



Les antibiotiques

U.E 2.11
Pharmacologie et
Thérapeutiques

Pascale PALASSIN
Pharmacien Praticien Hospitalier Contractuel
Centre Régional de PharmacoVigilance (CRPV)
CHU Montpellier

+ Objectifs du cours

1. Savoir définir les termes « **bactériostatique** » et « **bactéricide** »
2. Comprendre la notion de **concentration minimale inhibitrice (CMI)** et ses applications pratiques
3. Comprendre le **mode d'action** des grandes familles d'antibiotiques
4. Comprendre la relation entre le **mésusage** des ATB et l'apparition des **résistances**
5. Comprendre ce qu'est un **antibiogramme**
6. Citer les **grandes familles d'antibiotiques (ATB)** et leurs **effets indésirables** principaux
7. Connaître les **troubles** immédiats et secondaires après l'administration d'ATB et les actions à mettre en œuvre
8. Expliquer quelles sont les conduites à tenir avec certains antibiotiques chez un **insuffisant rénal**, chez un **insuffisant hépatique**

+ Plan de l'exposé

PARTIE 1

- Rapide historique
- Généralités
 - La bactérie
 - Les antibiotiques
 - Définitions
 - Mécanismes d'actions
 - Résistances
 - L'antibiogramme
 - Le bon usage
 - La mise en place d'une antibiothérapie

PARTIE 2

- Les grandes familles d'antibiotiques
 - BETALACTAMINES
 - AMINOSIDES
 - MACROLIDES
 - FLUOROQUINOLONES
 - Cas particulier de la tuberculose
 - Les autres

PARTIE 3

- Evaluation de l'efficacité du traitement
- Surveillance des risques
- Quiz

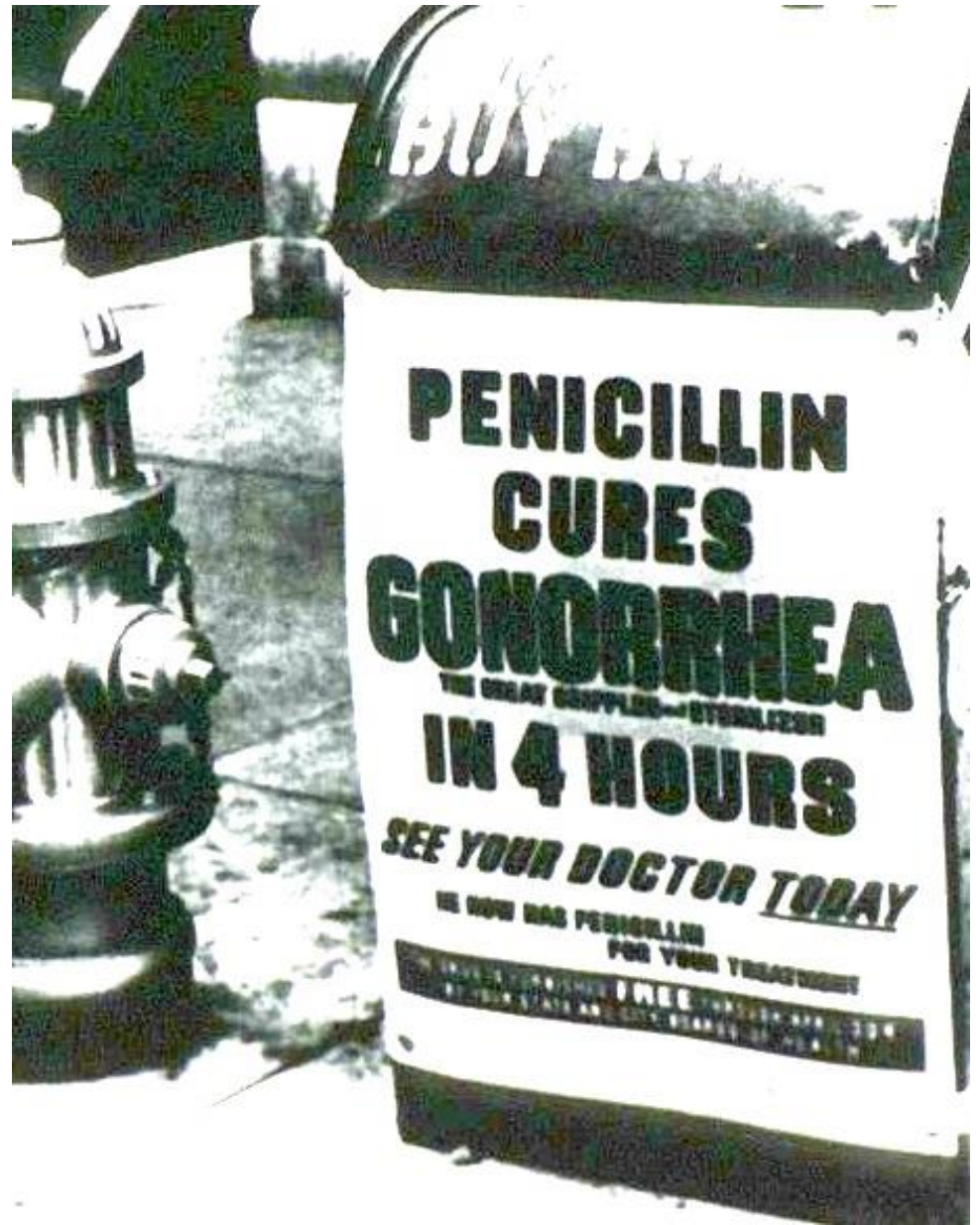
PARTIE 1



1. Rapide historique
2. Généralités
 - A. La bactérie
 - B. Les antibiotiques
 - a) Définitions
 - b) Mécanismes d'actions
 - c) Résistances
 - d) L'antibiogramme
 - e) Le bon usage
 - f) La mise en place d'une antibiothérapie



RAPIDE HISTORIQUE

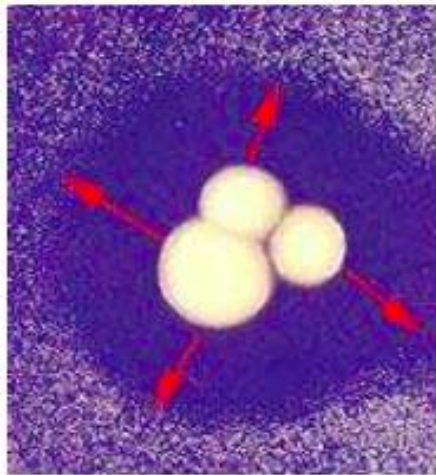


+ L'histoire commence quand...



■ 1877 : Terme d'antibiose

- Pasteur et Joubert observent qu'un micro-organisme se multiplie mal dans un liquide envahi de moisissures



Exemple d'antibiose entre *E. coli* et *Brucella*

■ 1897 : "Concurrence vitale" entre *Penicillium* et bactéries

- Ernest Duchesne découvre que certaines moisissures peuvent neutraliser la prolifération des bactéries
- Il décrit ainsi l'inhibition de la croissance des micro-organismes par une moisissure : un *pénicillium*
- Sa thèse restera 30 ans dans l'oubli...

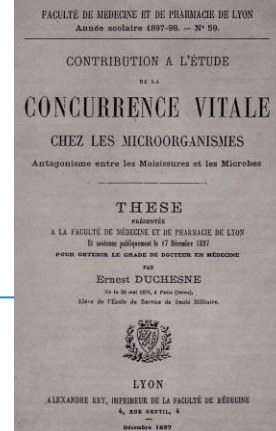
Rapide historique

Généralités

La bactérie

Les ATB

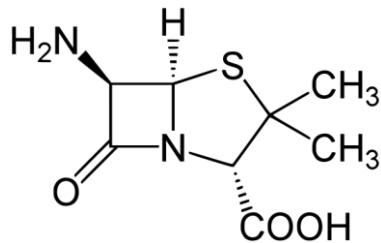
- Définitions
- Mécanismes d'actions
- Résistances
- L'ATBgramme
- Le bon usage
- La mise en place d'une ATBthérapie



+ Celui dont l'histoire se souvient...

■ 1929 : Découverte de la pénicilline G

- **Fleming** remarque (à son retour de vacances) que les bactéries ne se sont pas développées dans une zone autour de moisissures
- Il isole un extrait de cette moisissure et l'identifie comme appartenant à la famille du *Penicillium*
- Il appellera l'agent antibactérien : **pénicilline**



Rapide historique

Généralités

La bactérie

Les ATB

- Définitions
- Mécanismes d'actions
- Résistances
- L'ATBgramme
- Le bon usage
- La mise en place d'une ATBthérapie

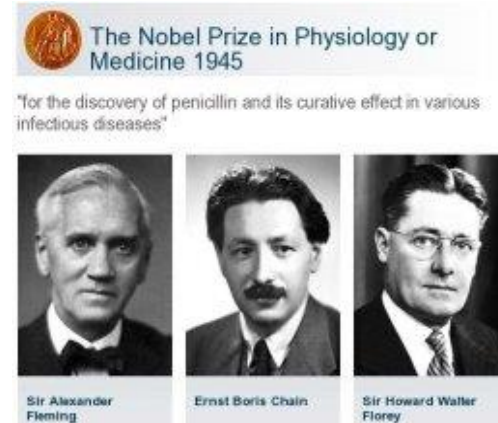
+ L'histoire des ATB commence

■ 1940 : Forme stable de la pénicilline

- Une équipe de recherche britannique parvient à produire suffisamment de pénicilline pour tuer les bactéries qui infectent un organisme vivant

