

règles générales
de dispensation du médicament.

délivrance ordonnance 75%
produits conseils 25%

I délivrance de l'ordonnance

1) évaluation globale de l'ordonnance

- faisabilité administrative (si primée : ne pas délivrer)
- cohérence de l'ordonnance

porter jugement rapide sur prescription pour 7 critères.

- regarder origine de l'ordonnance (spécialiste → patho déterminée; une ordo d'un médecin d'urgence → attirer attention du pharmacien car faite rapidement, et il ne connaît pas le malade.
- regarder âge du malade
- cohérence des produits
- absolument tout lire et tout comprendre.

2) examen et analyse du contenu

a) lecture du produit.

ne connaître max noms + produits sortis (par les noms)

ex: "Importel" ≠ constipation → formes I → enfant → bête

ex: "Clomoxyl" 500 mg → 4x/j.

- Pb forme galénique : faire attention aux formes LP
- Pb posologie : doit ≙ pathologie + profil du malade (âge; ~~≠~~ aux NN et personnes âgées), état physiolo particulier (grossesse, dialyse...).

ex: "Pyostacine" 500 mg, \exists forme enfant à 250 mg.
ex: "Fludex" (anti HTA) passage par 25 à 1,5 mg
car \uparrow efficacité. ne pas changer toute fois la poso.

b) moment de la prise

objectif: \uparrow observance

ne pas dire au patient de le prendre n'importe quand.

ex: "presulid" (anti reflux): 15 min avant les 3 repas.

c) moment de prise des médicaments les 1 par rapport aux autres.

ex: "Pralon" (antiacide) + "Tagamet" (antisecretoire
gastrique). bien les prendre au moment prescrit par
le médecin: uls Ag +/- PAg 1 à 2h avant tagamet
pour ne pas \rightarrow activité.

d) moment de prise des médicaments en fonction des repas.

ex: nourissons: jamais de médicament de la libron \rightarrow les
dilués de son.

ex: tétracyclines pdt repas car irritantes.

ex: les autres antibiotiques à prendre à jeun.

3) rassemblement des produits.

bien donner la quantité demandée

expliquer au malade qu'il faut prendre le III jusqu'au
bout m s'il se mixed.

4) délivrance et discours

soigner si on a devant soi: le malade

le parent du malade

le commissionnaire.

donner explications nécessaires, voir si la personne a bien
compris la posologie, la durée, les effets secondaires...

ex: "Solupred" prednisolone: petits cps effervescentes

↳ ne pas les avaler + les prendre au matin car induisent mauvais sommeil

ca: fu : ne pas prendre à jeun car peu digeste.

ca: bien expliquer utilisation aérosols comme les bronchodilatateurs type ventoline.

ca: les AD : expliquer au patient qu'il n'ira pas mieux, voire même plus mal qd les 10^{es} j. si au bout de 15 j la personne ne se sent pas mieux → changer III.

5) exemple de prescription.

Hopital de Lyon

Médecin interne

M^d X de 84 ans.

prendre régulièrement chq j :

matin : 1 prozac, 1 diclofénac, 1 idarac, 1/4 leuomil

midi au cours du repas : 1 voltaline 100 LP

le soir au dîner : 1 diclofénac, 1 idarac, 1/4 leuomil

soirée : 1 temesta 2,5 mg, 1 idarac, 1 stilnox.

⇒ ↑ éventuellement diclofénac jusqu'à 4 j.

diclofénac ⇒ 400 mg paracetamol → dire de ne pas prendre le doliprane

pour le fonctionnement intestinal : alterner laxatifs en prenant par période : "Transilax" "Duphalac" "Lactulose".

II délivrance des médicaments conseils.

Le pharmacien a la liberté de:

- refuser le conseil (produit)
- de expliquer son utilisation → "ambiance conseil" à créer.

→ conduite du questionnaire devant un conseil

- quelle patho?
- pour qui?
- symptômes précis?
- depuis quand?
- la 1^{re} fois?
- prend-il un III en dehors de cette patho?

→ choix du pharmacien :

- délivrer conseil
- orienter chez le médecin.

ex: patho de l'œil chez l'enfant.

1 ou 2 yeux, depuis quand, l'œil est-il collé le matin?

a-t-il déjà pris quelque chose? a-t-il mal? a-t-il vu un cong? est-il enrhumé?

si adulte; en plus, porte AV? porte des lentilles?

devant œil rouge collé le matin au réveil: penser à une conjonctivite (lactosérum le + sot).

devant une patho oculaire, on donne un collyre anti-infectieux (ammonium IV , hexamidine ...) ou un antibio.

expliquer:

- nettoyer les yeux de l'int vers l'ext pour → contamination, avec compresses, pas de coton.
- utiliser gaze insérée, appliquer 10lt 2j

- soulever la goutte finale en 3 parfois 4 fois consécutives.
- traiter les 2 yeux
- jeter le produit à la fin du III.
- si pas d'amélioration en 2j → orienter vers médecin.

III médicament officinal - produit conseil.

1) médicaments

a) remboursables. donc rigolettés
peuvent être remboursés ou non

b) non remboursables
↳ produit conseil
↳ produit grd public.

→ Ils ont une ANP.

2) parapharmacie

produits sans ANP.

- cosmétique et hygiène
- diététique
- vétérinaire (ANP spéciale)
- accessoires
- pansements.

médicaments CTO ou OTC = mis à la disposition des patients
en France : jamais à portée de main du malade.

médicaments non remboursables : conseil : pas de grd public
grd public : pub.

3) chiffre d'affaire moyen d'une pharmacie.

71,5% médicaments remboursés

7% " non remboursés

5% " remboursés non remboursés

4% location de matériel

5% drogues, coton, accessoires

3,5% cosmétiques.

4) importance des moyens de promotion des produits.

a) différentes "cibles" de la promotion.

pour les produits et-orlonance → pub auprès médecins, dentistes, sage femmes...

pour l'automédication, la pharmacie est sollicitée.

b) moyens

congrès, revues, représentants, médias

médicaments à
statut particuliers.

I médicaments soumis à prescription restreinte.

décret n° 34-1030 du 02/12/54 modifie le code de la santé publique → prescriptions restreintes. 3 groupes.

1) réservés à usage hospitalier.

prescription + utilisation hospitalières uniquement.

a) condition de classement

- caractéristiques pharmacologiques
- degré d'innovation
- motifs de santé publique.

b) prescription

par prescripteurs hospitaliers: médecins, spécialistes, sage-femme, chirurgien dentiste...

ex: antibiotiques ≠ germes multirésistants de infections nosocomiales.

ex: anti-HIV.

c) dispensation

par les pharmaciens responsables de la pharmacie hospitalière.

cas particuliers de médicaments venant d'être obtenus APR

hospitalière mais utilisés en ambulatoire → la pharmacie

hospitalière ne peut vendre à des patients en ambulatoire →

produits rétrocedés par l'hôpital

vendus au prix acheté + frais de gestion (15%).

2) à prescription initiale hospitalière

a) condition de classement

me effectués dans un établissement avec moyens adaptés → donc des services hospitaliers.

b) prescription

par prescripteurs hospitaliers

" " spécialistes.

c) restriction

apportées que si elles sont justifiées par

- caractéristiques pharmacologiques
- degré d'innovation
- gravité des effets indésirables
- motif de santé publique.

d) dispensation

réalisée par le pharmacien d'officine sur présentation de l'ordonnance initiale + ordonnance de renouvellement. car l'initiale a une durée de validité limitée par l'ANM.

e) exemples.

→ anorexigènes, l'agence du médicament régit leur utilisation depuis mai 95

• restriction aux soins majeurs

• St III ≤ 3 mois. les sympathomimétiques et prescrits à long terme ≠ amphétaminiques.

↳ prescription initiale hospitalière avec St validité 1an par médecin spécialiste en diabète/endocrinologie métabolique ou en médecine interne.

↳ dispensation par le pharmacien d'officine sur présentation de l'ordo initiale + renouvellement.

↳ délivrance

• amphétaminiques et apparentés St prescription ≤ 3 mois

pour unes de 4 à 6 ans

- funfluraminos Δt prescription jusqu'à 1 an mais maintenance que chez les patients répondeurs identifiés après période Δt de 3 mois.
 - spécialités
 - "Anorexi, Diminil, Fenpropone, Inital, Moderaton, Profarmon; Tenuate Doron"
 - "Isomérisol, Pondinol"
- ⇒ contrefaits de préparations magistrales.

→ médicaments pour Alzheimer tentative "Cognex"

étude de cohorte, 5000 patients pour évaluer le bon usage du médicament + sécurité et emploi avec:

- carnet de prescription pour un patient donne continuellement les critères possibles d'inclusion dans cette étude.
 - carnet de suivi du patient évaluant les critères liés (trans A)
 - dispensation hospitalière à posologie progressive avec un patient à 14 j puis à 28 jusqu'à obtention d'une dose efficace à 120 mg/j
- conclusion:
- respect du bon usage du médicament: uniquement pour Ed Alzheimer commençant ou modéré.
 - sécurité et emploi: tolérance hépatique semblable à celle trouvée de essais cliniques (35,40%)

↳ modifications de prescription et de dispensation depuis le 23/08/36

- prescription initiale hospitalière pour $\Delta t = 6$ mois faite en neurologie, psychiatrie, gériatrie.
- renouvellement par tous les médecins y compris généralistes.
- dispensation par le pharmacien d'officine si 1^{er} ordre ou ordre init + renouvellement. Rq: prix public non fixé.

- médicament de la trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant > 6 ans, sans limite supérieure d'âge "Ritaline" psychostimulant, eqs 10 mg de chlorhydrate de méthylphénidate.
- prescription initiale hospitalière par neurologue, psychiatre, pédiatre, Dt validité ord = 1 an.
 - @ stupéfiant → ord extraite d'un carnet à souche pour 1 prescription limitée à 28 j.
 - dispensation par le pharmac et officine pour une prescription init + renouvellement.

- produits de substitution aux opiacés pour les pharmaco-dépendants aux opiacés majeurs.
- "Subutex" eqs à 0,4, 0,2 ou 8 mg sublinguale
 15 mois prescription sur carnet à souche, limitée à 28 j
 admis aux collectivités + ruc.
 dispensation par le pharmac et officine "choix" car me contente patient - médecin - pharmacien → choix du pharmac par malade ou médecin.
 délivrance éventuellement fractionnée.
 - = "Temgic" buprénorphine eqs sublinguale à 0,2 mg
 poudre ppi 0,3 mg/ml
 mois utilisé comme analgésique antrel.
 - méthadone pour patient majeur
 volontaire
 acceptant contraintes du III
 dépendant des opiacés.
 la première prescription s'adresse à toxicomanes stabilisés et optis à se prendre en charge. faite par médecin @ autre spécialiste de soin aux toxicos.

à Lyon → HEM, Hôtel Dieu, Lyon Sud.

à chq centre, nb fixe de III attribué.

si évolution favorable avec méthadone, le patient peut être pris en relais par médecin de ville formé aux pb de toxicomanie et ss réserve accord médical du centre. (travail en liaison).

prescription par médecin généraliste pour Δt max de 7 j, sur carnet à souches, qu'on ne de la prescription initiale du médecin du centre.

le pharmacien est "choisi" en possibilité fractionnement de la délivrance: récupération des contenants vides.

disponibilité au 1^{er} jour init + renouvellement.

3) nécessitant une surveillance particulière p^{ar} III

a) conditions de classement

justifié par gravité des effets indésirables

b) ANN

• nature et périodicité des examens

• conditions de lesquelles le III peut être poursuivi compte tenu des résultats des examens

c) prescription

pas de restrictions sauf si l'ANN le précise.

d) disponibilité

par le pharmacien d'officine. car:

"Légonex" clonazépate (NL) pour schizophrénies rebelles aux antipsych.

risque → 4j → NF hebdo p^{ar} III 1^{er} année puis mensuelle.

E. médicaments à usage hôte, selon dotation globale de fonctionnement de l'hôte (budget annuel fixe pour médicaments).

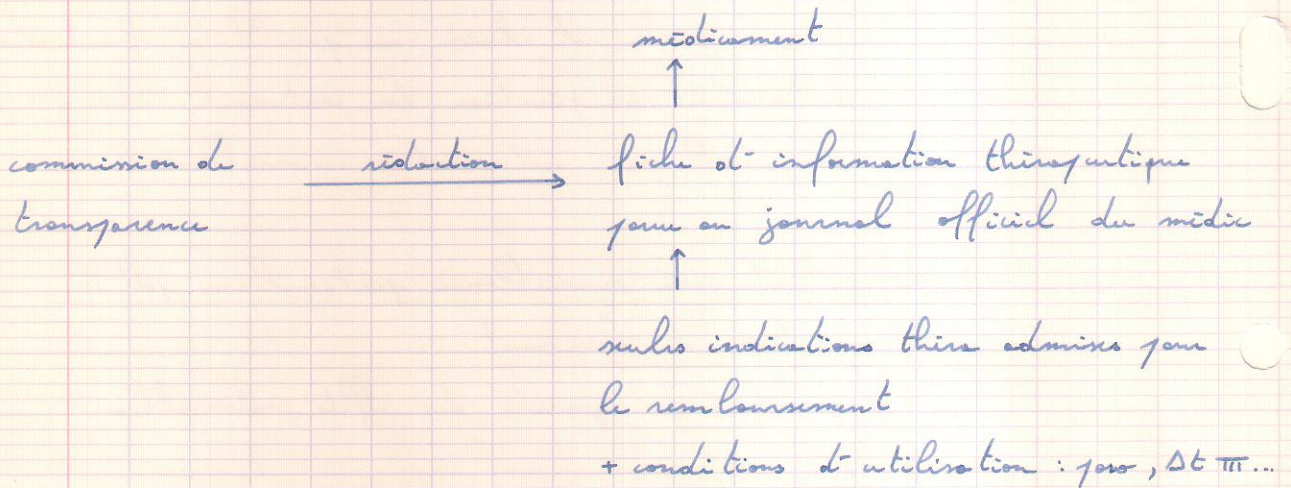
II médicaments d'exception

décret du 2/12/34 n° 34-1031 modifie le code de la réim et constitue ces médicaments d'exception.

↳ spécialités particulièrement coûteuses et indication précises.

1) conditions de classement

a) le médicament



b) prescription

se fait sur imprimé spécial à 4 volets "ordonnance de médicament d'exception" bleue.

le prescripteur doit préciser médicament avec forme galénique poso, St III. il doit s'engager au fait que la prescription remplit les conditions de remboursement.

le 4^e volet conservé par le pharmacien.

c) autres

rigquette = laissez vert

le caisse de réim peut vérifier les conditions de remboursement ex: "Modiodal" remboursé uniquement pour narcolepsie

2) produits injectables d'origine biologique = médicaments!

a) NP

utilisation du plasma pour le fractionnement obtenu par centrifugation sg total ou plasmafirine.

b) médicaments dérivés du sg

sur L_I , $\bar{=}$ usage hospitalier seul:

→ Ig humaine anti D pour incompatibilité Rh dosage 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ lyophilisat + solution dilution pour inj IV.

depuis qq mois, difficulté d'approvisionnement de pharmacies d'officines \rightarrow donc maintenant rétrocédés par hôpitaux.

→ γ tétanos: Ig tétaniques d'origine humaine plasmotiques prophylaxie ou III tétanos. dosage 250 UI / 2 ml sol inj IM.

fournisseurs jusqu'en 33 = CTS. depuis dissociation entre produits labiles sg et médicaments stables dérivés du sg .

création en France du laboratoire français de biologie (LBF) qui fabrique ces produits.] concurrence.

c) pharmacovigilance spécifique.

→ traçabilité

α id produit et H au long utilisation, on peut retrouver icl ou des données de sg .

→ dispensation

par pharmacie d'off. médicament $\in \text{L}_I$ donc inscription sur ordonnance avec n^o ordonnance, date naissance patient, 1 obs relatés de l'étiquette.

le pharmacien d'off doit avoir 2 ordonnances: 1 pour médicaments dérivés du sg (conservés 10 ans), 1 pour médicament off (conservés 10 ans)

→ administration au patient

- par l'infirmière : détache le 2^e volet de l'étiquette et le colle sur l'original de l'ordonnance, que le patient doit conserver 40 ans.
- par le médecin : le 2^e volet collé sur le dos du dossier du patient, à garder par médecin 40 ans.

→ pharmacovigilance

recensement des EI

III prise en charge des médicaments et aliments destinés ou III maladies métaboliques héréditaires.

circulaire du 29/06/82 n° 36-403

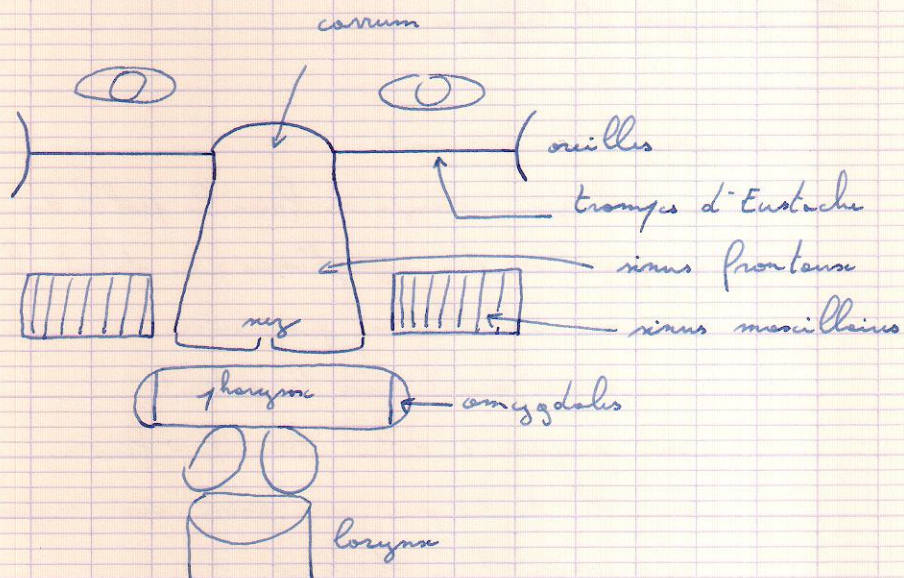
∃ liste médicaments reconnus par la sécu, ∃ liste d'aliments et médicaments admis au remboursement.

organisation de la prise en charge.

- demande d'attribution des produits : le médecin prend RDV avec le médecin conseil de la caisse de sécu pour établir protocole d'examen spécial.
- validation du protocole par commission d'experts qui décide de la prise en charge.
- délivrance des produits par pharmacie centrale des hôpitaux de Paris car ∃ convention avec CNAPI

Pathologie ORL

I physiologie



- otorhino : . pharynx
 . larynx : glotte, ss glotte, nez glotte
 . nez
 . oreille

1) l'oreille

- externe : conduit auditif + tympan
→ moyenne : 3 oreilles
→ interne : . cochlée : organe d'audition
 . vestibule : organe d'équilibre

e) fonctions otorhino

en niv. cavum orodigestif, entrée d'air nourriture et parole: respirer, avaler, parler
en niv. oreille: audition et équilibre.

3) les pathologies

atteintes sphère ORL = 30% clin. t. b.
peuvent être bénignes ou graves (cancer).

II pharynx et larynx

1) symptômes récurrents

- étiologie: essayer de faire le profil du patient (âge tabac alcool)
- apparition des symptômes: un début brutal et moins grave que une installation progressive.
↳ savoir questionner le patient
ex: angine = début brutal + fièvre.
ex: ♂ de 55 ans avec raie corré + ganglions depuis +ieurs mois
→ envoyer chez otorhino.

e) symptômes alarmants

- personne âgée
- bon fumeur et fumeuse
- mal de gorge depuis qq mois.

5) pharyngite

faire diag. différentielle entre pharyngite et cancer. si ♂ pharyngite → cancer.
• mal de gorge
• pas de fièvre
• douleur permanente sauf à la déglutition. calmé par aliments.

a) étiologie

- 25% st sans cause
- beaucoup st dues à allergies (dt $\Delta\theta C$)
- arthrose colonne cervicale
- RGO

b) traitement

→ traite cause

- si allergie : III antiallergique
- si RGO : appliquer tech de hygiène à soir : éliminer cause gazus, se coucher 2 heures après repas, dormir avec oreiller.
- + III antiaacide avec "Gaviscon" "Phosphalugel" "Longor"
"Noxal".

→ produits conseils

- jamais donner pastilles uniquement ATB car modif flore buccale \rightarrow candidose au bout de 1 mois.
candidose buccale : langue blanche, douleur, brûlures \rightarrow
antifongique en solution "Nystatine" "Fungizone"
8 à 10 gargarismes/j
- + antifongique per os : "Nystatine" "Daktarin" en cps.
- pastilles dt "Imudon" "Stugnil" (per dt ATB)
- bonbons au miel
- infusion de sauge fraîche sucrée avec miel à 17h
- per dt ATB car per de fièvre.
- si arthrose colonne cervicale, massages possibles mais il n'y aura jamais de guérison. cures thermales donnent bon résultat (Eucus, 1 en puis 1 cure de rappel).
- on per donne tranquillisants car enrichement buccal.

4) Laryngite

rencontrée chez adulte et enfant.

chez enfant, peut être striduleuse ou ss glottique.

a) Laryngite striduleuse.

enfant sans température qui brusquement la soir ne peut plus respirer : sifflements aigus de larynx et trachée.

↳ cortisone "Celestone" 20 gtt.

b) Laryngite ss glottique

enfant présentant une angine avec 0°C depuis 3-4 j, il n'est pas bien. a du mal à respirer.

↳ haste et urgence.

qq fois peut être virale.

peut entraîner perte de goût et d'odorat \rightarrow $\text{III} =$

"Kernocort retard", cortisone forte dose pelt 2j.

5) angine

pharyngite

angine = fièvre à 40°C + ganglions.

$\text{III} =$ ATB sot ass cortisone + collutoire \neq doublem

on jamais utilise "localiotel" de gorge car contient ATC

↳ risque candidose buccale. seule pulvérisation de nez est autorisée.

utilise "Eludril" ou "Hexiril" qui ont un anesthésique de contact

en 4 à 5 gargarismes par jour

le bleu de méthylène peut être appliqué avec coton tige, bien

badigeonner la gorge.

6) aphtose

ATB et plombages dentaires présentent risque d'aphtose et candidose.
stress → apparition d'aphtes eczéma du conduit auditif.

"Imudon" "Pansoral" "Xylocaine" gel visqueux

Vit C en cps, bleu de méthylène

ne plus manger de noix, gingibre, melon.

7) rage de dent, gingivite

• ATB = "Rodozyl" 6 cps / j ptt 6 j au moins. ne jamais arrêter le III avant.

• corticoïde possible, à forte dose ptt que du temps "Solupred 20"
2 à 3 cps / j ptt 3 j.

8) corps étrangers

œdème de la gorge, os de la gorge en zigzag

↳ "Eludril" + ATB de couverture.

Rq: chez les enfants ayant de grosses amygdales, les corps étrangers se coincent facilement → prendre l'enfant par les pieds et le relever tête en bas.

• de nez chez enfant = très dangereuse envoyer chez otorhino

• de œille (mauche œillon) → lavage avec eau et seringue.

9) laryngectomie totale.

le patient a un conduit en plastique ou Ag (conduit de Chabert)

3 parties: externe, interne, manducation.

• ne vacciner ⊕ ≠ cryopr en ⊕ filtre nasal.

• conduit tape sur trachée et l'invite → hémorragies distillantes

III = rinçage q en ampoules à faire couler le long trachée par l'humidificateur. envoyer chez l'otorhino.

possibilité de glaires III = "Evomuc" "Rhino thiol" qui st des

mucolytiques à prendre 3x/j sauf si le patient a des ulcères d'estomac.

III le nez

1) rhinite.

= infl. nez. si peu sévère, elle entraîne gol m. risque de sinusite = risque infectieux.

le plus sot d'origine allergique.

- périodique = mi mai à fin août pour rhume des foins, (ou brassic ou graminées)
- aperiodique : tte l'année (ex: climatisation)

symptômes : - yeux rouges qui pleurent

- nez qui coule, gratte, et bouché

- étourdissements.

III : → voie générale : anti H₁ (avec risque somnolence)

"Zyrtec" "Mismomal" "Actifed" "Demoral"

→ voie locale : gtt de nez. ne pas donner de vaso C. comme "Aturgyl" ou "Panasine". donner par ex :

"Deturgylone" "Lomusol"

→ préparation : 20 g vasoline

10 g huile de vasoline

20 g résorcine

à mettre en fiasco, appliquer avec le petit doigt le soir au niv. nez pour ne pas l'oublier.

parfois, si rhinite + nez ne → saignements nasaux. si origine = staph, on peut mettre "Fusidine"

d) rhinite

unilatérale : origine dentaire

bilatérale : origine allergique ou infectieuse.

III = ATB + cortisone, (aérosol pour ↑ diffusion)

aérosol constitué d'un appareil, un masque, un container
où on mélange 1 amp ATB 1 amp cortisone 20 ml sérum 4.

préparation 1x/j le matin et nuit pour la journée.

20 min le matin 20 min le soir.

e) traitement préventif

→ "Ribomunyl" pour les patho ORL à répétition. dose de charge
en septembre puis dose d'entretien à prendre pelt ≈ 1 an
quiert rhume mais pas grippe.

chez enfant à partir de 18 mois. avant on utilise "Imovim"
(gélules → capsules).

→ "Bioslim" pour bronchites à surinfection permanente.

2g / sem puis 3 sem d'arrêt. cycle mensuel.

→ "Solocyl" ne se prend pas beaucoup.

contient soufre → pb digestif.

→ vaccin ≠ grippe chez ≥ 50 ans et gens fragiles.

→ "Pneumo 23" chez ≥ 60 ans et gens fragiles.

permet défense ≠ pneumocoque. 1 inj Hs les 5 ans.

non remboursé par sécu.

→ pollution → allergies vers 50 ans → anti-allergiques = "Zyrtec"
+ "Ribomunyl".

→ inhalations avec "Perulou" marche bien. 2g de can chaude

→ lavage de nez avec "Prochimed" 1 amp rentrée par le nez et
sort par la bouche. 20% réussite. avec "Stimmar" ou

"Physiomar" : utiliser des manchettes pour les enfants.

contamination de voie: ne pas donner pastille mais sirop.

voie laryngite: on ne peut plus parler. ATB + cortisone.

laryngitis virales avec perte goût et odorat → envoyer chez l'oto-rhino car $\text{III} =$ cortisone forte donc de la 2j ("Kenacort retard")

lacrymation: impression que H sont mauvais.

IV l'oreille

1) otite externe

otite du conduit auditif. nuit l'oreille, avec pruritus pas propres.

symptômes = gonflement, douleur importante, odeur (rongeur) avec parfois surdité.

$\text{III} =$ ATB + cortisone pour la phase aigüe. en gte → "Polydexa" "Panotile" "Otofa" "Antilior-Synalar"

2) eczéma du conduit auditif

l'oreille grasse car le conduit est très sec. si on en contact → otite externe.

III préventif: empêcher l'eau d'entrer avec compresses, ne jamais mettre bouchons d'oreille ou alors les faire au mieux en silicone.

• graisse conduit avec vasoline, huile et amande douce (2x/semaine avec compte gtt).

• pas de coton tige car on nettoie rien, et peuvent perforer le tympan.

si bouchon cireux "Cerulyx" gte 10lt 6 j ou cer avec paine 10lt 6 j.

3) otite moyenne: chez l'enfant.

a) otite aiguë

debut brutal, fièvre à 38°C. avec voix otorhino

III = ATB, paracétamol (pour tympen pour écarter le pus).

b) otite chronique

dans le commun, les végétations sécrètent glu (≈ miel). passe par le nez et part de la trompe et Eustache → oreilles.

] pas de microbes de glu.

glu infl cause. pas de fièvre. douleurs récurrentes vers et matin. ne entend plus.

III = AI: "Nifluril" "Rhinathiol"

∅ ATB (pas de fièvre)

"Rilomunyl" en prévention ou une ablation végétation.

c) otite chronique

apparaît si végétation otites aiguës

l'oreille coule, avec gros trou de tympen.

4) trou de tympen

ne pas mettre de gtte de oreilles

éviter effort et cour.

5) otite interne

a) troubles de l'audition:

surdité, bruyance

III = appareillage, vaso D = "Vestend".

b) troubles de l'équilibre.

→ vertige de Penière.

d'origine vasculaire: mauvais apport sang de oreille.

↳ nausées, vomissement, surdité, vertiges.

