus en plus de nous renvoyer à l'ère pré antibiotique. Nos grands-parents ont déjà connu une époque sans antibiotiques efficaces. Nous ne voulons pas qu'il soit de même pour nos petits-enfants. »

V- FAUT-IL TRAITER PAR ANTIBIOTIQUES

Dans notre étude la raison principale ; pour la prescription systématique des antibiotiques ; donnée par les médecins est la prévention du risque de RAA. Ce sont les souches virulentes de *SGA* qui entraînent des épidémies et plus fréquemment le RAA. [17]

Cependant la grande majorité des infections streptococciques de la gorge guérissent toutes seules, sans traitement, même si on ne consulte pas un médecin.

Des études effectuées en Ontario [17] montre qu'environ 86% des angines n'ont jamais été examinées par un médecin et que pratiquement aucun des patients non traités ne développe de complication.

La plupart des patients recevant des antibiotiques contre un mal de gorge ne font pas d'infection bactérienne et ne tirent donc aucun avantage de ces médicaments, ils peuvent cependant être affaiblis par les antibiotiques qui rendent l'organisme plus vulnérable à une infection.

En 1990, une enquête réalisée en Belgique en pratique générale [17], montrait une prévalence de 27,3% de *streptocoque A* dans les maux de gorge. Si on traite toutes les infections aiguës de la gorge par antibiotique, on traite 70 à 80% des patients inutilement, les angines sont le plus souvent causées par des virus pour lesquels la médecine moderne n'a aucun traitement, les seuls traitements indiqués ne guérissent pas l'angine mais soulagent uniquement les symptômes, tel que l'administration des antipyrétiques pour faire baisser la fièvre.

Le traitement immédiat par antibiotique diminue la durée des symptômes (mal de gorge) de 1 à 2 jours cependant d'après le Dr BOLLAG U [13] l'administration précoce d'antibiotiques est contre-productive, car elle compromet la réponse immunitaire spécifique de l'organisme contre le SGA et favorise de ce fait la réinfection et donc le retour en consultation.

La plus part des médecins se base sur des constatations cliniques et sur l'épidémiologie pour diagnostiquer l'angine à SGA, cependant d'après le Dr BOLLAG U [13] ces constatations ne permettent aucun diagnostic étiologique définitif et la présence de SGA ne peut être démontrée que microbiologiquement.

D'après le Dr MENDELSON R [34], les médecins se divisent principalement en trois camps pour traiter les angines.

- Un groupe de médecins pense qu'il faut administrer de la pénicilline immédiatement dans tous les cas d'angine, sans attendre le résultat de l'examen. Ils font remarquer avec raison que, si la pénicilline n'est pas donnée dans les premières 48 à 72 heures après le début des symptômes, elle sera probablement inutile pour le RAA. Comme les symptômes ont généralement été présents depuis quelque temps au moment où on fait le prélèvement, attendre 24 ou 48 heures avant d'administrer la pénicilline risque de la rendre inefficace (ces 24 ou 48 heures sont nécessaires pour obtenir le résultat de la culture).

- Le deuxième groupe pense qu'il ne faut pas donner de pénicilline avant de recevoir les résultats de la culture. Ils insistent sur les risques de la pénicilline, sur les dangers d'une utilisation inappropriée et sur le fait qu'on ne devrait pas faire dépenser peut-être inutilement l'argent aux gens.
- Le troisième camp, pense que le prélèvement aussi bien que les antibiotiques sont à éviter, car les dangers du traitement sont bien plus importants que les dangers virtuels d'une infection à streptocoques.



CONCLUSION

L'angine est une inflammation aiguë de la gorge, des amygdales ou du pharynx, elle est principalement d'origine virale en particulier avant l'âge de 3 ans et rarement d'origine bactérienne.

Le *streptocoque de groupe A* est le principale germe responsable de l'angine bactérienne.

C'est en raison des risques possibles des angines à SGA ; notamment de RAA ; et du fait des difficultés du diagnostic de leur origine streptococcique en pratique courante, qu'historiquement toutes les angines étaient traitées par antibiotiques.

Cette attitude conduisait à traiter inutilement un très grand nombre d'angines, alors que l'intérêt des antibiotiques n'est pas prouvé dans le traitement des angines non streptococciques.