■ 1942 : Production industrielle

- Industrialisation pendant la Seconde Guerre mondiale



Rapide historique

Généralités

La bactérie

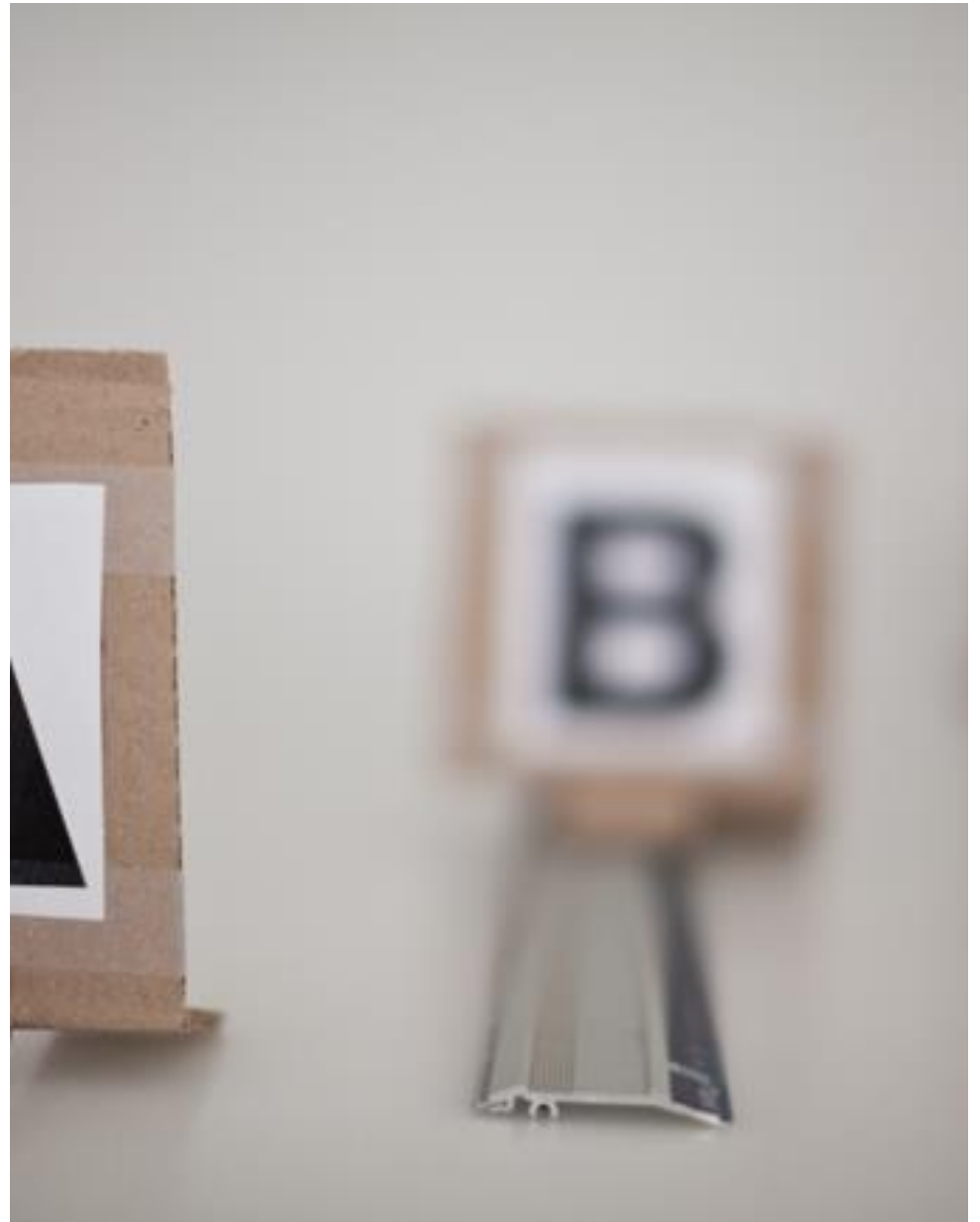
Les ATB

- Définitions
- Mécanismes d'actions
- Résistances
- L'ATBgramme
- Le bon usage
- La mise en place d'une ATBthérapie



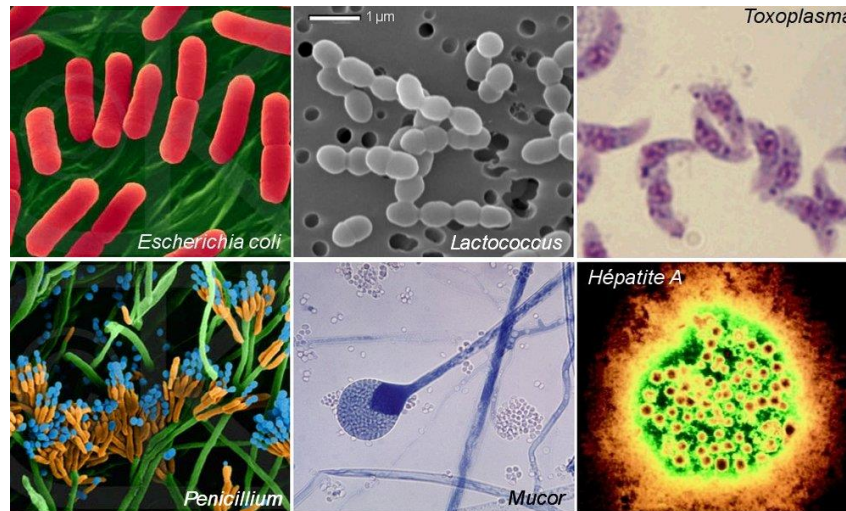
GÉNÉRALITÉS

Quelques bases pour la
compréhension



+ Les micro-organismes

- Organismes vivants invisibles à l'œil nu (terme familier « microbes »)
- Regroupent : **bactéries, champignons, virus, parasites, levures**
- **Antibiotiques ACTIFS que sur les BACTERIES**



Rapide historique
Généralités

La bactérie

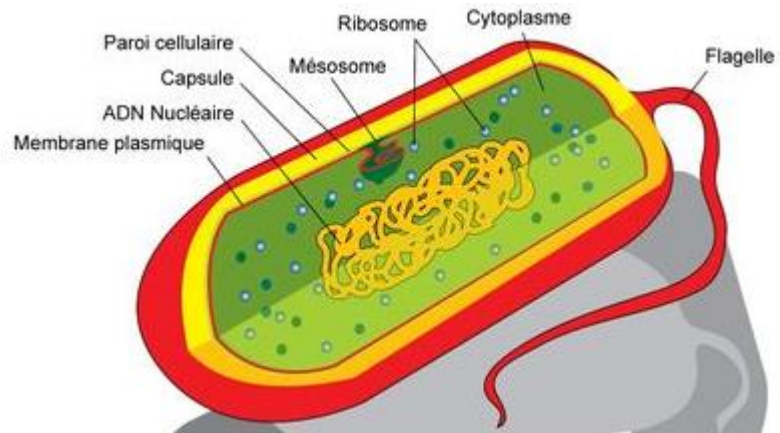
Les ATB

- Définitions
- Mécanismes d'actions
- Résistances
- L'ATBgramme
- Le bon usage
- La mise en place d'une ATBthérapie

- Une molécule agissant sur les **virus** est un **ANTIVIRAL**
- Une molécule agissant sur un **champignon** ou une **levure** est un **ANTIFONGIQUE**

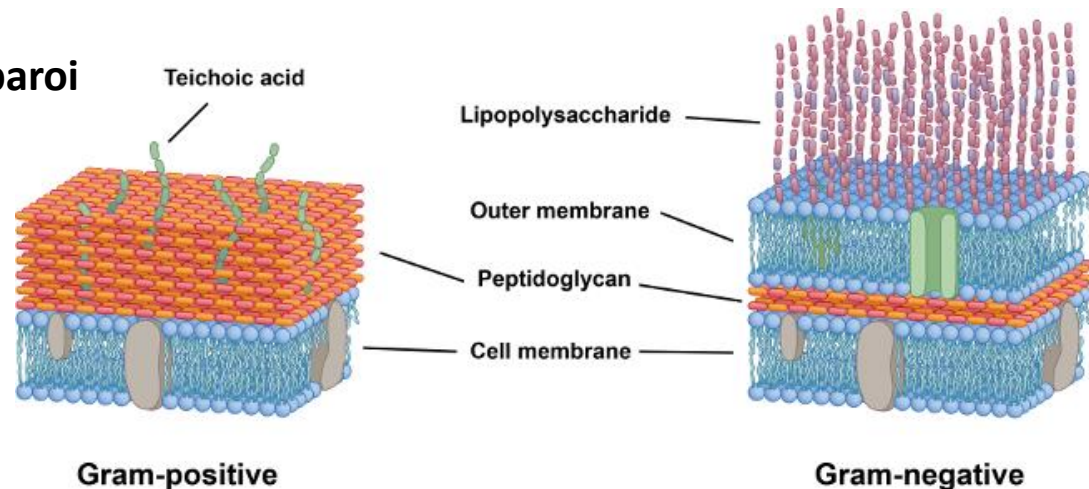


+ La bactérie



- Organisme vivant **unicellulaire**
- **Procaryote** (sans noyau) présents dans **tous les milieux**
- **Paroi cellulaire caractéristique importante des bactéries**
- Permet de les diviser en 2 groupes : capacité de la paroi à fixer le **violet de gentiane** (violet = Gram +) ou la **fuschine** (rose), contre coloration
 - **Gram positif** (paroi + épaisse, garde coloration violette)
 - **Gram négatif** (+perméable, décoloration)

En fonction des **caractéristiques de la paroi**



Rapide historique
Généralités

La bactérie

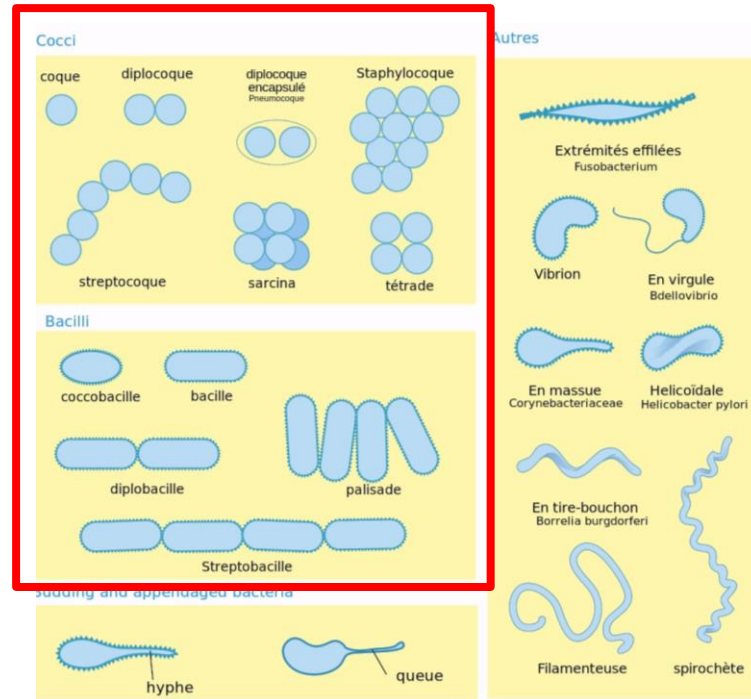
Les ATB

- Définitions
- Mécanismes d'actions
- Résistances
- L'ATBgramme
- Le bon usage
- La mise en place d'une ATBthérapie

+ Les différentes formes des bactéries

- La majorité des bactéries sont des :
 - **Cocci** ou « coques » = forme sphérique
Ex : staphylocoques, streptocoques, pneumocoques...
 - **Bacilles** = forme de bâtonnets
Ex : entérobactéries, lactobacilles, streptobacilles...
- D'autres morphologies, plus rares, sont décrites

Ex : spirochètes = forme spirale ou hélicoïdale...