- III :
- "Sere" 4 à 6 g/j golt nez (maux d'estomac)
 - "Sibelium" 1/2 à 1 g/j au coucher (sommolence)
 - "Tonzonil"
 - "Tonaleon"

→ vertiges positionnels
qot mots rapides tête

→ vertiges et otite barotraumatique

trompe d'Eustache et nez marchent mal. en plongée
et en avion

III = "localiotel" pulvérisation de nez. on ferme bouche
on bouche nez, on souffle : sensation d'oreille pleine
si la trompe et Eustache marche bien.

consolidation de oreille → "Auricularum" poche
surdité par atteinte nasal analitif → irréversible.

La toux

I def

mécanisme réflexe

expiration brutale, rôle de protection des voies aériennes supérieures.

II le réflexe tussigène

3 récepteurs à l'origine de la toux qui vont de la pointe du nez jusqu'au bas des poumons.

le réflexe est coordonné

1) origine

a) récepteurs périphériques

- chimiques

- mécaniques (encombrement de mucus)

- inflammatoire

b) récepteurs de ouïe

otite peut entraîner toux.

2) centre de la toux

bulbaire → efficacité des opiacés ex: codéine.

III symptômes de la toux-interrogatoire.

signe : - 80% st données par interrogatoire.

- ancienneté : toux récente ou toux de + de 3 sem
- signes fonctionnels, généraux, physiques (liés à l'anamnèse)

1) signes fonctionnels.

- quand ?
- rythmicité journalière (matin, Hc journée, soir...)
- variation saisonnière : hiver
- si toux ancienne : changement recent ?
- savoir quels st stimulus triggers en dehors des chimiques.
↳ froid, course, frotte, manger, effort.

2) chercher les signes d'accompagnement.

- douleur thoracique
- dyspnée si pathologie cardiaque.
- voix rauque : signe de trachéite
- douleur de la gorge
- vertiges (effets II de la toux) (réflexe trigger peut entraîner syncope).
- expectorations - blanche ou translucide : pur jeune
- jaune-vert
- striée de sang : rouge ou rose. récente → OAP.
- tuberculose → recherche BK ds crachat
- origine de la toux : ventru ou gorge.

3) interrogatoire

toux sèche ou grasse (Ed → infection, bronchite chronique).

IV toux récurrentes (< 3 ans)

1) causes évidentes

→ ↑ récidives trachéobronchiques avec bronchite chronique (BC)

abcès pulmonaire

pneumonie: le poumon est envahi par des récidives infection virale locale.

bronchectasie = dilatation bronches qui peut être la conséquence d'une maladie infectieuse.

→ aspiration au arrivée de partic sup gorge des récidives rhinopharyngées.

→ RGO: peut entraîner toux chimique et mécanique.

→ inhalation gaz toxique.

2) toux symptomatiques de la cause

obstruction de cause sylvie ORL, poumon, SNC peut en être récepteurs de la toux.

3) Ed pénétration corps étrangers.

les corps étrangers peuvent bloquer une bronche et provoquer une bronchectasie.

usu: cohabite → retirer par fibroscopie. geste difficile à réaliser

V toux chroniques (> 3 ans)

origine: 91% troublement nasal postérieur

24% asthme

21% RGO

5% BC

86% cas = toux insoupçonnées

- 4%. bronchectasie
- 2%. cancer bronchogénique
- 1%. insuffisance ventriculaire gauche
- 2%. IEC

1) écoulement nasal postérieur.

- sensation de qq chose de gorge
- râchage Hz gorge
- diag subjectif en symptômes locaux → rhinospharyngite, rhinite allergique, rhinite vasomotrice (gouttes chaud froid), rhinite post infectieuse.

III = anti M₁ + vaso C.

2) asthme

la toux accompagne le crise d'asthme

la toux expectorante termine le crise
stimuli = fumée de tabac.

bronchospasme entre 23h et 2h.

toux diurne : le soir au coucher, le matin au lever.

la toux peut parfois être la seule manifestation de l'asthme. orientation diag avec ATCD allergiques et familiaux.

test pour voir si asthme = mesure sensibilité à histamine.

3) RGO

- pyrosis, goût acide de bouche. jamais de brûlure de estomac mais de épigastre.
- recherche RGO par pH métrix de 24h et fibroscopie pour voir œsophagite peptique.

↳ "Tagamet 200 mg" effervescent = seul médicament ayant ANP pour RGO.

5) BC

- crachats et toux 3 mois/an et tous de suite.
- 2 types de BC
 - non obstructive ou hyperinflation → pas de hémolyse respiratoire
 - obstructive : → coef de Tiffeneau = $\frac{VEMS}{CV}$: on ne peut pas expirer
- cause : tabac
- appareil : dilaté de pointe pour asthme et BC, on mesure VEMS + DEP.
 - si asthme avec > 3 crises/an → corticoïdes inhalés.

VI complications de la toux.

- musculo squelettique
 - fracture côtes
 - si toux bruyante → ↑ CPK
- CV : syndrome coronarien
- pulmonaire : pneumothorax
air de glaires, fracture de côte
- rupture des vaisseaux conjonctivaux
pendre TA. peut survenir à l'effort ou à toux.
- saignements du nez
- pneumomédiastin (crépitation sous la clavicule)
- abdo : vomissement
hernie
incontinence

jamais normal de tousser > ne pas limiter toux.

antibiothérapie.

I généralités

1) def

subst agissent spécifiquement sur métabolisme bactérien pour bloquer son dev.

cible → faible tox directe.

] tox indirecte ex: aminocyclitol → tox rénale malgré spécificité d'action.

2) place des ATB ds la prescription

considérable. trop prescrits en France → résistances.

ATB soignent uniquement maladie bactérienne.

3) site d'action

- paroi la + sot.
- ribosome.
- réplication ADN.

4) voie adm.

- inj IV ou IO ex: vancomycine que par voie IV.
- orale → absorption par le TD → so
→ non absorbé : action locale sur TD ex: colistine
"Colimycine" ≠ diarrhées infectieuses.
- rectale. H₂ chez enfants. mais dose absorbé inégulier.

5) devenir des organismes.

- diffusion

- bonne diffusion tissulaire ex: quinolones
- médiocre diffusion tissulaire
- bonne diffusion alvéolaire ex: tétracyclines, macrolides, quinolones, phéniacétols, rifampicines.

- élimination par

- poumons : aucuns
- rein : 80% ATB il se forme active.
- foie : qq sont désactivés et il par le bile.
certains et il par le bile sans désactivation
↳ cycle entero hépatique → par à par métabolisme ou
il par reins.

6) spectre d'action.

aucun ATB n'agit sur tous les bactéries.

- spectre naturel: chq ATB cible un organe de bactérie
I résistances naturelles ex: Pen G n'agit pas sur les bacilles G⁻.
- résistances acquises, par mécanismes génétiques,
plasmidiques ou chromosomiques → rôle de la prescription.

II toxicité des ATB.

bonne tolérance de 70% des cas.

qq fois responsables d'intolérances ou de tox vraie.

1) toxicité vraie

aminosé → oto + néphrotox

2) intolérance = allergies.

syst immunitaire réagit anormalement \neq ATB.

\rightarrow rx se des symptômes effits cutanés (boutons) jusqu'au choc anaphylactique $+$.

allergis apparaissent soit après une localisation cutanée (topiques cutanés, formes locales st soit allergisantes).

ex: eczéma des mains des infirmières utilisant des antituberculeux à la streptomycine.

3) inconvenients

ex: quinolones sont utilisés pour cystites \rightarrow insomnies de 2% des cas, photosensibilisations.

ex: tétracyclines \rightarrow photosensibilisation.

Ita ces inconv et à connaître.

4) toxicité spécifique avec ATB.

10^{14} bact de TD : germes commensaux rôle protecteur = flore lactique qui empêche des bact agressives.

ATB \rightarrow perturbent flore digestive \rightarrow implantation bact pathogène

ex: candidose vaginale ou buccale.

ex: colite pseudomém = C. difficile.

III allergis avec ATB.

soit allergis croisés mais pas systématiques.

chez enfant : amoxicilline et céphalosporine st le $+$ allergisants

I aussi fausses allergis. ex: enfant ss Pen ou céphalo-S

présente 24 à 48h après boutons = petites plaques rouges. antibiothèse

continue qd m car médecin dit que boutons sont disparoître:

fausse allergis due à toxine érythrotoxigène de type scarlatine.

↳ expliquer aux patients que ces ATB peuvent entraîner
boutons mais que ceux-ci disparaissent spontanément
sans arrêt ATB.

- on peut prendre céphalos en étant allergique vrai aux Pen.

IV prescription chez la ♀ enceinte.

en règle générale, prescrire les molécules les plus connues : ne pas donner un nouvel ATB qui vient de sortir.

3 familles de choix pour la ♀ enceinte.

- Pen à Ha les stades graves.
- céphalos à tous moments
- macrolides sauf clarithromycine "Zulor" "Nacuz".

critère prescrire :

- aminoz
- tétracyclines car enfants naissant avec dents jaunes.
- quinolones car tox osseux.

tjs demander si femme enceinte.

V interactions médicamenteuses avec les ATB.

surveiller avec IAT avec macrolides et érythromycine
ou "Pédiazole" érythromycine + sulfamide.

IAT avec :

- vasoc comme les diurés de l'uret de règle.
- isoprénal "Presubid" ≠ RGO
- l'homocystéine "Perbotal"
- anti H₁ non sélectif : "Hismanal" ou "Teldone" → risque de torsade de pointe avec érythro, josa, clarithromycine.

- Le oestrogénostabil de la pilule est macrolides \rightarrow \uparrow risque grossesse.
- théophylline : \uparrow toxicité sq. signes malocage (h₂o = signes d'intolérance digestive des macrolides (nausées, vomissements) \Rightarrow Δ chez enfants.
- cefuroxime : \uparrow toxicité sq avec erythromycine
- carbamazépine "Tégretol" : \uparrow toxicité sq avec macrolides.

VI St III

plus on est jeune, moins on supporte les macrolides.
de plus \exists grad Δ interindividuelle.

il ne sert à rien d'avoir III trop long (> 10 j)

St III varie selon

- pathologie : rhinospharyngite \rightarrow au moins 1 semaine
pyélonéphrite \rightarrow 3 semaines
surinfection grippe (AOC) : 4 à 5 j.
- périodicité III
- multiplication du germe : plus elle est lente, plus St = longue.
ex : tuberculose (1 an), cystite (1 an).
- rappel tuberculose chez \varnothing enceinte : rifampicine, streptomycine.
- si le drainage est bon, III court. ex : furoncle avec fièvre ne nécessite pas d'antibiothérapie.

VII exemples.

Δ IAD t \ddot{e} trocyclines avec AVK, rétinoïdes comme "Roaccutane"
contre acné entraînant \rightarrow risque hypertension artérielle
 \rightarrow changer ATB.

- cyclines : peuvent être prescrites par le généraliste ou dentiste.
- quinolones : risque tendinopathie peuvent aller jusqu'à rupture des tendons. si patient se quinolone a des douleurs au mollet, il faut le mettre au repos absolu et appeler le médecin. ex: Pifloxacine bête 2 cs pour infections urinaires banales.
- collyre contenant fluoroquinolone prescrit chez ♀ enceinte ayant conjonctivite. calcul concentration 0,01 mg / gtt
↳ peu de risques de complication.

ordonnance 1

- Bristemose 500 2 gl matin + soir pour 10 j
↳ aussi, on donne seulement 36 pour 3 j.
- Surgen 2 cs matin midi soir pour 3 j
↳ ac tétracycline. préciser que le patient se fait au milieu des repas.
- Fluimucil 1 sachet matin midi soir pour 10 j → fluidifiant.
- Dimétane uniquement, spray anti-tussif + fluidifiant à prendre le soir.

ordonnance 2.

ars de aérosol : Pulcomyst, SoluMucosal, ATD.

ordonnance 3

- Teldone
 - Josacine
 - Biocidan soluté nasal, ceftriaxone
phényl tolsonium anti-H₁.
- ↳ ne pas délivrer. IATD dangereux.

VIII associations.

- assoc 2 ATB de famille différente pour avoir
- synergie d'action
 - large spectre
 - → risque apparition germes mutants résistants.

IX divers

"Augmentin" amoxic + ac clavulanique.

"Tadamon" extrait du ginseng d'Afrique, utilisé de l'hyperplasie bénigne de la prostate.

- ds cas conjonctivite, on peut donner pommade Streptomycine + d'acrylo-nuron pour nettoyer œil.
- depuis sept 36, les médecins prescrivant hors AMO doivent l'indiquer sur l'ordonnance → lamer vignette car il n'y a pas de remboursement sur.

Y. GILLE. S. TIGAUD

Microbiologie, Pr J. Etienne, Faculté de médecine Lyon-Nord.

LES ANTIBIOTIQUES

(à l'exclusion des antituberculeux)

QUELQUES RAPPELS TRES BREFS

- L'antibiothérapie est une formidable arme anti-bactérienne : peu d'infections microbiennes lui résistent.

- Encore faut-il savoir la manier (précocité du traitement, choix des drogues, voies et mode d'administration...) pour éviter les échecs... et pour ne pas la gâcher (substitution de flores, apparition de résistances, sensibilisation du patient...).

- Ne pas confondre "résistance des germes" et "résistance de l'infection".
Exemple : pneumopathie staphylococcique : employer méticilline + gentamicine. Furoncle staphylococcique : employer un scalpel !

DES DEFINITIONS

ANTIBIOTIQUE : substance chimique dont l'action anti-microbienne s'exerce par un mécanisme perturbant spécifiquement une étape essentielle du métabolisme des bactéries (ou des levures).
- D'où leur faible toxicité (habituellement) : il n'y a pas de cible à leur action chez les eucaryotes.
- D'autres définitions sont périmées.

SENSIBILITE DES ESPECES BACTERIENNES : Que les bactéries résistent à l'action d'un antibiotique naturellement (espèces "n'entrant pas dans le spectre d'un antibiotique") ou par acquisition d'une résistance, on parlera, pour un antibiotique donné, d'espèces :

SENSIBLE si plus de 90% des souches de l'espèce y sont sensibles.

MODEREMENT SENSIBLE (ou de sensibilité diminuée) si l'espèce est moyennement sensible.

RESISTANTE si plus de 50% des souches de l'espèce y résistent.

INCONSTAMMENT SENSIBLES lorsque la sensibilité des souches est imprévisible sans antibiogramme.

UN CLASSEMENT EN FAMILLES

Pourquoi un classement?

Essentiellement pour des raisons mnémoriques et pédagogiques : certaines caractéristiques sont communes à tous les individus d'un même groupe (au moins en général !). A savoir :

- communauté de mécanisme d'action. Exemples : les bêta-lactamines agissent sur les enzymes de synthèse de la paroi ; les quinolones perturbent la réplication de l'ADN ; les sulfamides perturbent la synthèse des folates...

- communauté de toxicité. Exemples : les aminosides sont toxiques pour la VIII^e paire de nerfs crâniens ; les tétracyclines se fixent sur le germe dentaire ; les bêta-lactamines entraînent des convulsions à très forte dose...

C₂

- communauté d'activité ou d'inactivité (inconstantes). Exemples : les aminosides n'agissent pas sur les anaérobies ; les nitroimidazoles n'agissent, chez les bactéries, que sur les anaérobies ; les bêtalactamines n'agissent pas sur les mycoplasmes...

- communauté d'élimination et de métabolisme (assez inconstants). Exemples : les quinolones sont éliminées par l'urine ; les macrolides sont essentiellement éliminés dans la bile...

- communautés d'associations. Exemples : l'association aminosides + bêtalactamines est habituellement synergique, celle aminosides + chloramphénicol est habituellement antagoniste...

Mais de nombreuses exceptions existent. Elles justifient la multiplication des molécules au sein d'une même famille (notion "d'apport original", nécessaire à "l'autorisation de mise sur le marché" (AMM) pour tous les médicaments)... ce qui ne doit pas être confondu avec la multiplicité des dénominations commerciales d'une même molécule !

Quelle classification choisir ?

Différentes classifications coexistent, avec raison (antituberculeux, antianaérobies...), ou de façon plus curieuse ("antiseptiques" urinaires - dont la plupart sont des antibiotiques ! -, antibiotiques "urinaires"...))

La classification la plus usuelle et la plus générale est basée sur la structure chimique des molécules.
Elle exclut les agents spécifiquement antituberculeux et antilépreux¹.

LES ANTIBIOTIQUES EXPOSES ICI

- A) BETALACTAMINES
- B) AMINOSIDES
- C) TETRACYCLINES
- D) MACROLIDES ET APPARENTES
- E) QUINOLONES
- F) PHENICOLES
- G) RIFAMYCINE
- H) SULFAMIDES ET ASSOCIATIONS AU TRIMETHOPRIME
- I) GLYCOPEPTIDES (VANCOMYCINE ET TEICOPLANINE)
- J) DIVERS : POLYPEPTIDES ou POLYMYXINE,
 - FOSFOMYCINE.
 - ACIDE FUSIDIQUE.
 - NOVOBIOCINE.
 - IMIDAZOLES.
 - NITROFURANES.
 - OXYQUINOLEINES.

1. Les antituberculeux et anti-Hanséniase regroupent les différentes molécules intéressant ces pathologies, que ces antibiotiques soient utilisables pour d'autres infections (ritampicine, streptomycine, kanamycine, essentiellement) ou quasi spécifiques des tuberculoses ou lépres.

A) BETALACTAMINES

1) GENERALITES.

C'est le groupe majeur, pour différentes raisons :

- historique.
- très grande diversité des produits aboutissant à couvrir la très grande majorité du monde bactérien pathogène.
- très faible toxicité.

Si ce groupe est très homogène pour certaines de ses caractéristiques, il est par contre très divers pour d'autres caractères, en particulier le spectre d'activité.

On distinguait, jusqu'à la fin des années 70, les PENICILLINES et les CEPHALOSPORINES et, dans ces 2 familles, des sous groupes. L'évolution de la recherche doit maintenant nous faire individualiser, en plus, le groupe des MONOBACTAMES et surtout celui des CARBAPENEMS.

Nous étudierons d'abord, globalement, le groupe bétalactamines puis, analytiquement, chaque sous-groupe.

A1) GROUPE BETALACTAMINES EN GENERAL.

2) SPECTRE TYPE.

Il n'y en a pas : Cf. sous-groupes.

On retiendra cependant que (a) ils n'agissent pas sur les germes dépourvus de paroi (voir 4, infra) et (b) que, lorsque les germes se développent en intracellulaire, ils sont peu actifs (voir 7, infra).

3) PRESENTATIONS.

Voir sous groupes.

4) MECANISMES D'ACTION ET DE RESISTANCE.

Toutes les BETALACTAMINES agissent essentiellement en perturbant la synthèse de la paroi bactérienne. Ceci explique :

- leur inactivité sur les bactéries sans parois (formes L, Mollicutes (= en pratique médicale aux *Mycoplasma...*),
- leur faible toxicité pour les mammifères,
- (en partie) leur activité sélective selon la structure de la paroi (certains actifs sur les Gram -, d'autres sur les Gram +...).

Ils agissent en se fixant sur des enzymes de synthèse de paroi : PLP (Protéines de Liaison à la Pénicilline (= PBP (Proteine Binding Penicilline)), dont il existe différentes sortes (PLP 1, 2, 3...)

Les bactéries résistent à ces antibiotiques essentiellement par :

- la synthèse d'enzymes anti-bétalactamines (bétalactamases) qui peut être pilotée par un plasmide (résistance acquise) ou être d'origine chromosomique. Cette sécrétion pourra être en quantité constante et stable, ce sont les bétalactamase dites constitutives, ou être augmentée en présence de bétalactamine (bétalactamases inductibles).

- La transformation ou le remplacement de la PLP cible (résistance structurelle ou intrinsèque).

La résistance hétérogène de certains *Staphylococcus aureus* en est un exemple.

- L'imperméabilité, totale ou relative, de la paroi.

5) BACTERICIDE OU BACTERIOSTATIQUE ?

Dans la majorité des circonstances ce sont, in-vivo, des AB bactéricides.

Une exception notable : l'endocardite infectieuses et les cas - rares - ou des circonstances locales particulières permettent la survie des protoplasmés (bactéries à paroi déficiente, bactéries quiescentes) induits par la pénicilline.

6) ADMINISTRATION, METABOLISME, ELIMINATION.

La résistances à l'acidité et aux enzymes digestifs et leur absorption digestive varient selon les produits... Leur cycle entéro-hépatique aussi.

Leur élimination est, pour la plus part, essentiellement rénale (50 à 100%).
Ils sont généralement peu métabolisés.

7) DIFFUSION.

Pénétration cellulaire : négligeable.

Diffusion tissulaire bonne dans l'ensemble sauf :

- dans le LCR non inflammatoire,
- dans les tissus nécrotiques et avasculaires.

Concentration : dans les urines (en général) et dans la bile pour certains produits.

8) ADMINISTRATION ET POSOLOGIE.

Cf. sous-groupes.

9) TOXICITE

Elle est généralement très faible.

- Convulsions pour de très fortes doses (Exp : plus de 50 millions d'unité de pénicilline G), ou par administration intra-rachidienne, ou pour des doses moindres en cas de méninge inflammatoire : cette toxicité dépend de leur concentration intra-rachidienne.

- Toxicité hématologique (rare), à type d'hypocoagulabilité, par différents mécanismes, pour certaines céphalosporines.

- Toxicité rénale avérée, bien qu'inconstante pour la céfaloridine (céphalosporine de 1^o génération) (Céporine^(R)) Keflodin^(R), en particulier en association avec des diurétiques : furosémide et ac. éthacrynique (Lasilix^(R), Tenselix^(R), Edecrine^(R)), et d'autres toxiques rénaux : aminosides, polymyxines, vancomycine... Cette toxicité laisse planer un (léger) doute sur les autres céphalosporines...

10) HYPERSENSIBILITE, ALLERGIES.

C'est le principal inconvénient des bétalactamines.

L'hypersensibilité, de type immédiat, peut aller d'un discret urticaire a un choc anaphylactique mortel.

L' hypersensibilité est, pratiquement, imprévisible.

Elle est, pour les pénicillines, croisée entre tous les membres de la famille "pénicilline". Il en est de même pour les céphalosporines entre elles. Par contre l'allergie croisée entre pénicillines et céphalosporines est inconstante (10 à 20 % des cas).

Si l'hypersensibilité n'est pas exceptionnelle, elle est bien moins fréquente que le nombre des malades qui se disent "allergiques aux AB"...

Il faut la distinguer (bien que ce soit cliniquement et biologiquement difficile) des réactions cutanées non allergiques survenant avec les ampicillines, en particulier lors des mononucléoses infectieuses (MNI).

Ce risque d'hypersensibilité implique de :

- restreindre la prescription de bétalactamines aux seules vraies indications pour ne pas se priver de cette arme essentielle,
- être prudent, en particulier chez tout individu suspect, par exemple en administrant une dose test infinitésimale en sous cutanée profonde.²

2. En pratique, nous avons utilisé plusieurs fois la méthode suivante (pour les formes injectables) : dissoudre 1 g de la bétalactamine dans 1 l de liquide de pertusion (sérum physiologique ou glucosé par exemple). En prendre 1/10 ml et le diluer dans 10 ml de sérum physiologique. Injecter 1 ml de cette solution (soit 1/100 mg) en sous cutanée profonde dans la zone tricipitale basse. Surveiller l'apparition de signes d'hypersensibilité (érythème, prurit, céphalées, instabilité tensionnelle, tachycardie...) pendant 1 à 2 heures. Si les signes devenaient intenses, outre un traitement anti-allergique, on pourrait contrôler la diffusion du produit avec un brassard à tension. En l'absence de signes on placera la perfusion (gardée au réfrigérateur). On fera couler 1 ou 2 gouttes. On surveillera quelques minutes. On recommencera 3 à 4 fois. En l'absence de signes, le risque de choc anaphylactique est pratiquement écarté : on traitera normalement le patient.

11) INCONVENIENTS DIVERS AUTRES.

- Altération des flores barrières, en particulier digestive et vaginale, entraînant des candidoses et autres troubles de la flore digestive pouvant aller jusqu'à la colite pseudomembraneuse. C'est le seul réellement importante.

- Le céfuroxime (Curoxime^(R) céphalosporine de 2^o génération) aurait une toxicité pour la lignée séminale. Qu'en est-il des autres bétalactamines ?

- IM douloureuses,
- Surcharge sodée en particulier pour celles s'administrant à fortes doses (ticarcilline, azlocilline).
- Possibilité de survenue de "fièvres aux antibiotiques" (phénomène probablement dû à une hypersensibilité).
- Tendance acidotique chez l'insuffisant rénal.
- Non miscible (mais associable !) à certains produits, en particulier alcalins (aminosides...)

12) INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES.

On en connaît peu outre la toxicité rénale de la céfaloridine en association avec des diurétiques : furosémide et ac. éthacrynique, et d'autres toxiques rénaux : aminosides, polymyxines, vancomycine.

13) ASSOCIATIONS SYNERGIQUES ET ANTAGONISTES.

Synergies très habituelles avec aminosides et fosfomycine.

Antagonisme physique avec les aminosides par mélange dans le même récipient (acide + base).

14) PRINCIPALES INDICATIONS.

Voir sous groupes.

15) CONTRE INDICATIONS.

Outre les allergiques il y en a guère.

A1) PENICILLINES.

Elles comprennent :

- Pénicillines G.

Comprenant elle même : pénicilline G. injectable, pénicilline V (oracilline^(R)), utilisable per-os mais d'absorption irrégulière (au moins doubler la dose par rapport à la G), pénicillines retard (procaine pénicilline), pénicilline long retard benzathine pénicilline (Extencilline^(R)).

Toutes ont le même spectre étroit (lié à leur sensibilité aux pénicillinases et à leur non pénétration et/ou leur mauvaise adaptation aux PLP de nombreux Gram -). Cette étroitesse de spectre n'est pas un inconvénient constant, au contraire, puisque les perturbations des flores de l'hôte sont minimales... mais cela oblige à poser précisément le diagnostic et l'indication !

Elles restent l'AB de choix pour traiter : *Streptococcus pneumoniae* (mais des souches résistantes apparaissent³), *Bacillus anthracis*, *Clostridium*, *Treponema pallidum*, association fusospirillaire.

Elles gardent une excellente activité sur les streptocoques du groupe A et sur plus de 90% des méningocoques (du moins en l'absence d'association avec une souche sécrétrice de pénicillinase).

Elles ne sont plus actives, aujourd'hui, sur la plus part des *Staphylococcus aureus* parce que 90% sécrètent une bêta-lactamase, et sur la grande majorité des Gram -.

Les posologies moyennes sont de 2 à 5 millions d'unité (MU) jour pour la pénicilline G (1 U = 0.6µg).

Elles sont parfois portées, dans des cas bien particuliers, jusqu'à 20 à 50 MU.

Pour l'extencilline : 1.2 à 2.4 MU en IM, de 1 fois par semaine à 1 fois par mois.

- Pénicillines A.

C'est l'ampicilline et ses dérivés.

En pratique, l'ampicilline et ses dérivés les plus proches (pivampicilline et métampicilline) ne sont pratiquement plus utilisés en France. Elles ont été remplacées par l'amoxicilline, plus rapidement active.

Leur spectre est étendu aux Gram - (adaptation aux PLP de ces germes et à la traversée de leur paroi lipidique) mais pas aux *Pseudomonas* et *Acinetobacter*. Elles gardent une activité satisfaisante sur les germes sensibles à la pénicilline G.

Elles ont une excellente activité sur les *Listeria*.

Elles sont sensibles aux pénicillinases des *Staphylococcus*.⁴

Associées à des inhibiteurs de pénicillinase (ac. clavulanique, sulbactam...), leur spectre est amélioré, au moins in vitro, mais il faudra quand même s'en méfier en tant qu'anti-staphylococciques.

Certaines ont un spectre un peu particulier car s'adressant à des PLP différentes de l'ampicilline (mécillinam).