Au cour de l'enquête qu'on a réalisé au centre de santé HAY EL HASSANI de la ville de Casablanca ; concernant 200 malades ; et qui a pour but de déterminer la fréquence de prescription des antibiotiques dans l'angine, les familles d'antibiotiques choisies, leurs posologies et la durée du traitement on a observé que :

Toutes les angines sont traitées par antibiotique et cela tout âge confondue.

Les antibiotiques prescrits sont les bêtalactamines (pénicillines, céphalosporines) et les macrolides.

Les bêtalactamines constituent la famille la plus prescrite.

Les macrolides ne sont prescrits que rarement surtout en cas d'allergie aux bêtalactamines, avec une prédominance de l'Azithromycine qui est la molécule la plus prescrite.

Parmi ces bêtalactamines, les aminopénicillines sont les plus prescrites suivit de la pénicilline V.

Et cela malgré que le ministère de la santé marocain recommande la prescription de la pénicilline V pour les pharyngites et les angines non streptococcique, et la pénicilline G pour les angines streptococcique.

Cette forte prescription des aminopénicillines peut s'expliquer par l'Amoxicilline qui présente une efficacité comparable à la Pénicilline V.

On observe aussi que le choix de l'antibiotique est influencé non seulement par l'efficacité mais aussi par le coût ce qui explique en partie la forte prescription des aminopénicillines puisqu'il existe au Maroc des génériques à des prix abordable.

Cette prescription automatique des antibiotiques dans l'angine rejoint les observations de plusieurs enquêtes réalisées en France.

Les médecins de ce centre de santé prescrivent les antibiotiques dans tous les cas d'angine en tenant compte des recommandations du ministère de la santé.

Cependant plusieurs études effectuées dans différent pays préconisent de déterminer l'origine de l'angine avant toute prescription.

C'est ainsi que la prise en charge des angines érythémateuses ou érythémato-pultacées a été modifiée pour ne traiter que celles qui doivent l'être. L'intérêt d'une prescription antibiotique plus sélective est triple : avantage écologique (moindre augmentation des résistances), individuel (moindre risque d'effets indésirables) et économique.

Aussi, le traitement antibiotique des seules angines à SGA documentées est recommandé.

Cela peut se faire en se basant en premier sur des caractéristiques cliniques ainsi que sur des scores (Mac Isaac, Centor) cependant le diagnostic ne peut être définitif qu'après examen microbiologique en particulier le TDR qui est facile à utiliser et peut se faire sur place. Le TDR a été recommandé dans plusieurs pays et par plusieurs enquêtes, étant la seule solution pour différencier les angines bactériennes et virales, et pour réduire la surprescription des antibiotiques et la résistance bactérienne.

Cette résistance ; de plus en plus observée dans différent pays ; risque de nous ramener à l'air d'avant la découverte des antibiotiques.



BIBLIOGRAPHIE

1- AFSSAPS.

Antibiothérapie par voie générale courante : angine, réactualisation 2002.

<http://www.afssaps.sante.fr> (consulté le 09/10/2006).

2- AGENCE DU MEDICAMENT.

Etude de la prescription et de la consommation des antibiotiques en ambulatoire.

http://ecoetsante2010.free.fr/article.php3?id_article=363

(consulté le 15/10/2006).

3- AGENCE DU MEDICAMENT.

Antibiothérapie par voie générale : Infections ORL et respiratoires basses.

<http://www.afssaps.sante.fr> (consulté le 28/11/2006).

4- ALFANDARI S., MOUTON Y.

Macrolides.

Encycl. Méd. Chir., Paris, Elsevier, Maladies infectieuses, 8-004-G-10, 1998, 6p.

5- ALI HISSEIN A.

Evaluation de l'antibiothérapie au service des maladies infectieuses du CHU de Fann à Dakar.

Thèse Pharm., Dakar, 1993, n°3.

6- ANDREMONT A.

Antibiogramme : données générales sur les modes d'action et les mécanismes de résistance.

Revu. Prat, Paris, 1993, 43, 19 : 2545-2547.

7- ANNUAIRE STATISTIQUE DU MAROC.

<http://www.casablanca.ma/Detail.aspx?folder=14&id=513>

(consulté le 24/04/2007).

8- AYACHE D., COHEN M., ELBAZ P., FOULQUIER S.

Angines aiguës.