Rapide historique
Généralités

La bactérie

Les ATB

- Définitions
- Mécanismes d'actions
- Résistances
- L'ATBgramme
- Le bon usage
- La mise en place d'une ATBthérapie

+ Les antibiotiques

Définitions & caractéristiques

■ ANTIBIOTIQUE

- du grec **anti** = « contre » et **bios** = « la vie »
- Molécule naturelle ou synthétique qui **tue** ou **bloque la croissance des bactéries**
- Dans le premier cas → TUE = **antibiotique bactéricide**
- Dans le second cas → BLOQUE = **antibiotique bactériostatique**

■ SPECTRE D'ACTIVITE

- = **liste des espèces bactériennes** sur lesquelles un antibiotique exerce son action
- **Propre à chaque antibiotique**
- Peut **varier** dans le temps avec **apparition de résistances** chez les différentes espèces bactériennes

Rapide historique
Généralités
La bactérie
Les ATB

- **Définitions**
- Mécanismes d'actions
- Résistances
- L'ATBgramme
- Le bon usage
- La mise en place d'une ATBthérapie

+ Les antibiotiques

Définitions & caractéristiques

■ TOXICITÉ SÉLECTIVE

- Tuent ou bloquent la croissance du germe pathogène sans avoir d'effet néfaste (ou peu) sur l'hôte



Ex : Pénicilline **inhibe enzymes** responsables de la **synthèse du peptidoglycane bactérien** (élément de la paroi)
→ Peu d'effets sur cellules hôtes (eucaryotes) car dépourvues de peptidoglycane

■ ACTIVITÉ SPÉCIFIQUE

- Contrairement aux antiseptiques dont la fonction est de **tuer un maximum de germes** (bactéries, champignons, virus)
- Activité thérapeutique des ATB à **très faible dose** de façon **spécifique** par inhibition de certains **processus vitaux** des **bactéries sensibles**

Rapide historique
Généralités
La bactérie
Les ATB

- **Définitions**
- Mécanismes d'actions
- Résistances
- L'ATBgramme
- Le bon usage
- La mise en place d'une ATBthérapie

+ Les antibiotiques

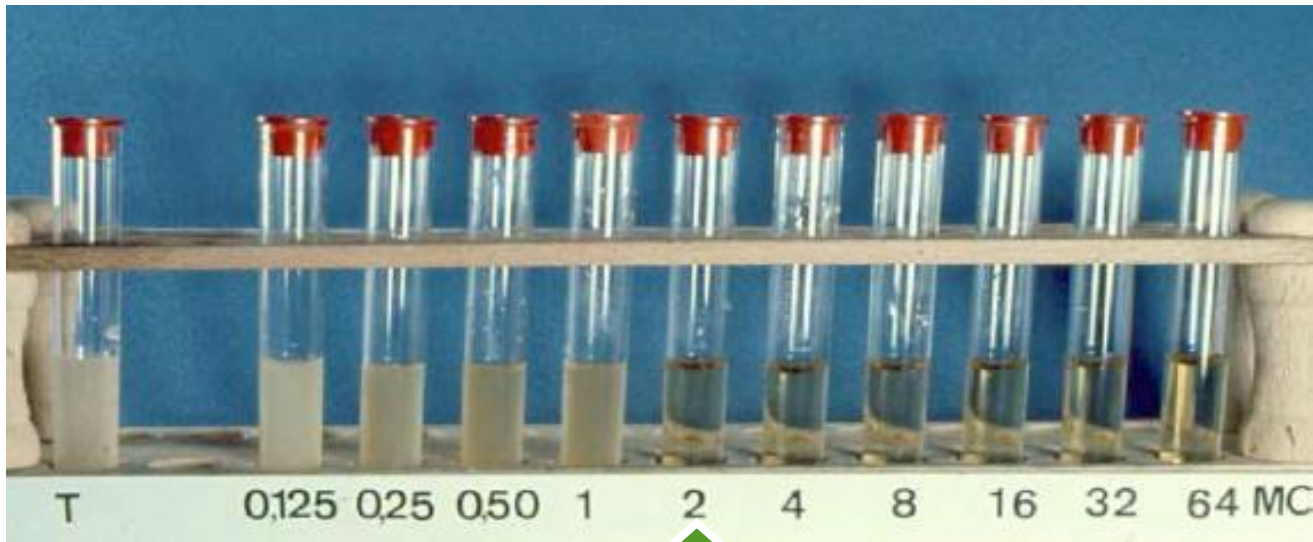
Définitions & caractéristiques

■ ACTIVITÉ DES ANTIBIOTIQUES

■ Concentration minimale inhibitrice (CMI)

■ = **Plus petite concentration** d'antibiotique qui **inhibe toute culture visible** d'une souche bactérienne après 18 heures de culture à 37°C

■ Caractérise **effet bactériostatique** d'un antibiotique



CMI = 2 mg/L

Rapide historique
Généralités
La bactérie
Les ATB

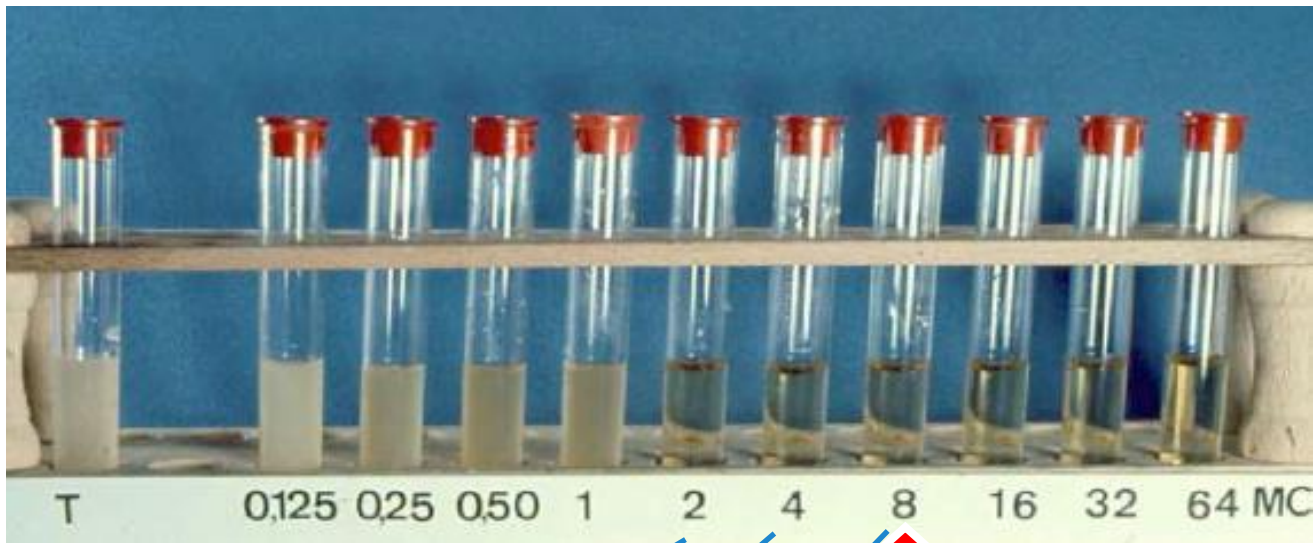
- **Définitions**
- Mécanismes d'actions
- Résistances
- L'ATBgramme
- Le bon usage
- La mise en place d'une ATBthérapie

+ Les antibiotiques

Définitions & caractéristiques

■ ACTIVITÉ DES ANTIBIOTIQUES

- **Concentration minimale létale ou bactéricide (CML ou CMB)**
- = **Plus petite concentration** d'antibiotique qui **laisse $\leq 0,01$ % de bactéries vivantes** d'un **inoculum bactérien standardisé à 10^6**
- Caractérise **effet bactéricide** d'un antibiotique



5%
0,5%
0,01%
CMB = 8 mg/L

Rapide historique

Généralités

La bactérie

Les ATB

- **Définitions**
- Mécanismes d'actions
- Résistances
- L'ATBgramme
- Le bon usage
- La mise en place d'une ATBthérapie

+ L'antibiogramme

- = Technique visant à évaluer **sensibilité** d'une souche bactérienne vis-à-vis d'un ou plusieurs antibiotiques
- **But : détermination de la CMI** d'1 souche vis-à-vis de divers ATB
- **INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS**
 - Mesure du **diamètre d'inhibition**
 - Courbes de concordance avec les CMI
- **CLASSEMENT DE LA SOUCHE BACTÉRIENNE**
Aux posologies usuelles
 - SENSIBLE (S) : $CMI < [ATB]$
 - INTERMEDIAIRE (I) : $CMI \approx [ATB]$
 - RESISTANTE (R) : $CMI > [ATB]$



■ ACTIVITÉ DES ANTIBIOTIQUES

- $CMI \ll CMB \rightarrow$ ATB bactériostatique
- $CMI \leq CMB \rightarrow$ ATB bactéricide

+ CMB proche de CMI + ATB bactéricide

Rapide historique

Généralités

La bactérie

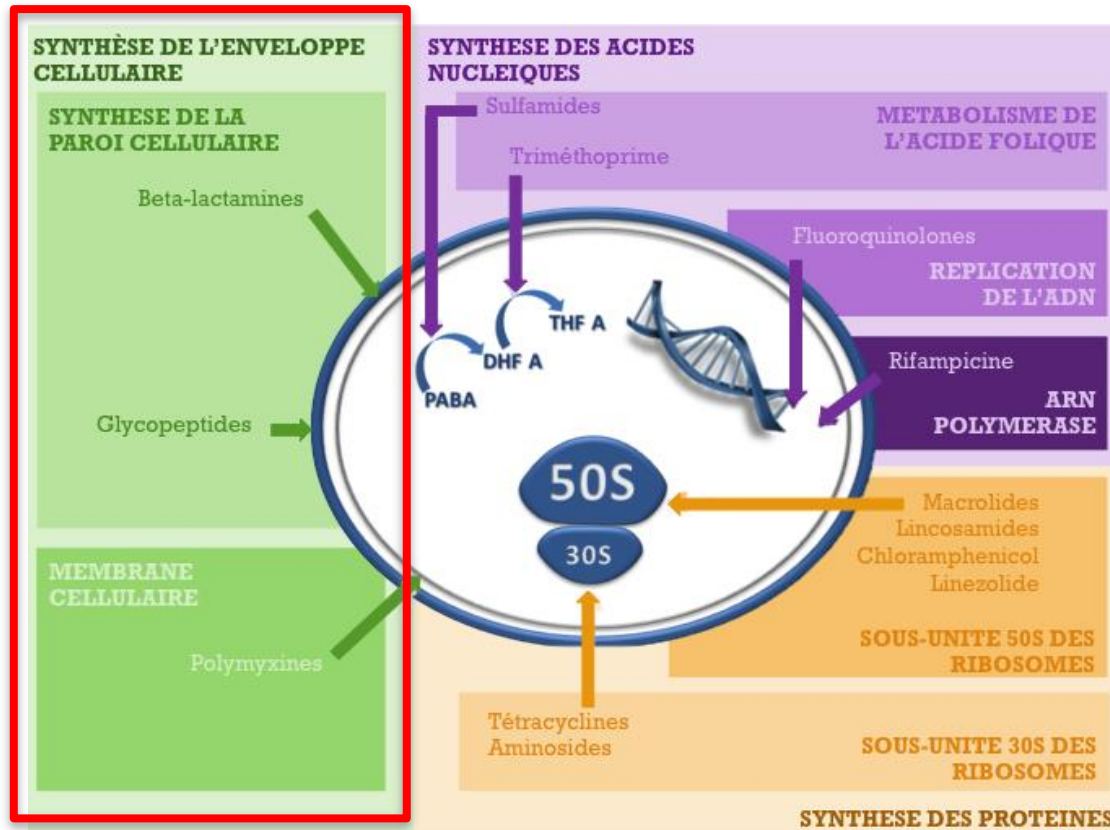
Les ATB

- Définitions
- Mécanismes d'actions
- **L'ATBgramme**
- Résistances
- Le bon usage
- La mise en place d'une ATBthérapie