3. Les souches de *S. pneumoniae* résistantes se subdivisent en deux groupes : souches de sensibilité diminuées (CMI ≈ 0.2 mg/l) et souches "hautement résistantes" (2 < CMI < 5 mg/l). Même pour ces dernières, la résistance est relative. L'ensemble de ces souches résistantes représente de 10 à 40% des souches de pneumocoques, selon les pays. Toutes ces souches gardent une sensibilité aux céphalosporines de troisième génération (0.25 < CMI < 5 mg/l) génération, mais celles "hautement résistantes" ne sont que moyennement sensibles. En pratique, cela signifie que, pour les pneumonies lobaires aiguës, il suffit, dans l'immense majorité des cas, de porter la posologie à 12 millions d'unités. Pour les otites à *S. pneumoniae*, l'attitude reste plus controversée : fortes doses de pénicilline, céphalosporines de troisième génération ou ampicilline à "bonne" dose. C'est pour les méningites que la situation est la plus difficile pour diverses raisons (mauvaise pénétration de l'antibiotique dans le LCR, gravité de la maladie, nécessité d'un traitement très rapidement actif). Les céphalosporines de troisième génération ont rencontré des échecs. L'attitude la plus sage aujourd'hui serait d'associer de la vancomycine à une céphalosporine de troisième génération jusqu'à ce qu'on ait obtenu la CMI du pneumocoque à la céphalosporine. Si il est de sensibilité normale ou simplement diminuée (≤ 1 mg/l) on pourrait alors arrêter la vancomycine. Si non, on la poursuivra jusqu'à la fin du traitement. (Klugman K. P., J. Antimic Chemoth., 1994, 34, 191-193)

4. Spectre officiel de l'Amoxicilline.

SENSIBLES : *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Actinomyces*, *Bordetella pertussis*, *Borellia*, *Clostridium*, *Corynebacterium diptheriae*, *Eikenella*, *Enterococcus faecalis*, *Erysipelotrix rhusopathiae*, *Eubacterium*, *Leptospira*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium acnes*, *S. pneumoniae* pénicilline sensible, *Salmonella typhi*, streptocoques, *Treponema*.

RÉSISTANTES : *Acinetobacter*, *Alcaligenes*, *Bacteroides fragilis*, *Branamella catarrhalis*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Citrobacter diversus* et *freundii*, *Enterobacter*, *Flavobacterium*, *Klebsiella pneumoniae* et *oxytoca*, *Legionella*, *Morganella morganii*, Mycobactéries, Mycoplasmes, *Nocardia*, *Proteus vulgaris* et *rettgeri*, *Providencia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Rickettsias*, *Serratia*, *Staphylococcus*, *Xanthomonas*, *Yersinia enterocolitica*.

INCONSTAMMENT SENSIBLES : *Capnocytophaga*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Proteus mirabilis*, *Shigella*, *Streptococcus pneumoniae* pénicilline ou R, *Veillonella*, *Vibrio cholerae*.

Leur toxicité est celle des bêta-lactamines avec, en plus :

- l'induction de rash cutanés non allergiques, sans gravité, mais, ne pouvant être distingué avec certitude d'une hypersensibilité, leur survenue implique la plus grande prudence ultérieure. Ces rash semblent dépendre du terrain (individus) et de l'état pathologique (MNI par exemple).

- Elles semblent être les principaux antibiotiques responsables de fièvre aux AB. Ces fièvres, habituellement modérées et en plateau peuvent revêtir tous les aspects.

On y trouve :

- ampicilline, pivampicilline, métampicilline. Ces 3 premiers AB ont perdu beaucoup de leur importance pratique.
- Mécillinam et pivmécillinam, actif sur certaines souches résistantes aux ampicillines. Leur médiocre diffusion tissulaire les font réserver aux seules infections urinaires. Per-os (et injectable) : 0,8 g/j.
- Amoxicilline : les PLP cibles diffèrent de celles de l'ampicilline et la rendent plus active (plus rapidement bactéricide) mais sans en changer le spectre. Elle est également mieux absorbée par le tube digestif. Elle existe sous formes per-os et injectable. Posologie 1 à 4 g/j (Nombreuses spécialités commerciales).
- Amoxicilline + ac. clavulanique (Augmentin^(R)) : le second élément (qui est également une bêta-lactamine, mais de faible activité antibactérienne) bloque certaines bêta-lactamases, élargissant le spectre de l'amoxicilline⁵. Existe sous formes per-os et injectable. Posologie 1 à 3 g/j (compté en amoxicilline). (Cette association d'un inhibiteur à une pénicilline A est actuellement à l'étude ou commercialisée pour différentes autres bêta-lactamines et inhibiteurs par exemple l'ampicilline plus sulbactam⁶ (Unacim^(R)); posologie 1 à 2 g/j). Le problème reste pharmacologique : il faut que le rapport idéal bêta-lactamine/inhibiteur de bêta-lactamase soit respecté au site de l'infection... ce qui n'est pas évident...

- Pénicilline M.

C'est la méticilline et ses dérivés : oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline, discrètement plus actives que la molécule mère.

La pénicilline M résiste aux enzymes staphylococciques, d'où une indication quasi unique mais majeure : les staphylococcies (forte synergie avec les aminosides).

Il existe des souches résistantes, dites méti R (en milieu hospitalier 10 à 90%. En fait, très couramment 20%), par modification des PLP.

Posologie : IM, IV, per-os : 2 à 8 g/j.

- Pénicilline C,

Ce fut la carbénicilline et, maintenant, surtout son dérivé : la ticarcilline qui a la même activité pour des doses 2 fois moindres. Même la ticarcilline n'est plus guère employée tel qu'elle.

Ce sont des pénicillines à spectre étroit créées pour avoir une activité sur *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter* (et quelques autres Gram - résistants à l'ampicilline). C'était aussi un bon anti-anaérobie, actif sur de nombreuses souches de *Bacteroides*. En fait, aujourd'hui de nombreuses souches de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* et *Bacteroides* ont acquis des résistances et ces espèces sont dites "inconstamment sensibles"⁷.

5. Spectre officiel de l'amoxicilline + ac. clavulanique.

SENSIBLES : *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Actinomyces*, *Bacteroides fragilis*, *Bordetella pertussis*, *Borellia*, *Branamella catarrhalis*, *Campylobacter*, *Capnocytophaga*, *Clostridium*, *Corynebacterium diptheriae*, *Eikenella*, *Enterococcus faecalis*, *Erysipelotrix rhusopathiae*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Haemophilus influenzae*, *Leptospira*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Propionibacterium acnes*, *Proteus mirabilis et vulgaris*, *S. pneumoniae* pénicilline sensible, *Salmonella*, *Shigella*, *Staphylococcus "méti-S"*, Streptocoques, *Treponema*, *Veillonella*, *Vibrio cholerae*.

RESISTANTES : *Acinetobacter*, *Alcaligenes*, *Chlamydia*, *Citrobacter diversus et freundii*, *Enterobacter*, *Flavobacterium*, *Legionella*, *Morganella morganii*, Mycobactéries, Mycoplasmes, *Nocardia*, *Proteus rettgeri*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Rickettsias*, *Serratia*, *Staphylococcus "méti-R"*, *Xanthomonas*, *Yersinia enterocolitica*.

INCONSTAMMENT SENSIBLES : *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae et oxytoca*, *Streptococcus pneumoniae* pénicilline I ou R.

6. Dans la forme orale les 2 produits sont liés par un ester, ce qui donne la sultamicilline, dont la biodisponibilité est de 90%, donc bien supérieure à l'ampicilline seule.

7. Spectre officiel de la ticarcilline.

SENSIBLES : *Actinomyces*, *Bordetella pertussis*, *Clostridium*, *Corynebacterium diptheriae*, *Fusobacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Peptostreptococcus*, *S. pneumoniae* pénicilline sensible, Streptocoques.

MODEREMENT SENSIBLES : *Enterococcus faecalis*.

La ticarcilline n'est administrable qu'en IV. à 15 g/j. Ceci peut poser des problèmes de surcharge sodée.

Comme pour l'amoxicilline, une association à l'ac. clavulanique a été développée (Ticarcilline + acide clavulanique = Claventin^(R)). Le spectre est alors beaucoup plus étendu et ne s'arrêterait guère qu'aux *Staphylococcus* "méti R" (et aux *Enterococcus faecium*, aux germes dépourvus de paroi et à ceux à développement uniquement intracellulaire...).

- Uréido-pénicillines.

On y trouve :

- mezlocilline,
- pipéracilline,
- (azlocilline, très accessoirement),

toutes uniquement injectables.

La mezlocilline a un spectre et des posologies (donc des indications) proches des ampicillines. Peut être permettrait-elle d'éviter les éruptions cutanées des ampicillines.

La pipéracilline (et l'azlocilline) sont des antibiotiques à visée anti *Pseudomonas aeruginosa*. Posologies et spectre sont superposables à ceux de la Ticarcilline. Il y a probablement des résistances croisées entre ces 3 produits.

La pipéracilline est également active sur *Enterococcus faecalis* (cette sensibilité n'étant pas forcément croisée avec celle de l'amoxicilline) mais pas sur *Enterococcus faecium*.

RESISTANTES : *Branamella catarrhalis*, *Chlamydia*, *Citrobacter diversus*, *Enterococcus faecium*, *Flavobacterium*, *Klebsiella*, *Legionella*, *Mycobactéries*, *Mycoplasmes*, *Nocardia*, *Pseudomonas non aeruginosa*, *Xanthomonas*, *Rickettsies*, *Staphylococcus*, *Streptococcus pneumoniae* pénI ou R, *Yersinia enterocolitica*.
INCONSTAMMENT SENSIBLES : *Acinetobacter*, *Bacteroides fragilis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* et *rettgeri*, *Providencia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Vibrio cholerae*.

A2) CEPHALOSPORINES.

Les céphalosporines sont proches des pénicillines pour l'ensemble de leurs caractères. Comme les pénicillines, on peut les scinder en plusieurs groupes : 3 générations, différent par leur spectres et leurs voies d'administrations.

De façon générale, il faudra se rappeler que :

- aucune céphalosporine n'est active sur les *Enterococcus*,
- aucune n'est active sur *Listeria*,
- aucune n'est active sur *Acinetobacter* (sauf la ceftazidime).
- il y a résistance croisée entre méticilline et céphalosporines,

Rappelons que si l'hypersensibilité pénicillines-céphalosporines n'est pas constamment croisée, elle existe dans 10 à 20% des cas. Le recours aux céphalosporines chez les "allergiques" aux pénicillines ne saurait donc être un recours systématique ni, à fortiori, se faire sans précautions!

- Céphalosporines de 1° Génération (C1G).

Elles sont très nombreuses, mais très proches les unes des autres, à l'exception de la céfaloridine, pour sa toxicité rénale particulière (cf. supra).

La plus part ont des formes per-os et injectables.

Relativement résistantes aux bêta-lactamases leur spectre théorique est large. En fait :

- de nombreux Gram - leur résistent,
 - leur activité sur les *S. aureus* est généralement moindre que celle du groupe méticilline,
 - leur activité sur les Gram + est du domaine de la pénicilline G, mais avec une moindre activité.
- in-vitro et surtout in-vivo.
- la résistance hétérogène à la méticilline se traduit par une résistance aux céphalosporines in-vivo (elle n'est pas toujours évidente in vitro : se méfier!).

En conclusion, les céphalosporines de 1° génération ne sont plus un apport important à la pharmacopée !

-Céphalosporines de 2° et 3° Générations (C2G et C3G).

Ce sont encore, surtout, des antibiotiques injectables, mais quelques unes existent en per-os⁸. Leur posologie se situe habituellement entre 2 et 12 g/j.

Elles sont beaucoup plus résistantes aux bêta-lactamases des Gram - que les C1G mais, en contre partie, leur activité anti staphylococcique est diminuée : schématiquement, on peut dire que s'établi une balance entre acquisition de l'activité sur les Gram - et perte de celle sur les staphylocoques.

Les C2G ont une activité intéressante sur certains Gram -, tout en gardant une activité anti staphylococcique appréciable.

Les C3G sont de remarquables anti Gram -, certaines étant même actives sur le *Pseudomonas aeruginosa* mais elles n'ont pratiquement aucune activité anti staphylococcique (rares indications).

Ces antibiotiques étant nombreux, nous n'en citerons que quelques uns, choisis pour des caractéristiques qui nous semblent en faire l'intérêt. Leur "génération" est indiquée entre parenthèses :

- Céfotaxime (3°), ceftriaxone (3°), ceftazidime (3°).

Leur noms commerciaux sont respectivement Claforan^(R), Rocéphine^(R) et Fortum^(R).

Ce sont de remarquables anti Gram -. Peu toxiques, associables (prudemment) aux aminosides, ils sont très largement prescrits en hôpital.

Céfotaxime et ceftriaxone ont des spectres d'activités strictement identiques. L'intérêt de la seconde réside dans une longue demi vie permettant de ne l'administrer qu'une fois par jour⁹.

8. Céfuroxime axétil (2° génération) (Zinnat^(R), Cépazine^(R)) posologie 500 mg/j; cefixime (3° génération) (Oroken^(R)) posologie 400 mg/j.

9. Cette longue demi vie est en grande part due à une forte fixation aux protéines plasmatiques. Cet avantage se paye donc d'une lente diffusion de l'antibiotique dans le site de l'infection...

La ceftazidime est un anti *Pseudomonas* très intéressant, le plus actif parmi les bétalactamines actuellement.

- Cefsulodine (3°) (Pyocéfal (R)).

C'est pratiquement exclusivement un anti *Pseudomonas*. Son activité est très proche des carbénicillines (pénicillines C). Elle n'a plus guère d'intérêt.

- Cefoxitine (2°) (Méfoxin (R)).

Outre une bonne activité anti Gram -, c'est une des céphalosporine ayant la meilleure activité sur les anaérobies (mais elle est inactive sur *Clostridium difficile*). Elle est surtout employée comme antibiothérapie "dissuasive" ou "de couverture" lors de chirurgie "à risque d'anaérobies".

- Céfamandol (2°) (Kéfandol (R)).

La bonne conservation de son activité anti staphylococcique à côté de son activité anti Gram - en fait, aussi, un des antibiotiques largement prescrits en antibiothérapies prophylactiques chirurgicales.

- Céfopérazone (3°) (Céfobis (R)).

Elle présente une certaine activité anti *Pseudomonas* mais elle est surtout intéressante, dans certaines indications, par l'importance de son élimination biliaire.

A3) CARBAPENEMES.

C' est un "groupe" dont le seul représentant actuel est l'imipénème (Tiénam (R)). (Un second représentant, le méropénème devrait être prochainement commercialisé).

Il présente un intérêt majeur par un spectre extrêmement large et une résistance très importante (à ce jour!) aux bétalactamases bactériennes⁽¹⁾

Parmi les germes "courants", résistent :

- *Staphylococcus aureus* méti R.
- *Enterococcus faecium*,
- *Pseudomonas maltophilia*,
- *Pseudomonas cepacia* pour certaines souches.

Il n'existe que sous forme perfusable.

Ses autres caractéristiques sont généralement celles des pénicillines.

A4) MONOBACTAMES.

Ce "groupe" n'est actuellement représenté, sur le plan commercial, que par l'aztréonam (Azactam (R)).

L'activité sur les Gram - semble importante. Les Gram + et les anaérobies sont résistants, ce qui présente un intérêt pour protéger les flores des patients.

Il n'existe que sous forme injectable.

Ses autres caractéristiques sont généralement celles des pénicillines.

NB : Bétalactamines coûteuses. Le traitement journalier coûte plus de 200 F/j (aux HCL) pour Imipénem, Aztréonam, Cefsulodine, Ceftazidime, Céfépime, Céfpirome, Ticarcilline, Pipéracilline, Pipéracilline + Tazobactam.

10. Paradoxalement il est dégradé par une enzyme présente dans le rein : la déhydropeptidase 1. Pour résister à cette hydrolyse il est présenté associé à la cilastatine, inhibiteur compétitif de l'enzyme. Cette cilastatine a, d'autre part, l'avantage d'inhiber la toxicité rénale (à forte dose) de l'imipénème.

B) AMINOSIDES

(ou AMINOGLUCOSIDES ou AMINOGLYCOSIDES ou oligosaccharides).

1) GENERALITES.

C'est un groupe également très important, non par le nombre et la diversité de ses molécules, mais parce que :

- ils sont d'une très grande activité intrinsèque (AB les plus rapidement bactéricides),
- leur spectre est large,
- leur toxicité doit être connue et prévenue,
- ... ils ont été parmi les premiers antibiotiques (1944).

On peut les subdiviser en 2 groupes, soit par leurs structures chimique, soit par leurs voies d'administration, soit par leurs types de posologies... Ces 3 classements qui ont chacun leur intérêt ne se recouvrent évidemment pas !...

Par la structure chimique on distingue :

- le groupe streptomycine : streptomycine et dihydrostreptomycine dépourvus de cycle désoxystreptamine. Ils sont sensibles à de très nombreux enzymes bactériens et, par conséquence ne sont plus guère employés que pour le traitement de certaines formes de tuberculose et quelques autres rares indications (endocardites, pour certains auteurs...) liées à leur faible toxicité lors de traitements longs:

- ceux possédant le cycle desoxystreptamine et, en conséquence, souvent dits "desoxystreptamines". Ils sont beaucoup plus résistants et d'emploi plus large.

Par la voie d'administration on distingue :

- ceux administrables par voie générale : largement utilisés : streptomycine et dihydrostreptomycine, **amikacine, gentamicine, nétilmicine, tobramycine, isépacine**. Peu utilisés (pour diverses raisons) : kanamycine, ribostamycine, sisomicine, dibécacine. (le jeu des "i" ou "y" dans les suffixes est bien exact!).

- ceux dont la toxicité est telle qu'ils ont été réservés aux usages locaux (essentiellement digestif (voir : administration, ci-dessous), les formes cutanées sont souvent allergisantes...) : **néomycine, paromomycine, framycétine**... la première étant la plus employée.

Par types de posologie on distingue, pour l'usage général :

- ceux dont l'administration journalière est de l'ordre du gramme : **streptomycine, amikacine, isépacine**, kanamycine, ribostamycine,

- ceux de posologie moindre (3 mg/kg/j, environ), c'est à dire tous les autres...

2) SPECTRE TYPE.

Il est très large :

- **Gram -** : en grande majorité sensibles, y compris des *P. aeruginosa*, mais les résistances imprévisibles nécessitent des antibiogrammes pour corriger, si nécessaire, un traitement. Il n'y a pas de sensibilité ou de résistance croisées constante entre tous les membres de toute la famille ni même entre les desoxystreptamines.

- *Staphylococcus aureus* est sensible, mais, en règle, **ne devra pas être traité par un aminoside en monothérapie**.

- Les *Streptococcus* (et donc *S. pneumoniae*) sont habituellement résistants, au moins en monothérapie. L'utilisation d'aminosides pour éradiquer ces germes doit rester limitée à de rares indications (endocardites infectieuses) et elle ne se conçoit qu'en association avec un AB actif sur la paroi (bétalactamines en particulier). Ils assurent habituellement une synergie suffisante pour surmonter la résistance.

- Les anaérobies sont constamment résistants.

- *Mycobacterium tuberculosis*, est classiquement sensible au groupe de la streptomycine et à la kanamycine, bien que de nombreuses souches soient devenues résistantes. Les autres aminosides sont également actifs, médiocrement, mais assez pour pouvoir masquer une tuberculose.
- La paromomycine est, en plus, un anti-parasitaire.

3) PRESENTATIONS.

- streptomycine (Streptomycine^(R)),
- désoxystreptamines :
 - amikacine (Amiklin^(R)),
 - gentamicine (Gentalline^(R)),
 - nétilmicine (Nétromicine^(R)),
 - tobramycine (Nebcine^(R)),
 - néomycine (Néomycine^(R)),
 - isépamicine (Isépalline^(R)).¹¹

4) MECANISMES D'ACTION ET DE RESISTANCE.

Ils se fixent sur les ribosomes et perturbent les synthèses protéiques¹².

Il est probable que les aminosides agissent également (au moins pour les Gram -) au niveau de la paroi entraînant des anomalies de ses pores¹³

Les résistances bactériennes peuvent relever des 3 mécanismes :

- **absence de pénétration de l'antibiotique** par imperméabilité de la membrane. C'est une résistance constitutionnelle, liée à certaines espèces bactériennes : les streptocoques et les anaérobies en particulier. Cette résistance est généralement dite "à bas niveau", c'est à dire qu'elle est surmontée pas des accroissements moyens de concentration (50 à 200 mg/l pour la gentamicine, par exemple). Ces concentrations sont inaccessibles en thérapeutique systémique.

La pénétration est rétablie à un seuil normal par l'association d'une bêtalactamine active sur la souche.

- **absence de cible : des mutations chromosomiques modifient les ribosomes qui ne fixent plus les aminosides.** Ces résistances sont dites "à haut niveau" puisque pouvant dépasser 1000 mg/l.

- **destruction par des enzymes** capables d'inactiver un ou plusieurs aminosides. Le support génétique de cette résistance est plasmidique. C'est le mécanisme de résistance acquise le plus fréquent chez les Gram -.

5) BACTERICIDE OU BACTERIOSTATIQUE ?

Ce sont les plus rapides des bactéricides.

6) ADMINISTRATION, METABOLISME, ELIMINATION.

- **Per os, les aminosides ne sont pas absorbés**, mais ils **ne sont pas, non plus, détruits dans le tube digestif**. Ceci permet d'utiliser ceux dit "d'usage local" pour certaines **infections localisées de l'intestin**.

- Injectés, ils ne sont pas métabolisés.

- **Ils sont éliminés par voie urinaire** : par filtration glomérulaire mais avec une réabsorption tubulaire. Ceci peut expliquer les distorsions entre leur élimination et la clearance de la créatinine, et leur accumulation rénale. Leur élimination est à peu près complète en 12 à 18 h.

7) DIFFUSION.

- injectées en IM, IV lentes ou, mieux, en perfusions brèves (15 à 30 mn) :

- **ils diffusent médiocrement dans les tissus** : les taux tissulaires, par rapport aux taux sériques, sont de : LCR 10%, poumon 50 %, graisses moins de 10%, lymphatiques moins de 10%, **cortex rénal : accumulation** (sauf groupe streptomycine) **jusqu'à 20-50 fois les taux sériques** (facteur aggravant de la toxicité rénale : cf. infra).

11. Aux quels on ajoutera les peu usités : dibécacine (Débékacyl^(R)), framycétine (Solframycine^(R)), paromomycine (Humatin^(R)).

12. Les ribosomes des bactéries diffèrent suffisamment des ribosomes des eucaryotes pour que les antibiotiques agissant sur les ribosomes ne se fixent pas sur ceux des eucaryotes.

13. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1995, 14, 85-87.

- Ils ne pénètrent pas dans les cellules.

8) ADMINISTRATION ET POSOLOGIE.

Leur toxicité nécessite des posologies soigneusement calculées et **guidées par des dosages sériques**, surtout si leur administration doit excéder quelques jours et/ou que le patient est "instable" du point de vue élimination. La toxicité de ces produits porte (en particulier) justement sur leur émonctoire et l'on pourra observer : taux toxiques == > altération rénale == > accroissement des taux == > altération rénale aggravée... et anurie en quelques dizaines d'heures...

Plusieurs remarques :

- la masse grasse étant une mauvaise zone de diffusion, on pourra estimer le "poids pour aminosides" comme : poids théorique + 40% de la surcharge pondérale.
- la posologie sera réduite en fonction de la réduction de la clairance de la créatinine.

En pratique, cette clairance étant souvent difficile à obtenir, on pourra l'estimer par la formule :

$$\text{Clairance créat. estimée en ml/mn} = [(140 - \text{age en années}) * 10] / [\text{créatininémie (en mg/l)}]$$

- **Les doses journalières uniques semblent paradoxalement moins toxiques que les doses fractionnées** (2 fois par jour), en particulier au niveau de l'oreille interne. Malheureusement les valeurs des taux sériques attendues sont, dans ce cas, encore mal établies (il semble qu'on puisse tabler, pour les valeurs "pics", entre 25 et 30 mg/l pour l'amikacine et 10 à 15 pour la gentamycine et, pour les valeurs "vallée", à la 24^e heure, sur des taux résiduels comprises entre 0,5 et 2 mg/l pour l'amikacine et 0,25 à 0,75 pour la gentamycine.).

- En ce qui concerne les dosages, on les effectuera au pic (à la fin de la perfusion ou de l'IV lente ou 20 à 30 mn après une IM). Ils permettent surtout de prédire l'activité. A la vallée (taux résiduels), c'est à dire juste avant la nouvelle injection ils prédisent surtout la toxicité.

- les pics sériques ne devront pas dépasser les pics théoriques, de façon répétitive, de plus de 50 % .

- **les taux résiduels sont essentiels : en aucun cas ils ne doivent augmenter au dessus des limites acceptables et, surtout progresser d'un jour sur l'autre. Inversement ils ne doivent pas descendre sous le cinquième de ces valeurs** au risque d'avoir des échecs thérapeutiques.

- Il est possible d'utiliser une "dose de charge", c'est à dire une première dose augmentée de 50% par rapport aux doses ultérieures.

9) TOXICITE.

- toxicité cochléo-vestibulaire :

- les troubles **vestibulaires** (troubles de l'équilibre) sont souvent **les plus précoces, mais ils sont réversibles** et compensables.

- **les troubles cochléaires sont apparemment d'apparition brutale** (en fait ils débutent dans les aigus). **Ils sont irréversibles et non appareillables !**

- **toxicité rénale** : de type tubulo-intersticielle elle passe par : protéinurie, baisse de filtration glomérulaire, anurie. **Il n'y a aucun signe clinique prémonitoire : elle doit être décelée biologiquement (créatininémie)**. Une récupération est possible.

Certaines substances seraient protectrices rénales, ce qui ne semble pas être confirmé.

- toxicité pour la lignée séminale, au moins chez l'animal et pour certaines molécules.

Ces toxicités sont variables selon les molécules. Si il est incontestable que le groupe streptomycine est le moins toxique, les différences entre les désoxystreptamines semblent assez mineures.

Les effets toxiques semblent liés aux taux sériques, à leur permanence, et aux doses totales.

10) HYPERSENSIBILITE, ALLERGIES.

Elles sont rares chez les patients mais se manifestent parfois chez le personnel soignant sous forme de dermites de contact (passage transcutané de l'antibiotique).

11) INCONVENIENTS DIVERS AUTRES.

- Il n'existe pas de formes per os utilisables dans les infections systémiques.
- IM douloureuses.

12) INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES.

- Activité curarimimétique : généralement peu perceptible, elle peut avoir des conséquences chez le myasthénique et, en fin d'anesthésie, en potentialisant l'effet des curares.¹⁴

- **Activité anti-héparine** : in-vitro mais aussi in-vivo les 2 molécules se neutralisent respectivement entraînant des hypercoagulabilité et/ou des échecs de l'antibiothérapie.

- **Les associations avec les diurétiques puissants** (ac. étacrynique, furosémide) (et tout autre toxique rénal) **potentialisent très sensiblement la toxicité rénale.**

13) ASSOCIATIONS SYNERGIQUES ET ANTAGONISTES.

Synergies quasi constantes avec les bêtalactamines.

Antagonisme fréquent, au moins in vitro, avec les antibiotiques bactériostatiques.

14) PRINCIPALES INDICATIONS.

- Les infections graves à germes sensibles. Le plus souvent en association avec les bêtalactamines.

- Les associations brèves (2 à 4 jours), même pour des infections modérées peuvent rendre des services grâce à l'intensité de la bactéricidie (effet "booster"). Le traitement sera complété par la poursuite de l'autre antibiothérapie, seule, pendant le temps nécessaire.

- Endocardites streptococciques : pénicilline (ou ampicilline) + streptomycine (ou gentamicine).

- Brucelloses (en association avec les tétracyclines) en début de traitement, pour détruire rapidement les germes extra cellulaires.

- Pestes, autres yersiniooses, tularémies sont très sensibles à la simple streptomycine.

15) CONTRE INDICATIONS.

Vu les qualités bactéricides des aminosides, les contre indications en cas d'hypoacousie ne sauraient être que relatives.

En cas d'insuffisance rénale l'adaptation des posologies permet pratiquement toujours leur emploi...

En cas de grossesse les aminosides sont contre indiqués sauf "si le pronostic vital est en jeu".

Chez l'enfant les aminosides semblent assez bien tolérés mais l'impossibilité de dépister simplement les atteintes de la VIII^e paire doivent en faire limiter l'indication.

A l'inverse, leur toxicité indiscutable implique de ne les prescrire que dans des indications certaines et documentées.

14. Cet effet pourrait être levé par injection de CaCl₂ et/ou d'anticholinestésiques.

C) TETRACYCLINES

1) GENERALITES.

C'est un groupe très homogène. Les différences portent surtout sur leurs propriétés pharmacocinétiques, même si les 2 plus récentes (**Minocycline et Doxycycline**) sont sensiblement plus actives.

2) SPECTRE TYPE.