Encycl. Méd. Chir., Paris, Elsevier, Oto-rhino-laryngologie, 20-500-A-10, 1997, 8p.

9- BASSIROU FALL M.

Evaluation de la prescription des antibiotiques dans la région de Kaolak.

Thèse Pharm., Dakar, 1999, n°15.

10- BERGOGNE - BEREZIN E., DELLA MONICA P.

Antibiothérapie en pratique clinique.

Masson, Paris, 1995 : 50-60.

11- BISNO A.

Acute Pharyngitis : Etiology and Diagnosis.

Pediatrics., 1996, 100 : 949- 954.

12- BISNO A., GERBER M., GWALTNEY J., KAPLAN E., SCHWARTZ R.

Practice guidelines for the diagnosis and management of Group A streptococcal pharyngitis.

Clin. Infect. Dis., 2002, 35 : 113-125.

13-Dr BOLLAG U.

Pharyngo-amygdalite-diagnostic et traitement antibiotique ?

http://www.medicalforum.ch/pdf/pdf_f/2003/2003-23/2003-23-139.PDF

(consulté le 26/2/2007).

14- BROGDEN R.N., PETERS D.H.

Dirithromycin.

A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy, Drugs., 1994, 48 : 599-616.

15- CASEY J.R., PICHICHERO M.E.

Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children.

Pediatrics., 2004, 113 : 866-882.

16- CAVALLO J.P., FABRE F., GARRABE E., JEHL F., RAPP C.

Bêtalactamines.

Encycl. Méd. Chir., Paris, Elsevier, Maladies Infectieuses, 8-004-C-10, 2004, 53p.

17-Dr CHEVALIER P.

Infection aiguë de la gorge = antibiotique ?

<http://www.ulb.ac.be/esp/gras/maldegorge.html> (consulté le 15/02/2007).

18- COHEN R., DE LA ROCQUE F., GOUVELLO A., LEVY C., BOUCHERAT M., POITIER H.

Utilisation des tests de diagnostic rapide du streptocoque du group A et corrélations bactério-cliniques dans l'angine aigue en Médecine générale.

Presse. Med., 1998, 27 : 1131-1134.

19- COMITE DE L'ANTIBIOGRAMME DE LA SOCIETE FRANCAISE DE MICROBIOLOGIE.

Communiqué 1997.

Pathol. Bio., 1997, 45 : 1-12.

20- CONFERENCE DE CONSENSUS EN THERAPEUTIQUE ANTI-INFECTIEUSE.

Les infections ORL, Lyon, 1996.

Med. Infect., 1997, 27 : 434-439.

21- CRAMPETTE L.

Angine.

Encycl. Méd. Chir., Paris, Elsevier, Encyclopédie pratique de Médecine, 6-0400, 1998, 4 p

22- DIALLO O.K.

Evaluation des mécanismes de résistance aux bêtalactamines et aminosides des souches dakaroise de staphylocoques et streptocoques.

Forum médical, Dakar, 1996, 9 : 2-5.

23- DOROSZ PH.

Antibiotiques et antibactériens.

Guide pratique des médicaments, Paris, Maloine, 2006, 26^é ed : 94-150.

24- DUCHEN F.

Stratégie thérapeutique des angines aiguës.

[http : //www.unaformec.org/associations/federations/franchecomte/strategieangines.html](http://www.unaformec.org/associations/federations/franchecomte/strategieangines.html) (consulté le 06/10/2006).

25- FOULDS G., SHERPARD R.M., JOHNSON R.B.

The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues.

J Antimicrob Chemother, 1990, 25(suppl A) : 73-82.

26- GESTION SANTE.

Angine et surprescription générale des antibiotiques en France.

<http://gestionsante.free.fr/> (consulté le 25/11/2006).

27- HAFID F.

Les antibiotiques.

Thèse Méd., Rabat, 1998, n°165.

28- HAMZA M.

Evaluation de la prescription des antibiotiques en médecines générales.

Thèse Méd., Casablanca, 2003, n°90.

29- LANGTRY H.D., BROGDEN R.N.

Clarithromycin.

A review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients. Drugs., 1997, 53 : 973-1004.

30- LAUBY V., MALLARET M., DUFRENE I., AMALFITANO G., STANKE F.

Macrolides et interactions médicamenteuses.