+ Les mécanismes d'action des antibiotiques

Ciblent 3 fonctions essentielles et « spécifiques » de la bactérie :

- Synthèse de l'enveloppe (paroi et membrane)



Rapide historique

Généralités

La bactérie

Les ATB

• Définitions

• **Mécanismes d'actions**

• Résistances

• L'ATBgramme

• Le bon usage

• La mise en place

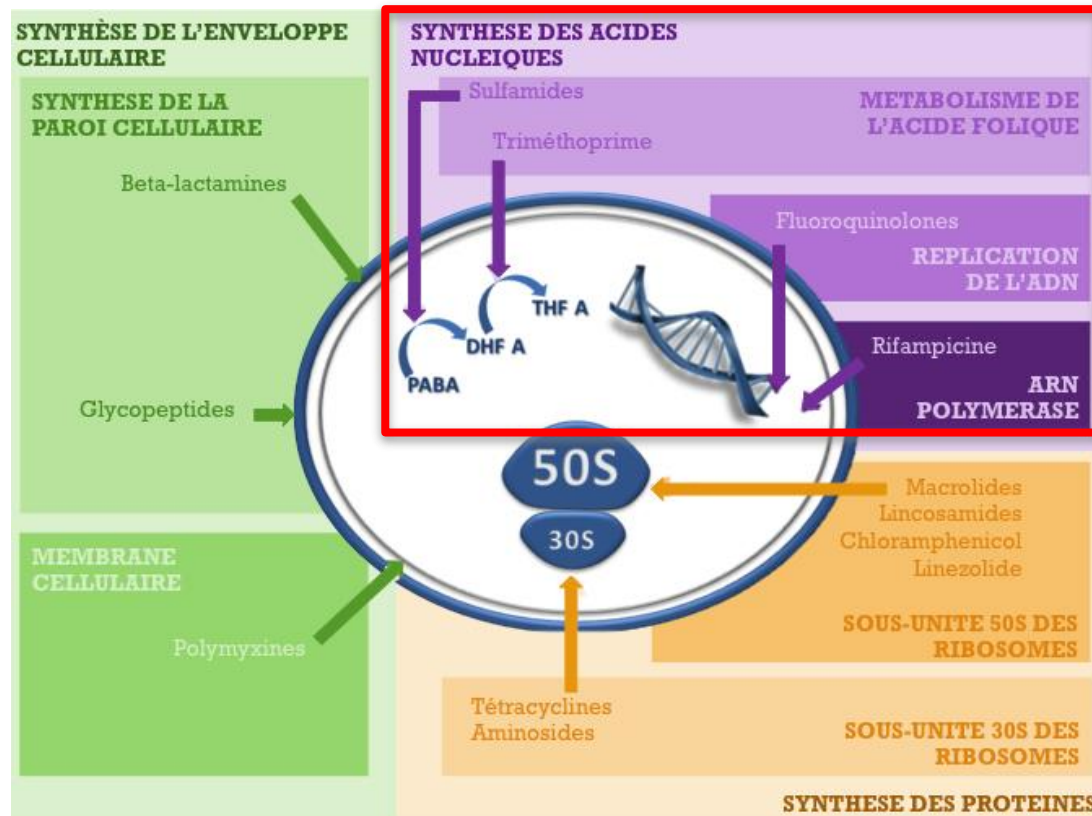
d'une

ATBthérapie

+ Les mécanismes d'action des antibiotiques

Ciblent 3 fonctions essentielles et « spécifiques » de la bactérie :

- Synthèse de l'enveloppe (paroi et membrane)
- Synthèse des acides nucléiques

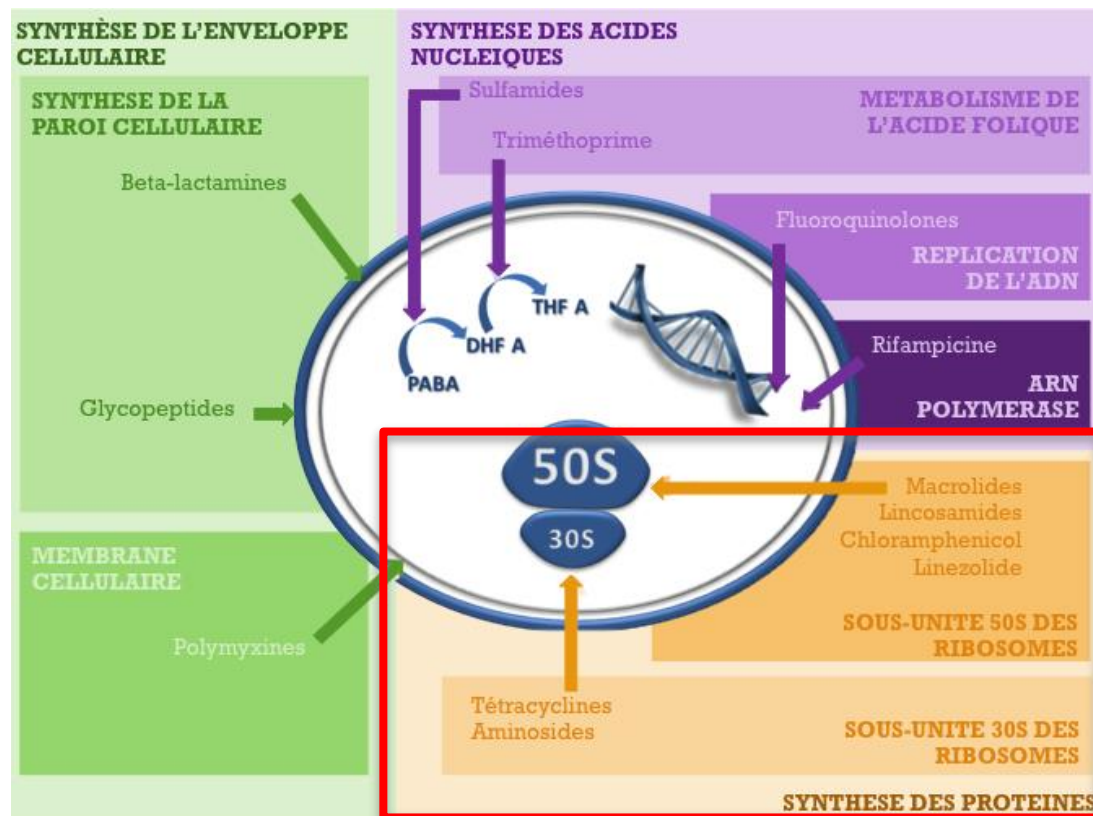


- Rapide historique
Généralités
La bactérie
Les ATB
- Définitions
 - **Mécanismes d'actions**
 - Résistances
 - L'ATBgramme
 - Le bon usage
 - La mise en place d'une ATBthérapie

+ Les mécanismes d'action des antibiotiques

Ciblent 3 fonctions essentielles et « spécifiques » de la bactérie :

- Synthèse de l'enveloppe (paroi et membrane)
- Synthèse des acides nucléiques
- Synthèse des protéines



Rapide historique
Généralités
La bactérie
Les ATB

- Définitions
- **Mécanismes d'actions**
- Résistances
- L'ATBgramme
- Le bon usage
- La mise en place d'une ATBthérapie

+ La résistance aux antibiotiques

«Capacité d'un micro-organisme à résister aux effets des antibiotiques
Forme de pharmacorésistance»



Rapide historique

Généralités

La bactérie

Les ATB

- Définitions
- Mécanismes d'actions
- L'ATBgramme
- **Résistances**
- Le bon usage
- La mise en place d'une ATBthérapie

■ Résistance naturelle

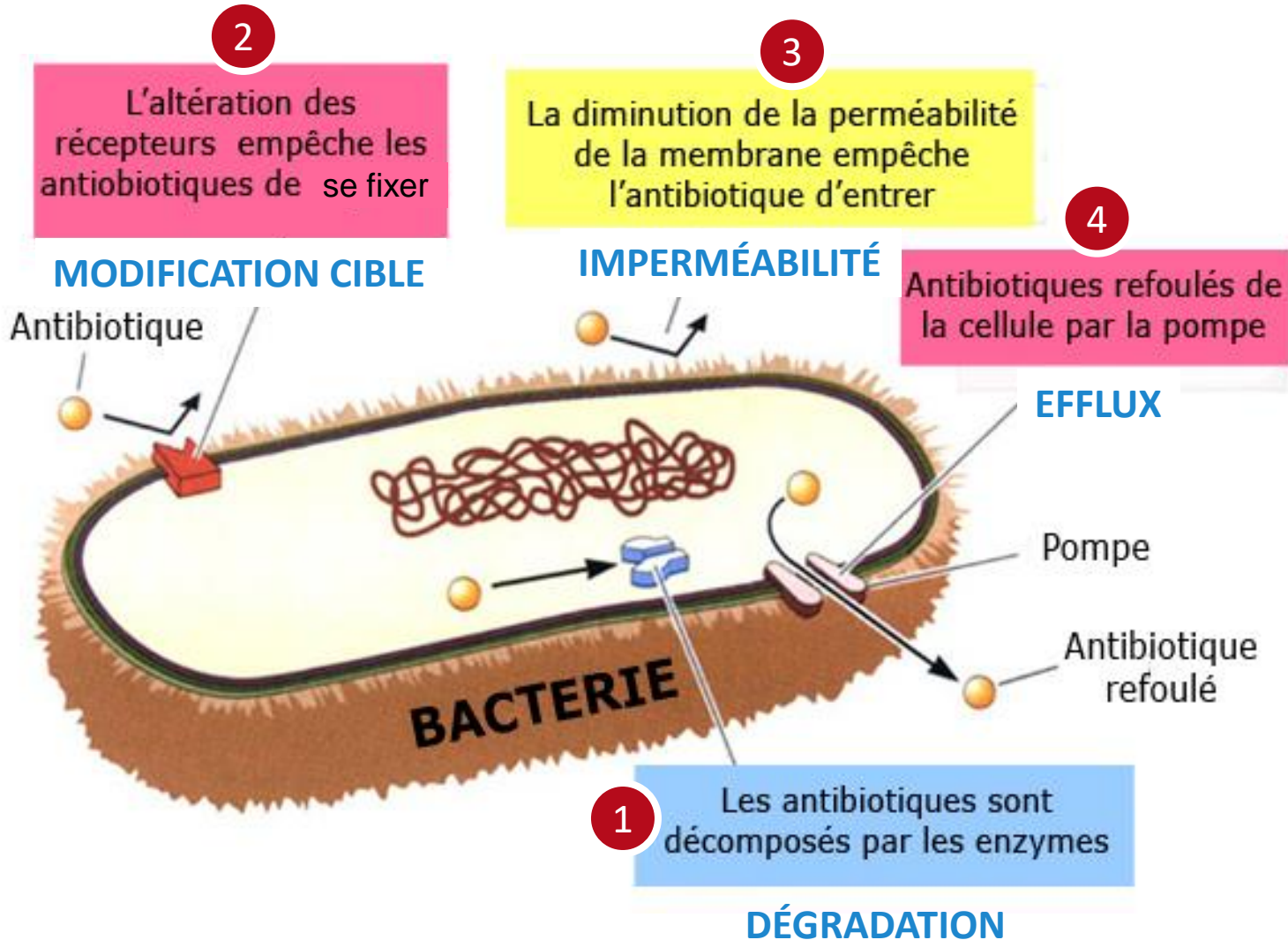
- **Toutes les souches d'une même espèce** sont résistantes à un antibiotique
- Expression d'une **propriété innée** → empêchant accès à la cible ou absence de la cible
- *Ex : Imperméabilité aux glycopeptides des parois des bactéries Gram-*