Il est identique pour tous les produits et, en principe, très large :

- Gram + : *Staphylococcus*, *Streptococcus* (inclus Pneumocoques et *Enterococcus*), *Corynebacterium*, *Listeria*, *Clostridium*, *Actinomyces*,
- Gram - : *Neisseria*, ***Brucella***, ***Pasteurella***, ***Francisella***, *Haemophilus*, *Bordetella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Vibrio cholerae*, *Leptospira*, *Acinetobacter*... (par contre les entérobactéries sont en général peu ou pas sensibles),
- *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Treponema*.

En fait de nombreuses souches sont devenues résistantes. Ces résistances, acquises, sont imprévisibles.

3) PRESENTATIONS.

Les tétracyclines sont nombreuses et les formes commerciales encore plus ! Nous n'en citerons que quelques unes :

- tétracycline (Tétracycline^(K)),
- oxytétracycline (Terramycine^(R)),
- doxycycline (**Vibramycine**^(R)),
- minocycline (**Mynocine**^(R)),

4) MECANISMES D'ACTION ET DE RESISTANCE.

Elles perturbent la synthèse protéique au niveau du ribosome.

Elles chélatent efficacement les ions métalliques mais ceci semble accessoire pour leur activité.

De très nombreuses souches sont devenues résistantes aux tétracyclines par trois mécanismes :

- une excrétion active ("efflux"),
- une protection des ribosomes par une protéine cytoplasmique,
- une altération chimique de l'antibiotique.

Les deux premiers mécanismes sont les plus efficaces et importants¹⁵.

5) BACTERICIDE OU BACTERIOSTATIQUE ?

Bactériostatiques.

6) ADMINISTRATION, METABOLISME, ELIMINATION.

La plupart sont administrables per os et injectables.

Elles ne sont pas métabolisées.

L'élimination est à la fois urinaire (**sauf pour la doxycycline**) et biliaire avec cycle entéro-hépatique.

7) DIFFUSION.

La diffusion est bonne dans la plupart des tissus, mais elle est faible dans le LCR.

L'excellente diffusion intracellulaire des tétracyclines est une de ses caractéristiques les plus importante et intéressante.

15. L'accrochage d'un radical N,N-diméthylglycylamido- sur le carbone 9 (cycle D, partie hydrophobe) forme une glycylicycline (on pourrait dire une glycyltétracycline) résistante à plusieurs des expressions des deux premiers mécanismes de résistance. La 9-amino-6-déméthyl-6-deoxytétracycline en est au essais de toxicité chez l'homme en 1995 (J. Antimic. Chemoth. 1995, 35, 449-452).

8) ADMINISTRATION ET POSOLOGIE.

Pour tétracycline et oxytétracycline les posologies per os sont de 1 à 2 g/j.
 Pour **doxycycline et minocycline** les posologies per os et injectables sont de 100 à 200 mg/j.

9) TOXICITE

Elles colorent en jaune les germes dentaires et fragilisent les dents qui en naissent.
 Elles pourraient se fixer sur le cartilage de conjugaison avec un risque de troubles de la croissance.
Les tétracyclines périmées peuvent entraîner des accidents rénaux.
Elles sont photosensibilisantes. interdisant toute exposition solaire.
 A fortes doses elles peuvent provoquer des lésions hépatiques parfois majeures, surtout chez la femme enceinte et en administration IV.
 Elles peuvent être responsables d'élévation de l'urémie avec acidose.

10) HYPERSENSIBILITE, ALLERGIES.

Quelques allergies bénignes peuvent se voir.

11) INCONVENIENTS DIVERS AUTRES.

Elles peuvent entraîner des :
 - troubles gastro-intestinaux plutôt par modification de la flore digestive que par action toxique directe.
 - hypertensions intracrâniennes bénignes.
 - pour la minocycline des troubles vertigineux bénins.
 Elles sont suspectées d'être tératogène au cours des premiers mois de grossesse.

12) INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES.

La résorption digestive est diminuée lors de prises simultanées avec des antiacides, des sels de fer et du calcium (et donc des laitages).

13) ASSOCIATIONS SYNERGIQUES ET ANTAGONISTES.

Comme pour tous les bactériostatiques il n'y a guère d'association synergique. L'association à la streptomycine (cf. INDICATIONS) n'a pas un but synergique. Elle vise à traiter avec un maximum d'efficacité les infections à germes se développant simultanément en intra et en extra cellulaires.
 Les associations avec des bactéricides doivent, (selon les lois de Jawetz) être antagonistes. Ca ne semble cependant pas le cas pour les associations avec la streptomycine.

14) INDICATIONS.

- Avant tout les infections dont les germes se développent plus ou moins en intracellulaire :
 - **brucellose (en association avec streptomycine ou rifampicine),**
 - pasteurellose et tularémie,
 - **chlamydioses** (respiratoires ou vénériennes)
 - rickettsioses, borrélioses, fièvre Q...
- certaines infections à germes éventuellement sensibles, en première ou en seconde intention :
 - **infections à mycoplasmes,**
 - urétrites,
 - chancre mou,
 - leptospiroses,
 - syphilis.

15) CONTRE INDICATIONS.

Les tétracyclines sont contre indiquées :
 - **chez l'enfant (au moins jusqu'à 8 ans),**
 - **pendant la grossesse,**
 - **pendant l'allaitement,**
 - chez l'insuffisant rénal grave.

D) MACROLIDES ET APPARENTES

1) GENERALITEES.

Par "macrolides et apparentés" on entend :

- **les macrolides vrais.** Ce sont des AB largement employés surtout en ville, pour leur bonne diffusion, y compris intracellulaire, pour leur substitution à la pénicilline lorsque l'on craint des allergies, pour leur activité dans de nombreuses infections respiratoires...

- **Les synergistines** (ou streptogramines) qui sont essentiellement des antistaphylococciques administrables per os et en traitement locaux.

- **Les lincosamides.** (peu employés en France) sont des antistaphylococciques et anti anaérobies Gram - (*Bacteroides*). Ils sont également actifs dans la toxoplasmose cérébrale.

Ces antibiotiques ont été regroupés car leurs structures et mécanismes d'action sont comparables ainsi que leurs spectres, proches de celui de la pénicilline G, mais étendus aux *Legionella*, *Campylobacter*, *Mycoplasma*, *Bacteroides*, *Staphylococcus*.

2) SPECTRE TYPE.

- Macrolides :

- Gram + (inclus *Corynebacterium*, *Erysipelothrix*, *Listeria*), à l'exception des *Enterococcus* et de 10 à 40% des *S. aureus*.

- Cocci Gram -,

- *Legionella*,

- *Campylobacter jejuni/coli*,

- *Bordetella*,

- *Mycoplasma*,

- *Treponema*.

- anaérobies Gram + et -,

- *Rickettsia*...

et, pour les parasites : *Toxoplasma gondii*.

- Synergistines¹⁶ :

- *Staphylococcus* Méti S ou R¹⁷,

- *Streptococcus* (mais pas *Enterococcus* (25 à 60% des souches sont résistantes)).

- *Neisseria meningitidis* et *gonorrhoeae*.

- *Legionella* Les *Legionella pneumophila* sont les plus sensibles..

- anaérobies Gram + et - (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bifidobacteria*, *Eubacteria*,

Fusobacteria).

Les *Haemophilus influenzae* sont sensibles dans 50 à 80% des cas..

- Lincosamides :

Spectre pratiquement identique aux synergistines

3) PRESENTATIONS.

- Macrolides : nous n'en citerons que quelques uns, en particulier quant aux noms commerciaux :

- propionate d'érythromycine (Propiocine^(R)), - éthylsuccinate d'érythromycine (Erythrocin^(R)), per-os, et lactobionate d'érythromycine, IV,

- spiramycine (Rovamycine^(R)), per-os, et adipate de spiramycine, IV,

- josamycine (Josacine^(R)),

- roxithromycine (Rulid^(R)),

- azithromycine (Zithromax^(R)).

16. Les souches à CMI inférieures à 2 mg/l de synergistine sont considérées comme sensibles.

17. Sur 6013 souches isolées à La Pitié-Salpêtrière (Paris XIII^e) la résistance était de l'ordre de 3%. Elle était stable entre 1973 et 1991. Elle prédominait sur *S. aureus* méti R (11% de ces souches) et les staphylocoques non *aureus* (9%). (Lettre Infectiologie 9, 1994, 268-272).

- Synergistines :
 - virginiamycine (ou virgimycine)¹⁸ (Staphylomycine^(R)),
 - pristinamycine (Pyostacine^(R)),
 - Synercide^R, dérivé de la pristinamycine, en étude, a l'intérêt d'être injectable.
- Lincosamides :
 - lincomycine (Lincocine^(R)),
 - clindamycine (Dalacine^(R)),

4) MECANISMES D'ACTION ET DE RESISTANCE.

Tous inhibent la synthèse protéique en se fixant au ribosome (fraction 50 S)¹⁹.
Les synergistines doivent leur nom au fait qu'elles soient naturellement composées de 2 antibiotiques agissant en synergie.

La résistance peut s'établir par 3 mécanismes. Par ordre décroissant d'importance :
- baisse de l'affinité de l'AB pour le ribosome²⁰ : elle représente 95% des résistances; elle est croisée entre macrolides et lincosamides mais pas avec les synergistines.
- inactivation enzymatique de l'AB²¹,
- réduction de sa pénétration.

Ces résistances peuvent être plasmidiques ou chromosomiques, constitutive ou inducible.

5) BACTERICIDE OU BACTERIOSTATIQUE ?

Sauf pour les synergistines, ce sont des AB bactériostatiques.

6) CIRCUIT, METABOLISME, ELIMINATION.

Tous sont absorbables per os. Pour certains existent des formes injectables. Les synergistines sont faiblement absorbées au niveau du grêle (15 à 20%).

Ils sont métabolisés au niveau hépatique²².

Leurs demi-vies sont généralement courtes (2h) sauf pour la roxithromycine et l'azithromycine²³.
Leur élimination est essentiellement biliaire, sous formes actives et métabolisées avec un cycle entéro-hépatique.

7) DIFFUSION.

Ils ont une **excellente pénétration tissulaire** (os, prostate, salive) et **cellulaire** mais ils pénètrent peu dans le LCR et les urines.

8) ADMINISTRATION ET POSOLOGIE.

-
18. La virginiamycine fut isolée en 1954 de *Streptomyces virginiae*. La pristinamycine fut isolée en 1955 de *Streptomyces pristinaespiralis*. Les synergistines (comme leur nom l'indique) sont composées de deux antibactériens : la pristinamycine I ou virginiamycine S et la pristinamycine II ou virginiamycine M. Ces deux substances, bactériostatiques, sont synergiques et, associées, généralement bactéricides.
 19. L'ARN de transfert se fixe d'abord au site "aminoacide" (A) puis passe (translocation) au site "peptidique" (P) ou il cède son acide aminé à la chaîne protéique en formation. Les macrolides empêcheraient la translocation ou, plus probablement la fixation au site P. Un autre mécanisme d'action est possible (en particulier pour les synergistines) : la pristinamycine II ou virginiamycine M se fixerait sur un versant du canal de sortie de la chaîne polypeptidique en formation. Ceci augmenterait l'affinité de l'autre versant du canal pour la pristinamycine I ou virginiamycine S (effet synergique). Le canal, ainsi rétréci, ne permettrait plus la sortie du polypeptide synthétisé.
 20. Elle est due à une méthylation supplémentaire du site peptidique par une méthylase bactérienne
 21. Pour les synergistines, les souches LSA acétylèrent la pristinamycine II ou virginiamycine M, entraînant une résistance à bas niveau. De rares souches hydrolyseraient les deux composants.
 22. Le métabolisme se fait par oxydation, avec participation d'un des isoenzymes du cytochrome P450. Il y aurait simultanément induction de cet enzyme et, pour au moins certains macrolides (érythromycine, troléandomycine), blocage de l'enzyme : les amides tertiaires (et secondaires) sont métabolisés en nitrosoalcanes qui forment avec le fer du cytochrome un complexe stable qui le bloque. Il semblerait que cette interaction soit surtout le fait des macrolides ayant un cycle lactonique à 14 atomes et dont le sucre aminé est "nu"... mais ceci est loin d'être démontré...
 23. L'azithromycine présente, grâce à azote méthylé en position 9, des propriétés "cationiques et amphophiles", ce qui favorise sa pénétration dans les cellules et dans les tissus. En conséquence : 1) ses concentrations sériques restent basses, 2) son élimination est lente (temps de libération par les cellules) et 3) captée par les phagocytes qui migrent vers le lieu de l'infection, elle serait littéralement transportée et concentrée dans ce site infectieux.

Essentiellement per os. La voie IV n'est qu'exceptionnellement utilisée.

Les posologies, pour macrolides et synergistines, sont généralement de 1 à 3 g/j chez l'adulte (25 à 50 mg/kg chez l'enfant) en 2 à trois prises. Pour l'azithromycine la posologie est de 250 mg en une prise (voir note précédente in "CIRCUIT. METABOLOSME...").
Pour les lincosamides elle est de 0.5 à 2 g/j.

9) TOXICITE

Ces produits sont généralement peu toxiques.

Des cas d'hépatites cholestatiques ou mixtes ont été décrits avec l'érythromycine. Elles peuvent même être responsables, très rarement, de pseudo-angiocholites (caractérisées par une hyper-éosinophilie). Le mécanisme en reste discuté : il est concevable que le métabolite nitrosoalcane se fixe sur des protéine de la membrane de l'hépatocyte formant ainsi des néoantigènes entraînant des réactions chez de rares sujets.

C'est avec les lincomycines qu'ont été décrites les premières colites pseudo-membraneuses qui peuvent être graves, voire mortelles²⁴. Si cette pathologie iatrogène est loin d'être l'apanage exclusif de ces AB, elle est quand même particulièrement fréquente avec eux.

10) HYPERSENSIBILITE. ALLERGIES.

Quelques cas d'allergies cutanées.

11) INCONVENIANTS DIVERS AUTRES.

- L'ensemble de ces AB est mal tolérés sur le plan digestif, pouvant entraîner des nausées, vomissements, crampes parfois très douloureuses²⁵. Il faut noter que ces inconvénients varient :

- avec les produits,
- pour un individu donné,
- et avec son âge.

Ceci veut dire qu'un produit mal toléré par un patient pourra être anodin pour un autre et réciproquement et qu'une mauvaise tolérance à un moment donné ne se retrouvera pas forcément quelques années plus tard...

- Les lincosamides ont entraîné des troubles hématologiques (leuco, neutro, thrombopénie, voir agranulocytose).

- Les lincosamides ne doivent pas être administrés en IV directe (risques d'hypotensions, voire d'arrêt cardiaque).

12) INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES.

L'association de ces médicaments à des substances ayant les mêmes voies métaboliques (cytochrome P 45 (voir note précédente in "CIRCUIT, METABOLOSME...")) peut être dangereuse. Le danger est surtout celui de surdosages, par compétition sur le cytochrome, mais peut aussi être une augmentation du métabolisme par stimulation de cette voie d'élimination.

Les accidents furent surtout observés avec l'érythromycine et, à un moindre degré, avec la josamycine (mais pas, actuellement, avec d'autres macrolides). C'est pourquoi on se méfiera au moins des associations :

- aux dérivés de l'ergot de seigle (signes d'ergotisme avec ischémies et nécroses digitales),
- à la théophylline,
- à la carbamazépine (anti-épileptique),
- à la warfarine (anti-coagulant),
- à la digoxine (digitalique),
- à la cyclosporine (antimitotique),
- au triazolam (benzodiazépine hypnotique),
- à la méthylprednisolone (corticoïde),
- à la terféndine (Teldane^(R), antihistaminique : risque de torsades de pointe),
- à la bromocriptine (dopaminergique antiparkinsonien).

24. Le mécanisme de ces colites est le suivant : l'antibiotique détruit une partie de la flore bactérienne colique normale (en particulier les *Bacteroides*), dite "flore barrière" en ce qu'elle s'oppose à l'implantation de nombreux germes pathogènes. Les *Clostridium difficile* qui peuvent être présents en petite quantité dans le colon normal peuvent alors proliférer et sécréter un système de toxines (A et B) qui est responsable de la colite. La fixation de ces toxines sur les cellules coliques n'est, également, possible que si la flore barrière a été réduite.

25. Ceci est dû à un hyper-péristaltisme : au lieu que les ondes péristaltiques se succèdent régulièrement et soient séparées par des phases de relaxation, la contraction musculaire devient permanente et anarchique. Si ces douleurs peuvent être très pénibles, jusqu'au refus (avoué ou non !) du traitement, elles ne présentent pas d'autre danger.

Pour des risques de cholestase et/ou d'inefficacité des produits suivants (élimination accélérée) on évitera les associations

- au oestrogènes et oestroprogestatifs.
- à la rifampicine.

13) ASSOCIATIONS SYNERGIQUES ET ANTAGONISTES.

Le site de fixation des macrolides sur le ribosome étant le même que celui des phénicolés il y a compétition pour ce site et donc antagonisme.

Selon les règles de Jawetz les associations entre AB bactériostatiques et bactéricides sont antagonistes. Les macrolides et apparentés étant généralement bactériostatiques (sauf, généralement, pour les synergistines), ils ne doivent pas être associés à des bactéricides.

Les synergistines sont, pour les *Staphylococcus* habituellement synergiques avec rifampicine, aminosides, ac. fucidique, Bactrim^(R) : Elles le sont pour *Streptococcus* avec aminosides et rifampicine :

14) INDICATIONS.

Ils ne sont pas contre indiqués pendant la grossesse.

Ils ne se concentrent pas dans le lait maternel (taux égaux aux taux sériques).

Pour les macrolides d'une façon générale :

traitement des germes sensibles à la pénicilline G lorsqu'on ne veut pas l'employer, infections respiratoires hautes et basses, ORL...

Traitement de bactéries (sensibles) à développement intra-cellulaires : *Chlamydia*, *Legionella*...

Pour la spiramycine en particulier : toxoplasmose au cours de la grossesse.

Pour les synergistines : staphylococcies en traitement local (collyres, pommades...) ou général au long cours (ostéites...). Staphylococcies résistantes à d'autres traitements.

Pour les lincosamides : certaines staphylococcies résistantes à d'autres traitement, certaines infections à anaérobies Gram -.

E) QUINOLONES

1) GENERALITES.

Ce ne furent longtemps que des AB à visée essentiellement urinaire. **La découverte de nouvelles molécules (dites "quinolones de 2nd. génération" ou "quinolones fluorées") dont les caractéristiques pharmacologiques et le spectre sont transformées à complètement renouvelé l'intérêt de cette classe d'AB.**

La toxicité des nouvelles formes semble aussi modeste que pour les premières.

Les quinolones sont des produits purement synthétiques dont la molécule n'a pas de modèle dans la nature.

2) SPECTRE TYPE.

- Pour les quinolones de 1° génération ou "quinolones non fluorées" (à l'exception de la fluméquine qui est fluorée mais appartient bien à la première génération), **le spectre est pratiquement limité aux entérobactéries** et à quelques rares autres Gram - (inactives sur le *P. aeruginosa*).
Le spectre de toutes les quinolones de 1° génération est quasiment identique.

- Pour la seconde génération ou "quinolones fluorées", le spectre est considérablement élargi : de façon générale, la plupart des bactéries, à l'exception des streptocoques et des anaérobies peuvent être sensibles, en particulier de nombreuses souches de *S. aureus* et 50 à 70% des souches de *P. aeruginosa* (ce qui en fait les 1° (et les seuls) anti pyocyanique per os... bien que les modalités d'utilisation réduisent cet intérêt (voir infra "4" & "13").

La **sparfloxacin** est, en plus, active sur les pneumocoques et les *Haemophilus influenzae*.

L'ofloxacin, à 400 mg/j, semble un traitement très efficace de la lèpre (Antimicrob. Agents Chemoth., 1994, 38, 662-667).

A noter que la rosoxacin (réservée uniquement au traitement des gonocoques) est une quinolone non fluorée mais présentant une certaine diffusion tissulaire et un spectre particulier.

3) PRESENTATIONS.

Quinolones de 1° génération :

- acide nalidixique (Négram^(R)),
- acide oxolinique (Urotrate^(R)),
- acide pipémidique (Pipram^(R)),
- acide puromidique (Purim^(R)),
- fluméquine (Apurone^(R)),
- cinoxacin (non commercialisée).

Quinolones de seconde génération :

- norfloxacin (Noroxine^(R)),
- péfloxacin (Péflacine^(R)),
- ofloxacin (Oflocet^(R)),
- ciprofloxacin (Ciflox^(R)),
- enoxacin (non commercialisée),
- amifloxacin (non commercialisée),
- loméfloxacin (non commercialisée).

Quinolone anti-gonocoque :

- rosoxacin (Eracine^(R)).

4) MECANISME(S) D'ACTION ET DE RESISTANCE.

Les quinolones agissent sur l'ADN gyrase, enzyme impliquée dans le surenroulement de l'ADN. L'inhibition de cette enzyme a des conséquences sur la réplication de l'ADN²⁶.

26. L'ADN gyrase a été mise en évidence chez toutes les bactéries où elle a été recherchée.

Les souches résistantes le sont par mutation chromosomique des souches sensibles diminuant la sensibilité de la gyrase aux quinolones. Ces mutants sont sélectionnés par l'antibiotique. **La fréquence de mutation est généralement élevée** bien que variant selon les espèces bactériennes. **Ce caractère implique la prescription d'associations du moins pour les traitements systémiques** (cf. infra).

Plusieurs travaux démontrent une résistance par baisse de perméabilité des bactéries, bien que plusieurs mécanismes semblent impliqués.

Un plasmide de résistance a été décrit mais ce mode de résistance reste exceptionnel²⁷.

5) BACTERICIDE OU BACTERIOSTATIQUE ?

Ils sont généralement, mais selon les souches et les circonstances, bactéricides.²⁸
La bactéricidie est dose dépendante.

6) CIRCUIT, METABOLISME, ELIMINATION.

Les quinolones résistent bien à l'acidité gastrique et sont largement prescrites per-os. Elles sont en général fortement métabolisées (glycuroconjugaison) en métabolites souvent inactifs. (La péfloxacin est métabolisée en norfloxacin, active.)
l'ac. pipémidique est peu métabolisés et éliminés en grande partie sous la forme originale.
L'élimination est urinaire avec concentration dans l'urine.

7) DIFFUSION.

Les quinolones de 1° génération ont une faible diffusion tissulaire, les rendant quasi inaptés aux traitements systémiques.

Les quinolones de 2nd génération diffusent très bien dans les tissus et partiellement en intracellulaire. Leur "espace apparent de diffusion" peut atteindre plusieurs dizaines de litres !

8) ADMINISTRATION ET POSOLOGIE.

Toutes les quinolones s'administrent per-os.

Il existe des formes injectables pour la plus part de celles de 2nd génération (pas pour la sparfloracin).
Celles de 1° génération ne sont plus administrées que par voie orale

La posologie varie, selon les produits et les circonstances entre 0.8 et 4 g/j répartis en 2 prises.

9) TOXICITE ET ASSOCIATIONS TOXIQUES.

La toxicité est rare ou faible.

- **Photosensibilisation cutanée** : incident pouvant être sérieux et pouvant aller jusqu'à des brûlures du 1° degré. La protection est indispensable.

- **Chez les jeunes mammifères : troubles des cartilages de conjugaison contre-indiquant les quinolones chez l'enfant.**

- Tendinopathies pouvant aller jusqu'à des ruptures tendineuses (tendon d'Achille, surtout après 70 ans et surtout en cas de traitement corticoïde associé. On n'en connaît pas le mécanisme.

- Insomnies inconstantes (prévenir le patient de cette possibilité)²⁹.

- Troubles digestifs rares.

- Troubles visuels rares.

- Hypertension intra-cranienne bénigne et réversible, rares.

- Chez nouveau-né et prématurés, risque d'acidose métabolique.

- Ont également été décrites des thrombopénies (rares mais sérieuses). Il se pourrait qu'elles dominent chez les insuffisants rénaux...

27. Munshi M.H., Haider K., Rahaman M.N., Sack D.A., Ahmed Z.U., Moshed M.G. Plasmid-mediated resistance to nalidixic acid in *Shigella dysenteriae* type I. *Lancet*. 1987. ii. 419 - 421 :

Ce plasmide piloterait une résistance à l'ac. nalidixique, sans résistance croisée aux nouvelles quinolones. Le mécanisme de résistance n'a pas encore été déterminé.

Il ne semble pas, qu'à ce jour, cette publication ait été reprise.

28. La vitesse de bactéricidie est comprise entre celle des aminosides et celle des bêta-lactamines.

29. En fait, dans 1 à 4% des cas on observe des effets indésirables au niveau système nerveux central : insomnies, céphalées ou très rarement crises convulsives. Ces incidents peuvent être augmentés en gravité et/ou en fréquence chez les patients recevant simultanément de la théophylline ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

- Des cas de syndrome néphrotique très probablement liés à l'administration de norfloxacine ont été décrits³⁰. Cette toxicité devrait apparaître aussi avec la péfloxacine puisque son principal métabolite est la norfloxacine.

EN CONSEQUENCE :

- proscrire l'exposition solaire (à l'extrême rigueur : crème protectrice maximum (aux UV A et B)...).
- exclure les enfants (au moins en théorie).
- éviter pendant la grossesse pour son action sur la réplication de l'ADN bactérien... pour le cas (improbable) ou elle serait transposable à celle des mammifères.

10) HYPERSENSIBILITE, ALLERGIES.

Quelques allergies cutanées.

11) INCONVENIENTS DIVERS AUTRES.

Cf. "9".

12) INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES.

La plupart des quinolones potentialisent l'action des anticoagulants oraux.
Les quinolones associées aux pansements gastriques ne sont pas absorbés !

13) ASSOCIATIONS SYNERGIQUES ET ANTAGONISTES.

Les quinolones de 1° génération se prescrivent quasi exclusivement pour des cystites simples, le plus souvent en monothérapie.

Pour les quinolones de 2nd génération il est IMPERATIF (au moins pendant les 2 à 3 premiers jours de traitement) **de prescrire une association**, pour diminuer le risque d'apparition de mutants résistants (même principe que pour les traitements antituberculeux). Les exceptions à cette règle sont encore mal établies : donc la respecter !

Pour ces associations il semble que leurs résultats soient imprévisibles : dans l'ensemble, les synergies vraies sont rares, mais aussi les antagonismes. On rencontre le plus souvent une additivité ou une indifférence.

Ce caractère imprévisible implique une étude in-vitro des association dans les cas sérieux.

14) INDICATIONS.

Pour celles de 1° génération c'est exclusivement l'infection urinaire canalaire, donc bénigne.

Pour celles de 2nd génération les indications sont très larges vu :

- l'innocuité importante des produits,
- leur excellente diffusion,
- leur pénétration intracellulaire au moins partielle,
- leur très large spectre.

Les limitations viennent :

- de la nécessité d'associations pour la quasi totalité des traitements systémiques,
- de l'absence d'associations synergiques prévisibles,
- de la sélection rapide, au moins en milieux hospitalier, de flores résistants (favorisée par une trop large prescription - attitude de facilité - et l'absence d'association systématique).
- accessoirement, du prix du produit.

Rappelons, pour la rosoxacine, l'indication exclusivement antigonococcique.

30. Lancet, 1995, 345, 732-733.

F) PHENICOLES

1) GENERALITEES.

La famille des phénicolés est très courte : elle ne comprend que chloramphénicol et thiamphénicol. Elle est très homogène : ses 2 membres ne diffèrent que par des détails.

Le chloramphénicol fut découvert dès 1947.

Ce sont des antibiotiques au spectre très large, d'excellente diffusion mais leur toxicité hématologique potentielle (et, accessoirement, les nombreuses résistances acquises) en a pratiquement fait disparaître les indications, dans les pays développés.

2) SPECTRE TYPE.

Il est large, comprenant la plupart des espèces dont celles à développement intracellulaire et les anaérobies.

Ils sont inactifs sur les mycobactéries et généralement insuffisamment actifs sur les groupes *Proteus*, *Pseudomonas* et *Acinetobacter*.

De nombreuses résistances, non prévisibles, peuvent s'installer.

Le chloramphénicol fut l'AB électif des fièvres typhoïdes.

3) PRESENTATIONS.

- Chloramphénicol (Chloramphénicol^(R)) (et autres dénominations commerciales),
- chloramphénicol hémisuccinate (Solnicol^(R)),
- thiamphénicol (Thiophénicol^(R))

4) MECANISMES D'ACTION ET DE RESISTANCE.

Ils agissent au niveau du ribosome (fixation sur la fraction 50 S) où ils inhibent la synthèse protéique (peut-être en inhibant la liaison peptidique).