Revue de la littérature, Thérapie 1996, 51 : 177-184.

31- MAC ISSAC W.J.

Reconsidering sore throats. Part 2: Alternative approach and practical office tool.
Can Fam Physican, 1997, 43 : 495-500.

32- MARKHAM A., FAULDS D.

Roxithromycin.

An update of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs., 1994, 48 : 297-326.

33- MBENGUE S.A.

Evaluation de la prescription des antibiotiques dans la région de Dakar.
Thèse Pharm., Dakar, 1997, n°73.

34- Dr MENDELSON R.

Le mythe de l'angine à streptocoques.

<http://users.swing.be/carrefour.naissance/biblio/ES/chap11.htm>

(consulté le 16/03/2007).

35- MINISTERE DE LA SANTE.

Guide pratique pour la prise en charge des malades ayant des symptômes respiratoires dans la formation sanitaire de base au MAROC.

http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_CDS_TB_2002.298a.pdf

(consulté le 22/04/2007).

36- MOULIN M., COQUEREL A.

Anti-infectieux.

Pharmacologie, Paris, Masson, 1998, 2002, 2è ed : 163-191.

37- NDIAYE Y-K.

Evaluation de la sensibilité aux antibiotiques et de la résistance par sécrétion de bêtalactamases à spectre élargi de souches à bacilles isolées au CHU de Dakar.

Thèse Pharm., Dakar, 1992, n°95.

38- OMS.

Les progrès de la médecine menacés par la pharmacorésistance.

<http://www.who.int/inf-pr-2000/fr/cp2000-41.html> (consulté le 15/02/2007)

39- PARADISE J.L., BLUESTONE C.D., COLBORN D.K., BERNARD B.S., ROCKETTE H.E., KURS-LASKY M.

Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children.

Pediatrics., 2002, 110 : 7-15.

40- PERRONE C.

Macrolides.

In : CARBON C, REGNIER B, SAIMOT G, VILDE JL, YENI P.

Médicaments anti-infectieux, Paris, Flammarion, 1994 : 153-163.

41- PILLY E.

Maladies infectieuses par l'association des professeurs de Pathologie Infectieuse et Tropicale 1994.

<http://www.santetropicale.com/Resume/9106.pdf> (consulté le 16/03/2007)

42- RAPHENON G.

L'antibiothérapie au quotidien : Mécanisme de résistance des bactéries aux antibiotiques.

Forum Médical., Dakar, 1996, 9 : 6-11.

43- SCHORDERET M.

Céphalosporines.

In : BAUMGARTNER J-D, REGAMEY C.

Pharmacologie, paris, frison-roche, 1998 : 752-756.

44- SCHORDERET M.

Généralités sur les antibiotiques de type bêtalactame.

Pharmacologie, paris, frison-roche, 1998 : 740-743.

45- SCHORDERET M.

Macrolides.

In : AUCKENTHALER R.

Pharmacologie, paris, frison-roche, 1998 : 790-796.

46- SCHORDERET M.

Pénicillines.

In : BAUMGARTNER J-D.

Pharmacologie, paris, frison-roche, 1998 : 745-750.

47- SIDES G.D., CERIMEL B.J., BLACK H.R., BUSH U., DESANTE K.A.

Pharmacokinetics of dirithromycin.

J Antimicrob Chemother, 1993; 31 (suppl C) : 65-75.

48- SOUSSY C.J.

Antibiotiques, généralités.

In : FRENEY J, RENAUD F, HANSEN W, BOILLET C.

Précis de bactériologie clinique, Paris, ESKA-Alexandre Lacassagne, 2000 : 557-569.

49- TAYOURI M.

Analyse critique de la prescription des antibiotiques.

Thèse Méd., Casablanca, 2001, n°193.

50- URCAM.

Les prescriptions d'antibiotiques en Bretagne.

<http://www.santebretagne.com/Les-prescriptions-d-antibiotiques-en-Bretagne.12644.0.html> (consulté le 02/01/2007).

51- URCAM.

Impact du P.N.I.R. Antibiothérapie et du TDR angine sur les prescriptions d'antibiotiques pédiatriques dans la région.

http://www.limousin.assurancemaladie.fr/fileadmin/LIMOUSIN/publications/antibioped_0603.pdf (consulté le 18/12/2006).

52- WILLIAMS J.D., SFTON A.M.