■ Résistance acquise

- Lorsqu'un **individu** d'une population de bactéries **normalement sensibles devient résistant**
- Cette résistance lui confère un **avantage sélectif**
- Lui permet de se multiplier en présence de l'antibiotique, tandis que les autres sont inhibées ou tuées

+ La résistance aux antibiotiques

Les mécanismes



Rapide historique

Généralités

La bactérie

Les ATB

- Définitions
- Mécanismes d'actions
- L'ATBgramme
- **Résistances**
- Le bon usage
- La mise en place d'une ATBthérapie

+ La résistance aux antibiotiques

Problème de mauvais usage



UTILISATION MASSIVE des antibiotiques par l'Homme, dans la deuxième moitié du XX^e siècle (pression de sélection importante)



DIAGNOSTICS INCORRECTS suivis d'antibiothérapies



PRESCRIPTIONS ABUSIVES OU DE PRÉCAUTION



UTILISATION INAPPROPRIÉE d'antibiotiques par les patients eux-mêmes



UTILISATION ABUSIVE PAR DES ÉLEVEURS, mesurée dès les années 1970



CIRCULATION DANS L'ESPACE DE SOUCHES ANTIBIORÉSISTANTES (mondialisation, accélération des transports)

Rapide historique

Généralités

La bactérie

Les ATB

- Définitions
- Mécanismes d'actions
- L'ATBgramme
- **Résistances**
- Le bon usage
- La mise en place d'une ATBthérapie

+ Le bon usage des antibiotiques

Un peu de bon sens... et les bonnes questions

- Faut-il une antibiothérapie ?
- Faut-il faire un prélèvement bactériologique préalable ?
- Quel antibiotique choisir ?
- Quelle posologie? (dose, nombre de prises, voie d'administration, durée...)
- Monothérapie ou association?

L'infection est elle bactérienne?

La bactérie est elle sensible?

Comment conduire un traitement pour être efficace?

Attention notamment :

- Aux **doses insuffisantes** ou **trop élevées**
- Aux **intervalles entre les prises trop courts** ou **trop longs**
- Aux **voies d'administration inadaptées**

... bref au non respect de la pharmacologie et de la pharmacocinétique des produits ...

Rapide historique

Généralités

La bactérie

Les ATB

- Définitions
- Mécanismes d'actions
- L'ATBgramme
- Résistances
- **Le bon usage**
- La mise en place d'une ATBthérapie



+ La mise en place d'une ATBthérapie

Objectifs

■ CURATIFS

- = **Disparition ou régression des signes infectieux**
- Guérison confirmée par l'absence de pathogènes dans prélèvements bactériologiques



- Antibiothérapie "curative"
- Antibiothérapie "probabiliste", "présomptive" ou "empirique"
- Antibiothérapie "adaptée"

■ PROPHYLACTIQUES

- = **Prévention** du risque infectieux
- Lié, en chirurgie, à la pathologie et à l'intervention
- Traitement chirurgical peut être responsable de complications infectieuses, surtout si l'état général du patient est altéré



Antibiothérapie "prophylactique" ou "préventive"

Rapide historique

Généralités

La bactérie

Les ATB

- Définitions
- Mécanismes d'actions
- L'ATBgramme
- Résistances
- Le bon usage
- **La mise en place d'une ATBthérapie**

+ La mise en place d'une ATBthérapie

Les voies d'administration

■ Dépend de plusieurs facteurs

- Présentation galénique disponible
- Urgence thérapeutique
- Nature du site infectieux et état du réseau veineux du patient
- Thérapeutiques associées

■ Voies d'administration

- **Voie orale** : comprimés, gélules, sachets, sirops
- **Voies parentérales** : IV, IM, SC (rare)
- **Voies locales** : pommades, aérosols, collyres, gouttes auriculaires

De façon générale :

- **Voie IV** pour infections graves
- **Voie orale** pour infections peu sévères ou en relais de la voie IV en cas d'évolution favorable
- **Voie IM** : indications et durées de traitement limitées, interdite si troubles de l'hémostase ou traitement anticoagulant
- **Voie SC** : expose à une pharmacocinétique aléatoire – à éviter (gériatrie)
- **Voie locale** : indications très limitées (otites externes, infections conjonctivales, de la peau, du vagin)



Rapide historique

Généralités

La bactérie

Les ATB

- Définitions
- Mécanismes d'actions
- L'ATBgramme
- Résistances
- Le bon usage
- **La mise en place d'une ATBthérapie**

+ La mise en place d'une ATBthérapie

Précautions à prendre avant l'administration

■ Les prélèvements bactériologiques

- Identification du germe responsable et confirmation de l'indication de l'ATB utilisé
- S'assurer qu'ils ont été effectués **AVANT** la mise en route du traitement
- Résultats en 24 à 48h
- Communiqués au médecin dès leur retour du laboratoire
- Si un germe est résistant, l'ATBthérapie en cours est inutile et l'infection peut s'aggraver
- Nécessiter d'adapter le traitement

■ L'absence d'allergie

- L'absence d'ATCD d'allergie à l'ATB est à vérifier
- Cette info figure sur le dossier du patient, mais doit **être confirmée verbalement par le patient**

■ La vérification de la prescription

- Durée du traitement fonction des cas pathologiques à traiter
- Vérifier les protocoles d'ATBthérapie élaborés par les services et les doses en fonction du poids et de la pathologie concernée

Rapide historique

Généralités

La bactérie

Les ATB

- Définitions
- Mécanismes d'actions
- L'ATBgramme
- Résistances
- Le bon usage
- **La mise en place d'une ATBthérapie**

+ PARTIE 2

1. Les grandes familles d'antibiotiques

- A. BETALACTAMINES
- B. AMINOSIDES
- C. MACROLIDES
- D. FLUOROQUINOLONES (FQ)
- E. Le cas particulier de la tuberculose
- F. AUTRES CLASSES



LES BÉTA-LACTAMINES



CHAMPIONNES DE LA CONSOMMATION TOUTES
CATÉGORIES CONFONDUES...

- **Large** classe d'antibiotiques :
 - Dérivés de la **pénicilline**
 - **Céphalosporines**
 - **Carbapénèmes**
 - **Monobactames**
 - **Inhibiteurs de la β -lactamase**
- **ATB les plus utilisés**

+ Une classe « géante »

PENICILLINES (ou pénames)	Pénicilline G et Pénicilline V	<i>Pénicilline G</i> <i>Pénicilline V</i>	PENICILLINE G, EXTENCILLINE ORACILLINE			
	Pénicillines M	<i>Oxacilline</i> <i>Cloxacilline</i>	BRISTOPEN ORBENINE			
	Pénicillines A ou Aminopénicillines	<i>Amoxicilline</i> <i>Ampicilline</i> <i>Bacampicilline</i> <i>Pivampicilline</i>	CLAMOXYL TOTAPEN, PENGLLOBE, PROAMPI			
	Aminopénicillines + Inhibiteurs de bêtalactamases	<i>Amoxicilline + Acide clavulanique</i> <i>Ampicilline + Sulbactam</i>	AUGMENTIN UNACIM			
	Carboxypénicillines	<i>Ticarcilline</i>	TICARPEN			
	Carboxypénicillines + Inhibiteurs de bêtalactamases	<i>Ticarcilline + Acide clavulanique</i>	CLAVENTIN			
	Uréidopénicillines	<i>Piperacilline</i> <i>Piperacilline + tazobactam</i> <i>Mezlocilline</i>	PIPERILLINE TAZOCILLINE BAYPEN			
	CEPHALOSPORINES (ou cephèmes)	C1G (orales et injectables)	<i>Céfaclor (o)</i> <i>Céfatrizine (o)</i> <i>Céfadroxil (o)</i> <i>Céfalexine (o)</i> <i>Céfradine (o)</i> <i>Céfapirine (i)</i> <i>Céfazoline (i)</i> <i>Céfalotine (i)</i>	ALFATIL, CEFACLOR CEFAPEROS ORACEFAL, CEFADROXIL KEFORAL ZEEFRA, DEXEF CEFALOBJECT CEFACIDAL KEFLIN		
			C2G (orales et injectables)	<i>Céfuroxime axetil (o)</i> <i>Céfuroxime (i)</i> <i>Céfamandole (i)</i> <i>Céfoxitine (i)</i> <i>Céfotétan (i)</i>	ZINNAT ZINNAT KEFANDOL MEFOXIN APACEF	
C3G (orales et injectables)				<i>Céfixime</i> <i>Céfpodoxime proxétyl</i> <i>Céfotiam hexétyl</i> <i>Céfotaxime</i> <i>Céftriaxone</i> <i>Céftazidime</i> <i>Céfopérazone</i> <i>Céftizoxime</i> <i>Céfotiam</i> <i>Céfépime</i> <i>Céfpriome</i>	OROKEN ORELOX TAKETIAM CLAFORAN ROCEPHINE FORTUM CEFOBIS CEFIZOX TAKETIAM AXEPIM CEFROM	
				CARBAPENEMES (ou pénèmes)	<i>Imipenem</i> <i>Méropénème</i> <i>Ertapénème</i>	TIENAM MERONEM INVANZ
				MONOBACTAMES	<i>Aztréonam</i>	AZACTAM



Les grandes familles
d'antibiotiques
BETALACTAMINES
AMINOSIDES
MACROLIDES
FQ
Autres ATB

Aujourd'hui on
en est aux C5G

LISTE NON EXHAUSTIVE

+ Beta lactamines : l'essentiel



Inhibition de la
SYNTHÈSE de la **PAROI**
bactérienne

Activité
BACTERICIDE
TEMPS dépendante

β -LACTAMINES



Peu toxique

...mais attention aux
allergies « vraies »

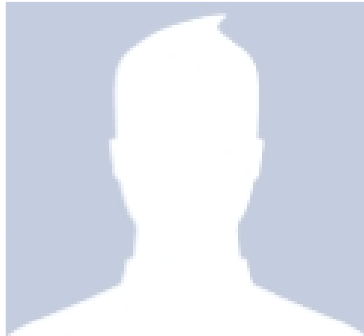


Très utilisées dans de
très nombreuses
indications

Réadministrations
fréquentes,
Perfusions continues

Les grandes familles
d'antibiotiques
BETALACTAMINES
AMINOSIDES
MACROLIDES
FQ
Autres ATB

+ Les Pénicillines



Pénicillines G

Ex : *EXTENCILLINE*®

Pénicillines M

Ex : *BRISTOPEN*®

Pénicilline A

Ex : *CLAMOXYL*®,
AUGMENTIN®

Carboxypénicillines

Ex : *TICARPEN*®

Uréidopénicillines

Ex : *PIPERILLINE*®

...