Les résistances sont généralement dues à leur inactivation (acétylation), à support plasmidique.

5) BACTERICIDE OU BACTERIOSTATIQUE ?

Bactériostatiques.

6) CIRCUIT, METABOLISME, ELIMINATION.

Ils sont absorbables per os (et injectables pour certaines formes galéniques).

Le chloramphénicol est inactivé à 90 % par glycuconjugaison donc l'élimination urinaire de produits actifs est négligeable. Le thiamphénicol est, par contre, très peu métabolisé.

Les formes conjuguées sont, comme les formes actives, éliminées par le rein, cependant les taux sériques n'augmentent qu'en cas d'insuffisance rénale grave.

7) DIFFUSION.

La diffusion de ces produits est excellente dans tous les tissus, **y compris le LCR** (taux de 30 à 50 % des taux sériques) et le tissu cérébrale. Le chloramphénicol, surtout administré per os, se concentre au niveau des ganglions mésentériques, ce qui en a fait l'intérêt dans les fièvres typhoïdes.

8) ADMINISTRATION ET POSOLOGIE.

Pour les 2 produits il existe des formes per os et injectables.

La posologie est de 1 à 4 g/j, **avec posologie progressivement croissante dans le cas de la typhoïde** (risque de choc endotoxinique par lyse bactérienne massive).

Chez l'enfant : 10 à 50 mg/kg.

9) TOXICITE

- Toxicité hématologique.

C'est une aplasie médullaire, qui serait de 2 ordres :

- la première, de mécanisme immuno-allergique, est dose indépendante, imprévisible, ne régresse pas avec l'arrêt du traitement, peut être retardée, (= après l'arrêt du traitement) peut être mortelle.

Il se pourrait que le thiamphénicol ne la provoque pas.

La fréquence de cette aplasie médullaire a été chiffrée, pour le chloramphénicol, à 1 pour 100 000 traitements.

- La seconde, à type de toxicité vraie, est dose dépendante, aggravée par l'insuffisance rénale grave, réversible à l'arrêt du traitement. Elle se voit avec les 2 AB de la famille.

Ces risques hématologiques impliquent une surveillance bi-hebdomadaire de la numération formule sanguine, en particulier des réticulocytes.

- Syndrome de Gray ou syndrome gris.

C'est un syndrome toxique (vomissements, déshydratation, collapsus mortel) survenant chez le nouveau né, à la suite de fortes doses. L'immatunité hépatique entraîne en effet un défaut de conjugaison des phénicolés. Le traitement en serait l'hémodialyse.

10) HYPERSENSIBILITE, ALLERGIES.

Cf. Toxicité hématologique.

11) INCONVENIENTS DIVERS AUTRES.

RAS.

12) INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES.

- risque avec tous les médicaments perturbant l'hématopoïèse.
- augmentation du taux de certains médicaments par inhibition métabolique :
 - sulfamides hypoglycémiants,
 - anti vitamines K,
 - hydantoïnes.

13) ASSOCIATIONS SYNERGIQUES ET ANTAGONISTES.

Comme dans la plupart des cas avec les AB bactériostatiques il n'y a pas d'association synergique prévisible et les associations avec des bactéricides risquent d'être antagonistes.

14) INDICATIONS.

Dans les pays développés les indications se sont, aujourd'hui, considérablement réduites³¹. Classiquement, les phénicolés étaient le traitement des fièvres typhoïdes et des méningites à Gram -. Leur usage a été supplanté par les céphalosporines de 3^o génération et les nouvelles quinolones. Ils étaient également employés dans les urétries, les infections broncho-pulmonaires, les infections hépato-biliaires, les encéphalites et abcès cérébraux, les infections à anaérobies non sporulés, les infections à germes intracellulaires... Ils gardent ces indications dans les cas rarissimes où, pour des raisons de terrain ou de résistance bactérienne on ne dispose pas d'autre possibilité.

Dans les pays en voie de développement cette famille reste très intéressante : par son large spectre, son excellente pharmacologie, son faible coût, sa stabilité, ses formes per-os et injectables... L'épidémiologie infectieuse, au sens général, et l'état de médicalisation dans ces cas, fait passer l'éventuelle toxicité au second plan.

Par contre, l'automédication, généralement appuyée sur le marché noir, provoque, dans certains pays, un taux élevé de résistances : se renseigner avant emploi !

15) CONTRE INDICATIONS.

31. Le traitement de première intention des abcès cérébraux associe amoxicilline, thiamphénicol, métronidazole.

- Femmes enceintes, sauf nécessité absolue.
- enfants de moins de 6 mois.
- sujets présentant une insuffisance médullaire.
- insuffisants rénaux graves (contre indication relative).
- l'insuffisance hépatique n'est qu'une contre indication relative (surveillance hépatique, ajustement des doses).

G) RIFAMPICINES

1) GENERALITEES.

C'est un tout petit groupe : 2 représentants (rifamycine SV et rifampicine³²), très proches.
Ce sont avant tout des antituberculeux majeurs pour ne pas dire "les" antituberculeux majeurs ! A ce titre, et sauf cas particuliers solidement documentés, ils devront être réservés à cet usage.

2) SPECTRE TYPE.

- Avant tout les **mycobactéries** : *Mycobacterium tuberculosis* et *lepreae*.
- Ces 2 AB sont également actifs sur les bacilles Gram + et les cocci Gram - et + : **les *S. aureus* y sont très sensibles** ce qui rend des services pour les souches méticilline résistantes (méti R) en association, particulièrement, avec la Vancomycine). Ils peuvent également être très utiles pour les infections à *Enterococcus* multirésistants.
- La rifampicine est également active sur certains bacilles Gram -, en particulier *Brucella* et *Legionella pneumophila*.

3) PRESENTATIONS.

- rifamycine SV (Ritocine^(R)), la moins employée, et
- **rifampicine (Rifadine^(R)), Rimactan^(R)**.

4) MECANISMES D'ACTION ET DE RESISTANCE.

Elles inhibent la synthèse de l'ARN par blocage de l'ARN-polymérase.

La résistance se fait essentiellement par sélection de mutants résistants. Le taux de mutants étant élevé leur sélection est facile et rapide. **ce qui oblige à les utiliser uniquement en association.**

5) BACTERICIDE OU BACTERIOSTATIQUE ?

Généralement considérés comme bactéricides.

6) ADMINISTRATION, METABOLISME, ELIMINATION.

La rifampicine est la seule absorbée per os.
 L'élimination est surtout hépato-biliaire.

7) DIFFUSION.

La pénétration méningée est mauvaise.
 Par contre elles diffusent bien dans les autres tissus.
Elles pénètrent dans les cellules, voire, s'y concentrent (cas du macrophage).

8) ADMINISTRATION ET POSOLOGIE.

Rifampicine per os ou IV : 600 mg/j; 10 à 20 mg/kg chez l'enfant.
Les formes pour usage local sont à proscrire pour éviter d'induire des hypersensibilités.
 La rifamycine est peu usitée.

En cas d'insuffisance hépatique les doses seront réduites. Seule l'insuffisance rénale majeure le nécessite.

9) TOXICITE

32. La rifampicine est un dérivé de la rifamycine SV qui dérive elle-même (par réduction) de la rifamycine S, la quelle dérive de la rifamycine B, extraite de *Streptomyces mediterranei*.

Elles ont peu de toxicité vraie. Les accidents sont surtout de type allergique ou surviennent lors d'association à d'autres produits.

Sous traitement continu (tuberculose, lèpre...) on doit cependant surveiller la fonction hépatique.

10) HYPERSENSIBILITE, ALLERGIES.

Ce sont des antibiotiques allergisants :

- les insuffisance rénales aiguës sévères qui ont été observées sont de mécanisme allergique.
- le purpura thrombopénique et l'anémie hémolytique sont de même origine.
- des chocs anaphylactiques mortels sont très exceptionnellement possibles chez les sujets fragiles sur le plan cardio-vasculaires.

11) INCONVENIANTS DIVERS AUTRES.

Possibilité de troubles digestifs

12) INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES.

La rifampicine inhibe par compétition l'entrée dans l'hépatocyte de divers substances tel la bromosulfonephthaléine (BSP) d'où la nécessité d'arrêter le traitement quelques jours avant de faire un test à la BSP.

Les ictères survenant avec l'I.N.H. sont dus, en très grande majorité, aux métabolites toxiques de ce dernier : la rifampicine étant inducteur enzymatique, le métabolisme de l'I.N.H. est accru. Dans ces cas il faut cesser l'administration d'I.N.H. et non de rifampicine. Cette toxicité est, en outre, majorée par l'utilisation concomitante d'autre inducteurs enzymatiques tel les barbituriques.

Ces inductions enzymatiques expliquent également la diminution d'activité de certains produits "sur métabolisés" :

- les contraceptifs oraux (oestro-progestatifs),
- les corticoïdes,
- les bêta-bloquants,
- les antivitamines K.
- les hydroquinidines,
- la digitoxine,
- le tolbutamide,
- la théophylline,
- la ciclosporine

13) ASSOCIATIONS SYNERGIQUES ET ANTAGONISTES.

Rappelons que les associations, plus que de rechercher une synergie bactéricide visent surtout à éviter l'apparition de mutants résistants.

Outre les associations antituberculeuses, nous citerons :

- l'association à la streptomycine dans le traitement de la brucellose,
- l'association à l'érythromycine pour les légionelloses,
- pour les staphylococcies, l'association à la vancomycine, ou à la fosfomycine, ou aux aminosides, ou à la pyostacine, ou aux quinolones fluorées.

Les associations avec des bêtalactamines sont à éviter.

14) INDICATIONS.

Outre tuberculose et lèpre (=maladie de Hansen ou hanséniase), on retiendra :

- la brucellose,
- les staphylococcies graves, résistantes à la méticilline,
- la légionellose,
- les infections à *Enterococcus* résistants aux ampicillines et pipéracillines.

15) CONTRE INDICATIONS.

Les rifampicines seront contre indiquées en cas d'hypersensibilité et de porphyrie.

Les contre indications sont relatives en cas d'insuffisance hépatique, de grossesse, et chez le nourrisson (tenir compte d'une éventuelle immaturité hépatique).

H) SULFAMIDES ET ASSOCIATIONS AU TRIMETHOPRIME

1) GENERALITES.

Ce furent les premiers antibactériens systémiques découverts dès 1935 et utilisés cliniquement en 36. Obtenus par synthèse, contrairement aux premiers AB, on les a longtemps distingués de ceux-ci. En fait, il est plus simple d'appeler "antibiotiques" tous les antibactériens dont l'activité sur les procaryotes (bactéries) est très supérieure à celle sur les eucaryotes, quelques soient leurs méthodes d'obtention. Ils restent surtout utilisés pour les infections urinaires et intestinales.

Leur faible prix et leur stabilité sont intéressants dans certaines circonstances.

Leur association à une diaminopyrimidine, le TRIMETHOPRIME, ("Co-sulfamide") a donné un regain d'intérêt à certains sulfamides en réduisant sensiblement la fréquence d'apparition des souches résistantes.

2) SPECTRE TYPE.

Il est large, en particulier pour les "Co-sulfamides", mais avec de nombreuses résistances acquises, imprévisibles.

La sensibilité des staphylocoques présente un intérêt, en particulier pour les souches résistantes aux pénicillines M.

Sont constamment résistants : *Pseudomonas aeruginosa* (rares souches sensibles), *Treponema pallidum*, *Clostridium perfringens* et *Mycobacterium tuberculosis*.

3) PRESENTATIONS.

Elles sont nombreuses. Nous ne citerons que le triméthoprim-sulfaméthoxazole (Bactrim^(R)), Eusaprim^(R)).

4) MECANISMES D'ACTION ET DE RESISTANCE.

Ils inhibent la synthèse des folates et, par là, la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, donc des ADN et ARN. Le triméthoprim agit sur la même chaîne de synthèse, mais à un stade différent.

La résistance, généralement portée par un plasmide, est due à l'utilisation d'une chaîne accessoire de cette synthèse.

Il est donc logique que les souches possédant deux chaînes accessoires (pour le sulfamide et pour le triméthoprim) soient beaucoup plus rares que celles n'en possédant qu'une seule (acquisition de 2 codes plasmidiques) : les résistances à l'association sont beaucoup plus rares que celle à un seul des 2 produits.

5) BACTERICIDE OU BACTERIOSTATIQUE ?

Bactériostatique.

6) CIRCUIT, METABOLISME, ELIMINATION.

Ils résistent aux pH et enzymes digestifs.

Ils sont, ainsi que le triméthoprim, généralement bien absorbés per-os.

Certaines formes, non absorbées, sont utilisées dans le traitement des infections digestives.

Ils sont essentiellement éliminés par voie urinaire avec concentration dans l'urine.

Le triméthoprim n'est pas métabolisé. Les sulfamides le sont à des degrés divers mais sont souvent éliminés sous forme active, métabolisés ou non (métabolites actifs).

7) DIFFUSION.

Leur diffusion tissulaire est bonne (petite pénétration cellulaire). Ils diffusent bien dans le LCR³³.

8) ADMINISTRATION ET POSOLOGIE.

Ils sont essentiellement administrés per-os, aujourd'hui.

La posologie est très variable selon les sulfamides et les effets recherchés (antibioprophylaxie : "flash", retard, long-retard; infections intestinales, infections systémiques, urinaires...)

9) TOXICITE ET ASSOCIATIONS TOXIQUES.

La toxicité des premiers produits liée à une mauvaise solubilité est historique (pourvu que l'on assure une hydratation et donc une diurèse suffisante).

Le véritable risque est lié à la possibilité, exceptionnelle mais grave, de syndromes de Lyell qui serait en fait un accident d'hypersensibilité.

Très rarement, on peut observer des anémies hémolytiques (en cas de déficit en Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase (G-6-PD)), des leucopénies, des agranulocytoses, en général réversibles.

Inhibant la liaison de la bilirubine aux protéines les sulfamides sont contre-indiqués pendant la grossesse (surtout au dernier trimestre) et chez le nouveau né par suite du risque d'ictère nucléaire.

10) HYPERSENSIBILITE, ALLERGIES.

Liés aux protéines, les sulfamides se comportent comme des haptènes, pouvant entraîner (outre le syndrome de Lyell, à l'extrême), des rashes, érythèmes noueux, dermites de contact... Évitez les applications cutanées, particulièrement allergisantes (comme pour de nombreuses substances).

11) INCONVENIENTS DIVERS AUTRES.

Vu ci-dessus en 8 et 9.

12) INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES.

- Le sulfaméthoxazole (seul largement utilisé, en association au triméthoprime) potentialise :
 - les sulfamides hypoglycémisants,
 - les anticoagulants anti vitamine K,
 - la phénytoïne par élévation des taux sériques.
- d'autres peuvent également potentialiser la phénytoïne, et abaisser les taux sériques de digoxine jusqu'à 50%.

13) ASSOCIATIONS SYNERGIQUES ET ANTAGONISTES.

Ils sont associables à de nombreux autres AB mais sans que les résultats soient systématiquement prévisibles.

14) PRINCIPALES INDICATIONS.

- Les infections urinaires,
- quelques infections respiratoires, pour leur bonne diffusion,
- infections intestinales (et leur prophylaxie) pour les non résorbables,
- certaines infections staphylococciques lorsque ces germes résistent à des traitements plus classiques.
- encore de rares cas de méningites (bonne diffusion).

15) CONTRE INDICATIONS.

Outre, comme pour toutes les thérapeutiques, les allergies connues aux sulfamides,

- les déficits en G6PD,
- la grossesse,
- le nouveau né.

33. Leur diffusion dans le LCR fut à l'origine de leur large prescription en première intention (associés à d'autres AB (triple association)) dans les méningites. Cette indication est pratiquement abandonnée depuis l'apparition des céphalosporines de 3^e génération et de l'apparition de souches de méningocoques et de pneumocoques sulfamido-résistants.

I) GLYCOPEPTIDES (VANCOMYCINE et TEICOPLAMINE)

1) GENERALITEES.

Les glycopeptides restent des AB d'utilisation rare à cause de :

- leur spectre strictement limité aux Gram +.
- leur toxicité, au moins pour les premières formes de vancomycine.
- leur prix (1994 : au gramme, environ : vancomycine 80 F, teicoplamine 200 F)

2) SPECTRE TYPE.

Uniquement les Gram +, en particulier *Staphylococcus* et *Enterococcus*.

3) PRESENTATIONS.

- vancomycine (Vancocin^(R)),
- teicoplamine (Targocid^(R)).

4) MECANISMES D'ACTION ET DE RESISTANCE.

Elles agissent sur la synthèse de la paroi bactérienne à un stade tardif.

Les résistances significatives sont exceptionnelles.

5) BACTERICIDE OU BACTERIOSTATIQUE ?

Généralement bactéricides.

6) ADMINISTRATION, METABOLISME, ELIMINATION.

Non absorbés dans le tube digestif³⁴ ces antibiotiques, comme les aminosides, n'y sont pas, non plus, détruits (possibilité de traitement locaux).

Après injection (IV pour la vancomycine, IV ou IM pour la teicoplamine) les produits sont éliminés sous forme active par le rein.

7) DIFFUSION.

La diffusion tissulaire est, dans l'ensemble, bonne à l'exception du LCR.

8) ADMINISTRATION ET POSOLOGIE.

- vancomycine : IV très lentes ou perfusions. 15 mg/Kg, 2 fois par jour, soit 2 g/j pour 70 Kg³⁵.
per-os pour traitement digestif : 1g/j. en 2 à 4 prises.
- teicoplamine : IM ou IV. 400 mg/j.

9) TOXICITE

Les premières formes de vancomycine étaient très toxiques, probablement à cause des impuretés qu'elles contenaient. La présentation moderne semble beaucoup mieux tolérée. La teicoplamine aurait une toxicité moindre que la vancomycine.

Les effets toxiques sont surtout rénaux et auditifs.

10) HYPERSENSIBILITE, ALLERGIES.

34. Il a été décrit de très rares exceptions pathologiques.

35. On a récemment proposé (M. Wysocki et al. J. Antimicrob. Chemoter. 1995, 35, 352-354) une perfusion continue après dose de charge : 15 mg/Kg et une heure puis 30 mg/Kg par 24 h. Les résultats semblent intéressants.

Des hypersensibilités ont été décrites et peuvent être graves (anaphylaxie).

11) INCONVENIANTS DIVERS AUTRES.

Ils se rencontrent surtout avec la vancomycine : phlébites de perfusion, chocs à l'injection, fièvres, éruptions cutanées³⁶, vomissements, diarrhées.

12) INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES.

Il n'y en a pas eu de décrites.

13) ASSOCIATIONS SYNERGIQUES ET ANTAGONISTES.

Pour les *Staphylococcus* et *Streptococcus* les associations aux aminosides et à l'imipénème sont synergiques. Celle à la rifampicine est synergique ou additive.

14) INDICATIONS.

Ce sont essentiellement les Staphylococcies et Streptococcies à germes résistants à des AB plus "classiques".

15) CONTRE INDICATIONS.

Outre l'hypersensibilité, les indications "héroïques" que l'on réserve à ces médicaments font passer les contre-indications au second plan!

³⁶. C'est le "red man neck syndrome" (syndrome de la nuque rouge) qui peut avoir une étendue bien plus importante et ou différente. Ce syndrome serait due à une libération directe d'histamine plutôt qu'à une allergie vraie.

J) ANTIBIOTIQUES DIVERS

Divers antibiotiques ne feront pas l'objet d'un chapitre aussi détaillé que les précédents. Il faut cependant les citer car telle ou telle de leurs propriétés mérite d'être soulignée.

Nous les citerons par ordre décroissant approximatif d'importance et de fréquence d'emploi.

J-1) LES IMIDAZOLES ou 5-NITRO-IMIDAZOLES.

Les imidazolés furent d'abord connus comme des antiparasitaires. On découvrit ultérieurement, dans les années 60 **leur remarquable activité anti anaérobies ce qui fait leur intérêt majeur en prophylaxie chirurgicale, en particulier digestive et gynécologique.**

Les 3 membres de cette famille sont pratiquement identiques. Ce sont :

- métronidazole (Flagyl^(R)),
- ornidazole (Tibéral^(R)),
- tinidazole (Fasigyne^(R)).

Leur spectre est (pour les bactéries), strictement limité aux anaérobies. Il faut savoir que presque tous sont sensibles à l'exception des *Propionibacterium* et de certaines souches de Gram + non sporulantes.

Absorbés per os, il existe aussi des formes injectables. La résorption à travers les muqueuses est extrêmement rapide et massive (suppositoires, ovules). La diffusion dans les tissus, inclus le LCR est bonne. Ils sont éliminés dans l'urine sous forme active.

Leur posologie est de 1 à 2 g/j (20 à 40 mg/kg chez l'enfant).

Leur effets toxiques sont rares, mais on décrit :

- troubles digestifs (nausées) et douleurs digestives,
- leucopénie,
- hypotensions (aggravées par l'absorption d'alcool),
- troubles neurologiques mais surtout en cas de surdosage.

Enfin, des molécules proches ont un pouvoir oncogène marqué³⁷. En conséquence on ne les prescrira que dans de réelles indications. Il faudra, en particulier, se méfier des "spécialités" pharmaceutiques (surtout des ovules gynécologiques) qui en contiennent souvent dans leur formule³⁸.

J-2) LA FOSFOMYCINE.

La fosfomycine (Fosfocine^(R)) est un AB "isolé", de découverte assez récente (dans les années 1970).

Elle est peu utilisée car :

- la sélection de mutants résistants est très rapide impliquant une utilisation uniquement en association,
 - sa réelle efficacité n'est obtenue que par des perfusions de longue durée (A l'exception de la forme associée au trométamol (Monuril^(R)) (Cf. infra).
- A ce prix, c'est un remarquable AB.

Elle est de faible poids moléculaire.

37. Il est extrêmement difficile de détecter cet effet chez l'homme. En effet, les temps de latence atteignent probablement plusieurs années ou dizaines d'années. L'exposition, pendant de telles durées, à d'autres cancérigènes est certaine, empêchant de faire la part des choses. D'autre part, comment espérer savoir systématiquement si des patients ont, ou non, reçu des imidazoles il y a 10 ou 20 ans ?

38. Il a été démontré que les taux sériques lors d'applications vaginales sont du même ordre que ceux obtenus avec des perfusions de quantités identiques !

Elle inhibe la synthèse de la paroi bactérienne à un stade plus précoce que les bêta-lactamines³⁹.

Son spectre est large, incluant les *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Serratia* et, surtout les *S. aureus* méticilline résistants (méti R). S'y ajoutent les *Streptococcus pneumoniae* pénicilline résistants.

Résistent, en particulier, *Enterococcus faecalis*, *Listeria*, *S. saprophyticus*, *Acinetobacter*, *Proteus morganii* et les anaérobies.

Elle n'est pratiquement pas absorbée per os.

Injectée elle diffuse bien dans tous les tissus (seulement 1/10^e des taux sériques dans le LCR). Elle est éliminée par le rein sous forme active.

Récemment, son association au trométamol a permis d'obtenir une forme administrable per-os (Monuril^(R)) utilisable (actuellement) seulement pour les cystites bactériennes. L'inactivité sur *S. saprophyticus* en réduit un peu l'intérêt.

Sa posologie, dans les infections graves, est de 12 à 16 g/j (100 à 200 mg/kg chez l'enfant) en 3 perfusions de 4 heures chacune.

Elle n'a pratiquement aucune toxicité : quelques diarrhées, quelques éruptions bénignes traitables par les antihistaminiques et ne nécessitant pas l'arrêt du traitement.

Il peut y avoir des problèmes de surcharge en sodium avec hypokaliémie.

J-3) L'ACIDE FUSIDIQUE.

L'acide fusidique (Fucidine^(R)) est un AB "isolé" (unique représentant commercialisé de la classe des fusidanines). C'est le seul à structure stéroïdique.

Largement utilisé en pommade il est, à ce jour, peu utilisé (au moins en France) par voie générale car :

- son spectre très limité (ce qui est plutôt un avantage).
- la sélection rapide de mutants résistants implique une utilisation par voie générale uniquement en association.

Il inhibe les synthèses protéiques.

Son spectre est étroit, limité aux *Staphylococcus* (inclus les méti R) et cocci Gram - aérobies.

Absorbé per os, il existe aussi maintenant en injectable. Il diffuse bien dans les tissus mais pas dans le LCR. Il est éliminé par voie biliaire essentiellement.

Sa posologie, per os est de 1,5 à 2 g/j (50 à 100 mg/kg chez l'enfant).

Peu toxique (troubles digestifs), il est parfois responsable d'ictères qui semblent régresser à l'arrêt du traitement.

J-4) LES NITROFURANES.

Plus exactement les "dérivés des nitrofuranes" sont des antibiotiques de synthèses essentiellement utilisés, pour certains, dans les infections urinaires canalaires et, pour d'autres, dans les infections digestives. Leur demi-vie sérique (20 mn) et leur très faible diffusion tissulaire ne leur permettent pas d'autre utilisation.

On y trouve :

- à usage urinaire :
 - la nitrofurantoïne (Furadoïne^(R), Furadantine^(R)), (300 mg/j, 5 mg/kg/j chez l'enfant).

39. Pour pénétrer dans la bactérie elle utilise le système de transport des L. alfa glycérophosphatases (souvent déficient) ou celui d'hexoses 6 phosphates qui ne s'expriment qu'en présence de glucose 6 phosphates. Il faudra donc en ajouter dans le milieu de culture pour que les antibiogrammes soient fiables.

- l'hydroxyméthylnitrofurantoïne (Urfadyn^(R)), (160 mg/j, 4 mg/kg/j chez l'enfant),
- à usage digestif car non absorbés :
 - la furazolidone (Furoxane^(R)), (8 mg/kg/j),
 - la nifuroxazide (Ercéfuryl^(R)), (800 mg/j, 400 mg/kg/j chez le nourrisson).

Leur spectre est large mais ils sont inactifs en particulier sur les *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas*, et les *Acinetobacters*.

Les accidents des nitrofuranes sont rares :

- allergies à manifestations cutanées et respiratoires.
- nausées et diarrhées.
- polynévrites en cas de surdosages en particulier chez l'insuffisant rénal.

J-5) LES OXYQUINOLEINES.

Ils sont largement superposables aux nitrofuranes, en particulier pour les indications et le spectre. A noter que la nitroxoline possède une activité anti levures intéressante lors de cystites à *Candida*.

On y trouve :

- à usage urinaire :
 - la nitroxoline (Nibiol^(R)), (400 à 600 mg/j, 10 mg/kg/j chez l'enfant),
- à usage digestif car non absorbés :
 - la chloroiodoquine + phénantroline-quinone (Mexaforme^(R)), (3 cpr/j, 6 à 12 mesures chez l'enfant),
 - la chloroiodoquine + sapamine (Entérovioforme^(R)), (3 cpr/j, 1,5 cpr/j chez l'enfant),
 - la méthylloxine (Intétrix^(R)), (2 à 8 gélules/j, 1 à 3 mesures/5kg chez l'enfant).

Les accidents des oxyquinoléines sont rares : essentiellement des neuropathies sensibles avec névrite rétrobulbaire.

J-6) LES POLYPEPTIDES OU POLYMYXINES.

Ce groupe est essentiellement représenté en pratique par la polymyxine E ou colistine (Colimycine^(R)).

Ces AB semblent agir sur la membrane bactérienne, un peu comme des agents tensioactifs.

Comme les aminosides ces AB ne sont ni détruits dans le tube digestif ni, non plus, absorbés. Les traitements systémiques devront donc être administrés en IM (douloureuses) ou IV. La diffusion tissulaire de ces produits est très médiocre. Par contre ils se concentrent dans l'urine qui est leur seul émonctoire.

Leur spectre est étroit, limité à certains Gram -. On retiendra leur activité habituelle sur les entérobactéries à l'exception de *Proteus* et **leur activité constante sur *Pseudomonas aeruginosa* (les autres *Pseudomonas* n'y sont pas sensibles)**.

Encore à l'image des aminosides ils sont néphrotoxiques et potentialisent les curares. A forte dose ils sont neuro-toxiques.

Leurs indications se limiteront aux :

- entérocrites bactériennes (où leur toxicité ne peut s'exprimer puisque non absorbés) (*V. cholerae el tor*, à l'inverse de autres *V. cholerae* est résistant),
- cystites simples à *P. aeruginosa*, en particulier polyrésistants, où quelques jours de traitement injectable suffisent à éradiquer le germe,
- certaines infections plus généralisées à *Pseudomonas aeruginosa* : les résistances de plus en plus complètes, c'est à dire s'étendant parfois à tous les autres antibiotiques, ont donné aux polymyxines un regain d'intérêt.