Comparison of macrolide antibiotics.

J Antimicrob Chemother, 1993; 31(supplC) : 11-26.

53- ZIYANI A.

Antibiotique : mode d'action, mécanisme et évolution de la résistance.

Thèse Pharm., Rabat, 2004, n°93.



ANNEXE

FICHE D'EXPLOITATION

Numéro d'entrée :

Date : heure :

Age : ans

Sexe : M ☐ F ☐

Examen microbiologique : Oui ☐ Non ☐

Lequel ? :

Antibiothérapie : Oui ☐ Non ☐

Antibiotique prescrit :

-Nom :

-Forme :

-Dose :

-Rythme d'administration :

-Voie d'administration :

-Durée :

Médication adjuvante :

Les facteurs influençant le choix des antibiotiques :

Le coût est-il un facteur d'influence dans le choix des antibiotiques :

Oui ☐ Non ☐

Tableaux I : LES ANTIBIOTIQUES VENDUES AU MAROC
(Pénicillines, céphalosporines et macrolides)

Les pénicillines

Antibiotiques	Spécialités
Benzylpenibenzathine	PENITARD® 0,6 MUI 1,2 MUI
Pénicilline G	BIPEN® 1 MUI ORACILLINE® 1 MUI cp OSPEN® 1 MUI STARPEN® 40 mg susp buv 1000 mg cp
Amoxicilline	AXIMYCINE® 250 mg susp buv 500 mg cp 1000 mg cp AMOXIL® 125 mg susp buv 500 mg cp 1000 mg cp CLAMOXYL® 125 mg susp buv 250 mg susp buv 500 mg susp buv 500 mg cp 1000 mg cp DISPAMOX® 500 mg cp 1000 mg cp BIOMOX® 500 mg cp 1000 mg cp

Amoxicilline + Acide clavulanique	NEOMOX®	250 mg susp buv 500 mg susp buv 1000 mg cp
	HICONCIL®	125 mg susp buv 150 mg susp buv 500 mg susp buv 500 mg gél
	PNEUMOCCID®	1000 mg cp
	PENAMOX®	1000 mg cp
	STARMOX®	1000 mg cp
	AXIMYCINE®	250 mg cp 500 mg cp 1000 mg cp
	AUGMENTIN®	500 mg cp 500 mg inj 1000 mg inj
	NOVOCLIN®	125 mg susp buv 250 mg susp buv 500 mg sachet 1000 mg sachet
	BIOTIC®	250 mg susp buv 500 mg cp

Les céphalosporines

Antibiotiques	Spécialités
Céftriaxol	TRIAXON® 500 mg IM 1000 mg IV
	BIODROXIL® 250 mg susp buv 1000 mg cp
Céfadroxil	ORACEFAL® 125 mg susp buv
	RODAL® 1000 mg cp 1000 mg susp buv
	ALFATIL® 250 mg susp buv 500 mg cp
Céfaclor	CLORACEF® 125 mg susp buv 250 mg susp buv
Céfalexine	OREX® 250 mg cp
Céfadroxime	ORELOX® 40 mg sirop 1000 mg cp
Céfuroxime	ZINNAT® 125 mg susp buv 125 mg cp 250 mg susp buv 250 mg cp 500 mg cp

Céfixime	OROKEN® 40 mg susp buv 100 mg susp buv 200 mg cp
-----------------	---

Les macrolides

Antibiotiques	Spécialités
Erythromycine	ERY® 125 mg sachet 250 mg sachet ERYTHROMYCINE® 500 mg sachet 1000 mg sachet ABBOTICINE®
Clarithromycine	CLARIL® 500 mg cp ZECLAR® 500 mg cp K LARCINE® 250 mg cp
Rovamycine	DONTOMYCINE® 1,5 MUI cp 3 MUI cp ROVAMYCINE® 1,5 MUI cp 3 MUI cp
Josamycine	JOSACINE® 1000 mg cp
Spiramycine	SPIRALIDE® 1,5 MUI cp 3 MUI cp

Azithromycine	ZITHROMAX®	100 mg sachet 200 mg sachet 300 mg sachet 400 mg sachet 500 mg cp
	UNIZITRO®	200 mg susp buv 500 mg cp
	AZITHRIX®	200 mg susp buv 500 mg cp
	AZIMAX®	40 mg susp buv
	AZIX®	200 mg susp buv 500 mg cp
	AZIMYCINE®	200 mg susp buv 500 mg cp
	AZ®	200 mg susp buv 500 mg cp
Roxithromycine	RULID®	150 mg cp 300 mg cp

Tableau II : Angines/recommandations antérieurement publiées [1].