PRINCIPALES INDICATIONS

- ORL, pneumo, urologie, gastro (pénicillines A)
- Syphilis (pénicilline G)

CONTRE-INDICATIONS

- Allergie connue

EFFETS INDESIRABLES

- **Réactions allergiques** : urticaire, éruptions, œdème de Quincke, choc anaphylactique
- **Troubles digestifs** : nausées, vomissements, diarrhée, candidoses digestives (Attention à l'*AUGMENTIN*® : toxicité augmentée si association de l'amoxicilline à l'acide clavulanique surtout chez l'enfant)
- **Rares** : troubles neurologiques (convulsions), neutropénie, anémie hémolytique, thrombopénie, atteinte hépatique

Les grandes familles d'antibiotiques
BETALACTAMINES
AMINOSIDES
MACROLIDES
FQ
Autres ATB

Peu toxiques,
même à fortes
doses

+ L'association aux inhibiteurs de bêta-lactamases

■ Restitution de sensibilité

Souches devenues résistantes par production de **pénicillinases** ou **bêta-lactamases**



■ Effets indésirables plus nombreux

- Effets digestifs : nausées, vomissements, diarrhées (jusqu'à 10% avec acide clavulanique), colites à *C. difficile*
- Effets rénaux (néphrite interstitielle aiguë)
- Effets hépatiques (augmentation des transaminases, cholestase)

Les grandes familles
d'antibiotiques
BETALACTAMINES
AMINOSIDES
MACROLIDES
FQ
Autres ATB

+ Les Céphalosporines

NOTICE :
INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Rocephine®
1 g/3,5 ml,
poudre et solvant pour
solution injectable (IM, SC)
Ceftriaxone

Roche



C1G

Ex : cefazoline, cefadroxil

C2G

Ex : cefuroxime,
cefoxitine

C3G

Ex : ceftriaxone,
cefotaxime,
cefpodoxime...

C4G

Ex : cefepime

C5G

Ex : ceftolozane,
ceftaroline...

PRINCIPALES INDICATIONS

- Infections ORL, respiratoires,
- Antibioprophylaxie

EFFETS INDESIRABLES

- Réactions allergiques croisées avec les pénicillines dans 10% des cas
- Manifestations hématologiques thrombopénies, leucopénies
- Néphrotoxicité faible, adaptation des posologies

CONTRE-INDICATIONS

- Allergie connue
- Adaptation de posologie si insuffisance rénale

Les grandes familles d'antibiotiques
BETALACTAMINES
AMINOSIDES
MACROLIDES
FQ
Autres ATB

+ Les Carbapénèmes

A réserver en cas
de **résistance**
avérée ou
infection
compliquée et
grave (hôpital)



Imipénem TIENAM®
Ertapénem INVANZ®
Méropénem MERONEM®

PRINCIPALES INDICATIONS

- A l'hôpital
- Infections sévères polymicrobiennes

CONTRE-INDICATIONS

- Allergie connue
- Adaptation de posologie si **insuffisance rénale**

EFFETS INDESIRABLES

- Réactions allergiques
- Diarrhées à *Clostridium difficile*
- Risque de convulsions
- Eviter si antécédent d'épilepsie ou pathologie du SNC
- Néphrite interstitielle aiguë
- Eviter ou adapter les posologies chez IR sévères

Les grandes familles
d'antibiotiques
BETALACTAMINES
AMINOSIDES
MACROLIDES
FQ
Autres ATB



Je retiens au moins
ces deux là :

Gentamicine
(Gentalline®)

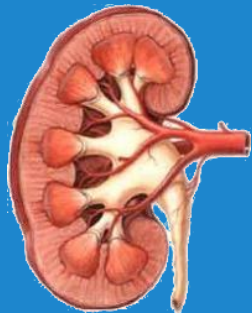
Amikacine
(Amiklin®)

LES AMINOSIDES

Amikacine

Gentamicine

Tobramycine



- **Aminosides** ou **aminoglycosides**
- **Toxicité avérée au niveau des oreilles** (ototoxique) et des **reins** (néphrotoxique)
- Nécessite une surveillance lors de l'administration par voie générale
- Doses basées sur le poids corporel
- Surveillance des taux plasmatiques, fonction rénale (créatinine) et auditive
- **Toute atteinte de la fonction rénale exige une réduction de la posologie**
- **Marge thérapeutique étroite → importance des contrôles sanguins**

+ Aminositides : l'essentiel



Inhibition de la **SYNTHESE** des **PROTEINES** bactériennes par fixation sur la sous-unité 30 S du ribosome

Activité **BACTERICIDE**
CONCENTRATION dépendante

Les grandes familles d'antibiotiques
BÉTALACTAMINES
AMINOSIDES
MACROLIDES
FQ
Autres ATB

AMINOSIDES



ATB toxiques

- rein
- oreille

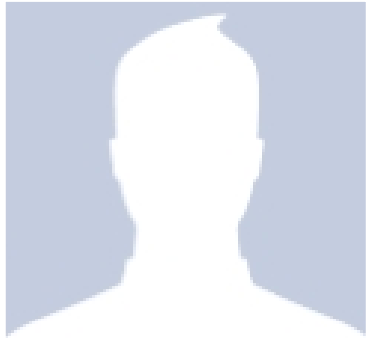


Très utilisés dans de très nombreuses indications

Augmentation de la **concentration** entraîne
Accroissement de la **bactéricidie**

En pratique :
Obtenir dès la **1ère** dose un pic de **concentration sérique** élevé

+ Les aminosides



Amikacine AMIKLIN®
Gentamicine GENTALLINE®
Tobramycine NEBCINE®

...

INDICATIONS

Infections graves à germes sensibles en association avec une β -lactamine et dans des localisations très variées

CONTRE-INDICATIONS

- Allergie aux aminosides
- Myasthénie

EFFETS INDESIRABLES

- **Toxicité rénale** (attention aux associations)
- Espacer et ajuster les doses
- **Ototoxicité**
- Toxicité neuromusculaire (myasthénie)
- Rash, urticaire
- Rares
 - Cytopénie,
 - Cytolyse hépatique

Les grandes familles d'antibiotiques
BETALACTAMINES
AMINOSIDES
MACROLIDES
FQ
Autres ATB

La myasthénie grave est une maladie auto-immune qui perturbe la communication entre les nerfs et les muscles, et qui a pour conséquence une faiblesse musculaire.

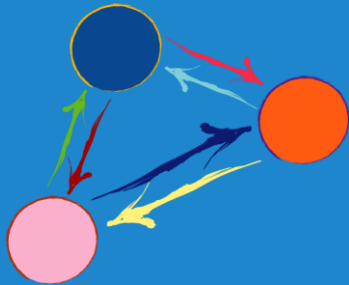


MACROLIDES & APPARENTÉS

Macrolides
Lincosamines
Synergistines
Kétolides

LES MACROLIDES

*Azithromycine,
Clarithromycine,
Josamycine,
Roxithromycine,
Spiramycine,
Erythromycine*



- Famille d'antibiotiques capables de **diffuser dans les tissus voire à l'intérieur des cellules**
- Actifs sur les **germes intracellulaires**
- Généralement bien tolérés
- Antibiotiques très répandus en ville
- Utilisés dans les infections courantes
- **Un inconvénient : source de nombreuses interactions médicamenteuses**

+ Macrolides : l'essentiel



Inhibition de la **SYNTHÈSE** des **PROTÉINES** bactériennes par fixation sur la sous-unité 50 S du ribosome

Activité **BACTERIOSTATIQUE**
TEMPS dépendante

Les grandes familles d'antibiotiques
BETALACTAMINES
AMINOSIDES
MACROLIDES
FQ
Autres ATB

MACROLIDES



ATB peu toxiques
MAIS **Inhibiteurs**
enzymatiques :

NOMBREUSES INTERACTIONS
MEDICAMENTEUSES



Très utilisées dans de très nombreuses indications

En permanence à des concentrations efficaces

Réadministrations fréquentes, perfusions continues



LES FLUOROQUINOLONES

*Ciprofloxacin,
Lévofoxacin,
Moxifloxacin,
Ofloxacin,
Péfloxacin*



- Antibiotiques à large spectre
- Alternative dans la plupart des infections
- Utilisation préférentielle en association
- Contre-indiquées chez l'enfant et femme enceinte, précaution chez le sujet âgé
- **Attention aux effets indésirables**

+ Fluoroquinolones : l'essentiel



Empêchent la
RÉPLICATION/SYNTHÈSE de
l'ADN bactérien

Activité
BACTÉRICIDE
CONCENTRATION
dépendante

Les grandes familles
d'antibiotiques
BÉTALACTAMINES
AMINOSIDES
MACROLIDES
FQ
Autres ATB

FLUOROQUINOLONES



ATB toxiques :

- **articulaire** (tendinopathie)
- **hépatique**
- **cutané** (attention au soleil!)
- **cardiaque** (attention au torsades de pointe)



Spectre très large
Utilisation préférable
association

Augmentation de la
concentration entraîne
Accroissement de la
bactéricide

En pratique :
Obtenir dès la 1ère
dose un pic de
concentration sérique
élevé

+ Les Fluoroquinolones

**ATTENTION AU
RISQUE DE
TENDINOPATHIE**



Norfloxacine NOROXINE®
Ofloxacine OFLOCET®
Ciprofloxacine CIFLOX®

...