BACITRACINE et TYROTHRICINE sont chimiquement apparentées aux polymyxines. Ils sont trop toxiques pour avoir d'autres usages qu'uniquement locaux.

J-7) LA NOVOBIOCINE.

EN 1993 CET ANTIBIOTIQUE N'EST PLUS COMMERCIALISE. EN FRANCE. DEPUIS UNE DIZAINE D'ANNEES... CEPENDANT. LA PLACE CROISSANTE DES *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* METI R DEVRAIT LUI REDONNER UNE NOUVELLE PLACE (Cf. infra). Des publications récentes (Walsh T. J. et al. Antimic. Agents Chemo. 1993, 37, 1334-1342) dans les quelles a coopéré le laboratoire producteur poussent à cette conclusion.

La novobiocine est un AB "isolé".

Elle est peu utilisée car :

- son spectre est limité (ce qui est plutôt un avantage),
- les résistances acquises apparaissent rapidement.

Son spectre est limité aux Gram +, en particulier les *Staphylococcus* (inclus les méti R), aux cocci Gram - aérobies et à quelques bacilles Gram - (*Haemophilus*, certaines *Pasteurella*).

Les *Staphylococcus aureus* méti R étant de plus en plus fréquents, elle reprend un indiscutable intérêt : utilisée en association avec la rifampicine elle donnerait de bon résultats, en particulier pour éviter la sélection de mutants résistants (même référence). Ce serait donc une alternative à la vancomycine, présentant des avantages de coût et d'administration per-os.

Elle perturberait les synthèses d'acides nucléiques en agissant sur la gyrase et l'ARN polymérase.

C'est un bactériostatique.

Absorbée per os, la novobiocine diffuse dans les tissus mais pas dans le LCR. Elle est éliminée par voie biliaire (avec cycle entéro-hépatique). On la retrouve à forte concentration dans les selles.

Sa posologie, per os est de 1,5 à 2 g/j (50 à 100 mg/kg chez l'enfant). Il existe aussi une forme injectable IV.

La posologie reste la même en cas d'insuffisance rénale.

Du point de vue toxicité, elle peu entraîner des :

- troubles digestifs.
 - rashes et fièvres.
 - troubles hématologique : éosinophilie, leuco et thrombopénie, anémie hémolytique.
 - troubles hépatiques : elle inhibe la captation hépatocytaire, la liaison de la bilirubine aux protéines plasmatiques, des transférases... D'où sa contre indication formelle chez le nouveau né.
- Une nouvelle forme, plus pure, supprimerait les troubles de type hypersensibilité, au moins pour des traitements uniques (c'est à dire non répétitifs) et de 1 à 2 semaines.

PLP = Protéines liant la pénicilline (PBP = Penicilline Binding Proteines). Ce sont les enzymes (protéines) de synthèse de la paroi bactérienne qui se lient (et sont donc perturbés par) aux pénicillines. Il en existe différentes sortes (PLP 1, 2, 3...).

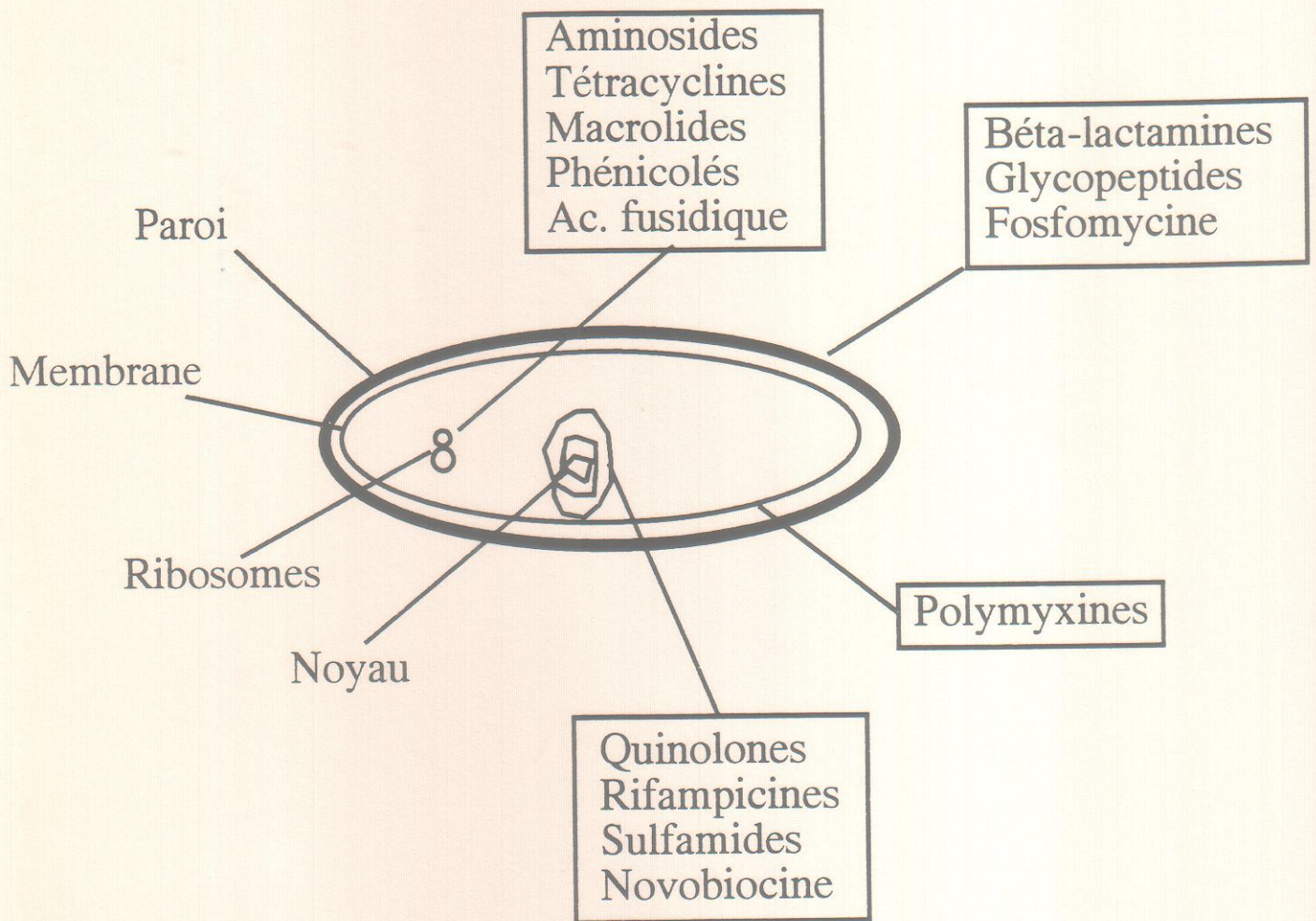
***Staphylococcus aureus* "méti R"** ou résistants à la méticilline. Ce sont des *Staphylococcus aureus* possédant une PLP 2A qui a une faible affinité pour les bêtalactamines. En conséquence, ces bactéries sont résistantes à la méticilline et aux autres pénicillines de type M, ainsi qu'à de nombreuses autres bêtalactamines⁴⁰. Parallèlement ils sont résistants aux aminosides (ce qui n'est pas toujours visible sur l'antibiogramme).

Antibiothérapie "dissuasive" ou "de couverture". Les deux termes sont pratiquement synonymes et sont généralement employés indifféremment après des discussions intenses ! C'est un traitement qui a un but préventif et non curatif. On l'utilise dans des indications aussi diverses que, par exemple, la prévention des récurrences de rhumatisme articulaire aigu (dissuasive), celle des infections chirurgicales (couverture) ou celles des infections au cours du SIDA (dissuasive).

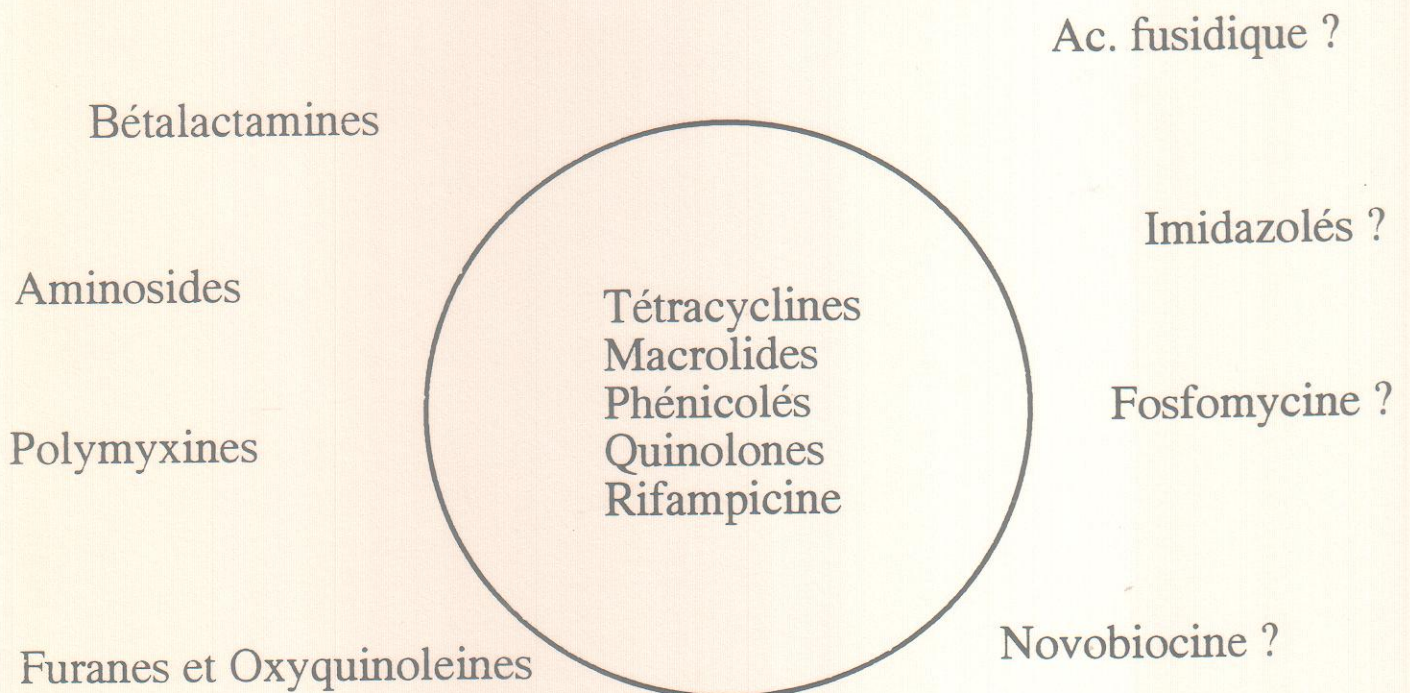
CMI ou Concentration Minimale Inhibitrice. C'est la plus petite concentration d'un antibiotique donné qui inhibe la pousse visible d'une bactérie après un temps d'incubation correspondant au délai normal de croissance de cette bactérie.

CMB ou Concentration Minimale Bactéricide. C'est la plus petite concentration d'un antibiotique donné qui réduit l'inoculum bactérien d'au moins 99,99% (ou au 1/10 000 ème ou à 10^4).

⁴⁰. En fait, leur sensibilité (hors l'habituelle (environ 85% des souches) sécrétion de bêtalactamase) au pénicillines de type G et A est assez peu diminuée : de l'ordre de 8 à 10 fois (voir Moreillon P., J. Antimic. Chemoth., 1995, 35, 435-441).



Lieu d'action des antibiotiques



Pénétration des antibiotiques dans les cellules

ANTIBIOTIQUES

Administrables per-os

Injectables

Non absorbés

Absorbés

		Pénicilline G
	Pénicilline V	
	Pénicillines M	Pénicillines M
	Pénicillines A	Pénicillines A
		Pénicillines C
	Céphalosporines 1	Céphalospor. 1
	(Céphalosporines 2)	Céphalospor. 2
	(Céphalosporines 3)	Céphalospor. 3
		Carbapénèmes
		Monobactames
Aminosides		Aminosides
	Tétracyclines	Tétracyclines
	Macrolides	(Macrolides)
	Quinolones	Quinolones
	Phénicoles	Phénicolés
	Rifampicines	Rifampicines
	Sulfamides	(Sulfamides)
Glycopeptides		Glycopeptides
Polymyxines		Polymyxines
		Fosfomycine
	Ac. fusidique	Ac. fusidique
	(Novobiocine)	(Novobiocine)
	Imidazolés	Imidazolés
	Nitrofuranes	
	Oxyquinoleines	

Sont dits "per-os" et "absorbés" les antibiotiques qui peuvent être administrés per-os pour traiter une infection générale.

Sont mis entre parenthèses (et éventuellement en petits caractères) les antibiotiques pour lesquels cette voie est exceptionnelle (exp: macrolides injectables) ou ceux pour lesquels seules quelques formes existent pour cette voie (exp: céphalosporines de 3ème génération per-os).

médication officinale
aux pathologies ORL.

I Otalgie.

= mal d'oreille.

≠ otite qui est une inflammation de l'oreille.

normalement, ne pas donner des gtt's auriculaires car possibilité perforation du tympan.

1) antalgique + anesthésique local.

→ "Aurizonite" diclofénacate d'hexamidine + chlorhydrate de lidocaïne.

→ "Otonide" sulfaméthoxazole sodique + chlorhydrate d'acétaminophène.

2) antalgique + anesthésique + décongestionnant

→ "Otylol" rembouré :

• phéno

• chlorhydrate de (procaine + tetracaine)

• chlorhydrate d'éphédrine : décongestionnant. est Σ mimétique indirecte.

3) mise en garde.

si tympan perforé, ne jamais mettre gtt's → passage systémique à travers les trompes d'Eustache et tox sur oreille interne.

risques allergie à anesthésique local, aux sulfamides.

II rhinopharyngite aiguë

chez enfants faisant rhinopharyngites à répétition (1/mois)
due à immaturité syst immunitaire. age 3 mois à 3 ans.
disparaît après age 3-4 ans.
infl pharynx nasal.

III médicaments ORL à l'officine.

1) décongestionnants.

= vaso C, III le nez couché, plus actif en local.

EI = Σ mimétiques: sécheresse buccale, tachycardie,
constipation, insomnie

• voie locale

→ "Ephenozykl" gttis nasalis: éphédrine, niaouli,
lavande, camphre, sulfamucinamide, sulfamilamide.

• voie orale.

→ "Sudafed" pseudoéphédrine

→ "Driil Rhinitis" idem

→ "Actifed" ass triprolidine, paracétamol, pseudoéphédr.

→ "Nicoitrom" pseudoéphédr ass paracétamol

→ "Rhinadril" pseudoéphédr ass ibuprofène

→ "Tussifed" pseudoéphédr ass triprolidine, dextrométhorphan.

→ "Triaminic" noréphédr ass ...

→ "Benadryl" idem.

• collyre

→ "Niosynphim" phényléphédrine.

4) ATB.

ne devrait pas être utilisé car entraîne des mycoses.
mycoses que chez certains individus → voie locale prescrite.
tjs limiter le conseil de le temps : 4 à 5 j max, si pas
de guérison, envoyer chez médecin.

a) les sulfamidés.

→ "Amijalim" : sulfamilamide, tetracaine, acétarsol, glycérol.

b) les aminoz

→ "Soframycine" framycétine

→ "Framybiotol" colim

gtes nasales utilisés pour éviter que la rhinorrhée ne dégénère
en otite, surtout chez enfant. enfant se mouche mal → infection
se propage aux oreilles.

b) entretient muqueuses et sinus q pour nettoyer le nez.

c) les polypeptidiques.

→ "Lysopaine" "Nasilon" ars lactoferrine + lysozyme + pepsine.

→ "Codotricine" tyrothricine = gramicidine + tyrocidine
collutoire ou gtes nasales.

→ "Pharmocilline" gramicidine. collutoire ou gtes nasales.

3) antiseptiques : collutoires, gtes, pastilles.

utilisation surtout des ammoniums IV , normalement bien supportés
mais \exists allergies.

→ "Munese" benzododeciminium, cetylpyridinium, dodécylbenzium

→ acétarsol sodique

→ "Drill" chlorhexidine, hexamidine.

4) anesthésiques locaux.

jamais seuls, type ass. ATC ou ATS.

ex: amylène, tetracaïne, lidocaïne.

≠ ind. chez enfants de moins de 6 ans.

critère absolus car risque laryngospasme.

qq fois extrêmement allergis.

ne pas les prendre avant de manger car risque "fausse route".

→ "Bi-qui-mol" ass Bi et ATS pulmonaires en forme
mupos. utilisés pour mal de gorge.

5) anti H₁.

lutent ≠ allergis: rhume allergique vrai et composante
allergique de t^s les rhumes.

utilisés qu'ass en cps et ass.

produits connus st anti H₁, 1^{ère} gen → sédatifs et anti Ach

a) anti H₁, phénothiaziniques.

connus: à base thiazinanium. plus actif ass vasoC.

sédatifs seul thirazine → maintenant sur CII.

b) anti H₁, non phénothiaziniques.

• éthanolamine: carbinoxamine "Humex"

• éthylamine: chlorphiramine

• éthylène diamine: "Triaminic"

type en ass. le + sot adjointe avec vasoC car seuls, le vasoC
st qu'actifs

"Rimuton" "Demoral" mais risque d'insomnie.

6) analgésiques antipyrétiques.

- Paracétamol . 60 mg/kg /j pour les enfants.
- "Antigrippine Paracétamol"
- "Antigrippine" Ø contient aspirine.
- Phénacétine
- "Myrrolan" cp. ass Vit C, caféine, mégyramine, quinine
- salicylés
- ibuprofène
- "Nurofen"
- "Oralfen"
- surp durables → forme enfant avec 200 mg/kg /j.

II antitussifs.

pour tous riches uniquement.

≠ des mucorégulateurs : les antitussifs empêchent de tousser
les fluidifiants facilitent la tousser.

pour tousser riche qui irrité et fatigué → trouver origine tousser
et arrêter par antitussifs.

pour un tousser gross = tousser et évacuation, il faut la respecter
et la faciliter par des fluidifiants.

antitussifs peuvent être :
• centraux (les plus actifs) • inhibiteurs
de la contraction des muscles bronchiques (parasympatholytiques)
• bronchodilatateurs (adjuvants) • anesthésiques locaux des récepteurs
de la tousser.

1) antitussifs centraux opioïdes

≠ dépression respiratoire

↳ ≠ ind. insuffisance respiratoire
| enfants et ♀ enceintes.

entraînent aussi constipation et st. toxicomanes.

→ "Pneumogan" codéine.

0,10 g par 100 g produit. si $< 0,1\%$ → inefficace
avant dilution → regardé m. pharmacie.
titres pris à raison de 60 mg/24h.

→ codéthylène "Quintopan" 20 à 50 mg/24h.

→ Pholcodine "Fucotus" "Broncholine" "Codotussyl" "Dimetane"
dérivé morphine non antalgique.

actif à 60-120 mg/24h.

théoriquement moins de risque dépression respiratoire que
codéine.

≠ ind. enfant < 2 ans.

antitussifs centraux opiacés non dépressif respiratoire aux
doses normales, non antalgiques, non toxicomanes.

→ noscapine "Tussisidal"

dérivé papavérine. action m. peu spasmolytique.

→ dextrométhorphan. dérivé morphine. "Alindex" "Nodex"

très actif, comme codéine. peut être pris chez enfants
 > 2 ans à 1 mg/kg/j. 60 à 120 mg/j chez adulte.

c) antitussifs centraux non opiacés.

→ pentoxifylline "Pectoral Vicks"

non dépressif respiratoire aux doses thérapeutiques, antispasmodique
par act. para-symp. Elytique, anesthésique local, antitussif.

→ anti-H₁ phénothiaziniques.

• prométhazine "Togaxil"

• diméthazine "Théraline"

• bromphéniramine "Dimetane"

action sédatrice + anti-Ach.

V modifications des sécrétions bronchiques.

1) composition liq bronchique.

con 35%.

gly coprote 5% : mucines 60 ± 70%.

protéines.

lipides.

pH = 7,5.

2) transport mucociliaire.

||||| ||||| phase liq : gel
||||| |||||
||||| ||||| cil phase solide.

milieu disposant certaine viscosité.

si trop liq → le cil lat de façon désordonnée. pas de résistance
la phase liq n'avance pas.

si trop solide : cil englué, ne lat plus.

→ une visco élasticité optimale.

si patho ORL (bronchite) le transport mucociliaire →
↳ encombrement bronchique.

3) les médicaments.

a) les expectorants.

agissent sur phase solide en ↑ sécrétion sérum bronchique

↳ ↑ Q liq bronchique.

2 modes d'action possibles:

- ST vague au niv gastrique → sécr^o bronchique

cas des ml: KI, NH₄Cl, benzoate Na "Broncholine", géracal
sulfo géracal.

- ST directe des glandes bronchiques.
 ex: catalytol, comphre, trypine.

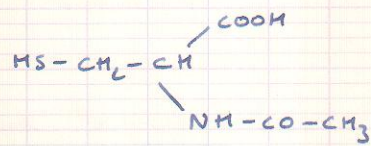
b) les mucolytiques vrais.

agissent sur le phas gel. actif in vivo et in vitro
 ↳ 3 forme aérocol.

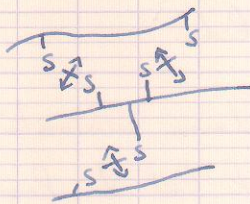
→ agents réducteurs

fonction thiol libre.

N acetyl cystéine



↳ casse les ponts dis des poto → fluidifie le mucus.



fluidification : bénéfique ou désastreux selon état liq bronchique avant adm réducteur.

• effet bénéfique si trop visqueux ou dépot.

• effet désastreux si trop liq ou dépot.

"Pacolata" "Pacomyt" "Solomud" "Broncochlor"

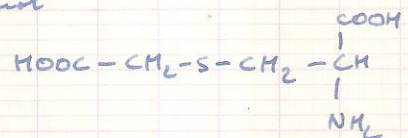
→ enz protéolytiques, type chymotrypsine.

c) les mucorégulateurs

agissent sur phas gel in vivo, régulent mucus mais ne le détruisent pas.

→ carbocystéine "Bronchothiol"

fonction thiol bloqué :

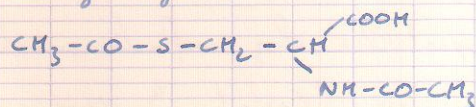


ne peut pas couper les ponts diS du mucus. active la sialyl transférase (enz à act bronchique).

↳ ↑ viscosité sécrétions bronchiques. action inverse à N-acétyl cystéine. action mucolytique possible *in vivo* du médicament.

→ éragron "Flucitua"
est antitussif + bronchospasmodique

→ diacétyl cystéine "Flucithiol"



activité mal connue de Hs les mucorégulateurs.

V conclusions

→ Bronchite avec infection : expectorations visqueuses, purulentes
↳ envoyer chez médecin qui prescrive mucolytique vrai.

→ Bronchite chronique sans infection

- stade primaire : hyperinflation, hypersecretion
↳ humidifier, donner expectorant ou mucolytique vrai.
- stade qui avance : restaurer les propriétés du mucus avec un mucorégulateur.
- stade avancé : anomalie des cils, sécrétion très perturbée.
≠ ind mucolytiques vrais.

→ toux productive

- à supprimer et faciliter. ne pas donner antitussifs.

est possible ou non :

- #ind antitussif + mucolytique vrai.
- non indiqués : antitussif + expectorant.
antitussif + mucorégulateur.
- possible donner mucolytique vrai le j et antitussif le soir
pour dormir.
- 3 spécialités où antitussif + expectorant. antitussif >.

⇒ produits peu toxiques.

donc à donner par deux pour enfants.

* grosses pastilles chez enfants qui les prennent pour bonbons.

* posologie. ex : "Codeltuss" sirop codéine 0,05 g
codéthylène 0,07 g

les deux s'ajoutent → action efficace

prise en charge des
malades atteints du
sida.

I rappel sur épidémiologie, virologie, complications infectieuses.

1) historique épidémiologie.

- 1981 découverte sida par intermédiaire 2 maladies :
pneumocystose (maladie de l'enfant diminué) et cancer de Kaposi
(KC cancer rare).
épidémie chez hommes jeunes, homosexuels, immunos.
- 1982 sida touche transfusés, hémodialysés, toxicomanes.
- 1984 sida touche hétérosexuels à Haïti, en Afrique.

véritable pandémie - échelon mondial. sida = 1^{er} MST au monde
par n^o sujets atteints.

87 cas déclarés : 67 Afrique
500 000 Amérique
500 000 Asie
230 000 Europe.

sida = évolution tardive d'une maladie liée à HIV.

27,5 M HIV⁺ ds monde (25,5 adultes, 2,4 enfants).

origine Afrique. dev Amérique et maintenant Asie.

évolution pandémie HIV. projection OMS : 10 M sida et 90 à 110 M
de HIV⁺.

1^{ère} cause mortalité de monde: tuberculose (2^{ème} personnes infectées), paludisme (1^{ère}), rougeole.

↳ relativisme géographique HIV.

Afrique sub saharienne: naissance HIV, 10% à 30% par
11.12 ♀ pour 10 ♂, 50% de Σ +. 3/10 st adultes \leq 35ans

USA: 1^{ère} cause décès ♂ jeunes \leq 35ans.

Thaïlande: 2% par, 4 à 8% conscrits militaires, 2 à 8% ♀ cocoonnés.
pratiquement 30% enfants HIV \oplus st en Afrique.

mode contamination par HIV.

- dans le monde. mult hétérosexuels > 30%, autant ♀ que ♂.
- France: homosexuels 38% \rightarrow
transmission 26%
hétérosexuels 17% \nearrow
touche plus ♂ que ♀.

épidémiologie sida en France.

- sida 45000 à 50000 cas
60% décès
18000 personnes vivantes.
- HIV \oplus 100000 à 150000 cas 1/400 à 1/500 par.
sida = maladie à déclaration obligatoire
HIV \oplus = " " " non "
- stabilité de nb sida: \uparrow compensés par nouveaux cas.

âge diag sida

< 20 ans 24%, < 30 ans 23,4%, < 40 ans 68,8%,

< 50 ans 87,1%, < 60 ans 35%.

contamination mult entre 25 et 30 ans.

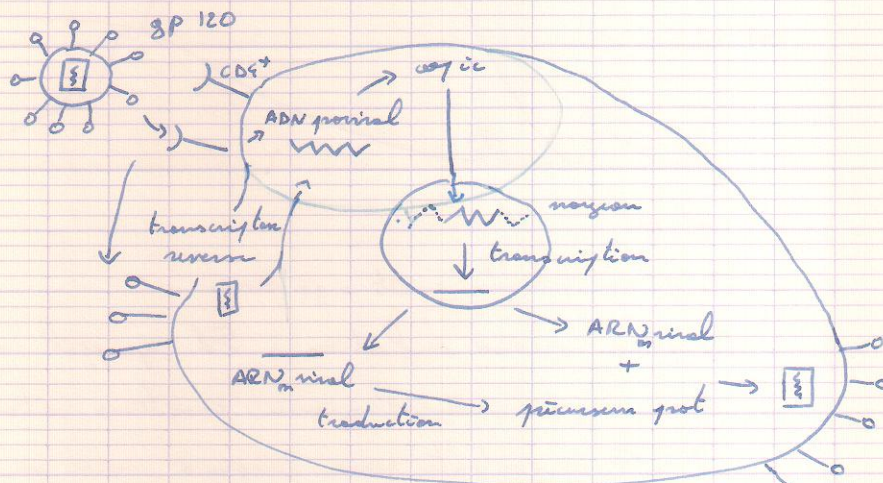
infection HIV adulte à Lyon . 83 à 94 : 4000 cas , âge moyen 33 ans , majorité homosexuels mais ↑ hétérosexuels , stabilisés & des toxicomanes.

2) virologie.

def sida = expression d'une maladie due à infection par HIV.

transmission par : sq , sexe , maternelle.

cycle de replication virale.