Recommandation SPILF/1995	En l'absence de critères cliniques et/ou de diagnostic rapide permettant au lit du malade de faire un diagnostic étiologique : antibiothérapie de toutes les angines.	- Pénicilline V - Alternative : macrolides Ne sont pas recommandés : cyclines, aminopénicilline et inhibiteurs de bêtalactamase, céphalosporines de 2^e et 3^e génération.
Recommandations Grande-Bretagne/1995	Traitement AB immédiat si : - Pharyngite sévère avec ou sans exsudat, avec signes systémiques - Scarlatine - Enfant 4-13 ans - Immunodépression Si impossible de réaliser un test diagnostique Sinon, traitement retardé (après prélèvement de gorge)	- Pénicilline orale : 10 jours - Alternative : Céphalosporine Amoxicilline ± inhibiteur de bêtalactamase Erythromycine si allergie à la pénicilline
Recommandations American Heart Association/1995	Le traitement AB est indiqué en cas de test microbiologique positif. Un test de diagnostic rapide négatif n'exclut pas la présence de SGA et impose la mise en culture	- Pénicilline orale- 10 jours ou IM - Si allergie à la pénicilline : érythromycine 10 j - Alternatives : Céphalosporines orales, 10j Ne sont pas recommandés : tétracyclines, sulfonamides, chloramphénicol.

Conférence de consensus France/1996	Ne traiter par AB que si test de diagnostic rapide positif (si test négatif chez l'enfant=> culture) Si test de diagnostic rapide non disponible : traiter systématiquement : enfant, adolescent, adulte<25 ans.	
Recommandations Infectious Disease society of America/1997	Ne traiter par AB que si test diagnostique positif (test de diagnostic rapide ou culture). Un test de diagnostic rapide négatif n'exclut pas la présence de SGA et impose la mise en culture.	- La pénicilline (ou apparentés) reste le traitement de choix : 10 jours per os ou IM. - Alternatives : Erythromycine si allergie à la pénicilline. Céphalosporines de 1ère ou 2^{ème} génération Durée 10 jours.
Recommandations Centers for Disease Control and Prevention, American Academy of Pediatrics/1998	Ne pas traiter par AB en l'absence d'infection à SGA Le diagnostic étiologique repose sur la culture ou le TDR.	La pénicilline reste le traitement de choix (10 jours).

Recommandations de l'académie américaine des MG et de la société de médecine interne/2001	Ne traiter par AB qu'en cas d'angine à SGA : - Soit prouvés cliniquement (3 critères sur 4 : fièvre, exsudat amygdalien, adénopathie antéro-cervicale, absence de toux) - Soit prouvée cliniquement (4 critères sur 4) ou recherchée à l'aide du TDR effectué si 3 critères sur 4 sont présents et ne sont traités que les patients TDR positif.	- Pénicilline orale Si allergie à la pénicilline : érythromycine
IDSA/2002	Le diagnostic étiologique repose sur la culture ou le TDR	

AB : antibiotique

IM : intramusculaire

Tableaux III : Angine/recommandation du Ministère de santé (MAROC)
[35]

Symptôme dominant	Critères simples de diagnostic et classification	Traitement recommandé
Mal à la gorge	Tout âges Gorge rouge Amygdales normales $T < 38^{\circ}\text{C}$ pharyngite	- Désinfection rhinopharyngée - Paracétamol - Si symptôme pendant + de 3 j : Phénoxyméthylpénicilline pendant 5j - Si allergie : Erythromycine pendant 5j
	Tout âges Amygdales rouges $T < 38^{\circ}\text{C}$ Pas d'adénopathie cervicale Angine non streptococcique	Idem
	Amygdales rouges avec au moins : - des points blancs (tout âges) - adénopathies cervicales douloureuses (5-15ans) $T > 38^{\circ}\text{C}$ Angine présumée streptococcique	- Benzathine-benzylpénicilline par voie IM - Si allergie : Erythromycine pendant 7j