INDICATIONS

- Large spectre
- Plutôt dans les infections sévères

CONTRE-INDICATIONS

- Allergie aux fluoroquinolones
- Déficit G6PD
- Enfants <15 ans
- Grossesse et allaitement

EFFETS INDESIRABLES

- **Tendinopathies :**
 - Risque de rupture tendon d'Achille,
 - Attention : Sujets âgés + corticothérapie
- **Hépatotoxicité :**
→ surveillance bio si ttt prolongé
- **Phototoxicité**
- **Allongement intervalle QT, torsades de pointe (TdP)**
- **Troubles neuro-psychiques (Confusion chez sujet âgé ++)**

Les grandes familles
d'antibiotiques
BETALACTAMINES
AMINOSIDES
MACROLIDES
FQ
Autres ATB



LES AUTRES CLASSES

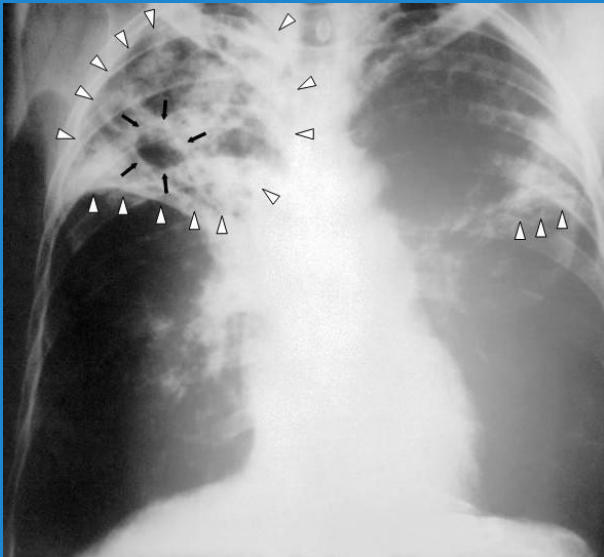


- On n'oublie pas :
 - Les **SULFAMIDES**
 - Les **GLYCOPEPTIDES**

Mecanisme d'action	Classe d'ATB	Molécule(s) la (les) plus utilisée(s)	Action	Spectre	Principales indications	Toxicité
Inhibition de la biosynthèse des acides nucléiques	LES SULFAMIDES	- Sulfaméthizol (RUFOL®) - Sulfadiazine (ADIAZINE®) - Sulfaméthoxazole <i>en association avec le triméthoprim</i> (BACTRIM®)	bactériostatique	Large	- Infections urinaires simples (ex:RUFOL®) - Infections digestives (ex: BACTRIM®)	- Hématologique (anémie, agranulocytose...) - Rénale (due à la cristallisation) - Allergique (éruption cutanée, Lyell) - Hépatique (cytolyse) - Neurologique (céphalées, vertiges, acouphènes)
	LES NITRO-IMIDAZOLES	- Métronidazole (FLAGYL®) - Métronidazole en association avec la spiramycine (BIRODOGYL®)	bactéricide	Anaérobies	- Infections digestives (ex: FLAGYL®) - Infections dentaires (ex: BIRODOGYL®)	- Neurologiques (neuropathies périphériques) - Effet antabuse avec l'alcool
	Les NITROFURANES	- Nitrofurantoïne (FURADANTINE®) - Nifuroxazide (ERCEFURYL®)	bactériostatique ou bactéricide selon la dose	Large	- Infections urinaires (ex: FURADANTINE®) - Infections intestinales (ex: ERCEFURYL®)	- Neurologiques (vertiges) - Hématologiques (anémie) - Pulmonaires et hépatiques pour la FURADANTINE®
	LES RIFAMYCINES	- Rifampicine (RIFADINE®) - Rifampicine + Isoniazide (RIFINAH®) - Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide (RIFATER®)	bactéricide	Large	- Tuberculose (formes en association) - Infections oculaires (collyres RIFAMYCINE®)	- Coloration orangée des urines et larmes - Hépatique - Syndrome grippal, fièvre ATTENTION: puissant inducteur --> diminution de l'effet d'autres médicaments)
Inhibition de la synthèse de la paroi	LA FOSFOMYCINE	- MONURIL®	bactéricide	Large	- Infections urinaires simples en traitement monodose	- Digestive
	LES GLYCOPEPTIDES	- Vancomycine (VANCOCINE®) - Teicoplanine (TARGOCID®)	bactéricide	BGP	- Infections graves à germes multirésistants (nosocomial)	- Rénale (attention aux associations avec aminosides) - de l'oreille (en cas de surdosage) - Allergique (Red man syndrom) - Hématologique (neutropénie) - Toxicité veineuse locale diminuée par un temps de perfusion long
	LES POLYMYXINES	- Colistine (COLIMYSTINE®)	bactéricide	BGN	- lorsqu'aucun autre ATB n'est efficace...	- rénale (+++) - neurologique
	LES LIPOPEPTIDES	- Daptomycine (CUBICIN®)	bactéricide	BGP	- Infections à CG+ multirésistants (Pneumopathies et infections cutanées et des tissus mous)	- Musculaire (myalgies, augmentation CPK) - Digestive - Hématologique (anémie)
Inhibition de la synthèse des protéines bactériennes	LES OXALODININONES	- Linezolid (ZYVOXID®)	bactériostatique ou bactéricide selon le germe	BGP	- Infections à CG+ multirésistants (Pneumopathies et infections cutanées et des tissus mous)	- Hématopoïétique (pancytopénie) - Neurologique (neuropathies)
	LES PHENICOLES	- Chloramphénicol (non commercialisé en France sous forme orale et injectable)	bactériostatique	Large	- Il n'est plus utilisé qu'en application externe dans les pays occidentaux (collyres dans les infections ophtalmiques) ou parfois dans le cas d'infections sévères et résistantes en milieu hospitalier.	- Hématopoïétique (aplasie médullaire graves ayant justifié l'arrêt de son utilisation par voie orale et injectable)
	Les TETRACYCLINES	- Doxycycline (VIBRAMYCINE®) - Minocycline (MINOCINE®)	bactériostatique	Large	- limitées (infections causées par des germes intracellulaires)	- Atteintes des dents (coloration) - Photosensibilisation - Troubles digestifs
	L'ACIDE FUCIDIQUE	- FUCIDINE®	bactériostatique	BGP	antistaphyloccique en association avec un autre antibiotique	- Hépatique (cholestase) - Digestive



Le cas particulier de la tuberculose




- **Maladie à déclaration obligatoire**
- Selon l’OMS, 1,5 millions de personnes sont mortes de la tuberculose en 2020
- **13^{ème} cause de mortalité dans le monde**
- **2^{ème} due à une maladie infectieuse** (après la Covid-19 et avant le SIDA)
- Maladie que l’on peut **éviter (vaccination BCG)** et **soigner** (antibiothérapie prolongée)
- Due au bacille de Koch (BK), mycobactérie = bacille acido-alcoolo-résistant (BAAR), appelée ***Mycobacterium tuberculosis***
- **Formes pulmonaires et extra-pulmonaires** (osseuse, rénale, digestive, ...)
- **Tuberculose latente** : bactérie présente dans l’organisme sans manifestation
- **Tuberculose maladie** : multiplication bactérienne, symptomatique

+ Traitement de la tuberculose maladie

- Impérativement une **multithérapie**
 - Éviter l'émergence de résistances
 - Stériliser toutes les formes histopathologiques coexistantes
- Tuberculose maladie pulmonaire → **6 mois** de traitement
 - **2 mois quadrithérapie** associant :
 - Isoniazide + rifampicine + éthambutol + pyrazinamide
 - + **4 mois de bithérapie** associant :
 - Isoniazide + rifampicine

Prise du traitement **PO 1 x/j le matin** en dehors des repas
(matin à jeun, 1 heure avant le petit-déjeuner)



Les grandes familles
d'antibiotiques
BETALACTAMINES
AMINOSIDES
MACROLIDES
FQ
**Cas particulier de la
tuberculose**
Autres ATB

+ Médicaments de première intention

IZONIAZIDE

Antituberculeux **BACTÉRICIDE**

Action sélective sur les mycobactéries (synthèse de la paroi)

Principaux EI :

- Hépatite cytolytique
- Neuropathies périphériques

RIFAMPICINE

Antibiotique **BACTÉRICIDE** de la famille des rifamycines

Inhibition de la transcription de l'ADN bactérien

Principaux EI :

- **Coloration orangée** des urines et des larmes (critère d'observance)
- **Allergie cutanée**
- Inducteur enzymatique fort (interactions +++)

ETHAMBUTOL

Antituberculeux **BACTÉRIOSTATIQUE**

Action sélective sur les mycobactéries (synthèse de la paroi)

Principal EI :

- Névrite optique (baisse acuité visuelle, anomalie vision couleurs)

PYRAZINAMIDE

Antibiotique **BACTÉRICIDE**

Action sur bacilles intracellulaires (inhibition de la synthèse des acides gras du BK)

Principaux EI :

- Hépatite cytolytique +++
- Augmentation de l'uricémie (critère d'observance) avec crise de goutte possible

Bilan pré-thérapeutique et surveillances : hépatique, rénale, ophtalmologique, uricémie

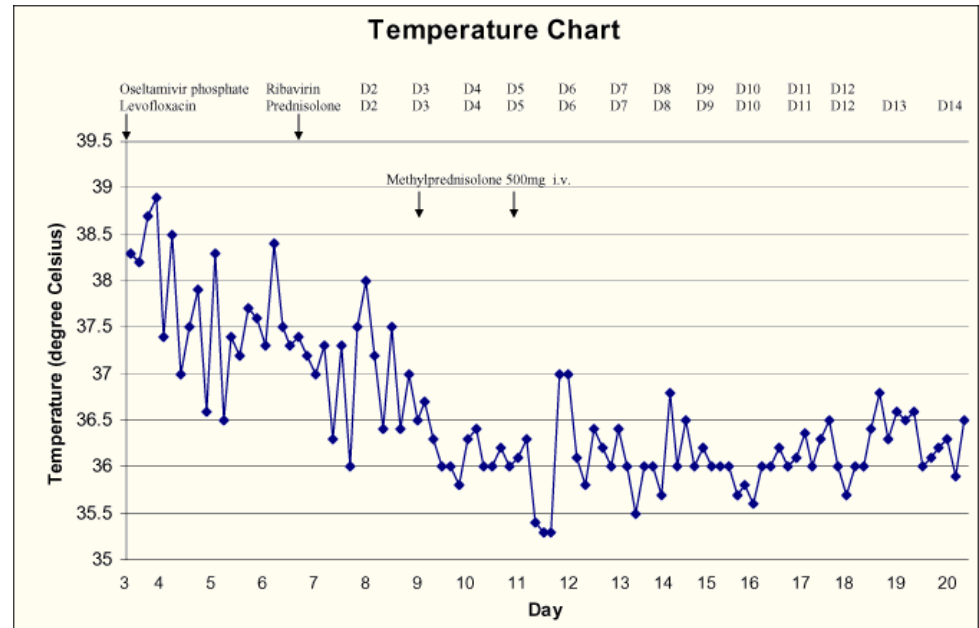
+ PARTIE 3

1. Evaluation de l'efficacité du traitement
2. Surveillance des risques
3. Education du patient
4. Les ATB chez les populations particulières
5. Cas concrets



Evaluation efficacité du traitement

- Surveillance température corporelle
- Surveillance état général
- Surveillance de la perfusion
- Surveillance biologique



+ Surveillance état général



FIÈVRE

Frissons et sueurs
Peut être accompagnée de délires,
d'agitation et peut aboutir à un état de
choc infectieux



CICATRISATION SATISFAISANTE

Réfection des pansements, ablation des
mèches nécessitent **asepsie rigoureuse**
Sérosités ne doivent pas être
sanguinolentes, purulentes ou odorantes
Contrôler l'état de la cicatrisation

ABSENCE DE SIGNES LOCAUX D'INFECTION

Observation des plaies
Observation des éliminations (hématuries,
diarrhées, crachats purulents...)