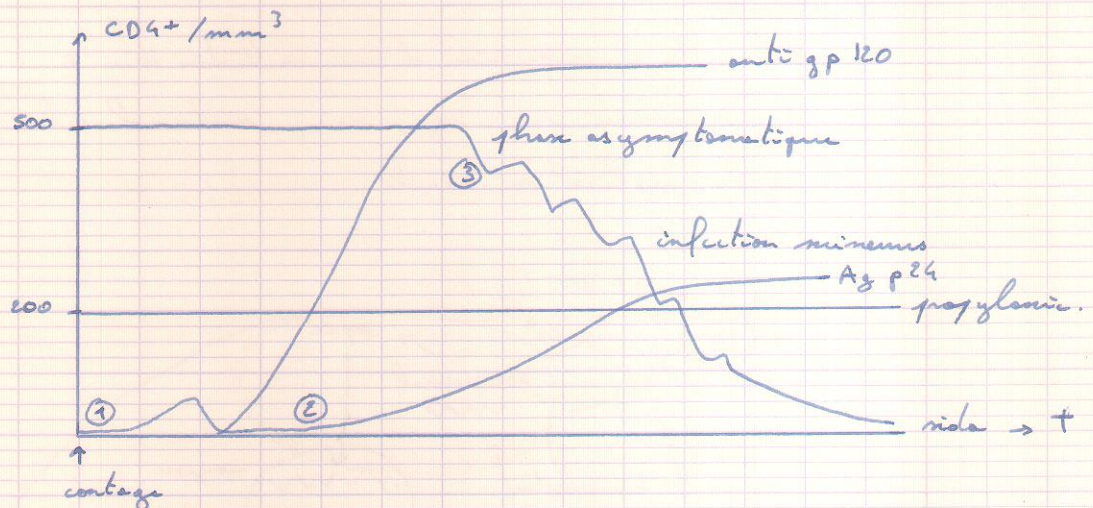
- 1) fixation et fusion de l'enveloppe entre gp 120 et CD4+ des Ly T CD4+ et TAC.
- 2) décapsidation : partie interne virus passe ds la cellule.
- 3) transfo $ARN_v \xrightarrow{TR} ADN_v$ qui passe ds le noyau et s'intègre ds le noyau - génome → personne infectée le reste de sa vie.
- 4) multiplication et replication virale : ADN_v transcrit ARN_m vir. qui traduction en précurseurs protéiques.
- 5) assemblage et maturation : les précurseurs prot st coupés par protéases (⇒ αD des antiprotéases)
- 6) bourgeonnement et excision du virus.

conséquences : multiplication virale et cytopathogénicité.

cycle très rapide: entrée \rightarrow sortie $\Delta t = 1j$

infection initiale $\phi = 2j$

destruction totale de $T CD4^+$ en 15j: ph
actif, intense et permanent.



① phase latente: $\Delta t = 99 \text{ sem.}$

② phase primo infection: Ed grippal de 15j à 3 sem
avec signes neurologiques, éruptions cutanées

$X_{ca} \ominus$ importante virus jusqu'à mise en place RI = contrôle
incomplet un virus reste ds ϕ et persistence répliation.

phase de séroconversion avec apparition des Ac.

déficit immunitaire est brutal lors primo infection.

③ phase asymptomatique: $CD4^+ \searrow$, vir \uparrow

$CD4^+ > 350/mm^3$: pas encore déficit immuna.

$CD4^+ < 350/mm^3$: infections mineures opportunistes peu graves
(condylome, herpès, zona).

$CD4^+ < 200/mm^3$: déficit immunitaire majeur \rightarrow sida avec
complications mortelles.

histoire naturelle de l'infection HIV sans III.

• primo infection 2 à 6 sem

• séroconversion 4 à 10 sem . 95% à 3 mois

CLASSIFICATION 1993 DE L'INFECTION HIV

	Stade Clinique		
	A	B	C
classification de 87	(I-II-III)	(IV A - IV C2 - IV E)	(IV C1 - IV D)
CD4/mm ³	Asympto - ADP	Symptomatique	SIDA
≥500/mm ³	1	1	1
200-499/mm ³	2	2	2
<200/mm ³	3	3	3

DEFINITION 1993 DU SIDA

Infections fongiques:

Candidose bronchique ou oesophagienne
Cryptococcose
Coccidioïdomycose
Histoplasmose

Infections parasitaires:

Pneumocystose
Toxoplasmose
Cryptosporidiose
Isosporose
Strongyloïdose disséminée

Infections virales:

Infection à CMV
Herpès chronique ou disséminé
Leucoencéphalite multifocale progressive
Encéphalite HIV
Syndrome cachectique HIV

Infections bactériennes:

Tuberculose
Mycobactériose avium
Septicémie récurrente à Salmonelle
Pneumonie récurrente

Cancers:

Sarcome de Kaposi
LMNH (Burkitt, immunoblastique, cérébral primitif)
Cancer invasif du col utérin

• en l'ant de 10 ans : sida 50%

symptomatique 30-40%

asymptomatique 10-20%

médiane de survie après diag sida = 24 mois.

3) complications infectieuses de la maladie.

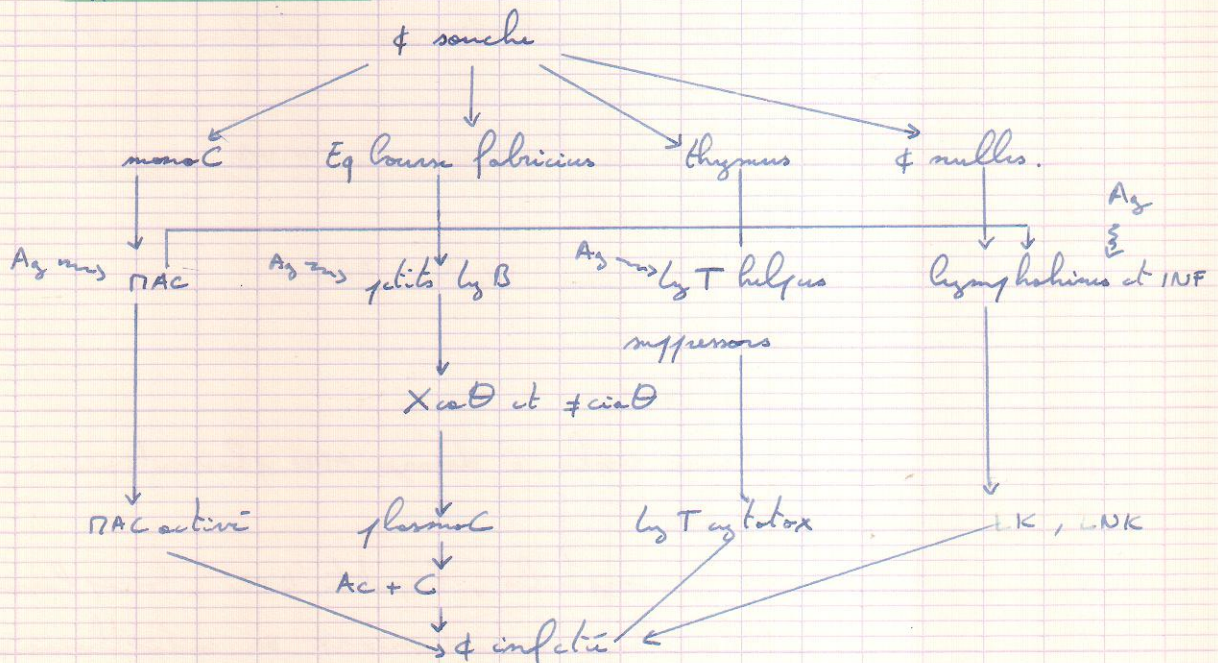
concernement à l'hosto, patients qui ont maladies infectieuses depuis 3 mois malgré TTT ATB, patient qui arrive directement au stade sida en l'ant de 15 ans d'asymptomatisme.
conséquence: importance du stigmatisation.

sida = complications infectieuses: fongiques, parasitaires, virales, bactériennes, KC, HIV lui-même.

n'infecte pas les neurones mais les ϕ gliales (architecture) détruits de la ligneu PAC \rightarrow encéphalite

II mini biologie du sida

1) rapport sur la RI.



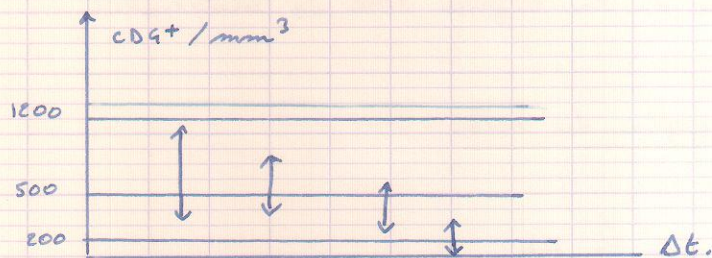
infection : introduction Ag ds organisme

- présentation aux macroC / MAC
- transfo particule infectieuse en Ag, qui sera présentée aux LyT.

side rx dev car $CD4^+ T \rightarrow$ disparition RMC et RH.

e) appréciation du déficit immunitaire au laboratoire.

- num Ly T totaux, avec évaluation nb absolu.
- num Ly $CD4^+$, $CD3^+$, $CD8^+$
- dosage Ig G, A, M sériques
- dosage B₂ glob sérique
- étude réponse proliférative des Ly en présence mitogènes non spécifiques.
- étude restriction de hétérogénéité des Ig G sériques.



→ $CD4^+$ concomitante avec évolution maladie.

3) bilan et suivi biologique du HIV⁺ asymptomatique.

bilan initial:

- séro VIH par Western Blot.
- NF
- num $CD4^+$
- charge virale = dosage ADN plasmatique.
- trans A
- séro : syphilis, hépatite B+C, toxoplasmos.
- tuberculose : intradermorx ou radiothoracique.

Médicaments antirétroviraux

Inhibiteurs de la Reverse Transcriptase

Analogues Nucléosidiques

AZT (Zidovudine, Retrovir ®)

DDI (Didanosine, Videx ®)

DDC (Zalcitabine, Hivid ®)

3TC (Lamivudine, Epivir ®)

D4T (Stavudine, Zerit ®)

Inhibiteurs Non-Nucléosidiques

Nevirapine (Viramune ®)

Delavirdine

Loviride

Antiprotéases

Saquinavir (Invirase ®)

Ritonavir (Norvir ®)

Indinavir (Crixivan ®)

Nelfinavir

Maladie opportuniste	Traitement préventif	Traitement curatif	Remarques
Pneumocystose	Bactrim adulte 1 cp/j Aérosol Pentacarinat de Lomidine /mois	Bactrim IV ou Lomidine IV ou Wellcoprim 4 cp/j + Dapsone 1 cp/j ou Wellvone 9 cp/j Malocide 75 mg/j + Ac. Folinique 50 mg/j + Adiazine 12 cp/j ou + Dalacine 4,8 g/j ou Wellvone 12 cp/j Humagel 8 sachet/j + Imodium, Diarsed, Tiorfan ± Prise en charge Nutrition	Trt 21j puis proph. IIaire Allergie sulfamides au 10 ^e j Toxicité rénale (Lomidine)
Toxoplasmose cérébrale	Bactrim adulte 1 cp/j		Trt d'attaque 4-6 semaines puis à vie Toxicité hémato (Malocide) Allergie sulfamides au 10 ^e j Hyperhydratation (Adiazine) Colite pseudoMb (Dalacine)
Cryptosporidiose intestinale	non		Présentation pédiatrique (Humagel)
Candidose digestive	non si possible	Buccale: Fungizone suspension Oesophagienne: Triflucan 200 mg/j 10j	Eviter les traitements continus (résistances)
Cryptococcose neuroméningée	non: trop rare	Fungizone 50-100 mg/j + Ancotil 5g/j ou Triflucan 800 mg/j	Trt à vie Toxicité rénale -> Dilution Intralipide 20% Toxicité hémato (Ancotil) Toxicité hépatique (Triflucan)
Mycobactérie atypique	Ansatipline 300 mg/j (ou Clarithromycine 1 g/j ?)	Clarithromycine 2 g/j + Ansatipline 450 mg/j + Ethambutol 1 200 mg/j	Trt à vie Risque d'uvéite si Triflucan (Ansatipline) Résistance après 6 mois ?

Maladie opportuniste	Traitement préventif	Traitement curatif	Remarques
Tuberculose	En zone d'hyperendémie ? Population à haut risque ? INH ou Rifamp/Pyraz ?	Rifampicine 600 mg/j Rimifon 300 mg/j Ethambutol 1 200 mg/j Pirilène 1 500 mg/j Vit. B6 3 cp/j Foscavir 12 g/j ou Cymevan 500 mg/j ou Cymevan intravitréen Zovirax 6-20 cp/j Zovirax IV 1,5-3 g/j Zovirax IV 2-3 g/j	Trt > 1 an Toxicité hépatique (Rifampicine, INH, Ethambutol) Toxicité neurologique (INH) Trt à vie Toxicité rénale Ulcération génitales Toxicité hématologique Précautions: antimitotique Cl: coagulation Trt 10-20 j Hyperhydratation Trt 2-3 semaines Hyperhydratation
Rétinite à cytomégalovirus	Cymevan oral ?		
Herpes	Non si possible		
Zona	Non		
Sarcome de Kaposi	-	T4 > 200: IFN α 10-20 M UI ss cutané/j T4 < 200: Bléomycine 15 mg/15j Polichimiothérapie si atteinte pulmonaire (Adriamycine, Oncovin, Bléomycine) Radiothérapie (F. localisées) Radiothérapie si L. Cérébral Polychimiothérapie si état immunitaire conservé Abstention thérapeutique si Infections opportunistes	Syndrome grippal, anémie Pas de toxicité hématologique Aplasie -> G-CSF Action antalgique
LMNH	-		

test de dépistage ELISA : très sensible, ne laisse jamais aucun HIV⁺
mais peu spécifique
si \ominus : le sujet est séro \ominus
si \oplus : soit HIV⁺ soit faux positif.
↳ obligation faire autre test.

test de confirmation : Western Blot.

légalisation → 2 tests de dépistage en même temps avec technique rigoureuse
pour → faux \oplus .

test de confirmation : seulement avec 2^e prélèvement.

suivi biologique :

- NFP si $CD4^+ > 500$ Hs les 6 mois, si < 500 Hs les 3 mois.
arrêt si $CD4^+ < 50$ sauf si nouveau TTT envisagé.
- charge virale : si $CD4^+ > 500$ Hs les 6 mois, Hs les 9 mois
si TTT antirétroviral : séro tétravirémie si \ominus auparavant.

III TTT antirétroviral.

1) inhibiteurs de la transcription inverse.

a) analogues nucléosidiques

AZT, DDI, DDC, 3TC, D4T

b) analogues non nucléosidiques

delavirdine, nevirapine, zalcitabine

2) antiprotéases

saquinavir, zidovudine, indinavir, nelfinavir

en début ou TTT au stade sida, maintenant, on traite gens
ayant $CD4^+$ entre 200 et 500 car renouvellement viral très fort.

TR → 1 erreur de lecture tous les 10 000 bases. → apparition mutante, gène POL → résistance vis à vis antirétroviraux.

variation de la charge virale en fonction III antirétroviraux.

• AZT : → charge de $-0,5 \log = -70\%$.

• Zidovudine : → de -1 à $-1,5 \log = -30\%$.

↳ ↑ efficacité, prévention apparition mutations, ↑ espérance de vie

• monothérapie antiprotéase : → de -2 à $-2,5 \log = -33\%$.

• trithérapie : → de $-3 \log = -99,9\%$.

⇒ malade avec $CD4^+ = 500 / mm^3$ mais forte charge virale
risque DC à 6 ans est de 30%.

III de 1^{ère} intention: bi ou tri thérapie d'emblée?

- dépend taux $CD4^+$ et charge virale.

- on donne combinaison médic pour ↓ charge virale. si pas de ↓, on change de combinaison.

prévention de certaines complications ex: pneumocystose.

↳ "Bactrim" 1c/j pour patients ayant $CD4^+ < 200$

recharge vic de 1 an sans effets II, pour patients ayant $CD4^+$ entre 200 et 500 : vic rechargé de 2 à 3 ans.

Rq: transmission materno-fœtale du VIH.

• taux de transmission Europe 15-25% Afrique 40-50%

• moment transmission in utero 20%, in partum, post partum (allaitement)

• facteurs influençant: statut clinique, statut immuno, charge virale

• prévention: AZT du 2^e trimestre grossesse → accouchement puis III enfant 6 sem après naissance

↳ transmission par de 25% à 8%.

D

N° identification national

Date 02/05/96

3

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée (AFFECTION EXONÉRANTE)

28 1) faire réaliser natim (Hde nuit) de jour ts les jours de la semaine, y compris samedi - dimanche - J. fériés

à domicile par IDE à perfusion de ROSCOVIA (5g) en division avec 1 litre de S. Salé / 50ml.

2) intubation de la vrc avec

pansement 2 fois / j. héparinisation - pansement - débranché de perf., surveillance, réhydratation

0 AR ~~12h~~ 7 jours.

* Le code d'identification du médecin doit toujours être complété. A défaut, la Caisse de votre patient ne peut procéder au remboursement.

fabrique s.a. saint-yrieix - limoges - paris - 80 000 - 03-93

4

ORDONNANCE

Faire pratiquer par IDE - AU DOMICILE - deux fois par jour, tous les jours, samedi, dimanche et jours fériés - une PERFUSION de CYMEVAN 300 mg dans 100 cc de NaCl à 9 % en 1 Heure, à 8 h et 20 h sur VOIE VEINEUSE CENTRALE type Groshung en déclivité. Le CYMEVAN (flacons de 500 mg) dilué peut être conservé 24 H, utiliser les 200 mg restant pour la perfusion suivante. Le cathéter de Groshung ne doit pas être hépariné mais simplement rincé avec 10 ml de SERUM PHYSIOLOGIQUE, pansement et débranchement de la perfusion, surveillance.

Le matin, après rinçure du cathéter suivant le CYMEVAN, pratiquer une seconde perfusion de 100 ml de salé iso avec 1 flacon de 500 mg de BENERVA et 2 ampoules de 250 mg de BECILAN en 1/2 h environ en déclivité. Idem, nouvelle rinçure, pansement, débranchement de la perfusion et surveillance. PENDANT LA DUREE DU CONGE THERAPEUTIQUE DU 3 au 14/08/95.

* Le code d'identification A défaut, la Caisse de votre patient

plété. irsement.

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (AFFECTION EXONÉRANTE)

Date : 04/10/96

5

MALOCIDE 50mg 1/2 cp/j

ADIAZINE 500mg 4cp/j

SPECIAFOLDINE 1/j

PROTIFAR 1 bte

[Signature] Dr.

Pauline
Hôpital de ...
63417 ...
Tel 72 11 01 ...
N° Piness 690 780 154

OAR 6 mois

* Si vous utilisez des ordonnanciers non personnalisés et que vous n'exercez pas en libéral, il vous appartient d'apposer le cachet de la structure hébergeant le malade auquel vous donnez vos soins et d'indiquer sous votre signature votre numéro d'inscription au conseil de l'Ordre.

04.1996/L 3321

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (AFFECTION EXONÉRANTE)

Date : 23/09/96

2

coller ici
l'étiquette du patient

OAR 1 mois

- 1/ SOLIAN 200cp 1 cp le soir
- 2/ URBANYL 20 1 cp mat, midi, soir et au coucher
- 3/ DIVALAN 300 1 cp le matin
- 4/ DELTACEN 300 1 cp le matin
- 5/ RINIFON 150 1 p le matin
- 6/ FOLADIL 2 bff 3/j
- 7/ COXOL 1 cp le matin
- 8/ Depromazine 1 cp le soir
- 9/ PROLAC 2 bff x 3j

* Le code d'identification de la médecine doit toujours être complété

avisées seulement si obligation.

IV études d'ordonnance

actuellement à l'officine, aucun antituberculeux. par contre
médica ≠ affections opportunistes.

seul III CRV qui se fait/donne à l'hôte.

patients et leur infirmiers sur leur maladie et III.

ordonnance 1

Indinavir 75 1g la nuit

Lactulose 2/j

Ribavirin 1mg : 2g/j au coucher par 1 mois

Troxair 50 1g 3x/j

Naalox sachets 1 à 3/j

Bactrim Fort 1g 2x/j

cérot de Galien.

ordonnance 2 cf polycoq

Risonil 150 : III tuberculose. si patient jeune → risonil.

affection occasionnelle → ordonnance = prise en charge 100%.

Fosadil : III asthme

ordonnance 3

Foscarniv : III CRV par IV, uniquement hôte

pb E1s = ulcérations génitales graves. soigner avec Dabirin, chlorhexidine

ordonnance 4

Cymosan : III rétinite à CRV, uniquement hôte. E1s graves
de tox hémat. cathéter de gros lumen

ordonnance 5 cf poly cop.

- Haloperidol = III bloqueur récepteur cérébrale. ici III antipsychotique et préventif à vie. en $\frac{1}{2}$ q / j (III attaque = 12 à 16 q / j)
- Adiazine = sulfamide antibactérien. peut provoquer insuffisance rénale aiguë et photosensibilisation \rightarrow ne pas exposer au soleil.
- Profiter = complément alimentaire hyperprotéiné (TIPS) qd pète poids. prise en charge par sœur uniquement pour sidéon.

parfois on voit:

- Prodozole. \neq cancer génital. mais ici comme antipsychotique.
- utilisation ATB pour III tuberculose due à Π avium, non sensible à isoniazide ou rifampicine \rightarrow utilisation clarithromycine ("Zuclo" "Nony") = molécule pour St Long et 1000 forte.

Rq sur les antipsychotiques.

- inhib Cyt P450 \rightarrow IAT
- dose de 12 q / j \rightarrow mauvaise forme galénique
- goût infect.
- pour bonne observance: bien prescrire III tte les j = la bonne dose car arrêt \rightarrow apparition de souches résistantes à toutes les antipsychotiques.

V prévention - aspects sociaux.

- rôle pharm d'off: action information, administrative notamment
- législation de 83 à 96: notion de corresponsabilité. chq pharmaco est responsable.

- Quien doit donner conseils au
 - primaristes, explication claires et discutées, être le plus disponible possible, transmettre idée simple: primariste = seule protection efficace.
 - dépistage: attendre 3 mois après rapport suspecté contemporanément. rassurer le patient il ne faut pas qu'il vive de la stress. pour des rapports hétérosexuels habituels avec le m^e partenaire fait 18 mois → contamination = 35%. dire au patient d'aller voir médecin qq peu plus tard pour dépistage.
- dépistage conseillé mais pas obligatoire lors casernes primariste et primariste → "systématiquement proposé" → 38% le font. dépistage en cas chirurgie.
- protection: unid^o ass pour info, soutien, hébergement: accueil, mini théra. depuis 94, 3 listes ass que l'on trouve à saisir en: Lyon nida infoseruice.
- 3 centre public dépistage anonyme et gratuit. adresses que le pharmacien doit savoir.
- niv national: 3 comité interministériel lutte \neq sida. 3 division sida à DGS (direction générale de la santé). lut: info, surveillance épidémiol, III pb accès aux soins en ville. on a hétéro un rapport avec la DDASS.
- 3 missions sida auprès des hétéro = "centre d'info et de soins de l'immunodéficience humaine".
- centre national sida donne avis et recommandations sur certains

dilatés (non fait par centre éthique).

• agence nationale sur recherche sur le sida : donne fonds.

• couverture sociale :

→ si cotisations à sûr.

- prise en charge à 100% par les médicaments anti-HIV

- demande faite par le médecin au centre de sûr.

→ si pas de cotisation, par les marginaux.

↳ RMI, allocation des adultes handicapés, aide sociale à demander à la mairie.

de ces conditions, envoyer les malades chez assistantes sociales.

• les HIV⁺ ne doivent pas être rejetés de leur travail, nec vie normale. si absences trop longues ou trop Hz : employeur a droit de licencier. si oui → doit être mis en invalidité ou en longue maladie : à demander à la caisse sûr. si capacité < 50%.

• si chirurgien ou dentiste s'est contaminé → ne peut plus exercer - tout que chirurgien ou dentiste, doit changer de poste. idem infirmières et chercheurs en infectiologie.

• si contamination par transfusion sang ou dérivés du sang (neq plasma) → fond indemnisation = statut administrative qui répond de les 6 mois.

- si demande agréée : 1^{er} versement de le mois suivant.

- si demande rejetée : recours devant cour d'appel de Paris.

golt instruction : peut être accompagné par médecin, pharmacien

adresse fonds : BP 115 34303 Vincennes Cedex.

• si contamination sur le lieu de travail: faire déclaration accident du travail et suivi sérologique précis: 8j après acc, à 3 mois, à 6 mois.

↳ indemnisation reçue.

depuis 78, 32 cas maladies professionnelles liés au virus, seulement 10 reconnues. Il y a un tableau de maladies professionnelles si une maladie ne fait pas partie de ce tableau, faire demande à une commission régionale.

• si contamination à l'école: risque si présence sq.

↳ porter gants pour faire les soins, mettre désinfectant puis se laver les mains

↳ si sq sur sol: eau de Javel à 1-2% chlorométrique. Laisser agir 1 minute.

↳ se laver les mains avec produits efficaces.

si enfant se pique avec seringue de gare public → risque pratiquement nul pour HIV. risque élevé pour HCV si < 2h après utilisation.

SANTÉ

ETHIQUE

LIBERTES



UNE ORIGINE LYONNAISE

Né à Lyon, en 1976, le groupe de travail, d'abord essentiellement médico-juridique, ne s'est constitué en association, loi 1901, qu'en 1984 (J.O. du 30/12/84, NC/12/269). Il est le premier soutien du Centre de Droit et Ethique de la Santé des Hospices Civils de Lyon.

DES OBJECTIFS A FAIRE CONNAITRE

- Identifier les problèmes éthiques dans le domaine de la Santé,
- En assurer les études et les recherches éventuellement en collaboration avec d'autres intervenants ou groupes,
- En promouvoir l'information auprès des professions concernées,
- Créer et participer à toute forme d'enseignement et de formation dans ce domaine,
- Initier et participer aux activités de sauvegarde et de protection des individus et des groupes menacés.

UN TRAVAIL, MODESTE MAIS DEJA CONSISTANT

DES CAS CONCRETS

- Que faire devant des parents refusant tel ou tel soin pour leur enfant ?
- Sur quels critères arrêter la réanimation d'un coma prolongé ?
- Faut-il respecter le désir de mort d'une personne âgée ou handicapée ?
- Les soignants ont-ils leur mot à dire dans l'organisation de la médecine en prison ou dans les asiles de vieillards, devant l'alcoolique agité ou l'ivresse sur les lieux de travail, l'obligation vaccinale, les soins à domicile, les médecines dites parallèles, la place du médecin dans l'industrie pharmaceutique, la violence et les soins, la mort...

DES RENCONTRES PLURIDISCIPLINAIRES

- Le S.E.L. a été à l'initiative ou a collaboré à de très nombreuses réunions, colloques, séminaires, notamment **Les Journées d'Ethique**, toujours fin Janvier :

1983 : La violence et les soins, à LYON	(40 F)
1984 : Le consentement aux soins, à LYON.....	(40 F)
1985 : Ethique, assistance et santé, à LYON.....	(non publié)
1986 : Faut-il enseigner l'Ethique, à LYON	
1987 : La mort médicalisée, à BORDEAUX	(100 F)
1988 : A l'hôpital, des responsabilités partagées, à LIEGE.....	(50 F)
1989 : Droits de l'Homme, Ethique et Médecine, à LYON	(60 F)
1991 : Le Métabolisme Social du Médicament, à LYON	(50 F)
1992 : La douleur du petit enfant, à NANTES. Conclusions	(15 F)
1993 : Dépendances et Créativités, à BRON	(50 F)
1994 : Pluridisciplinarité de la prise en charge et respect	(50 F)
de l'intimité des personnes âgées - BORDEAUX	
1995 : Dépendances et consentement, à BRON.	(50 F)
1996 : Politiques, administrations, industries de la Santé :	(15 F)
Leur impact sur les pratiques de Santé en France	
BRON, Conclusions	
1997 : Ethique et Fin de Vie, à BRON (Pr C.H. RAPIN)	

DES INVITATIONS, DEBATS, ANIMATIONS, FORMATIONS

- Pour tous les âges : de la maternelle à l'Université du 3ème âge,
- Pour toutes sortes d'institutions ou d'organisations : associations humanitaires, internationales, associations nationales ou locales, lycées, collèges, écoles, maisons de jeunes, associations, grand public...

DES COLLABORATIONS ET UNE OUVERTURE INTERNATIONALE

- Le réseau de collaborations s'étend aujourd'hui au-delà de la région.
- Cette ouverture, seule, permet de dépasser les inévitables clivages politiques autour de certaines questions comme la torture, la sécurité, les réfugiés, l'euthanasie...