POINT D'INJECTION

Surveiller absence de chaleur, rougeur et
douleur



Evaluation de l'efficacité du traitement

Surveillance des
risques

Education du patient

Les ATB chez les
populations
particulières

Cas concrets

+ Surveillance de la perfusion

■ Précaution à prendre :

- Surveiller débit, point d'injection, reflux...
- Respecter une **asepsie rigoureuse** lors de l'injection
- **Au minimum** un lavage aseptique des mains pour toute manipulation des perfusions ou pour le changement des pansements
- Gants, masque et surblouse (risque nosocomial)



Evaluation de l'efficacité du traitement

Surveillance des risques
Education du patient
Les ATB chez les populations particulières
Cas concrets

+ Surveillance biologique



- ① **Prélèvements bactériologiques réguliers** (ECBU, coproculture, HAA...)
- ② **Antibiogramme**
- ③ **NFS** (augmentation des leucocytes peut être un signe d'infection)
- ④ **CRP** = marqueur de l'inflammation qui peut être en lien avec une infection
- ⑤ **Bilan biologique spécifique de l'ATB utilisé** (bilan rénal, hématologique ou hépatique qui permet de savoir s'il faut ajuster une posologie)
- ⑥ **Dosage de l'ATB utilisé** : particulièrement intéressant si l'ATB est toxique (ex: aminosides), ou si on suspecte un surdosage/sous-dosage (cas particulier des insuffisants rénaux (ex : aminosides))

Evaluation de
l'efficacité du
traitement

Surveillance des
risques

Education du patient

Les ATB chez les
populations
particulières

Cas concrets



Surveillance des risques

Dépister et prévenir les incidents et accidents

- Surveillance du traitement antibiotique
- Surveillance des troubles liés à l'activité antibactérienne des ATB
- Surveillance des accidents d'intolérance
- Surveillance des accidents toxiques

+ Surveillance du traitement ATB

Avant le traitement

- Vérifier la **prescription** et tous ses paramètres
- S'assurer que tous les **prélèvements bactériologiques** ont été réalisés
- Rechercher les antécédents **d'allergie** ou d'hypersensibilité
- S'assurer que la **voie d'administration** est adaptée au patient



Evaluation de l'efficacité du traitement
Surveillance des risques
Education du patient
Les ATB chez les populations particulières
Cas concrets

+ Trouble liés à l'activité antibactérienne des ATB

■ LES TROUBLES DIGESTIFS

- **Intolérance locale** due à l'effet direct des ATB sur la muqueuse digestive : anorexie, nausées, vomissements, gastralgies
- **Diarrhées** dues à la destruction de la flore saprophyte par ces ATB (prévention : yaourts, probiotiques)
- **Surinfections mycosiques** (*Candida albicans*) dues à la modification de la flore saprophyte locale (muguet buccal, mycose génitale)
- **Plus rarement**, destruction de la flore intestinale entraîne une entérocolite de pronostic grave due au développement d'un germe anaérobie strict (*Clostridium difficile*) : la **COLITE PSEUDO MEMBRANEUSE**

Destruction
de la flore
saprophyte

Evaluation de
l'efficacité du
traitement
**Surveillance des
risques**
Education du patient
Les ATB chez les
populations
particulières
Cas concrets



+ Accidents d'intolérance

ATTENTION !
Hypersensibilité

Bétalactamines
Sulfamides

- Phénomènes d'hypersensibilité (allergie), assez fréquents avec les **bétalactamines, les sulfamides**
- Manifestations surtout en cas de **réintroduction** d'une molécule chez un malade ayant déjà un antécédent allergique avec la même molécule



Evaluation de
l'efficacité du
traitement
**Surveillance des
risques**
Education du patient
Les ATB chez les
populations
particulières
Cas concrets

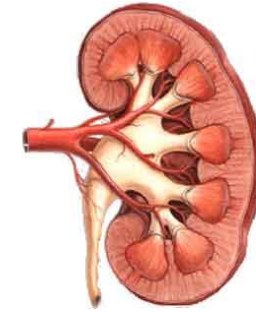
+ Ce qu'il convient de savoir...

- Diagnostic d'allergie aux BL souvent retenu par excès, la plupart du temps par crainte d'une réaction anaphylactique sévère
- Diagnostic souvent difficile lors de la phase aiguë, en particulier dans population pédiatrique
- En cas de suspicion d'allergie immédiate ou non immédiate aux BL, un bilan allergologique complet doit être réalisé
- Ce bilan doit être fait dans un délai raisonnable afin de clarifier la situation rapidement et d'éviter une utilisation excessive d'antibiotiques à large spectre

Evaluation de
l'efficacité du
traitement
Surveillance des
risques
Education du patient
Les ATB chez les
populations
particulières
Cas concrets

+ Accidents toxiques

Accidents rénaux



Attention aux
AMINOSIDES

Importance des
dosages

- Les ATB représentent environ **35%** des causes de toxicité rénale
- **AMINOSIDES** en 1^{ère} place
- Principales molécules néphrotoxiques :
 - ⊕ **AMINOSIDES +++**
 - ⊕ Vancomycine
 - ⊕ Certaines céphalosporines

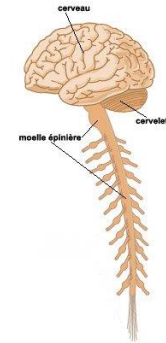
- 2/3 des IRA médicamenteuses sont liées à l'association d'au moins 2 médicaments néphrotoxiques
- Toute atteinte rénale peut être détectée précocement par l'élévation des taux résiduels de ce médicament
- **IMPORTANCE DES DOSAGES DANS LA SURVEILLANCE DU TTT**



Evaluation de l'efficacité du traitement
Surveillance des risques
Education du patient
Les ATB chez les populations particulières
Cas concrets

+ Accidents toxiques

Accidents neuro-sensoriels



■ TROUBLES DE L'AUDITION & DE L'ÉQUILIBRE

- **AMINOSIDES** ototoxiques (lésions irréversibles)
- Macrolides, vancomycine et tétracyclines ont également été impliqués dans des cas d'hypoacousie, le plus souvent réversibles

L'ototoxicité des **aminosides** est reconnue depuis longtemps
Dose-dépendante et irréversible

■ CRISES CONVULSIVES

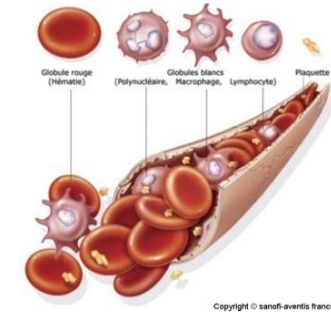
- Toutes les classes peuvent donner les troubles neurologiques
- Neurotoxicité des **BÉTALACTAMINES** caractérisée par des modifications de la conscience pouvant être associées à des crises convulsives parfois très sévères

Les **bêtalactamines** représentent la classe antibiotique avec la **toxicité neurologique la mieux décrite**
Jusqu'à crises convulsives avec coma

Evaluation de l'efficacité du traitement
Surveillance des risques
Education du patient
Les ATB chez les populations particulières
Cas concrets

+ Accidents toxiques

Accidents hématologiques



■ SULFAMIDES

- toxicité hématologiques bien connue (agranulocytose, anémie hémolytique, aplasie médullaire)

■ CHLORAMPHÉNICOL

- peut être responsable d'aplasie médullaire grave (d'où son retrait sous forme orale et injectable)

- Effets myélotoxiques des **OXAZOLIDINONES (ZYVOXID®)**, notamment pour les traitements au long cours

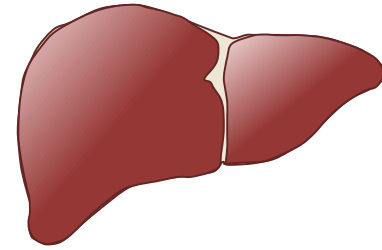


Tous les ATB peuvent occasionner des troubles hématologiques
Attention cependant aux **SULFAMIDES** et au **ZYVOXID®**

Evaluation de l'efficacité du traitement
Surveillance des risques
Education du patient
Les ATB chez les populations particulières
Cas concrets

+ Accidents toxiques

Accidents hépatiques



- Parmi les cas d'hépatotoxicité médicamenteuse
 - Antibiotiques le plus souvent incriminés
 - Jusqu'à 45,5% des cas
- Principales molécules hépatotoxiques :
 - ⊕ **AMOXICILLINE-ACIDE CLAVULANIQUE (AUGMENTIN®)**
 - ⊕ **L'ÉRYTHROMICINE (ERYTHROCINE®)**



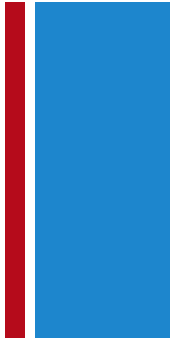
- **Hépatotoxicité médicamenteuse** doit être suspectée chez tout patient :
 - avec une **perturbation des tests hépatiques**,
 - sous traitement médicamenteux récent (durant les derniers mois)
- Responsabilité prépondérante des :
 - **ANTIBIOTIQUES**
 - AINS
 - Antiépileptiques
 - et certains médicaments de phytothérapie

Evaluation de l'efficacité du traitement
Surveillance des risques
Education du patient
Les ATB chez les populations particulières
Cas concrets



Quiz

+ Quiz



1. Les antibiotiques ont une action qui peut être :

- Bactério-macrophage
- Bactério-cytotoxique
- Bactéricide
- Bactériostatique

2. Il existe des antibiotiques avec deux types d'activité distincts : l'activité « temps-dépendante » et l'activité « concentration-dépendante »

- Vrai
- Faux

Aminosides → **ATB activité DOSE-dépendante**

Durée de traitement très brève

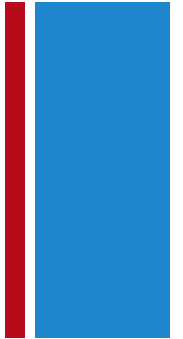
Importance d'obtenir un pic plasmatique dès la 1^{ère} dose

Bêta-lactamines → **ATB activité TEMPS-dépendante**

Maintenir le plus longtemps possible sur l'intervalle thérapeutique

Développement de l'administration en continu des ATB

+ Quiz



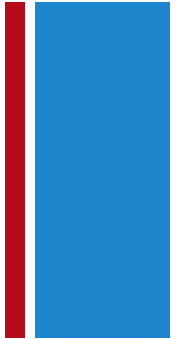
3. La résistance à un antibiotique peut être naturelle (résistance d'emblée car le germe n'appartient pas au spectre de l'ATB) ou acquise (passage d'un état sensible à un état résistant)

- Vrai
- Faux

4. Les antibiotiques peuvent agir sur les bactéries par l'inhibition de :

- La synthèse de la paroi bactérienne
- La synthèse de la membrane cytoplasmique
- La synthèse protéique
- La synthèse des acides nucléiques

+ Quiz



5. Les pénicillines et les céphalosporines font partie des B-lactamines

- Vrai
- Faux

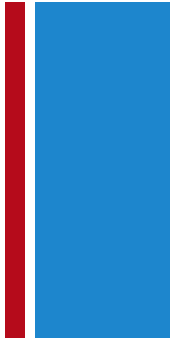
6. Les B-lactamines sont les ATB les plus utilisés

- Vrai
- Faux, ce sont les macrolides à large spectre

7. L'utilisation excessive des macrolides est responsable de résistances multiples

- Vrai
- Faux

+ Quiz



8. L'antibiotique n'a aucune action sur les virus

- Vrai
- Vrai, sauf pour les rhinites virales

9. C'est le mésusage des ATB qui est le principal facteur de résistance des bactéries

- Vrai
- Faux

10. Il faut cesser de prendre les antibiotiques dès que l'on se sent mieux

- Vrai
- Faux



**Merci pour votre
attention**

p-palassin@chu-montpellier.fr