- La pluridisciplinarité est une garantie de stimulation et de qualité du travail. Malheureusement, elle n'est pas prise en charge par les institutions ; d'où cette forme associative, hébergée depuis 1992 à l'Hôpital psychiatrique "Le Vinatier".
- Le S.E.L. est membre de l'Association Européenne des Centres d'Ethique Médicale.

DES PUBLICATIONS

Disponibles au S.E.L. (voir liste au verso)

Finalement, le S.E.L. est :

- UN POLE DE CONSULTATIONS ET D'EXPERTISES, où l'on peut trouver conseil et aide à une situation vécue, délicate ou complexe.
- UN POLE DE REFLEXIONS et PUBLICATIONS, dans un réseau de collaboration qui s'élargit sans cesse.
- UN POLE D'ENSEIGNEMENT ET DE FORMATION, où la promotion d'une pédagogie ouverte s'appuie sur l'analyse des cas concrets (plus de 2212 cas aujourd'hui).
- UN POLE DE RECHERCHES, pluridisciplinaire.

POUR NOUS AIDER : COMPLETEZ, MODIFIEZ, COMMENTEZ, ET RENVOYEZ LE PAPIER CI-JOINT :

S.E.L. - 95, bd Pinel 69677 BRON CEDEX - Tél.: 72 35 87 10/20
Consultations : Tél.: 72 35 87 06

Compte Crédit Mutuel n° 00052748140 24
N° SIRET : 379 497 464 00022
N° d'Organisme Formateur : 82690257369

NOM _____

PRENOM _____

ADRESSE _____

TELEPHONE _____ TELECOPIE _____

Souhaite devenir :

Membre bienfaiteur. Don ci-joint de.....FF

Membre actif. Cotisation annuelle : 150 FF

Ne souhaite pas devenir membre,
..... mais recevoir vos informations : 60 FF

Souhaite faire un legs : _____

Souhaiterait participer à une formation : _____

Exigences dont il faudrait tenir compte : _____

PUBLICATIONS

ATTENTION : Le S.E.L. n'est pas une maison d'édition. Ces publications sont mises à votre disposition moyennant remboursement des frais qu'entraînent leur tirage ou photocopies, indisponibles ailleurs. Si vous voulez faire connaître vos travaux, adressez-vous un exemplaire.

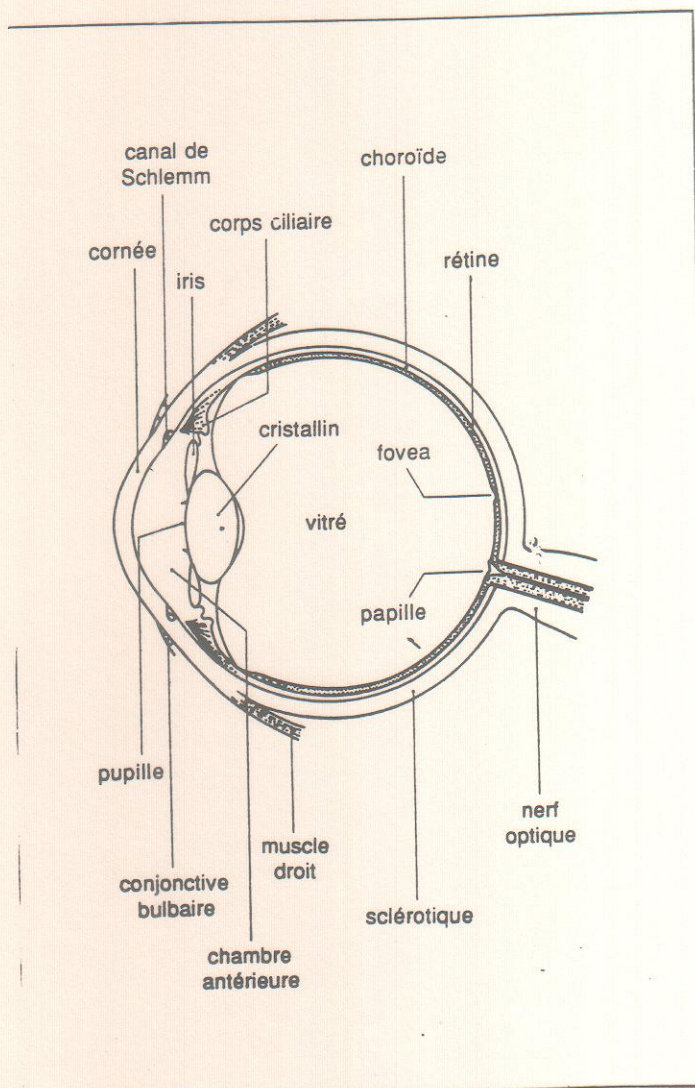
- (Afin de nous faciliter une gestion efficace des publications, pouvez-vous joindre votre chèque de règlement à votre commande, merci.). Il ne sera tiré qu'après expédition. Si le débit vous parvient avant les publications, appelez-nous. Merci
- | | |
|---|-----------------|
| 1 - LA VIOLENCE ET LES SOINS (EPUISE - photocopies)..... | Prix
50,00 F |
| Ethique médicale et professions de santé * 7 articles * du soin à la contrainte
* refus de soins * médecine du travail * internement * pénitentier * torture * violence des soins
MEDECINE ET HYGIENE, n 1559 - 11 Avril 1984 | |
| 2 - LE CONSENTEMENT OU L'OPPOSITION DU MALADE AUX SOINS (EPUISE : photocopies)..... | 50,00 F |
| Ethique Médicale : "Le consentement" 8 articles : * pratique * obligé * contrat * implicite * fidélité
* échec * rupture * psychanalyse
MEDECINE ET HYGIENE, n 1665 - 15 Août 1986 | |
| 3 - LE MEDECIN FACE A LA DETENTION ABUSIVE..... | 40,00 F |
| Ethique Médicale : " Droits de l'Homme 48-88 * Privation de sommeil : effets pathologiques
* Responsabilité médicale * Garde à vue * Contrôle judiciaire
* Responsabilité des soins
* "Responsabilité juridique * SIDA : consultation multidisciplinaire * Rôle des infirmières * Fin de vie
* Don de sperme * Une malade s'exprime
MEDECINE ET HYGIENE - n 1850 - 15 août 1990 - 50 pages | |
| 5 - DU DROIT A L'ETHIQUE - La responsabilité des soignants (suite)..... | 40,00 F |
| Ethique Médicale : * Changements culturels * Nouvelles responsabilités * Conjoint collaborateur
du médecin, de la sage-femme, de l'infirmière : responsabilité civile, de l'éleve infirmière
MEDECINE ET HYGIENE, n 1942 - 15 Août 1992 | |
| 5 - CAHIER DE DROIT ET D'ETHIQUE DE LA SANTE - DROITS DE L'HOMME ETHIQUE ET MEDECINE..... | 50,00 F |
| 4 Mars 1989 - AECHEM - SEL - 07-08/90, 141 p. | |
| 7 - TORTURE, RECUEIL DE BIBLIOGRAPHIE..... | 40,00 F |
| N. LERY et J.F. LABARTHE
GENEVE - LYON - 80 pages, 1019 références - 1984 | |
| 8 - TORTURE : L'ACTUALITE A LA LUMIERE DE L'HISTOIRE..... | 40,00 F |
| "Rappel historique" par Mme N. DOCKES "Le Conseil de l'Europe et la lutte internationale contre
la torture" par M. M.A. EISEN -
"Le médecin légiste confronté à la torture" - N. LERY
LE SOLICITEUR D'ASILE : Problèmes posés au médecin
Thèse - Laurent AUCLERT - Directeur de thèse : N. LERY | |
| 10 - DECLARATIONS DE TORTURE : Les problèmes du constat médical à propos de..... | 100,00 F |
| 131 certificats établis par le Comité Médical pour les exilés (PARIS)
Thèse - Mme SAULT - Directeur de thèse : N. LERY - 175 pages
Annexe : les 131 certificats médicaux - 234 pages. | |
| 11 - L'ACCUEIL DES REFUGIES A LYON - Problèmes médico-sociaux..... | 80,00 F |
| Thèse - Mme Phan Thi MONG LAM, épouse N'GUYEN
Directeur de thèse : N. LERY - 115 pages | |
| LE DOPAGE : LES INTERROGATIONS DU MEDECIN..... | 80,00 F |
| Thèse - Marie-Françoise SEYER - Directeur de thèse : N. LERY - 102 pages | |
| 13 - RESPONSABILITE DU RADIOLOGUE : Jurisprudence..... | 80,00 F |
| Thèse - Jean-Michel THIOLET - Directeur de thèse : N. LERY - 76 pages | |
| 14 - DU DROIT A L'ETHIQUE : LA RESPONSABILITE DES SOIGNANTS EPUISE..... | 60,00 F |
| N. LERY - 75 pages - | |
| 15 - L'INFIRMIERE DEVANT LA TORTURE..... | 60,00 F |
| E. KRAUSE - 80 pages - 1986 | |
| 16 - RESPONSABILITE DE L'ANESTHESISTE RÉANIMATEUR - évolution de la jurisprudence..... | 80,00 F |
| Bernard MOYROUD - Université Claude Bernard LYON I - Thèse 284 - 1988 | |
| 17 - LE DON DU CORPS : POUR QUI ? POUR QUOI ?..... | 15,00 F |
| N. LERY - J. VEDRINNE - HERMANDEZ - WEBER - 12 pages - | |
| 18 - ETHIQUE ET REANIMATION : problèmes posés à l'infirmière..... | 15,00 F |
| Mme H. LASSAIGNE - M. PICHOL-THIEVERD - 5 pages - | |
| 19 - REFUS DE TRANSFUSION SANGUINE PAR CONVICTION RELIGIEUSE..... | 15,00 F |
| J. VEDRINNE - G. CATRIX - N. LERY - C. VIGNEAU - D. MALICIER - 5 pages | |
| 20 - DES GENS SANS HISTOIRE : A PROPOS DE 10 SUJETS HOSPITALISES DEPUIS..... | 15,00 F |
| PLUS DE DIX ANS EN INSTITUTION PSYCHIATRIQUE
- à partir de l'observation écrite
- à partir des entretiens des soignants
D. SAUNIER - J.P. DOUVIERS - 6 pages - | |

- | | |
|--|----------|
| 21 - LA PRIVATION DE SOMMEIL..... | 15,00 F |
| J.L. VALATX
Maître de Recherches à l'I.N.S.E.R.M. | |
| 22 - FAUT-IL ENSEIGNER L'ETHIQUE ?..... | 15,00 F |
| Conclusions des Journées d'Ethique 1986 | |
| 23 - FACE AU MALADE PSYCHIATRIQUE : SOINS OU CONTRAINTE..... | 15,00 F |
| N. LERY - J. VEDRINNE - J. SABATINI | |
| 24 - APPROCHE METHODOLOGIQUE D'ÉVALUATION ETHIQUE DES PRATIQUES..... | 30,00 F |
| EN VACCINOLOGIE - APPLICATION AUX ESSAIS CLINIQUES DE VACCINS -
N. LERY - L. LERY - Réunion Technique sur la Production Industrielle et la Distribution des produits
biologiques en Asie - UNIDO - ONUDI - Gouvernement français - Ministère
des Affaires Étrangères - PARIS - 20 pages - | |
| 25 - DETENU MAIS TOUJOURS UN HOMME. LA FACILITE DE NE PLUS L'ETRE..... | 100,00 F |
| LA DIFFICULTE DE LE RESTER - Mme DOY PREHER - 160 pages - | |
| 26 - RESPONSABILITES ET VACCINATIONS..... | 50,00 F |
| Textes rassemblés par N. LERY et L. LERY - Cahiers de Médecine Légale - Droit Médical n 1/1985 -
Association Lyonnaise de Médecine Légale - Disponible aux Editions André Lacassagne LYON | |
| 27 - DROITS DE L'HOMME ET CONTRAINTE DE LA PERSONNE..... | |
| Textes rassemblés par J. VEDRINNE et N. LERY
Le Congrès de l'Académie Internationale de Médecine Légale et de Médecine Sociale - Edition MASSON -
Collection de Médecine Légale et Toxicologie Médicale 1980 - n 115 - 254 pages (disponible en librairie) | |
| 28 - ALLEGATIONS DE TORTURE, DIFFICULTES DE L'EXPERTISE MEDICO-LEGALE..... | |
| N. LERY dans "La Torture, le corps et la parole" Actes du IIIe Colloque Inter-université sur les Droits de l'Homme
Editions Universitaires de Fribourg - Suisse (disponible à Fribourg) | |
| 29 - L'ETAT D'IVRESSE SUR LES LIEUX DU TRAVAIL..... | 20,00 F |
| N. LERY, J. VIGNERON - Dossier Association Interprofessionnelle de Prévention et de Protection de la Santé | |
| 30 - L'HEURE DE LA MORT..... | 15,00 F |
| N. LERY - Revue "Autrement", 1987, 171-178 | |
| 31 - LA MORT MEDICALISEE.....(Revue éthique... en réédition) | |
| 32 - LE METABOLISME SOCIAL DU MEDICAMENT - Actes des 8èmes Journées d'Ethique Médicale de Lyon -
AGORA, 1991-1992, p. 31-140 | 50,00 F |
| 33 - UN NOUVEAU PARTENAIRE DANS L'UNITE DE SOINS PALLIATIFS : le bénévolat..... | 15,00 F |
| C. BIOT - Mémoire A.E.U., 1992 | |
| 34 - EXISTE-T-IL DES CRITERES D'ARRRET DE LA NUTRITION ARTIFICIELLE EN FIN DE VIE ?..... | 50,00 F |
| M.C. BENTEJAC - D.E.A. d'Ethique médicale et biologique - 1992, 34 p. | |
| 35 - LA RESPONSABILITE DE L'ELEVE INFIRMIERE..... | 15,00 F |
| B. LERY - Médecine et Hygiène n° 1942, 1992, p. 2050-2052 | |
| 36 - CONSIDERATIONS ETHIQUES SUR LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE à partir d'un donneur
vivant apparenté..... | 20,00 F |
| L. SANN - Extrait de la Revue "Pédiatrie", Elsevier, PARIS, 1993, n° 48, p. 435-445 | |
| 37 - DEPENDANCE, INTIMITÉ ET LIBERTÉ..... | 15,00 F |
| N. LERY - L. LERY - Actes du Colloque des 11-12 Juin 1993 - Hôp. R. SABRAN, GIENS,
Hospices Civils de Lyon | |
| 38 - L'ETHIQUE OU L'ELOGE DE LA LIMITE : Un travail sur les limites - N. LERY..... | 15,00 F |
| 39 - VOUS AVEZ DIT DIGNITE ? - N. LERY - O. GUICHARD..... | 15,00 F |
| 40 - SIDA : le risque professionnel des soignants - L. LERY..... | 15,00 F |
| 41 - SOINS, ETHIQUE, CONSENTEMENT DE L'ENFANT - Le Groupe Familial..... | 70,00 F |
| N. LERY, G. AVANZINI, N. PASQUIER, L. SANN, J. DAGRON, G.P. RACHEL - n° 146, Janv-Mars 1995 | |
| 42 - LA DOULEUR DU PETIT ENFANT..... | 15,00 F |
| Conclusions des IXèmes Journées d'Ethique, NANTES, 1992 | |
| 43 - ETHYLE, ETHIC & TOC/TOX : DEPENDANCES ET CREATIVITES..... | 60,00 F |
| Actes des Xèmes Journées d'Ethique de LYON, 1993 | |
| 44 - DEPENDANCE ET CONSENTEMENT (cancérologie, fin de vie, pédiatrie, prisons, psychiatrie, sport de haut niveau)..... | 15,00 F |
| Conclusions des XIèmes Journées d'Ethique, LYON-BRON, 1995 | |
| 45 - LERY N. - Ethique et expérimentation sur les cadavres - Journal de Médecine Légale, n° 1 - Ed. A. Lacassagne - 15,00 F
Beneska, Janvier 1996 | |
| 46 - LERY N. - Politiques de Santé, Administrations de la Santé, Industries de la Santé : leur impact sur les pratiques de 15,00 F
Santé en France - Conclusions des XIIIèmes Journées d'Ethique de Lyon - Ecoutes et Regards - Mars 1996,
n° 2, p. 7-10 | |
| 47 - MARCOWITH C., LERY N. - Suites opérations difficiles comment éviter les conflits - Impact médecin, 10 Avril 1996 15,00 F | |

Et pour d'autres thèmes, demandez-nous notre documentation...

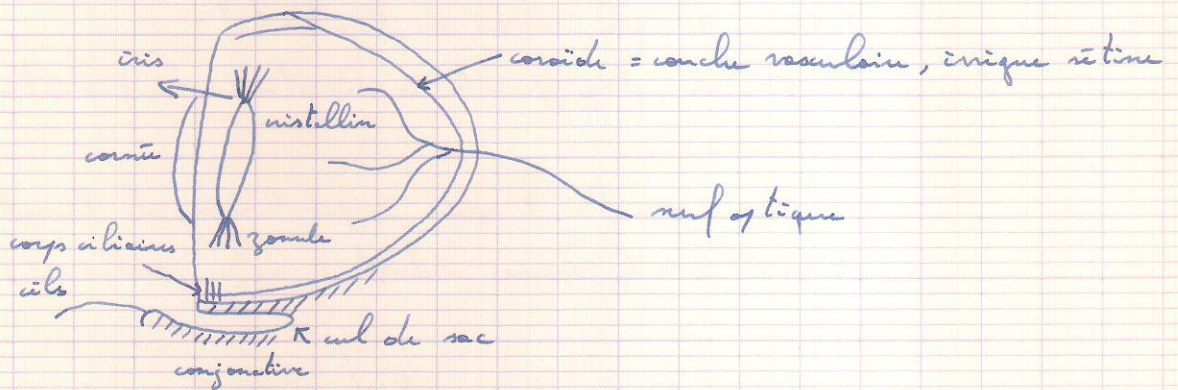
les pathologies oculaires

1. ANATOMIE DE L'OEIL:



pathologies
oculaires

I rappel anatomique



si cristallin opaque \rightarrow cataracte.

cornée = verre de montre

corps ciliaires : muscles pour la mise au pt, sécrétion humeur aqueuse

humeur aqueuse éliminée par angle irido-cornéen

humeur vitrée : liq vitreux de + u + fluide avec âge

cloison étanche entre humeur vitrée et aqueuse

II déficits de la vue

- emétrope = normal, les rayons arrivent sur rétine, pas d'accommodation ni additif.
- myope = longueur œil + grad que la normale. image devant rétine
✓ cristallin \rightarrow très flou. la myopie peut ne pas être définitive.
- hypermétrope : image derrière œil. le petit hypermétrope peut accommoder

accommodation lili : $\Delta 14$ dioptrie

adulte : " 2 "

hypermétropie forte chez enfant \rightarrow strabisme. sinon amblyopie =
perte fonctionnement d'un œil.

• astigmatisme : la cornée n'a pas la même courbure en vertical et en
horizontal.

• presbytie. longueur œil normale. vision bonne à 20 mois
le cristallin accomode moins. convergence non cristallin amoindrie.

l'âge, corriger vision de l'enfant ?

si pb vue chez parents \rightarrow dystopie. le pédiatre a déjà fait
les exams.

si ≤ 10 ans vue les 2 yeux \rightarrow pas besoin de lunettes à 2 ans, pas
d'amblyopie (univers réduit à 99 m seulement).

si défaut de vue chez enfant. paralyse accommodation avec
atropine (1sem avant) ou striacol (1h avant). si pb \rightarrow enfant
accomode encore.

correction possibles.

\rightarrow lunettes

- myopie : verres divergent
- hypermétropie : verres convergent
- astigmatisme : correction selon axes, cylindre con ou divergent.

\rightarrow lentille

se pose directement sur cornée

de + en + de lentilles souples, intérêt confort + commercial
(jetables \rightarrow renouvellement mensuel)

lentilles journalières \rightarrow \rightarrow poste et entretien.

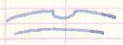
opérations:

→ keratotomy radiale




but: aglatie cornée. opération = cicatrices sur cornée. on ne touche pas à la partie centrale. incisions radiales 4 à 8 on ferme l'œil pdt 1j. cicatrice de incision → la cornée s'aglatie.

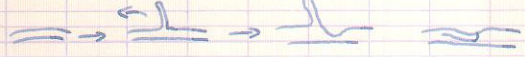
peu traumatique, mais risque d'écatement (ball de golf) guérit jusqu'à 8 dioptries → myopies faibles.

→ "laser excimer" (S.P.F), 250 000 f/h → 3000 à 7000 f pour l'œil. technique. vise → taille cornée  action fine (pm) donne un film. pas d'anesthésie locale. le patient sort sans pansements.

guérit jusqu'à 10 dioptries de myopie.

taille  → guérit aussi hypermétropie.

inconvénient → flux sur cornée pdt + et 1 on parfois (→ III cortisone) nouvelle génération laser → moins de haze.

pour les plus fortes:  -15 -20 dioptries

→ un produit qui liquéfie cornée → prend la lentille conformatrice jouant rôle de moule.

III l'œil rouge

demande si réaction ou non.

quel genre de douleur?

"grain de sable" → qq chose frotte sur cornée → infl conjonctive non douloureuse → hémorragie de la conjonctive, limitée rot à 1 seul secteur, à partir raiure de la conjonctive, le sang diffuse vers la sclère. cause: le malade s'est frotté l'œil, + peu de larme. le + est pb mécanique. III = vasoC + vasoprotecteur.

↳ unilatéral. pdt 1 sem. dilorde sur yeux → œil larme noir

1) conjonctivite

→ origine plissée

moins douloureuse, infl et congestion moins forte.

TTT = ATB \pm grume qolt 2 à 3 j.

→ origine virale

notion de contagé, ou réinfection avec rhume.

en plus petites hémorragies au niv conjonctive

TTT antivir + AI (soulagé malade). jamais de cortisone

car qui aggrave infection et peut donner lésions profondes de cornée.

peut se plaindre au bout de 2/3 j de voir flou →

petite adénite \rightarrow épithélium qui peuvent traîner jusqu'à 6 mois et disparaissent.

molestie St = 2 x en min, + si atteinte cornée.

pas de "Zovirax" mais "Lidovirion" "Virophite"

plus l'antivirique pour éviter réinfection.

2) allergie

conjonctivite allergique.

collyre anti-allergique suffit, sinon TTT voie générale.

Les parents et sot démontrés l'écou allergique.

3) traumatismes

projection au niv œil qui peut parfois passer inaperçue.

peut faire mal et empêcher dormir.

4) linitis solaires

au albedo au "cory et œil". très douloureuse


TTT = antiseptique + cicatrisant + anesthésique

↳ donné par médecin.

5) bléphanite.

He la paupière est inflammée (soit avec conjonctivite)
infection gl à l'int paupière

↳ chloziam

(onglet = infection mix gl uveïtes) → 

ni opus : pas sort du bord de la paupière

1 des causes = bléphanite sclérotique chronique. E toujours pour
mélange

pour ongles : petit antiseptique, frotter base des cils.

6) kératite

infection cornée très douloureuse → même à consulter.

dégénérative (par assèchement), traumatique, infectieuse.

III manque lubrification → larmes artificielles ou collire, gels...

pour les infectieuses, soit avec conjonctivite : 1 des causes = port de
lentilles mal entretenues ou hygiène insuffisantes.

la cornée devient insensible avec port lentilles l'infection est
déjà importante. évités, demander de ne plus mettre lentille.

7) herpès de la cornée

H₃ et récidivant. impératif : ne pas donner cortisone.

aspect le plus typique = ulcère dendritique. virus de cornée.

III antivir simple + antiseptique de couverture.

8) herpès métaherpétique

le virus n'est pas de cornée

rx infl de cornée sans virus

III continue pour → ostéome 

herpès = changement de climat, → état général.

9) crise de glaucome aiguë = glaucome par fermeture de l'angle.
aussi cause d'œil rouge.

urgence: cause de destruction nerf optique

type personne + ou - âgé. douleur à l'œil + hémiface (jusqu'à
oreille). œil rouge sans sécrétion. vision floue: halo autour luz
≙ œdème du corné. douleur aiguë

le cristallin ↑ et avancé avec l'âge → pousse l'iris vers l'avant
↳ fermeture et blocage évacuation humeur aqueuse.

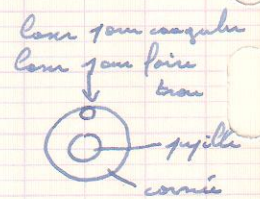
P normale = 20. si > 22 → anormale

si 30 → très douloureux.

œdème du corné → → brillance

III = monitoir, diamètre, larme = vier trou

pupille un semi mydriase qui ne se contracte pas.



10) Dégénérescence cornéenne = oedémateuse

provoque œdème sur épithélium

sa petits bulles qui éclatent au frottement
↳ douleur + rougeur.

quille métallique → enlever le jour m ou lendemain.

produits toniques en projection. si œdème → ne pénétre pas de
chambre antérieure si liquide → pénétre

↳ lavage intense œil. mettre l'gthe et anesthésique (pour ne laisser
faire) et enlever ce qui est à la cul de sac.

irritation à la pincée → décongestionnant.

"monche devant œil" → décollement du vitré: le vitré a des
adhérences sur rétine, cristallin. avec âge → → volume et → viscosité
le vitré lâche ses adhérences → opacité rot de une vision

IV laisses d'acuité visuelle.

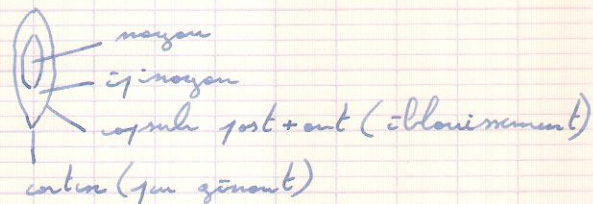
1) cataracte

cause principale \rightarrow AV.

opacité progressive du cristallin.

part. visible + ions formes: gêne de près, gêne de loin, éblouissement, recherche de plus de luz.

ls suivant endroit opacité.




III = opération. anesthésie locale, ouverture cornée, iris dilaté au max. on déchire capsule antérieure (cortex élastique) on creuse petite voûte, on casse le cristallin \rightarrow remplacé par implant, pose de capsule. nettoyage. implant remplace puissance cristallin par ≈ 21 dioptries

peut survenir chez les jeunes \rightarrow congénitale. difficile à III.

2) glaucome chronique

\uparrow P intraoculaire \rightarrow atteinte papille du nerf optique
maladie insidieuse, évolution avec champ visuel qui se rétrécit
partie centrale conservée jusqu'à la fin.

nerf optique M en chausson

image  scotome falciforme inf ou sup.

3) thrombose de l'artère centrale de la rétine

\rightarrow brutale AV. urgence absolue de III.

4) occlusion veine centrale

œdème sur rétine III difficile

5) détachement de rétine

chez le jeune myope.

éclair. tir sur rétine. localisé → détachement en "voile"

6) détachement rétinien du neuro épithélium (macula)

chez les jeunes. déformation image.

III AI car se recolle II seul.

7) dégénérescence macula liée à l'âge DMLA

H₂ avec déformation. ischémie rétinienne

commence chez les personnes âgées. ne deviennent pas aveugles.

III à visée vasculaire ("vestibule")

8) migraine ophtalmique

→ brutale vue de ce champ. D mirant involontairement

entre 5 et 10 min "regarder à travers l'œil d'en".

9) rétinite pigmentaire

composante héréditaire. dégénérescence progressive → vision nocturne

voient mal à la tombée de la nuit. pas de III.

10) hémorragie de la rétine

traumatique ou dégénérative (myopie forte)

11) diabète

ischémie au niv. rétine → rétrovision avec p. anémiques,

paroi fragile qui cède. → rétinite

III = pancoagulation par laser.

12) AVC avec vrt hémianopsie

13) névrite optique

microcystiques, tabagiques, alcooliques...

I lentilles

passage aux jaunelières
confat et pur et entretien hygiène.

lentille dure : brassage pour enlever dépôt protéique
nettoyage avant désinfection par trempage.

lentille souple : antistatique ou con oxygénée (désinfectant, dilaté pour)
qui enlève trace protéique.

dépôt lentille : 1x/sem

2 produit en 1 : on masse lentille pour nettoyage (30s) puis
trempage pour stérilisation 10lt nuit.

"Renu", "Solocou", "Bonjour", "Contact", "Optifree"

↳ poly hexa méthylène biguanide

macromolécules qui ne rentrent pas de pore. éliminé avec larmes.

intérêt : reste stérile 28j. syst ox → seulement 1j.

lentille colorée : jamais de produit colorant ou oxydant.

changement été avec solution.

biostitites oculaires ⇒ lavage lentilles à con du solinet.